

Embryo und Endometrium – Ex ovo omnia: Grundlagen der Meiose

Teil 1 der Serie „Schwanger werden und schwanger bleiben“

Christian Gnoth, Peter Mallmann

Die perikonzeptionelle Frauenheilkunde beschäftigt sich mit den Problemen beim Schwangerwerden und Schwangerbleiben. Wesentliche Zusammenhänge dafür sind Reproduktionsgenetik und Reproduktionsimmunologie. Kenntnisse dazu helfen bei einer guten Beratung besonders von Frauen, die von Implantationsversagen und wiederholten Aborten betroffen sind. Der erste Teil der Serie behandelt die Grundlagen der Meiose und Faktoren der Reproduktionsgenetik.

Die gynäkoendokrinologische Situation von Frauen und Paaren hat sich im Vergleich zu früher stark verändert. Wichtige biologische Faktoren sind heutzutage:

- eine frühe Menarche,
- häufig viele Jahre der hormonellen Kontrazeption,
- viele Menstruationen in Folge niedriger Kinderzahl,

- häufiges Übergewicht und
- zunehmend späte Erfüllung des Kinderwunsches.

Deshalb haben gynäkologische Krankheitsbilder wie die Endometriose, Follikelreifungsstörungen, Blutungsstörungen und der unerfüllte Kinderwunsch in den späten reproduktiven Jahren in der gynäkologischen Praxis eine besondere Bedeutung. Die perikonzeptionelle Frau-

enheilkunde beschäftigt sich mit den Problemen beim Schwangerwerden und Schwangerbleiben bleiben bereits im Vorfeld der Familiengründung. Sie fokussiert sich dabei nicht nur auf gynäkoendokrinologische Krankheitsbilder, sondern berücksichtigt auch die Nachbardisziplinen und Erkrankungen aus diesen Bereichen, die Auswirkungen auf die Gesundheit einer Wunschwutter, einer Schwangeren und später auf die Gesundheit der geborenen Kinder hat.

In diesem Review geht es um medizinische und biologische Grundlagen sowie die Darstellung eines vereinfachten Konzeptes der wichtigen Faktoren beim schwanger werden und beim schwanger bleiben. Aktuelle Leitlinien, wie etwa der ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure (www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/RIF) können das strukturbedingt nicht leisten.

Die klinische Beobachtung hilft uns, die wesentlichen Akteure und ihre tatsächliche Bedeutung zu erkennen:

- Die Chancen auf eine Schwangerschaft und das Risiko einer frühen Fehlgeburt sind in erster Linie abhängig vom Alter einer Wunschwutter: der Eizellfaktor.
- Ein menschlicher Embryo braucht nicht zwingend das Endometrium zur Einnistung. Eileiterschwangerschaften sind bei Menschen – im Gegensatz zu anderen Primaten und Säugetieren – relativ häufig. Sogar ausgetragene Bauchhöhlenschwangerschaften sind beschrieben worden. Zytogenetische Untersuchungen an Eileiterschwangerschaften zeigen, dass diese fast immer euploid sind [1].
- Aus Eizellspendenprogrammen ist bekannt, dass auch Frauen mit einer En-

