
Handelingen met geslachtscellen en embryo's*

1.1 Inleiding

Dit signalement gaat over ingrepen in menselijke geslachtscellen en pre-implantatie embryo's, gericht op verbetering van medische hulp bij voorplanting. Als verzamelbegrip voor die ingrepen wordt wel de term 'micromanipulatie' gebruikt.

Van de vier te bespreken technieken zijn de eerste twee gericht op het mogelijk maken van selectieve overplaatsing van embryo's in de baarmoeder. Bij pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) gaat het om genetisch onderzoek bij de onbevuchte eicel of bij het embryo *in vitro* ten behoeve van paren met een individueel verhoogd risico op het krijgen van een kind met een bepaalde erfelijke ziekte of aandoening. Doel is de wensouders in staat te stellen een kind te krijgen zonder dat zij bang hoeven zijn de ziekte in kwestie door te geven aan het nageslacht. Pre-implantatie genetische screening op chromosoomafwijkingen (PGS-A) betreft routinematig onderzoek van IVF-embryo's, (primaire) gericht op vergroting van de kans op zwangerschap en vermindering van het aantal meerlingen. PGD wordt in ons land al tien jaar toegepast, zij het in een enkel centrum en in de vorm van wetenschappelijk onderzoek. Onderzoek naar de meerwaarde van PGS-A staat internationaal sterk in de belangstelling en is onlangs ook in ons land gestart. De beide andere in dit signalement beschreven technieken bevinden

* Opgesteld door dr GMWR de Wert, hoogleraar biomedische ethiek, Maastricht.

zich nog in de fase van het preklinisch onderzoek. Zij hebben als doel hulp bij voortplanting mogelijk te maken bij vrouwen en mannen die via ‘gewone’ IVF of ICSI geen kinderen kunnen krijgen. Concreet gaat het om ‘oöplasma transfer’, gericht op eicelverbetering, en ‘interspecies-transfer van spermatogonia’, waarbij een dier wordt gebruikt om menselijke zaadcellen tot rijping te brengen.

Doel van dit signalement is het in kaart brengen van normatieve vragen die de ontwikkeling van genoemde technieken oproept. De algemene discussie over de aanvaardbaarheid van medische hulp bij voortplanting via in-vitrofertilisatie (IVF) of pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) zal daarbij buiten beschouwing blijven. De in die discussie ingenomen standpunten en daarvoor aangevoerde overwegingen zijn voldoende bekend en hoeven hier niet te worden herhaald. De bespreking beperkt zich tot nieuwe technologie (of nieuwe toepassingen van bestaande technologie) en daaruit voortvloeiende normatieve vragen en dilemma’s. Omdat het deels gaat om nog theoretische mogelijkheden, heeft de bespreking een sterk anticiperend karakter. De nadruk ligt op de ethische aspecten; juridische vragen zullen slechts in de marge aan bod komen.

Steeds zal eerst een korte schets worden gegeven van de achtergrond van de techniek in kwestie, het potentiële belang ervan en de stand van de wetenschap, gevolgd door een inventariserende bespreking van de normatieve aspecten. De slotparagraaf bevat conclusies en aanbevelingen.

Aanvankelijk was de bedoeling in dit signalement nóg een mogelijke micromanipulatie-techniek te bespreken, namelijk: artificiële inductie van meiose in somatische cellen, dat wil zeggen: het ‘ombouwen’ van een (diploïde) somatische cel tot een haploïde geslachtscel¹⁻⁴. Deze techniek zou volgens sommige onderzoekers op termijn hulp bij voortplanting mogelijk kunnen maken bij vrouwen zonder eierstokken en mannen met ontbrekende spermatogenese. Zeer recent verschenen echter publicaties waarin op biologische gronden ernstige twijfel wordt geuit over het realiteitsgehalte van deze procedure^{5,6}. Navraag bij experts leerde dat dit oordeel als gegrond moet worden beschouwd.

1.2 Pre-implantatie genetische diagnostiek

IVF is wel aangeduid als een ‘open window’ voor het observeren van en interverniëren in embryo’s *in vitro*⁷. Het belangrijkste voorbeeld van een door IVF mogelijk gemaakte nieuwe ontwikkeling is pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD). Daaronder wordt verstaan: genetisch onderzoek van de onbevruichte eicel of het embryo *in vitro*, voorafgaand aan of aansluitend bij IVF of ICSI.

1.2.1 Achtergrond en stand van zaken

PGD maakt het in principe mogelijk alleen die eicellen te bevruchten, of alleen die embryo's terug te plaatsen die vrij zijn van een bepaalde ziekte of afwijking. Het belangrijkste voordeel van PGD boven prenatale diagnostiek is dat het onderzoek plaatsvindt vóór dat sprake is van zwangerschap. Idealiter is de morele en psychische problematiek van zwangerschapsafbreking hier dus niet aan de orde. Sterker nog: in individuele gevallen kan PGD helpen voorkomen dat aanstaande ouders voor een abortusbeslissing komen te staan. PGD is echter zeker geen simpel alternatief voor de reguliere prenatale diagnostiek. De noodzakelijke IVF-behandeling is voor de vrouw belastend en niet geheel zonder risico. Verder is de succeskans van IVF een beperkende factor. Voor de 'take home baby rate' na PGD⁸ komt daar nog bij dat, afhankelijk van het type overerving van de ziekte in kwestie, een kwart tot de helft van de embryo's bij voorbaat niet in aanmerking komt voor overplaatsing in de baarmoeder.

De doelgroepen van PGD zijn: normaal vruchtbare paren met een hoog risico op het krijgen van een kind met een genetische aandoening die een selectieve abortus niet acceptabel vinden of een herhaalde selectieve abortus willen voorkomen, en paren die vanwege verminderde vruchtbaarheid zijn aangewezen op hulp bij voortplanting en tevens een hoog risico hebben op het krijgen van een kind met een genetische aandoening.

Om de diagnostiek te kunnen verrichten moet, door middel van een biopsie, eerst celmateriaal worden verkregen. Er is een aantal varianten, afhankelijk van de vraag of men het onderzoek wil uitvoeren bij de nog onbevruchte eicel (pre-conceptionele genetische diagnostiek) of bij het embryo *in vitro*⁹⁻¹¹. In het eerste geval zal men alleen informatie kunnen verkrijgen over afwijkingen die via de maternale lijn worden doorgegeven. Deze variant ('polar body biopsy'*) wordt

* Bij 'polar body biopsy' wordt het te onderzoeken celmateriaal verkregen door uit de eicel het 'eerste poollichaampje' weg te nemen. Het eerste poollichaampje ontstaat als gevolg van de eerste reductiedeling als een zustercel van de eicel en degenereert bij de bevruchting. Het bevat het genetisch complement van de eicel en kan dus worden gebruikt voor een indirecte bepaling van de genetische status daarvan. Om de betrouwbaarheid van de diagnostiek te vergroten, onderzoekt men in aanvulling hierop soms ook nog het 'tweede poollichaampje', dat pas ontstaat nadat de zaadcel de eicel is binnengedrongen. Strikt genomen kan in dat geval dus niet meer van preconceptionele diagnostiek gesproken worden. Dat is van belang in verband met de discussie over de aanvaardbaarheid van PGD in het licht van de (volgens sommigen absolute, volgens anderen relatieve) beschermwaardigheid van het embryo. Degenen die invasief onderzoek bij het embryo afwijzen willen soms wel ruimte laten voor de sequentiële diagnostiek op basis van beide poollichaampjes. Zij gaan er dan vanuit dat de 'half-bevruchte eicel' nog niet te beschouwen is als een embryo. Die opvatting is discutabel en niet in overeenstemming met de in ons land gehanteerde definitie. Volgens de Memorie van Toelichting bij de Embryowet¹⁰² is sprake van een embryo als de celmembranen van de twee geslachtscellen fuseren ('samensmelting').

in de Europese centra zeer weinig toegepast⁸. De meest gebruikte methode is de zogenoemde blastomeerbiopsie. Daarbij worden ten behoeve van het onderzoek één of twee cellen (blastomeren) afgenomen van het pre-implantatie embryo in het stadium waaruit dat uit zes tot tien cellen bestaat, meestal op de derde dag na de bevruchting. Bij de laatste variant (trofoblastbiopsie) wacht men tot het embryo in het blastocyststadium is gekomen, ongeveer vijf dagen na de bevruchting. In dat stadium heeft differentiatie plaatsgevonden tussen cellen waaruit het embryo zich verder zal ontwikkelen en cellen waaruit ondermeer de placenta ontstaat (trofoblastcellen). Een deel van die laatste wordt dan als onderzoeksmateriaal gebruikt. Het voordeel ten opzichte van de zojuist genoemde blastomeerbiopsie is dat een veel groter aantal cellen kan worden afgenomen, wat de betrouwbaarheid van de diagnostiek vergroot. Bovendien blijft het 'eigenlijke embryo' onaantast. Deze methode kan pas een reëel alternatief worden als er geschikte media beschikbaar komen voor de *in vitro* kweek van embryo's tot in het blastocyststadium en als de cryopreservatie van gebiopteerde blastocysten, nodig om tijd te winnen voor de diagnostiek, verbetert¹².

Voor de diagnostiek worden twee methoden gebruikt. De zogenoemde polymerase ketting-reactie (PCR), waarbij korte DNA-sequenties in grote hoeveelheden worden aangemaakt, is geschikt voor de diagnostiek van monogene aandoeningen. De fluorescente in-situ hybridisatie (FISH), waarbij (delen van) chromosomen zichtbaar kunnen worden gemaakt, wordt gebruikt voor geslachtsbepaling (in geval van geslachtsgebonden ziekten), de diagnostiek van structurele chromosoomafwijkingen, waaronder ongebalanceerde translocaties, en voor aneuploidiescreening¹¹ (zie ook paragraaf 1.3).

De laatste jaren is het aantal centra waar PGD wordt toegepast, het aantal PGD-cycli en het aantal ziekten dat via PGD kan worden vastgesteld sterk uitgebreid⁸. Er zijn nu wereldwijd honderden kinderen geboren na toepassing van PGD, waaronder ruim 30 in Nederland. PGD vindt in ons land nog uitsluitend plaats in het academisch ziekenhuis Maastricht. Toepassingen betreffen onder meer ernstig verlopende neuromusculaire aandoeningen (spierziekte van Duchenne, myotone dystrofie en spinale musculaire atrofie), cystische fibrose, het fragile X-syndroom en de ziekte van Huntington.

Veiligheid en betrouwbaarheid

Hoewel PGD-kinderen geen hogere kans op afwijkingen lijken te hebben dan kinderen die na 'gewone' IVF zijn geboren, onderstrepen onderzoekers het belang van langdurige 'follow-up' om daarover meer zekerheid te verkrijgen¹¹.

Over de betrouwbaarheid van PGD zijn algemene uitspraken nauwelijks mogelijk. Wel staat vast dat geslachtsbepaling, zeker sinds deze plaatsvindt door middel van FISH (in plaats van PCR), zeer betrouwbaar is. Bij andere toepassingen zijn er soms onjuiste testuitslagen of interpretatieproblemen als gevolg van mozaïcisme, ‘allelic drop out’ of contaminatie door vreemd DNA*. In de afgelopen periode is een scala van maatregelen ingevoerd om de kans daarop te beperken. Punt van discussie is of men standaard twee cellen (blastomeren) van het vroege embryo zou moeten analyseren in plaats van slechts één^{12,13}. Analyse van twee cellen verbetert de betrouwbaarheid van de diagnostiek aanmerkelijk, maar het wegnemen ervan zou de levensvatbaarheid van het embryo kunnen aantasten en mogelijk ook gepaard gaan met een groter veiligheidsrisico voor het te verwekken kind¹⁴. Wellicht kan vergelijkend onderzoek meer licht werpen op de hierover bestaande onzekerheid¹⁰. Zo lang over de betrouwbaarheid van de diagnostiek nog twijfel bestaat, krijgen de paren in kwestie het advies om ter bevestiging van de uitslag van PGD prenatale diagnostiek te laten doen. Overigens volgen zij dat advies vaak niet op, uit angst de zo moeizaam verkregen zwangerschap via een door dat onderzoek opgewekte miskraam alsnog te verliezen¹³.

1.2.2 *Normatieve aspecten*

De morele aanvaardbaarheid van (vooral postconceptionele) PGD is niet onomstreden. Belangrijke aspecten in deze discussie zijn onder meer: de morele status van het pre-implantatie embryo, de betekenis die het aanbod van PGD (en prenataal onderzoek in het algemeen) zou kunnen hebben voor de positie van gehandicapten in de samenleving, en bezorgdheid voor een ‘hellend vlak’ in de richting van ongewenste vormen van embryoselectie en kiembaanmodificatie. Hoewel die discussie zeker niet als afgesloten kan worden beschouwd, bestaat internationaal en ook in ons land de breed gedeelde overtuiging dat PGD, net als de reguliere prenatale diagnostiek, onder voorwaarden aanvaardbaar en toelaatbaar is¹⁵. Een aantal van die voorwaarden is vanzelfsprekend, namelijk de voorafgaande toetsing van onderzoeksprotocollen (in ons land door de Embryowet toegewezen aan de CCMO), counseling van de wensouders, en het vereiste van geïnformeerde toestemming. Daarnaast is het noodzakelijk dat lange-termijn ‘follow-

* Bij mozaïcisme zijn de afzonderlijke blastomeren niet representatief voor het embryo als geheel. Analyse van twee cellen in plaats van één kan helpen voorkomen dat dit verschijnsel leidt tot fout-negatieve testuitslagen. Men spreekt van ‘allelic drop out’ (ADO) als één van de ouderlijke allelen in de analyse wordt gemist. Maatregelen om te achterhalen of sprake is van ADO zijn vooral de analyse van twee cellen en de toevoeging van flankerende markers. Het risico van contaminatie met ‘vreemd’ DNA (bij PCR) tracht men te minimaliseren door toepassing van ICSI in plaats van IVF en door het gebruik van een aparte laboratoriumruimte.

up' plaatsvindt van na PGD geboren kinderen¹⁵. Minder vanzelfsprekend is nog de breedte van het toepassingsgebied van PGD en de vraag hoe met specifieke, in de praktijk gesignaleerde, dilemma's moet worden omgegaan. Daarbij gaat het onder meer om mogelijke spanning tussen het beginsel van respect voor de autonomie van de wensouders en de verantwoordelijkheid van de hulpverlener om rekening te houden met de belangen van het mede door zijn of haar tussenkomst te verwekken kind. Die laatste overweging markeert een in moreel opzicht belangrijk punt van verschil tussen PGD en prenatale diagnostiek: de medeverantwoordelijkheid van de hulpverlener voor het ontstaan van de zwangerschap.

