

# SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Weghofer A

## **Louise Brown und die Zukunft der Reproduktionsmedizin**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2020; 38 (1)  
(Ausgabe für Österreich), 12-16*

Homepage:

**[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

# SPECULUM

## e-Abo **kostenlos**

### Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Speculum und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

### Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Speculum. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

### Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

### Speculum

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Louise Brown und die Zukunft der Reproduktionsmedizin

A. Weghofer

*„You cannot escape the responsibility of tomorrow by evading it today.“*  
(Abraham Lincoln)

Spätestens seit der Geburt des ersten „Retortenbabys“ Louise Joy Brown am 25. Juli 1978 ist Sterilität kein unabwendbares Schicksal mehr, mit dem sich kinderlose Paare konfrontiert sehen. Über 40 Jahre und acht Millionen Kinder später, die mit Hilfe der In-vitro-Fertilisation (IVF) das Licht der Welt erblickten, reiht sich die Reproduktionsmedizin verdientermaßen in die Liste jener medizinischen Errungenschaften ein, die das Leben von Millionen Menschen positiv beeinflusste.

Bereits 1969 gelang dem Genetiker Robert Edwards und dem Gynäkologen Patrick Steptoe die Gewinnung und extrakorporale Befruchtung einer humanen Oozyte, die für die In-vitro-Fertilisation namensgebend wurde [1, 2]. Bis zur Geburt von Louise Brown bedurfte es jedoch einer weiteren Dekade und der (letztlich erfolglosen) Behandlung von 250 Patientinnen in über 450 Therapiezyklen. Die Zuerkennung des Nobelpreises erfolgte 2010 [3].

Die Tatsache, dass Innovation und jahrelanges Durchhaltevermögen Einzelner erforderlich waren, um diesen Durchbruch zu erlangen, bleibt in der Medizin nicht beispiellos und zeichnet ein Bild des steinigen Weges, der translationaler und klinischer Forschung üblicherweise innewohnt. Doch im Unterschied zu der Entwicklung und Etablierung anderer teils bahnbrechender Therapieverfahren, deren Auswirkungen in der Regel auf eine kleine Gruppe Betroffener beschränkt bleibt, berührt die menschliche Fortpflanzung einen elementaren Bestandteil unseres Daseins. Der Eingriff in dieses „Grundprinzip menschlicher Existenz“ wirft Fragen auf, die weit über die Grenzen der Medizin hinausgehen. Viele davon – unter anderem wem und unter welchen Rahmenbedingungen die Reproduktionsmedizin zur Verfügung stehen sollte – Stichwort fortgeschrittenes (reproduktives)

Alter, Alleinstehende, gleichgeschlechtliche Paare, Gametenspende, Trägerschaft für hereditäre Erkrankungen – beschäftigen uns heute mehr denn je.

## Finanzielle Förderung als Steuerungsmechanismus medizinischer Forschung?

Seit Steptoes und Edwards Publikation über die In-vitro-Fertilisation und Kultivierung menschlicher Gameten in *Nature* 1969/70 sparte die medizinische Fachwelt, deren Fokus zu diesem Zeitpunkt auf der Entwicklung verlässlicher Kontrazeption lag, nicht mit Kritik. Diese gipfelte 1971 in der Ablehnung des Antrages der beiden auf mehrjährige Förderung ihrer „Studies on Human Reproduction“ durch das UK Medical Research Council, der maßgeblichen Vergabestelle für Forschungsgelder aus öffentlicher Hand [4, 5]. In der Retrospektive kommt man nicht umhin, sich zu fragen, ob die Entscheidung zur Verweigerung finanzieller Ressourcen ausschließlich auf wissenschaftlichen Argumenten fußte oder auch als „weiteres Schloss an der reproduktionsmedizinischen Büchse der Pandora“ gedacht war.

