

MicroSort®

Eine Abteilung des Genetics & IVF Institute

3015 Williams Drive, Suite 101
Fairfax, Virginia 22031

800-277-6607 Fax: 703-995-4928
E-Mail: microsort@givf.com

MicroSort® Separation von X- und Y-Spermien EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG FÜR DIE TEILNAHME

Einleitung

Wir nehmen freiwillig als Testpersonen an der Multi-Center Forschungsstudie teil. Bevor wir der Teilnahme zustimmen, ist es wichtig, dass wir dieses Formular lesen und die Informationen darin verstanden haben. Dieses Formular soll die notwendigen Informationen zur Teilnahme an dieser Studie liefern. Es beschreibt den Zweck der Studie, die Verfahren, Vorteile und Risiken. Es beschreibt auch alternative Verfahren und unser Recht, uns jederzeit von der Studie zurückzuziehen.

Wir erhalten diese Informationen, damit wir eine fundierte Entscheidung über die Teilnahme an der Studie machen können. Wir sollten uns zur Entscheidung soviel Zeit nehmen wie nötig, um unsere Unterschrift für die fundierte Einwilligung zu leisten. Wir wurden gebeten, Fragen zu dieser Studie zu stellen, bevor wir der Teilnahme zustimmen.

Der Zweck der Forschungsstudie

Der Zweck dieser Forschungsstudie ist die Auswertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer neuen Technik, Spermien zu sortieren, um die Wahrscheinlichkeit der Empfängnis eines Kindes des gewünschten Geschlechts zu erhöhen – Mädchen oder Junge. Diese neue Technik nennt sich MicroSort®.

Es gibt zwei Indikationen für die Verwendung dieser Technologie und für die Teilnahme an dieser Studie. Erstens können Paare mit gewissen genetisch bedingten Erbkrankheiten verhindern, Kinder zu haben, die von dieser Krankheit betroffen sind, indem Sie ein Kind des gewünschten Geschlechts haben. Der zweite Grund zur Teilnahme an dieser Studie ist der Versuch, in Bezug auf die Anzahl der Kinder jeden Geschlechts eine Balance in der Familie zu haben.

Um genetischen Krankheiten vorzubeugen: bestimmte Paare, die ein Kind mit einer geschlechtsgebundenen oder geschlechtslimitierten Krankheit haben oder in deren Familie solche Krankheiten vorkamen, tragen ein größeres Risiko, Kinder zu bekommen, die von dieser Krankheit betroffen sind. Ist z.B. die Frau Träger einer X-gebundenen Krankheit (ein Beispiel wäre die klassische Hämophilie), so liegt das Risiko, ein männliches Kind mit dieser Krankheit zu empfangen, bei jeder Schwangerschaft bei 50%. Das Risiko, dass ein Mädchen als Träger der Krankheit geboren wird, liegt bei jeder Schwangerschaft bei 50%. Weibliche Träger X-gebundener Erbkrankheiten haben häufig keine Anzeichen oder Symptome der genetischen Krankheit oder ihre Symptome sind zahlenmäßig erheblich geringer und/oder weniger schwerwiegend als bei betroffenen männlichen Erbträgern. Wenn man bereits vor der Empfängnis die Wahrscheinlichkeit weiblichen Nachwuchses erhöht, würden Frauen, die Träger der Krankheit sind, das Risiko vermindern, betroffene Söhne zu haben. Männer, die von einer X-gebundenen Erbkrankheit betroffen sind, können den Wunsch haben, Söhne zu zeugen, um zu vermeiden, dass das Gen mit der X-gebundenen Krankheit auf ihre

Töchter übertragen wird, die zwangsläufig alle das X-gebundene Gen erhalten würden. Dieses Ziel könnte erreicht werden, indem der Prozentsatz der Y-chromosomhaltigen (männlichen) Spermien in der Spermaprobe zur Befruchtung erhöht wird. Es gibt auch einige geschlechtslimitierte genetische Krankheiten, bei denen ein Paar das Risiko, diese auf ihre Kinder zu übertragen, durch die Auswahl entweder des Y-chromosomhaltigen (männlichen) oder des X-chromosomhaltigen (weiblichen) Spermias reduzieren könnte, je nachdem, welcher Erbkrankheit sie vorbeugen wollen.

Der andere Grund zur Teilnahme an dieser Forschungsstudie ist die Balance innerhalb der Familie. Gewisse Paare, deren Kinder hauptsächlich eines Geschlechts sind, könnten die Wahrscheinlichkeit, ein Kind des anderen Geschlechts zu bekommen, erhöhen wollen (z.B.: ein Paar, das einen oder mehr Jungen hat, wünscht sich nun ein Mädchen).

Die erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein Kind eines bestimmten Geschlechts zu haben, wird nun durch Spermisortierung, gefolgt von intrauteriner Insemination (IUI) oder *in-vitro*-Fertilisation (IVF) mit MicroSort®-sortiertem Sperma, untersucht. Dieses Forschungsprogramm bietet die Möglichkeit, an einer Studie teilzunehmen, bei der die Sicherheit und Wirksamkeit des Sortierens von Spermien anhand dieser Technologie und die Verwendung des sortierten Spermias zur Einleitung einer Schwangerschaft in einem IUI- oder einem IVF-Zyklus untersucht wird.