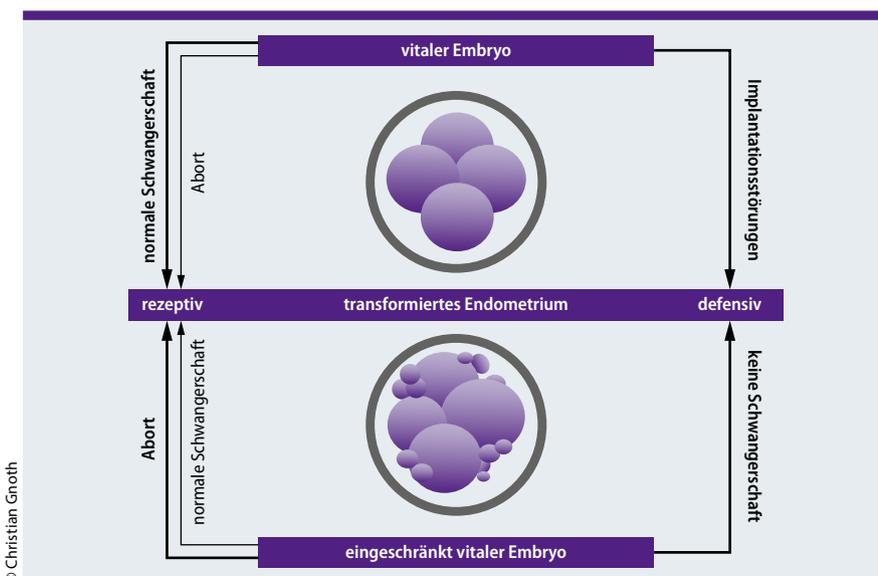


Abb. 1: Embryo-endometrialer Dialog: Zwischen dem Embryo (Faktor Genetik) und dem Endometrium (Faktor Immunologie) besteht ein selektives Verhältnis (adaptiert nach [14]).

ometriose/Adenomyose ähnlich hohe Erfolgsaussichten für eine Schwangerschaft haben wie gesunde Empfängerinnen. Ebenso ist das Alter der Gebärmutter nicht limitierend für eine Schwangerschaft, auch postmenopausale Frauen können mittels Eizellspende schwanger werden [2].

- Menstruationsblutungen gibt es nur bei Primaten und sonst bei fast keiner Säugetierart. Mit jedem neuen Zyklus wird das Endometrium nach der Blutung offenbar neu immunologisch konditioniert [3, 4, 5].
- Eine intakte Schwangerschaft sitzt fest, wovon viele erfolglose Versuche der nicht medizinischen Abortinduktion zeugen.
- Immuntoleranz gegenüber dem Embryo/Fetus gibt es nur in einer Schwangerschaft [6].
- Die mütterliche Immuntoleranz muss lokaler Natur sein und ist nicht geprägt durch eine generell supprimierte Immunität: Andernfalls wären Schwangere sehr infektanfällig – ein wichtiger Hinweis auf die überwiegend zelluläre, lokale Immunantwort der fröhschwangeren Frau mit reduzierter Immunogenität des Embryos [7].
- Progesteron ist in der Frühschwangerschaft wichtig, weshalb es nach der 8. Schwangerschaftswoche (SSW) embryonal zum Selbsterhalt produziert wird. Eine Progesteronblockade führt zum Abort [8].

Genetische und immunologische Hauptfaktoren

Naturwissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass die Hauptakteure aus dem Bereich der Reproduktionsgenetik und der Reproduktionsimmunologie kommen und zusammen wirksam sind [9]. Beide Gebiete sind hochkomplex und die Studienlage fast unüberschaubar, da es eine Vielzahl von Einzelbefunden gibt. Deshalb müssen die wesentlichen Zusammenhänge und Aspekte der Reproduktionsgenetik und der Reproduktionsimmunologie zusammen in einer naturgemäß vereinfachten Übersicht dargestellt werden.

Grundkenntnisse auf diesen Gebieten sind wichtig, um die heute oft sehr gut aufgeklärten Patientinnen und Patien-

Serie: „Schwanger werden und schwanger bleiben“

Unsere Serie von Prof. Christian Gnoth und Prof. Peter Mallmann vermittelt Basiswissen zur perikonzeptionellen Frauenheilkunde. Lesen Sie von den maßgeblichen Faktoren für eine erfolgreiche Implantation und für den guten Verlauf einer Schwangerschaft.

- **Teil 1: Embryo und Endometrium – Ex ovo omnia: Grundlagen der Meiose**
- Teil 2: Ovarielle Reifung und Alterung – Fertilisation und frühe Embryonalentwicklung
- Teil 3: Reproduktionsimmunologie – Menstruation, Implantation und embryomaternaler Dialog
- Teil 4: Implantationsstörungen – Diagnostik und Therapie

© Violeta Stoimenova / Getty Images / iStockphoto



ten hinsichtlich weiterer diagnostischer Verfahren und Therapieansätze, den „add-ons“, adäquat beraten zu können [10]. Es wird versucht herauszuarbeiten, was aus der Grundlagenforschung Eingang in die Patientenbetreuung gefunden hat oder vielleicht zukünftig finden wird. Selbst wenn die therapeutischen Möglichkeiten oft durchaus begrenzt sind, ist ein Erklärungsansatz auf Fragen wie „Warum werde ich nicht schwanger?“, „Warum hatte ich eine Fehlgeburt?“ für Patientinnen sehr wichtig. Wir sollten ihnen diese soweit möglich nicht schuldig bleiben.

Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen zunächst, dass die durch genetische beziehungsweise immunologische Faktoren bestimmte Fruchtbarkeit einer Frau sich über die Jahrhunderte hinweg nicht verändert hat [11]. Das Fruchtbarkeitsmaximum liegt zwischen 20 und 30 Jahren. Vor 400 Jahren wurden Frauen genauso schnell schwanger wie heute mit 50 % aller Geburten in den ersten zwölf Monaten nach Start der Familiengründung. Die meisten Konzeptionen sind also in den ersten drei Zyklen erfolgt. Faktoren des modernen Lebens in der postindustriellen Gesellschaft haben offenbar keine gravierenden Einflüsse auf die Chance, schwanger zu werden.

Störfaktoren und Selektion

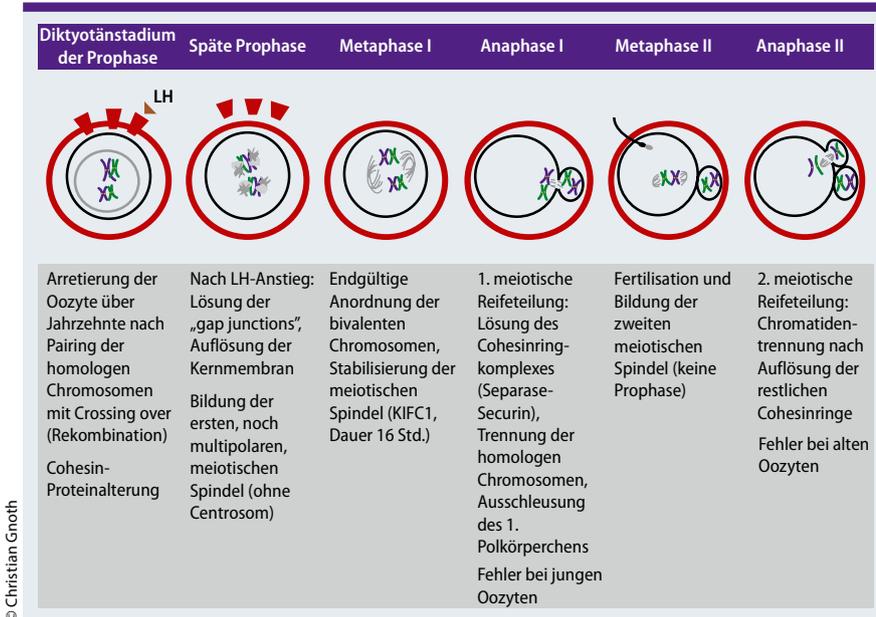
Wir konnten selbst in einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigen, dass Störfak-

toren in Konzeptionszyklen, zum Beispiel Erkältungskrankheiten, unspezifische Schmerzen (etwa Kopfschmerzen, Bauchschmerzen) und Stress (Bereitchaftsdienste, Hausbau, Umzug, Nachtdienste etc.) auf die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption keinen nachteiligen Einfluss hatten [12]. Auch der Zeitpunkt, an dem diese Störfaktoren auftreten, spielte keine Rolle (Ovulation, mutmaßliches Implantationsfenster).

Wir haben im Gegenteil beobachtet: Die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Schwangerschaft erhöht sich signifikant um den Faktor 1,32 (97 %-Konfidenzintervall: 1,04–1,70) für Störungen rund um den Eisprung. Auch Geschlechtsverkehr in der mutmaßlichen Implantationsphase wirkt sich nicht negativ aus. Im Gegenteil, denn die Chance auf eine Schwangerschaft erhöht sich sogar. Beide Beobachtungen sind Indizien für eine immunologische Konditionierung im Endometrium beziehungsweise eine immunologische Ablenkung.

