

Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

Band: 71 (1982)

Heft: 1-2

Artikel: Genetische Aspekte der menschlichen Keimzellbildung

Autor: Müller, Hansjakob

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308609>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 30.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Genetische Aspekte der menschlichen Keimzellbildung

VON HANSJAKOB MÜLLER,

Abt. Genetik, Kinderspital Basel, 4005 Basel, und Humangenetik,
Dept. Forschung der Universitätskliniken des Kantonsspitals, 4031 Basel

Der Humangenetiker ist aus zwei Gründen an der menschlichen Keimzellbildung und ihren Störungen ganz besonders interessiert:

1. Verschiedene mutierte Gene, aber auch Chromosomenaberrationen verhindern eine normale Fortpflanzungsfähigkeit der betroffenen Individuen. Die systematische Abklärung von Patienten mit einer geschlechtlichen Fehlentwicklung ermöglichte in den letzten Jahren grundlegende Einblicke in die Mechanismen der genetischen Regulation der Geschlechtsbestimmung und -entwicklung. Diesbezüglich leistete die Humangenetik einen wesentlichen Beitrag zur entwicklungsbiologischen Grundlagenforschung.
2. Während der Keimzellbildung ereignen sich häufig auf allen Stufen der Hierarchie der genetischen Elemente Neumutationen. Diese führen zu befruchtungsunfähigen Keimzellen, zu Aborten, aber auch zu lebensuntüchtigen und invaliden Nachkommen.

Auf diese beiden Aspekte der Keimzellbildung wird in der Folge näher eingegangen.

Genetische Aspekte der Fortpflanzungsfähigkeit

Die normale Keimzellbildung setzt anatomisch normale Geschlechtsorgane voraus. In Tab. 1 sind die wichtigsten monogen vererbten Krankheiten zusammengestellt, die mit der Entwicklung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane interferieren. Die Auswirkungen der einzelnen Erbkrankheiten können besser verstanden werden, wenn man sich den normalen Ablauf der Geschlechtsbestimmung und -entwicklung vor Augen hält (s. Abb. 1).

Die embryonale Gonadenanlage wie auch die embryonalen Anlagen der inneren und äußeren Geschlechtsorgane sind für beide Geschlechter gleich. Daher kann sich die Gonadenanlage sowohl zu einem Hoden als auch zu einem Ovar differenzieren. Der scheinbar anlagenbedingten Tendenz der Entwicklung in weiblicher Richtung wirkt das sogenannte H-Y-Antigen (H=Histokompatibilität) entgegen. Diese Zelloberflächeneigenschaft wird in der Regel nur dann gefunden, wenn ein Y-Chromosom im Zellkern vorliegt (GASSER and SILVERS, 1972; WACHTEL and OHNO, 1979). Der durch das H-Y-Antigen induzierte Hoden nimmt schon am Ende des zweiten Schwangerschaftsmonates seine endokrine Funktion auf. Das von den Leydig-Zellen gebildete Testosteron fördert die Differenzierung der Wolffschen Gänge. Dabei sind mindestens fünf durch verschiedene Gene determinierte Enzyme in die Biosynthese des Testosterons aus Cholesterin involviert. Die durch Ausfall dieser Enzyme verursachten Krankheiten findet man bei einem Teil der Patienten, die an einer der vielen Formen des männlichen Pseudohermaphroditismus leiden, bei Individuen also, die ein männliches genetisches Geschlecht, aber ein weibliches oder intersexuelles äußeres Genitale haben, wobei die Derivate der Müllerschen Gänge fehlen, da deren Entwicklung durch den von den Sertoli-Zellen produzierten Anti-Müller-Faktor unterdrückt wurde.

