

**DFS**

**Dansk Fertilitetselskab**

## Kliniske guidelines

### 22. Præimplantationsgenetisk diagnostik (PGD) og præimplantationsgenetisk screening (PGS).

**Forfatter:** Kathrine Birch Petersen og Anders Nyboe Andersen

**Reviewer:** Jakob Ingerslev, Johnny Hindkjær og Birte Degn

Status	Dato
Første udkast	15.10.2008
Korrigeret udkast	21.11.2008
Sendt til review'er	1.12.2008
Lagt på "lukket" hjemmeside til kommentarer	
Udgivet og lagt på den "åbne" hjemmeside	
Skal revideres senest	

Anbefalinger ved PGD: Indikationer	Styrke
Indikationen for PGD er den samme som for prænatal diagnostik, dvs. monogene arvelige sygdomme eller strukturelle kromosomfejl med høj risiko for overførsel af sygdommen til fostret.	√
Det anbefales at tilbyde et par PGD mhp. at skabe mulighed for knoglemarvstransplantation med knoglemarv fra en HLA-matchende søskende, hvis deres barn er ramt af livstruende sygdom og der ikke findes ligeværdige alternativer til vævsdonation fra søskende eller andre.	√
Anbefalinger ved PGD: Procedure	
Det er en forudsætning for PGD, at parret har gennemgået genetisk vejledning forud for behandlingen, og er informeret om alternative muligheder såsom CVS/amniocentese og forstervandsdiagnostik.	√

Par der informeres om PGD, bør informeres om at det drejer sig om risiko minimering, da fejl diagnoser er beskrevet.	√
Det anbefales, at fertile par undlader ubeskyttet samleje under PGD forløb, da man ønsker at undgå en spontan opnået graviditet.	√
Det er en forudsætning for PGD, at det er teknisk muligt at stille diagnosen på enkeltcelle (blastomer-niveau) og at den opnåede diagnose er valid (> 90 %).	√
Det anbefales, at der ved PCR analyse anvendes ICSI for at undgå maternel DNA kontaminering fra granulocellerne eller paternel DNA forurening fra sædcellerne.	<b>C</b>
Det anbefales, at PGD normalt ikke tilbydes, hvis kvinden er over 40 år eller har nedsat ægreserve.	√

**Mht uddybning af procedurer samt specifikationer vedr. PGD behandlingen henvises til ESHRE PGD consortium: "Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation screening (PGS)" fra 2005.**

<b>Anbefalinger ved PGS: Indikationer og procedure</b>	<b>Styrke</b>
Præimplantationsgenetisk screening (PGS) for kromosom aneuploidier bør ikke udføres mhp at øge fødselsraten efter IVF eller ICSI, da metoden ikke medfører nogen forbedring i fødselsraten.	<b>A</b>

### **Litteraturgennemgang**

Til gennemgang af litteraturen er primært anvendt Pubmed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) samt Embase ([www.embase.com](http://www.embase.com)). I henhold til de lovmæssige forhold anvendes Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2006 vedr. kunstig befrugtning.

### **Definitioner og afgrænsning:**

**Præimplantationsgenetisk diagnostik (PGD)** kan give genetisk information om embryoner i forbindelse med IVF eller ICSI. Ved PGD minimerer man risikoen for at et

embryon, der oplægges i uterus har en given genetisk eller kromosomal sygdom, som findes i familien (1).

**Præimplantationsgenetisk screening (PGS)** betegner en teknik, hvor man med IVF eller ICSI identificerer og fravælger embryoner med et unormalt antal kromosomer (aneuploidi) før disse transfereres til uterus (2). Metodens hensigt er at øge fødselschancen.

### **Lovmæssige forhold:**

Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2006 vedr. kunstig befrugtning informerer om lovgivningen for PGD og PGS (24).

Efter §7 stk. 1 er det kun tilladt at foretage genetisk undersøgelse af et befrugtet æg, såfremt der er en kendt, væsentligt øget risiko for fødsel af et barn med en alvorlig arvelig sygdom. Risikoen kan være kendt pga. familiær forekomst, fødsel af et sygt barn, prækonceptionel anlægsgæberdiagnostik mv. Parret skal først have tilbudt genetisk vejledning, før det er tilladt at foretage PGD. På det befrugtede æg må der ikke foretages genetisk undersøgelse for andre faktorer end vedrørende den kendte sygdom.