Toepassingen binnen het medische model

Volgens het nieuwe 'Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing' geldt als uitgangspunt voor de indicatiestelling "dat de wensouders een individueel verhoogd risico hebben op een kind met een ernstige genetische aandoening of ziekte"¹⁵. Daarmee komen, zoals onder meer de Gezondheidsraad eerder had bepleit⁹, de indicaties voor (onderzoek op het gebied van) PGD overeen met die voor prenatale diagnostiek, met uitzondering van de indicatie 'maternale leeftijd'. Hoe dit uitgangspunt moet worden geoperationaliseerd, laat de overheid aan de betrokken medische beroepsgroepen. In ieder geval is duidelijk dat de formulering in het planningsbesluit geen ruimte laat voor mogelijke toepassingen om andere redenen dan de kans op een aandoening of een ziekte bij het te verwekken kind. PGD mag alleen als de gezondheid van dat kind in het geding is. Hieronder volgt een niet als uitputtend bedoeld overzicht van vragen die rijzen rondom de toepassing van PGD binnen het aldus afgegrensde 'medische model'.

Ernst als criterium?

De aangehaalde formulering in het planningsbesluit bevat de eis dat sprake moet zijn van een 'ernstige aandoening of ziekte'. De suggestie om te komen tot een door de overheid op te leggen inperking van het indicatiegebied op basis van een restrictieve lijst van aandoeningen die 'ernstig genoeg' zijn om prenataal onderzoek (en dan dus ook PGD) te rechtvaardigen is steeds als onuitvoerbaar en onwenselijk van de hand gewezen^{16,17}. Onvermijdelijk is, dat zich in de praktijk lastige afwegingen kunnen voordoen. De betrokken beroepsgroepen hanteren daarbij als uitgangspunt dat de ervaring van de adviesvragers met de aandoening in kwestie een belangrijke rol dient te spelen bij de besluitvorming. Een interessante casus is de mogelijke toepassing van PGD ter voorkoming van het doorge-

ven van erfelijke mannelijke infertiliteit aan het nageslacht, ten behoeve van een paar dat vanwege die afwijking zelf op medische hulp bij voortplanting is aangewezen^{13,19}. De procedure zou bestaan uit selectie op geslacht gevolgd door overplaatsing in de baarmoeder van uitsluitend vrouwelijke embryo's.

Dominant erfelijke, onbehandelbare, later in het leven optredende ziekten

In de praktijk wordt regelmatig gevraagd om PGD van dominant erfelijke, onbehandelbare, later in het leven optredende ziekten, zoals de ziekte van Huntington (HD). Van recente datum is PGD van de zeldzame, autosomaal dominant erfelijke vorm van de ziekte van Alzheimer (AD), die zich vanaf het dertigste levensjaar kan manifesteren²⁰. PGD – en trouwens ook prenatale diagnostiek – van later in het leven optredende ziekten is omstreden omdat een kind met de desbetreffende aanleg de ziekte tenminste nog enkele decennia niet zal krijgen²¹. In het geval van ziekten als HD en 'early-onset' AD valt daartegen in te brengen dat het gaat om zeer ernstige onbehandelbare aandoeningen, dat kinderen van ouders van wie één van beiden die aanleg heeft, een kans van 50% hebben die te erven en dat het hebben van de aanleg vrijwel zeker betekent dat men de ziekte in kwestie daadwerkelijk krijgt.

Bij PGD in deze context rijst wel de vraag of de voortplantingsarts niet van medische hulp bij het tot stand brengen van zwangerschap zou mogen of moeten afzien als er een groot risico is dat een van beide wensouders op korte of middellange termijn door HD of 'early-onset' AD wordt getroffen²²⁻²⁴. Algemeen wordt aanvaard dat de eigen verantwoordelijkheid van de arts zich ook uitstrekt tot de psychosociale belangen van het mede door zijn hulp verwekte kind. Over de operationalisering van deze verantwoordelijkheid bestaat echter geen consensus²⁵⁻²⁷. Wellicht kan het best per geval worden beslist, rekening houdend met onder meer de draagkracht van de andere ouder, de kans dat de drager op korte termijn de ziekte krijgt, en de kans dat zich dan bij de patiënt ernstige gedragsproblemen zullen voordoen²³.

Een belangrijk aandachtspunt is verder de mogelijkheid dat het paar al eerder kinderen heeft gekregen aan wier bestaan geen op de desbetreffende aandoening gerichte selectie (via PGD of reguliere prenatale diagnostiek) is voorafgegaan. Er ontstaat dan een verschil tussen kinderen in het gezin die 50% kans hebben de ziekte te krijgen en kinderen met een normaal vooruitzicht op een gezond bestaan. Gewezen is op de mogelijke gevolgen die dat kan hebben voor de relaties binnen het gezin, zowel tussen de kinderen onderling als tussen ouders en kinderen²⁸. Is het verantwoord een dergelijk verschil te laten ontstaan? Zou men omgekeerd, dus in de situatie waarin het eerste kind via IVF/PGD of na prenatale

diagnostiek ter wereld is gekomen, er bij het paar mogen aandringen dat zij eventuele volgende kinderen ook langs die weg zullen verwekken?

Ten slotte roept PGD bij de hier bedoelde ziekten de vraag op hoe men tegemoet kan komen aan een verzoek van een wensouder om niet te hoeven verneemen of hij of zij zelf drager is van het ziekmakende gen. Inmiddels zijn daarvoor twee nieuwe teststrategieën geïntroduceerd, ‘exclusie PGD’ en ‘non-disclosure PGD’, die elk specifieke ethische implicaties hebben. Die strategieën hebben gemeen dat zij paren de mogelijkheid bieden te voorkómen dat zij de mutatie aan het nageslacht doorgeven, echter zonder dat de wensouders bekend raken met de dragerschapstatus van de ouder ‘at risk’. Het verschil is dat men bij de eerste strategie de *scope* van het onderzoek zodanig beperkt dat de niet-gewenste informatie niet beschikbaar komt, terwijl dat bij de tweede mogelijk wel gebeurt, maar men de betrokkenen, op hun verzoek, niet op de hoogte stelt.

Exclusie PGD houdt in dat wordt afgezien van gericht onderzoek naar de aanwezigheid van de mutatie bij de embryo’s; men kijkt alleen welke met zekerheid ‘niet-drager’ zijn. Voor de overige embryo’s moet dan worden uitgegaan van een kans op dragerschap van 50%^{12,29}. Die laatste worden niet voor overplaatsing in de baarmoeder geselecteerd. Critici wijzen deze strategie af omdat daarbij van te voren vaststaat dat embryo’s niet in aanmerking komen voor overplaatsing in de baarmoeder, terwijl ze 50% kans hebben geen drager te zijn. De ethische evaluatie van deze toepassing omvat ook de vraag of het aanvaardbaar is een kostbare, belastende en niet geheel risicoloze IVF/PGD-behandeling uit te voeren – en collectief te financieren – in een situatie waarin het door de wensouder ‘at risk’ afgewezen onderzoek naar diens eigen dragerschapstatus zou kunnen uitwijzen dat daarvoor geen reden is²².

Bij *non-disclosure* PGD wordt onderzoek op dragerschap bij de embryo’s (en zo nodig ook bij de wensouder ‘at risk’) verricht zonder dat de betrokkenen worden ingelicht over de uitslag of informatie krijgen waaruit zij die zouden kunnen afleiden^{31,32}. Het voordeel van deze procedure is dat er geen embryo’s van overplaatsing worden uitgesloten die de genmutatie niet dragen, zoals bij de eerder besproken methode. Het is echter de vraag of in de praktijk van *non-disclosure* PGD het ‘recht op niet weten’ effectief kan worden beschermd – en tegen welke prijs^{19,30}. Eén van de problemen is dat men, wanneer men weet dat iemand (waarschijnlijk) geen drager is, dit niet aan betrokkene mag mededelen, omdat dit onbedoeld een schending oplevert van het recht op niet weten van *andere* hulpvragers die een dergelijke geruststellende mededeling niet ontvangen. De vraag is vervolgens of het verantwoord is dat men dan toch een (belas-

tende, riskante en kostbare) IVF/PGD-behandeling blijft aanbieden, en zo ja, hoe vaak?

Multifactoriële ziekten

De ‘Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Indicaties en Machtigingen’ bepaalt dat prenataal DNA-onderzoek (behalve voor mitochondriale ziekten) in ons land slechts beschikbaar is indien er een verhoogd risico is op autosomaal dominant erfelijke, autosomaal recessief erfelijke, en X-gebonden aandoeningen³³. Dit betekent dat er geen of weinig ruimte is voor prenatale DNA-diagnostiek van multifactoriële aandoeningen. In de lijn van de bepleite globale overeenstemming tussen de indicatiegebieden voor PGD en de reguliere prenatale diagnostiek zou dit zelfde moeten gelden voor PGD. Toch valt de vraag te stellen of een algehele afwijzing verdedigbaar is. Veel zal afhangen van de grootte van de kans dat een kind met een genetische vatbaarheid voor een bepaalde ziekte die aandoening ook inderdaad krijgt, de leeftijd waarop die ziekte zich naar verwachting voor het eerst zal manifesteren en de beschikbaarheid van (effectieve, niet-belastende) behandelingsmogelijkheden^{19,34}. Van belang voor de discussie lijkt vooral de subcategorie van ‘monogene varianten van multifactoriële ziekten’, aandoeningen waarvoor geldt dat dragerschap gepaard gaat met een heel hoge kans op het krijgen van de ziekte. Een voorbeeld is erfelijke borst- en eierstokkanker, die in een aantal gevallen wordt veroorzaakt door mutaties in zogenoemde BRCA-genen. Hoewel de aandacht thans sterk is gericht op prenatale diagnostiek en PGD van de aanleg voor deze specifieke ziekte, is een verbreding van de discussie over het testen van foetussen en embryo’s op (monogene varianten van) multifactoriële ziekten wenselijk³⁵⁻³⁷.

Multiplex genetic testing

In de literatuur gaat men er soms als vanzelfsprekend van uit dat het mogelijk zal worden bij de eicel of het embryo alle genen of genproducten tegelijk te onderzoeken³⁸. Of die verwachting uitkomt valt nog te bezien. Al is enige scepsis met betrekking tot dit scenario op zijn plaats, zeker lijkt wel dat het beschikbaar komen van de technologie van DNA-chips er toe zal leiden dat brede multiplex genetic testing (MGT) in de context van PGD mogelijk wordt. Behalve naar de ziekte op de overdracht waarvan bij het paar in kwestie een verhoogd individueel risico bestaat (de indicatie voor PGD), zou men dan tegelijk – aanvullend – onderzoek kunnen doen naar diverse andere erfelijke aandoeningen. Daarmee ontstaat een gecombineerd aanbod van diagnostiek en screening en rijst een aantal lastige ethische vragen¹⁹. Kan bij MGT wel worden voldaan aan het vereiste

van adequate *pretest counseling* en *informed consent*, zeker als het aanbod gelijktijdig onderzoek zou omvatten naar ook wat betreft hun consequenties voor de betrokkenen zeer uitlopende erfelijke condities? Hoe zal daarbij gestalte gegeven kunnen worden aan het 'recht op niet weten', zowel van de wensouders, als van het gescreende kind? Verder dreigt hier een onoplosbaar beslissingsprobleem bij de embryoselectie. Naarmate het onderzoek zich over meer condities uitstrekt zal de kans nog embryo's te kunnen terugplaatsen waarbij géén afwijking is gevonden, steeds kleiner worden. In de praktijk zou dat kunnen betekenen dat ouders voor een onmogelijke afweging komen te staan: "u kunt kiezen tussen een embryo met een geslachtschromosomale aandoening, een embryo met verhoogde kans op erfelijke cardiovasculaire ziekten, of een embryo met de aanleg voor de veelvoorkomende 'late-onset' vorm van de ziekte van Alzheimer".

Afscheid van het medische model?

In de literatuur gaan hier en daar stemmen op om bij de toepassing van PGD het bovengenoemde, in de aangehaalde regelgeving (planningsbesluit) veronderstelde, medische model los te laten, of althans uitzonderingen daarop toe te staan. Wat de discussie daarover verwarrend maakt, is de suggestie dat men dan direct zou uitkomen bij wat wordt aangeduid met termen als 'het designer kind' of 'het designer model'¹⁰⁴. Die termen worden daarbij vaak weinig precies gebruikt. Bij nadere beschouwing omvatten ze ook toepassingen van PGD waarbij het er helemaal niet om gaat de wensouders in staat te stellen nageslacht te krijgen dat zoveel mogelijk beantwoordt aan hun idee van 'het perfecte kind'³⁹.

Een eerste stap buiten het medische model wordt gezet als, bij toepassing van PGD om medische redenen, ruimte wordt gemaakt voor additionele selectie van embryo's op grond van erfelijke eigenschappen die niet van belang zijn voor de gezondheid van het te verwekken kind. In de bespreking hieronder komen eerst enkele voorbeelden van zulke additionele selectie aan bod. Daarna volgen toepassingen die als zodanig buiten het medische model vallen, of daarmee op gespannen voet staan.

