



100
JUBILÄUMSHEFT

Chromosomen-Durcheinander in der Eizelle – warum der Kinderwunsch unerfüllt bleibt

Laut einer 2023 veröffentlichten Studie der Weltgesundheitsorganisation ist jeder sechste Mensch im gebärfähigen Alter zumindest zeitweise unfruchtbar. Global sind 17,5 Prozent aller Männer und Frauen demnach an einem Punkt in ihrem Leben davon betroffen, kein Kind zeugen zu können. Ausgewählt und ausgewertet wurden dazu 133 aus weltweit mehr als 12.000 Studien, die zwischen 1990 und 2021 entstanden sind.

In Deutschland ist fast jedes zehnte Paar zwischen 25 und 59 Jahren ungewollt kinderlos. Die Gründe dafür sind vielfältig und – das ist wichtig zu wissen – betreffen beide Geschlechter. Tatsächlich sind die medizinischen Ursachen für **Unfruchtbarkeit** bei Männern und Frauen gleichverteilt (**Abb. A**). Die Hauptursache für ungewollte Kinderlosigkeit liegt hierzulande vor allem darin, dass die Menschen sich immer später für eine Elternschaft entscheiden. Das betrifft Männer wie Frauen gleichermaßen. Das Alter der Erstgebärenden ist in den vergangenen Jahrzehnten stetig gestiegen, ebenso wie das der Väter. So waren einer Studie des Max-Planck-Instituts für demografische Forschung in Rostock zufolge schon 2013 sechs Prozent aller Neuväter in Deutschland 45 Jahre oder älter und damit fast drei Mal so viele wie noch 1995. Es ist zwar richtig, dass Männer im Durchschnitt deutlich länger fruchtbar sind als Frauen. Etwa ab 40 bis 50 Jahren verschlechtert sich jedoch die Funktion der Sper-

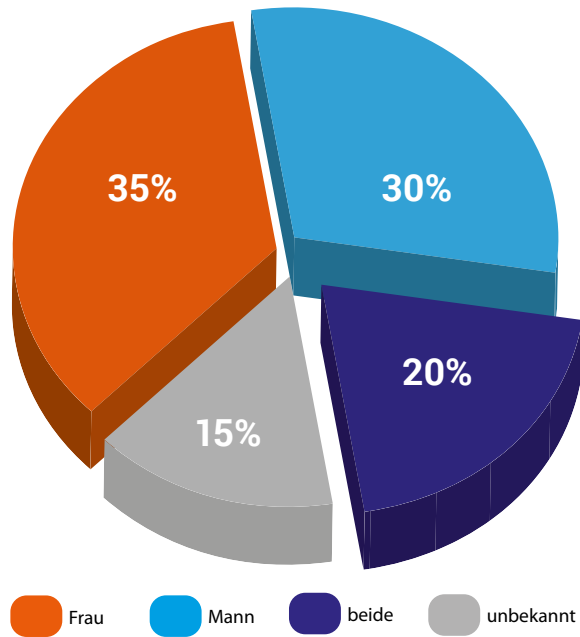
mien, weil sich genetische Defekte in den Samenzellen häufen. Wenn es insgesamt mehr Spermien mit **Chromosomenstörungen** gibt, dann dauert es länger, bis die Frau schwanger wird. Und abgesehen vom Alter gibt es weitere Faktoren, die die Zeugungsfähigkeit von Männern einschränken können – medizinische ebenso wie durch den Lebensstil implizierte wie Alkohol, Rauchen oder Übergewicht.

KEINE LEBENSLANGE RESERVE

Bei Frauen enden die fruchtbaren Jahre deutlich früher. Im Alter zwischen 20 und 24 Jahren haben sie ihre höchste Fruchtbarkeit. Je älter Frauen werden, desto mehr sinkt jedoch die Wahrscheinlichkeit, schwanger zu werden, während die Wahrscheinlichkeit einer Unfruchtbarkeit ansteigt (**Abb. B**). Und das hängt ganz maßgeblich mit den Eizellen zusammen.

