

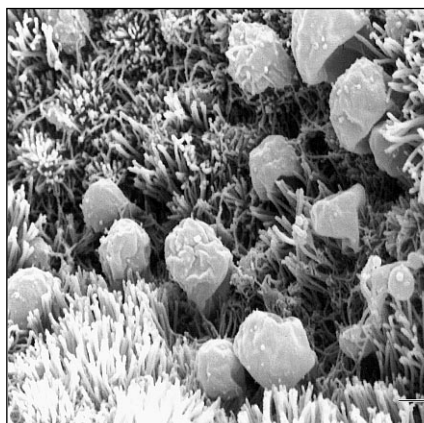
Embryo och endometrium måste samspela för lyckad implantation

Ökad kunskap kan ge nya preventivmetoder och bättre behandling vid barnlöshet

Implantation utgörs av ett händelseförlopp som leder till att blastocysten fäster i livmodern. För att implantation ska kunna ske krävs synkronisering mellan embryots utveckling och livmoderslemhinnans (endometriets) mognad. Det är endast under en begränsad period, »the implantation window», som endometriet är receptivt och kan svara på signaler från embryot [1]. Hos människan infaller denna fas från omkring cykeldag 20 till 24 i en 28-dagars menstruationscykel, eller sex till tio dagar efter LH(luteiniseringshormon)-peaken (LH +6–10). Endometriets luminala epitel bestämmer när (och kanske var) embryot kan implantera och är nödvändigt för att det underliggande stromat ska genomgå decidualisering [2].

Decidualiseringen innebär att stromat genomgår förändringar som leder till ökad vaskularisering och ödembildning. Om endometriet inte har uppnått det receptiva stadiet eller om någon blastocyst inte finns närvarande kan implantationen inte ske utan uterusregredierar och cykeln startar igen. Miljön under den preimplantatoriska tiden förefaller vara kritisk inte enbart för implantationen och den fortsatta graviditeten utan också för hälsotillståndet såväl neonatalt som senare i livet. Utvecklingen av livmoderns receptivitet styrs primärt av ovariets steroidhormoner, östrogen och progesteron. Alltfler studier pekar dock på att steroidhormonernas effekt på cellproliferation och differentiering i uterus medieras av lokalt producerade tillväxtfaktorer och cytokiner.

Efter befruktningen, som sker i tubans ampullära del, delar sig ägget samtidigt som det transporteras till uterus-kaviteten. Det humana embryot når uterus på dag 4–5 efter ägglossningen [3]. I uterus-kaviteten dröjer blastocysten



Figur 1. Svepelektronmikroskopisk bild av uterus luminal epitel på cykeldag LH+7. Bilden visar fyra tydliga pinopoder och omgivande epitelceller med mikrovilli. Adhension av blastocysten till luminal epitelet tycks ske just vid dessa pinopoder. Foto: Ingrid Lindell/Kjell Hultenby.

cirka en dag innan den förbereder sig för implantation. Under denna tid frigör sig blastocysten från sitt omgivande glykoproteinmembran, zona pellucida, och orienterar sig i uterus-kaviteten.

Den initiala fasen av implantationen omfattar vidhäftning (adhesion) och förankring (attachment) till uterus luminala yta, följt av epitelpenetration och invasion av endometriestromat (deciduan). Invasionen är en välkontrollerad proteolytisk process som leder till att embryot penetrerar deciduan och invaderar endometriets spiralartärer [4]. Faktorer involverade i samspelet och »dialogen» mellan embryo och endometrium inkluderar tillväxtfaktorer och cytokiner, adhesionsmolekyler och prostaglandiner.