Unter deutlich erschwerten Bedingungen gelang Steptoe und Edwards dennoch die Fortführung ihrer Projekte, die weitgehend durch private Sponsoren finanziert wurden [6]. Die prekäre finanzielle Situation ließ jedoch wenig Spielraum. Auch Lesley Brown, die ihre Anstellung in einer Käsefabrik zugunsten der zeitraubenden Kinderwunschtherapie im 180 km entfernten Oldham aufgab und ihr Mann John, der damals als Fahrer für British Rail tätig war, mussten die Ausgaben für die IVF-Behandlung, deren Erfolgsaussichten die Experten zu diesem Zeitpunkt mit 1:1 Million bezifferten, aus eigener Tasche aufbringen [4]. Eine Herausforderung, die verdeutlicht, welchen Stellenwert die Familiengründung im Leben von Kinderwunschaaren einnimmt und wie viel Betroffene oftmals

bereit sind, für den Traum nach dem ersehnten Nachwuchs in Kauf zu nehmen.

### **Die Geburt des ersten „test-tube babys“: Sozialpolitische und ethische Aspekte**

Die öffentliche Debatte im England der Siebzigerjahre, die im Zuge der Geburt des ersten „test-tube babys“ aufkeimte, muss im Licht der Zeit, die aus ökonomischem Neoliberalismus und durch das soziale Spannungsfeld aus konservativen und liberalen Strömungen der späten 1960er geprägt war, betrachtet werden. Die Medienberichterstattung im Zuge der Geburt des ersten IVF-Babys drehte sich primär um die Institution Familie und die Definition guter Elternschaft. Ethischen Fragen nach dem soziokulturellen Status des Embryos oder nach den zukünftigen Auswirkungen der In-vitro-Fertilisation auf traditionelle Familienkonstellationen wurde kaum Beachtung geschenkt [4]. Edwards setzte sich hingegen frühzeitig mit den ethischen Implikationen seiner Forschungstätigkeit auseinander [7]. Fragen, wem und unter welchen Bedingungen assistierte Reproduktion zugänglich gemacht werden sollte, wurden ebenso thematisiert wie moralisch-ethische und gesellschaftspolitische Auswirkungen von Geschlechtsbestimmung, Präimplantationsdiagnostik und (therapeutischen) Eingriffen in die Keimbahn.

### **Assistierte Reproduktion am Scheideweg**

#### ■ **Assistierte Reproduktion bei genetisch bedingten Erkrankungen**

Einer der Vorwürfe, denen sich die IVF seit ihren Anfängen ausgesetzt sieht, ist der fehlende kausale Therapieansatz. Dies gilt auch für die derzeit angewandten klinischen Verfahren bei hereditären Dispositionen. Seit 1990 stellt die Präimplantationsdiagnostik eine Therapieoption für Anlage-träger monogenetischer Erkrankungen dar [8]. Im Rahmen der IVF werden Embryonen generiert und auf das Vorhandensein einer spezifischen, bei einem oder beiden Partnern vorliegenden Mutation getestet. So werden Embryonen ohne krankheitsrelevante Veränderung identifiziert und *in utero* transferiert. Obwohl seit Jahrzehnten etabliert, beinhaltet diese Methodik eine Reihe von Nachteilen: (1) Sie erfordert einen oder mehrere IVF-Zyklen bei fertilen Paaren. (2) Betroffene Embryonen müssen verworfen werden. Und (3): Sie ist ein diagnostisches, kein therapeutisches Verfahren, das für jede weitere Schwangerschaft wiederholt werden muss.

Alternativ zu einer diagnostischen, auf Selektion basierenden Herangehensweise konzentriert sich die Forschung der letzten Jahre auf therapeutische Verfahren, die auf Eingriffe in die nukleäre DNA der Oozyte bzw. des Embryos abzielen. Eine Zwischenform stellt die „mitochondrial replacement therapy“ (MRT), ein neuartiger Ansatz bei Mitochondriopathien, dar. Hierbei erfolgt ebenfalls eine klassische IVF mit Eizellentnahme bei Patientin und Eizell-Spenderin. Den Metaphase II-Eizellen wird *in vitro* der Spindel-Chromosomen-Komplex entnommen – dieser enthält die nukleäre DNA. Zytoplasma und mitochondriale DNA (mtDNA) verbleiben in der Eizelle. Schließlich wird der Spindel-Chromosomen-Komplex der Patientin in die „entkernte“ Eizelle der Spenderin transferiert. Oozyten der Spenderin enthalten somit nukleäre DNA der Patientin und mitochondriale DNA der Spenderin.

