

Advanced maternal age (AMA) – der mütterliche Alterseffekt beginnt schon im Vorkernstadium

Der reproduktive Erfolg hängt in hohem Maße vom Alter der beiden Partner ab, wobei das mütterliche Alter sicherlich den größten Einfluss hat. So sinkt mit zunehmendem mütterlichen Alter nicht nur die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft oder Lebendgeburt, sondern auch die Eizellquantität und -qualität nimmt ab. Hauptgründe sind zum einen Chromosomensegregationsfehler, die in der Meiose dazu führen, dass aneuploide Eizellen entstehen, zum anderen aber auch die Abnahme der mitochondrialen Aktivität, die den Energiehaushalt der Eizelle negativ beeinflusst und dadurch die mitochondriale Funktion im Morula- und Blastozystenstadium einschränkt. In der Folge entstehen Embryonen, deren Entwicklungskompetenz stark beeinträchtigt ist oder die in ihrer Entwicklung sogar arretieren.

Welche morphologischen und morphokinetischen Ereignisse zur Einschränkung der Embryonen führen, ist jedoch immer noch nicht ganz klar. Es gibt Hinweise, dass inkorrekte Teilungen oder eine verzögerte Blastozystenbildung Gründe für die geringeren Erfolgsraten sein könnten.

Um nachzuvollziehen, wo in der Präimplantationsentwicklung Änderungen auftauchen, haben Ezoe et al. [4] insgesamt 2058 befruchtete Eizellen von über 1000 Patientinnen in einem Time-lapse-Inkubator, von der ICSI bis zum Tag 7, beobachtet und die Videos retrospektiv analysiert. Dabei haben die Autoren ein spezielles Patientinnenkollektiv herangezogen, denn die Frauen wurden ausschließlich mit Clomifen und nicht mit Gonadotropinen stimuliert.

Die ersten Teilungsschritte zu 2, 4 und 8 Zellen zeigten keine morphologischen Auffälligkeiten, weder wurden häufiger direkte Teilungen zu 3 Zellen, asymmetrische Teilungen, noch ein vermehrtes Auftreten von multinukleären Zellen im 2- oder 4-Zellstadium beobachtet. Jedoch dauerte die anschließende Kompaktierung zur Morula und die Expansion zur Blastozyste deutlich länger, je älter die Frau war. Dies führte nachfolgend dazu, dass insgesamt weniger Blastozysten entstanden und deren Qualität, sowohl die der inneren Zellmasse (ICM) als auch die des Trophektoderms (TE), deutlich eingeschränkt war und nachfolgend weniger Embryonen implantierten (>42 Jahre 20% im Vergleich zu 70% bei <35 Jahren), oder dies zu Aborten führte (>42 Jahre fast 60% zu 14% bei den unter 35jährigen).

Um herauszufinden, warum die Kompaktierung eingeschränkt sein könnte, haben die Autoren die Expression von Zellpolaritätsmarkern, dem Yes-associated protein (YAP) und der Proteinkinase C-zeta (PKCzeta) [2] untersucht. Beide Marker waren in den Morulae älterer Frauen vermindert und somit höchstwahrscheinlich der Grund für die verminderte Kompaktierung.

Interessant waren jedoch die Unterschiede, die schon gleich zu Beginn bei der Vorkernbildung zu beobachten waren. Während das Erscheinen von männlichem und weiblichem Vorkern (PN) und die Ausbildung eines „Halos“ (Entstehung einer klaren Randzone durch Zentrierung der zytoplasmatischen Granula im Zytoplasma) in allen Altersgruppen gleich war, konnten signifikante Unterschiede beim optimalen Clustern der Nukleolus Precursor Bodies (NPB; die kleinen „Punkte“ im Vorkern) im weiblichen Vorkern am Berührungspunkt zum männlichen Vorkern und eine verringerte Fläche des weiblichen Vorkerns beobachtet werden.

Das Clustern der NPB am Berührungspunkt spiegelt die Verteilung des PN-Chromatins wieder: eine nicht-korrekte Verteilung kann das „Einfangen“ der Chromosomen durch die Kinetochorfasern der mitotischen Spindel und die korrekte Ausbildung der Metaphaseplatte stören [1]. Mögliches Resultat sind dann eine falsche oder verlangsamte Chromosomenrekrutierung („lagging chromosomes“) und die damit verbundene Ausbildung von Mikronuklei, oder die Verlängerung der Mitosen und der damit verbundenen verlangsamten Entwicklung.

W
W
W
.
d
g
g
e
f
.
d
e

Die verkleinerte Fläche des mütterlichen Vorkerns könnte auf fehlende Chromosomen hinweisen. Im Mausmodell zeigte sich, dass ein Missverhältnis der Menge des im PN organisierten Chromatins und dem Volumen des Zytoplasmas die Ausbildung der Vorkerne beeinflusst [5], die verminderte Größe des PN könnte auch das Resultat von falscher Regulation von filamentösem Aktin sein, welches für die Reparatur von DNA-Schäden wichtig ist und einen zygotischen Checkpoint aktiviert [6].

Daher ist die genaue Einordnung der Chancen und Risiken einer reproduktionsmedizinischen Behandlung vor Beginn der Therapie wichtig und sinnvoll, vor allem für die älteren Patientinnen. Hilfreich sind hier die Zahlen aus dem Deutschen IVF-Register [3], die sehr deutlich die Chancen in den einzelnen Altersklassen beschreiben und somit den IVF-Zentren dabei helfen können, das Paar eingehend und ausführlich zu beraten.

REFERENZEN

1. Cavazza T, Takeda Y, Politi AZ, Aushev M, Aldag P, Baker C, Choudhary M, Bucevičius J, Lukinavičius G, Elder K, Blayney M, Lucas-Hahn A, Niemann H, Herbert M, Schuh M. Parental genome unification is highly error-prone in mammalian embryos. *Cell*. 2021 May 27;184(11):2860-2877.e22.
2. Coticchio G, Lagalla C, Sturmey R, Pennetta F, Borini A. The enigmatic morula: mechanisms of development, cell fate determination, self-correction and implications for ART. *Hum Reprod Update* 2019;25:422–438.
3. Barnitzky S, Blumenauer V, Czeromin U, Fehr D, Grewe C Krüssel JS, Kupka MS, Tandler-Schneider A, Tauchert S J. *D.I.R-Annual 2022;| Reproduktionsmed. Endokrinol* 2022; 19 (5), 241-294.
4. Ezoe K, Miki T, Akaike H, Shimazaki K, Takahashi T, Tanimura Y, Amagai A, Sawado A, Mogi M, Kaneko S, Ueno S, Coticchio G, Cimadomo D, Borini A, Rienzi L, Kato K. Maternal age affects pronuclear and chromatin dynamics, morula compaction and cell polarity, and blastulation of human embryos. *Hum Reprod*. 2023 Jan 16:dead001.
5. Okajima N, Xiao W, Lopata A, Sankai T, Yasmin L, Nagai Y, Okamoto R, Tasaki H, Otsuki J. Nuclear-to-cytoplasmic ratios of 1PN and 2PN zygotes after in vitro fertilization of mouse oocytes. *Zygote* 2022;30:120–124.
6. Okuno T, Li WY, Hatano Y, Takasu A, Sakamoto Y, Yamamoto M, Ikeda Z, Shindo T, Plessner M, Morita K et al. Zygotic nuclear F-actin safeguards embryonic development. *Cell Rep* 2020;31:107824.

AUTOR | KONTAKT

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Verena Nordhoff
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D11, 48149 Münster
E-Mail: verena.nordhoff@ukmuenster.de