Implantationen är av kliniskt intresse kanske först och främst med avseende på IVF. Endast 10–20 procent av de embryon som återförs vid IVF resulterar i födelsen av ett barn [5, 6]. Denna låga siffra beror delvis på de cirka 30 procent embryon som har en abnorm kromosomuppsättning [7], men den huvudsakliga anledningen anses dock vara misslyckad implantation på grund av avsaknad av eller nedsatt endometriereceptivitet [8]. Ökade kunskaper om

Sammanfattat

- Framgångsrik implantation kräver synkronisering mellan embryots utveckling och endometriets mognadsgrad.
- I »dialogen» mellan embryo och endometrium involveras tillväxtfaktorer, cytokiner, adhesionsmolekyler och prostaglandiner.
- Endometriereceptivitet styrs primärt av östrogen och progesteron men förefaller i stor utsträckning medieras av lokalt producerade tillväxtfaktorer och cytokiner.
- I endometriets epitelceller uttrycks vid implantationstid vissa specifika integriner, vilka har föreslagits som markörer för endometriereceptivitet.
- Förändringar i immunologiska mekanismer i det periimplantatoriska endometriet antas resultera i t ex utebliven implantation, habituell abort och preeklampsi.
- Ökade kunskaper om faktorer som påverkar implantationen kan förväntas leda till bättre behandling vid ofrivillig barnlöshet men också till utveckling av nya preventivmetoder.

faktorer som påverkar implantationen kan förväntas leda till förbättrade behandlingsmöjligheter vid ofrivillig barnlöshet men också till utvecklingen av nya preventivmetoder [9–13].

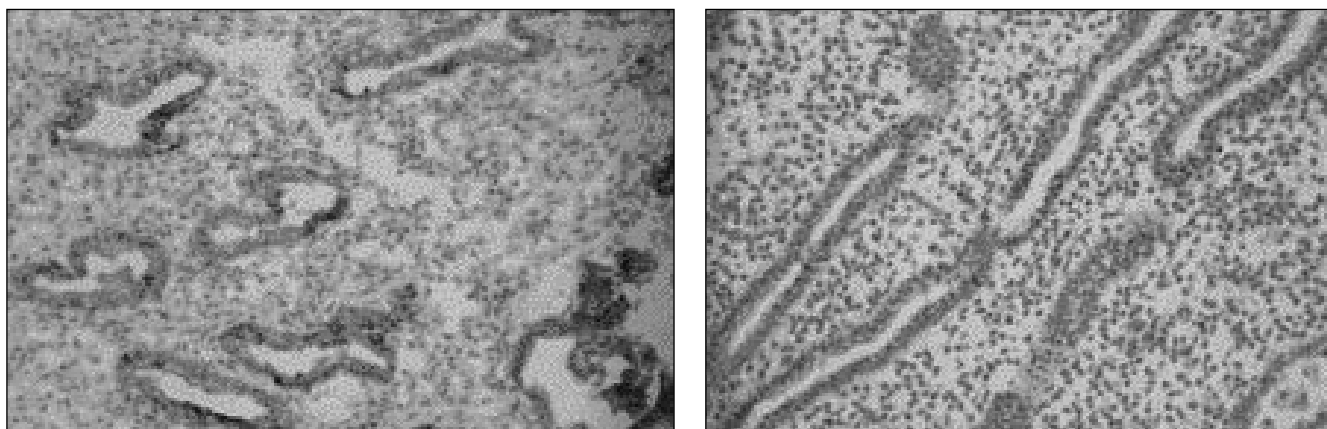
Morfologiska markörer för endometriereceptivitet

Adhension av blastocysten sker till det apikala plasmamembranet på luminal epitelcellerna. Under den receptiva fasen genomgår cellmembranet specifi-

Författare

KRISTINA GEMZELL DANIELSSON
med dr, avdelningsläkare, kvinnokliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

e-post: krgeda@obgyn.ks.se



Figur 2a och 2b. Immunhistokemisk demonstration av $\alpha 4$ -integrin i endometriets körtelepitel på cykeldag LH+7 i a) kontrollcykel och b) under behandling med anti-progesteron (5 mg mifepriston en gång i veckan). Vissa integriner som t ex $\alpha 4$ -integrin uttrycks i endometriet vid implantationstid och har föreslagits som markör för endometriereceptiviteten.

ka morfologiska förändringar. Stort intresse har ägnats de så kallade pinopoder som utgörs av stora cytoplasmatiska utskott från epitelet (Figur 1). Utveckling av pinopoder korrelerar till endometriets receptivitet [14]. I humant endometrium kvarstår pinopoderna under 24–48 timmar mellan cykeldagarna 19 och 21 [15] och kan studeras i svepelektronmikroskop.