Ähnliche Techniken beinhalten den Transfer von Pronuclei [9]. Aufgrund gesetzlicher Restriktionen erfolgte die erstmalige Anwendung dieses Verfahrens, das 2016 zur Geburt eines gesunden Knaben führte, in Mexiko. Langzeitergebnisse stehen aus offensichtlichen Gründen aus. Unbeantwortete Fragen umfassen das Verhalten des marginalen Anteils an mütterlicher mitochondrialer DNA (1–4 %), der im Rahmen des Spindeltransfers in die Spenderinnen-Eizelle gelangt sowie die Interaktion mitochondrialer Spenderinnen-DNA mit nukleärer Patientinnen-DNA. Im Mausmodell konnten „zinc-finger“- (ZFN) und „transcription-activator-like effector“-Nukleasen (TALEN) erfolgreich zur Zerstörung mutierter mtDNA eingesetzt werden [9].

Eine klassische Anwendung des „gene editings“ bildet die in der Laienpresse als „Genschere“ bekannt gewordene CRISPR-Cas9-Technologie. Im Gegensatz zu Gentherapie mit mikrobiellen Vektoren oder Mutagenese durch Strahlung ermöglicht diese Methodik zielgerichtete DNA-Doppelstrangbrüche. Ist die Sequenz der Ziel-DNA bekannt, so kann eine zum DNA-Zielabschnitt komplementäre „single guide“-RNA (sgRNA) synthetisiert werden, mit deren Hilfe der DNA-Abschnitt von Interesse erkannt wird. Hierfür werden Informationen von spezifischen DNA-Teilbereichen mit repetitiven und variablen Sequenzmotiven („clustered regulatory interspaced palindromic repeats“ – CRISPR) und die RNA der benachbarten CRISPR-assoziierten Gene (cas) benötigt. Ist der Zielort identifiziert, induziert Cas9 gezielt einen Doppelstrangbruch. Nun greift die Zelle auf ihre gewohnten Reparaturmechanismen zurück. Hierfür stehen „non-homologous-end-joining“ (NHEJ) sowie „homology-directed repair“ (HDR) zur Verfügung. NHEJ ligiert die Bruchlinien, oft jedoch unter Einschluss

kleiner Indel-Mutationen, während HDR weniger fehleranfällig ist, jedoch einer homologen Sequenz für die Reparatur bedarf. Als Template dient im Idealfall die korrespondierende Sequenz des nicht mutierten Allels („gene conversion“); damit ist die Methode heterozygoten Veränderungen vorbehalten [9].

Aktuelle Ansätze beschäftigen sich sowohl damit, die HDR-Frequenz zu erhöhen und die des NHEJ zu drosseln, als auch mit den Risiken nicht-intendierter Mutationen („on-/off-target mutations“). Hier scheint eine neue Methodik, bei der nicht ganze DNA-Sequenzen, sondern lediglich Basenpaare getauscht werden, vielversprechend. Ebenso ist der Zeitpunkt der Anwendung von CRISPR-Cas-9 von Bedeutung. Erfolgt das „gene editing“ im Zygotenstadium, kann Mosaicismus – also das Nebeneinander von mutierten und therapierten Zellen in einem Embryo – auftreten. Diese Überlegungen trugen maßgeblich dazu bei, dass Berichte über die erste Geburt eines Zwillingspaars nach „gene editing“ mittels CRISPR-Cas-9 in China 2018 zu einem Moratorium der Technologie in vielen Industrienationen und einer dreijährigen Haftstrafe für den Leiter des Forschungsteams, He Jiankui, führten.