Ifølge §7 stk. 2 kan en kvinde, der pga infertilitet er i IVF behandling modtage genetisk diagnostik mhp diagnosticering af en alvorlig kromosomabnormitet. I Danmark er det således tilladt at foretage PGS mhp. kromosomfejl, men ikke kønsbestemmelse. Kønsbestemmelse er kun tilladt såfremt det drejer sig om en alvorlig arvelig kønskoblet sygdom (fx. muskeldystrofi eller blødersygdomme).

§ 7 stk. 3 omhandler særlige tilfælde bl.a. om vævstype bestemmelse med henblik på vævstypetilgængelig søskende donation af knoglemarv. Der skal i disse tilfælde indhentes tilladelse for hvert enkelt par og denne gives kun, såfremt der er tale om en livstruende sygdom, hvor alle andre behandlingsmuligheder er undersøgt og at der ikke findes ligeværdige alternativer til søskendedonation af stamceller. Tilladelse til dette skal i hvert enkelt tilfælde indhentes i Sundhedsstyrelsen.

**Omfang:** I Danmark foretages PGD i fertilitetsklinikker på Rigshospitalet (RH), Odense Universitetshospital (OUH) og Århus Universitetshospital, Skejby (SS). Frekvensen af positiv graviditetstest per transferering var 33% (101/310) i en ikke-publiceret opgørelse over PGD behandling i Danmark i perioden 1999-2007. Ved regulær IVF/ICSI er dette tal omkring 40-45%. Fødselsraten var 17% per transferering sammenlignet med en fødselsrate efter IVF/ICSI på omkring 25%. Ifølge ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) foretog man i Europa 3358 PGD behandlinger i 2004, hvor den kliniske graviditetsrate var 26% og fødselsraten 22% per transferering (3). En af vanskelighederne med PGD er, at teknikken medfører et stort tab af embryoner, hvorfor der er relativt mange behandlinger, der ikke resulterer i oplægning af embryon. Den kliniske graviditetsrate per påbegyndt behandling er derfor lavere (3).

Se appendix 1 for danske data.

### **PGD: Indledning og baggrund:**

Præimplantationsdiagnostik er et alternativ til prænatal diagnostik for par, der har stor risiko for at føde et barn med en alvorlig sygdom. Selve idéen og teknikken blev

introduceret af Edwards og Gardner i 1968 (4). Det var dog først i 1990, ved hjælp af PCR, det blev muligt at kønsbestemme embryoner hos par, der havde risiko for X-bundne sygdomme (5). I dag kan PGD anvendes til at detektere monogene sygdomme, kromosomanomalier, vævstypebestemmelse og aneuploidi ved henholdsvis PCR og FISH teknik (6).

PGD blev tilladt i Danmark i 1997 i forbindelse med videnskabelige projekter. Den første behandling og graviditet blev gennemført på Center for præimplantationsdiagnostik på Århus Universitetshospital, Skejby. Samme center udgav i 2002 en MTV rapport (25), hvor man sammenfattede problemstillingerne vedr. teknologien, de etiske spørgsmål samt holdningsundersøgelse af potentielle brugere, økonomi og organisation. Konklusionen var, at teknikken umiddelbart kunne indføres i Danmark, samt at det var meget ønsket af brugerne (familier med risiko for et sygt barn). 90 % af medlemmerne i Foreningen til bekæmpelse af cystisk fibrose samt 75 % blandt personer med risiko for at få børn med blødersygdomme gav udtryk for et ønske om indførelse af PGD i Danmark. Man fandt, at PGD ud fra et etisk perspektiv var at foretrække frem for de provokerede aborter, der ellers ville være konsekvensen af fundene ved prænatal diagnostik. Fødslen af et barn med en alvorlig, arvelig sygdom viser sig også at få store konsekvenser for kvindens efterfølgende reproduktive valg. Rapporten viste, at det syge barn har en tendens til at blive det sidste barn i familien. Den generelle konklusion var, at PGD er et godt behandlingstilbud for denne risikogruppe, hvis alternativer ellers er frivillig barnløshed, adoption, behandling med donorsæd/oocytdonation, prænatal diagnostik og efterflg. abort, hvis fostret er sygt eller endeligt "Genetisk roulette", dvs at tage risikoen for et sygt barn (25).