Additionele selectie op geslacht

De Embryowet verbiedt geslachtskeuze (in de literatuur vaak aangeduid als 'sekseselectie') anders dan ter voorkoming van ernstige geslachtsgebonden ziekten⁴⁰. Geslachtskeuze om niet-medische redenen is echter nog steeds onderwerp van ethische analyse en debat. Daarbij wordt, althans in ons land, niet bepleit ruimte te maken voor het starten van een IVF/PGD-behandeling met als doel geslachts-

keuze om niet-medische redenen. Wel is de vraag aan de orde of in de context van om medische redenen uitgevoerde PGD additionele selectie op geslacht aanvaardbaar zou kunnen zijn en zo ja, onder welke voorwaarden. In zijn advies uit 1995 maakte de Gezondheidsraad onderscheid tussen de situatie waarin het geslacht bekend is en zonder nadere verrichtingen kan worden 'meegenomen' in de selectie die toch al aan de overplaatsing in de baarmoeder voorafgaat, en de situatie waarin daarvoor aanvullende geslachtsdiagnostiek nodig zou zijn. In het eerste geval wordt van de arts weinig meer gevraagd dan de keuze van de ouders te respecteren. De arts mag daarin dan, zo oordeelde de commissie, meegaan^{9,41}. Anders ligt het wanneer een afzonderlijke verrichting (hoe klein ook) noodzakelijk is, zonder dat daarvoor een medische reden bestaat. In dat geval vond de commissie dat van de arts "een uiterst terughoudende opstelling" mag worden verwacht. Een vergelijkbaar standpunt is ingenomen door de American Society of Reproductive Medicine⁴². Overigens komt bij de meeste toepassingen van PGD niet vanzelf ook informatie beschikbaar over het geslacht. Dat is alleen het geval als een geslachtsgebonden aandoening 'doelwitsiekte' is, of als (bij toepassing van FISH) X- en Y-probes worden gebruikt om de uitslag te controleren.

Om te beginnen rijst hier de vraag of de formulering van het verbod in de Embryowet ("het is verboden handelingen met geslachtscellen en embryo's te verrichten met het oogmerk het geslacht van het toekomstige kind te kunnen kiezen") wel of niet ruimte laat voor additionele selectie op geslacht in de situatie waarin daarvoor geen aanvullende diagnostiek nodig zou zijn. Zo nee, is het verbod dan wellicht te ver doorgesloten? Zo ja, zou additionele selectie dan wel of niet beperkt moeten blijven tot gevallen waarin ouders reeds één of meer kinderen hebben van een bepaald geslacht en een 'mixed family' prefereren?

Indien additionele selectie op geslacht, ook in het licht van de Embryowet, verdedigbaar is, lijken verder de volgende preciseringen aangewezen. Ten eerste: de ruimte voor die bijkomende selectie mag de reguliere medisch-embryologische selectiecriteria niet doorkruisen, maar slechts aanvullen. Ten tweede: het starten van een nieuwe IVF-cyclus als er nog voor overplaatsing geschikte (al dan niet ingevroren) embryo's beschikbaar zijn van het geslacht dat niet de voorkeur van de ouders heeft, is in ieder geval in strijd met de geest van de boven geformuleerde voorwaarde dat 'geen nadere verrichtingen' nodig zijn.

Additionele selectie op niet-dragerschap van recessief erfelijke ziekte

Dragers van een recessief overervende mutatie krijgen de desbetreffende ziekte in de regel zelf niet, maar kunnen die wel aan het nageslacht doorgeven. Hoewel de gezondheid van het te verwekken kind dan dus zelf geen reden is om drager-

embryo's van overplaatsing uit te sluiten, vragen de wensouders daar soms toch om. Het argument voor die bijkomende selectie is dat zij hun kinderen de complexe keuzen inzake de voortplanting waarvoor zij zelf gesteld zijn, willen besparen. Dit speelt vooral bij *geslachtsgebonden* recessief erfelijke ziekten, omdat de draagsters daarvan een zeer hoog risico hebben op het krijgen van een aangedane zoon. De kwestie zal zich vaker gaan voordoen, nu bij PGD van dergelijke aandoeningen de selectie op geslacht ('geslachtskeuze om medische redenen') in toenemende mate wordt vervangen door een op de aandoening zelf gerichte mutatie-analyse^{11,13}. Bij bepaalde geslachtsgebonden ziekten (waaronder de spierdystrofie van Duchenne en het fragiele X syndroom) kunnen overigens ook de draagsters symptomen vertonen. In de bespreking hieronder blijft die situatie buiten beschouwing. Eventuele additionele selectie op niet-dragerschap valt dan immers te verantwoorden binnen het medische model.

Men kan besluiten dragerembryo's gewoon over te plaatsen, niet over te plaatsen, of bij voorkeur niet over te plaatsen. Dat laatste wil zeggen dat men drager-embryo's alleen dan in de baarmoeder overplaatst als er geen niet-dragers (meer) beschikbaar zijn^{9,19,43}. Sommigen menen dat, als men de keuze heeft, niet-dragers voorrang moeten krijgen boven drager-embryo's³⁰. Een probleem van deze opvatting is dat men bij de selectie in ieder geval ook rekening zal willen houden met de morfologie als indicatie van de levensvatbaarheid van de embryo's. Wat als de wensouders de overplaatsing van drager-embryo's afwijzen en vragen om een nieuwe IVF/PGD cyclus? Het honoreren van dat verzoek zou overwogen kunnen worden als het gaat om geslachtsgebonden ziekten. Aansluitend rijst onmiddellijk een nieuwe vraag: wat als een paar, waarvan de man lijdt aan een geslachtsgebonden ziekte, bijvoorbeeld hemofilie, vraagt om het starten van een IVF/PGD-behandeling met de bedoeling alleen mannelijke embryo's te laten terugplaatsen, omdat alle zoons gezonde niet-dragers zullen zijn en alle dochters gezonde draagsters? Mag de arts dit verzoek inwilligen? Hoe het antwoord ook luidt, deze laatste casus maakt in ieder geval duidelijk dat, in de context van PGD, het onderscheid tussen medische en niet-medische redenen voor geslachtskeuze niet altijd even scherp is.

PGD met het oog op HLA-typing

In de afgelopen jaren is in de media veel aandacht besteed aan de toepassing (in enkele buitenlandse centra) van PGD om ouders te helpen een kind krijgen met het juiste HLA-type om uit het navelstrengbloed stamcellen te kunnen 'doneren' ten behoeve van de behandeling van een eerder geboren ernstig ziek broertje of zusje. Als dat een erfelijke ziekte betreft, is er een binnen het medische model

gelegen reden voor een IVF/PGD-behandeling: de gezondheid van het te verwekken kind zelf is immers in het geding. De met het oog op het verkrijgen van geschikt transplantatiemateriaal uit te voeren HLA-typering heeft in dat geval het karakter van ‘additionele selectie’. Heeft het eerder geboren kind een niet-erfelijke aandoening, dan zou het, om aan de wens van ouders tegemoet te komen, noodzakelijk zijn specifiek voor dat doel een IVF/PGD-behandeling te starten. In beide gevallen geldt dat de HLA-typering niet wordt uitgevoerd met het oog op de gezondheid van het te verwekken kind zelf en dus valt buiten het in het planningsbesluit gehanteerde medische model. In ruimere zin blijft echter wel een verband met dat model bestaan, aangezien deze toepassing, additioneel of niet, er op is gericht de (levensreddende) behandeling mogelijk te maken van een ander kind in het gezin⁴⁴.

Voor de bedoelde procedure bestaat ook in ons land belangstelling: de Werkgroep PGD van het academisch ziekenhuis Maastricht werd al enkele keren benaderd met het verzoek om HLA-typering in het kader van PGD. Het recente Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing laat daarvoor echter geen ruimte: “PGD met als reden het toekomstige kind te laten dienen als donor voor een ander kind kan niet aanvaardbaar worden geacht en dient derhalve in het protocol te worden uitgesloten”¹⁵. De ethische literatuur is minder stellig. Aan de ene kant stuit de hier bedoelde toepassing op kritiek⁴⁵. Bezwaren gericht tegen de procedure als zodanig hebben betrekking op het vermeende instrumenteel gebruik van het kind en het welbewuste verlies van embryo’s die niet het gewenste HLA-type hebben. Ook wordt gewezen op mogelijke psychosociale risico’s voor zowel de ouders als het ‘donor’-kind en op het gevaar van een ‘hellend vlak’ in de richting van wat hierboven het ‘designer-model’ is genoemd. Aan de andere kant wordt verdedigd dat de procedure geenszins betekent dat het kind *louter* als middel wordt behandeld, dat het teloor laten gaan van gezonde embryo’s geen disproportionele prijs is voor de poging het leven van een kind te redden en in andere contexten – denk aan het ontstaan van restembryo’s bij IVF en aan het gebruik van het spiraaltje als voorbehoedmiddel – niet op maatschappelijke weerstand stuit, dat de psychosociale risico’s door adequate counseling kunnen worden beperkt, en ten slotte dat deze toepassing, gelet op het motief van de ouders, weinig te maken heeft met de gewraakte ‘designer-baby’^{19,44,46-49}.

Nadere discussie is nodig over de vraag of en, zo ja, onder welke voorwaarden PGD/HLA-typering verantwoord zou kunnen zijn. Een van de daarbij te betrekken aspecten is de geringe succeskans van de procedure. Zelfs als men

alléén op HLA-type selecteert (bij het zoeken van een geschikte ‘donor’ voor een kind met een niet-erfelijke aandoening), valt 75% van de embryo’s af.

Dysgenetische toepassingen van PGD

Sommige wensouders met een erfelijke, niet-syndromale vorm van doofheid hebben een voorkeur voor het krijgen van een doof kind⁵⁰. Het is denkbaar dat zij PGD zouden willen gebruiken om embryo’s te selecteren met de aanleg voor doofheid. In een beperkt aantal gevallen zou dat technisch mogelijk zijn. De vraag rijst of het ook aanvaardbaar is. Niet alleen zou daarmee het medische model worden verlaten, de gerichte poging een doof kind te krijgen staat daar zelfs diametraal tegenover. Voorstanders ontkennen dat laatste. Zij betogen, in de lijn van de zogenoemde ‘Deaf Pride’ beweging, dat doofheid géén handicap is, maar een gewone variatie. Respect voor autonomie zou vervolgens betekenen dat de voorkeur van de wensouders moet worden gerespecteerd, in overeenstemming met het uitgangspunt van niet-directiviteit⁵¹⁻⁵³. Daartegenover kan worden onderstreept dat doofheid wel degelijk een handicap is, en dat artsen niet mogen meewerken aan het gericht verwekken van een gehandicapt of ziek kind^{19,30}. Dezelfde discussie is onder meer aan de orde bij PGD gericht op het verwekken van kinderen met achondroplasia: een vorm van erfelijke dwerggroei. Als (ook) de vrouw is aangedaan, zou men in dat geval overigens rekening moeten houden met specifieke gynaecologische problemen en beperkingen⁵⁴.

PGD en het ‘perfecte’ kind

Het idee dat PGD gebruikt kan worden om in ieder opzicht ‘perfecte’ kinderen op de wereld te zetten speelt een belangrijke rol in het debat. Gelet op de complexe genetische achtergrond van de diverse gewenste eigenschappen (waaronder persoonlijkheidskenmerken) hoort dat idee geheel en al tot het rijk der science fiction. Alleen al het aantal embryo’s dat nodig zou zijn om er één te selecteren dat aan alle eisen zou voldoen, is gigantisch en staat toepassing in de werkelijkheid in de weg⁵⁵. Of dat ook betekent dat minder ambitieuze varianten van het ‘designer model’ simpelweg geen *issue* zijn, is echter nog maar de vraag. Het standpunt dat de belasting van IVF, de beperkte succeskans en de beschikbaarheid van een slechts beperkt aantal embryo’s een effectieve dam zou opwerpen tegen IVF/PGD ‘om triviale redenen’⁴⁶ gaat geheel voorbij aan de dynamiek van de gentechnologie en de voortplantingsgeneeskunde⁴⁴. Ervan uitgaande dat op termijn *in vitro* rijping van eicellen (IVM) mogelijk wordt, waardoor voor IVF niet langer een belastende hormoonbehandeling nodig is en bovendien grotere aantallen IVF-embryo’s verkregen kunnen worden, en verder dat de diagnos-

tische mogelijkheden op het niveau van de enkele cel verder zullen toenemen, kan PGD om te selecteren op althans *partiële* begaafdheid niet bij voorbaat als irreëel worden afgedaan. De mogelijkheid te selecteren op ‘major genes’ die predisponeren voor topsport (‘atletische genotypes’) wordt door sommige deskundigen als een op termijn realistische optie genoemd⁵⁶. Sommige auteurs zien dat als schrikbeeld; anderen stellen met een verwijzing naar het beginsel van respect voor reproductieve autonomie dat aanstaande ouders in beginsel zelf moeten kunnen kiezen welke kenmerken en eigenschappen hun toekomstige kinderen zullen hebben⁵⁷. Ook al zullen de mogelijkheden tot het selecteren van embryo’s op ‘bijzondere kwaliteiten’ waarschijnlijk zeer beperkt blijven, er is wel degelijk reden voor een anticiperende ethische analyse.

Conflicten: wie beslist?

Vaak wordt gesteld dat PGD vergeleken met de reguliere prenatale diagnostiek geen nieuwe of specifieke morele vragen oproept³⁷. Zoals uit onderstaande bespreking blijkt, is dat onjuist.

