
Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon – risiko for misdannelser

AKTUELT PROBLEM

OLE JOHAN BORGE

Email: ole.borge@bion.no
Bioteknologinemnda
Postboks 522 Sentrum
0105 Oslo

TORLEIV OLE ROGNUM

Rettsmedisinsk institutt
Rikshospitalet
0027 Oslo

Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (heretter kalt spermieinjeksjon) blir nå utført ved fertilitetsklinikker over store deler av verden. Siden starten i 1991 er flere tusen barn blitt unnfanget med hjelp av metoden.

Spermieinjeksjon skiller seg fra tradisjonell in vitro-fertilisering ved at én spermie føres mekanisk inn i én moden oocyt med en glasspipette. Det er blitt reist spørsmål om dette kan skade kromosomene og/eller spindelapparatet slik at det medfører forhøyet risiko for medfødte misdannelser.

Vi har her gjort en sammenstilling av de til nå publiserte artiklene vedrørende misdannelser hos barn unnfanget med spermieinjeksjon.

Selv om studiene er heterogene metodologisk, konkluderer de fleste artiklene med at spermieinjeksjon ikke fører til en statistisk signifikant forhøyet risiko for misdannelser i forhold til tradisjonell in vitro-fertilisering og normalt unnfangede barn. I enkelte av studiene har man imidlertid funnet en forhøyet misdannelsesfrekvens. Dette betyr at for en endelig avklaring av eventuelle farer med spermieinjeksjon er det nødvendig med nye og større oppfølgingsstudier.

Ved intracytoplasmatisk spermieinjeksjon (heretter kalt spermieinjeksjon) blir én spermie injisert direkte inn i oocytens cytoplasma ved hjelp av en glasspipette. Metoden anvendes ved sterkt nedsatt sædkvalitet. De første barna som ble unnfanget med spermieinjeksjon, ble rapportert fra Belgia i 1992 (1). Metoden ble midlertidig tillatt i Norge fra 1.11. 1995 (2). Det er fra flere hold blitt stilt spørsmål ved hvorvidt denne invasive metoden inducerer kromosomskade og dermed økt risiko for misdannelser i forhold til tradisjonell in vitro-fertilisering, der spermien selv trenger inn i oocytten (3 – 5). Til tross for at mange barn er unnfanget ved hjelp av spermieinjeksjon, er det først i løpet av det siste året at store, velkontrollerte studier er blitt publisert. Hensikten med denne artikkelen er å gi et sammendrag av disse studiene, med hovedvekt på risikoen for store misdannelser hos barn unnfanget ved hjelp av spermieinjeksjon. De refererte arbeidene er identifisert ved litteratursøk i databasen Medline, ved å studere referanselistene i artikler fra ledende fagmiljøer og ved å kontakte fagekspertene i Norge, Sverige og England.

Resultater

I juli 1999 ble det publisert en dansk oppfølgingsstudie av Loft og medarbeidere på 730 barn unnfanget med spermieinjeksjon (15). Studien bygger på data fra alle de danske offentlige og private fertilitetsklinikkene som utførte spermieinjeksjon i perioden januar 1994 til juli 1997 og en spørreskjemaundersøkelse til foreldrene om svangerskapet og barnets helse. Oppfølgingstiden varierte i denne studien fra én til 30 måneder. 16 av de 721 levendefødte barna (2,2 %) hadde store, mens 1,2 % hadde mindre misdannelser ved fødselen. Store medfødte misdannelser er av Loft og medarbeidere definert som tilstander som er registrert i International Classification of Disease (ICD)-10 (16). Hvis dødfødte barn fra og med 24. svangerskapsuke også ble innberegnet, hadde 20 av 730 barn (2,7 %) store misdannelser. Seks fostre med alvorlige misdannelser var blant de svangerskap som ble avbrutt eller som døde i mors liv før 24. svangerskapsuke og er ikke regnet med.