Verfahren der Studie

Falls Sie an dieser Forschungsstudie teilnehmen wollen, werden Mann und Frau auf HIV, Hepatitis B und Hepatitis C getestet. Der Mann stellt auch ein Samenmuster zur Auswertung und Sortierung zur Verfügung. Zum Sortieren kann frischer oder eingefrorener Samen bereitgestellt werden. Falls medizinische Indikationen hierfür bestehen, wird zum Sortieren der Samen eines Samenspenders verwendet.

Wenn ein Ei von einem Spermium befruchtet wird, wird das Geschlecht des Kindes aus dieser Verbindung von Spermium und Ei (auch Fertilisation genannt) dadurch bestimmt, ob das Spermium ein X- oder Y-Chromosom enthält. MicroSort® kann dabei helfen, das Geschlecht eines Kindes zu bestimmen, bevor das Spermium das Ei befruchtet, indem jeweils der Prozentsatz der X-chromosomhaltigen (X-dominierend) Spermien für Paare, die sich ein Mädchen wünschen oder der Prozentsatz der Y-chromosomhaltigen (Y-dominierend) Spermien für Paare, die einen Jungen möchten, erhöht wird. Dieser Prozess des Erhöehens des Prozentsatzes eines Typs dieser Spermien nennt sich *Anreicherung*. Wir können auch sagen, dass der MicroSort®-Prozess die Spermaprobe mit dem gewünschten Spermientyp (X- oder Y-dominierend) *anreichert*. Bei diesem Verfahren wird ein fluoreszenter DNA-Farbstoff verwendet, der sich an die DNA jeder Spermazelle anhängt, wonach ein Fluoreszenz-aktivierter Zellsortierer die Spermien sortiert.

Das MicroSort®-Verfahren basiert auf unserem Wissen, dass das X-Chromosom größer ist und mehr DNA enthält, als das Y-Chromosom. Aufgrund dieses Größenunterschieds enthält eine normale X-dominierende, menschliche Spermazelle insgesamt 2.8% mehr DNA als eine chromosomenmäßig normale Y-dominierende Spermie. Die Anreicherung für X-dominierendes oder Y-dominierendes Sperma geht folgendermaßen vor sich: Menschliche Spermazellen werden vor dem Sortieren mit einem fluoreszenten Farbstoff behandelt (ein chemischer Stoff, der ein bestimmtes Licht abgibt, wenn er einer bestimmten Art von Licht ausgesetzt wird), der sich Hoechst 33342 (H33342) nennt. Dieser Farbstoff setzt sich an die DNA der Spermie an. Nachdem die Spermien mit H33342 gefärbt wurden, werden sie mit einem Spezialgerät, einem sogenannten Durchflusszytometer verarbeitet, das Fluoreszenz messen kann. Dieser spezialisierte Durchflusszytometer wird auch fluoreszenzaktivierter Zellsortierer genannt.

Der Durchflusszytometer verwendet einen UV-Laser zur Stimulation der Fluoreszenz. Jede gefärbte Spermie wird dem UV-Licht des Lasers ca. 3 Mikrosekunden lang ausgesetzt (3 Millionstel einer Sekunde). Durch das Licht des Lasers fängt der Farbstoff, der sich an der DNA der Spermie angesetzt hat, zu leuchten an. Wenn die Spermazelle mehr DNA enthält, sollte sich an der DNA der Spermazelle auch mehr DNA-Farbstoff befinden. Wenn mehr DNA-Farbstoff an der DNA ist, dann sollte die Fluoreszenz höher sein. Daher sollte nach dem Färben mit H33342 die Fluoreszenz einer normalen X-dominierenden Spermie (weiblich) kräftiger sein als die einer normalen Y-dominierenden (männlich) Spermie. Der Zellsortierer erkennt die Menge der Fluoreszenz, die jede Zelle nach der Bestrahlung mit dem Laser abgibt und wählt entweder mehr X-dominierende oder mehr Y-dominierende Spermazellen aus, je nachdem, wie der Durchflusszytometer von geschulten MicorSort®-Technikern eingestellt wurde. Nach dem Sortieren können die vorwiegend X-dominierenden (X-Sortierung für ein Mädchen) oder vorwiegend Y-dominierenden (Y-Sortierung für einen Jungen) Spermazellen ggf. in Kombination mit verschiedenen assistierenden reproduktiven Technologien (ART) verwendet werden, um Paaren bei der Empfängnis zu helfen. Bei ART-Verfahren müssen frisch sortierte Spermien oder gefrorenes und wieder aufgetautes Sperma verwendet werden. Diese ART-Verfahren sind u.a. intrauterine Insemination (IUI), in-vitro-Fertilisation (IVF) und intrazytoplasmische Spermieninjektion (ICSI).

Nach dem sortieren ist der Prozentsatz von X- oder Y-dominierenden Spermien in einer Spermaprobe nicht 100%. Darüberhinaus ist die Menge der DNA in einer Spermazelle noch von anderen Faktoren abhängig als davon, ob die Zelle X- oder Y-dominierend ist. Diese Probleme werden an anderer Stelle in diesem Einverständnisformular näher angesprochen.