So wird eine Frau bereits mit ihrer gesamten Reserve an Eizellen geboren. Im Laufe des Lebens entstehen keine neuen Eizellen mehr. Bei Geburt sind rund eine Million unreife Eizellen (**Oozyten**) angelegt. Die meisten sterben ab – zu Beginn der Pubertät sind noch etwa 300.000 übrig. Ihre Zahl nimmt dann weiter kontinuierlich ab. Bei einer von 100 Frauen ist die Eizellreserve bereits vor dem 40. Lebensjahr komplett erschöpft. Auch die Qualität der Eizellen sinkt ab dem 35. Lebensjahr deutlich. So steigt der Anteil jener Eizellen, die eine von der Norm

ABB. A: VERTEILUNG DER UNFRUCHTBARKEIT



Verschiedene physiologische Faktoren können zur Unfruchtbarkeit beitragen und betreffen die Frau, den Mann oder beide Partner. Die prozentualen Anteile unterscheiden sich je nach Studie und untersuchten Kriterien. Die Angaben in der Abbildung stellen ungefähre Werte dar.

abweichende Anzahl an Chromosomen aufweisen (man bezeichnet diese Eizellen als **aneuploid**). Bei Frauen ab 35 Jahren treten bei mehr als 50 Prozent der Eizellen Aneuploidien auf. Man spricht hier vom „maternal age effect“ (mütterlicher Alterseffekt).

Am Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen erforscht das Team um Melina Schuh die Entwicklung von Eizellen – und was dabei alles schief gehen kann. Denn tatsächlich sind bereits bei jungen Frauen im Alter von 20 bis Anfang 30 mehr als 20 Prozent der Eizellen aneuploid. „Im Gegensatz dazu sind nur ein bis zwei Prozent der Spermien und weniger als ein Prozent der meisten somatischen Zelltypen aneuploid“, erklärt Schuh. Wenn diese fehlerhaften Eizellen befruchtet werden, dann führt das typischerweise zu Fehlgeburten oder auch zu Unfruchtbarkeit. Statistisch führt nur jede dritte Befruchtung bei Frauen zu einer erfolgreichen Schwangerschaft.

FALSCH AUSSORTIERT

Eine reife Eizelle entwickelt sich aus einer Oozyte, die noch jeweils zwei Kopien von jedem Chromosom besitzt, also **diploid** ist. Um ein befruchtungsfähiges Ei zu werden, muss sie daher die Hälfte ihrer 46 Chromosomen ausschleusen. Dies geschieht einmal pro Menstruationszyklus in einer spezialisierten Zellteilung, der **Reifeteilung I**. Dabei werden die **homologen Chromosomen** der Oozyten mithilfe einer komplexen Maschinerie – dem **Spindelapparat** – getrennt. Er besteht aus Spindelfasern, die sich während der **Meiose** an die Chromosomen anheften. Die Fasern ziehen dann jeweils eines der homologen Chromosomen zu den gegenüberliegenden Polen der Spindel. Die Oozyte teilt sich dazwischen in eine große, nun **haploide** Eizelle und eine deutlich kleinere „Abfallzelle“, den sog. **Polkörper**.

„Genau das klappt jedoch oftmals nicht zuverlässig, sodass eine Eizelle mit falscher Chromosomenzahl entsteht“, erklärt Melina Schuh. Das Max-Planck-Forschungsteam will daher verstehen, wie die Zelle die Chromosomen vorbereitet, um sie in den Polkörper zu entsorgen, und wie die Maschinerie im Detail funktioniert, die die Chromosomen zwischen Eizelle und Polkörper verteilt. Die große Herausforderung dabei: Bei Säugetieren entwickeln sich die Oozyten im Inneren des Körpers. Um diesen Vorgang überhaupt untersuchen zu können, musste Schuh einen Weg finden, die Zellen außerhalb des Körpers zu kultivieren, und zwar so, dass sie diese über viele Stunden hinweg unter einem hochauflösenden Mikroskop untersuchen kann – eine Pionierleistung, die ihr schon während ihrer Promotion gelang.