I november 1999 ble en studie av Bergh og medarbeidere publisert, der resultatene fra 5 856 barn unnfanget med in vitro-fertilisering fra alle in vitro-fertiliseringsklinikene i Sverige i perioden 1982 – 95 ble rapportert (17). I denne studien var 393 av barna unnfanget med spermieinjeksjon. Forfatterne fant ingen forskjell vedrørende misdannelser mellom barn unnfanget med tradisjonell in vitro-fertilisering og barn unnfanget med spermieinjeksjon. Wennerholm og medarbeidere har nylig publisert to studier om barn unnfanget med spermieinjeksjon ved to klinikker i Göteborg i perioden 1993 til januar 1998 (18, 19). 1 139 barn er inkludert i studiene (alle levende- og dødfødte etter 28. svangerskapsuke), og forfatterne rapporterte at 4,1 % hadde store, mens 3,5 % hadde mindre misdannelser. Etter å ha korrigert for mors alder, fødselsår og fødeklinikk hadde barn unnfanget med spermieinjeksjon, i forhold til den totale populasjonen i Sverige, en oddsratio på 1,75 (95 % KI 1,19 – 2,58) for å ha en stor eller liten misdannelse. Misdannelser er her klassifisert i henhold til International Classification of Disease-9/10. Ved å også korrigere for

flerlingfødsler sank oddsratioen for misdannelser til 1,39 (95 % KI 0,82 – 2,38) for ettbarnsfødsler og 0,86 (95 % KI 0,45 – 1,63) for tvillinger. Dette indikerer at den økte misdannelsesfrekvensen delvis skyldes flerlingfødsler, og at misdannelsesfrekvensen blant barn unnfanget med spermieinjeksjon ikke skilte seg signifikant fra normalpopulasjonen.

I mai 1999 publiserte Van Golde og medarbeidere fra Institute Dexeus i Barcelona sine erfaringer med spermieinjeksjon (20). De analyserte 132 barn unnfanget i løpet av 1995 med tradisjonell in vitro-fertilisering og 120 barn unnfanget med spermieinjeksjon. Barn født etter 20. svangerskapsuke er inkludert i studien. To av 120 barn (1,7 %) unnfanget med spermieinjeksjon mot fire av 132 barn (3,0 %) unnfanget med in vitro-fertilisering hadde store misdannelser, men forskjellen mellom de to gruppene er ikke signifikant pga. det beskjedne tallmaterialet. Store misdannelser er her definert som avvik som fører til funksjonshemming eller som krever kirurgiske inngrep.

The Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA) i Storbritannia har i sin årsrapport for 1999 publisert sine erfaringer med spermieinjeksjonsbehandlinger som foregikk i perioden april 1997 til mars 1998 (21). Det var i alt 2 491 barn som i denne perioden ble unnfanget med hjelp av mikromanipulasjon, hvorav mer enn 90 % var foretatt med spermieinjeksjon og de resterende med subsonal injeksjon av spermatozoa (SUZI) (R. Baranowski, HFEA, personlig meddelelse). Av de levendefødte barna etter spermieinjeksjon hadde 1,6 % misdannelser, mot 1,1 % etter tradisjonell in vitro-fertilisering (4 906 barn totalt) (21). Hvorvidt forskjellen i misdannelsesfrekvens mellom spermieinjeksjon og in vitro-fertilisering er statistisk signifikant, er ikke kjent. Misdannelser i avbrutte svangerskap og dødfødsler er ikke medregnet i denne rapporten.

I tillegg til de nylig publiserte rapportene referert ovenfor har vi identifisert tre eldre oppfølgingsstudier om barn unnfanget med hjelp av spermieinjeksjon.

Tarlatzis & Bili har ut fra resultater fra 101 klinikker fra hele verden oppsummert data innlevert til The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) i 1995 (22). Det ble innrapportert 2 668 barn unnfanget med hjelp av spermieinjeksjon, hvorav 50 (1,9 %) hadde store og 190 (7,1 %) mindre misdannelser. I tillegg ble 17 svangerskap avbrutt etter at abnormaliteter ble oppdaget ved ultralydundersøkelse. Studien forteller imidlertid ikke hvor mange som benyttet prenataldiagnostikk. Store misdannelser er her klassifisert som funksjonshemming og/eller med behov for kirurgiske inngrep, mens alle andre misdannelser er klassifisert som mindre.