Bij de reguliere prenatale diagnostiek staat de norm van respect voor autonomie centraal. Als voor dergelijk onderzoek een indicatie bestaat, moeten de aanstaande ouders, zonder enige druk van de kant van de arts, in vrijheid kunnen beslissen of zij daar gebruik van maken. Mocht blijken dat de uitslag ongunstig is, dan moeten zij eveneens in vrijheid kunnen beslissen welke consequentie zij hieraan verbinden: wel of geen afbreking van de zwangerschap? Analoog redenerend zou deze norm, vertaald naar PGD, betekenen dat artsen ten overstaan van wensouders ‘at risk’ nooit mogen aansturen op PGD, en dat de beslissing inzake de overplaatsing van onderzochte embryo’s te allen tijde aan het paar toekomt, wat de uitslag van het onderzoek ook moge zijn.

Dat is echter niet overal de praktijk. Als wensouders een sterk verhoogd risico hebben op het krijgen van een gehandicapt kind, bieden sommige buitenlandse centra in bepaalde gevallen alleen hulp bij voortplanting aan als de wensouders instemmen met toepassing van PGD⁵⁸. Omdat eventuele weigering gevolgen kan hebben voor de toegang tot IVE, komt hier het uitgangspunt van vrijwillige toestemming onder druk te staan. Critici vinden dat een dergelijk ‘dwingend’ aanbod van PGD op gespannen voet staat met het principe van de niet-directiviteit van de erfelijkheidsvoorlichting en zien het bovendien als een inbreuk op het recht op voortplanting. Het is de vraag of daarbij voldoende is verdisconteerd dat de positie van de arts bij PGD een andere is dan bij prenatale diagnostiek. PGD vindt plaats in de context van medisch geassisteerde voort-

planting. Onder meer door de Gezondheidsraad is benadrukt dat de arts die zich daarmee bezig houdt, een dubbele verantwoordelijkheid heeft: zowel ten opzichte van het paar dat vraagt om hulp bij voortplanting, als ten opzichte van het langs die weg te verwekken kind^{9,59}. Dit betekent onder meer dat hij of zij niet voorbij mag gaan aan genetische risico's voor de gezondheid van het kind, en dat onder omstandigheden, gelet op de grootte en de aard van dat risico, het stellen van een contra-indicatie of het bieden van slechts voorwaardelijke hulp bij voortplanting verantwoord kan zijn. De eigenlijke vraag is zo gezien niet *of* een dwingend aanbod van PGD aan paren met een hoog genetische risico aanvaardbaar en toelaatbaar is, maar *wanneer* dit aanvaardbaar of mogelijk zelfs aangewezen is¹⁹. Een nadere analyse is van belang, waarbij enerzijds de eigen verantwoordelijkheid van de arts serieus wordt genomen en anderzijds wordt gewaakt voor een disproportionele inperking van de vrije toegang tot hulp bij voortplanting (voor mensen met een indicatie). Van de centra mag men in ieder geval verwachten dat hun beleid op dit punt transparant en niet-arbitrair is.

De genoemde 'dubbele' verantwoordelijkheid van de arts heeft ook gevolgen voor de keuzesituaties die kunnen ontstaan bij de embryoselectie ('transferbeleid'). Spanningen tussen de arts en de wensouders kunnen zich voordoen als PGD niet informatief is, bijvoorbeeld omdat de diagnostiek is mislukt, of wanneer in verband met het risico op geslachtsgebonden ziekten een geslachtsbepaling is verricht en er uitsluitend mannelijke embryo's aanwezig blijken te zijn³⁰. Ook hier is er behoefte aan discussie over te hanteren criteria. Het transferbeleid moet bij de informed consentprocedure voorafgaand aan het onderzoek expliciet aan de orde komen.

1.3 Pre-implantatie genetische screening op aneuploidie (PGS-A)

Relatief nieuw is het voorstel om de bij IVF verkregen eicellen of embryo's routinematig te onderzoeken op bepaalde chromosoomafwijkingen ('aneuploidie'). Door eicellen met zo'n chromosoomafwijking niet te bevruchten en afwijkende embryo's niet terug te plaatsen, hoopt men vooral de kans dat de IVF behandeling leidt tot een succesvolle zwangerschap te vergroten, bij een gelijktijdige vermindering van het aantal meerlingen. Bij dit chromosoomonderzoek worden dezelfde technieken voor de celafname en de beoordeling (FISH) gebruikt als bij PGD, maar gelet op het routinematige karakter van het onderzoek is hier sprake van screening en niet van diagnostiek. De sinds kort voor dit chromosoomonderzoek in zwang geraakte term 'PGD-aneuploidie screening' (PGD-AS) is in dat

opzicht dubbelzinnig⁸. Het is duidelijker te spreken van ‘pre-implantatie genetische screening op aneuploidie’ (PGS-A).

1.3.1 *Achtergrond en stand van zaken*

Screening gericht op de selectie van de meest kansrijke embryo's voor de overplaatsing in de baarmoeder is een vast onderdeel van IVF. Tot voor kort werd daarbij alleen gekeken naar het aantal pronucleï, de morfologie en de delingsnelheid. Maar een garantie voor een kwalitatief goed embryo geven die criteria niet: vaak zijn er desondanks chromosoomafwijkingen⁶⁰. Die komen vaker voor naarmate de vrouw ouder is. Volgens onderzoek met de FISH techniek (waarbij een beperkt aantal probes werd gebruikt) zou 41-70% van de IVF-embryo's chromosoomafwijkingen hebben^{61,62}. Het gaat daarbij om aneuploidie, mozaïcisme en ‘chaotische’ embryo's*.

Behalve als het een trisomie van de geslachtschromosomen (XYY, XXY) betreft, is er een sterke natuurlijke barrière tegen innesteling van aneuploïde embryo's. Overplaatsing van dergelijke embryo's in de baarmoeder leidt doorgaans niet tot innesteling. Gebeurt dat wel, dan volgt vaak zwangerschapsverlies¹⁰³. De meeste aneuploïdieën zijn niet met het leven verenigbaar. Tegen deze achtergrond is het idee ontstaan van PGS-A. Men hoopt op die manier niet alleen de succeskans van IVF te vergroten, maar ook het aantal meerlingzwangerschappen terug te dringen. De selectie van embryo's met een relatief grote implantatiekans zou het in principe mogelijk maken af te zien van overplaatsing van meer dan één embryo, zonder dat de kans op succes van de IVF-behandeling daardoor wordt verkleind. In de literatuur worden als belangrijkste doelgroepen voor PGS-A genoemd:

- subfertiele vrouwen ouder dan 36 jaar
- vrouwen bij wie een aantal keren embryo's zijn overgeplaatst zonder dat dit tot een zwangerschap heeft geleid, of die herhaalde miskramen hebben gehad zonder aanwijsbare (immunologische, endocrinologische of anatomische) oorzaak.

In die laatste situatie zou men kunnen spreken van toepassing in het grensgebied tussen screening en diagnostiek.

* Bij aneuploidie is sprake van een afwijkend aantal chromosomen in de cellen. Een chromosoom dat in de lichaamscellen in tweevoud behoort voor te komen is dan in enkelvoud (monosomie) of drievoud aanwezig (trisomie). Een bekend voorbeeld van het laatste is de trisomie van chromosoom 21: het syndroom van Down. Bij mozaïcisme zijn na de bevruchting twee cellijnen ontstaan, één met normale cellen, de andere met aneuploïde cellen. Als iedere cel een andere chromosomale constitutie heeft, noemt men het embryo ‘chaotisch’.

De beschikbare onderzoeksresultaten bieden nog onvoldoende bewijs voor de meerwaarde van PGS-A. Weliswaar is in een aantal publicaties een positief effect van PGS-A gemeld, zowel op het aantal geïmplanteerde embryo's, als op het aantal miskramen, maar die zijn veelal gebaseerd op ongecontroleerd onderzoek^{63,64}. Inmiddels lopen enkele klinische *trials*. Ook centra in ons land (Rotterdam, Amsterdam/AMC en Groningen) zijn daarmee begonnen of staan op het punt dat te doen. In een recent tussentijds (dus voolopig) verslag van de bevindingen van de Brusselse (gerandomiseerde) *trial* werd geen significante verbetering van de implantatiegraad gevonden⁶⁵. Een belangrijk probleem hangt samen met het frequent vóórkomen van mozaïcisme. Daarbij zijn de afzonderlijke blastomeren niet representatief voor het embryo als geheel, wat kan leiden tot fout-negatieve testuitslagen. Het embryo wordt dan ten onrechte als niet-afwijkend beoordeeld en mogelijk in de baarmoeder overgeplaatst, met een mislukte implantatie, een miskraam of de geboorte van een kind met een chromosoomafwijking tot gevolg. De kans op een dergelijke testuitslag kan sterk worden beperkt door niet één, maar twee cellen te analyseren. Een belangrijke, maar nog onopgehelderde vraag in dit verband is die naar de verdere 'lotgevallen' van afwijkende cellen in mozaïekembryo's. Er is geopperd dat die spontaan verdwijnen of zich verplaatsen naar de trofoblast: de aan de buitenzijde van de blastocyst gelegen cellen waaruit onder meer de placenta ontstaat. Dat laatste zou betekenen dat ze niet direct betrokken zijn bij de verdere ontwikkeling van het 'eigenlijke embryo'. In dat geval zou mozaïcisme vooral kunnen leiden tot fout-positieve uitslagen, met als gevolg dat een embryo met een normale ontwikkelingskans van overplaatsing wordt uitgesloten. Onderzoek naar mozaïekembryo's suggereert echter dat chromosomaal afwijkende cellen ook terecht kunnen komen in de binnenste celmassa van de blastocyst (waaruit het 'eigenlijke embryo' ontstaat)⁶⁶. Nader onderzoek hiernaar is voor de verdere ontwikkeling van PGS-A van groot belang.

In de lopende clinical trials wordt de FISH-techniek gebruikt. Daarmee kan slechts een beperkt aantal chromosomen worden onderzocht. Het streven is om uiteindelijk alle chromosomen te onderzoeken. Verschillende technieken worden momenteel beproefd. Een eerste mogelijkheid is onderzoek door middel van 'comparative genomic hybridization' (CGH)^{67,68}. Nadeel van CGH is op dit moment nog dat het onderzoek ongeveer 72 uur in beslag neemt. Bij klinische toepassing zou dat betekenen dat de gebiopteerde embryo's moeten worden ingevroren in afwachting van de uitslag van de analyse. Bij de huidige stand van de wetenschap leidt dat invriezen en weer ontdooien (cryopreservatie) echter tot een lagere overlevingskans¹¹. CGH kan pas een realistische optie worden wanneer de

analyse kan worden versneld of de cryopreservatie van gebiopteerde embryo's verbeterd. Een alternatief voor CGH is het fuseren van blastomeren met ontkerneerde dierlijke eicellen of zygoten⁶⁹. Zodoende kan men alle chromosomen onderzoeken. De voor- en nadelen van de verschillende technieken zijn nog onvoldoende duidelijk.

1.3.2 Normatieve aspecten

Degenen die PGD afwijzen als een ontoelaatbare schending van de beschermwaardigheid van het menselijke embryo, staan uiteraard ook afwijzend tegenover PGS-A⁷⁰. Alleen preconceptioneel genetisch onderzoek bij de eicel zouden zij mogelijk toelaatbaar vinden, hoewel dat minder informatief en ook minder betrouwbaar is. In dit signalement wordt die discussie niet opnieuw uitgewerkt. Wel is duidelijk dat als PGD niet bij voorbaat onaanvaardbaar wordt geacht, hetzelfde geldt voor PGS-A^{9,19,30,71}. Vertrekpunt van de verdere beoordeling zou dan moeten zijn dat met de ontwikkeling van PGS-A een ook in moreel opzicht belangrijk doel is gediend, namelijk de verbetering van medisch geassisteerde voortplanting door vergroting van de kans op zwangerschap en het terugdringen van de kans op meerlingzwangerschappen.

Alternatieven?

Een belangrijke vraag is of datzelfde doel niet ook bereikt kan worden zonder invasief onderzoek bij het embryo. Tegen de achtergrond van de voortdurende zorg over de veiligheid van medisch geassisteerde voortplanting voor het nageslacht, bepleiten sommige commentatoren het ontwikkelen van niet-invasieve methoden om 'het beste embryo' te selecteren⁷². Men denkt dan onder meer aan *in vitro* kweek van embryo's tot in het blastocyststadium, er vanuit gaande dat aneuploïde embryo's dat stadium dan niet zullen bereiken. Dat lijkt bij nader inzien niet juist te zijn⁷³. Als alternatief voor PGS-A is ook primaire preventie van aneuploïdie voorgesteld. Men veronderstelt dan dat bepaalde onderdelen van de IVF-behandeling zelf (hormoonstimulatie, embryokweek) bijdragen aan de hoge incidentie van chromosoomafwijkingen bij IVF-embryo's⁷⁴. Nader onderzoek, gericht op de eliminatie van eventuele schadelijke factoren, is van groot belang. Het gevaar is anders dat PGS-A neerkomt op 'dweilen met de kraan open'¹⁹. Onder meer in ons land wordt thans onderzocht of mildere ovariële stimulatie de incidentie van aneuploïdie bij IVF-embryo's verlaagt. Dat gebeurt overigens niet in de verwachting dat milde stimulatie als alternatief voor PGS-A zou kunnen dienen, maar wel dat beide strategieën complementair zouden kunnen zijn.

Werkzaamheid en veiligheid

Een volgende vraag is of het doel ook wordt bereikt: leidt PGS-A inderdaad tot een (aanzienlijke) verbetering van de succeskans per overgebracht embryo? De techniek moet op dit moment als experimenteel beoordeeld worden. Er zijn tal van onbeantwoorde vragen, waaronder de volgende:

- hoe vaak leidt PGS-A tot niet-informatieve uitslagen, resulterend in het verlies van potentieel normale eicellen of embryo's?;
- verkleint een biopsie de levensvatbaarheid van het embryo?;
- hoe staat het met de kans dat 'mozaïekembryo's' zich toch normaal ontwikkelen?