Hos gnagare har pinopoderna visats vara involverade i pinocytos av uterussekret, medan de hos människa utgör en användbar markör för endometriereceptivitet trots att deras egentliga roll i humant endometrium fortfarande är oklar.

Det har dock visats att uterussekretets volym och sammansättning förändras under menscykeln även hos människan med minskande sekretvolym parallellt med utvecklingen av pinopoder [16]. Nyligen har också visats att vid implantation in vitro sker adhesion av blastocysten just till pinopoderna [17]. I råttendometrium induceras pinopoder av progesteron medan östrogenstimulering leder till regression [18]. Det är inte känt om lokala faktorer spelar någon roll i regleringen av pinopoder.

Adhensionsmolekyler nödvändiga för implantation

Adhesion av blastocysten förankrar embryot till det luminala epitelet och regleras av ovarialhormonerna via adhensionsmolekyler och cytokiner [19]. Aktuell forskning har visat att adhensionsmolekyler involverade i cell-till-cell adhesion och cell-till-extracellulär matrixadhesion är nödvändiga för implantationen.

Integriner är en familj av membranbundna glykoproteiner som uttrycks på i stort sett alla celltyper. De är heterodimerer uppbyggda av en α - och en β -subenhet. Nyligen har visats att förekomst och uttryck av integriner varierar under menscykeln [20]. Vid implanta-

tionstid uttrycks vissa specifika integriner i endometriets epitelceller; $\alpha 4$, $\beta 3$ och $\alpha \nu \beta 3$ (Figur 2). Även om funktionen hos dessa integriner fortfarande till stora delar är okänd har de föreslagits som markörer för endometriereceptivitet.

Avsaknad av $\alpha \nu \beta 3$ har påvisats vid bl a oförklarad infertilitet, endometriosis, hydrosalpinx och under behandling med kombinerade p-piller [21–23]. I epitel är $\alpha \nu \beta 3$ ett ovanligt integrin. Detta integrin binder till Arg-Gly-Asp-aminosyrasekvensen som finns närvarande i bl a vitronektin och fibronektin och kan ingå i bindningen mellan två celler som uttrycker samma integrin och därmed binder en gemensam ligand. Det har visats att även trofoblaster uttrycker $\alpha \nu \beta 3$ -integrinet [24]. Subenheterna $\alpha 4$ och $\alpha 1$ regleras av progesteron medan förekomsten av $\beta 3$ verkar regleras även av andra faktorer som t ex cytokiner [25–27].

Blastocystens vidhäftning kan också tänkas involvera bortfall av, eller nedreglering av, anti-adhensionsmolekyler som t ex en speciell typ av mucin, MUC-1 [28]. Stora molekyler som MUC-1 har visats interferera med cell-till-cell-interaktion genom att utgöra ett steriskt hinder. Försök där implantationen hämmas av antikroppar mot oligosackarid-determinanten Le^x utgör också stöd för att oligosackarider är involverade i blastocystens adhesion till endometriet [29].

Det receptiva endometriet syntetiserar ett antal glykoproteiner med gemensamma och ovanliga oligosackarid-strukturer som t ex leukemia inhibitory factor (LIF) och glykodelin (PP14) [30]. Behandling med anti-progesteron leder till signifikant minskad sekretion av galaktosinnehållande oligosackarider vid implantationstid [31] och hämmar epitelial expression av LIF och glykodelin [11, 32]. Det är tänkbart att man i framtiden med hjälp av biokemiska