WICHTIGER BRÜCKENBAUER

„Was wir bereits wussten ist, dass menschliche Eizellen häufig Spindeln mit instabilen Polen bilden. Solche labilen Spindeln ordnen die Chromosomen bei der Zellteilung falsch an oder bringen sie durcheinander“, berichtet Schuh. Damit sind menschliche Oozyten im Tierreich eher eine Ausnahme. „Die Spindeln anderer Säugetier-Oozyten waren in unseren Experimenten sehr stabil“, so die Max-Planck-Direktorin. Um herauszufinden, was menschliche Spindeln derart labil macht, verglich das Team das molekulare Inventar an Proteinen, das für die Spindelstabilität erforderlich ist, in verschiedenen Säugetier-Oozyten. Für diese Versuche nutzten die Forschenden auch unbefruchtete unreife menschliche Eizellen, die nicht für die Kinderwunschbehandlung verwendet werden konnten und von den Patientinnen gespendet wurden. Ein **Motorprotein** (Motorproteine erzeugen Bewegungen innerhalb der Zelle) mit dem Namen KIFC1 weckte besondere Aufmerksamkeit: Es baut Brücken zwischen den Spindelfasern, hilft so, die Fasern richtig auszurichten, und verhindert, dass sie auseinanderfallen. Interessanterweise enthalten Oozyten von Mäusen und Rindern im Vergleich zu menschlichen Oozyten deutlich mehr von diesem Protein. Beeinflusst die Menge des Proteins somit möglicherweise die Stabilität der Spindeln?

