

Journal für

# Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

## **Faktoren der Implantation und frühen Embryonalentwicklung**

Maltaris T, Dittrich R, Kölbl H, Seufert R, Fischl F

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (1)*

*(Ausgabe für Österreich), 15-18*

*Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (1)*

*(Ausgabe für Schweiz), 26-29*

**Offizielles Organ der Österreichischen  
IVF-Gesellschaft**

**Offizielles Organ der Österreichischen  
Menopause-Gesellschaft**

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

Member of the



**Homepage:**

[www.kup.at/gynaekologie](http://www.kup.at/gynaekologie)

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Unsere Räucherkegel** fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.  
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«  
– Wolf-Dieter Storl

synthetische  
**OHNE**  
Zusätze

# Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk  
aus dem *Schneeberg*«  
L A N D



[www.waldweihrauch.at](http://www.waldweihrauch.at)

# Faktoren der Implantation und frühen Embryonalentwicklung

Th. Maltaris, R. Dittrich\*, H. Kölbl, R. Seufert, F. Fischl

**Kurzfassung:** Die frühen Phasen der menschlichen Schwangerschaft sind durch aufeinander folgende Interaktionen zwischen fetalem und mütterlichem Gewebe gekennzeichnet. Immunologisch handelt es sich um eine heterologe Einpflanzung, bei der das uterine Immunsystem (über die Zytokine) und die embryonale Antigenizität (HLA-G) zusammenwirken, so dass der Fetus erkannt, aber eine Toleranz entwickelt wird, die das Überleben des Kindes sichert. Viele verschiedene biologische Mechanismen müssen nacheinander implementiert werden, um die Fusion der beiden Epithelien, Endometrium und Tro-

phoblast, und die darauf folgende Invasion des einen durch das andere zu ermöglichen. Die zeitliche und räumliche Regulation wird sowohl auf autokrinen Wege durch Trophoblastfaktoren, als auch parakrin durch Uterusfaktoren gesteuert.

**Abstract: Implantation and Early Embryonic Development Factors.** The early stages of human pregnancy are characterised by consecutive interactions between fetal and maternal tissue. Immunologically it is a heterologous implantation, in which the

uterine immune system (through the cytokines) and the embryonic antigenicity (HLA-G) work together so that the fetus is recognized, but a tolerance is developed, which secures the survival of the child. Many different biological mechanisms must be implemented successively to allow the fusion of the two epithelia, endometrium and trophoblast, and the subsequent invasion of one by the other. The timing and spatial regulation takes place both through autocrine mechanisms (trophoblast factors) as well as through paracrine uterine factors. *J Gynäkol Endokrinol* 2008; 18 (1): 15–18.

## ■ Einleitung

Die Implantation des Embryos in das Endometrium ist nach wie vor einer der faszinierendsten biologischen Prozesse. Der Vorgang ist äußerst komplex und nur in Ansätzen bekannt. Einerseits ist es notwendig, dass das Immunsystem der Mutter den Embryo nicht abstößt, andererseits muss der Embryo in der Lage sein, auf Prozesse des Endometriums zu reagieren. Zum Zeitpunkt der möglichen Einnistung des Embryos („window of implantation“, WOI) muss der Embryo den Zustand der Blastozyste erreicht haben und das Endometrium für die Implantation vorbereitet sein. Dies sieht man auch deutlich an der dann großen Schleimhautdicke von 10 mm. Das Endometrium wird während des Monatszyklus unter dem Einfluss von Östrogen, dann von Progesteron vorbereitet, unter der Teilnahme von Wachstumsfaktoren (EGF, TGF und IGF). Es folgen die Neoangiogenese (Östradiol, FGF und VEGF), die Erkennung der verschiedenen Bestandteile der Dezidua und der extrazellulären Matrix (Integrine und Cadherin) durch die Trophoblastzellen sowie die progressive Eindringung der Dezidua bis zur Tiefe der Spiralarterien (durch das trophoblastische Ausschleiden von Metalloproteasen) [1]. Nur wenn beide Komponenten (Embryo und Endometrium) optimal synchronisiert sind, hat der Embryo eine Chance, sich einzunisten. Aber selbst dann muss noch eine weitere Kaskade von Ereignissen stattfinden, die letztendlich die Nahrungszufuhr für den Embryo ermöglicht. Eine unzulängliche Trophoblastinvasion kann zu einem verfrühten, spontanen Abort, einer Präeklampsie und vaskulär bedingter Wachstumsretardierung führen; auf der anderen Seite kann auch eine exzessive Trophoblasteninvasion zu Komplikationen in der Schwangerschaft wie z. B. Placenta accreta oder percreta führen [2].