PGD kan anvendes til par, hvor der hos en eller begge forældre er en kendt monogen, arvelig sygdom. Arvegangen kan være autosomt recessiv som Cystisk Fibrose eller autosomt dominant som Chorea Huntington eller Dystrofia Myotonica. Ligeledes kan X-bundne sygdomme, både recessive og dominante diagnosticeres. Et eksempel på X-bunden recessiv arvegang er Hæmofili A og Duchennes Muskeldystrofi. X-bunden dominant arvegang er sjælden, men som eksempel kan nævnes Incontinentia Pigmenti (25). Se appendix 2 for flere eksempler.

PCR metoden anvendes til at vurdere, om embryonet indeholder det afficerede gen. Nogle gange kan man ikke bestemme selve genet, men kan i så fald benytte sig af andre markører, der er koblet til genet. Der udvælges "raske embryoner" til transferering. I tilfælde hvor man ikke kan stille den specifikke diagnose i forbindelse med X-bundne sygdomme, kan man undgå fødsel af et sygt barn ved at fravælge det ene køn (25), hvilket kan gøres ved FISH metode.

PGD kan tilbydes par, hvor der findes en kendt strukturel kromosomanomali (Robertsonske eller reciprokke translokationer). Det er tidligere vist, at translokationer kan øge risikoen for habituel abort (26) og kan være associeret til nedsat sædkvalitet hos manden (27) og efterfølgende hos drengestrene (28).

PGD kan i specielle tilfælde anvendes til HLA-match. Ved HLA vævstypebestemmelse sikres, at et kommende barns stamceller fra navlesnoeren kan anvendes til at behandle alvorlige sygdomme ved en syg søskende. Dette kræver speciel tilladelse fra

Sundhedsstyrelsen – der henvises til afsnittet om lovmæssige forhold. Metoden er meget krævende og der er oftest et meget stort fravalg af embryoner, såfremt der både skal sorteres på basis af en monogen sygdom og vævstype. I disse tilfælde vil der ved kombination med recessivt respektive dominant arvelig sygdom være 18,75% og 12,50% af embryonerne, der kan anvendes til transferering.

Sikkerheden ved PGD er må vurderes at være >98%. I løbet af 2004 er der i Europa registreret 9 fejl diagnoser efter PGD med PCR. Årsagerne skyldes formentlig proceduremæssige årsager, men det er vanskeligt at opspore, da den samme prøve ikke kan analyseres to gange og der ikke foreligger interne kontrol-liste for at udelukke menneskelige fejl (forkert patientidentifikation, transferering af det forkerte embryon etc.) (3). En anden årsag kan være spontan graviditet, hvorfor det anbefales at have beskyttet samleje, når man er i gang med et PGD forløb (13). I samme tidsrum er der registreret 9 fejl diagnoser efter PGD eller PGS med FISH analysen (3). Her kan man genanalyseret og dette gav samme resultat; 9 normale embryoner. Forklaringen kunne f.eks. være mosaikdannelse, cumulus celle forurening, fejl i meiose delingen, fertilisering med aneuploid spermatozo eller en menneskelig fejl som før beskrevet. Mhp specificering af procedure samt anbefalinger henvises til ESHRE PGD consortium: "Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation screening (PGS)" fra 2005.

