

Julius Hreinsson, PhD, laboratoriechef (Julius.Hreinsson@kus.se)

Margareta Fridström, med dr, PhD, överläkare; båda vid enheten för obstetrik och gynekologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

In vitro-mognad av ägg ger säkrare fertilitetsbehandling

Risken för ovariellt överstimuleringsyndrom minimeras

■ Äggstockarnas ägginnehåll består till största delen av små folliklar, primordialfolliklar, som innehåller omogna ägg omgivna av ett tunt lager av s k granulosaaceller (Figur 1). Vid den fertila periodens början finns ungefär 400 000 ägg kvar i äggstockarna. Den första tillväxtfasen på 70–80 dagar är oberoende av könshormoner. De sista 14 dagarna blir folliklarna beroende av follikelstimulerande hormon (FSH) för tillväxt och differentiering, och granulosaacellerna producerar östrogen. Ökande östrogenproduktion leder till utsöndring av en LH (luteiniserande hormon)-topp, vilken påbörjar äggets slutliga utmognad och leder till ägglossning. För varje ägglossning påbörjas tillväxt av ungefär 1 000 folliklar, varav en eller två mognar ut och genomgår ägglossning. De övriga folliklarna degenererar i olika stadier av tillväxten.

Follikelns mognad är en process som påverkas av gonadotropiner och tillväxtfaktorer som utsöndras av såväl ägget som follikelcellerna. Det är i själva verket ägget som styr takten i denna mognad, och en dialog mellan ägget och follikelcellerna, framför allt de s k granulosaacellerna, är viktig under hela mognadsprocessen [1]. De första stegen i follikelutvecklingen är oberoende av gonadotropiner, och receptorer för FSH bildas när granulosaacellerna börjar växa. I folliklar med flera lager av granulosaaceller har alla dessa celler receptorer för FSH [2] (Figur 2). Under follikelns mognad och tillväxt bildas äggets »skal«, den s k zona pellucida.

Granulosaacellerna som omger ägget bibehåller direktkontakt genom utskott som penetrerar zona pellucida och som har förbindelser (gap junctions) direkt med äggets cellmembran. Fram till den kraftiga utsöndringen av LH i slutet av menstruationscykelns proliferationsfas hålls ägget kvar i första meiosdelningen genom en hög intracellulär koncentration av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). Denna LH-topp påverkar receptorer på granulosaacellerna, vilket medför bl a minskad tillförsel av cAMP och därmed sänkt cAMP-koncentration i ägget [3]. Faktorer som påverkar äggmognaden positivt kan också finnas. Ett mellansteg i biosyntesen av kolesterol, s k follicular fluid-meiosis activating sterol (FF-MAS), har visats vara viktigt för att ägget skall återuppta meiosdelningen [4, 5] och även för att öka sannolikheten för korrekt kromosomdelning under meiosen [6].

Ägglossning, fertilisering och äggets slutmognad

När folliklarna uppnår en storlek på cirka 2 mm blir de känsliga för och beroende av FSH för fortsatt tillväxt. Vanligtvis

Sammanfattat



Biverkningar av gonadotropinbehandling i form av överstimulering är ett välkänt problem inom assisterad befruktning. Nya behandlingsvarianter där minimala mängder gonadotropiner används eller där hormontillskott helt undviks kan reducera dessa risker.

S k IVM (in vitro-mognad)-behandling, där äggmognaden slutförs i laboratoriemiljö, har visat godtagbara resultat och kan vara ett mindre riskabelt, men ändå kostnadseffektivt, alternativ till vanliga IVF-behandlingar, där stora mängder hormoner används för kontrollerad ovariell hyperstimulering.