	Erbgang
<u>Störungen der Gonadendifferenzierung</u>	
Echter Hermaphroditismus (keine Mixoploidie)	
1. 46, XX-Typ	
2. 46, XY-Typ	AR
Geschlechtsumkehrsyndrom (46,XX-Typ) (Mensch?)	
Reine Gonadendysgenese	
1. 46, XX-Typ	AR
2. 46, XY-Typ (Swyer-Syndrom); heterogen	X
Kongenitale Anorchie	AR
<u>Störungen der Differenzierung der inneren und äusseren Geschlechtsorgane</u>	
A. Männlicher Pseudohermaphroditismus (Chromosomensatz 46,XY und weibliche oder intersexuelle Geschlechtsorgane)	
1. Fehlende oder unvollständige Virilisierung	
1.1. Verminderte oder fehlende testikuläre Ansprechbarkeit von gonadotropen Hormonen	
1.1.1. familiäre hypogonadotroper Eunuchoidismus	AR
1.1.2. Kallmann-Syndrom	AR
1.2. Defekte Androgensynthese durch vererbte Enzymdefekte 6 verschiedene Enzymdefekte	AR
1.3. Abnorme Androgenwirkung	
1.3.1. Testikuläre Feminisierung mit/ohne androgenbindendes Protein X	
1.3.2. Inkomplette testikuläre Feminisierung Typ 1 (Syndrome von Lubs, Gilbert-Dreyfus, Reifenstein und Rosewater)	X
1.3.3. Inkomplette testikuläre Feminisierung Typ 2 (pseudovaginale perineoscrotale Hypospadie)	AR
2. Fehlende oder ungenügende Regression der Müllerschen Gänge	
2.1. Syndrom der persistierenden Müllerschen Gänge (Hernia uteri-Syndrom)	AR
B. Weiblicher Pseudohermaphroditismus (Chromosomensatz: 46,XX und intersexuelle Geschlechtsorgane)	
1. Virilisierung wegen Nebennierenrindenhyperplasie	
1.1. 21-Hydroxylase-Mangel	AR
1.2. 11-beta-Hydroxylase-Mangel	AR
1.3. 3-beta-Hydrosteroidhydrogenase-Mangel	AR
C. Defekte Anlage oder Ausbildung der Müllerschen resp. Wolffschen Gänge	
1. Fehlende Vagina (Rokitansky-Kuster-Hauser-Syndrom)	AR
2. Faziogenitale Dysplasie (Aarskog-Scott-Syndrom) und andere	X AR
D. Beispiele von Erbkrankheiten mit herabgesetzter Fertilität	
1. Noonan-Syndrom	AD
2. Myotonische Dystrophie (Morbus Steinert)	AD
3. Zystische Fibrose und viele andere	AR AD

AD = autosomal-dominant

AR = autosomal-rezessiv

X = X-gonosomal

Tab. 1: Monogen vererbte Leiden der Geschlechtsentwicklung.

Nicht nur eine mangelhafte Testosteron-Synthese, auch eine ungenügende Wirkung dieser Hormone hat eine unvollkommene oder fehlende Ausprägung des männlichen Phänotyps zur Folge. Bei dem als «testikuläre Feminisierung» bezeichneten Krankheitsbild fehlt z.B. ein funktionstüchtiger zytoplasmatischer Androgenrezeptor, der durch ein auf dem X-Geschlechtschromosom liegendes Gen bestimmt wird. Die «Patientinnen» weisen Hoden auf, die mit ihrer endokrinen Aktivität die Entwicklung der Müllerschen Gänge unterdrückten.