I 1996 publiserte Palermo og medarbeidere en studie som innbefattet 578 barn unnfanget med spermieinjeksjon ved The New York Hospital – Cornell Medical Center i perioden september 1993 til september 1995 (23). Av 578 barn hadde ni (1,6 %) store og seks (1,0 %) mindre misdannelser. Frekvensene av store misdannelser var signifikant lavere enn observert ved vanlig in vitro-fertilisering (3,5 %) og barn unnfanget på vanlig måte i New York (3,7 %). I tillegg ble det ved 11 av 44 spontanaborter gjort cytogenetiske tester, og trisomier ble observert i åtte av disse. Sju svangerskap ble avbrutt etter at

abnormaliteter ble oppdaget ved ultralydundersøkelse. Palermo og medarbeidere konkluderer med at spermieinjeksjon ikke medfører forhøyet risiko for medfødte misdannelser.

Erfaringene fra USA med spermieinjeksjonsbehandlinger påbegynt i 1996 er rapportert av The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) og The Assisted Reproductive Technology Registry (ARTR) (24). Fra de 300 deltakende in vitro-fertiliseringsklinikene ble det innrapportert 6 098 barn som var unnfanget ved hjelp av spermieinjeksjon. 1,7 % hadde "funksjonelle misdannelser" ved fødselen, mot 1,9 % med tradisjonell in vitro-fertilisering. Dette materialet er imidlertid lite informativt vedrørende spontane/provoserte senaborter eller oppfølging av barna etter fødselen. Nøkkeltall fra de refererte arbeider er gjengitt i tabell 1.

Tabell 1

Sammenstilling av nøkkeltall fra de refererte arbeidene

| Studie | Inklusjonskriterier | Tidsperiode | Prosent store misdannelser (antall misdannelser/totalantall) | |
|--|---|---------------------------------|---|-------------------------------------|
| | | | Spermieinjeksjon | Tradisjonell in vitro-fertilisering |
| Wennerholm og medarbeidere (19) ¹ | Levende- og dødfødte f.o.m 29. uke | 1993 – 98 | 4,1 (47/1 139) | - |
| Bonduelle og medarbeidere (14) ² | Levende- ³ og dødfødte f.o.m 21. uke el. > 400 g | april 1991 – august 1997 | 3,4 (67/1 987) | - |
| Loft og medarbeidere (15) ¹ | Levende- ⁴ og dødfødte f.o.m 24. uke | januar 1994 – juli 1997 | 2,7 (20/730) | - |
| HFEA (21) ⁵ | Levendefødte | april 1997 – mars 1998 | 1,6 (41/2 491) | 1,1 (54/4 906) |
| ASRM & ARTR (24) ² | Levendefødte | januar – desember 1996 | 1,7 (101/6 098) | 1,9 (159/8 216) |
| Van Golde og medarbeidere (20) ² | Levende- og dødfødte f.o.m 21. uke | januar – desember 1995 | 3,0 (4/132) | 1,7 (2/120) |
| Tarlatzis & Bili (22) ² | Levende- og dødfødte f.o.m 20. uke | januar – desember 1995 | 1,9 (50/2 668) | - |
| Palermo og medarbeidere (23) ² | Levendefødte | september 1993 – september 1995 | 1,6 (9/578) | 3,5 (23/653) |

- ¹ Store misdannelser er definert som tilstander registrert i International Classification of Disease (ICD)-9/10
- ² Store misdannelser er definert som avvik som fører til funksjonshemming eller som krever kirurgiske inngrep
- ³ Barna ble fulgt til de var ett år gamle
- ⁴ Barna ble fulgt til de var én til 30 måneder gamle
- ⁵ Har definert et eget sett med utviklingsdefekter og syndromer som blir innrapportert

Centre for Reproductive Medicine ved Dutch-speaking Brussel Free University var de første til å rapportere om bruken av spermieinjeksjon. Det skjedde allerede i 1992, og de har siden publisert flere oppfølgingsstudier om sine erfaringer (1, 6 – 14). Den siste, og største, studien fra denne gruppen ble nylig publisert og summerer deres erfaringer med spermieinjeksjon fra april 1991 til august 1997 (14). Studien bygger på 7 374 spermieinjeksjonssykluser og 1 987 fødte barn (1 966 levendefødte og 21 dødfødte barn eller provoserte aborter etter 20. svangerskapsuke eller med en vekt på 400 g). Av barna som ble født i live, hadde 46 (2,3 %) store misdannelser, og dersom de også inkluderte dødfødte og provoserte aborter, steg tallet til 57 av 1 987 barn (2,9 %). Store misdannelser er her definert som avvik som fører til funksjonshemming eller som krever kirurgiske inngrep, alle andre avvik er definert som mindre misdannelser. Barna ble fulgt til de var ett år gamle. I denne perioden ble ytterligere ti barn observert med store misdannelser, noe som førte til at totalt 3,4 % av barna unnfanget med spermieinjeksjon i denne studien hadde store misdannelser. Forfatterne skriver at 2,3 % store misdannelser ved fødselen er i samsvar med tilsvarende tall fra normalt unnfangede barn i ulike registre. Ved å inkludere provoserte aborter, dødfødte og en oppfølging frem til ettårsalderen finner de imidlertid en forhøyet risiko sammenliknet med tall fra samme område i Belgia (3,4 % blant barn unnfanget med spermieinjeksjon, mot 2,3 % blant normalt unnfangede barn), men forfatterne antyder at dette trolig skyldes en overrapportering av misdannelser blant barn unnfanget med spermieinjeksjon.