Der durchschnittliche Anteil von X-dominierenden Spermazellen in 3828 X-Sortierungen für X-dominierendes Sperma war 87,9% (August 1994 bis Dezember 2005). Der durchschnittliche Anteil Y-dominierender Spermazellen in 1258 Y-Sortierungen für Y-dominierendes Sperma im selben Zeitraum betrug 72,9%. Wir bezeichnen diese Anteile als die Reinheit nach dem Sortieren. Der tatsächliche Anteil weiblicher Föten nach dem Sortieren für ein Mädchen (XSORT®) ist 87,5%. Der tatsächliche Anteil männlicher Föten nach dem Sortieren für einen Jungen (YSORT®) ist 71,4%. Die durchschnittliche Menge aller freibeweglichen Spermazellen (schwimmende Spermien), die vor der Verarbeitung und dem Sortieren zur Verfügung standen, lag bei 218,7 Millionen. Die durchschnittliche Menge aller freibeweglichen Spermazellen in sortierten Proben lag bei 0,181 Millionen oder 181.000 Spermien. Wegen der relativ geringen Anzahl freibeweglicher Spermien in sortierten Proben halten wir ein Verfahren der assistierenden reproduktiven Technologie, wie beispielsweise IVF, ICSI oder IUI bei der Empfängnis für notwendig.

Die Schwangerschaftsrate hängt erheblich vom Patienten ab, basierend auf Faktoren wie Alter, Spermaqualität, Ovulumqualität, Krankheiten der Eierstöcke und bekannte Unfruchtbarkeit, sowie von der Art des durchgeführten Verfahrens. Seit Dezember 2005 beträgt die klinische Schwangerschaftsrate nach IUI 15% pro Zyklus, wobei 496 Frauen nach 3218 Inseminationen schwanger wurden. Die klinische Schwangerschaftsrate für IVF (einschließlich ICSI) war 35,7%/Embryoübertragungszyklus, wobei 527 Frauen nach 1478 Embryoübertragungen schwanger wurden. Die Schwangerschaftsrate war 44,8% pro Embryoübertragungszyklus mit eingefrorenen Embryonen, wobei 39 Frauen nach 87 Versuchen schwanger wurden. Wie auch bei Schwangerschaften, die in der allgemeinen Bevölkerung gezeugt wurden, endet nicht jede Schwangerschaft in der MicroSort®-Forschungsstudie mit einer Lebendgeburt.

Als Teilnehmer an dieser Forschungsstudie unterzieht sich die Frau einer Insemination oder einem IVF-Zyklus mit frisch sortiertem oder nach dem Sortieren eingefrorenem und wieder aufgetautem Sperma. Für IUI oder IVF muss ein separates Einverständnisformular unterschrieben werden. Das Einverständnis für IVF wird dort eingeholt, wo das IVF-Verfahren durchgeführt wird. Für spätere Schwangerschaftsversuche können nach einem IVF-Verfahren mit MicroSort®-Sperma eingefrorene Embryonen verwendet werden, sofern noch immer ein Bedarf an genetischer Krankheitsvorbeugung

oder Familienausgleich besteht. Die Verwendung solcher Embryonen unterliegt ebenfalls dem Protokoll der Forschungsstudie und resultierende Schwangerschaften oder widrige Ausgänge werden in die Studie aufgenommen, wobei die Daten auf die übliche Weise gesammelt werden und klinische Folgeuntersuchungen stattfinden.

Folgeauswertungen

Wenn wir nach einem ART-Verfahren mit MicroSort®-Sperma schwanger werden, sind wir damit einverstanden, an einem langfristigen Folgeprogramm teilzunehmen, um Informationen über die Gesundheit unseres Kindes (oder Kinder) zu sammeln, einschließlich jeglicher Geburtsfehler. MicroSort® sendet dem Geburtshelfer eine Zusammenfassung über die von MicroSort® bereitgestellte Pflege und einen Überblick über die Anforderungen der Forschungsstudie. Wir sind damit einverstanden, Formulare zu unterschreiben, damit die medizinischen Berichte über die Mutterschaftsvorsorge sowie die Geburts- und pädiatrischen Aufzeichnungen unseres Kindes (unserer Kinder) an MicroSort® freigegeben werden. MicroSort® prüft diese medizinischen Berichte, um mehr über den Schwangerschaftsverlauf und die Gesundheit der durch sortiertes Sperma empfangenen Kinder zu erfahren. Im Falle einer Fehlgeburt im frühen Schwangerschaftsstadium erklären wir uns einverstanden, eine Chromosomenanalyse des Fötusgewebes anzufordern, falls diese verfügbar ist. Falls eine späte Fehlgeburt nach der 18. Schwangerschaftswoche eintritt, erklären wir uns einverstanden, eine Autopsie mit Chromosomenanalyse zu beantragen. Falls pränatale Tests, z.B. eine Amniozentese oder Chorionzottenanalyse (CVS) durchgeführt werden, senden wir MicroSort® eine Kopie der Resultate zur Einsicht. Falls die Schwangerschaft aufgrund eines abnormalen Ergebnisses der Amniozentese, CVS oder Ultraschalls abgebrochen wird, erklären wir uns einverstanden, die Testergebnisse bereitzustellen und eine Autopsie zu genehmigen. Deren Resultate werden bereitgestellt, falls die Schwangerschaft aufgrund eines anatomischen Defekts abgebrochen wurde, der auf dem Ultraschall erkannt wurde. Wir erklären uns einverstanden, alle 3 Monate in der Schwangerschaft und ein Jahr nach der Geburt unseres Kindes (oder Kinder) mit MicroSort® in Kontakt zu bleiben. Die Benachrichtigung kann per E-Mail an MicroSort@GIVF.com oder telefonisch unter (703) 289-4220 stattfinden. Wir stimmen zu, ggf. Adressenänderungen mitzuteilen.

