

Nur für den internen Gebrauch

Pressespiegel unterliegen dem Urheberrecht und dürfen nicht kopiert oder in elektronischer Form weiter verbreitet werden. Zuwiderhandlungen sind strafbar.

MEDIENSPIEGEL

Dienstag, 25. Mai 2010



Multiple Sklerose: Expertentag an der Uni-Klinik

(pla) Ein Leben mit Behinderung und die Perspektive, im Rollstuhl zu sitzen - das verbinden viele mit der Diagnose Multiple Sklerose (MS), einer chronischen Erkrankung des Zentralen Nervensystems. Doch Mediziner beschwichtigen: So schlimm muss es bei weitem nicht kommen. Immerhin leben rund 130 000 Menschen in Deutschland laut Weltgesundheitsorganisation WHO mit Multipler Sklerose, und morgen ist Welt-MS-Tag. Dann stehen vier Experten der Neurologischen Klinik der Düsseldorfer Uni-Klinik von 18 bis 20 Uhr im Congress Center Düsseldorf, Stockumer Kirchstraße 61, Rede

und Antwort. Bernd C. Kieseier, stellvertretender Direktor der Neurologischen Klinik, wird sich mit Alltagsfragen zur MS befassen.

Kieseier weiß, was Patienten bewegt - die Furcht vor dem Rollstuhl. Kein Grund zur Panik, betont er: "Ein Drittel der Erkrankten führt ein normales Leben, ein Drittel muss sich mit Behinderungen auseinandersetzen, und ein weiteres Drittel mit schweren Behinderungen, die einen Rollstuhl notwendig machen." Der Experte kennt sich bestens mit den neuesten Therapien aus und eröffnet hoffnungsvolle Perspektiven: "Zwei Tabletten, die MS-Schüben

vorbeugen sollen, befinden sich in der Zulassungsphase für Europa. Sie könnten bereits Anfang 2011 die gängige Basisbehandlung ergänzen."

Zu den weiteren Referenten zählt auch Verena-Isabell Leussink, Neurologische Uni-Klinik, die die sportlichen Möglichkeiten von MS-Patienten erläutert. Die Teilnahme ist gratis. Eine Anmeldung per Mail oder Fax wird erbeten, Fax 0211/ 811 84 85, Mail multiplesklerose@uni-duesseldorf.de. Weitere Informationen www.ms-life.de.

Quelle Frankfurter Allgemeine Sonntagszeitung vom
23.05.2010
Seite 60
Nummer 20
Ressort Wissenschaft
Seitentitel WISSENSCHAFT

Frankfurter Allgemeine
SONNTAGSZEITUNG

Die Reise zum Mittelpunkt der Eizelle

Bevor ein Spermium sein Erbgut abliefern kann, hat es einige molekulare Abenteuer zu bestehen. Aber das Ei ist ebenfalls ziemlich aktiv. Ein Blick auf das entscheidende Rendezvous.

Von Ulrike Gebhardt

In Woody Allens Filmklammer "Was Sie schon immer über Sex wissen wollten, aber bisher nicht zu fragen wagten" bekommt eines der Spermien, kurz bevor es ernst wird, Angst. Man wisse ja nicht, was passieren wird, meint die vom Regisseur persönlich gespielte Samenzelle. Der Film entstand 1972. Inzwischen wissen die Molekularbiologen etwas mehr darüber, was Woody, dem sensiblen Spermium, seinerzeit bevorstand.

Einiges war natürlich schon länger klar. Etwa, dass die Expedition nur Erfolg haben kann, wenn sie ihr Ziel, die Eizelle, in der richtigen Zeitspanne abpasst. Denn bis die bereit ist, wird mehrere Monate an ihr herumgewerkelt. Wasser- und Nährstoffvorräte werden angesammelt, am Ende zählt die Eizelle zu den größten menschlichen Körperzellen - kein Wunder, trägt sie doch alles in sich, was die nächste Generation anfangs braucht.

Auch die Spermien haben sich gut vorbereitet. Wenn auch etwas anders als bei Woody Allen. Da die Anreise weit und extrem beschwerlich ist, wäre es zu riskant, nur einen loszuschicken. Stattdessen begeben sich gleich mehrere Millionen auf die Reise. Bevor es losgeht, durchlaufen die im Hoden gebildeten Spermien ein rund fünf Meter langes Kanälchen, den Nebenhodengang, wo sie stark gemacht und mit allerlei Extras ausgerüstet werden.