Gehen wir davon aus, dass sowohl der Embryo als auch das Endometrium diese Voraussetzungen erfüllen, beginnt der Dialog zwischen dem Embryo und dem Endometrium. Über Botenstoffe (z. B. Hormone wie hCG) nimmt der Embryo zum Endometrium Kontakt auf, das wiederum auf diese Botenstoffe reagiert und sich verändert. Viele dieser Botenstoffe sind unterdessen identifiziert, das genaue Zusammenspiel bleibt jedoch unklar. In dieser Arbeit werden die einzelnen Phasen der Implantation und dann die bereits identifizierten Substanzen dargestellt und deren Funktion bzw. mögliche Funktionen erläutert.

## ■ Die Phasen der Implantation

### Adhäsion der Blastozyste an das Endometrium

Infolge des Kontaktes der geschlüpften Blastozyste auf das Epithel des Uterus interagieren die Mikrovilli auf der Oberfläche der Trophoblastzellen mit den Epithelzellen des Endometriums. Es bilden sich Verbindungskomplexe, die für eine stärkere Adhäsion verantwortlich sind. Diese Verbindung ist so eng, dass eine Wiederablösung des Embryos nicht mehr möglich ist. Die Adhäsion der Blastozyste an das Endometrium wird durch Oberflächenglykoproteine vollzogen.

### Invasion des Trophoblasten und Einnistung

Der Trophoblast differenziert sich in den äußeren Synzytiotrophoblasten und den inneren Zytotrophoblasten. Der Zytotrophoblast besteht aus einer inneren unregelmäßigen Schicht von ovoiden, einkernigen Zellen. Dort befindet sich auch der Ort intensiver mitotischer Aktivität.

In der Peripherie bildet der Synzytiotrophoblast ein Synzytium in Form einer mehrkernigen Schicht ohne Zellgrenzen, welches aus der Fusion der äußeren Zytotrophoblastzellen gebildet wird. Der Synzytiotrophoblast besitzt lytische Enzyme und sezerniert Faktoren, die eine Apoptose der epithelialen Zellen der Uterusschleimhaut bewirken. Der Synzytiotrophoblast durchquert auch die Basallamina und dringt in das darunter-

Aus der Universitätsfrauenklinik Mainz sowie der \*Frauenklinik des Universitätsklinikums Erlangen, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Theodoros Maltaris, Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, D-55101 Mainz, Langenbeckstraße 1, E-Mail: maltaris@uni-mainz.de



liegende Stroma ein, das in Kontakt mit den uterinen Blutgefäßen steht. Während des Eindringens umgibt der Synzyotrophoblast den Embryo vollständig. Die Uterusschleimhaut reagiert auf die Implantation mit der Dezidualreaktion, die das Endometrium in die Dezidua umwandelt. Die Synzyotrophoblastzellen phagozytieren die apoptotischen Dezidualzellen der Uterusschleimhaut und resorbieren die darin gebildeten Proteine, den Zucker sowie die Lipide. Sie erodieren ebenfalls die Kanäle der endometrialen Drüsen und die Kapillaren des Stromas.