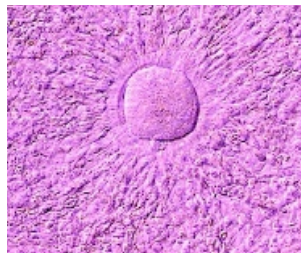
Forskning inom detta område pågår idag endast på få ställen i världen, men detta behandlingsalternativ är lovande och kan vara lämpligt t ex för patienter med ökad risk för ovariell överstimulering.

utvecklas endast en eller två folliklar fram till ägglossning i varje menstruationscykel, men genom att man tillför exogen FSH kan flera folliklar stimuleras att mogna samtidigt. Utan extern stimulering genomgår majoriteten av folliklarna programmerad celledöd, s k apoptos.

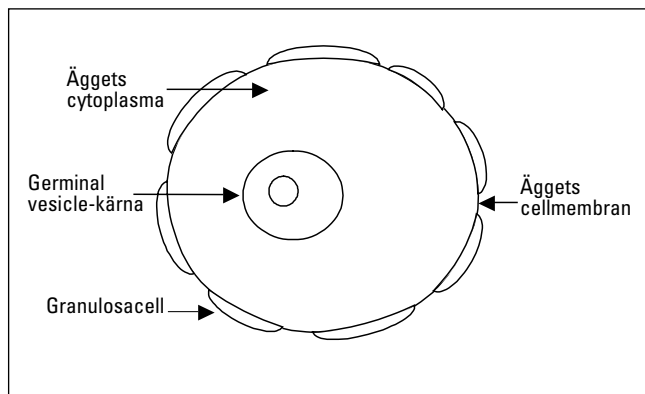
När follikeln växer börjar den bukta ut från äggstockens yta. 36–42 timmar efter LH-stegringens start brister follikeln, och ägget som omges av cumulusceller och follikelvätska stöts ut och transporteras till äggledaren. Där sker fertilisering och tidig embryodelning. Ägget som genom LH-stegringen har befriats från de meioshämmande faktorerna fortsätter in i andra meiosdelningen (MII), vilken kan iaktas som utstötandet av den första polkroppen.

Därefter avstannar meiosen igen, nu i MII-stadiet, och endast om ägget fertiliserats och aktiveras av en spermie kan meiosen fortsätta. Den andra polkroppen stöts ut, och interfase följer därpå med bildandet av prokärnor (pronuclei) och DNA-syntes [7].

Spontan mognad av ägg i laboratoriemiljö observerades decennier innan klinisk assisterad befruktning ens startade [8,



In vitro-mognad (IVM) av ägg vid assisterad befruktning, från vänster ses: omoget ägg strax efter ägg-aspiration, ägg efter IVM-odling där cumuluscellerna vuxit och ägget mognat, ägg där cumuluscellerna skalats bort och polkroppen syns tydligt samt slutligen längst till höger fertiliserat IVM-ägg.



Figur 1. Primordialfollikel innan tillväxt har börjat. Ägget omges av tunna follikelceller (granulosaceller).

9]. Idag används vanligen mogna ägg, dvs i MII-stadiet, vid assisterad befruktning.

In vitro-mognad av ägg

IVM (in vitro-mognad)-behandling innebär att omogna ägg uthämtas vid äggaspirationen i stället för mogna ägg i MII-stadiet som vid sedvanlig assisterad befruktning med in vitro-fertilisering (IVF) eller intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI). De omogna äggen befinner sig, såsom under follikeltillväxten, i det så kallade GV-stadiet (germinal vesicle stage), där ägget har stannat i profas i den första meiosdelningen. I stället för att slutlig äggmognad uppnås genom att patienten får en injektion humant koriongonadotropin (hCG) sätts gonadotropinerna FSH och hCG till odlingsmedierna på fertilitetslaboratoriet för att stimulera slutlig utmognad.