Fortpflanzungseignung

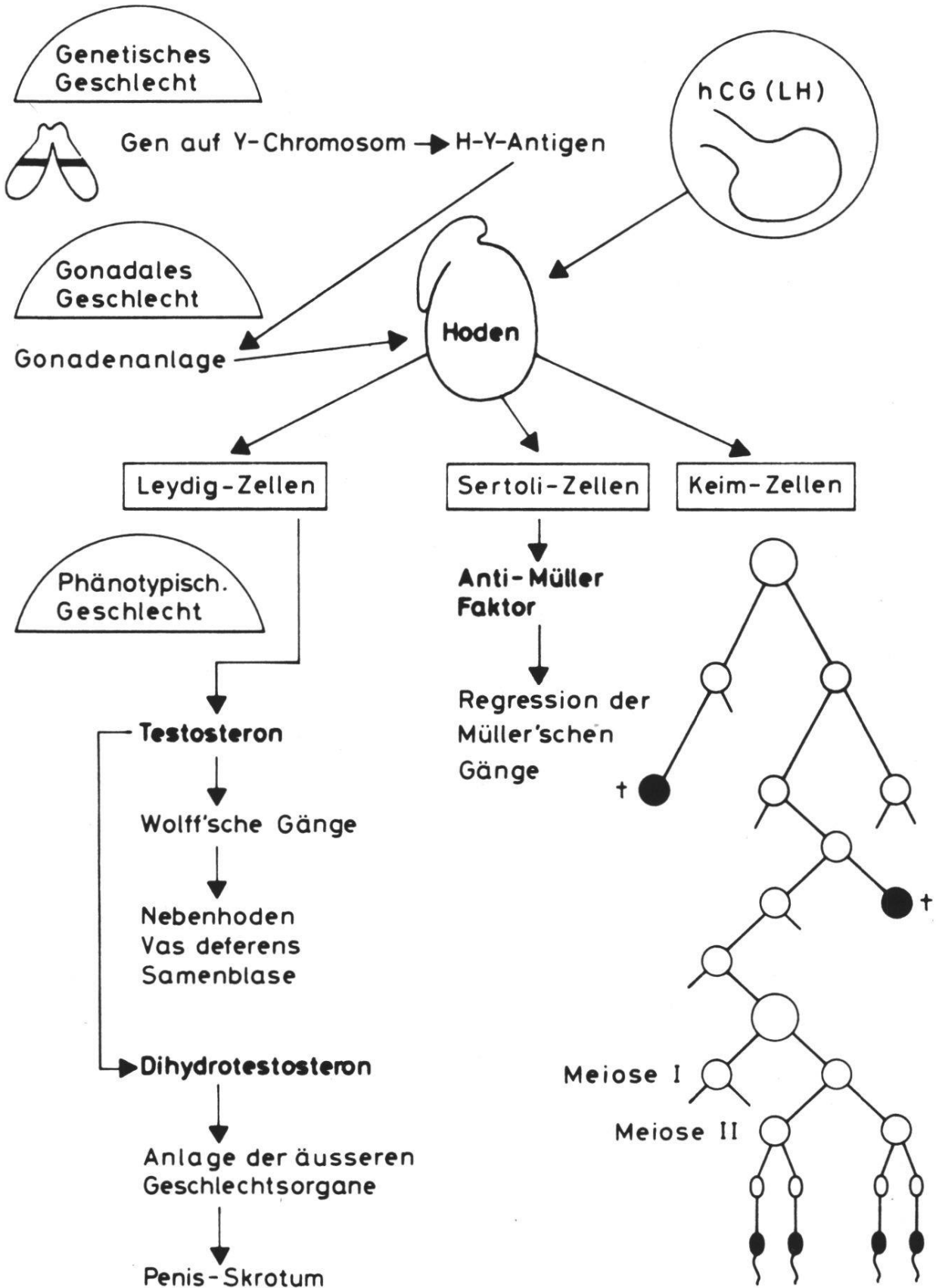


Abb. 1: Schema der männlichen Geschlechtsbestimmung und -entwicklung sowie Keimzellbildung.

Weitere genetische Formen unzureichender Androgenwirkung wurden beobachtet, die sich z.T. nur auf das Hodengewebe auswirken und dort zu einer schweren Beeinträchtigung der Spermatogenese führen (AIMAN et al., 1979).