In der Mitte der 2. Woche tauchen im ST extrazytoplasmatische Vakuolen auf. Sie konfluieren zu Lakunen. Diese Lakunen sind anfänglich mit Gewebeflüssigkeiten und Uterussekreten gefüllt. Nach der Erosion der mütterlichen Gefäße wird deren Blut die Lakunen füllen, welche sich später zu den intervillösen Räumen weiterentwickeln. Das invasive Wachstum des ST endet in der Zona compacta der Uterusschleimhaut. Um den 13. Tag entsteht der primitive utero-plazentäre Kreislauf. Die zerstörerische Aktivität des Synzyotrophoblasten erreicht die Kapillaren des Endometriums. Das mütterliche Blut fließt in die Lakunen ein. Der ST umhüllt die mütterlichen Kapillaren, erweitert sein Lakunennetzwerk und bildet einen arteriellen Speicher sowie ein venöses Abfluss-System. Am Ende der 2. Woche, wenn die Implantation beendet ist, besteht die embryonale Anlage schematisch aus zwei aufeinanderliegenden Bläschen: der Amnionhöhle (dorsal) und dem Nabelbläschen (ventral). – Die Implantation ist abgeschlossen.

### Frühe Faktoren des Embryos

#### hCG

hCG ist eines der frühesten embryonalen Signale und kann daher parakrin als Kommunikator zwischen Embryo und Endometrium agieren. Das Endometrium exprimiert den hCG-Rezeptor. Die lokale Verabreichung von hCG in der sekretorischen Phase des Zyklus inhibiert die intrauterine Expression und Produktion von IGFBP-1 und M-CSF, während LIF, VEGF und MMP-9 signifikant stimuliert werden [3]. hCG spielt somit eine bedeutende Rolle in der voradhäsiven Phase der Implantation.

#### HLA-G

Die Nichtexpression von MHC und die Expression von HLA-G schützen den Embryo vor einer klassischen Immunantwort der Mutter. Das humane Leukozyten-Antigen G ist allgemein als Kernmolekül der Implantation anerkannt [4]. Es ist in der Lage, die Zytokinsekretion zu modulieren, hat direkten Einfluss auf die Trophoblasteninvasion und hält die lokale Immuntoleranz gegenüber dem Embryo aufrecht. Paare mit habituellen Aborten zeigen in 32 % einen Polymorphismus im HLA-G-Gen. Einige Arbeitsgruppen konnten auch bereits zeigen, dass die Implantationsrate von Embryonen, die im Kulturüberstand mehr HLA-G sezernierten, höher lag. So zeigte die Gruppe um R. G. Roussev, dass die Schwangerschaftsrate unter Verwendung der Embryonen, welche im Kulturmedium eine HLA-G-Konzentration von 2 U/ml überschritten, bei 65 % lag, während die Embryonen unter 2 U/ml HLA-G zu keiner Implantation führten [4]. Somit ist gerade HLA-G als einer der wichtigsten parakrinen Faktoren bei der Implantation identifiziert.

### Andere Faktoren

Es gibt eine Reihe anderer Faktoren, die als frühe Faktoren der Implantation eine Rolle spielen: IL-1, IL-6, IL-10 und andere. Die spezifische Bedeutung dieser Faktoren bei frühen Prozessen bleibt jedoch unklar. Diese Faktoren kommen bei allen Entzündungsprozessen vor, es ist daher bei heutigem Wissensstand nicht sicher zu sagen, ob diese Faktoren primär oder sekundär an den frühen Phasen der Implantation beteiligt sind.

### Frühe Faktoren des Endometriums

#### Integrine

Integrine zeigen eine zyklusabhängige Expression, und besonders der Subtyp Integrin-alpha-v-beta-3 hat während der Implantation die wichtigste Bedeutung. Dieses Integrin wird durch den embryonalen Wachstumsfaktor EGF stimuliert [5].