Die vergleichende Zwillingsforschung zeigt, dass das oben genannte nicht für Langzeitstörfaktoren wie Rauchen und Übergewicht gilt [13]. Beide Faktoren spielen auch bei dem Risiko für eine erhöhte Aneuploidierate der Eizellen eine große Rolle.

Für eine erfolgreiche Implantation und eine ungestörte Frühschwangerschaft sind ein vitaler Embryo und ein rezepitives Endometrium Voraussetzung



© Christian Gnoth

Abb. 2: Meiose und ovarielle Alterung; Meiose bedeutet Reduktion und Rekombination. Entscheidend für eine ungestörte Meiose ist unter anderem eine hohe Spindelstabilität und eine stabile Chromosomen-/Chromatiden-Verbindung durch Cohesinproteine; LH = luteinisierendes Hormon

[9] (**Abb. 1**). Zwischen dem Embryo (Faktor Genetik) und dem Endometrium (Faktor Immunologie) besteht ein selektives Verhältnis. Der vitale Embryo kann im rezeptiven Endometrium mit der vollen Chance einer fortlaufenden Schwangerschaft implantieren. Im defensiven Endometrium können Implantationsstörungen folgen, die im schwersten Fall zu einem Frühabort oder später zu einer Gestose oder am Termin zur Geburt eines mangelversorgten Kindes führen können. Der eingeschränkt vitale Embryo implantiert bei defensiven Bedingungen im Endometrium höchstwahrscheinlich nicht. Im hochrezeptiven Endometrium greift die endometriale Selektion nicht und es resultiert wahrscheinlich eine Implantation mit späterem Abort. Aber auch normale, fortlaufende Schwangerschaften sind möglich: Jeder Embryo, auch der „schlechte“ hat seine Chance nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip.

**Reproduktionsgenetik
Ovulation und Meiose**

Das zentrale Ereignis, das Genetik und Immunologie am Anfang des menschlichen Lebens miteinander verbindet, ist die Ovulation. Die Ovulation stellt eine

euiploide, kompetente Oozyte mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für eine Befruchtung und nachfolgende Embryoentwicklung bereit. Der sich postovulatorisch entwickelnde Gelbkörper schafft ideale Einnistungsbedingungen durch den Aufbau einer entsprechenden, zellulären Architektur des Endometriums durch die Progesteronwirkung und Induktion einer zellulären Immuntoleranz [14].

Seit der Geburt sind bereits alle Eianlagen für das gesamte Leben vorhanden [15]. Die Größe des Follikelpools, entstanden zunächst durch mitotische Teilung der Oogonien in der 6. SSW post conceptionem (p.c.) eines weiblichen Embryos, beträgt zunächst etwa fünf bis sieben Millionen Eianlagen. Zum Zeitpunkt der Geburt hat bereits die Zahl der Eianlagen abgenommen und beträgt dann etwa ein bis zwei Millionen. Bei der Bildung der Primordialfollikel (primäre Oozyten mit einer sie umgebenden Lage Follikelepithelzellen) ab der 10. SSW p.c. eines weiblichen Embryos finden wichtige, genetische Vorbereitungen für das weitere Leben der Eizellen statt. Die DNA wird repliziert und für jedes der homologen Chromosomen werden die entsprechenden Schwesterchromati-

den gebildet [16, 17, 18]. Diese Schwesterchromatiden werden durch eine große Zahl ringähnlicher Proteine zusammengehalten, die sehr wichtigen Cohesin-Komplexe. Die Cohesin-Komplexe werden ab der 10. SSW p.c. weiblicher Embryonen nur einmal in der Prophase der Meiose gebildet. Sie sind später für das Schicksal der Chromosomen und der Chromatiden in der Meiose sehr wichtig. Die homologen Chromosomen werden in der Prophase der Meiose neu angeordnet, sie paaren sich und werden ebenfalls durch Cohesin-Proteine miteinander verbunden [19, 20, 21, 22].