Diskusjon

Siden den første rapporten i 1992 om bruk av spermieinjeksjon er metoden blitt tatt i bruk i Norge (2) og i en rekke andre land som en avansert form for prøverørsbefruktning. Flere tusen barn er unnfanget med hjelp av spermieinjeksjon, og det er publisert flere rapporter fra ulike klinikker om erfaringer med metoden. Disse studiene er svært heterogene med hensyn på antall klinikker som er involvert (fra én til 300), antall barn unnfanget med spermieinjeksjon (fra 120 til 6 098), klassifiseringssystemene som er anvendt for store og små misdannelser, bruken av prenataldiagnostikk, innrapporteringsfrekvens, hvorvidt senaborter (spontane og induserte) og dødfødsler er inkludert i materialet, om barna er fulgt opp etter fødselen og om

det er korrigert for mors alder og flerlingfødsler. Vi har her satt søkelys på den totale andelen alvorlige medfødte misdannelser og ikke på ulike typer abnormaliteter, fordi tallmaterialet, til tross for disse studiene, fortsatt er for lite til å kunne komme med en konklusjon om hvorvidt spesifikke misdannelser er overrepresentert blant barn unnfanget med spermieinjeksjon eller ikke.

Flere tidligere studier har vist en sammenheng mellom kromosomale abnormaliteter og infertilitet hos menn. De fleste studiene rapporterer om kromosomavvik hos 3 – 7% av mennene med lav spermiekonsentrasjon og hos 10 – 15 % om de helt mangler spermier i ejakulatet, noe som ligger 4 – 10 ganger over gjennomsnittet blant fertile menn (14, 25 – 29). Blant kvinnene i par med fertilitetsproblemer er det flere studier som også indikerer kromosomavvik hos en unormalt høy andel. Tre nye studier av Bonduelle og medarbeidere (14), Loft og medarbeidere (15) og Peschka (29) og medarbeidere rapporterer at henholdsvis 1,5 % (7/480), 3,3 % (6/183) og 5,0 % (39/781) av kvinnene hadde kromosomavvik.

Amplifisering av trinukleotidrepetisjoner (f.eks. CAG) er blitt assosiert med en rekke ulike nevrodegenerative sykdommer, deriblant Huntingtons sykdom og Kennedys syndrom. Man må over et vist antall repetisjoner før kromosomet blir ustabil og sykdom utvikles. Androgenreseptoren er kodet for av ett enkelt gen lokalisert på X-kromosomet, og er nødvendig for normal testikkelutvikling og spermatogenese. Det er funnet et økt antall CAG-repetisjoner i androgenreseptorgenet hos menn med nedsatt spermiekvalitet i forhold til normale menn (30). Hvorvidt bruk av spermieinjeksjonsmetoden kan føre til en raskere ekspansjon av CAG-repetisjoner i enkelte familier og utvikling av nevrodegenerative sykdommer, er det for tidlig å si noe om, men det er viktig å være klar over risikoen.