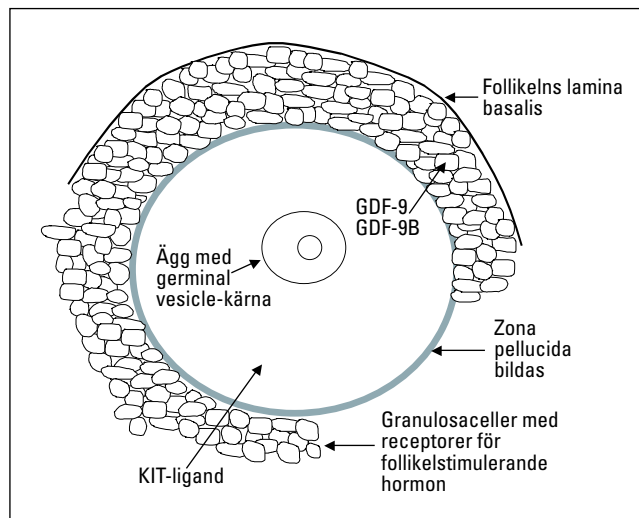
De omogna äggen aspireras från folliklar som är mindre än vid vanlig fertilitetsbehandling. Betydligt mindre doser FSH behövs vid dessa behandlingar – i många fall behövs inga exogena gonadotropiner alls. Därmed kan biverkningar av exogen gonadotropinbehandling undvikas för patienter som genomgår denna behandling.

Utmaningen vid denna behandlingsform är att optimera den kliniska handläggningen av patienterna samt odlingsförhållandena på laboratoriet för att efterlikna förhållandena i den preovulatoriska follikeln.

Vi har på fertilitetsenheten vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge vidareutvecklat denna behandlingsform, såväl på fertilitetslaboratoriet som vid den kliniska handläggningen av patienterna. Vi hyser stora förhoppningar att denna nya metod skall bli ett värdefullt alternativ vid assisterad reproduktion.

Patientselektion

De patienter som bäst lämpar sig för att genomgå assisterad reproduktion med IVM-metoden är de med störst risk för



Figur 2. Sekundärfollikel med flerradigt lager av granulosaceller runt ägget. Tillväxtfaktorer från ägget, t ex GDF-9 och GDF-9B (GDF = growth differentiation factor), påverkar granulosacellerna. Faktorer från granulosacellerna, t ex KIT-ligand, påverkar äggets tillväxt.

Förkortningar

ART	»Assisted reproductive technologies«, assisterad befruktning
COH	»Controlled ovarian hyperstimulation«, kontrollerad ovariell hyperstimulering
FF-MAS	»Follicular fluid-meiosis activating sterol«, meiosaktiverande sterol i follikelvätska
FSH	Follikelstimulerande hormon
hCG	Humant koriongonadotropin
ICSI	»Intracytoplasmic sperm injection«, mikroinjektion av spermier
IVF	In vitro-fertilisering, provrörsbefruktning
IVM	In vitro-maturation, mognad av ägg i laboratoriemiljö
LH	Luteiniserande hormon
OHSS	»Ovarian hyperstimulation syndrome«, ovariellt överstimuleringsyndrom
PCO	Polycystiska ovarier
PCOS	Polycystiskt ovariesyndrom
Imprinting	Metylering och andra epigenetiska ändringar, dvs som inte innebär ändringar i den genetiska koden

Tabell I. Resultat efter IVM(in vitro-mognad)-behandling från större publicerade studier.

Referens	Antal cykler	Antal ägg (/aspiration)	Mogna ägg	Fertiliserade ägg	Andel delade embryon	Antal graviditeter	Gravida/embryoåterföring
12	111	710 (6,4)	401 (56 %)	274 (68 %)	238 (87 %)	11/84	13 %
13	72	910 (12,6)	499 (55 %)	400 (80 %)	306 (76 %)	16/64	25 %
14	32	115 (3,6)	89 (77 %)	65 (73 %)	59 (91 %)	6/32	18 %
15	3	17 (5,7)	14 (82 %)	13 (93 %)	13 (100 %)	2/3	67 %
16	21	171 (8,1)	121 (71 %)	71 (59 %)	53 (75 %)	2/17	12 %
17	94	1 280 (13,6)	708 (55 %)	481 (68 %)	445 (93 %)	23/85	27 %
18	132	714 (5,4)	306 (43 %)	223 (73 %)	193 (87 %)	15/83	18 %
19	36	237 (6,6)	128 (54 %)	89 (70 %)	75 (84 %)	7/36	19 %
20	180	1 522 (8,5)	1 222 (80 %)	935 (77 %)	859 (92 %)	34/177	19 %

Tabell II. Resultat från IVM(in vitro-mognad)-behandlingar vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge.

År	Äggaspirationer	Embryoåterföringar	Graviditeter	Gravida per återföring	Gravida per äggaspiration
2001	68	50	3	6 %	4 %
2002	58	46	10	22 %	17 %
2003	50	30	10	33 %	20 %

ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS). Dosen exogen FSH kan vara svårbestämd för patienter med polycystiska ovarier (PCO), och de har en ökad risk att stimuleras för mycket. IVM-metoden kan minimera detta problem. Unga patienter med stor ovariell reserv och som behöver assisterad reproduktion är också en patientgrupp som kan dra fördelar av denna typ av behandling.

IVM-metoden har även använts vid äggdonation, där aspirerade ägg från små antrala folliklar donerade från en kejsarsnittspatient användes [10].

Metoder vid IVM-behandling

Följande är en beskrivning av hur vi på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge har anpassat metoder vid IVM-behandling.

IVM-behandling för kvinnor med oregelbunden menstruationscykel börjar med dagliga subkutana FSH-injektioner, 37,5–75 IE/dag från och med cykeldag 2 under tre till fem dygn eller till och med dagen före äggaspiration. Dessa doser är betydligt lägre än vid vanliga IVF-behandlingar. Kvinnor med regelbundna menstruationscykler behöver inga FSH-injektioner alls, utan den naturliga menstruationscykeln följs. Patienterna kontrolleras med ultraljud för att följa folliklarnas tillväxt. När största follikeln nått 10–14 mm i diameter och endometriet uppnått en tjocklek på åtminstone 5 mm utförs äggaspiration, oftast på cykeldag 10.

Äggen är svåridentifierade, eftersom cumuluscellerna som omger ägget är få och sitter tätt runt ägget. För att lättare hitta äggen filtreras follikelaspiratet genom ett 70-mikronfilter. Alla ägg som erhålls vid IVM-äggaspirationer är omogna och måste odlas 32–36 timmar i laboratoriemiljö [11], där hormonerna FSH och hCG tillsätts odlingsmediet. Dessutom tillsätts patientens eget serum till 10 procent samt pyruvat, penicillin G och streptomycinsulfat. Odlingssmediet sterilfiltreras och ekvibreras till 37°C och pH 7,3 före användning.

Mogna ägg med synlig första polkropp injiceras med en spermie (ICSI-metoden), och bedömning av eventuell befruktning görs 16–18 timmar senare. Efter äggaspiration påbörjas östrogenmedicinering (6 mg dagligen). Nästa dag adderas vaginalt progesteron (400 mg tre gånger per dag). Detta behövs för att få livmoderns slemhinna optimalt mottaglig för implantation. Ett eller två embryon återförs 2–3 dagar efter befruktning.

Graviditetstest och -uppföljning inklusive uppföljning av

födda barn sker på gängse sätt efter assisterad befruktning, i enlighet med Socialstyrelsens anvisningar.

Behandling med eller utan FSH/hCG

Behandlingarna med IVM-metoden varierar med hänsyn till om FSH-stimulering respektive hCG-injektion ges eller inte. Den gemensamma principen är att vid IVM-metoden erhålls omogna ägg i GV-stadiet, vilka sedan utmognas i laboratoriemiljö. Vid vissa behandlingsenheter används låga doser FSH för att initiera cykeln, vid andra ges hCG-injektioner för att slutföra äggmognaden.

På Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge har vi valt att avstå från FSH-medicinering till kvinnor med regelbundna menstruationscykler, men vi ger låga doser FSH till kvinnor med oregelbundna cykler. Inga patienter får hCG-injektioner, gonadotropinerna tillsätts i stället odlingsmediet under de 32–36 timmar som utmognad i laboratoriet sker. Anledningen till detta är att vi får lika bra resultat genom att tillsätta gonadotropinerna endast under odlingen och att vi vill minimera risken för ovariellt överstimuleringsyndrom.

Vi har i en studie jämfört effekten av rekombinant LH och rekombinant hCG på utmognaden av ägg i laboratoriemiljö vid klinisk IVM-behandling [12]. Några skillnader noterades inte, vilket delvis var förväntat, eftersom LH och hCG använder sig av samma typ av receptorer på cellmembranen.

Behandlingsresultat

Graviditetsfrekvensen efter IVM är i de flesta publicerade studier något lägre än efter konventionella IVF-behandlingar med FSH-stimulering. Ändå har en del grupper lyckats påvisa resultat jämförbara med dem vid vanliga IVF/ICSI-cykler. De skiftande resultaten i studierna kan delvis förklaras av olikheter i patientgrupper och varierande antal återförda embryon. Några av de publicerade studierna är endast fallbeskrivningar. Vi har sammanfattat resultat från de större publicerade studierna i Tabell I.

De flesta studier redovisar endast de cykler som leder till äggaspiration. På vår enhet leder ungefär 70 procent av alla påbörjade cykler till äggaspiration. Vid IVM-behandlingar mognar genomsnittligt 50–80 procent av äggen ut. Andelen fertiliserade ägg och delade embryon ligger dock på en liknande nivå som vid konventionell behandling (Tabell I). Där lämpliga patienter rekryterats till IVM-behandling kan graviditetsresultatet per embryoåterföring ligga på samma nivå som vid konventionell behandling. Andelen tvillinggravidi-

II Fakta 1

Fördelar och nackdelar med IVM-behandling

Fördelar	Nackdelar
Enkel behandling för patienterna	Små folliklar gör äggaspirationen svårare än vid konventionell behandling
Lägre kostnader för hormonbehandling	Tätare monitorering med ultraljud
Kortare behandlingstid	Endometriet behöver behandlas
Mindre risk för biverkningar	Äggen svåridentifierade i mikroskop och något mer laboratoriearbete
Speciellt lämplig för patienter med PCO	Odlingsförhållanden måste optimeras
Kan användas i samband med fertilitetsbevarande åtgärder	Lägre lyckandefrekvens än efter konventionell behandling
Ger möjligheter till grundforskning	

teter vid IVM-behandling på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge har också varit lägre. Översiktsresultat från vår klinik visas i Tabell II.

Hittills har tolv friska barn, nio flickor och tre pojkar, fötts efter IVM-behandling på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Födelsevikten (medel $\pm$ standardavvikelse) var 3 459 g $\pm$ 600 g, från 2 465 g till 4 630 g. Inga missbildningar har rapporterats hos dessa barn, och våra resultat är i överensstämmelse med resultat från andra enheter som gör IVM-behandlingar [21]. Erfarenheten är dock hittills begränsad, och sammanställning över IVM-behandling i världen finns inte att tillgå.

Enligt vår erfarenhet behövs en viss inlärningsperiod vid införande av IVM-behandling. I Tabell II är resultaten uppdelade årsvis. År 2003 har vi uppnått resultat som per embryoåterföring närmar sig resultaten efter sedvanliga IVF/ICSI-behandlingar.

Argument för metoden

Vid traditionell IVF-behandling stimuleras ett flertal folliklar att växa genom kontrollerad hyperstimulering av ovarierna med hjälp av FSH-injektioner. Äggmognad induceras med hCG och följs av transvaginal äggaspiration strax innan ägglossning sker spontant. Ovariellt överstimuleringsyndrom är en allvarlig biverkning efter kontrollerad ovariell hyperstimulering. Frekvens av överstimuleringsyndrom har rapporterats vara 1–10 procent enligt Cochrane-databasen. Ovariellt överstimuleringsyndrom leder till förstoring av ovarierna, ansamling av vätska extravasalt i buk/bröstkorg, hemokoncentration, ökad risk för tromboembolism och kan därmed vara en potentiellt livshotande sideeffekt av stimuleringen. Vissa kvinnor, exempelvis de med polycystiska ovarier, har ökad risk för att utveckla överstimuleringsyndrom [22].

Olika strategier har använts för att minska risken för ovariellt överstimuleringsyndrom. FSH-behandlingen kan avbrytas och äggaspiration senareläggas tills östradiolvärdena sjunkit (coasting), alternativt kan behandlingen brytas före embryoåterföring och de befruktade äggen nedfrysas. Att helt undvika förekomst av överstimuleringsyndrom är fortfarande en stor utmaning för dem som arbetar med assisterad reproduktion. IVM-metoden är däremot ett säkert alternativ för

patienter med risk för överstimuleringsyndrom och är, förutom IVF i naturlig cykel, den enda behandling som helt undviker risken för överstimuleringsyndrom.

De första barnen (trillingar) föddes efter in vitro-mognad av ägg extraherade från ovarialvävnad [23]. Sedan dess har tekniken utvecklats, och friska barn har fötts från IVM-ägg [13–16, 20, 24–26]. Återföring av frysförvarade embryon efter IVM har också lett till normala graviditeter [27].

Vid IVM-behandling behövs ingen nedreglering för att hindra endogen gonadotropinutsöndring från hypofysen, och endast låga doser FSH används för att initiera follikelutveckling. I vissa fall behövs inga FSH-injektioner alls. Hos patienter med polycystiska ovarier kan enbart hCG användas för att initiera äggmognad, och en relativt hög graviditetsfrekvens har påvisats, upp till 29 procent per embryoåterföring [15, 20, 28]. IVM kan därför vara ett alternativ för kvinnor med ökad risk för ovariellt överstimuleringsyndrom, t ex vid polycystiska ovarier, eftersom minimal eller ingen FSH-stimulering används. IVM-metoden har även framhållits som ett säkert och kostnadseffektivt alternativ till konventionell IVF/ICSI-behandling [29]. IVM-metoden kan även vara ett alternativ för patienter som önskar frysförvaring av ägg eller embryon inför cancerbehandling liksom för kvinnor med disseminerad lupus erythematosus inför cytostatikabehandling, eftersom dessa kvinnor senare tål hormonstimulering sämre.

Kunskap om in vitro-mognad behövs även vid hantering av ovarialvävnad som nedfrusits i fertilitetsbevarande syfte [30]. Då retransplantation av tinad ovarialvävnad inte är lämplig, exempelvis vid leukemi, kan utmognad av ägg i laboratoriemiljö vara ett alternativ.

Vid preparering av ovarialbiopsier inför frysförvaring kan omogna ägg i GV-stadiet från små antrala folliklar erhållas, i vissa fall upp till sju ägg från varje biopsi [31]. Ägg i GV-stadiet kan frysförvaras, mognas ut, fertiliseras efter tining och leda till graviditeter. Därför kan dessa omogna ägg vara viktiga för framtida fertilitetsbehandlingar [32].

Fördelar och nackdelar med IVM-behandlingar summeras i Fakta 1.

Potentiella nackdelar

Vi definierar äggmognad som kärnmognad från GV- till MII-stadiet, vilket är samma definition som används för att välja ägg till ICSI vid sedvanliga fertilitetsbehandlingar. Eftersom omogna ägg vid IVM aspireras två till fyra dagar innan folliklarna blir ägglossningsdugliga, är det möjligt att det föreligger en asynkroni mellan kärnmognad och cytoplasmatisk mognad. Ägget behöver bilda nya proteiner och mikrotubuli inför kommande celldelningar, därtill pågår fosforylering av kromosomer och andra imprintingprocesser under tiden som äggmognad sker. Denna eventuella asynkroni skulle delvis kunna vara förklaringen till att lägre graviditetsfrekvenser tycks uppnås vid IVM-behandling än med sedvanliga IVF/ICSI-behandlingar. Tidpunkten för äggaspirationen kan vara kritisk. Folliklarna måste mogna och växa till den storlek då äggen uppnått cytoplasmatisk mognad, men ändå måste äggaspirationen göras så pass tidigt i cykeln att den påstådda negativa effekten av en dominant follikel på underordnade folliklar undviks då andra ägg antas gå i atresi [33].

På senaste tiden har oro väckts angående sjukdomar som uppstår på grund av felaktig imprinting, som innebär att en obalans finns i reglering av vissa gener. Några rapporter har visat högre frekvens av Beckwith–Wiedemanns syndrom och Angelmans syndrom hos barn födda efter assisterad befruktning [34]. Beckwith–Wiedemanns syndrom kännetecknas av en ökad organutväxt i fosterstadiet och ökad risk för tumörutveckling, medan Angelmans syndrom visar sig i utvecklingsstörning. Farhågan har varit att odling av befruktade ägg

ANNONS

ANNONS

i laboratoriemiljö skulle öka risken för avvikelser. Ett flertal andra studier visar däremot inga ökade risker för medfödda sjukdomar. Något lägre födelsevikt har visats hos barn födda efter assisterad befruktning, men större och kontinuerliga uppföljningsstudier behövs, även under flera generationer för att göra en fullständig riskbedömning [35]. Den ökade risk för genetiska avvikelser som framkommit med mikroinjektionstekniker (ICSI) tycks vara relaterad till att män med kraftigt nedsatta spermaparametrar har ökad risk för att vara bärare av dessa genetiska defekter [36].

Argument har framförts att risken för felaktig imprinting kunde vara ökad vid förlängd odling i laboratoriemiljö. De studier som hittills har presenterats visar dock att barn födda efter IVM varit friska, och någon ökad risk i samband med denna teknik har ännu inte påvisats [21]. Tekniken är dock relativt ny, och uppföljningen av födda barn måste fortgå. Samtidigt måste odlingssystemen vid IVM optimeras och utvecklas vidare. Ökade kunskaper om de faktorer som behövs för äggmognad är av största vikt för att förbättra resultaten och öka säkerheten vid behandlingarna. En av dessa faktorer, meosaktiverande sterol i follikelvätska (FF-MAS), som är ett mellansteg vid biosyntesen av kolesterol, har visats inducera äggmognad i laboratoriemiljö [4, 5]. Användning av dessa och andra faktorer, särskilt metaboliter och tillväxtfaktorer, behöver undersökas och kan i fortsättningen visas vara av största vikt vid utveckling av IVM-behandlingar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

*

Medarbetare vid fertilitetsenheten på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge har bidragit med såväl kliniska som laborativa insatser.