#### IL-1

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass IL-1 die Expression verschiedener Moleküle im Endometrium reguliert. Dazu gehören IL-6, IL-8, LIF, TNF-alpha, COX-2, PGE2, PGF2-alpha, EP1-R, MMP-1 und -9 sowie TIMP-1 und -3 [6]. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass die Blockade von IL-6 entweder in Knock-out oder IL-RA zu einem signifikanten Verlust an Blastozysten führt [7]. Nichtsdestotrotz wurden die Tiere nicht komplett infertil, was doch die primäre Bedeutung von IL-1 infrage stellt.

#### IL-11

In der Maus zeigt der Uterus seine maximale IL-11-Synthese zum Zeitpunkt der Dezidualisierung – Mäuse, die IL-11-rezeptornegativ sind, sind infertil [8]. Deswegen scheint IL-11 bei der Implantation eine wichtigere Rolle zu spielen als IL-1. Kürzlich konnten White et al. zeigen, dass IL-11-rezeptornegative Mäuse eine Reihe von IL-11-abhängigen extrazellulären Matrix-Komponenten sezernieren, die am Dezidualisierungsprozess teilhaben könnten. IL-11 verstärkt die progesteroninduzierte Dezidualisierung von humanen Stromazellen [9]. In primären Zellkulturen von humanem Endometrium und Deziduazellen induziert Östradiol die IL-11-Produktion, während Progesteron diese reduziert. In einer Studie von Linjawi et al. haben Frauen mit habituellen Aborten eine niedrigere Syntheserate von IL-11 im Endometriumepithel [10].

#### CSF

CSF-1 reguliert die Makrophagenproliferation und -differenzierung. Eine Rolle für dieses Zytokin in der Implantation wurde durch Studien belegt, die mit Mäusen mit einem Mangel an CSF-1 arbeiteten. Homozygote Weibchen mit einem veränderten Gen CSF-1 (op/op) waren durchwegs infertil, wenn sie mit Männchen des gleichen Genotyps gekreuzt wurden, nicht jedoch bei der Kreuzung mit heterozygoten Männchen [11]. Außerdem erhöht CSF-1 die Mausembryoentwicklung sowie die Anzahl der Zellen im Trophektoderm der Blastozyste [12]. Niedrige Serumspiegel von CSF-1 korrelieren zu einer erhöhten Rate an Aborten, und T-Zellen aus der Dezidua von Patientinnen mit habituellen Aborten zeigen erniedrigte Werte an CSF-1 und LIF [13, 14].

**EGF**

EGF fördert die Zellteilung von Embryonen vor der Implantation [15]. In Medien, die mit EGF angereichert wurden, war die Blastozystenrate höher [16]. Es konnte gezeigt werden, dass EGF die Zellzahl in Mausembryonen erhöhen kann [15] und dass die Inhibierung der EGF-Rezeptor-RNA durch Antisense-RNA die Blastozystenbildung verringert [17]. EGF im Kulturmedium kann zudem die Implantationsrate im Rattenmodell verdoppeln [18].

**LIF**

LIF gehört zur IL-6-Familie, ist hoch glykosyliert und besitzt eine Reihe von biologischen Funktionen [19]. Stewart et al. [20] konnten bereits 1992 zeigen, dass LIF-Gen-defiziente Mäuse, deren Embryonen zwar zur Blastozyste differenzieren, jedoch nicht in der Lage sind, im Endometrium der Mutter zu implantieren, und dass deren Uteri keine Anzeichen von Dezidualisierung zeigen [21]. Embryonen von homozygoten LIF-Mäusen können in Wildtypmäuse implantieren, und die Gabe von LIF durch mikroosmotische Pumpen oder per Injektion kann auch in homozygoten Tieren die Implantation ermöglichen. Da die Embryonen der homozygoten Zuchten in Wildtypmüttern implantieren können, ist es eindeutig, dass der Haupteffekt auf maternalen Seite liegt. Während der Zeit der Implantation wird LIF in höchster Konzentration von endometrialen Zellen gebildet, und es ist stark mit den Vorgängen der Implantation assoziiert [20, 22, 23]. Ohne LIF bleibt der Embryo ruhig und wird nicht aktiviert, eine Implantation kann nicht stattfinden [24].