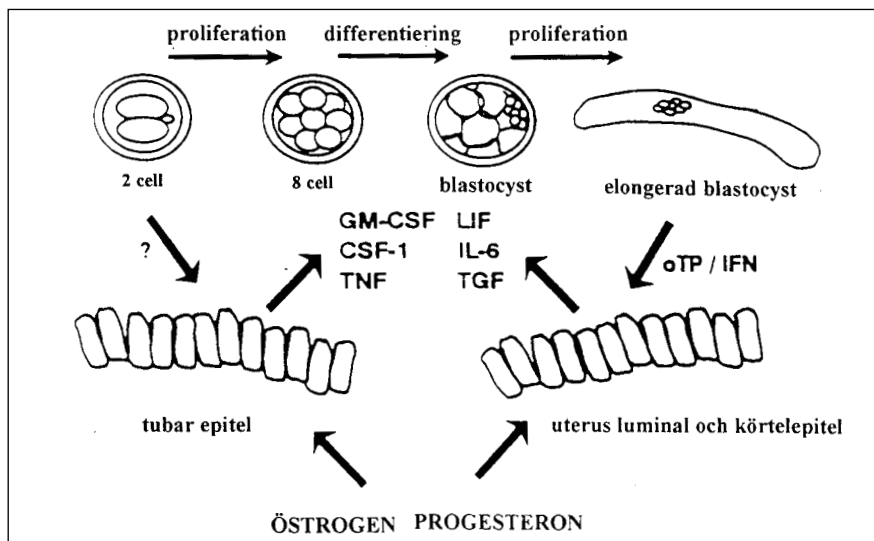
markörer i uterussekretet på ett relativt enkelt sätt kan avslöja defekter i endometriets funktionella mognad även i sådana fall där endometriets morfologiska utveckling sker till synes normalt [16].

Kunskapen om den molekylära basen för endometriereceptivitet är dock fortfarande rudimentär. Om markörer för receptivitet såsom pinopoder, integriner och glykoproteiner spelar en viktig funktionell roll vid implantationen är oklart. Genmanipulerade möss med avsaknad av individuella integriner visar i stort sett inga defekter i adhesion och tidig implantation [33]. Detta kan antas spegla en inbyggd reservkapacitet och beror sannolikt på att flera integriner kan binda till varje extracellulär matrix(ECM)-komponent [34].

Pluripotenta cytokiner frisätts av livmoderns epitelceller

Det är numera välkänt att steroidhormonerna, framförallt progesteron, är nödvändiga för utvecklingen av det receptiva endometriet. Dessa hormoner verkar dock inte enbart via sina egna steroidreceptorer utan också genom parakrina eller autokrina effekter som exempelvis cytokiner. Cytokiner styrs däremot inte enbart hormonellt utan regleras också varandra i kaskadprocesser, vilket ger systemet stor reservkapacitet. En extraordinär förmåga att producera och frisätta en rad pluripotenta cytokiner i en exakt reglerad sekvens har påvisats hos livmoderns epitelceller. Dessa cytokiner identifierades från början för sin förmåga att reglera lymfomematopoetiska celler.

Att endometriets förmåga att frisätta cytokiner är av stor vikt för implantationen har demonstrerats genom experiment på mus. Fertiliteten hos möss som saknar specifika cytokiner har studerats och försök med tillförsel av exogena cytokiner har visats förhindra embryomissbildningar och spontan abort eller



Figur 3. Schematisk illustration av hur cytokiner frisätts från epitelceller i tuba och uterus reglerar embryoutvecklingen under tidig graviditet hos get. Ett liknande scenario kan förväntas hos människan. Illustration: Dr Sarah Robertson.

alternativt förhindrat graviditet, beroende på tidpunkten för administration [35, 36].

När det gäller äggladarens betydelse för den tidiga graviditeten och produktion av cytokiner finns mycket lite av publicerade data. Preliminära resultat tyder på att syntes av cytokiner, t ex granulocyte-makrofage colony stimulating factor (GM-CSF) och LIF, sker även hos människan, och att produktionen varierar under menscykeln och i olika delar av tuban [37, 38]. Cytokiner frisätts från tubarepitelcellerna tycks regleras av steroidhormonerna, men andra faktorer t ex komponenter i seminalplasma, andra cytokiner och signaler frisätts från embryot skulle kunna influera lokalt.