### **Patientinformation:**

Parret skal informeres om de alternativer de har til PGD, fx. at forsøge spontant at opnå graviditet på normal vis og derefter at få udført CVS eller anden fosterdiagnostik. Parret bør primært henvises til genetisk vejledning mhp. information om sygdommen, risikoberegning samt vurdering af en evt. gentagelsesrisiko ved tidligere sygt barn. De skal informeres om procedurerne ved IVF og ICSI og de risici, det medfører. Der skal informeres om, at forløbene oftere end ved almindelig IVF/ICSI ikke fører til transferering og at graviditetschancen er lavere. Der er risiko for fejl diagnose, og det skal således indskræpes, at det drejer sig om minimering af risiko. CVS bør derfor anbefales for at sikre diagnosen ved indtrådt graviditet. Parret skal informeres om at anvende prævention i PGD forløbet, da en spontan graviditet unddrager sig diagnose (13).

### **PGD procedure:**

For at kunne foretage PGD, skal patienten have foretaget IVF eller ICSI. Selve stimulationen, rekruttering af sædprøven og befrugtningen foregår efter vanlig procedure. 60-70 % af æggene bliver befrugtet. Disse følges og vurderes mhp. biopsi.

Selve biopsien foretages normalt som følger:

1. Blastomerbiopsi på dag 3, når embryomet er på 6 til 10 celle stadiet. Alle celler i embryomet er totipotente indtil dag 4. En eller to blastomerer fjernes pr. embryon. Dette foretages ved en åbning af zona pellucida enten ved laser, mekanisk eller syrepåvirkning (9). Fjernelse af en enkelt celle kan forsinke den embryonale udvikling i en kort periode, men den normale udvikling fortsætter. For at mindske fejl diagnoser kan man vælge at udtage 2 celler. Et enkelt studie viser ingen forskel i implantationsrate mellem 1 kontra 2 celle biopsi (10). Et nyere studie viser signifikant lavere detektionsrate for 1-celle biopsi ved PCR baseret diagnose, hvorimod detektionsraten ved FISH proceduren er uændret ved 1- kontra 2-celle biopsi (evidensniveau 1b)(6). Der var ikke signifikant forskel i antal levendefødte børn. Dog anbefaler nyeste guideline fra PGDIS (The Preimplantation Genetic Diagnosis International Society), at man kun udtager én celle (7).

**PCR** kan anvendes til monogene sygdomme og vævstypebestemmelse. Analysen foregår på et molekylærgenetisk laboratorium og kræver højt specialiseret personale og specialudstyr (12). Analysen er meget følsom for forurening og allel drop out (ADO). Herudover kan forurening med haploide celler give fejldiagnose ved både FISH og PCR og mosaicisme ved FISH.

**FISH** analysen anvendes til X-bundne sygdomme, hvis sygdomsspecifik diagnose ikke er mulig eller ønskes, og translokationer. Analysen kræver som PCR specielle forhold. FISH analysen er i nogen henseende mindre følsom for fejldiagnose sammenlignet med PCR..

**Nedfrysning af embryoner** kan foretages ved PGD. Resultaterne har ikke været gode tidligere, men senere studier har vist bedre succesrate ved optøning og implantation (7).

### **PGS: Resultater af screening:**

Der er stor diskrepans i litteraturen iht. anbefaling af præimplantation genetisk screening. De bedste artikler indtil videre er hhv. Cochranes meta-analyse fra 2006: "Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in IVF or ICSI" (2) og et review fra Human Reproduction Update i 2007: Donoso P, Staessen C, Fauser BC, Devroey P. "Current value of preimplantation genetic aneuploidy screening in IVF" (21).

Begge finder ved systematisk gennemgang ingen signifikant forskel i henhold til implantation, ongoing graviditetsrate eller fødsler ved PGS kontra normal IVF/ICSI procedure. Mht. kvindens alder findes kun to små randomiserede studier. Mht de andre indikationer angivet i litteraturen (abortus habitus, gentagne mislykkede IVF forsøg, Testikel sperm extraction (TESE-ICSI)) er der ikke sufficient data på nuværende tidspunkt.

Ud fra de eksisterende studier samt ud fra et økonomisk synspunkt kan PGS på nuværende tidspunkt derfor ikke anbefales (2;21).