**E-Cadherin**

E-Cadherin wird in den Blastomeren von Mausembryonen und humanen Embryonen exprimiert [25, 26]. Es spielt eine Rolle bei der Kompaktierung der Embryonen im 4- bis 8-Zellstadium [27]. Homozygote, für E-Cadherin negative Embryonen sterben um den Zeitpunkt der Implantation aufgrund der Unfähigkeit, trophoblastisches Epithelium zu bilden, ab [28]. Cadherin wird in epithelialen Zellen des Uterus direkt vor dem Zeitpunkt der Implantation hochreguliert, in invasiven Trophoblasten hingegen wird es herunterreguliert [27]. Beides beweist die Bedeutung von Cadherin bei der Implantation.

**Faktoren des Trophoblasten****MMP**

Nachdem der Embryo das Oberflächenepithel durchbrochen hat, wandern die Trophoblastzellen in das endometriale Stroma ein. Die Einwanderung wird ermöglicht durch Proteasen aus der Familie der Matrixmetalloproteinasen (MMPs). Die erfolgreiche Implantation ist abhängig von einer gerichteten Invasion des uterinen Stromas durch die Degradation der extrazellulären Matrix. MMP-2 und MMP-9 sind besonders an der Invasion beteiligt [29, 30]. Das Fehlen von MMPs führt zu einer verzögerten und abgeschwächten Einwanderung des Embryos. Verschiedene Autoren sehen darin einen möglichen Schlüsselprozess bei der Entstehung der Präeklampsie.

**Plasminogen-Aktivatoren, Plasminogen**

Plasminogen-Aktivatoren sind Serinproteasen, die die inaktive Form des Plasminogen-Aktivators in die aktive Form Plasmin

überführen. Plasmin kann direkt und indirekt alle Komponenten der extrazellulären Matrix abbauen. Plasminogen sowie dessen Inhibitoren und Aktivatoren sind an den Prozessen der Implantation beteiligt [31]. Trophoblastzellen und humane Blastozysten, die in vitro kultiviert wurden, produzieren Plasminogen genau zur Zeit der In-vivo-Implantation [32]. In Embryonen der homozygoten  $t^{w73}$ -Maus ist der Plasminogen-Aktivator reduziert und die Implantation gestört [33].

**VEGF**

Das VEGF-System konnte bislang in nahezu allen Geweben des weiblichen Genitaltraktes nachgewiesen werden, so z. B. im Eileiter oder Ovar, in der Plazenta sowie im Endometrium des Menschen [34–38]. Zudem konnte VEGF in embryonalen Implantationsstellen und in Trophoblastzellen der Ratte und der Maus, unmittelbar nach erfolgter Implantation des Embryos, nachgewiesen werden [39]. Aufgrund dieser Beobachtung wird eine Beteiligung des VEGF-Systems bei der Angiogenese während der embryonalen Implantation vermutet.