Risiken und Beschwerden

Wie oben beschrieben umfasst das MicroSort®-Verfahren, dass Sperma sowohl einem fluoreszenten Farbstoff ausgesetzt wird, der sich an die DNA der Spermien ansetzt (H333342) als auch ultraviolettem Licht (UV), das die Fluoreszenz des Farbstoffs fördert. Die Ergebnisse einer frühen Studie an Tieren, bei der Sperma einer Spezies in die Eier einer anderen Spezies injiziert wurden, lässt darauf schließen, dass bei diesem Verfahren die DNA der Spermien beschädigt wird. Diese Ergebnisse wiederholten sich nicht in Studien mit menschlichem Sperma. Ob der Farbstoff und/oder das UV-Licht die DNA menschlicher Spermien oder die Entwicklung eines menschlichen Embryos beeinflusst, ist nicht bekannt. Bei den 821 Babys, die seit Dezember 2005 mit Hilfe des MicroSort®-Verfahrens geboren wurden, wurden sowohl geringfügige als auch schwere Geburtsfehler festgestellt. (Diese sind nachstehend zusammengefasst.) Es werden zusätzliche Laborforschungen durchgeführt, um die potentiellen Effekte auf Sperma oder einen mit Hilfe des MicroSort®-Verfahrens empfangenen Fötus besser zu verstehen.

Wie im Abschnitt über die „Studienverfahren“ beschrieben, basiert das MicroSort®-Verfahren auf der Trennung von Spermien aufgrund der Menge der darin enthaltenen DNA, und nicht direkt darauf, ob die Spermie ein X- (für ein Mädchen) oder Y-Chromosom (für einen Jungen) enthält. MicroSort® erkennt nicht direkt die Anwesenheit des X- oder Y-Chromosoms. D.h. dass bei der Anreicherung

einer Spermprobe mit MicroSort® die Auswahl der X-dominierenden Spermien für ein Mädchen aufgrund der höheren Fluoreszenz getroffen wird. Das Verfahren wählt nicht speziell Spermien mit einem X-Chromosom aus. Eine Spermie mit zusätzlicher DNA kann eine ähnliche Fluoreszenz aufweisen wie die einer chromosomenmäßig normalen, X-dominierenden Spermie.

Wenn eine Spermie mit zusätzlicher DNA oder einem extra Chromosom ein normales Ei befruchtet, kann die Empfängnis überzählige DNA enthalten. Meistens verursacht extra DNA, dass keine Befruchtung stattfindet oder ein hohes Risiko einer Fehlgeburt. Gelegentlich kann zusätzliche DNA zu einem hohen Risiko für eine Abnormalität bei einem lebend geborenen Kind führen.

Das häufigste Beispiel für ein Kind mit einem zusätzlichen Chromosom ist ein zusätzliches 21. Chromosom. Man bezeichnet dies als Trisomie 21, was Down-Syndrom zur Folge hat. Die meisten Trisomie 21-Embryonen gehen in der frühen Schwangerschaft ab und führen nicht zu einer Lebendgeburt. In der allgemeinen Bevölkerung ist Trisomie 21 üblicher bei älteren Müttern und das überzählige Chromosom kommt vom Ei – nicht von der Spermie.

Seit dem 31. Dezember 2005 steht fest, dass die Anzahl der Schwangerschaften mit Trisomie 21 in dieser Studie nicht höher liegt, als sie bei der allgemeinen Bevölkerung erwartet wird, mit Rücksicht auf das Alter der an der Studie teilnehmenden Frauen. Insgesamt traten alle seit Dezember 2005 entstandenen Schwangerschaften mit einem zusätzlichen Chromosom nach einer X-Sortierung auf, 12/12. Die meisten Sortierungen in diesem Versuch waren ebenfalls X-Sortierungen (75%). Welchen Stellenwert diese Information hat, ist nicht bekannt.

Theoretisch könnte der umgekehrte Fall vorkommen, wenn das MicroSort®-Verfahren zum Anreichern einer Spermprobe mit Y-dominierenden Spermien für einen Jungen verwendet wird. Bei der Auswahl des Y-dominierenden Spermas werden die Spermien mit schwächerer Fluoreszenz ausgesucht. Spermien mit schwächerer Fluoreszenz und weniger DNA sind nicht notwendigerweise normale Spermien mit einem Y-Chromosom. Es ist theoretisch möglich, dass beim Sortieren der Y-dominierenden Spermien häufiger gewisse abnorme Spermazellen mit weniger DNA als normal ausgewählt werden.