#### ■ **Assistierte Reproduktion zur Familien-gründung**

Trotz maßgeblicher Fortschritte in Bezug auf Schwangerschaftspotential und Lebendgeburtensrate der IVF blieben zwei maßgebliche Herausforderungen bisher ungelöst: (1) der altersassoziierte Fertilitätsrückgang und (2) die Ineffizienz des Verfahrens – beide Bereiche gehen Hand in Hand. Rezente Arbeiten zeigen selbst in einem Kollektiv mit maximierten Erfolgsaussichten – jungen Eizellspenderinnen – ein Implantationspotential von etwa 7 % pro gewonnener Eizelle [10]. Schwangerschaftsraten von über 50 % werden durch Maximierung der Eizell- und Embryonenselektion aus einer großen Kohorte und mitunter auch durch den Transfer mehrerer Embryonen erzielt. Berücksichtigt man, dass mit fortschreitendem reproduktiven Alter sowohl das Implantationspotential pro Eizelle bzw. Embryo als auch die Anzahl der bei der IVF gewonnenen Eizellen abnimmt, wird deutlich, dass die Reproduktionsmedizin trotz der Errungenschaften der letzten Jahrzehnte noch einen weiten Weg vor sich hat.

Als Alternative im klinischen Setting und oftmals einzige Option für gleichgeschlechtliche Paare und Alleinstehende hat sich die heterologe IVF mittels Eizell-, Samen- oder Embryonenspende etabliert. Die reproduktionsmedizinische Statistik des Centers for Disease Control (CDC) der USA weist sie

als Teilgebiet der ART mit den größten Zuwachsraten aus [11]. Neben rechtlichen und finanziellen Restriktionen ist sie jedoch mit einer Vielzahl an medizinischen, ethischen und sozialen Aspekten assoziiert, die etwa Fragen zum traditionellen Familienmodell oder der Bedeutung von biologischer und sozialer Elternschaft aufwerfen.

Die Kryokonservierung von Ovargewebe („ovarian tissue banking“, OTB) und Gameten zur Fertilitätsprotektion aus medizinischen und nicht-medizinischen Gründen („social freezing“) versucht hier einen Brückenschlag. Dieser ist unabhängig von der fehlenden Kostenübernahme durch das Gesundheitssystem und gesetzlichen Restriktionen jedoch vor allem durch den Umstand limitiert, dass Keimzellen bei jungen Patienten und vor bzw. zu Beginn einer onkologischen Therapie konserviert werden müssen, um eine spätere Elternschaft verlässlich zu ermöglichen. Bei der Kryokonservierung von Oozyten und Spermien zur Fertilitätsprotektion kann die jahrelange Expertise aus der In-vitro-Fertilisation herangezogen werden, sodass dieses Verfahren als klinisch etabliert gilt. Begrenzte, wenn auch vielversprechende Erfahrungswerte liegen mit über hundert Lebendgeburten weltweit für das „ovarian tissue banking“ vor. Rezente Publikationen der Forschungsgruppen von Dolmans und Telfer über die Fortschritte bei der Kultivierung von Primordialfollikeln in vitro, die eine Retransplantation des gewonnenen Gewebes obsolet machen würden, lassen eine erweiterte klinische Applikation im nächsten Jahrzehnt möglich erscheinen [12].

Fernab des Optimierens von Stimulationsprotokollen und der teils unerprobten Anwendung diverser Zusatztherapien im Rahmen der konventionellen IVF geht die Grundlagenforschung der letzten Jahre diametral andere Wege. Der herkömmliche Ansatz von ovarieller Stimulation und Entnahme von in vivo vorhandenen Oozyten wurde zugunsten der In-vitro-Generierung und Kultivierung von Gameten aus embryonalen (ESC) und induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) verlassen. Die biologische Signifikanz ovarieller Stammzellen wird nach anfänglicher Euphorie nunmehr als limitiert eingeschätzt [12].