ABB. B: DIE BIOLOGISCHE UHR TICKT

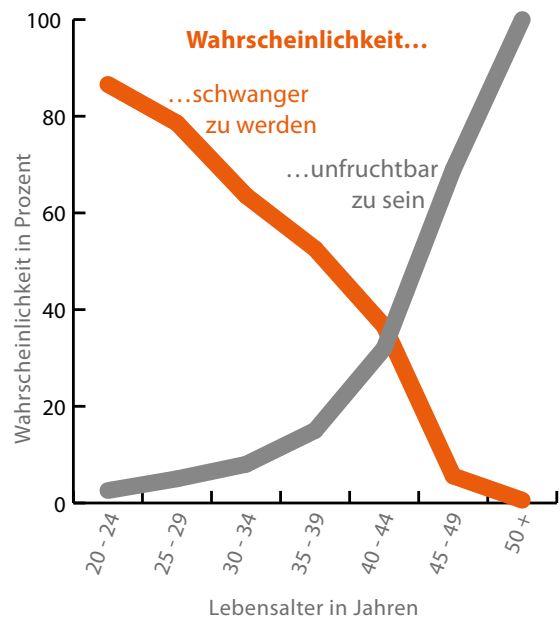
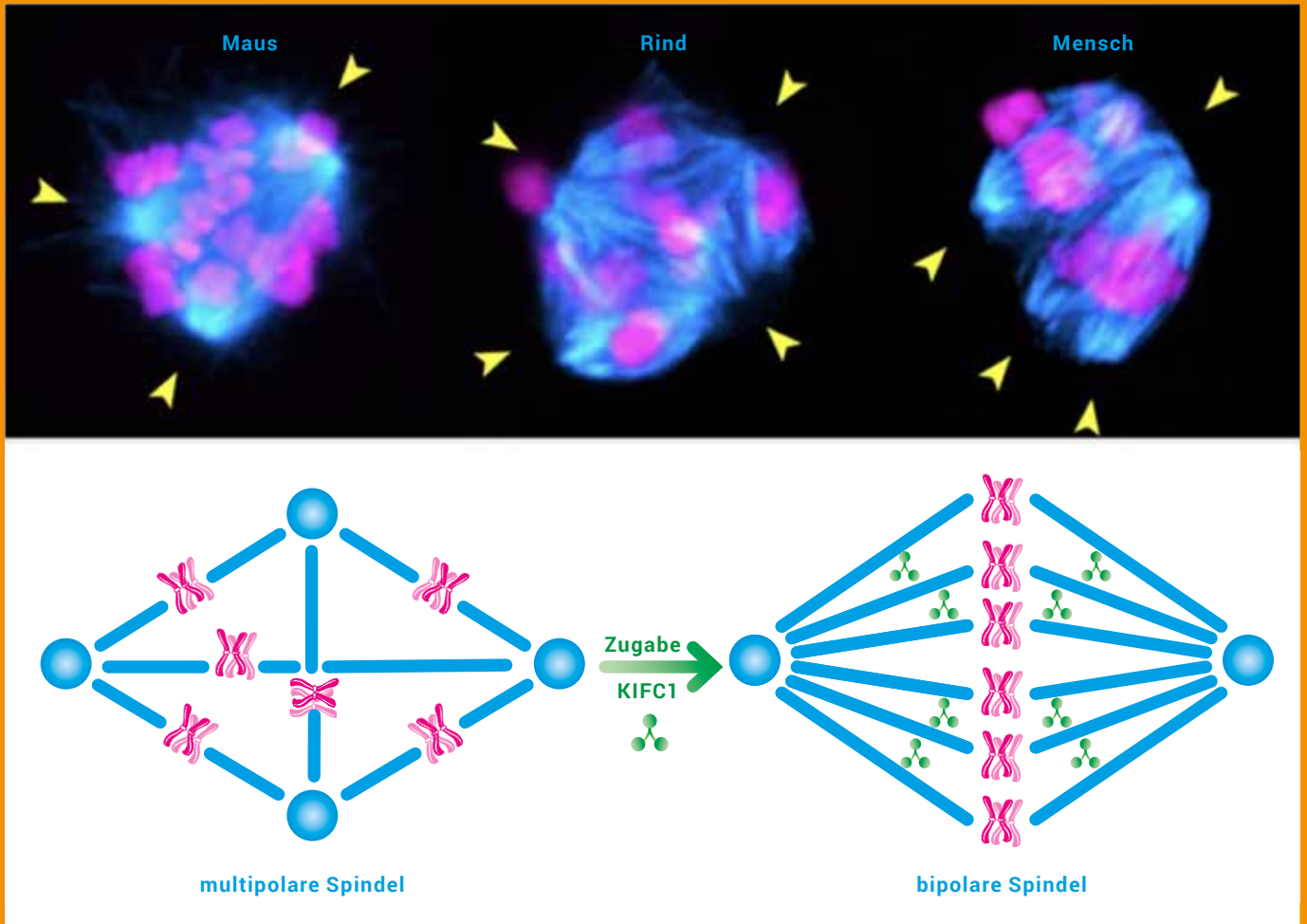


ABB. C: INSTABILE SPINDELN



Oben: Entfernt man den molekularen Motor KIFC1 aus Mäuse- und Rinder-Oozyten, entstehen multipolare Spindeln und Fehler bei der Chromosomentrennung, wie sie auch bei menschlichen Oozyten mit instabilen Spindeln beobachtbar sind. Die gelben Pfeile weisen auf die instabilen Spindelpole.

Unten: Menschliche Eizellen bilden oft Spindeln mit mehreren Polen (blaue Kreise). Wird zusätzliches KIFC1 in die Eizelle eingebracht, verbessert es die Stabilität der bipolaren Spindel, indem es deren Mikrotubuli (blau) vernetzt. Die homologen Chromosomen (magenta) werden korrekt getrennt.