Cytokiner som stimulerar och cytokiner som hämmar den preimplantatoriska utvecklingen hos musembryon har kartlagts i in vitro-studier. En förmåga att specifikt binda flera av dessa cytokiner har visats hos mus. Vidare uttrycker musembryon mRNA för ett stort antal cytokiner, vilka likaså har påvisats i epitelceller i uterus [39, 40]. Dessa cytokiners inflytande på embryot varierar beroende på embryots utvecklingsstadium, odlingsbetingelser och närvaron av andra tillväxtfaktorer. Exempelvis stimulerar LIF utvecklingen av murina och bovina embryon till blastocyster, och LIF-receptorn har påvisats hos trofoblastceller [41, 42]. GM-CSF binds specifikt till en receptor som uttrycks hos murina embryon från fertilisering till blastocyststadiet. Effekten av GM-CSF varierar beroende på embryots utvecklingsstadium. På tvåcellsstadiet har GM-CSF en hämmande effekt medan det senare har en embryotrofisk effekt [43]. En stimulerande effekt har nu också visats på utvecklingen av humana blastocyster [44].

Hos får och ko stimulerar GM-CSF blastocystens frisättning av interferon- τ

(IFN- τ) vilket bl a har antiluteolytisk effekt hos dessa arter [45]. Hos musembryon har mRNA för colony stimulating factor-1(CSF-1)-receptorn detekterats från tvåcellstadiet [46].

Av de cytokiner som har en hämmande effekt på musembryot är tumor necrosis factor alfa (TNF- α) bäst karakteriserat. Vid fysiologiska nivåer av TNF- α hämmas proliferationen av innercellmassan (ICM) i blastocysten och vid högre koncentrationer hämmas utvecklingen av tvåcellsembryon via TNF- α -receptorn. Receptorer för TNF- α och CSF-1 har påvisats från tvåcellsstadiet till blastocyststadiet hos humana embryon och receptorer för LIF och interleukin-6 (IL-6) uttrycks av humana blastocyster [42] (Figur 3).

LIF uttrycks maximalt vid implantationstid

I humant endometrium uttrycks leukemia inhibitory factor (LIF) under hela menscykeln med signifikant ökade nivåer av mRNA och protein vid implantationstid [47]. Under denna period återfinns LIF framförallt i epitelcellerna och hämmas i dessa celler av behandling med antiprogesteron [32, 48]. Om syntesen av LIF regleras direkt av steroidhormonerna eller via andra lokala faktorer är inte klarlagt, men sk steroid respons element återfinns i transkriptet för LIF [49]. In vitro påverkas LIF-produktionen från endometrieceller inte av östrogen och progesteron, men frisättning från stromaceller kan påverkas av en rad cytokiner /interleukin-1, (IL-1), TNF- α , platelet derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor-alfa (TGF- α), inducerar och IFN- γ hämmar/ [50].

LIF-receptorn är huvudsakligen lokaliserad till luminalpitelet och i mindre utsträckning till körtelepitlet men saknas i stromat [51]. Att LIF är

nödvändigt för implantationen visades med hjälp av transgena möss [52]. Hanmöss som saknar LIF (-/-) är fertila medan LIF-negativa mushonor (-/-) inte producerade några ungar trots upprepade parningar. Närmare undersökning av dessa honor visade att blastocyster som frigjorts från zona pellucida fanns i uterus lumen men att dessa inte implanterade. Uterus visade inte heller några tecken på decidualisering.

Då dessa embryon överfördes till LIF-positiva honor implanterade de och utvecklades till viabel graviditet. Implantation skedde också då honor som saknade LIF tillfördes detta. Dessa försök visade att expression av LIF inte är beroende av närvaron av ett embryo utan står under maternell kontroll. Oförmågan hos embryot att implantera berodde på att endometriet inte kunde svara på blastocysten. I överensstämmelse med detta har visats att blastocyster som saknar receptorer för LIF implanterat till synes normalt [53, 54]. Livmodern hos ooforektomerade LIF-negativa möss genomgår normal proliferation då dessa möss behandlas med östrogen och progesteron men genomgår inte någon deciduareaktion som svar på artificiella stimuli. Utebliven implantation hos LIF-negativa möss framstår därför dels som utebliven vidhäftning och förankring av blastocysten, dels som utebliven decidualisering.