Die Entwicklung der äußeren Geschlechtsorgane erfolgt unter dem Einfluß von Dihydrotestosteron. Die Konversion von Testosteron in Dihydrotestosteron wird durch das Enzym 5 alpha-Reduktase katalysiert. Eine ungenügende Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron führt zu einem phänotypisch unvollständig entwickelten Manne, der aber normale innere Geschlechtsorgane aufweist. Dieser genetische Defekt ist häufig bei einem Teil der Bevölkerung der Dominikanischen Republik zu beobachten (IMPERATO-MC GINLEY et al., 1974).

Genetische Defekte spielen bei der geschlechtlichen Fehlentwicklung genetisch weiblicher Individuen eine geringe Rolle. Eine embryonale Vermännlichung chromosomal und gonadal weiblicher Individuen wird durch Enzymdefekte in der Cortisol-Synthese verursacht. Diese Leiden sind unter dem klinischen Begriff «adrenogenitales Syndrom» bekannt und durch einen relativen oder absoluten Cortisolmangel gekennzeichnet. Durch die ACTH-kontrollierte Rückkoppelung kommt es zu einer gesteigerten Steroid-Synthese, wobei auch Androgene vermehrt anfallen.

Verschiedene mutierte Erbfaktoren, aber auch Chromosomenaberrationen führen zu einer abnormen Anlage aller oder einzelner Geschlechtsorgane. In der ärztlichen Praxis ist es wichtig, die genetisch determinierten Anlagedefekte von den eben beschriebenen hormonal bedingten Differenzierungsstörungen zu unterscheiden. Anlagedefekte treten selten isoliert, häufig im Rahmen von komplexen Mißbildungssyndromen oder pleiotropen monogenen Erbkrankheiten auf. In diesem Zusammenhang muß vielleicht noch darauf hingewiesen werden, daß verschiedenste Erbkrankheiten in dem Sinne zu Fortpflanzungsunfähigkeit führen, daß die betroffenen Patienten vor Erreichen der Pubertät sterben oder auch wegen ihrer Behinderung keinen Partner finden (s. Tab. 2).

Erbkrankheiten oder Chromosomenanomalien, die zu einer falschen oder unvollständigen Geschlechtsentwicklung führen, werden in der Regel zum Zeitpunkt der Geburt oder mindestens während der Pubertät entdeckt.

Immer noch wenig weiß man über die genetische Regulation der eigentlichen Keimzellbildung. Durch die Präsenz von Erbfaktoren, die die menschliche Keimzellbildung steuern, muß man aufgrund von entsprechenden Beobachtungen beim Tier schließen (REAME and HAFEZ, 1975). Solche genetisch determinierte Defekte könnten z.B. bei Patienten vorliegen, die an einer Azoospermie oder schweren Oligospermie leiden, also keine oder nur wenige Keimzellen produzieren, aber körperlich gesund sind.

Die Keimzellbildung ist auf zellbiologischer Ebene ein ausgesprochen komplexes Geschehen. In ihrem Verlauf finden die Meioseteilungen statt, in deren ersten Prophase sich die Chromosomen paaren und Segmente austauschen. Komplex sind aber auch die Vorgänge, die nach Abschluß der Meioseteilungen zu befruchtungsfähigen Gameten führen. Beim männlichen Geschlecht müssen sich Zellen mit einer Eigenbewegung entwickeln. Für alle diese Vorgänge werden Genprodukte benötigt, deren Ausfall zu einer Beeinträchtigung des normalen Ablaufes führt.

Die offensichtliche Wissenslücke über die genetische Steuerung der Gametogenese kann aber durch eine sorgfältige interdisziplinäre Abklärung von infertilen Patienten, die der gleichen Familie angehören, geschlossen werden. Bei Infertilität bei Geschwistern oder nahen Verwandten muß an eine genetische Ursache gedacht werden (MÜLLER, 1980).