Die Gruppe um Hayashi von der Kyushu University in Japan beschrieb 2016 die geglückte Oogenese in vitro im Tiermodell [13]. Nach der Induktion von embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen aus embryonalen und adulten Fibroblasten in der Maus konnten kompetente reife Oozyten generiert werden. Diese wurden in vitro fertilisiert, die so entstandenen Embryonen wurden in den Uterus einer ‚Mausleihmutter‘ transferiert, die phänotypisch unauffällige, reproduktiv kom-

petente Mäuse zur Welt brachte. Einen ähnlichen Durchbruch beschrieb ein Wissenschaftsteam um Zhou in Beijing, das im Tiermodell Spermatozoen aus ESC generierte, diese zur Fertilisierung von Mausoozyten heranzog und letztlich lebensfähigen und fertilen Nachwuchs zeugte [14]. Die Gruppen um Brivanlou an der Rockefeller University in New York und die um Zernicka-Goetz in Cambridge haben substantielle Fortschritte in der Kultivierung von Gameten aus Stammzellen gemacht, die unser Verständnis früher Embryonalentwicklung maßgeblich verbessert haben [15]. So waren unter anderem Einblicke in die Reparaturmechanismen des Embryos unmittelbar vor und nach Implantation möglich, die Mosaicismus als limitierenden Faktor für die Aussagekraft des Präimplantations-screens (PGT-A) darstellten.

Der Schritt vom Tiermodell zur Forschung mit menschlichen Zellen ist aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten komplex und unterliegt aus ethischen Überlegungen strengen Restriktionen. Eine Reihe von Staaten hat diese Forschung gänzlich verboten oder sie von der Förderung durch staatliche Gelder ausgenommen. Andere wie Großbritannien und die USA folgen der „14-day rule“ [15]. Diese 1984 als Reaktion auf das erste IVF-Baby im Warnock Report postulierte und etwa in Großbritannien 1990 in Form der Human Fertilisation and Embryology (HFE) Acts implementierte Vorgehensweise beschränkt die Embryonenforschung auf die ersten 14 Tage. International gilt sie als eine der meist akzeptierten Regelungen im Bereich der Reproduktionsmedizin, wenngleich sie durch die aktuellen wissenschaftlichen Fortschritte zunehmend an ihre Grenzen stößt. Die oft jahrelange Latenz vom Zeitpunkt, an dem ein medizinisches Verfahren zur Verfügung steht, bis zur nationalen gesetzlichen Regulation seiner Handhabung – bei der Präimplantationsdiagnostik für monogenetische Erkrankungen waren es in Österreich 25 Jahre – wirft zwangsläufig die Frage auf, ob diese Vorgehensweise angesichts des rasanten wissenschaftlichen Fortschritts und der Globalisierung der Medizin zeitgemäß ist. Dr. James D. Watson fasste dies bereits 1971 bei einer Anhörung im US Repräsentantenhaus treffend und viel beachtet zusammen: „... *if we do not think about the matter now, the possibility of our having a free choice will one day suddenly be gone*“. [16]

Die klinische Anwendung neuer Forschungserkenntnisse auf dem Gebiet der Reproduktionsmedizin wird unsere heute gängige Praxis ovarialer Hyperstimulation und Follikelpunktion durch ein laborbasiertes Verfahren, in dem aus adulten Fibroblasten Oozyten oder Spermatozyten generiert, fertilisiert und kultiviert werden, ersetzen. Neuartige Ansätze assistierter Reproduktion wer-

den die genetische Elternschaft für einen substantiell größeren Personenkreis mit teils organisch, teils soziokulturell begründeter Infertilität (z. B. Azoospermie, Ovarialinsuffizienz, Gonadenexstirpation, Kinderwunsch nach Malignomtherapie, gleichgeschlechtliche Paare, Transgender) öffnen und Patienten mit hereditären Dispositionen oder Erkrankungen Familiengründung ohne substantiell erhöhte Wahrscheinlichkeit auf betroffenen Nachwuchs ermöglichen [16]. Die letzten 40 Jahre haben jedoch auch gezeigt, dass die assistierte Reproduktion eine Therapieoption für einen überschaubaren Prozentsatz bleiben und die spontane Konzeption nicht ersetzen wird.