**■ Schlussfolgerungen und Aufgaben für die Zukunft**

Der Prozess der Implantation besteht aus einem komplizierten Geflecht mütterlicher und embryonaler Faktoren, die zusammen eine Kommunikation aufbauen, die letztendlich in einer erfolgreichen Schwangerschaft endet. Zurzeit ist die Wissenschaft in der Lage, viele der Faktoren zu identifizieren. Klinische Anwendungen wurden noch nicht generiert. Forschungsansätze bestehen in der Applikation von polyvalenten Immunglobulinen bei Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen. Stephenson und Fluker [40] konnten jedoch noch keinen signifikanten Vorteil in der Verabreichung von polyvalenten Immunglobulinen zeigen [41]. Gleiches gilt für Studien, in denen Acetylsalicylsäure, Heparin und Kortikoide eingesetzt wurden [42, 43]. Das Wissen über die Bedeutung verschiedener Faktoren, die bei der Implantation eine Rolle spielen, legt den Gedanken nahe, bei Patientinnen mit Implantationsstörungen diese Faktoren entweder zuzugeben oder deren Produktion durch Stimulatoren oder auf molekularbiologische Art anzuregen. Einfach durchzuführen ist die intrauterine Applikation von Seminalplasma während des Transfers [41]. Seminalplasma kommt während des ungeschützten Geschlechtsverkehrs auch in den Uterus. Es besteht aus zahlreichen Faktoren, deren Bedeutung noch nicht geklärt ist, und enthält hohe Konzentrationen an Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Prostaglandinen [44], die auch in der Lage sein können, die Implantation des Embryos zu fördern. Tremellen et al. [45] konnten zeigen, dass Paare, die im IVF-Zyklus vor dem Embryotransfer Geschlechtsverkehr hatten, eine leicht erhöhte Schwangerschaftsrate aufwiesen. Inwieweit in der Zukunft Möglichkeiten bestehen werden, die Implantationsrate von Embryonen zu erhöhen, ist Gegenstand intensiver Forschungsarbeit.

**Literatur:**

1. Merviel P, Evain-Brion D, Challier JC, Salat-Baroux J, Uzan S. The molecular basis of embryo implantation in humans. *Zentralbl Gynakol* 2001; 123: 328–39.

2. Kammerer U, von Wolff M, Markert UR. Immunology of human endometrium. *Immunobiology* 2004; 209: 569–74.

3. Licht P, Fluhr H, Neuwinger J, Wallwiener D, Wildt L. Is human chorionic gonadotropin directly involved in the regulation of human implantation? *Mol Cell Endocrinol* 2007; 269: 85–92.

4. Roussev RG, Coulam CB. HLA-G and its role in implantation (review). *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 288–95.

5. Lessey BA, Castelbaum AJ. Integrins and implantation in the human. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 107–17.

6. Minas V, Loutradis D, Makrigiannakis A. Factors controlling blastocyst implantation. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 205–16.

7. Simon C, Pellicer A, Polan ML. Interleukin-1 system crosstalk between embryo and endometrium in implantation. *Hum Reprod* 1995; 10 (Suppl 2): 43–54.

8. Robb L, Li R, Hartley L, Nandurkar HH, Koentgen F, Begley CG. Infertility in female mice lacking the receptor for interleukin 11 is due to a defective uterine response to implantation. *Nat Med* 1998; 4: 303–8.

9. Dimitriadis E, Robb L, Liu YX, Enders AC, Martin H, Stoikos C, Wallace E, Salamonsen LA. IL-11 and IL-11Ralpha immunolocalisation at primate implantation sites supports a role for IL-11 in placental and fetal development. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 34.

10. Linjawi S, Li TC, Tuckerman EM, Blakemore AI, Laird SM. Expression of interleukin-11 receptor alpha and interleukin-11 protein in the endometrium of normal fertile women and women with recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol* 2004; 64: 145–55.

11. Pollard JW, Hunt JS, Wiktor-Jedrzejczak W, Stanley ER. A pregnancy defect in the osteopetrotic (op/op) mouse demonstrates the requirement for CSF-1 in female fertility. *Dev Biol* 1991; 148: 273–83.

12. Bhatnagar P, Papaioannou VE, Biggers JD. CSF-1 and mouse preimplantation development in vitro. *Development* 1995; 121: 1333–9.

13. Katano K, Matsumoto Y, Ogasawara M, Aoyama T, Ozaki Y, Kajjura S, Aoki K. Low serum M-CSF levels are associated with unexplained recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 1–5.