Letal (meist intrauterin)

Polyplloidien
Autosomale Monosomien
Autosomale Trisomien
Nicht balancierte strukturelle Aberrationen

Lebenstüchtig, aber steril

45,X
47,XXY
X-Autosom-Translokationen
Y-Autosom-Translokationen
Einige autosomale Translokationen
47,XY,+21

Lebenstüchtig, semi-steril

Balancierte Chromosomentranslokationen
(47,XX,+21)

Lebenstüchtig, fertil

47,XXX
47,XYY

Tab. 2: Lebenstüchtigkeit und Fortpflanzungseignung von Trägern von Chromosomenaberrationen.

Neumutationen während der menschlichen Keimzellbildung

In Tab. 3 ist das Vorkommen von Erbkrankheiten festgehalten, wie sie zum Zeitpunkt der Geburt festgestellt werden können. Sie wären deutlich seltener, wenn nicht immer wieder während der Keimzellbildung Neumutationen entstehen würden. Dies gilt in besonderem Maße für die durch Chromosomenaberrationen induzierten Leiden.

Chromosomenaberrationen findet man etwa bei jedem 200. Neugeborenen (s. Tab. 3). Die bei der Geburt erkennbaren Chromosomenaberrationen repräsentieren nur die Spitze eines Eisberges, weil die meisten Abnormalitäten im Chromosomensatz nicht mit einer

1. Chromosomenaberrationen		0.55%
davon: - Gonosomen	0.20%	
- Autosomen	0.35%	
- numerische	0.32%	
- strukturelle	0.22%	
2. Monogen vererbte Krankheiten		0.36%
davon: - autosomal-dominant	0.06%	
- autosomal-rezessive	0.25%	
- X-gonosomal	0.05%	
3. Multifaktoriell verursachte Krankheiten		>1.65
davon: - Missbildungen	1.65%	
- Krankheiten wie Diabetes oder endogene Geistes- krankheiten		?

Tab. 3: Häufigkeit von Erbkrankheiten bei unausgelesenen Neugeborenen (Richtzahlen).

normalem interuterinen Entwicklung vereinbar sind. Ihre Träger werden schon früh in der Schwangerschaft eliminiert. 40–50% der faßbaren Spontanaborte weisen Chromosomenaberrationen auf. Die Häufigkeit von Chromosomanomalien in menschlichen Zygoten kann nur geschätzt werden. Je nach Ausgangsmaterial und angewandter Berechnungsmethode werden zwischen 10% und 50% chromosomal abnorme befruchtete Eizellen vermutet. Somit geht im Zeitraum zwischen Empfängnis und Geburt mehr menschliches Leben zugrunde als in den folgendem sechs Lebensjahrzehnten (GASSER and SILVERS, 1972; KAJII et al., 1980; MÜLLER, 1981).

Um Angaben über die Häufigkeit von chromosomal abnormen Keimzellen zu gewinnen, haben wir Spermatogonien und Spermatozyten I und II zytogenetisch analysiert. Die Ergebnisse dieser Erhebung sind in Tab. 4 zusammengestellt. Wie aus dieser Zusammenstellung hervorgeht, fanden wir in unserer Studie einen großen Anteil von chromosomal

	Anzahl analysierte Teilungsfiguren	davon * sicher normal	davon ** wahrscheinlich normal	Anteil (%) normal
Spermatogonien	57	20	2	38.6%
Spermatozyten I	448	193	22	48.0%
Spermatozyten II	123	65	3	55.3%

* Einstimmiges Urteil von 3 erfahrenen Untersuchern

** Beurteilung etwas erschwert

Tab. 4: Chromosomal normale Teilungsfiguren von Spermatogonien und Spermatozyten I und II bei 80 Varikozele-Patienten.