PGS-A mag, gezien het experimentele karakter ervan, uitsluitend worden aangeboden in het kader van wetenschappelijk onderzoek, gericht op het verkrijgen van de gegevens die nodig zijn voor een gefundeerde beoordeling. Onderzoeksprotocollen dienen krachtens de Embryowet te worden getoetst door de CCMO. Om meer duidelijkheid te verkrijgen over de kans dat 'mozaïekembryo's' zich normaal ontwikkelen, zou – als onderdeel van klinische *trials* – naar dat aspect gericht onderzoek kunnen worden gedaan bij na PGS-A niet voor overplaatsing geselecteerde embryo's. Of is, precies vanwege de nog bestaande onzekerheid over de ontwikkeling van mozaïeken, klinisch onderzoek mogelijk nog als prematuur te beschouwen? Voor de in zulk onderzoek betrokken paren betekent die onzekerheid immers dat niet valt uit te sluiten dat een deel van de 'afgewezen' embryo's wel degelijk levensvatbaar zou zijn geweest. De vraag is hier, of preklinisch onderzoek met menselijke embryo's meer licht zou kunnen werpen op dit probleem.

Van groot belang is uiteraard ook de vraag naar de veiligheid van PGS-A. Aangezien voor de celafname bij PGS-A dezelfde methoden worden gebruikt als bij PGD geldt, net als daar, dat langdurige 'follow-up' van de kinderen die na PGS-A worden geboren vereist is.

Een dubbel doel?

Als het onderzoek ook chromosoomafwijkingen omvat die, hoewel ze de kans op een succesvolle zwangerschap verkleinen, wèl met het leven verenigbaar zijn (zoals trisomie 21: Downsyndroom), zal PGS-A tevens voorkómen dat een zwangerschap ontstaat die kan leiden tot de geboorte van een gehandicapt kind. Mede op dergelijke afwijkingen gerichte PGS-A kan prenatale screening op Downsyndroom en andere chromosoomafwijkingen overbodig maken voor paren met een via IVF verkregen zwangerschap. De vraag of dat mogelijk bijko-

mende doel aanvaardbaar is, raakt aan de actuele discussie over de in ons land al dertig jaar bestaande praktijk van prenatale screening. Een belangrijk verschil is dat de samenhang met de problematiek van zwangerschapsafbreking hier niet aan de orde is. Net als PGD, zou PGS-A juist kunnen helpen voorkómen dat zwangeren voor een abortusbeslissing komen te staan. Niet iedereen zal overigens vinden dat daarmee de morele discussie over dat bijkomende doel is beslecht.

Door technische beperkingen van de FISH-techniek kan men voorlopig slechts een beperkt aantal chromosomen onderzoeken. De vraag rijst dan: welke worden onderzocht en welk doel bepaalt de keuze? Is dat (alleen): verbetering van de succeskans van IVF, of (ook): het paar in staat stellen te voorkómen dat een zwangerschap ontstaat die kan leiden tot de geboorte van een kind met, bijvoorbeeld, Downsyndroom? In de eerste trials keek men veelal naar aneuploidie van chromosoom 13, 18, 21, en van de geslachtschromosomen. Dat zijn de vormen van aneuploidie die bij de geboorte het meest frequent worden gezien. Onderzoek van spontaan geaborteerde foetussen wijst echter uit dat embryo's minstens even vaak aneuploïd zijn voor andere chromosomen, met name 7, 15, 16 en 22. Gelet op de povere succeskans van IVF lijkt het redelijk prioriteit te geven aan screening op embryo's die zelden implanteren of bijna altijd resulteren in een miskraam¹⁹. De noodzaak hier een keuze te maken lijkt overigens aan scherpte te verliezen nu men in twee opeenvolgende FISH procedures een aanmerkelijk groter aantal chromosomen kan onderzoeken dan enkele jaren geleden, en (bijvoorbeeld) chromosoom 1, 7, 13, 15, 16, 18, 21, 22, X en Y in de screening kan betrekken.

Conflicten: wie beslist?

Mogelijke conflicten kunnen ontstaan wanneer IVF-paren embryo's met chromosomale afwijkingen die met het leven verenigbaar zijn willen accepteren voor overplaatsing in de baarmoeder. Dit zal zich vooral voordoen als bij PGS-A milde(re) chromosoomafwijkingen zijn gevonden en er geen andere, chromosomaal niet afwijkende, embryo's beschikbaar zijn. Wat te doen als een paar vraagt om overplaatsing van een embryo met een milde geslachtschromosomale afwijking, zoals XXY, of XYY? Van natuurlijke selectie tegen dergelijke afwijkingen is niet of nauwelijks sprake. Ze niet te selecteren voor overplaatsing draagt dus niet bij aan de kans op een succesvolle zwangerschap. Zou de arts een eventuele afwijzing van het verzoek om overplaatsing kunnen rechtvaardigen met een beroep op zijn verantwoordelijkheid rekening te houden met de belangen van het toekomstige kind? Of zou dat, gelet op het milde karakter van de aandoening, neerkomen op een disproportionele, en dus ongerechtvaardigde, inperking van

het recht van wensouders op toegang tot medisch geassisteerde voortplanting? In het verlengde hiervan rijst de vraag of het paar bij de eventuele toepassing van PGS-A niet tevoren zelf moet kunnen beslissen of het zal worden geïnformeerd over relatief milde geslachtschromosomale afwijkingen.

Ook als de screening uitsluitend tot doel heeft de kans op een succesvolle zwangerschap bij IVF te vergroten, is er reden te kijken naar de geslachtschromosomen, aangezien het syndroom van Turner (X0) behoort tot de afwijkingen die gepaard gaan met een lagere implantatie- en een hogere miskraamkans. Omdat in dat geval bij de screening steeds ook informatie over het geslacht beschikbaar komt, is het denkbaar dat artsen in deze context regelmatig met een verzoek om additionele selectie op geslacht te maken krijgen (zie par. 1.2).

Van enkele naar alle chromosomen?

Bij het streven om in het kader van PGS-A *alle* chromosomen te onderzoeken kan om te beginnen de vraag worden gesteld of het idee ‘hoe meer, hoe beter’ wel opgaat. Zoals reeds opgemerkt, is de biologische betekenis van mozaïcismen nog niet duidelijk. Het is denkbaar dat een aanzienlijk deel van de mozaïekembryo's zich normaal ontwikkelt, en dat het beleid om alle embryo's met een ‘discordante’ uitslag veiligheidshalve uit te sluiten van transfer het aantal voor overplaatsing beschikbare embryo's nodeloos beperkt. Tegen deze achtergrond zijn pleidooien om liefst *alle* chromosomen te onderzoeken, mogelijk voorbarig.

Welke techniek het meest geschikt zou zijn voor PGS-A op alle chromosomen, is nog niet duidelijk. Een mogelijke techniek – die momenteel nader op haar efficiëntie wordt onderzocht – is de fusie van een blastomeer met een (ontkernde) dierlijke eicel of zygote. In feite brengt men, via niet-reproductief kloneren van het eventueel over te plaatsen embryo, een *hybride embryo* tot stand, dat vervolgens – in het ééncellig stadium – in het diagnostisch onderzoek wordt ‘verbruikt’. De vraag of dat aanvaardbaar is, ook in het licht van de Embryowet, hangt er om te beginnen van af of het desbetreffende ‘construct’ als *menselijk* moet worden beoordeeld. Het feit dat al het kern-DNA van menselijke herkomst is, zou een argument kunnen zijn om die vraag bevestigend te beantwoorden^{75,76}. Vervolgens is de vraag of het dan ook een menselijk *embryo* betreft. De Embryowet hanteert als definitie van een embryo: “cel of samenhangend geheel van cellen met het vermogen uit te groeien tot een mens”⁴⁰. Dat lijkt te betekenen dat de wet niet-levensvatbare embryo's niet als embryo beschouwt – een bizarre situatie, alleen al omdat de meeste menselijke (IVF-)embryo's niet levensvatbaar zijn⁷⁵. Het zojuist bedoelde ‘construct’ is dat vermoedelijk ook niet, maar als het menselijk is, ligt voor de hand het desondanks als menselijk embryo te beschou-

wen. In dat geval zou de (ontwikkeling van de) hier bedoelde techniek in strijd zijn met het in de Embryowet neergelegde voorlopige verbod op het doen ontstaan van menselijke embryo's voor andere doeleinden dan zwangerschap. Het principe van subsidiariteit vereist dan trouwens ook dat van deze fusietechniek moet worden afgezien als zich een minder ingrijpend alternatief aandient. Daarvan is sprake zodra CGH dusdanig wordt verbeterd dat die techniek in de praktijk kan worden toegepast.

Kosteneffectiviteit en rechtvaardigheid

De omvang van de mogelijke meerwaarde van PGS-A bepaalt mede de kosteneffectiviteit of doelmatigheid van de methode. Vanwege de potentieel grootschalige toepassing van PGS-A is dat, gelet op de rechtvaardige verdeling van schaarse middelen, een ook in moreel opzicht belangrijk aandachtspunt.

1.4 Oöplasmatransfer: een 'verjongingskuur' voor de eicel

Oöplasmatransfer is een spraakmakende nieuwe hulptechniek voor de behandeling van vrouwelijke subfertiliteit. Bij deze techniek wordt een kleine hoeveelheid oöplasma – dat is het cytoplasma van de eicel –, verkregen van een jeugdige eiceldonor, geïnjecteerd in het oöplasma van de eicel van een vrouw bij wie eerdere IVF-pogingen geen succes hadden.

1.4.1 Achtergrond en stand van zaken

Een aanzienlijk aantal IVF-patiënten wordt in opeenvolgende behandelingscycli geconfronteerd met zich slecht ontwikkelende embryo's of mislukte implantatie. De oorzaak van dit falen kan gelegen zijn in de kwaliteit van de eicellen. Hoewel de kennis over de complexe rol van het oöplasma en de verschillende oöplasmatische factoren (waaronder boodschapper RNA, proteïnen en energieproducerende componenten) nog zeer onvolledig is, hopen onderzoekers dat na toevoeging van oöplasma afkomstig van eicellen van *jonge* donoren sommige van die factoren een positief effect hebben op de 'ontvangende' eicel. Tegen de achtergrond van de hypothese dat herhaald mislukken van IVF in belangrijke mate het gevolg is van verouderde of defecte mitochondria in het oöplasma van de eicellen van de betreffende vrouwen, verwachten zij in het bijzonder dat de in het geïnjecteerde oöplasma aanwezige vitale mitochondriën de vitaliteit en normale ontwikkeling van de ontvangende eicellen kunnen stimuleren^{77,78}.

Oöplasmatransfer is enkele jaren geleden door Cohen *cs* geïntroduceerd in een Amerikaanse kliniek en is daarna ook in enkele andere centra toegepast^{77,79}. De ervaring is nog beperkt: wereldwijd zijn na oöplasmatransfer ruim dertig kinderen geboren. De groep van Cohen heeft de techniek 30 keer toegepast bij 27 paren. Er werden tien eenlingen, één tweeling en één vierling geboren; één van de zwangerschappen eindigde in een miskraam⁷⁸. De uit deze resultaten blijvende succeskans, zo concluderen de onderzoekers, is boven verwachting.

Bloedonderzoek bij 15 van de langs deze weg verwekte kinderen wees uit dat in twee gevallen sprake is van mitochondriale heteroplasmie⁸⁰: in het bloed van die kinderen is mitochondriaal DNA (mtDNA) aangetroffen afkomstig van zowel de moeder als van de oöplasmadonor. Bij de overige kinderen kan heteroplasmie nog niet definitief worden uitgesloten. Voor de onderzoekers kwam deze bevinding onverwacht. Zij waren er van uitgegaan dat het mtDNA van de donor tijdens de embryonale ontwikkeling als ‘vreemd’ zou worden herkend en geëlimineerd. Ook een aantal niet aan de onderzoeksgroep verbonden deskundigen heeft die verwachting geuit⁸¹. Anderen wijzen er echter op dat in onderzoek bij muizen al eerder is gebleken dat in de eicel overgebracht vreemd mtDNA kan worden doorgegeven aan het nageslacht⁸². De groep van Cohen ziet in deze bevinding in ieder geval geen reden om te stoppen; zij vermoedt dat heteroplasmie geen gezondheidsrisico voor de kinderen inhoudt⁸⁰. Wel bepleit de groep een ‘terughoudende benadering’, mede vanwege de ‘theoretische zorgen van sommigen’ met betrekking tot de mogelijke risico’s van heteroplasmie⁷⁸. Die benadering zou moeten inhouden dat oöplasmatransfer uitsluitend in het kader van wetenschappelijk onderzoek wordt aangeboden en dat de kinderen nauwlettend worden gevolgd.

1.4.2 *Normatieve aspecten*

Vrouwen die al een aantal keer zonder succes een IVF-poging hebben ondergaan krijgen nu te horen dat de mogelijkheden een genetisch eigen kind te krijgen voor hen zijn uitgeput. Alleen via adoptie of IVF-met-donoreicellen kunnen zij hun kinderwens nog proberen vervullen. Oöplasmatransfer zou in die situatie verandering kunnen brengen en dan een belangrijke aanvulling betekenen op de bestaande mogelijkheden tot hulp bij voortplanting. Dat laat onverlet dat de voorgestelde techniek morele vragen oproept. Deze zijn tot op zekere hoogte vergelijkbaar met de vragen rond celkerntransplantatie met het oog op de preventie van mitochondriale aandoeningen, een techniek waarover de Gezondheidsraad eerder rapporteerde⁸³.

Oöplasmatransfer: ‘onnatuurlijk, dus onverantwoord’?