Optimal reifen kann die Eizelle wiederum nur, weil sie sich in einem eigens dafür geschaffenen Raum zusammen mit allerlei Hilfspersonal befindet. Im Eierstockfollikel steht sie in engstem Kontakt zu fürsorglichen Cumuluszellen, die über kleine Kanälchen die Eizelle mit all dem versorgen, was sie mit ihren eigenen biochemischen Werkzeugen nicht herstellen kann.

Dabei weist die Eizelle ihre nähere Umgebung über Botenstoffe an, Trans-

portvorrichtungen in ihre Richtung auszubauen, und schüttet sogar chemische Signale aus, welche die versorgenden Nachbarn vor einem vorzeitigen Ende bewahren. Diese leise, lebenswichtige Unterhaltung ist störanfällig und läuft zum Beispiel nicht mehr reibungslos, wenn sich Schadstoffe wie Nikotin oder Cadmium in der Follikelflüssigkeit ansammeln.

Nikotin macht auch den heranreifenden Spermien zu schaffen. Zwar werden die männlichen DNA-Pakete im Nebenhoden mit Schutzsubstanzen gegen Angriffe reaktionsfreudiger Moleküle ausgestattet. Doch mit Tabakrückständen hat bei der Planung keiner gerechnet.

Eingebaut in die äußere Hülle des Spermiums werden während der Nebenhodendpassage auch Molekülstrukturen, die der Eizelle später wie eine Art "Rose im Knopfloch" die Ernsthaftigkeit der herbeigeeilten Kandidaten signalisieren. Außerdem werden die - noch unbeweglichen - Spermien durch einen zusätzlich aufgebrauchten Proteinmantel und das chemische Milieu im Nebenhoden in einen Ruhezustand versetzt. Das soll eine Reizung jener sensible Region verhindern, die direkt unter der Membran dem flachen Spermienköpfchen aufgelagert ist. Dieses "Akrosom" enthält wichtige Werkzeuge, die aber erst dann zum Einsatz kommen dürfen, wenn das Spermium in die unmittelbare Nähe der Eizelle vorgedrungen ist.

Letztere umgibt sich mit einer elastischen und porösen Hülle, der Zona pellucida, die dem Betrachter unter einem Spezialmikroskop wie ein leuchtender, orangefarbener Saturnring erscheint. Am Bau dieses durchscheinenden Mantels sind Eizelle und umgebende Cumuluszellen beteiligt. Die Zona ist ein dreidimensionales Netz, das sich beim Menschen aus vier verschiedenen, stark verzuckerten fadenförmigen Proteinsorten bildet. Sie begleitet die Eizelle, sollte es

zu einer Befruchtung kommen, bis zur Einnistung in die Gebärmutter.

Je "schöner" die Zona aussieht, desto besser waren die Bedingungen, unter denen die Eizellentwicklung ablaufen konnte. Das schließt zumindest Markus Montag von der Universitäts-Frauenklinik in Bonn aus seinen Untersuchungen: "Die Qualität einer Eizelle ist offenbar umso besser, je regelmäßiger die Zona gestaltet ist." Dieses Wissen hat in der Bonner Reproduktionsmedizin Auswirkungen auf die Auswahl geeigneter Eizellen bei einer künstlichen Befruchtung, etwa der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI), bei der im Normalfall jeder dritte Anlauf zum Erfolg führt: Setzen die Mediziner nach einer Zona-Begutachtung zwei "gute" Eizellen in die Gebärmutter zurück, steigt die Erfolgsquote auf über 50 Prozent.

Spermien, die sich ohne reproduktionsmedizinische Hilfe auf den Weg machen, reisen in einer Flüssigkeit, die optimal auf ihre Bedürfnisse abgestimmt ist. Enthalten sind Fruktose als Energielieferant, Prostaglandine zur lokalen Unterdrückung der weiblichen Immunabwehr sowie unzählige Kontaktmoleküle, die ein Anbandeln mit der Eizelle zum richtigen Zeitpunkt ermöglichen. Dabei reicht es nicht, dass Millionen Samen einfach so draufloschwimmen. Der weibliche Körper bietet vielmehr durch anatomische und biochemische Maßnahmen eine Art Verkehrsleitsystem, welches geeignete Kandidaten gezielt zum Treffpunkt lotst.