abnormen Keimzellen. Bei der Beurteilung unserer Daten muß aber festgehalten werden, daß die Keimzellen nicht von völlig normalen Männern, sondern von Patienten mit einer Varikozele stammten. Vergleichbare Resultate über die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen in Eizellen liegen nicht vor, da es aus naheliegenden Gründen sehr schwierig ist, menschliche Eizellen in genügender Zahl zu gewinnen und zytogenetisch zu untersuchen. Strukturelle Chromosomenaberrationen wie balancierte Translokationen stammen gelegentlich von einem Elternteil; Trisomien und Monosomien entstehen aber praktisch ausschließlich durch «non-disjunction» einzelner Chromosomen während der Meiose. Dieser Segregationsfehler führt zu chromosomal nicht balancierten Keimzellen. Mittels chromosomalem Marker konnte gezeigt werden, daß z.B. beim Down-Syndrom (Trisomie 21) sich der Teilungsfehler am häufigsten während der ersten meiotischen Teilung der Oozyte ereignet (MIKKELSEN et al., 1980).

Seit «non-disjunction» durch Bridges 1916 entdeckt wurde, machte man zahlreiche Faktoren für dieses Fehlverhalten der Chromosomen verantwortlich. So wurde nachgewiesen, daß gewisse Viren, aber auch Röntgenstrahlen und chemische Stoffe die falsche Aufteilung der Chromosomen induzieren können. Bei der Fruchtfliege und beim Mais ist schon seit Jahren bekannt, daß auch Erbfaktoren «non-disjunction» verursachen können (BAKER et al., 1970). Warum sollten diesbezüglich nicht auch beim Menschen genetische Faktoren mit im Spiele sein?

Um die Einflüsse auf die Chromosomenaufteilung während der Meiose besser verfolgen zu können, entwickeln wir im eigenen Labor z.Z. ein Testsystem, bei dem menschliches Hoden- und Ovargewebe in die immuntolerante nackte Maus transplantiert wird. In diesem Tier dann können die menschlichen Keimzellen definierten Einflüssen ausgesetzt werden.

Manche Neumutationen auf der Stufe der Gene treten mit steigendem Alter des Vaters häufiger auf, was in gewissem Maße ein Gegenstück zu der Bedeutung des steigenden Alters der Mutter für das Auftreten von Trisomien, speziell Trisomie 21, darstellt (VOGEL and RATHENBERG, 1975). Diese Unterschiede können z.T. durch den unterschiedlichen Ablauf der Gametogenese erklärt werden (Abb. 2).

Genneumutationen entstehen häufig während der DNS-Replikation. Mit zunehmendem Alter des Mannes nimmt die Zahl der Teilungen zu, die eine spezifische Keimzelle durchlaufen mußte. Während sich eine einzelne Keimzelle bis zur Pubertät etwa dreißig Mal teilte, durchläuft sie bis zum 25. Lebensjahr etwa 380 Teilungen, worauf bis zum 35. Altersjahr nochmals 260 Teilungen folgen müssen. Die zeitliche Sequenz der Gametogenese im weiblichen Geschlecht unterscheidet sich grundlegend. Im Ovar erreichen die meisten Keimzellen vor der Geburt die erste meiotische Prophase. Oogonien können zu diesem Zeitpunkt nicht mehr gefunden werden. Vor der Ovulation nehmen dann einzelne Oozyten die Meiose wieder auf und erreichen die Metaphase II. Die Meiose läuft vollständig ab, sobald ein Spermienkopf in die Eizelle eingetreten ist. Das lange Verharren der Eizellen in der ersten Prophase könnte für das häufige Entstehen von Teilungsfehlern in diesem Abschnitt der Meiose verantwortlich sein.