Um das herauszufinden, entfernten die Forschenden KIFC1 aus den Oozyten von Mäusen und Rindern. Das Ergebnis: Ohne das Protein bildeten auch Mäuse- und Rinder-Oozyten instabile Spindeln und es kam zu mehr Fehlern bei der Chromosomentrennung (Abb. C). „Unsere Versuche legen tatsächlich nahe, dass KIFC1 entscheidend dazu beiträgt, Chromosomen bei der Meiose fehlerfrei zu verteilen“, erklärt Schuh. Könnte das Protein daher ein Ansatzpunkt sein, um Fehler bei der Chromosomentrennung in menschlichen Eizellen zu reduzieren? „Für uns war die spannende Frage, ob die Spindel stabiler wird, wenn wir zusätzliches KIFC1 in menschliche Oozyten einbringen“, erklärt Schuh. Unter dem Mikroskop waren in den Zellen, die zusätzliche Mengen des Motorproteins enthielten, die Spindeln deutlich intakter und es traten weniger Fehler beim Trennen der Chromosomen auf. „Das Einbringen von KIFC1 in menschliche Oozyten ist somit ein möglicher Ansatz, um Fehler in Eizellen zu reduzieren“, hofft die Max-Planck-Forscherin.

Aber das ist nicht der einzige Entwicklungsschritt, der fehlerbehaftet ist (siehe Kasten S. 4). Das Göttinger Team hat sich insbesondere gefragt, warum das Risiko, aneuploide Eizellen zu erzeugen, für

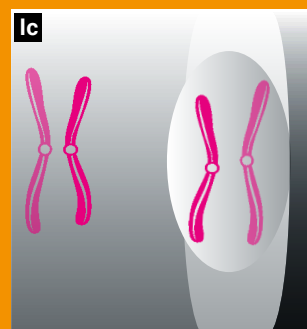
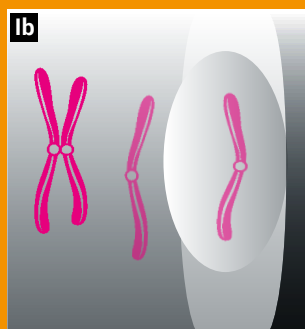
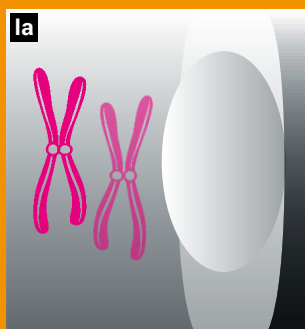
Frauen in fortgeschrittenem Alter deutlich höher ist und dabei das sogenannte Zygoten-Stadium in den Blick genommen, also die Phase direkt nach der Vereinigung von Spermium und Eizelle. Während nämlich in der Reifeteilung I die homologen Chromosomen auf Eizelle und Polkörper verteilt werden, werden in der **Reifeteilung II** nach der Befruchtung die **Schwesterchromatiden** eines jeden homologen Chromosoms voneinander getrennt und auf die **Zygote** und einen zweiten Polkörper verteilt.

ALTER CHROMOSOMEN-KLEBER

Ringförmige Proteinstrukturen, sogenannte **Kohäsion-Komplexe**, halten die Schwesterchromatiden zusammen. Sie werden im weiblichen Embryo sehr früh während der DNA-Verdopplung installiert. Studien an Maus-Oozyten zeigen, dass Kohäsion-Komplexe später im Leben nicht mehr neu installiert werden können. „Wenn dies auch für menschliche Oozyten gilt, dann müssen Kohäsion-Komplexe die Chromosomen mehrere Jahrzehnte des Lebens zusammenhalten, bevor sie bei einem Ovulationszyklus zur korrekten Chromosomentrennung beitragen“, erklärt Schuh. Mit fortschreitendem Alter geht das Kohäsion jedoch verloren – zumindest bei der Maus –, was zu

WAS ALLES BEI DER VERTEILUNG SCHIEF GEHEN KANN

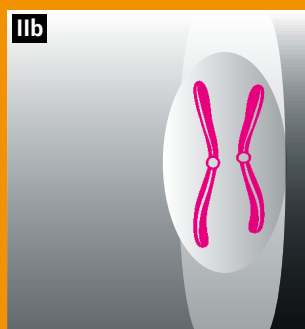
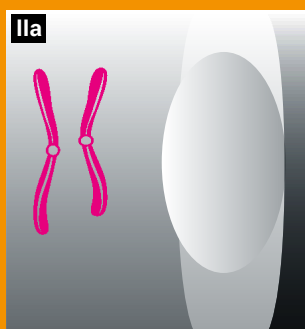
REIFETEILUNG I