Diese theoretische Angelegenheit führt allerdings kaum zu einem abnormal geborenen Baby, weil Embryos nicht wachsen und sich entwickeln können, wenn ihnen zuviel DNA fehlt. Die meisten Spermazellen haben eine normale DNA-Menge. Wenn einem Chromosom ein Teil der DNA fehlt, nennt man das Deletion. Wenn die Spermprobe eine Spermazelle mit einer Deletion oder einem fehlenden Chromosom enthält, müsste die fehlende DNA-Menge groß genug sein, um die Spermienauswahl zu beeinflussen. Wenn die Menge der fehlenden DNA groß genug ist, um die Spermienauswahl zu beeinflussen, wäre es meistens zu viel, um zu einer erfolgreichen Schwangerschaft zu führen. Eine kleinere Menge fehlender DNA könnte einen abnormalen Fötus oder ein abnormales Baby zur Folge haben. Eine geringe Menge fehlender DNA wäre jedoch zu gering, um die Spermienauswahl zu beeinflussen. Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Spermienauswahl für eine Y-Sortierung abnormale Babys hervorruft.

Zuviel oder zuwenig DNA bei der Zeugung kann manchmal anhand der Präimplantationsdiagnostik (PGD) vor der Implantation festgestellt werden. PGD kann nur beim IVF-Zyklus durchgeführt werden. Nach der Implantation in den Uterus kann eine abnorme DNA-Menge im Fötus direkt festgestellt werden, entweder durch Chorionzottenanalyse (CVS) oder Amniozentese. Wenn ein erhöhtes Risiko für gewisse Abnormalitäten der DNA-Menge vorliegt, wie z.B. Trisomie 21, können manche Schwangerschaften auch durch Ultraschall oder pränatales Screening untersucht werden.

Da die Spermien-sortierung neu ist, können bei der Studie Risiken auftreten, die derzeit noch unbekannt oder nicht vorhersehbar sind, auch Risiken für einen Embryo oder Fötus. Es ist noch nicht bekannt, ob mit MicroSort® sortierte Spermien, die zur Befruchtung von Oozyten verwendet werden,

ein erhöhtes Risiko von Fehlbildungen, Entwicklungsstörungen, Schäden durch Erbkrankheiten, u.a. Krebs, ektopische Schwangerschaften, verringerte Implantations- und Schwangerschaftsraten, erhöhte Abortneigung oder sonstige Risiken mit sich bringen. Die Folgeuntersuchungen an Föten und Babys, die mit MicroSort® gezeugt wurden (Daten aktuell seit Dezember 2005) zeigen kein erhöhtes Gesamtrisiko schwerer oder geringfügiger Missbildungen beim Vergleich zwischen MicroSort®-Nachwuchs und der allgemeinen Bevölkerung.

Zusätzlich zu den Missbildungen, die an den lebendgeborenen Kindern festgestellt wurden, gab es unter den 1062 klinischen Schwangerschaften 13 Fälle eingeleiteten Schwangerschaftsabbruchs, 8 davon aufgrund von Chromosomenanomalien und 4 mit möglichen Missbildungen und normalen Chromosomen. Eine Schwangerschaft wurde abgebrochen, weil der Fötus männlich war und mit einer X-gebundenen Krankheit geboren worden wäre, die die Eltern vermeiden wollten. Mit Ausnahme des Fötus mit der X-gebundenen Krankheit hätte die Mehrheit dieser Föten auch nicht überlebt, wenn die Schwangerschaft nicht abgebrochen worden wäre.

Bei den 1062 Schwangerschaften gab es 162 Fehlgeburten (15,3%), was etwa der Fehlgeburtenrate in der allgemeinen Bevölkerung entspricht. Bei den meisten dieser Fehlgeburten wurden die Chromosomen nicht getestet. Sechs Fehlgeburten wiesen chromosomale Anomalien auf – eine von sechs Fehlgeburten war eine Zwillingsschwangerschaft mit chromosomalen Anomalien in beiden Föten. Bei einer weiteren Zwillingsschwangerschaft gab es einen Fall von Fötusverlust im zweiten Trimester mit einer chromosomalen Anomalie. Bei einer anderen Zwillingsschwangerschaft starb einer der Föten in der frühen Schwangerschaft ab. Chromosomale Anomalien und Missbildungen sind bei Fehlgeburten in der allgemeinen Bevölkerung sehr häufig.

In dieser Studie wird der Anteil von Anomalien beim Fötus und Kleinkind nach MicroSort® bewertet, um festzustellen, wie er im Vergleich mit dem Anteil in der allgemeinen Bevölkerung abschneidet. Außerdem wird der Ausgang der Schwangerschaften bewertet, um zu sehen, ob es bestimmte Arten von Abnormalitäten gibt (u.a. Geburtsfehler des Organsystems, u.a. Kreislauf-, Verdauungs-, Schilddrüsen-, Haut- [und Haar-], Lymph-/Immunsystem-, Muskel-, Nerven-, Skelett- oder Harnleiter-/Darmausgangserkrankungen), die mit der Verwendung von MicroSort® verbunden sind. Es ist möglicherweise unmöglich, die Signifikanz bestimmter Abnormalitäten einzuschätzen, die in dem relativ kleinen Rahmen individueller Anomalien vorkommen, die in dieser Forschungsstudie auftraten oder auftreten werden.

Die Verwendung von MicroSort® zum Zeugen eines Kindes des gewünschten Geschlechts kann unbekannte Risiken und Vorteile haben. Die Entscheidung, ob die potentiellen Vorteile die potentiellen Risiken rechtfertigen, muss jedes Paar selbst treffen. Das Abwägen der Risiken und Vorteile für Paare, die MicroSort® zum Ausgleich der Geschlechter in der Familie verwenden, kann sich von dem für Paare, die die Wahrscheinlichkeit einer geschlechtsgebunden oder geschlechtslimitierten Krankheit reduzieren möchten, stark unterscheiden. Jedes Paar sollte dies in Bezug auf seine besonderen Umstände und seinen Kinderwunsch abwägen.

MicroSort® übernimmt keinerlei Verantwortung oder Haftung für die Reise-, Arznei- oder Behandlungskosten für den Fall, dass das MicroSort®-Labor die Samenprobe aufgrund eines unerwarteten Umstands nicht sortieren kann. Dazu gehören: Geräteausfall, Stromausfall oder eine Situation, unter der das Labor unsicher oder betriebsuntüchtig wird. Für Paare, die eingefrorene Proben verwenden, bestehen gewisse Risiken, die mit dem Einfrieren, Sortieren, wieder Einfrieren und Versenden der Spermaproben verbunden sind (die schwerwiegendste Konsequenz wäre ein Scheitern der Befruchtung). Diese Risiken sind u.a. Schäden an der Spermie beim Einfrieren, Sortieren, wieder Einfrieren und Auftauen, durch die Behandlung beim Versand, Verlust der Ladung und Ausfall des Stickstofftanks während des Versands und der Lagerung. MicroSort® übernimmt keinerlei Verantwortung oder Haftung für die Reise-, Arzneimittel- oder Behandlungskosten des

Teilnehmers für den Fall, dass eingefrorenes Spermia aufgrund von Immobilität nach dem Auftauen unbrauchbar ist.

Wir verstehen und akzeptieren, dass MicroSort® und das Genetics & IVF Institute, seine Ärzte, Kliniker, Labordirektoren und Laborpersonal keinerlei Verantwortung oder Haftung für den Zustand oder das Überleben der sortierten Spermien, noch für die körperlichen, mentalen oder sonstigen Eigenschaften eines nach der Verwendung von sortierten Spermien geborenen Kindes übernehmen. Zudem erklären wir uns damit einverstanden, MicroSort®, das Genetics & IVF Institute oder seine Mitarbeiter, Direktoren, Laborpersonal, Vertreter und Subunternehmer nicht zu verklagen und schadlos zu halten, keine Forderungen zu stellen oder anderweitige Schritte gegen die oben erwähnten einzuleiten, falls Schäden an den Spermien durch Einfrieren, die Sortierung, Wiedereinfrierung, Lagerung, Versand, Handhabung, das Auftauen oder eine andere Handlung in Bezug auf die Spermienhandhabung auftreten sollten.

Potentielle Vorteile für uns und andere

Die MicroSort® Spermien-separierung ist eine neue Technologie, die die Möglichkeit zur Spermien-erkennung für die Auswahl des Geschlechts anbietet, was es einem Paar erlaubt, das Geschlecht ihres Kindes oder ihrer Kinder zu bestimmen. MicroSort® kann den Prozentsatz der X- oder Y-dominierenden Spermien erhöhen, eliminiert allerdings nicht vollständig die Verwendung der weniger gewünschten anderen Spermienart aus der Spermienprobe bei der Befruchtung. Daher kann möglicherweise ein Kind mit dem nicht gewünschten Geschlecht empfangen werden. So kann bei diesem Verfahren der X-dominierenden Spermien-sortierung also dennoch ein männliches Kind und bei der Y-dominierenden Spermien-sortierung ein weibliches Kind empfangen werden. Weder bei der X-, noch bei der Y-dominierenden Spermien-sortierung dient MicroSort® als eine Methode zur Aussonderung und Entfernung von chromosomal abnormalen Spermazellen.

Die derzeit verwendete Trennungstechnologie (Juni 1994 - Dezember 2005) hat zu einem durchschnittlichen Zuwachs der X-dominierenden Spermien von 50% in einem nicht sortierten Muster zu 87,9% in einem sortierten Muster geführt (die verbleibenden 12,1% sind daher Y-Chromosome oder sind nicht bestimmt). Durch diesen Zuwachs ist es daher ungefähr 7 mal wahrscheinlicher ein weibliches Kind zu empfangen als ein männliches ($87,9 \div 12,1 = 7,26$). Der Zuwachs des Anteils der Y-dominierenden Spermien stieg von 50% in einem nicht sortierten Muster auf durchschnittlich 72,9% in einem sortierten Muster (die verbleibenden 27,1% verfügten über das X-Chromosom oder waren unbestimmt). Durch diesen Zuwachs ist es daher mehr als 2,5 mal wahrscheinlicher ein männliches Kind zu empfangen als ein weibliches ($72,9 \div 27,1 = 2,69$).

Unser Vorteil durch die Teilnahme an dieser Studie und die Verwendung dieser Technologie ist eine erhöhte Chance auf die Geburt eines Kindes mit dem von uns ausgesuchten Geschlecht. Für Paare, die das Verhältnis der Geschlechter unter ihren Kindern ausgleichen möchten, könnte die Teilnahme an dieser Studie zum Erreichen ihres Ziels dienlich sein. Paare, die geschlechtsgebundene oder geschlechtslimitierte genetische Krankheiten in der Familie haben, könnten durch die Teilnahme an dieser Studie ihre Chancen erhöhen, ein Kind zu bekommen, dessen Geschlecht die Wahrscheinlichkeit der Erbkrankheit verringert oder u.U. die Vererbung des Krankheitsgens zu vermeiden. Durch die Teilnahme an dieser Studie werden jedoch keine dieser Vorteile garantiert. Unsere Teilnahme an diesem Programm kann der medizinischen Forschung neue und nützliche Informationen liefern und eventuell die Entwicklung neuer Techniken fördern, um anderen Paaren bei der Auswahl des Geschlechts ihrer Kinder zu helfen.

Alternative Behandlungen

Es gibt keine anderen von der U.S.-amerikanischen „Food and Drug Administration“ (FDA) anerkannten Methoden, den Anteil von X- oder Y-dominierendem Sperma vor der Befruchtung zu erhöhen. Es ist möglich, das Geschlecht von Embryonen, die durch IVF oder ICSI gezeugt wurden, anhand des sogenannten Präimplantationsdiagnostik-Verfahrens (PGD) vor der Übertragung in den Uterus festzutsellen. Dieses Verfahren kann mit oder ohne MicroSort® durchgeführt werden. In manchen Fällen X-gebundener Erbkrankheiten kann PGD auch dazu verwendet werden, das krankheitsverursachende Gen in Embryos festzustellen, wenn spezielle Techniken zum Testen dieses Gens zur Verfügung stehen.

Es gibt auch Methoden, X- oder geschlechtsgebundene Krankheiten zu erkennen, die eine postkonzeptionelle Analyse am Gewebe umfassen, das durch Amniozotese oder Chorionzottenanalyse (CVS) erhalten wird. Falls in unserer Familie eine bestimmte DNA-Veränderung festgestellt wird, dann gestattet dieses Verfahren eine direkte und äußerst genaue Fötusdiagnose. Alternativ kann das Geschlecht des Fötus durch Chromosomenanalyse oder eine Ultraschallstudie im dritten Trimester der Schwangerschaft festgestellt werden. Wir sind uns darüber hinaus bewusst, dass die einzige Art und Weise, die Geburt eines betroffenen Kindes zu verhindern, das durch eine postkonzeptionelle Methode diagnostiziert wurde, ein Schwangerschaftsabbruch ist.

Vertraulichkeit

Wenn wir zustimmen, an dieser Studie teilzunehmen, werden unsere persönlichen Daten im Rahmen der Studie so vertraulich wie möglich behandelt. Die Informationen, die aus dieser Studie resultieren, können der FDA oder den Regierungsbehörden anderer Länder zur Auswertung vorgelegt werden, in denen das Gerät zugelassen werden soll. Die FDA darf unsere medizinischen Berichte und die unseres Kindes /unserer Kinder einsehen. Die Ergebnisse dieser Forschungsstudie kann in Konferenzen oder Veröffentlichungen präsentiert werden, unsere Identität wird jedoch in diesen Fällen nicht preisgegeben. MicroSort® und die FDA müssen alle Patientennamen vertraulich behandeln.

Vergütung

Wir erhalten für die Teilnahme an dieser Forschungsstudie keine Bezahlung oder finanzielle Vergütung. Wir sind für alle damit verbundenen Gebühren und Kosten selbst verantwortlich. Wenn wir diesen Vertrag unterschreiben, bestätigen wir, dass wir auf die Pflegekosten des Programms aufmerksam gemacht wurden und dafür die volle Verantwortung übernehmen, einschließlich zusätzlicher Kosten, die entstehen, sollten die Gebühren aufgrund von Zahlungsverzögerungen eingetrieben werden müssen. Wir verstehen auch, dass wir für alle anderen mit unserer Behandlung zusammenhängenden, medizinischen Kosten die Verantwortung tragen, die im Genetics & IVF Institute oder einer damit zusammenarbeitenden Einrichtung entstehen.

Verletzungen aufgrund der Studie

Falls wir der Ansicht sind, dass die Teilnahme an dieser Studie zu einer Verletzung führte, sollen wir Dr. Daniel Potter unter (949) 472-9446 anrufen, der die Angelegenheit mit uns bespricht und ggf. medizinische Ressourcen darlegt, die uns helfen, die entsprechende medizinische Pflege zu erhalten. Wir wurden darüber aufgeklärt, dass weder MicroSort® noch die Bundesregierung Programme bereitstellen, die Personen entschädigen, die an Forschungsprojekten teilnehmen und dabei verletzt werden. Falls wir Informationen über unsere Rechte als Testpersonen an Forschungsstudien

benötigen, können wir uns telefonisch unter (703) 698-7355 an Tricia Nugent vom Genetics & IVF Institute IRB wenden.

Falls Verletzungen aufgrund der Teilnahme an dieser Studie auftreten sollten, müssen wir den Schaden unserer Versicherung melden. Wir erhalten keine Entschädigung vom Genetics & IVF Institute. Medizinische Notversorgung wird, wo immer möglich, vom Institutspersonal oder unseren eigenen Ärzten oder in der örtlichen Notfallaufnahme gestellt.

Neue Informationen

Alle wichtigen neuen Befunde, die während dieser Forschungsstudie ans Licht treten und die mit unserer Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen zusammenhängen, werden uns zur Verfügung gestellt.

Unsere Rechte als Studienteilnehmer

Falls wir Fragen zu dieser Studie haben oder nachteilige Effekte erfahren, von denen wir glauben, dass sie mit unserer Studienteilnahme zusammenhängen, sollten wir telefonisch mit Dr. Daniel Potter unter (949) 472-9446 Kontakt aufnehmen.

Falls wir Informationen über unsere Rechte als Testpersonen an Forschungsstudien benötigen, können wir uns telefonisch unter (703) 698-7355 an Tricia Nugent wenden, die Genetics & IVF Institute Ratskoordinatorin.

Freiwillige Teilnahme/Rücktritt

Unsere Teilnahme an dieser Forschungsstudie ist vollkommen freiwillig. Wir können die Teilnahme verweigern oder jederzeit zurücktreten, ohne dadurch Nachteile zu haben oder Leistungen zu verlieren, die uns andernfalls zustehen würden. Weder unser Rücktritt von dieser Studie noch unsere Teilnahmeverweigerung haben einen Einfluss auf zukünftige medizinische Pflege von MicroSort® oder dem Genetics & IVF Institute.

Unsere Entscheidung zur Teilnahme ist freiwillig und beeinflusst nicht unsere zukünftige medizinische Pflege. Falls wir uns zur Teilnahme entscheiden, können wir sie dennoch jederzeit ohne Angabe von Gründen und schadlos widerrufen. Sollten wir uns jedoch von dieser Studie zurückziehen, verstehen wir, dass es MicroSort® und dem Genetics & IVF Institute freisteht, die sortierten Spermien oder Embryos, die mit sortierten Spermien gezeugt wurden, nicht freizugeben. Sollten wir uns entscheiden, die sortierten Spermien oder Embryos (die aus der Verwendung sortierter Spermien entstehen) zu übertragen, dann dürfen sie nur an eine von MicroSort® anerkannte Einrichtung übertragen werden.

MicroSort® darf unsere Teilnahme an dieser Studie ohne unsere Zustimmung beenden. Dies kann der Fall sein, wenn medizinische Bedenken auftreten, wir den Anweisungen für die Teilnahme an der Studie nicht folgen, wir nicht den Studienanforderungen entsprechen oder wenn die Studie abgebrochen wird. Diese spezielle Forschungsstudie soll erwartungsgemäß 4 Jahre lang dauern und die Teilnahme 4.500 Patienten umfassen.

Einwilligung zur Teilnahme

Diese Einverständniserklärung/Ermächtigung unterliegt den Gesetzen des Staates Kalifornien und der Bundesregierung.

Wir haben die o.g. Informationen, das Patienteninformationspaket, durchgelesen und hatten Gelegenheit, Fragen zu stellen, die uns auch beantwortet wurden.

Wir haben eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalten. Wir erklären uns freiwillig, an dieser Forschungsstudie teilzunehmen und beantragen besonders, dass das Sperma zur Geschlechtsanreicherung für das nachstehend angegebene Geschlecht und aus den nachstehend angegebenen Gründen sortiert werden soll. Wir sind uns bewusst, dass diese Einverständniserklärung für maximal 12 Behandlungszyklen gültig ist.

Wählen Sie einen Typ der Spermisortierung aus und zeichnen Sie ihn ab:

XSort® (weiblich)

YSort® (männlich)

_____ (Initialen des Ehemannes)

_____ (Initialen des Ehemannes)

_____ (Initialen der Ehefrau)

_____ (Initialen der Ehefrau)

Wählen Sie eine Möglichkeit, füllen die Leerstellen aus und zeichnen den Grund für die Teilnahme ab:

Vorbeugung einer Erbkrankheit (Name der Krankheit: _____)

_____ (Initialen des Ehemannes)

_____ (Initialen der Ehefrau)

Ausgleich der Geschlechter in der Familie (vorige Kinder: Anzahl der Söhne____ , Anzahl der Töchter ____)

_____ (Initialen des Ehemannes)

_____ (Initialen der Ehefrau)

Name des Ehemannes

Name der Ehefrau

Anschrift

Wohort

_____ Bundesland:_____

Postleitzahl

_____ Land:_____

Private

Telefonnummer:

_____ Geschäft:_____

Unterschrift des Ehemannes

Datum

Unterschrift der Ehefrau

Datum

Unterschrift des Klinikers

Datum