Untersuchungen im eigenen Labor an weiblichen Keimzellen des Menschen und der Maus haben gezeigt, daß zahlreiche Oozyten I im juvenilen Alter in situ die Meiose wieder aufnehmen, ohne überhaupt eine Chance zu haben, befruchtet zu werden (v. WEYMARN et al., 1980). Die Gründe dieser Fehlregulation im Ablauf der Oogenese sind nicht bekannt. Sie sind aber eine Mitursache der augenfälligen Degeneration von Eizellen im Verlaufe des

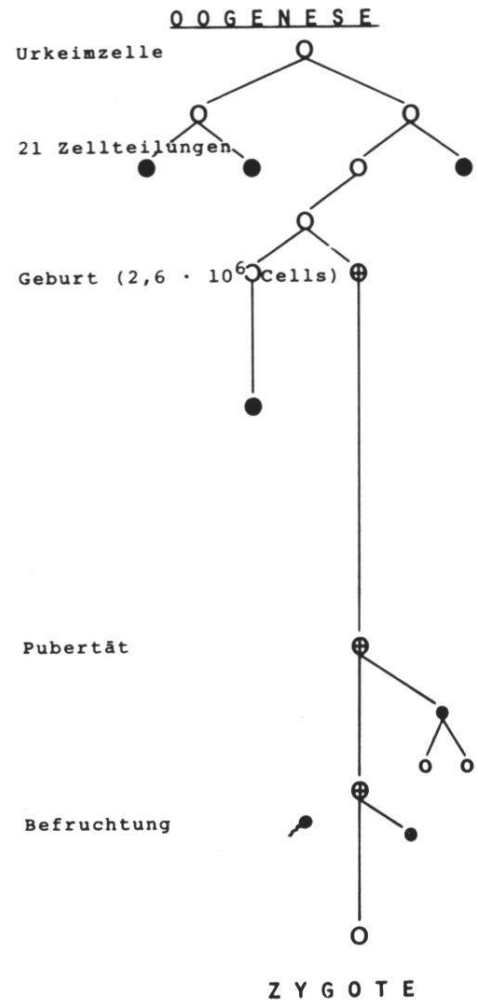
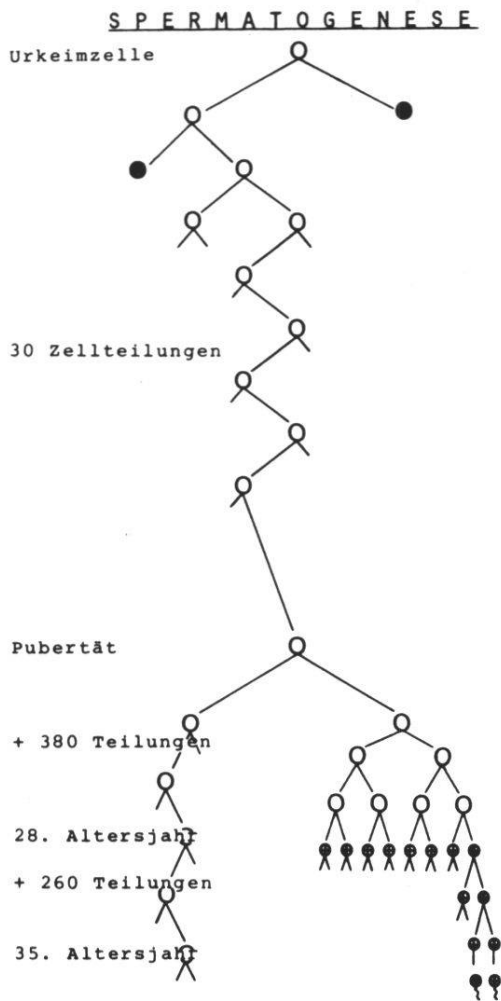


Abb. 2: Ablauf der männlichen und weiblichen Keimzellbildung.

Lebens. Im fetalen Ovar können zum Zeitpunkt der Geburt etwa 2 Mio Oozyten gefunden werden. Zum Zeitpunkt der Geschlechtsreife sind in einem weiblichen Ovar noch etwa 300000 Eizellen vorhanden. Davon ovuliert eine Frau etwa 300–400 während der fortpflanzungsfähigen Lebensphase.