In dieser Phase finden bereits DNA-Reparaturen statt und DNA-Segmente werden durch Crossing-over zwischen den Chromatiden homologer Chromosomen ausgetauscht. Die fest miteinander verbundenen homologen Chromosomen werden bivalente Chromosomen genannt. Welche Mechanismen das chromosomale Pairing steuern, ist weitgehend unbekannt. Nach diesen Veränderungen treten die Eizellen am Ende der Prophase in ein „Schlafstadium“ (Diktyotänstadium oder auch arretiertes Diplotän der Prophase genannt) über gegebenenfalls mehrere Jahrzehnte ein. In dieser Phase beginnt eine genetische Rekombination, die extrem wichtig für die genetische Variabilität innerhalb einer Art ist: einmal mit dem Crossing-over auf DNA-Ebene und zudem auf chromosomaler Ebene durch die zufällige Anordnung paternaler und maternaler, homologer Chromosomen [22].

Es vergehen also nur circa zehn Wochen zwischen dem Abschluss der Meiose bei der Mutter (mit der Fertilisation) und dem Beginn der neuen Meiose bei ihrer Tochter, was sehr kurze Rekombinationsintervalle bedeutet.

Follikelentwicklung

Das Sterben von Eianlagen beginnt bereits vor der Geburt eines Mädchens. Bis zum Eintritt der Pubertät wird sich der verbliebende Follikelpool auf 500.000 Eianlagen weiter reduzieren [15, 23]. Aus diesem ruhenden Follikelpool machen sich in dem einjährigen ovariellen Zyklus etwa 20–100 oder vielleicht auch mehr Primordialfollikel auf den Weg der Follikelreifung bis hin zur eigentlichen Ovulation [24]. Im Eierstock selbst sind

die Primordialfollikel subkapsulär angeordnet. In diesem Jahr der Entwicklung zur Ovulation hin verändern sich Eizellen und Follikel erheblich, vom Primordial- zum Primär-, Sekundär, Tertiär- bis hin zum Graaf'schen Follikel. Während dieser Entwicklung gehen über 50 % aller Follikel durch Atresie zugrunde. Nur weniger als 0,1 % aller zum Zeitpunkt der Pubertät vorhandenen Eianlagen erlangen Eisprungreife, nur weniger als 0,001 % führen zur Geburt eines Kindes.

Um die Eizelle herum teilen und differenzieren sich die Granulosazellen (Stratum granulosum). Die Granulosazellen sind untereinander und mit der Eizelle durch „gap junctions“ verbunden [25]. Von dem gut kapillarisierten umliegenden Bindegewebe (Theca externa) sind die Granulosazellen (Theca interna) durch eine Basalmembran getrennt. Das Eizellvolumen vergrößert sich erheblich und die entsprechenden Grundbausteine für den oozytären, zytoplasmatischen Stoffwechsel werden über die Granulosazellen angeliefert.

Die Stoffwechselaktivität der Eizelle ist gerade in den letzten sechs Wochen zum Eisprung hin am größten. Die Zahl der Mitochondrien in der Eizelle erhöht sich um den Faktor (mindestens) 1.000 [26]. Diese Phase der Follikelentwicklung ist deshalb so wichtig, da die Eizelle sich mit allen Substraten, die für die beinahe gesamte ersten Lebenswoche des menschlichen Embryos notwendig sind, bevorrätet [27]. Die Eizelle ist sehr groß, circa 130 µm, und die Substratvorräte werden im Zytoplasma hoch organisiert „gelagert“ [28]. Im oozytären Plasma findet man Zytoskelettgitter, in denen, wie in einem Vorratsschrank, entsprechende Substrate gelagert sind, die direkt zur weiteren Verstoffwechsellung zu Mitochondrien und dem endoplasmatischen Retikulum transportiert werden können [29].

Follikelreifung

Unter dem Einfluss des Anti-Müller-Hormons (AMH) und von follikelstimulierendem Hormon (FSH) wird im Rahmen der Follikelreifung und der Follikelselektion die Arretierung der Oozyten in der Prophase der Meiose sukzessive aufgehoben [30, 31, 32].