Nur etwa ein Zehntel der ursprünglich in der Vagina gelandeten Spermien erreichen den Gebärmutterhals. "Dort fühlen sie sich am wohlsten", sagt der Reproduktionsmediziner Jan Krüssel vom Kinderwunschzentrum der Universität Düsseldorf, "und können hier im Cervixschleim rund drei Tage überleben." Wer es in die Gebärmutter schafft, muss diese wegen der zahlreich vorhandenen

Abwehrzellen schnell durchqueren. Schließlich landet ein schon sehr dezimierter Trupp im Eileiter. Hier auf der stark gefurchten Oberfläche der Schleimhautfalten heften die Spermien sich regelrecht an und "warten, bis die Eizelle kommt", sagt Trevor Cooper, Biologe vom Institut für Reproduktionsmedizin der Universitätsklinik Münster. Einen Moment gedulden muss sich die Mannschaft jedoch noch. Die Eizelle ist zwar schon fast auf dem Sprung. Zuvor werden die Cumuluszellen angehalten, mehr von einer Substanz namens "Hyaluronsäure" zu produzieren. Diese langkettigen Zuckermoleküle lagern sich als Matrix in die Zellzwischenräume, wodurch sich die kompakte Cumulusschicht um die Eizelle herum auflockert und Durchgänge frei werden. Die Eizelle verlässt den Eierstock schließlich mit einer Wolke aus etwa 5000 auf die Zona pellucida aufgelagerten Cumuluszellen.

Über den Sinn dieses Begleitschutzes herrscht noch Ungewissheit. Möglicherweise vergrößert sich dadurch gerade bei Säugetierarten mit geräumigem Eileiter die Chance auf ein tatsächliches Treffen. Vermutlich ist es aber auch das Eizell-Cumulus-Gespann, das chemische Lockstoffe an die Spermien aussendet. Um den Eisprung herum ist es zudem in dem Bereich des Eileiters, wo die Befruchtung stattfinden soll, etwas wärmer als in der Umgebung, was ebenfalls einen anziehenden Effekt auf die Spermien hat.

Auf diese Signale reagieren können allerdings nur solche Kandidaten, die jede Restmüdigkeit abgeschüttelt haben, die noch vom Aufenthalt im Nebenhoden herrühren könnte. Spermien können letztlich nur dann eine Eizelle befruchten, wenn sie sich mehrere Stunden im weiblichen Reproduktionstrakt aufgehalten und akklimatisiert haben. Denn hierbei wird eine Umgestaltung der Oberfläche vorgenommen. Bei dieser sogenannten Kapazitation werden beispielsweise verhüllte Erkennungsmoleküle, die an die Zona pellucida binden können, freigelegt und Membrankomponenten aus dem Schwanzbereich Richtung Köpfchen verschoben. Insgesamt nimmt die Beweglichkeit, der Spermienmembran zu, weil steif machende Komponenten schlichtweg entfernt werden. Dabei sieht diese Membran nicht überall gleich aus. Vielmehr schwimmen in ihr "Flöße" mit spezieller Fett- und Proteinbesetzung herum, deren Zusammensetzung man gerade enträtselt. "Mögli-

cherweise stoßen bei der Kapazitation mehrere solcher Flöße zusammen, die Strukturen für die Eizellbindung enthalten", erklärt Cooper, wodurch die Wahrscheinlichkeit für einen handfesten Kontakt mit der Eizelle steigt.

Eine weitere Auswirkung hat die Kapazitation noch: Die Spermien können in einen anderen Gang umschalten, sich kraftvoller bewegen, um sich von der Warteposition an der Eileiterwand loszuseisen und die Hüllen der Eizelle in Angriff zu nehmen. Vermutlich werden wegen der Bedingungen im Eileiter aber nicht alle auf einmal in diesen tatkräftigen Zustand versetzt. Die Kapazitation ist vorübergehend, hält nur etwa ein bis vier Stunden an und erfolgt im Reservoir erst nach und nach, so dass die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenstoßes steigt, auch wenn die Ankunft der Eizelle noch auf sich warten lässt.

Für einen optimalen Start in die Embryonalentwicklung ist es gut, wenn die Eizelle sofort nachdem sie im Eileiter auftaucht, befruchtet wird. Sie ist zwar ungefähr 24 Stunden befruchtungsfähig, altert aber rasch. Ist es dann endlich so weit, umzingeln nicht, wie früher angenommen, Hunderte von Spermien das Ei. Meist sind nur wenige da, die nun noch weitere Hürden meistern müssen. Zunächst gilt es, die zähe Cumulushülle zu durchdringen, wofür das Spermium eine molekulare Schere bereithält. Es folgt die Zona pellucida, wo der entscheidende, artspezifische Erkennungsprozess abläuft: Bestimmte Zuckerreste auf einem der Zona-Proteine rasten zunächst locker, dann fester in Bindungsstrukturen auf der Spermienoberfläche ein.

Darauf reagiert das Spermium keinesfalls gleichgültig: Es entlässt nun den Inhalt des kleinen Membransäckchens, des Akrosoms, nach draußen. Die enthaltenen molekularen Werkzeuge werden dabei nicht auf einmal, sondern, wie man seit neuestem weiß, sehr gezielt freigegeben. Mit Hilfe dieser Enzyme und seiner kräftigen Bewegungen bahnt sich das Spermium einen Weg durch die dicke Zona. Bei der Maus dauert dieser Vorgang etwa fünf bis zwanzig Minuten.