Es war das Ziel dieser kurzen Übersicht zu zeigen, daß in den letzten Jahren große Fortschritte im Verständnis der genetischen Mechanismen der Geschlechtsbestimmung und -entwicklung beim Säuger und Menschen gemacht wurden und daß die systematische Untersuchung von Patienten mit abnormer Sexualentwicklung einen wesentlichen Beitrag für die Grundlagenforschung lieferte.

Unvollständig ist unser Wissen immer noch über die genetische Regulation der Keimzellbildung. Eine sorgfältige Familienanamnese und interdisziplinäre Abklärung bei Infertilität würde dazu beitragen, auch diese offensichtliche Wissenslücke etwas zu schließen.

Neumutationen entstehen häufig im Verlaufe der Keimzellbildung. Die dafür verantwortlichen Ursachen sind noch schlecht bekannt. Ihre Erfassung wird eines der wichtigsten Forschungsziele der Humangenetik bleiben.

Literatur

- AIMAN, J., GRIFFIN, J. E., GAZAK, J. M., WILSON, J. D., and MAC DONALD, P. C.: Androgen insensitivity as a cause of infertility in otherwise normal men. *New Engl. J. Med.* **300**, 181–186 (1979).
- BAKER, B. S., CARPENTER, A. T. C., ESPOSITO, R. E., and SANDLER, L.: The genetic control of meiosis. *Ann. Rev. Genet.* **10**, 53–134 (1970).
- GASSER, D. L., and SILVERS, W. K.: Genetics and immunology of sex-linked antigens. *Adv. Immunol.* **15**, 215–247 (1972).
- IMPERATO-MCGINLEY, J., GUERRERO, L., GAUTIER, T., and PETERSON, R. E.: Steroid alpha-reductase deficiency in men: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* **186**, 1213–1215 (1974).
- KAJII, T., FERRIER, A., NIIKAWA, N., TAKAHARA, H., OHAMA, K., and AVIRACHAN, S.: Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet.* **55**, 87–98 (1980).
- MIKKELSEN, M., POULSEN, H., GRINSTED, J., and LANGE, A.: Non-disjunction in trisomy 21. Study of chromosomal heteromorphisms in 110 families. *Ann. Hum. Genet.* **44**, 17–28 (1980).
- MÜLLER, HJ.: Genetische Aspekte der menschlichen Infertilität. *Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS)* **68**, 1702–1709 (1980).
- –: Medizinische Genetik. In: *ROCOM Editiones «Roche»*, 45–46: Basel 1981.
- REAME, N. F., and HAFEZ, E. S. H.: Hereditary defects affecting fertility. *New Engl. J. Med.* **292**, 675 (1975).
- VOGEL, F., and RATHENBERG, R.: Spontaneous mutation in man. In: HARRIS, H., and HIRSCHKORN, K. (Eds.): *Advances in human genetics* **5**, 223–318. Plenum Press: New York and London 1975.
- WACHTEL, S. S., and OHNO, S.: The immunogenetics of sexual development. *Prog. Med. Genet.* **3**, 109–142 (1979).
- WEYMARN, N.v., GUGGENHEIM, R., and MÜLLER, HJ.: Cytogenetic investigations on development and degeneration of oocytes from juvenile mice. *Anat. Embryol.* **161**, 9–18 (1980).

Weitere Literaturangaben können gefunden werden in: MCKUSIK, V. A.: *Mendelian inheritance in men. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive and X-linked phenotypes*, 5th edition. The John Hopkins University Press: Baltimore and London 1978.

Nachtrag während der Drucklegung: Neue genetische Untersuchungen lassen annehmen, daß die Differenzierung des Hodens aus der Gonadenanlage durch eine Interaktion von Erbfaktoren auf den Autosomen und den Geschlechtschromosomen gesteuert wird und somit der erste Schritt in der männlichen Geschlechtsentwicklung nicht so einfach ist, wie man es sich noch vor kurzem vorstellte (SIMPSON, E.: Sex reversal and sex determination. *Nature* **300**, 404–406 [1982]).