De fleste studiene referert ovenfor tegner et beroligende bilde av misdannelsesfrekvensen blant barn unnfanget med spermieinjeksjon og konkluderer med at andelen misdannelser blant barn unnfanget på denne måten er som hos barn unnfanget med tradisjonell in vitro-fertilisering eller i den generelle befolkningen. Det er imidlertid viktig å legge merke til at andelen misdannelser ligger over i de store studiene fra Belgia (14, 31), HFEA i Storbritannia (21) og Wennerholm og medarbeidere (19). Wennerholm og medarbeidere finner en økning av misdannelser ved spermieinjeksjon på 39 % i forhold til normalt unnfangede barn, som i denne studien ikke er en signifikant forskjell. Slik spermieinjeksjon praktiseres i dag, fører den til en høy andel flerlingfødsler. Hvis Wennerholm og medarbeidere ikke korrelerer for flerlingfødsler, finner de en signifikant økning i misdannelsesfrekvensen sammenliknet med normalt unnfangede barn. HFEA-rapporten beskriver en ca. 50 % økning i misdannelser blant 2 491 barn unnfanget med spermieinjeksjon sammenliknet med 4 906 barn unnfanget med tradisjonell in vitro-fertilisering. I den belgiske studien til Bonduelle og medarbeidere (14) er det ikke foretatt en direkte sammenlikning mellom barn unnfanget med spermieinjeksjon og barn unnfanget med tradisjonell in vitro-fertilisering, men i tidligere mindre studier fra samme fertilitetsklinikk har man direkte sammenliknet spermieinjeksjon og tradisjonell in vitro-fertilisering uten å finne en signifikant forskjell (8, 13).

Kurinczuk & Bower fra Australia ønsket imidlertid å teste de belgiske observasjonene om misdannelser mot forventet forekomst av misdannelser blant normalt unnfangede barn (7, 32). Dataene fra Belgia vedrørende 420 levendefødte barn unnfanget med spermieinjeksjon ble sammenliknet med 100 454 levendefødte barn i samme periode fra Vest-Australia. Forfatterne fant at barn unnfanget ved hjelp av spermieinjeksjon hadde dobbelt så stor sannsynlighet for store misdannelser som barn unnfanget på vanlig måte i Vest-Australia. Studien til Kurinczuk & Bower er blitt kritisert blant annet fordi de klassifiserte mindre forbigående hjertefeil som ble oppdaget som et ledd i et forskningsprosjekt, som store misdannelser (31). Hvis forbigående hjertefeil ble tatt ut av studien, førte det til at økningen i misdannelsesfrekvens ble redusert til 41 %, som, til tross for denne økningen, ikke var signifikant forskjellig fra normalt unnfangede barn i Vest-Australia (31).

Hva som er årsaken til at andelen barn med medfødte misdannelser ser ut til å ligge over i disse tre studiene, er usikkert. Det kan delvis skyldes en grundigere innrapportering av misdannelser i denne gruppen enn for barn unnfanget med tradisjonell in vitro-fertilisering og i den normale befolkningen. I tillegg kan pasient- og metoderelaterte årsaker også bidra. For en endelig avklaring av spørsmålet om misdannelsesfrekvens blant barn unnfanget med spermieinjeksjon er det viktig å følge utviklingen fremover med enda større velkontrollerte studier.

Åtte norske fertilitetsklinikker har i dag midlertidig godkjenning til å utføre spermieinjeksjon, og totalt skal det være unnfanget over 500 barn med spermieinjeksjon (T. Tanbo, personlig meddelelse). Spermieinjeksjon ble midlertidig tillatt i Norge fra 1995, og ved prøveperiodens utløp 31.12. 1999 forelå det så vidt vites ingen samlet skriftlig evaluering av resultatene ved bruk av metoden i Norge etter 1996 (2). Da prøveperioden ble forlenget, var det under forutsetning av at metoden blir evaluert. Sosial- og helsedepartementet har på oppfordring fra Statens helsetilsyn og Bioteknologinemnda gitt Senter for medisinsk metodevurdering i oppdrag å vurdere spermieinjeksjon. Flere av de store studiene fra utlandet lider av mangler. I et land som Norge, med et velorganisert offentlig helsevesen og et godt medisinsk fødselsregister, burde det ligge til rette for å gjennomføre en grundig studie av spermieinjeksjon der det sammenliknes med tradisjonell in vitro-fertilisering og normalt unnfangede barn.

Vi takker Veslemøy Ramsfjell og Sissel Rogne for kritisk gjennomlesing av manuskriptet.

LITTERATUR

1. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17 – 8.

2. Tanbo T, Kjekshus E, Dale PO, Storeng R, Lunde O, Magnus O et al. Intracytoplasmatisk spermieinjeksjon. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 864 – 9.
3. Butler D. Spermatid injection fertilizes ethics debate. Nature 1995; 377: 277.
4. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, Joris H, Verheyen G, Devroey P et al. Cytogenetics of infertile men. Hum Reprod 1996; 11 (suppl 4): 1 – 24.
5. Tesarik J, Mendoza C. Genomic imprinting abnormalities: a new potential risk of assisted reproduction. Mol Hum Reprod 1996; 2: 295 – 8.
6. Bonduelle M, Desmyttere S, Buysse A, Van Assche E, Schietecatte J, Devroey P et al. Prospective follow-up study of 55 children born after subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1994; 9: 1765 – 9.
7. Tournaye H, Liu J, Nagy Z, Joris H, Wisanto A, Bonduelle M et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI): the Brussels experience. Reprod Fertil Dev 1995; 7: 269 – 78.
8. Bonduelle M, Legein J, Derde MP, Buysse A, Schietecatte J, Wisanto A et al. Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod 1995; 10: 3327 – 31.
9. Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P et al. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1996; 11: 1558 – 64.
10. Wisanto A, Bonduelle M, Camus M, Tournaye H, Magnus M, Liebaers I et al. Obstetric outcome of 904 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1996; 11 (suppl 4): 121 – 9.
11. Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P et al. Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI), with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. Hum Reprod 1996; 11 (suppl 4): 131 – 55.
12. Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Devroey P, Van Steirteghem AC et al. A follow-up study of children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. Hum Reprod 1998; 13 (suppl 1): 196 – 207.
13. Govaerts I, Devreker F, Koenig I, Place I, Van den BM, Englert Y. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization. Hum Reprod 1998; 13: 1514 – 8.

14. Bonduelle M, Camus M, De Vos A, Staessen C, Tournaye H, Van Assche E et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod* 1999; 14: 243 – 64.
15. Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F et al. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994 – 1997. *Hum Reprod* 1999; 14: 2143 – 8.
16. British Paediatric Association. British Paediatric Association classification of diseases. London: Office of Population, Censuses and Surveys, 1979.
17. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982 – 95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579 – 85.
18. Wennerholm UB, Berg C, Hamberger L, Westlander G, Wikland M, Wood M. Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. *Hum Reprod* 2000; 15: 1189 – 94.
19. Wennerholm UB, Berg C, Hamberger L, Ludin K, Nilsson L, Wikland M et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000; 15: 944 – 8.
20. Van Golde R, Boada M, Veiga A, Evers J, Geraedts J, Barri P. A retrospective follow-up study on intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 227 – 32.
21. Human Fertilization and Embryology Authority. Eighth annual report & accounts 1999. www.hfea.gov.uk
22. Tarlatzis BC, Bili H. Survey on intracytoplasmic sperm injection: report from the ESHRE ICSI Task Force. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod* 1998; 13 (suppl 1): 165 – 77.
23. Palermo GD, Colombero LT, Schattman GL, Davis OK, Rosenwaks Z. Evolution of pregnancies and initial follow-up of newborns delivered after intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 1996; 276: 1893 – 7.
24. Bustillo M, Yee B. Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for assisted reproductive technology registry. *Fertil Steril* 1999; 71: 798 – 807.
25. Martin RH. The risk of chromosomal abnormalities following ICSI. *Hum Reprod* 1996; 11: 924 – 5.
26. Rosenbusch B, Strehler E, Sterzik K. Micro-assisted fertilization and sperm chromosome abnormalities. *Hum Reprod* 1996; 11: 928 – 30.
27. Wilkins-Haug LE, Rein MS, Hornstein MD. Oligospermic men: the role of karyotype analysis prior to intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1997; 67: 612 – 4.

28. Gazvani MR, Richmond DH, Howard PJ, Kingsland CR, Lewis-Jones DI. Technical ability to treat male factor infertility must not overtake academic knowledge. *BMJ* 1998; 317: 888.
 29. Peschka B, Leygraaf J, Van der Ven K, Montag M, Schartmann B, Schubert R et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1999; 14: 2257 – 63.
 30. Dowsing AT, Yong EL, Clark M, McLachlan RI, de Kretser DM, Trounson AO. Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. *Lancet* 1999; 354: 640 – 3.
 31. Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. Commentary: major defects are overestimated. *BMJ* 1997; 315: 1265 – 6.
 32. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. *BMJ* 1997; 315: 1260 – 5.
-

Publisert: 10. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 23. juni 2026.