EGF-cytokiner

Epidermal growth factor (EGF) uttrycks på humana preimplantatoriska embryon och förefaller vara involverat i vidhäftning av blastocysten. Hos mus kan heparine binding-EGF (HB-EGF) detekteras i luminalpitelet flera timmar innan förankringen har skett men begränsat till området omkring blastocysten [55]. Deletion av gener för EGF-receptorer medför allvarliga konsekvenser för implantationen och graviditeten bl a genom att påverka utvecklingen av innercellsmassan (ICM) [56].

GM-CSF

I och med implantationen exponeras den maternella cirkulationen direkt för främmande, paternella antigen som uttrycks på trofoblastcellerna. Antikroppar mot dessa paternella antigen kan påvisas hos kvinnor med normal graviditet [58] och induceras hos gravida möss utan att påverka embryoöverlevnaden [59]. Lokala mekanismer i uterus synes

ANNONS

ANNONS

Figur 4. Blastocystimplantation in vitro. Foto: Lennart Nilsson ur »Ett barn blir till».

därför blockera en immunologisk avstöttningsreaktion.

GM-CSF regleras av östrogen men även av andra faktorer, framförallt en faktor som isolerats från seminalplasma. Hos mus stimulerar denna faktor till en 20-faldig ökning av GM-CSF i uterussekretet vid parning [43]. Nyligen har denna seminalkomponent identifierats som seminalt TGF- β 1 [57]. Eftersom seminalplasma inte innehåller GM-CSF är det sannolikt att den ökade koncentrationen av intraluminalt GM-CSF postkoitalt beror på en interaktion mellan uterus epitelceller och seminalt TGF- β 1.

GM-CSF inducerar migration in vitro av både monocyter och granulocyter [60]. GM-CSF i uterussekret kan tänkas stimulera makrofager och granulocyter till fagocytos och antigen nedbrytning av seminala faktorer efter parning och på detta sätt leda till maternell hyposensibilisering för paternella antigen [61].

I in vitro-studier stimuleras blastocystutveckling och vidhäftning av GM-CSF. Detta gäller även humana embryon [44]. GM-CSF kan således antas ha betydelse dels för lokal cytokin-kemokinfrisättning samt rekrytering och reglering av endometriets leukocytpopulation, dels för dialogen och synkroniseringen mellan embryot och endometriet. Förändringar i den maternella immuniteten i det periimplantatoriska endometriet kan antas resultera i tillstånd som utebliven implantation, habituell abort och preeklampsi.

Övriga cytokiner

Många andra cytokiner har också rapporterats spela en roll i olika faser av implantationen. Två cytokiner som ägnats omfattande studier är CSF-1 och IL-1. Nyligen utförda experiment på genmanipulerade möss har dock visat att även om dessa faktorer kan påverka implantationsfrekvensen är de, till skillnad från LIF och HB-EGF, inte nödvändiga för implantationen [62, 63].

Prostaglandiner

Ökad kärlpermeabilitet är ett av de första tecknen på implantation hos många arter [64]. Genom kaskadmekanismer som involverar faktorer som IL-1, EGF och LIF [8, 65-67] sker en ökning av prostaglandin E(PGE):PGF-kvoten i endometriet som i sin tur kan mediera vasodilatation och decidualisering [68]. Det har också visats att

PGE2 frisätts från humana blastocyster [69].

Den sk decidualiseringen av stromat dvs ödebildning och ökad vaskulär permeabilitet, är beroende av ett intakt lumenalepitel. Faktorer som inducerar deciduareaktion, som exempelvis oljeinjektion, trauma och blastocyster, gör detta enbart vid påverkan på lumenalepitel. Om stromat utsätts för samma stimuli eller om lumenalepitel avlägsnas sker ingen reaktion [70-72].

Cyklooxygenas (COX) 1 och 2 som syntetiserar prostaglandin uttrycks i uterus vid implantationstid. COX-1 induceras av östrogen och progesteron, hämmas av antiprogesteron och uttrycks framförallt i lumenalepitel men även i ytliga körtelepitelceller [73, 74]. Möss som saknar COX-1 är fertila [75] medan COX-2 negativa möss är sterila, i första hand beroende på anovulation. Ooforektomerade hormonbehandlade mushonor som saknar COX-2 har dessutom störd implantation och deciduareaktion [76].