"Jedes Spermium hinterlässt einen tunnelförmigen Schlitz", sagt Trevor Cooper. Die Meinungen darüber, wie genau das Spermium vorankommt, sind sehr unterschiedlich. Manche, wie etwa Hans Wilhelm Michelmann von der Universitätsfrauenklinik in Göttingen, vermuten gar, dass auch die Zona selbst

aktiv beteiligt ist. Elektronenmikroskopische Aufnahmen des Göttingers zeigen, wie das zähelastische Zona-Netz das Spermium umschlingt und Richtung Ei hineinzieht.

Damit eine der durchgekommenen Samenzellen schließlich mit der Eizellmembran verschmelzen kann, müssen die beiden sich sehr nahe kommen. Nach den Studien von Jens-Erik Dietrich und anderen Forschern vom Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster findet die Verschmelzung bevorzugt an der Stelle der Eizelle statt, an der sich die Zona pellucida wie eine Art Regenschirm über der Eizelle spannt. In diesem Freiraum können die Spermien regelrecht herumschwimmen. Die Ausbuchtung entsteht durch das abgesonderte, erste Polkörperchen, ein Produkt der sogenannten Reifeteilung, bei der die Eizelle im Vorfeld ihren Chromosomensatz halbiert hat. Der anfängliche Verdacht, dass der Ort, an dem die Verschmelzung stattfindet, Auswirkungen auf die weitere Entwicklung des Embryos besitzt, hat sich nach Auskunft von Jens-Erik Dietrich bisher nicht bestätigt.

Bei erfolgreicher Befruchtung dürfen keine weiteren Spermien in die Eizelle eindringen. Sofort nach der Verschmelzung entlassen kleine, bei der Maus etwa 4500 am Rand der Eizelle gelegene Bläschen (Rindengranula) ihren Inhalt in den Spalt zwischen Eizelle und Zona. Die Enzyme in diesen Bläschen verändern die Bauteile der Zona und dadurch ihre Eigenschaften. "Die Zona verhärtet sich und die Spermien, die bereits auf dem Weg sind, werden wie in einer Dornröschenhecke eingeschlossen", erklärt Andreas Herrler von der Universität Maastricht.

Während sich im Inneren der befruchteten Eizelle nun die genetischen Mitbringsel beider Eltern zu einem völlig neuen Individuum vermengen, geschieht auch außen noch Lebensnotwendiges. "Proteine der Eileiterflüssigkeit und auch des Embryos lagern sich von innen und außen an und ein, so dass die Zona schließlich wie ein mit Brei verschmieretes Einkaufsnetz aussieht", sagt Herrler. Dabei muss darauf geachtet werden, dass das Gebilde weder zu hart noch zu weich wird: "Eine zu feste Zona könnte den wachsenden Embryo gefangen halten oder so einschnüren, dass eine Zwillingsschwangerschaft entsteht."

Zu weich darf die Zona aber auch nicht sein, weil sie die zunächst noch locker aneinanderhaftenden wenigen Zellen

des Embryo schützend zusammenhält und hilft, eine vorzeitige Anheftung schon im Eileiter zu verhindern. Auch als Informationsvermittler zwischen dem Embryo und dem mütterlichen Organismus ist der Zona-Mantel nun beteiligt. Noch gesucht wird jener geheimnisvolle "Embryofaktor", der den Körper der Frau schon in dieser Phase über den Erfolg der Spermien-Expedition informiert - und die dadurch eingetretenen anderen Umstände.

Abbildung Showdown an der Zona pellucida: Zuvor sind schon Millionen Teilnehmer des uterinen Marathons auf der Strecke geblieben.

Abbildung Foto MedicalRF.com/Corbis.

Abbildung Vor der Befruchtung liegt der Hindernisparcours. Ein Spermium muss sich an Nährzellen vorbeischlängeln (1), dann mit Proteinen der äußeren Schützhülle, der Zona pellucida (2), reagieren. Das setzt Enzyme aus dem Akrosom frei, die helfen, einen Weg durch die Hülle zu bahnen (3). Mit der Bindung an die Eizellenmembran (4) und der folgenden Fusion löst das Spermium eine ganze Reihe von Reaktionen aus. Die Rindengranula sorgen jetzt dafür, dass kein weiteres Spermium ins Innere vordringen kann. Und das mütterliche Erbgut schließt die zweite Reifeteilung (5) ab, kann sich endlich mit dem väterlichen (6) vereinen.