Ob der Fortschritt der Reproduktionsmedizin als Zukunftsmusik oder Albtraum im Sinne von Huxleys „Brave New World“ empfunden wird, liegt in der Betrachtungsweise des Einzelnen. Wem und unter welchen Bedingungen diese Verfahren zugänglich gemacht werden, obliegt der Entscheidung einer Gesellschaft, die ihre normativen Werte in dem Licht neuer wissenschaftlicher Entwicklungen festlegen bzw. adaptieren muss. Betrachtet man die bisherigen Entwicklungen der assistierten Reproduktion in der Retrospektive, so wird deutlich, dass sich medizinischer Fortschritt auf diesem Gebiet nicht durch nationale legislative Restriktionen, Post hoc-Moratorien oder fehlende staatliche Förderung aufhalten lässt.

Die COVID-19-Pandemie führt uns aktuell vor Augen, wie wichtig es ist, sich vorausschauend und über nationale Grenzen hinweg mit zukünftigen Szenarien und ihren möglichen Implikationen auseinanderzusetzen. Durch einen offenen Blick, aktive Forschungsförderung aus öffentlicher Hand und die Einbindung einer repräsentativen Bandbreite unserer Gesellschaft sollte es verantwortungsvolles Handeln möglich machen, die Chancen neuer Entwicklungen der Reproduktionsmedizin wahrzunehmen und ihre Risiken akkurat einzuschätzen.

#### LITERATUR:

1. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature* 1969; 221: 632–5.
2. Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Fertilization and cleavage in vitro of preovulatory human oocytes. *Nature* 1970; 227: 1307–9.
3. Gardner RL, Johnson MH. Bob Edwards and the first decade of Reproductive Medicine. *Reprod Biomed Online* 2011; 22: 106–24.
4. Dow K. „Now She’s Just an Ordinary Baby“: The Birth of IVF in the British Press. *Sociology* 2019; 53: 314–29.
5. Johnson MH, Franklin SB, Cottingham M, Hopwood N. Why the Medical Research Council refused Robert Edwards and Patrick Steptoe support for research on human conception in 1971. *Hum Reprod* 2010; 25: 2157–74.

6. Fishel S. First in vitro fertilization baby – this is how it happened. *Fertil Steril* 2018; 110: 5–11.
7. Edwards RG, Sharpe DJ. Social values and research in human embryology. *Nature* 1971; 231: 87–91.
8. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768–70.
9. Wolf DP, Mitalipov PA, Mitalipov SM. Principles of and strategies for germline gene therapy. *Nat Med* 2019; 25: 890–7.
10. Doyle JO, Richter KS, Lim J, Stillman RJ, Graham JR, Tucker MJ. Successful elective and medically indicated oocyte vitrification and warming for autologous in vitro fertilization, with predicted birth probabilities for fertility preservation according to number of cryopreserved oocytes and age at retrieval. *Fertil Steril* 2016; 105: 459–66 e2.
11. <https://www.cdc.gov/art/artdata/index.html>
12. Telfer EE. Fertility preservation: Progress and prospects for developing human immature oocytes in vitro. *Reproduction* 2019; 158: F45–F54.
13. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N et al. Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016; 539: 299–303.
14. Zhou Q, Wang M, Yuan Y, Wang X, Fu R, Wan H et al. Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. *Cell Stem Cell* 2016; 18: 330–40.
15. Williams K, Johnson MH. Adapting the 14-day rule for embryo research to encompass evolving technologies. *Reprod Biomed Soc Online* 2020; 10: 1–9.
16. Adashi EY, Cohen IG, Hanna JH, Surani AM, Hayashi K. Stem cell-derived human gametes: the public engagement imperative. *Trends Mol Med* 2019; 25: 165–7.

**Korrespondenzadresse:**

*Assoc.-Prof. PD Dr. Andrea Weghofer, MSc, MBA  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klin. Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: andrea.weghofer@meduniwien.ac.at*

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)