Durch das luteinisierende Hormon (LH) schließlich wird die erste meiotische Reifeteilung mit der Ovulation abgeschlossen [33, 34, 35]. Dabei ist nicht der LH-peak, sondern die signifikante Konzentrationsänderung des LH entscheidend [36, 37, 38]. Sehr lange Follikelreifungsphasen ohne signifikante LH-Veränderung haben keinen nachteiligen Effekt und verändern die Eizellqualität nicht [36]. Mit dem Abschluss der ersten meiotischen Reifeteilung kommt es zur Auflösung der Zellkernmembran und die kondensierten, bivalenten Chromosomen werden in das Zytoplasma entlassen. Die Anordnung in der Äquatorialebene ist, wie das Pairing, ein komplizierter Prozess mit einer langen Prometaphase 1, da humane Eizellen für die Meiose 1 kein eigenes Centrosom haben und die Zentriolen fehlen, die in somatischen Zellen später väterlichen Ursprungs sind [39, 40]. Stattdessen läuft die Meiose 1 mit einer Hilfsspindel, und erst in der Meiose 2 kommen die paternalen Centriolen dazu und eine vollfunktionsfähige Teilungsspindel baut sich auf (Abb. 2).

Die gesamte erste Reifeteilung der humanen, oozytären Meiose dauert bis zu 24 Stunden. Bis zu 16 Stunden nimmt dabei die Chromosomenanordnung und der Spindelaufbau mit der Wanderung des Chromosomenspindelkomplexes an den Eizellrand in Anspruch. Für einen fehlerfreien Ablauf dieser Prozesse ist eine hohe Spindelstabilität und eine belastbare Chromosomen-/Chromatiden-Verbindung durch Cohesinproteine Voraussetzung. Mit der Ausschleusung der Polkörperchen ist die erste Reifeteilung der Meiose abgeschlossen. Die zweite Reifeteilung der Meiose und Trennung der homologen Chromosomen in die Chromatiden erfolgt erst mit der Fertilisation (Abb. 2).

Ab dem LH-Anstieg hat die Eizelle keinen Kontakt mehr zu den sie ernährenden Granulosa- und Kumuluszellen. Diese haben unter LH-Einfluss ihre „gap junctions“ von der Eizelloberfläche gelöst. Zwischen der ersten und zweiten meiotischen Reifeteilung liegt der zweiten meiotische Arrest, der die Befruchtungsdauer einer menschlichen Eizelle von etwa zwölf Stunden bestimmt. In dieser Arrestphase können unbefruch-

tete Eizellen sehr gut ultraschnell eingefroren werden, um zum Beispiel eine Fertilitätsreserve aufzubauen (Vitrifikation für das Social Freezing).

Eisprung

Nach dem Eisprung beginnt die Bildung des Corpus luteum und die Produktion vasoaktiver Substanzen („vascular endothelial growth factors“ [VEGFs], Relaxin) und zusätzlich zum Östradiol die Produktion von Progesteron. Diese zweite Zyklushälfte ist die Uhr des Zyklus und dauert exakt zwölf bis dreizehn Tage, bevor die Zellen des Gelbkörpers durch programmierten Zelltod (Apoptose) untergehen – es sei denn eine Schwangerschaft tritt ein [41, 33, 42, 43]. Der etwa vierwöchige menstruelle Zyklus ist also lediglich der Abschluss des etwa einjährigen, zugrunde liegenden ovariellen Zyklus.

Ohne Kenntnis dieser zellbiologischen Abläufe können die Veränderungen und Störungen bei der ovariellen Reifung und später Alterung nicht verstanden werden – dies wird im zweiten Teil dieser Serie erläutert.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15013-024-5829-6> in der Online-Version dieses Beitrags



Prof. Dr. med. Christian Gnoth

Praxisklinik für
Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
green-ivf
Rheydter Str. 143
41515 Grevenbroich
christian.gnoth@
green-ivf.de



Prof. Dr. med. Peter Mallmann

Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 34
50931 Köln
peter.mallmann@
uk-koeln.de