14. Piccinni MP, Scaletti C, Vultaggio A, Maggi E, Romagnani S. Defective production of LIF, M-CSF and Th2-type cytokines by T cells at fetomaternal interface is associated with pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2001; 52: 35–43.

15. Adamson ED. Activities of growth factors in preimplantation embryos. *J Cell Biochem* 1993; 53: 280–7.

16. Glabowski W, Kurzawa R, Wiszniewska B, Baczkowski T, Marchlewicz M, Brelik P.

Growth factors effects on preimplantation development of mouse embryos exposed to tumor necrosis factor alpha. *Reprod Biol* 2005; 5: 83–99.

17. Brice EC, Wu JX, Muraro R, Adamson ED, Wiley LM. Modulation of mouse preimplantation development by epidermal growth factor receptor antibodies, antisense RNA, and deoxyoligonucleotides. *Dev Genet* 1993; 14: 174–84.

18. Afialo ED, Sod-Moriah UA, Potashnik G, Har-Vardi I. EGF increases expression and activity of PAs in preimplantation rat embryos and their implantation rate. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 4.

19. Haines BP, Voyle RB, Rathjen PD. Intracellular and extracellular leukemia inhibitory factor proteins have different cellular activities that are mediated by distinct protein motifs. *Mol Biol Cell* 2000; 11: 1369–83.

20. Stewart CL, Kaspar P, Brunet LJ, Bhatt H, Gadi I, Kontgen F, Abbondanzo SJ. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature* 1992; 359: 76–9.

21. Chen JR, Cheng JG, Shatzer T, Sewell L, Hernandez L, Stewart CL. Leukemia inhibitory factor can substitute for nidatory estrogen and is essential to inducing a receptive uterus for implantation but is not essential for subsequent embryogenesis. *Endocrinology* 2000; 141: 4365–72.

22. Lavranos TC, Rathjen PD, Seamark RF. Trophic effects of myeloid leukemia inhibitory factor (LIF) on mouse embryos. *J Reprod Fertil* 1995; 105: 331–8.

23. Yue ZP, Yang ZM, Wei P, Li SJ, Wang HB, Tan JH, Harper MJ. Leukemia inhibitory factor, leukemia inhibitory factor receptor, and glycoprotein 130 in rhesus monkey uterus during menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod* 2000; 63: 508–12.

24. Kimber SJ. Leukemia inhibitory factor in implantation and uterine biology. *Reproduction* 2005; 130: 131–45.

25. Ogo S, Okada TS, Takeichi M. Cleavage stage mouse embryos share a common cell adhesion system with teratocarcinoma cells. *Dev Biol* 1982; 92: 521–8.

26. Bloor DJ, Metcalfe AD, Rutherford A, Brison DR, Kimber SJ. Expression of cell adhesion molecules during human preimplantation embryo development. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 237–45.

27. Jha RK, Titus S, Saxena D, Kumar PG, Laloraya M. Profiling of E-cadherin, beta-catenin and Ca(2+) in embryo-uterine interactions at implantation. *FEBS Lett* 2006; 580: 5653–60.

28. Larue L, Ohsugi M, Hirchenhain J, Kemler R. E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophoblast epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 8263–7.

29. Kim JJ, Jaffe RC, Fazleabas AT. Blastocyst invasion and the stromal response in primates. *Hum Reprod* 1999; 14 (Suppl 2): 45–55.

30. Bai SX, Wang YL, Qin L, Xiao ZJ, Herva R, Piao YS. Dynamic expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, -9 and -14)

and the tissue inhibitors of MMPs (TIMP-1, -2 and -3) at the implantation site during tubal pregnancy. *Reproduction* 2005; 129: 103–13.

31. Afialo ED, Sod-Moriah UA, Potashnik G, Har-Vardi I. Expression of plasminogen activators in preimplantation rat embryos developed in vivo and in vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 7.