### **Appendix 1:**

<b>Nationale PGD data 1999-2007</b>	
<b>Antal pt</b>	<b>317</b>
<b>Antal behandlinger*</b>	<b>494</b>
<b>Antal transfereringer</b>	<b>310</b>
<b>Antal PCR</b>	<b>257</b>
<b>Antal Fish</b>	<b>165</b>
<b>Gravide (positiv hCG)</b>	<b>101</b>
<b>Fødsler</b>	<b>51</b>

\* Aspirationer- tal fra RH + Skejby, behandlinger fra OUH

Fordeling over perioden 1999-2007						
	1999-2000	2001-2004	2005	2006	2007	Ialt
Antal patienter	28	120	52	51	66	317
Antal behandlinger	44	181	74	83	112	494

Indikation for PGD behandlinger udført i Danmark 1999 - 2007
ADA
Adonomatos polypose
Ataxia cerabellaris
Autosomalt dominant karanomali
Beckers muskeldystrofi
BREAST CANCER 1
BREAST CANCER 2
CDG-IA
Charcot-Marie-Tooths
Colon cancer
Cystisk fibrose
Di Georges syndrom
Duchenne
Dystrofia myotonica
Emery Dreifuss muskeldystrofi
FACIOGENITAL DYSPLASIA
Familier Amyloidose
Familier polypose
Forlænget QT-interval
Fragilt – X
HLA-vævstype
HLA-vævstype+GRANULOMATOUS DISEASE, CHRONIC, X-LINKED; CGD
HNPCC
Huntingtons chorea
Huntingtons chorea ekskluseion
Hæmofili
Insulin receptor defekt
Invertion af del af kromosom 1
Klinefelter
Marfans syndrom
Mencke's syndrom
Monogen nyresygdom
Morbus Hippel Lindau's syndrom
MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE I

NEUROFIBROMATOSIS, TYPE I
Okular albinisme
Osteopetrose
Polycystisk nyresygdom
RETINOBLASTOMA; RB1 [
RH immunisering
Spastisk paraplegia
SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE I
Thalassaemia
Translokationer Reciprok
Translokationer Robertsonsk
TUBEROUS SCLEROSIS; TSC2
X-bunden ECTODERMAL DYSPLASIA
X-bunden LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME
X-bunden MUSCULAR DYSTROPHY, BECKER
X-bunden RETINITIS PIGMENTOSA
X-bundet alport

## Appendix 2 (1):

**Table 1.** Inherited conditions for which PGD has been reported

X-linked	Autosomal dominant	Autosomal recessive
Agammaglobulinemia	Central core disease	Adrenogenital syndrome
Alport syndrome	Charcot-Marie-Tooth disease (type 1A and 2A)	B-thalassemia
Duchenne muscular dystrophy	Crouzon syndrome	CDG1C
Hemophilia A	Familial adenomatous polyposis coli	Congenital adrenal hyperplasia
Identification of sex	Huntington's chorea	Cystic fibrosis (various mutations)
Fragile X syndrome	Li Fraumeni syndrome	Epidermolysis bullosa
Ocular albinism 1	Marfan syndrome	Gaucher's disease
Ornithine transcarbamylase deficiency	Myotonic dystrophy	Hyperinsulinemic hypoglycemia PPH1
Orofacial-digital syndrome type I	Neurofibromatosis type 2	Lesch-Nyhan syndrome
Retinitis pigmentosa	Osteogenesis imperfecta I and IV	Medium chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) deficiency
Severe combined immunodeficiency	Stickler syndrome	Plakophilin 1 (PKP1)
	Tuberous sclerosis	Rh blood typing
		Sickle cell disease
		Spinal muscular atrophy
		Tay-Sachs disease