Während der Reifeteilung I kann es zu einer fehlerhaften Trennung kommen, bei der die homologen Chromosomen falsch verteilt werden (Ia). Es kann auch ein einzelnes Chromatid falsch zugeordnet werden (Ib) oder beide Schwesterchromatiden verteilen sich umgekehrt (Ic). Durch diese inverse Verteilung besitzt die Eizelle zwar

die richtige Chromosomenzahl, doch die Chromatiden stammen von verschiedenen homologen Chromosomen und sind nicht mehr durch Kohäsine verbunden, was die Ausrichtung und Trennung in der Reifeteilung II beeinträchtigen kann.

REIFETEILUNG II



In der Reifeteilung II kann es zu einer fehlerhaften Trennung kommen, bei der beide Schwesterchromatiden entweder in der Zygote verbleiben (IIa) oder im zweiten Polkörper entsorgt werden (IIb).

einer vorzeitigen Trennung der Schwesterchromatiden während der Reifeteilung I führt. „Wenn die Schwesterchromatiden bereits getrennt sind, dann werden sie zufällig und somit gegebenenfalls eben fehlerhaft zwischen den beiden Spindelpolen verteilt“, erklärt die Wissenschaftlerin. Ob Kohäsine auch in menschlichen Eizellen aus den Chromosomen verloren geht, ist noch nicht klar. Allerdings erfahren Chromosomen in menschlichen Oozyten während der Alterung ähnliche Strukturveränderungen wie die Forschenden sie in Oozyten älterer Mäuse beobachten.

KINDERWUNSCH ERFÜLLEN

Es besteht also weiterhin Forschungsbedarf und somit viel Arbeit für Melina Schuh und ihr Team in Göttingen. Für die Durchführung entsprechender Studien bedarf es immer wieder auch neuer Methoden, die in Schuhs Abteilung in den vergangenen Jahren entwickelt wurden, wie beispielsweise jene, mit der Proteine aus Eizellen funktional untersucht werden können. Ihr erklärtes Ziel dabei: „Wir möchten mehr Paaren helfen, ihren Kinderwunsch zu erfüllen und auch dazu beitragen, dass es mehr Geburten mit weniger In-vitro-Fertilisationszyklen gibt, dass also Kinderwunschbehandlung effizienter ablaufen kann“, so die Forscherin.

Schlüsselbegriffe

aneuploid, Chromosomenstörungen, diploid, haploid, homologe Chromosomen, Kohäsine-Komplex, Meiose, Motorprotein, Oozyte, Polkörper, Reifeteilung I / II, Schwesterchromatid, Spindelapparat, Unfruchtbarkeit, Zygote

Link-Tipps

- **Meiose-Forschung am MPI**
www.mpg.de/b391
- **Informationsportal Kinderwunsch**
www.mpg.de/b392

Video-Tipp

- **Vortrag Melina Schuh:**
„Von der Erforschung der Eizelle bis zum Kinderwunsch“
www.mpg.de/b393 > youtube > QR



Audio-Tipp

- **Warum kriegen wir immer weniger Kinder?**
www.mpg.de/b394

www.max-wissen.de

der Link zur Forschung
für Lernende und Lehrkräfte



Hier finden Sie Hintergrundinformationen und Materialien für den Unterricht zu den Ausgaben von **BIOMAX**, **GEOMAX** und **TECHMAX**. Weitere Exemplare können Sie auf der Website kostenfrei bestellen.

CC-Lizenztexte finden Sie unter <https://creativecommons.org/licenses> und im Detail bei den einzelnen Heften auf der Website www.max-wissen.de.