32. Queenan JT Jr, Kao LC, Arboleda CE, Ulloa-Aguirre A, Golos TG, Cines DB, Strauss JF 3rd. Regulation of urokinase-type plasminogen activator production by cultured human cytotrophoblasts. *J Biol Chem* 1987; 262: 10903–6.

33. Axelrod HR. Altered trophoblast functions in implantation-defective mouse embryos. *Dev Biol* 1985; 108: 185–90.

34. Gordon JD, Mesiano S, Zaloudek CJ, Jaffe RB. Vascular endothelial growth factor localization in human ovary and fallopian tubes: possible role in reproductive function and ovarian cyst formation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 353–9.

35. Clark DE, Smith SK, Sharkey AM, Charnock-Jones DS. Localization of VEGF and expression of its receptors flt and KDR in human placenta throughout pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11: 1090–8.

36. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J, Burch D, Schofield JP, Fountain SA, Boocock CA, Smith SK. Identification and localization of alternately spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. *Biol Reprod* 1993; 48: 1120–8.

37. Torry DS, Holt VJ, Keenan JA, Harris G, Caudle MR, Torry RJ. Vascular endothelial growth factor expression in cycling human endometrium. *Fertil Steril* 1996; 66: 72–80.

38. Krussel JS, Casan EM, Raga F, Hirchenhain J, Wen Y, Huang HY, Bielfeld P, Polan ML. Expression of mRNA for vas-

cular endothelial growth factor transmembrane receptors Flt1 and KDR, and the soluble receptor sflt in cycling human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 452–8.

39. Jakeman LB, Armanini M, Phillips HS, Ferrara N. Developmental expression of binding sites and messenger ribonucleic acid for vascular endothelial growth factor suggests a role for this protein in vasculogenesis and angiogenesis. *Endocrinology* 1993; 133: 848–59.

40. Stephenson MD, Fluker MR. Treatment of repeated unexplained in vitro fertilization failure with intravenous immunoglobulin: a randomized, placebo-controlled Canadian trial. *Fertil Steril* 2000; 74: 1108–13.

41. Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, von Wolff M. The human endometrium as a fertility-determining factor. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 617–30.

42. Ubaldi F, Rienzi L, Ferrero S, Anniballo R, Iacobelli M, Cobellis L, Greco E. Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. *Hum Reprod* 2002; 17: 1544–7.

43. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril* 2003; 80: 376–83.

44. Gutsche S, von Wolff M, Strowitzki T, Thaler CJ. Seminal plasma induces mRNA expression of IL-1beta, IL-6 and LIF in endometrial epithelial cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 785–91.

45. Tremellen KP, Valbuena D, Landeras J, Ballesteros A, Martinez J, Mendoza S, Norman RJ, Robertson SA, Simon C. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction. *Hum Reprod* 2000; 15: 2653–8.

**Dr. med. Theodoros Maltaris**

*Dr. Theodoros Maltaris begann seine wissenschaftliche Ausbildung 2000 an der Universitätsfrauenklinik Erlangen, wo er 2002 seine Doktorarbeit mit der Unterstützung eines DAAD-Stipendiums abschließen konnte. Anschließend setzte er seine Ausbildung in der Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar fort. Seit 2005 arbeitet er in der Universitätsfrauenklinik Mainz, wo er 2007 seine Facharzt Ausbildung absolvierte.*



*Dr. Theodoros Maltaris ist Mitglied mehrerer internationaler und nationaler Gesellschaften. Zahlreiche Publikationen und Vorträge auf den Gebieten Sterilität, endokrinologische Gynäkologie, Menopause, Klimakterium, Kinderwunschbehandlung, Kinderwunsch bei Patientinnen mit Krebs- bzw. Autoimmunerkrankungen, Kryokonservierung vom Ovargewebe bei Patientinnen vor Chemotherapie, Ovarschutz mit GnRH-Analoga während der Chemotherapie.*

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)