Een eerste bezwaar richt zich tegen het ‘onnatuurlijke’ karakter van de techniek. Dat bezwaar kent twee varianten. Ten eerste: oöplasmatransfer kan er toe leiden dat het kind twee genetische moeders (en dus drie genetische ouders) heeft. In geval van heteroplasmie zal immers een deel van het mtDNA afkomstig zijn van de oöplasmadonor. Critici kunnen opwerpen dat dit in strijd is met ‘de natuurlijke orde van de voortplanting’, meer in het bijzonder met die van het ouderschap. Anderzijds kan men verdedigen dat ingrijpen in de natuurlijke gang van zaken bij de voortplanting of bij het ontstaan van ouderschap niet op voorhand verwerpelijk is – waar het om gaat is met welk doel dat gebeurt, met welke middelen en met welke gevolgen. Wellicht gaat het hier ook niet om een bezwaar tegen de ingreep als zodanig, maar om de zorg dat het hebben van twee genetische moeders op gespannen voet staat met de psychosociale belangen van het kind (daarover verderop meer).

De tweede variant van het bezwaar dat oöplasmatransfer onnatuurlijk is, betreft de toepassing bij één van de mogelijke doelgroepen, namelijk *oudere* vrouwen, die volgens de natuurlijke wetten van de biologisch klok ‘perimenopauzaal’ zijn. Er is bij die vrouwen, zo luidt het argument, geen medische indicatie voor welke fertiliteitsbehandeling dan ook. Ook hier gaat het om een beroep op de natuurlijke orde van de voortplanting. Er is, zo luidt de redenering, nu eenmaal een door de natuur gestelde grens aan de levensperiode waarin vrouwen kinderen (kunnen) krijgen. De discussie daarover is eerder gevoerd in verband met de mogelijke toepassing van IVF met donoreicellen ten behoeve van perimenopauzale vrouwen⁸⁴. Overigens blijft oöplasmatransfer ten behoeve van vrouwen met *voortijdig* verouderde eicellen bij deze variant van het natuurlijkheidsargument buiten schot.

Oöplasmatransfer: een onverantwoorde interventie in de kiembaan?

Moet oöplasmatransfer als een vorm van ingrijpen in de kiembaan worden beschouwd? Sommige commentatoren vinden van niet, omdat er geen sprake is van modificatie van het DNA in de kern van kiembaancellen. De groep van Cohen spreekt daarentegen van ‘the first reported case of human germ line genetic modification’⁸⁰. Ook de Amerikaanse FDA oordeelde (in juli 2001) dat oöplasmatransfer een vorm van genetische modificatie is en verbond daaraan de noodzaak van nadere evaluatie⁸⁵. Het DNA in de celkern blijft weliswaar onaangeroerd, maar er wordt toch een gerichte verandering aangebracht in het genoom

van cellen die tot de kiembaan behoren. Sprekend over de in dat opzicht vergelijkbare techniek van celkerntransplantatie ter preventie van mitochondriale ziekten bij het nageslacht, argumenteerde onder meer de Gezondheidsraad dat om die reden sprake is van een vorm van (therapeutische) kiembaanmodificatie^{19,83}.

Tegen een dergelijke kwalificatie van oöplasmatransfer zou kunnen worden aangevoerd dat heteroplasmie nog slechts is aangetoond in het bloed van twee van de met hulp van die techniek verwekte kinderen, terwijl bovendien onduidelijk is of die heteroplasmie zich ook doorzet in de kiembaan van deze kinderen⁷⁸. Er is echter veel voor te zeggen dat argument om te keren: omdat bij sommige kinderen heteroplasmie gevonden is en verdere transmissie aan nog weer volgende generaties niet ondenkbaar is⁷⁴, lijkt het redelijk oöplasmatransfer tenminste voorlopig te beschouwen als een vorm van ingrijpen in de kiembaan.

De vraag is vervolgens wat dat voor de normatieve beoordeling betekent. Als genetische modificatie van de kiembaan, ongeacht het doel ervan, in strijd is met de menselijke waardigheid of moet worden beschouwd als een aantasting van het recht van het toekomstige kind om een niet door gericht ingrijpen veranderd genetisch patroon te erven, zou men om die reden moeten afzien van verdere ontwikkeling van de hier besproken techniek. Dat is niet het geval als men uitgaat van de opvatting dat *therapeutisch* ingrijpen in de kiembaan, gericht op het wegnemen van ziekte bij het embryo of het toekomstige kind, in beginsel gerechtvaardigd is^{16,83,86}. Van belang is dan dat men bij oöplasmatransfer beoogt de vitaliteit van eicellen en embryo's te verbeteren en zodoende de succeskans van IVF te vergroten. In zoverre is hier sprake van een therapeutische ingreep in de kiembaan. Daarmee is uiteraard niets gezegd over de medische risico's van die ingreep; dat aspect komt in de bespreking hieronder nog terug.

De Embryowet verbiedt het om gericht veranderingen aan te brengen in het genetisch materiaal van de kern van menselijke kiembaancellen, vanwege de nog onbeheersbare risico's daarvan. Met die formulering is bewust ruimte gelaten voor andere vormen van therapeutische kiembaanmodificatie, in het bijzonder celkerntransplantatie met het oog op de preventie van mitochondriale ziekten. Het genoemde wettelijk verbod is evenmin van toepassing op oöplasmatransfer, aangezien ook daarbij niet wordt ingegrepen in het kern-DNA.

Oöplasmatransfer en het belang van het kind

Welke risico's heeft oöplasmatransfer voor het kind? Over de medische risico's is nauwelijks iets bekend. Omdat geen adequaat pre-klinisch onderzoek is verricht^{72,87}, moet de introductie in de kliniek als prematuur worden beschouwd¹⁹.

Behalve nog in kaart te brengen risico's van mitochondriale heteroplasmie, verdienen mogelijke andere epigenetische effecten van vreemd cytoplasma op het paternale en maternale genoom nadere aandacht⁸⁷. Ook is aandacht gevraagd voor de vondst van het syndroom van Turner bij een spontaan geaborteerde foetus en bij één van de 17 foetussen die prenataal zijn onderzocht⁷⁸. Er is dus alle reden voor de stelling dat de veiligheid van oöplasmtransfer eerst preklinisch moet worden onderzocht, alvorens verdere toepassing in de context van hulp bij voortplanting te overwegen^{18,82}.

Als oöplasmtransfer leidt tot mitochondriale heteroplasmie, heeft het kind twee genetische moeders. Een (klein) deel van het mtDNA is in dat geval immers afkomstig van de oöplasmadonor. Aangevoerd is dat dit voor het kind kan leiden tot problemen van psychosociale aard⁸⁸. De vraag is wel hoe reëel dat risico is, gelet op de aard van de genetische bijdrage van de donor⁸³. Het mtDNA omvat een gering aantal genen met een basale fysiologische functie. Ook als een deel daarvan afkomstig is van de oöplasmadonor blijft gelden dat het kind de erfelijke eigenschappen die medebepalend zijn voor zijn bijzondere persoonskenmerken via het kern-DNA van zijn beide andere genetische ouders erft. In dat opzicht is er een belangrijk verschil met kinderen geboren na donorinseminatie of na IVF met donorzaad of -eicellen. Voorzover in algemene zin geldt dat het gebruik van donorgameten een psychosociale risicofactor introduceert, lijkt dat risico in dit geval niet bijzonder groot.

De belangen van eiceldonoren

Oöplasmtransfer vergt de medewerking van kandidaat-eiceldonoren. Doorgaans zal de donor daarvoor een hormoonbehandeling en eicelpunctie moeten ondergaan. Dat is belastend en niet zonder risico's. De ethische vragen die daarmee samenhangen zijn echter niet nieuw. Ze rezen eerder in verband met de 'klassieke' IVF met donoreicellen en met het gebruik van donoreicellen voor wetenschappelijk onderzoek en zijn elders reeds uitvoerig beschreven^{9,89}. Mocht oöplasmtransfer in de toekomst op grotere schaal plaatsvinden, dan kan de behoefte aan donoreicellen - en daarmee wellicht ook de druk op vrouwen om eicellen te doneren - aanzienlijk stijgen⁹⁰. Als *in vitro* maturatie (IVM) van menselijke eicellen een realistische optie wordt, kan het schaarsteprobleem minder nijpend worden^{9,91}.

1.5 Interspecies-transplantatie van spermatogonia

Ging het in de vorige paragraaf om een nieuwe techniek voor hulp bij voortplanting aan subfertiele vrouwen (en hun partners), hieronder wordt onderzoek behandeld naar de mogelijkheid dergelijke hulp te bieden aan paren waarvan de man geen zaadcellen produceert en dus volledig onvruchtbaar is.

1.5.1 Achtergrond en stand van zaken

ICSI biedt redelijke kansen op het krijgen van een genetisch eigen kind aan veel paren van wie de man verminderd vruchtbaar is. Bij mannen met een ernstig verstoorde spermatogenese, zoals het geval is bij ‘Sertoli cell only syndrome’ (SCOS) of ‘spermatogenetic maturation arrest’, biedt ICSI echter (vaak) geen uitkomst, zelfs niet in combinatie met testiculaire sperma-extractie (TESE). Om hen toch te kunnen helpen, worden verschillende mogelijkheden onderzocht, waaronder *in vitro* rijping van zaadcellen⁹². Een mogelijk alternatief waarvoor de belangstelling toeneemt, is de transplantatie van zogenoemde spermatogoniale (zaadvormende) stamcellen van de infertiele man naar de testikels van een dier^{3,93,94}. Daar zouden de getransplanteerde stamcellen dan kunnen differentiëren tot rijpe zaadcellen. Het dier wordt dus gebruikt als een levende incubator ten behoeve van xenogene spermatogenese. Hoewel de voorkeur gaat uit naar (infertiel gemaakte) mannetjesdieren die zelf geen zaadvormende stamcellen hebben, lijkt dat geen absolute voorwaarde. Aangezien humane zaadcellen morfologisch sterk verschillen van dierlijke, zouden de gedifferentieerde zaadcellen van de infertiele man tamelijk eenvoudig te isoleren zijn uit het ejaculaat van het dier. Vervolgens zou men deze, net als langs normale weg verkregen zaadcellen, kunnen gebruiken voor medisch geassisteerde voortplanting (ICSI).

De techniek bevindt zich in het stadium van dierexperimenteel onderzoek. Onderzoek waarbij zaadvormende stamcellen van de ene (niet-humane) diersoort naar de andere zijn getransplanteerd laat wisselende resultaten zien⁹³. ‘Evolutionaire afstand’ is een beperkende factor voor het succes van de ingreep. Transplantatie van humane zaadvormende stamcellen naar muizen heeft tot nog toe geen succes gehad⁹⁵. Het vinden van een andere, wel geschikte, diersoort als ontvanger wordt gezien als de eerste stap op weg naar succes³. Behalve de werkzaamheid is ook de veiligheid van de procedure nog onvoldoende onderzocht. Daarbij is in ieder geval te denken aan het risico van kruisinfecties: de overdracht van dierlijk

virus naar de mens, maar wellicht ook aan ‘imprintingsfouten’ bij de genetische rijping van menselijke zaadcellen in dierlijke testikels.

1.5.2 Normatieve aspecten

Mannen met SCOS of een ontbrekende spermatogenese kunnen tot nu toe geen genetisch eigen kind krijgen. Zij staan, met hun partner, voor de keuze hun kinderloosheid te aanvaarden, te proberen via adoptie een kind te krijgen of te opteren voor kunstmatige inseminatie met donorsperma (KID). Er is wel gezegd dat reproductief kloneren deze groep mannen een nieuwe voortplantingsmogelijkheid zou kunnen bieden. Interspecies-transplantatie van zaadvormende stamcellen zou daarmee vergeleken het voordeel hebben dat *beide* partners een genetisch eigen kind kunnen krijgen, terwijl bovendien de tegen reproductief kloneren ingebrachte bezwaren hier niet rijzen³⁹. Daarmee is niet gezegd dat de procedure geen morele vragen oproept⁹⁶.

Een schijngehalte van het maken van hybriden

De hier beschreven techniek stuit ongetwijfeld op intuïtieve weerstand. Het is daarom ook onzeker of en in welke mate er vraag naar zo’n behandeling zou zijn. Behalve om een primair gevoel van esthetische huiver, kan het daarbij gaan om een door de procedure opgeroepen associatie met het maken van hybriden: kruisingen van mens en dier. Het doorbreken van de reproductieve grens tussen de mens en andere soorten wordt in de ethische literatuur algemeen afgewezen (bijvoorbeeld als ‘in strijd met de menselijke waardigheid’) en is in veel landen, waaronder het onze, expliciet verboden⁴⁰. De associatie is echter onjuist. De hier beschreven techniek is niet gericht op het doorbreken van die reproductieve grens en kan ook niet onbedoeld tot hybride nageslacht leiden. Wel is het theoretisch mogelijk, bijvoorbeeld als gebruik zou worden gemaakt van primaten, dat bij (onbedoeld) contact tussen humane zaadcellen en dierlijke eicellen hybride embryo’s zouden ontstaan. Die zullen zich dan echter onmogelijk verder kunnen ontwikkelen dan het prille embryonale stadium. Bij toepassing van de beschreven techniek zou men het ontstaan van dergelijke hybride embryo’s door gepaste maatregelen kunnen en moeten voorkómen.

De intrinsieke waarde van het dier: een morele barrière?

Is interspecies-transplantatie van zaadvormende stamcellen te rijmen met de intrinsieke waarde of de belangen van het dier? In ons land is het gebruik van dieren in medisch wetenschappelijk onderzoek onder voorwaarden toegestaan. De Wet op de Dierproeven stelt als materiële zorgvuldigheidsvoorwaarden ondermeer het subsidiariteitsvereiste (het doel mag niet langs andere weg te bereiken zijn) en het proportionaliteitsbeginsel (het belang moet opwegen tegen het ongerief dat aan het dier wordt berokkend). Deze voorwaarden gelden ook hier, zowel voor het huidige dierexperimentele onderzoek (of daarbij nu menselijke of dierlijke zaadvormende stamcellen worden getransplanteerd) als voor de eventuele toekomstige klinische toepassing. Als men gebruik maakt van genetisch gemodificeerde dieren, is tevens een vergunning nodig onder hoofdstuk IV van de Gezondheids- en Welzijnswet voor dieren.

De afweging wordt gecompliceerder als men zou overwegen primaten te gebruiken als ‘ontvanger’. Er rijzen dan niet alleen vragen rond de speciale status van primaten en de implicaties daarvan voor hun gebruik in het kader van (de ontwikkeling van) medische behandelingen, maar ook verdelingsvragen, zowel vanwege het geringe aantal voor wetenschappelijk onderzoek beschikbare primaten, als vanwege de hoge kosten waarmee zulk onderzoek gepaard gaat.

Kruisinfecties: een verantwoord risico?

Het reproductieve gebruik van humane zaadcellen die in de testikels van een dier tot rijping zijn gebracht, is een vorm van xenotransplantatie, door de wetgever gedefinieerd als “het in- of aanbrengen van levende bestanddelen van een dier (...) dan wel een menselijk bestanddeel dat daarmee doelgericht in aanraking is gebracht (...) in of aan het lichaam van een mens”⁹⁷. Net als bij andere toepassingen van xenotransplantatie bestaat ook hier het risico van een kruisinfectie tussen de soorten. Virussen die in het dier aanwezig zijn, zouden kunnen ‘meekomen’ met het semenplasma en zich hechten aan de (humane) zaadcellen. Door de zaadcellen voorafgaand aan hun gebruik goed te wassen, kan men dit risico vermoedelijk adequaat elimineren. Zouden echter virale partikels binnendringen in (de kern van) de zaadcellen, dan helpt dit niet.

Kruisinfecties kunnen niet alleen voor de direct betrokkenen (in dit geval: de vrouw bij wie het embryo wordt teruggeplaatst en het beoogde kind) grote gevolgen hebben, maar ook voor anderen⁹⁸. Vanwege het nog onbeheersbaar geachte risico voor de volksgezondheid is xenotransplantatie in ons land verboden. Dat

verbod (in de Wet op de bijzondere medische verrichtingen) geldt ook voor de transplantatie van humane zaadvormende stamcellen naar dieren, of preciezer: voor het reproductief gebruik van langs deze weg verkregen zaadcellen. Het bewuste wetsartikel bepaalt tevens dat bij Algemene Maatregel van Bestuur verrichtingen kunnen worden aangewezen die onder de definitie van xenotransplantatie vallen, maar waarop het verbod niet van toepassing is. Het moet dan gaan om verrichtingen “waarbij naar heersend medisch inzicht onaanvaardbare risico's voor de patiënt en de volksgezondheid redelijkerwijs zijn uitgesloten”. Bij de huidige stand van de wetenschap kan dat van de hier beschreven techniek niet worden gezegd. Wellicht kan nader preklinisch onderzoek meer licht werpen op het risico van kruisinfecties. Datzelfde geldt voor het mogelijke risico van ‘imprintingsfouten’ bij de genetische rijping van de zaadcellen.

Kans op psychische schade?

Een belangrijke vraag, gesteld dat de techniek veilig kan worden toegepast, is ook of aldus verwekte kinderen mogelijk psychische schade zullen ondervinden van de wetenschap omtrent hun ontstaanswijze. Zullen zij moeten worstelen met het besef, hoe onjuist dat feitelijk ook mag zijn, ‘af te stammen van een beest’? Daarover valt alleen te speculeren. Goede uitleg over de precieze aard van de gehanteerde procedure zou de kans op psychische schade wellicht kunnen verkleinen.

1.6 Conclusies en aanbevelingen

De in dit signalement beschreven ontwikkelingen getuigen van de dynamiek in het onderzoek op het overlappende terrein van de reproductieve genetica en de voortplantingsgeneeskunde. Deels is dat onderzoek gericht op verbetering van de mogelijkheden om paren met een verhoogd genetisch risico te helpen een gezond kind te krijgen, deels op verbetering of uitbreiding van bestaande vormen van hulp bij voortplanting aan paren met een vruchtbaarheidsprobleem. Bij de bespreking van de afzonderlijke technieken en toepassingen is hierboven steeds aandacht gevraagd voor in verband daarmee rijzende specifieke normatieve overwegingen, dilemma's of vragen. In deze slotparagraaf stelt de commissie concluderenderwijs enkele meer algemene aspecten aan de orde.

1.6.1 *Veiligheid: voor-onderzoek en 'follow-up'*

Om te beginnen is blijvende aandacht nodig voor de mogelijke risico's van medisch geassisteerde voortplanting. De introductie van nieuwe technieken mag pas worden overwogen als uit adequaat voor-onderzoek bij dieren of ook met menselijke embryo's is gebleken dat de stap naar de kliniek verantwoord kan worden gezet. Een verdere voorwaarde is gedegen 'follow-up' onderzoek naar mogelijke gevolgen voor de gezondheid van langs die weg verwekte kinderen, ook op langere termijn. Zulk lange termijn 'follow-up' onderzoek is overigens blijvend noodzakelijk voor de al langer bestaande vormen van medisch geassisteerde voortplanting, waaronder IVF. In recente publicaties wordt terecht gewaarschuwd dat het succes van fertiliteitsbehandelingen niet uitsluitend mag worden gemeten in termen van het aantal tot stand gebrachte zwangerschappen of het aantal geboren kinderen per overgebracht embryo ('take home baby rate')^{72,74,99-101}. Voor een omvattende beoordeling van de waarde van die behandelingen zijn ook gegevens nodig over de ontwikkeling en de gezondheid van langs die weg verwekte kinderen. Een belangrijk probleem is dat het noodzakelijke lang lopende onderzoek soms niet (goed) van de grond komt vanwege ontbrekende financiering. Positief is dat de Europese gemeenschap inmiddels gelden vrij heeft gemaakt voor de financiering van belangrijk deel-onderzoek. Hier ligt echter ook een belangrijke verantwoordelijkheid voor de Nederlandse overheid, samen met de beroepsgroep en de financiers van wetenschappelijk onderzoek in ons land.

1.6.2 *Maatschappelijke discussie*

In de tweede plaats maakt dit signalement duidelijk dat de ontwikkeling van de reproductieve genetica en de voortplantingsgeneeskunde gepaard moet gaan met een voortdurende bezinning op de uitgangspunten, doeleinden en dilemma's van onderzoek en hulpverlening op dat gebied.

In de context van PGD is daarbij vooral de vraag aan de orde naar de aanvaardbaarheid van embryoselectie om andere redenen dan de kans op een aanvoeding of ziekte bij het te verwekken kind. Deels gaat het om additionele selectie op grond van erfelijke eigenschappen die geen gevolgen hebben voor de gezondheid van het kind in kwestie, deels om afzonderlijke toepassing van PGD om niet-medische redenen. De bovengegeven bespreking laat zien dat niet iedere stap buiten het in het recente planningsbesluit veronderstelde medische model

direct leidt tot de selectie van ‘het perfecte kind’. In dit verband is vooral de vraag actueel of het recente verbod op PGD met het oog op HLA-typering niet te streng is. Anderzijds is hierboven ook gezegd dat opheffing van actuele technische beperkingen er toe kan leiden dat de selectie van embryo’s volgens wat wel wordt aangeduid als het ‘designer model’ tot op zekere hoogte mogelijk wordt. Of, en zo ja waar, aan de mogelijke toepassingen van PGD een grens moet worden gesteld, is een vraag voor nadere maatschappelijke discussie.

Ook andere in dit signalement geschetste ontwikkelingen maken hernieuwde reflectie op de uitgangspunten en doeleinden van medisch geassisteerde voortplanting gewenst. Zo is aan de techniek van ‘eicelverjonging’ door oöplasma-transfer onder meer de vraag verbonden of hulp bij voortplanting wel of niet gebonden moet zijn aan de natuurlijke tijdshorizon van de vrouwelijke vruchtbaarheid. En het gebruik van een dier als incubator voor zaadstamcellen maakt het onvermijdelijk de vraag onder ogen te zien hoe ver we willen gaan om ongewenst kinderloze paren te helpen een voor beide partners genetisch eigen kind te krijgen. Bij die vragen gaat het niet alleen om wat we als samenleving aanvaardbaar en toelaatbaar vinden, maar ook om wat we, gelet op de rechtvaardige verdeling van schaarse middelen, op dit gebied collectief willen vergoeden. Die twee aspecten vallen niet noodzakelijk samen.

Het ligt op de weg van de overheid de maatschappelijke discussie over de richting en de grenzen van de in dit signalement geschetste ontwikkelingen te stimuleren.

1.6.3 *De verantwoordelijkheid van de beroepsgroep*

In de derde plaats onderstreept de commissie de verantwoordelijkheid van de betrokken beroepsgroepen. Het is van belang dat hulpverleners actief deelnemen aan het hierboven genoemde maatschappelijke debat. Zij kunnen daaraan een belangrijke bijdrage leveren door de concrete vragen en dilemma’s waar zij in de praktijk mee worden geconfronteerd helder te verwoorden en zich bereid te tonen tot reflectie op het eigen handelen en de uitgangspunten daarvan. Hoe om te gaan met vragen rond additionele selectie? Wat volgt concreet uit de ‘dubbele verantwoordelijkheid van de arts’ als hij of zij met de wensouders van mening verschilt over de selectie en overplaatsing van embryo’s? Hoe kunnen hulpverleners in complexe counselingsituaties recht doen aan de belangen van alle betrokkenen?

Voor de verantwoorde toepassing van in de kliniek geïntroduceerde (PGD) of te introduceren technieken is het gewenst dat door de betrokken beroepsgroepen

richtlijnen worden opgesteld. In die richtlijnen dienen niet alleen de medisch-technische, maar ook de psychosociale en morele en juridische aspecten te zijn verdisconteerd. De overheid heeft daarbij een voorwaardenstellende rol.

1.6.4 Embryowet

Met de recente Embryowet heeft de overheid een belangrijke lacune gevuld in de regelgeving op het gebied van handelingen met menselijke geslachtscellen en embryo's. In dit signalement zijn enkele interpretatievragen bij die wet aan de orde gesteld. Laat artikel 26 lid 1 wel of niet ruimte voor de additionele selectie op geslacht in de context op PGD? Wat betekent de in artikel 1c gegeven definitie van een (menselijk) embryo voor de status en de beschermwaardigheid van niet-levensvatbare embryo's? En wat is de status van fusieproducten van menselijke en dierlijke cellen?

Zoals in een eerder advies door de Gezondheidsraad is onderstreept, kan een absoluut verbod op het doen ontstaan van embryo's voor andere doeleinden dan zwangerschap een beperking betekenen voor het noodzakelijke pre-klinisch onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe voortplantingstechnieken⁹. Die implicatie is één van de aspecten die aan de orde dienen te komen bij de verdere discussie over de toekomst van het in artikel 24a van de Embryowet vervatte voorlopige verbod op het doen ontstaan van embryo's voor andere doeleinden dan zwangerschap.

Literatuur

- 1 Kaneko M, Takeuchi T, Veek L, e.a. Haploidization enhancement to manufacture human oocytes. *Hum Reprod* 2001; 16 (Suppl 1): 4-5.
 - 2 Lacham-Kaplan O, Daniels R, Trounson A. Fertilization of mouse oocytes using somatic cells as male germ cells. *Reprod Biomed Online* 2001; 3: 205-211.
 - 3 Tsai MC, Takeuchi T, Bedford JM, Reis MM, Rosenwaks Z, Palermo GD. Alternative sources of gametes: reality or science fiction? *Hum Reprod* 2000; 15: 988-998.
 - 4 Tesarik J. Embryos from syngamy between a gamete and a haploidized somatic cell: Reproductive semi-cloning respecting biparental embryo origin. *Hum Reprod* 2002; 17: 1933-1937.
 - 5 Tateno H, Latham KE, Yanagimachi R. Reproductive semi-cloning respecting biparental origin. A biologically unsound principle. *Hum Reprod* 2003; 18: 472-473.
 - 6 Eichenlaub-Ritter U. Reproductive semi-cloning respecting biparental origin: Reconstitution of gametes for assisted reproduction. *Hum Reprod* 2003; 18: 473-475.
 - 7 Grobstein C. From chance to purpose. An appraisal of external human fertilization. London, etc: Addison-Wesley; 1981.
-

- 8 ESHRE. Preimplantation genetic diagnosis Consortium. Data collection III (May 2001). *Hum Reprod* 2002; 17: 223-246.
- 9 Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. IVF: afrondende advisering. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1998; 1998/08.
- 10 De Vos A, Van Steirteghem A. Aspects of biopsy procedures prior to preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 2001; 21: 767-780.
- 11 Sermon K. Current concepts in preimplantation genetic diagnosis (PGD): a molecular biologist's view. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 11-20.
- 12 Braude PR, De Wert GM, Evers-Kiebooms G, Pettigrew RA, Geraedts JP. Non-disclosure preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease: practical and ethical dilemmas. *Prenat Diagn* 2002; 18: 1422-1426.
- 13 Vandervorst M, Staessen C, Sermon K, e.a. The Brussels' experience of more than 5 years of clinical preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 364-373.
- 14 Pearson H. Your destiny, from day one. *Nature* 2002; 418: 14-15.
- 15 Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadviesing. 23-1-2003. *Staatscourant*. Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Den Haag: Gezondheidsraad; 1989; 1989/31.
- 17 Werkgroep Prenatale Diagnostiek van de NVOG en de VKGN. Persbericht. 12-10-1995.
- 18 Powell K. Seeds of doubt. *Nature* 2003; 422: 656-658.
- 19 De Wert GM. Met het oog op de toekomst. Voortplantingstechnologie, erfelijkheidsonderzoek en ethiek. Amsterdam: Thela Thesis; 1999.
- 20 Verlinsky Y, Rechitsky S, Verlinsky O, e.a. Preimplantation diagnosis for early-onset Alzheimer disease caused by V717L mutation. *JAMA* 2002; 287: 1018-1021.
- 21 Post SG. Selective abortion and gene therapy: reflections on human limits. *Hum Gene Ther* 1991; 2: 229-233.
- 22 De Wert GM. Ethical aspects of prenatal testing and preimplantation genetic diagnosis for late-onset neurogenetic disease: the case of Huntington's disease. In: Evers-Kiebooms G, Zoetewij M, Harper P, editors. *Prenatal testing for late-onset neurogenetic diseases*. Oxford: BIOS; 2002. P. 129-157
- 23 De Wert GM, Tibben A. Voorspellend genetisch onderzoek naar de ziekte van Alzheimer: ethische aspecten. In: Berghmans R, Ter Meulen R, De Wert GM, editors. *Verdwaald bestaan. Ethiek en dementie*. Assen: Van Gorcum; 2003. P. 103-133.
- 24 Towner D, Loewy RS. Ethics of preimplantation diagnosis for a woman destined to develop early-onset Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 1038-1040.
- 25 Pennings G. Measuring the welfare of the child: in search of the appropriate evaluation principle. *Hum Reprod* 1999; 14: 1146-1150.
- 26 Bolt I. 'Het belang van het kind' bij IVF voor bijzondere wensouders. *Filosofie & Praktijk* 2002; 23: 15-34.
-

- 27 De Wert GM. The post-menopause: playground for reproductive technology? Some ethical reflections. In: Harris J, Holm S, editors. *The future of human reproduction. Ethics, Choice, and regulation*. Oxford: Clarendon Press; 1998. P. 221-237.
- 28 Craufurd D. Counselling aspects of prenatal testing for late-onset neurogenetic diseases. In: *Prenatal testing for late-onset neurogenetic diseases*. Oxford: BIOS; 2002. P. 179-190.
- 29 Sermon K, De Rijcke M, Lissens W, ea. Preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease with exclusion testing. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 591-598.
- 30 ESHRE. Ethics Task Force. Taskforce5: preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 649-651.
- 31 Schulman JD, Black SH, Handyside A, e.a. Preimplantation genetic testing for Huntington disease and certain other dominantly inherited disorders. *Clin Genet* 1996; 49: 57-58.
- 32 Stern HJ, Harton GL, Sisson ME, e.a. Non-disclosing preimplantation genetic diagnosis for Huntington disease. *Prenat Diagn* 2002; 22: 503-507.
- 33 Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o.en Zorgverzekeraars Nederland. *Overeenkomst Klinische Genetica in Nederland anno 1996. Indicaties en Machtigingen*. 1995.
- 34 Steinbock B. Preimplantation genetic diagnosis and embryo selection. Burley C, Harris J, editors. *A companion to genetics*. 175-190. 2002. Malden/Oxford, Blackwell.
- 35 Cobben J, Broecker-Vriends A, Leschot N. Prenatale diagnostiek naar de erfelijke aanleg voor mamma-/ovariumcarcinoom - een standpuntbepaling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1465.
- 36 Tibben A, c.s. Keuze aan ouders. *Medisch Contact* 2003; 183-185.
- 37 Robertson JA. Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate: Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2003; 18: 465-471.
- 38 Brenner C, Cohen J. The genetic revolution in artificial reproduction: a view of the future. *Hum Reprod* 2000; 15 Suppl 5: 111-116.
- 39 De Wert GM. Ethics of assisted reproduction. In: Fauser B, editor. *Reproductive Medicine: Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*. Boca Raton/USA: Parthenon Publishing; 2002. P. 645-665.
- 40 Wet van 20 juni 2002, Embryowet, houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (Embryowet). *Staatsblad* 338. 2-7-2002. 20-6-2002.
- 41 Gezondheidsraad: Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. *Geslachtskeuze om niet-medische redenen*. Den Haag: Gezondheidsraad; 1995; 1995/11.
- 42 American Society for Reproductive medicine: Ethics Committee. Sex selection and preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 1999; 72: 595-598.
- 43 De Wert GM. Voortplantingsgeneeskunde en ethiek. *Verschuivende grenzen II*. *Ned Tijds Obstet Gynaecol* 108, 313-325. 1995.
- 44 De Wert GM. HLA-typing in het kader van preimplantatiegenetische diagnostiek: de ethiek van 'kinderen voor kinderen'. In: Slager E, Devroey P, Fauser B, et al, editors. *Infertilitieit gynaecologie en obstetrie anno 2003*. Oss: Organon Nederland bv; 2003. P. 158-170.
-

- 45 Turner S. Preimplantation genetic diagnosis for donor babies carries some harm. *BMJ* 2002; 324: 976-977.
- 46 Pennings G, Liebaers I. Creating a child to save another: HLA matchin of siblings by means of preimplantation genetic diagnosis. In: Shenfield F, Sureau C e, editors. *Ethical dilemmas in assisted reproduction*. New York: Parthenon Press; 2001. P. 51-65.
- 47 Human Fertilisation and Embryology Authority Executive. *Opinion on ethical issues in the creation and selection of preimplantation embryos to produce donors*. Human Fertilisation and Embryology Authority Executive; 2001.
- 48 Robertson JA, Kahn JP, Wagner JE. Conception to obtain hematopoietic stem cells. *Hastings Cent Rep* 2002; 32: 34-40.
- 49 Den Hartogh GA. Mijn broeders hoeder. Een kind verwekken voor transplantatiedoeleinden. *Medisch Contact* 2002; 57: 104-106.
- 50 Nance W. Parables. In: Bartels D, LeRoy BS, Caplan AL e, editors. *Prescribing our future. Ethical challenges in genetic counseling*. New York: Aldine de Gruyter; 1993. P. 89-94.
- 51 Green RM. Parental autonomy and the obligation not to harm one's child genetically. *J Law Med Ethics* 1997; 25: 5-15, 2.
- 52 Levy N. Deafness, culture, and choice. *J Med Ethics* 2002; 28(5): 284-285.
- 53 Savulescu J. Education and debate: Deaf lesbians, "designer disability," and the future of medicine. *BMJ* 2002; 325: 771-773.
- 54 Moutou C, Rongieres C, Bettahar-Lebugle K, e.a. Preimplantation genetic diagnosis for achondroplasia: genetics and gynaecological limits and difficulties. *Hum Reprod* 2003; 18: 509-514.
- 55 Kirk EP. Embryo selection for complex traits is impracticable. *BMJ* 2003; 326: 53.
- 56 Bouchard C, Malina RM, Pérusse L. *Genetics of fitness and physical performance*. Champaign Ill.: Human Kinetics. 1997.
- 57 Robertson JA. *Children of choice. Freedom and the new reproductive technologies*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press; 1994.
- 58 Silber SJ, Nagy Z, Liu J, e.a. The use of epididymal and testicular spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: the genetic implications for male infertility. *Hum Reprod* 1995; 10: 2031-2043.
- 59 Gezondheidsraad. *Kunstmatige Voortplanting*. Den Haag: Gezondheidsraad; 1986; 1986/26.
- 60 Wells D, Delhanty JD. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1055-1062.
- 61 Vidal F, Gimenez C, Rubio C, e.a. FISH preimplantation diagnosis of chromosome aneuploidy in recurrent pregnancy wastage. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 310-313.
- 62 Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti A, e.a. Gonadal activity and chromosomal constitution of in vitro generated embryos. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 30: 111-116.
-

- 63 Munné S, Magli C, Cohen J, e.a. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 1999; 14: 2191-99
- 64 Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munné S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 1999; 72: 837-44.
- 65 Staessen, C., Van Assche, E., Platteau, P., Devroey, P., Liebaers, I., Van Steirteghem, A. Ongoing implantation rate after blastocyst transfer with or without PGD for aneuploidy screening in women over 37 years (a randomized controlled trial) (2002) *Reproductive Biomedicine Online*, Abstracts Fourth International Symposium on Preimplantation Genetics, p 18.
- 66 Evsikov S, Verlinsky Y. Mosaicism in the inner cell mass of human blastocysts. *Hum Reprod* 1998;13: 3151-55.
- 67 Wells D, Sherlock JK, Handyside AH, e.a. Detailed chromosomal and molecular genetic analysis of single cells by whole genome amplification and comparative genomic hybridisation. *Nucleic Acids Res* 1999; 27: 1214-1218.
- 68 Voullaire L, Slater H, Williamson R, e.a. Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridization. *Hum Genet* 2000; 106: 210-217.
- 69 Willadsen S, Levron J, Munne S, e.a. Rapid visualization of metaphase chromosomes in single human blastomeres after fusion with in-vitro matured bovine eggs. *Hum Reprod* 1999; 14: 470-475.
- 70 Ethik und Recht der modernen Medizin. Abschlussbericht der Enquete-Kommission. 2002.
- 71 De Wert GM. De dynamiek en ethiek van preimplantatie genetische diagnostiek. 1997. Maastricht, Instituut voor Gezondheidsethiek.
- 72 Schultz RM, Williams CJ. The science of ART. *Science* 2002; 296: 2188-2190.
- 73 Sandalinas M, Sadowy S, Alikani M, Calderon G, e.a. Developmental ability of chromosomally abnormal human embryos to develop to the blastocyst stage. *Hum Reprod* 2001;16: 1954-58.
- 74 Winston RM, Hardy K. Are we ignoring potential dangers of in vitro fertilization and related treatments? *Nat Med* 2002; 8 (S1): s14-s18.
- 75 De Wert GM. Humane embryonale stamcellen als Heilige Graal. Een ethische reflectie. *Filosofie & Praktijk* 22, 34-56. 2001.
- 76 Gezondheidsraad. Stamcellen voor weefselherstel. Onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002; 2002/09.
- 77 Cohen J, Scott R, Schimmel T, e.a. Birth of infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *Lancet* 1997; 350: 186-187.
- 78 Barritt JA, Willadsen S, Brenner C, Cohen J. Cytoplasmic transfer in assisted reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 428-435.
- 79 Cohen J, Scott R, Alikani M, e.a. Ooplasmic transfer in mature human oocytes. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 269-280.
- 80 Barritt JA, Brenner CA, Malter HE, e.a. Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation. *Hum Reprod* 2001; 16: 513-516.
-

- 81 Cummins JM. Mitochondria: potential roles in embryogenesis and nucleocytoplasmic transfer. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 217-228.
- 82 St John JC. Ooplasm donation in humans: the need to investigate the transmission of mitochondrial DNA following cytoplasmic transfer. *Hum Reprod* 2002; 17: 1954-1958.
- 83 Gezondheidsraad. Celtransplantatie bij mutaties in het mitochondriale DNA. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001; 2001/07.
- 84 Gezondheidsraad: Commissie Herziening Planningsbesluit IVF. Het Planningsbesluit IVF. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1997; 1997/03.
- 85 Cohen J. Sorting out chromosome errors. *Science* 2002; 296: 2166.
- 86 De Wert GM. Voortplantingstechnologie en ethiek. In: De Beaufort ID, Dupuis HM, editors. *Handboek Gezondheidsethiek*. Assen/Maastricht: Van Gorcum; 1988. P. 427-456.
- 87 Hawes SM, Sapienza C, Latham KE. Ooplasmic donation in humans: the potential for epigenetic modifications. *Hum Reprod* 2002; 17: 850-852.
- 88 Szebik I. Altering the mitochondrial genome: is it just a technical issue? *Camb Q Healthc Ethics* 1999; 8: 369-374.
- 89 De Wert GM, Evers JL. Eiceldonatie: de schaarste voorbij? *Ethische overwegingen*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 2155-2158.
- 90 Robertson JA. Reconstituting eggs: The ethics of cytoplasm donation. *Hum Reprod* 1999; 14: 219-221.
- 91 Smitz J, Cortvrindt R. Oocyte in-vitro maturation and follicle culture: current clinical achievements and future directions. *Hum Reprod* 1999; 14 Suppl 1: 145-161.
- 92 Jégou B, Pineau C, Toppari J. Spermatogenesis in vitro in mammals. In: De Jonge C, Barratt CLR, editors. *Assisted reproductive technology. Accomplishments and new horizons*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. P. 3-25.
- 93 Donovan PJ, Griswold MD, Russell LD. Modification of the male genome by gene and spermatogonial transplantation. In: De Jonge C, Barratt CLR, editors. *Assisted reproductive technology. Accomplishments and new horizons*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. P. 178-185.
- 94 Ogawa T, Dobrinski I, Avarbock MR, e.a. Transplantation of male germ line stem cells restores fertility in infertile mice. *Nat Med* 2000; 6: 29-34.
- 95 Reis MM, Tsai MC, Schlegel PN, e.a. Xenogeneic transplantation of human spermatogonia. *Zygote* 2000; 8: 97-105.
- 96 De Wert GM. ICSI: wikken en wegen. In: Van Balen F, Van Berkel D, Verdurmen Jr, editors. *Het kind van morgen*. Groningen: Van Brug; 1997. P. 157-178.
- 97 Wet van 16 mei 2002, houdende wijziging van de Wet op bijzondere medische verrichtingen betreffende invoering van een verbod op xenotransplantatie. *Staatsblad* 263. 6-7-2002.
- 98 Gezondheidsraad: Commissie Xenotransplantatie. *Xenotransplantatie*. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1998; 1998/01.
-

- 99 Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, e.a. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731-737.
- 100 Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, e.a. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725-730.
- 101 Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, e.a. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 461-465.
- 102 Tweede Kamer der Staten-Generaal. Wet houdende regels inzake handelingen met geslachtscellen en embryo's (Embryowet). Memorie van Toelichting. Tweede Kamer, vergaderjaar 2000-2001, 27 423, nr 3. 2000.
- 103 Boué A, Boué J, Gropp A. Cytogenetics of pregnancy wastage. *Adv Hum Genet* 1985; 14: 1-57.
- 104 De Vries B. 'Designbaby' in Engeland toegestaan. *Trouw*, 10 april 2003.