Uttrycket av PGE2-receptorerna EP2-4 induceras i uterus strax före tidpunkten för implantationen. Koncentrationen av EP2 och EP3 ökar sedan under graviditeten. EP2 och EP4 återfinns i lumenalepitel, EP3 och EP4 i stromat och EP3 även i myometriet [77].

Matrixmetalloproteinaser

Humana embryon besitter en inbyggd invasiv potential och kan uppvisa implantationsliknande reaktioner på olika platser utanför uterus. Baserat på iakttagelser gjorda i in vitro-experiment

på humana cytotrofoblastceller, antas att trofoblastcellernas invasion beror på sekretion av matrixmetalloproteinaser (MMP) och framförallt MMP9 (gelatinas). Dessa enzymer frisätts som inaktiva prekursorer och aktiveras av andra enzym. MMP digererar endometriets basalmembran och extracellulärmatrix så att embryot kan invadera endometriet. Sekretion av trofoblast MMP regleras av flera faktorer bland annat integriner, cytokiner och lokal syrgasspänning. Trofoblastcellernas invasion kan hämmas in vitro genom tillsats av medium från deciduacellsodling. En noggrann kontroll av embryoinvasionen tycks ske genom en intrikat balans mellan MMP9 och MMP-hämmare (sk TIMPs) [78].

Framtida perspektiv

Mycket arbete återstår för att klarlägga de komplexa cytokinkaskader som sker i livmodern vid tidpunkten för implantationen. Det preimplantatoriska embryot exponeras för en ständigt föränderlig, hormonellt reglerad cytokinmiljö under sin färd genom äggledare och uterus. Det är sannolikt att dessa cytokiner spelar en viktig roll för graviditetsutfallet genom reglering av makrofag aktivitet, vidhäftning, förankring och invasion av blastocysten samt genom embryotrofa och placentastimulerande effekter.

Framtida arbete kommer att fokuseras på att utveckla odlingsmedier som förbättrar embryots viabilitet och därmed ökar implantationsfrekvensen vid assisterad befruktning. När det gäller

endometriet återstår utmaningen att definiera endometriereceptiviteten och att klargöra interaktionen mellan embryot och endometriet på molekylär nivå. Det är troligt att ytterligare kunskap kan inhämtas från molekylärgenetiska studier av familjer med mutationer i gener för tillväxtfaktorer och adhesionsmolekyler.

Dessutom har tredimensionella odlingssystem utvecklats för odling av endometrium in vitro. Vid detta förfarande behåller endometriecellerna sin polaritet [79]. Dessa system erbjuder därför möjlighet att studera de lokala molekylära förändringar som är involverade i blastocystadhesion in vitro och ger möjlighet att vidare utvärdera betydelsen av olika lokala faktorer för utvecklingen av ett receptivt luminaletpitel (Figur 4).

Summary

Factors of importance for embryo implantation

Kristina Gemzell Danielsson

Läkartidningen 2000; 97: 1660-6.

It seems likely that local factors such as cytokines play an important role in synchronizing the development of the embryo and the gestational tract and in determining pregnancy outcome. Evaluation of the precise sequence of cytokines to which the embryo is exposed and responds during the critical periimplantation period may also make it possible to develop culture media which will improve embryo viability and hence increase implantation rates in IVF programs. In addition, an in vitro three-dimensional culture system is being developed which closely resembles endometrium in vivo. This system offers an opportunity to study the local molecular events involved in blastocyst adhesion and to elucidate the role played by local factors, such as cytokines, in producing a receptive luminal epithelium.

Correspondence: Kristina Gemzell Danielsson, Dept of Obstetrics and Gynecology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm.
E-mail: krgeda@obgyn.ks.se

Referenser

- Navot D, Scott RT, Drosch K, Veeck LL, Liu HC, Rosenwaks Z. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro. *Fertil Steril* 1991; 55: 114-8.
- Findlay JK. Implantation and early pregnancy. In: Trounson A, Wood C, eds. *In vitro fertilization and embryo transfer*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1984: 57-72.
- Gemzell K, Swahn ML, Svalander P, Bygdeman M. Early luteal phase treatment with mifepristone (RU 486) for fertility control. *Hum Reprod* 1993; 8: 870-3.
- Gemzell Danielsson K, Westlund P, Swahn ML, Johannisson E, Bygdeman M, Seppälä M. Effect of low weekly doses of mifepristone on ovarian function and endometrial development. *Hum Reprod* 1996; 11:

256-64.