Referenser

- Eppig JJ, Wigglesworth K, Pendola FL. The mammalian oocyte orchestrates the rate of ovarian follicular development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:2890-4.
- Byskov AG, Andersen CY, Nordholm L, Thøgersen H, Guoliang X, Wassmann O, et al. Chemical-structure of sterols that activate oocyte meiosis. *Nature* 1995; 374:559-62.
- Edwards RG. Maturation in vitro of mouse, sheep, cow, pig, rhesus monkey and human ovarian oocytes. *Nature* 1965;208:349-51.
- Hwang JL, Lin YH, Tsai YL. Pregnancy after immature oocyte donation and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1997;68:1139-40.
- Hreinsson J, Rosenlund B, Friden B, Levkov L, Ek I, Suikkari AM, et al. Recombinant LH is equally effective as recombinant hCG in promoting oocyte maturation in a clinical in-vitro maturation programme: a randomized study. *Hum Reprod* 2003;18:2131-6.
- Cha KY, Chian RC. Maturation in vitro of immature human oocytes for clinical use. *Hum Reprod Update* 1998;4:103-20.
- Mikkelsen AL, Smith SD, Lindenberg S. In-vitro maturation of human oocytes from regularly menstruating women may be successful without follicle stimulating hormone priming. *Hum Reprod* 1999;14:1847-51.
- Chian RC, Buckett WM, Too LL, Tan SL. Pregnancies resulting from in vitro matured oocytes retrieved from patients with polycystic ovary syndrome after priming with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1999;72:639-42.
- Jaroudi KA, Hollanders JM, Elnour AM, Roca GL, Atared AM, Coskun S. Embryo development and pregnancies from in-vitro matured and fertilised human oocytes. *Hum Reprod* 1999;14:1749-51.
- Cha KY, Han SY, Chung HM, Choi DH, Lim JM, Lee WS, et al. Pregnancies and deliveries after in vitro maturation culture followed by in vitro fertilization and embryo transfer without stimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:978-83.
- Mikkelsen AL, Andersson AM, Skakkebaek NE, Lindenberg S. Basal concentrations of oestradiol may predict the outcome of in-vitro maturation in regularly menstruating women. *Hum Reprod* 2001;16:862-7.
- Mikkelsen AL, Lindenberg S. Benefit of FSH priming of women with PCOS to the in vitro maturation procedure and the outcome: a randomized prospective study. *Reproduction* 2001;122:587-92.
- Child TJ, Abdul-Jalil AK, Gulekli B, Tan SL. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated normal ovaries, polycystic ovaries, and women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:936-42.
- Mikkelsen AL, Ravn SH, Lindenberg S. Evaluation of newborns delivered after in vitro maturation (IVM). XV Nordic IVF Meeting; 2003 Aug 7-10: Helsingør, Denmark. Congress abstract 02-8.
- Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991;55:109-13.
- Barnes FL, Crombie A, Gardner DK, Kausche A, Lacham-Kaplan O, Suikkari AM, et al. Blastocyst development and birth after in vitro maturation of human primary oocytes, intracytoplasmic sperm injection and assisted hatching. *Hum Reprod* 1995;10:3243-7.
- Suikkari AM, Tulppala M, Tuuri T, Hovatta O, Barnes F. Luteal phase start of low-dose FSH priming of follicles results in efficient recovery, maturation and fertilization of immature human oocytes. *Hum Reprod* 2000;15:747-51.
- Chian RC, Gulekli B, Buckett WM, Tan SL. Pregnancy and delivery after cryopreservation of zygotes produced by in-vitro matured oocytes retrieved from a woman with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1700-2.
- Hovatta O, Silye R, Krausz T, Abir R, Margara R, Trew G, et al. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Hum Reprod* 1996;11:1268-72.
- Revel A, Koler M, Simon A, Lewin A, Laufer N, Safran A. Oocyte collection during cryopreservation of the ovarian cortex. *Fertil Steril* 2003;79:1237-9.
- Tucker MJ, Wright G, Morton PC, Massey JB. Birth after cryopreservation of immature oocytes with subsequent in vitro maturation. *Fertil Steril* 1998;70:578-9.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartakiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Ovarian hyperstimulation syndrome is a well known side effect of hormone stimulation in assisted reproduction. New treatments using minimal amounts of gonadotropins or no hormone supplementation may reduce this risk. In-vitro maturation (IVM) is a treatment where final oocyte maturation is achieved in the laboratory. Results have been acceptable and this method may provide a low-risk and cost-effective alternative to traditional IVF. IVM would thus avoid the high amounts of exogenous gonadotropins required for controlled ovarian hyperstimulation. Currently, only a few teams internationally are pursuing research in this field of human reproduction. IVM is a promising treatment alternative and can be recommended especially for patients at risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome.

Julius Hreinsson, Margareta Fridström

Correspondence: Julius Hreinsson, Enheten för obstetrik och gynekologi, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, SE-141 86 Stockholm, Sweden (julius.hreinsson@kus.se)