## Referenceliste:

1. Shahine KL, Caughey AB. Preimplantation Genetic Diagnosis: The earliest form of prenatal diagnosis. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60:39-46
2. Twisk M et al. The Cochrane Collaboration: Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in IVF or ICSI. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005291. DOI: 10.1002/14651858.CD005291.pub2
3. Goossens V, Harton G, Moutou C, Scriven PN, Traeger-Synodinos J, Sermon K, Harper JC. ESHRE PGD Consortium data collection VIII: cycles from January to December 2005 with pregnancy follow-up to October 2006. *Hum Reprod.* 2008 Jul 18
4. Gardner RL, Edwards RG. Control of the sex ratio at full term in the rabbit by transferring sexed blastocysts. *Nature* 1968;218:346-349
5. Handyside AH, Kontogianni E, Hardy K. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990;344:768-770
6. Goossens V. et al. Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 2008 Mar;23(3):481-92
7. PGDIS. Guidelines for good practice in PGD: programme requirements and laboratory quality assurance. *Reprod Biomed Online.* 2008 Jan;16(1):134-47.
8. Verlinsky Y et al. Prevention of age-related aneuploidies by polar body testing of oocytes. *J Assist Reprod Genet.* 1999 Apr;16(4):165-9.
9. Staessen C et al. Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age. *Human reprod* 2004;19(12):2849-58
10. Van de Velde H et al. Embryo implantation after biopsy of one or two cells from cleavage-stage embryos with a view to preimplantation genetic diagnosis. *Prenat Diagn.* 2000 Dec;20(13):1030-7.
11. De Boer KA, Catt JW, Jansen RPS et al. Moving to blastocyst biopsy for preimplantation genetic diagnosis and single embryo transfer at Sydney IVF. *Fertil Steril.* 2004 Aug;82(2):295-8.
12. Lissens W, Sermon K. Preimplantation genetic diagnosis: current status and new developments. *Hum Reprod.* 1997 Aug;12(8):1756-61
13. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, Moutou C, Robinson MD, Schmutzler AG, Scriven PN, Sermon KD, Wilton L; ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod.* 2005 Jan;20(1):35-48. Epub 2004 Nov 11.
14. Michiels A et al. The analysis of one or two blastomeres for PGD using fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod.* 2006 Sep;21(9):2396-402.
15. Blake et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD002118. Review
16. Simpson JL, Bombard AT. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion. Frequency, pathology and genetic counselling. In Edmonds K and Bennet MJ. *Spontaneous abortion.* London, Blackwell, 1987.
17. Munne S et al. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online.* 2003 Jul-Aug;7(1):91-7.

18. Wilding M et al. Preimplantation genetic diagnosis for the treatment of failed in vitro fertilization-embryo transfer and habitual abortion. *Fertil Steril*. 2004 May; 81(5):1302-7.
19. Munne et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2005 Aug;84(2):331-5.
20. Platteau P et al. Comparison of the aneuploidy frequency in embryos derived from testicular sperm extraction in obstructive and non-obstructive azoospermic men. *Hum Reprod*. 2004 Jul;19(7):1570-4.
21. Donoso P, Staessen C, Fauser BC, Devroey P. Current value of preimplantation genetic aneuploidy screening in IVF. *Hum Reprod Update*. 2007 Jan-Feb;13(1):15-25
22. Coonen E et al. Anaphase lagging mainly explains chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos. *Hum Reprod*. 2004 Feb;19(2):316-24
23. Los F et al. The development of cytogenetically normal, abnormal and mosaic embryos: a theoretical model. *Hum Reprod Update*. 2004 Jan-Feb;10(1):79-94
24. Sundhedsstyrelsens vejledning fra 2006 vedr. kunstig befrugtning. [www.sst.dk](http://www.sst.dk)
25. Præimplantationsdiagnostik – MTV rapport. Sundhedsstyrelsen. Hans Jakob Ingerslev, Peter Bo Poulsen, Astrid Højgaard, Svend Andersen, Steen Kølvrå, Johnny Hindkjær, Rikke Juul Larsen, Jakob Dinesen, Cathrine Jespersgaard. 2002
26. Otani T, Roche M, Mizuike M, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies *Reprod Biomed Online*. 2006 Dec;13(6):869-74
27. Douet-Guilbert N et al. Interchromosomal effect in sperm of males with translocations: report of 6 cases and review of the literature. *Int J Androl*. 2005 Dec;28(6):372-9
28. Perrin A et al. Segregation of chromosomes in sperm of a t(X;18)(q11;p11.1) carrier inherited from his mother: case report. *Hum Reprod*. 2008 Jan;23(1):227-30.