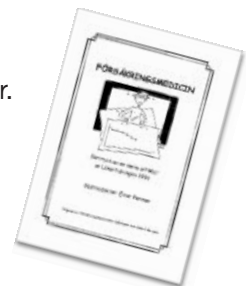
- Gemzell Danielsson K, Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Seppälä M, Bygdeman M. Effect of low daily doses of mifepristone on ovarian function and endometrial development. *Hum Reprod* 1997; 12: 124-31.
- Marions L, Gemzell Danielsson K, Swahn ML, Bygdeman M. Contraceptive efficacy of low doses of mifepristone. *Fertil Steril* 1998; 70: 813-6.
- Psychoyos A, Nikas G. Uterine pinopodes as markers of uterine receptivity. *Ass Reprod* 1994; 4: 26-32.
- Gemzell Danielsson K, Hamberg M. The effect of RU 486 and naproxen on uterine fluid PGF2 α concentrations at implantation. *Hum Reprod* 1994; 9: 1626-30.
- Cross JC, Werb Z, Fischer SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science* 1994; 266: 1508-17.
- Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA, Lei Y, Yowell CW, Sun J. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62: 497-506.
- Marions L, Gemzell Danielsson K, Bygdeman M. The effect of antiprogesterin on integrin expression in human endometrium: an immunohistochemical study. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 491-5.
- Zhu ZM, Wang XQ. Role for cell surface oligosaccharide in cell-cell recognition during implantation. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 735-8.
- Gemzell Danielsson K, Svalander P, Swahn ML, Bygdeman M. Effects of a single post-ovulatory dose of RU 486 on endometrial maturation in the implantation phase. *Hum Reprod* 1994; 9: 2398-404.
- Gemzell Danielsson K, Swahn ML, Bygdeman M. The effect of various doses of mifepristone on endometrial leukaemia inhibitory factor expression in the midluteal phase - an immunohistochemical study. *Hum Reprod* 1997; 12: 1293-7.
- Sharkey A. Cytokines and embryo/endometrial interactions. *Reprod Med Review* 1995; 4: 87-100.
- Robertson SA, Seaman RF. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF): One of a family of epithelial cell-derived cytokines in the preimplantation uterus. *Reprod Fertil Dev* 1992; 4: 435-48.
- Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Fenwick P, Smith SK. Leukaemia inhibitory factor mRNA concentration peaks in human endometrium at the time of implantation and the blastocyst contains mRNA for the receptor at this time. *J Reprod Fertil* 1994; 101: 421-6.
- Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Kontgen F et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor (see comments). *Nature* 1992; 359: 76-9.
- Tremellen KP, Semark RF, Robertson SA. Seminal transforming growth factor beta 1 stimulates granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and inflammatory cell recruitment in the murine uterus. *Biol Reprod* 1998; 58: 1217-25.
- Psychoyos A. Endocrine control of egg implantation. In: Greep RO, Astwood EB, eds. *Handbook of physiology*. Washington DC, 1973: 187-215.

Den fullständiga referenslistan finns på: www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm

När Försäkringsmedicinska Sällskapet bildades för att främja försäkringsmedicinens utveckling samlades 14 artiklar publicerade i Läkartidningen 1996 till ett särtryck. Detta belyser hur försäkringsläkare arbetar inom allmän och privat försäkring och tar upp försäkringsmedicinska problem från patientens synvinkel.

Riskbedömning vid barnförsäkringar, etiska problem i samband med gentestning och försäkring, samt de kniviga ärenden som gäller nack-skulderbesvär, inklusive pisksnärtskador, behandlas bland annat i artiklarna.

Priset är 50 kronor.



Försäkringsmedicin

Beställer härmed.....ex av "Försäkringsmedicin"

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till LÄKARTIDNINGEN
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker