Cystische Fibrose und Kinderwunsch

Abklärung und Möglichkeiten

Von Dr. Andreas Lunacek, und Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas
Abteilung für Urologie, Hanusch Krankenhaus

Cystische Fibrose stellt in Europa eine der häufigsten autosomal - rezessiven Erbkrankheiten dar. Noch vor Jahren hat dieses Erkrankungsbild hauptsächlich die Pädiatrie betroffen, jedoch aufgrund neuer und verbesserter Therapiemöglichkeiten haben Betroffene eine wesentlich bessere Lebenserwartung. Damit wurde auch das Thema Kinderwunsch und Fertilität bei Mukoviszidosepatienten ein Thema im Rahmen der urologisch-andrologischen Beratung. Untersuchungen zufolge haben 78% betroffener Männer einen Kinderwunsch, trotz der Schwere Ihrer Erkrankung und bekannten Vererbbarkeit.

Neben dem abnorm viskösen Bronchialschleim, der damit verbundenen Einschränkung der Lungenfunktion, der daraus folgenden Rechtsherzbelastung und Pankreasinsuffizienz (eingeschränkte Funktion der Bauchspeicheldrüse) ist bei mehr als 95% eine sogenannte obstruktive Azoospermie zu finden.

Bei der obstruktiven Azoospermie (= Fehlen von Samenzellen im Ejakulat) kann die Ursache eine Verstopfung / Verklebung der Samenleiter (Atresie) sein, oder aber das beidseitige Fehlen (Aplasie) der Samenleitern. Das alleinige Fehlen beider Samenleiter kann auch bei Männern ohne Cystischer Fibrose auftreten und wird auch als kongenitale bilaterale Aplasie der Vasa deferentia (CBAVD) bezeichnet. Dies ist eine Minimalform der CF (bis 6% die Ursache für eine Verschlußazoospermie).

Diagnostik

Die Abklärung eines Kinderwunsches beim Urologen sollte neben einem ausführlichen Gespräch auch eine Ultraschalluntersuchung von Nieren (kann im Falle von CF bis zu 20% eine Anomalie aufweisen), Blase, Prostata, sowie Hoden und Nebenhoden beinhalten. Bei der manuellen Untersuchung fällt in der Regel bereits das Fehlen der Samenleiter auf.

Das Hodengewebe selbst ist bei CF-Männern in der Regel vollständig normal, das heißt die Samenzellbildung ist vollständig unauffällig, die Samenzellen können dem Ejakulat jedoch nicht beigemengt werden. Die Größe der Hoden im Ultraschall weist meist normale Volumina (20-25ml) auf.

Neben dem Fehlen der Samenleiter sowie Anomalien bis Fehlen der Nieren können auch die Samenblasen nicht oder nur sehr klein ausgebildet sein. Wie in der normalen Fertilitätsabklärung muss zumindest ein Spermiogramm (= Untersuchung des Ejakulates) durchgeführt und ein Hormonstatus erhoben werden (Blutuntersuchung). Im Falle einer Mukoviszidose findet man im Spermiogramm eine Azoospermie (= Fehlen von Spermien im Ejakulat), verringertes Ejakulatvolumen. Da die testikuläre Funktion und die Samenzellbildung zumeist normal sind, sind auch die Sexualhormone LH (luteinisierendes Hormon), FSH (follikelstimulierendes Hormon) und Testosteron normal.

Bei jedem Verdacht auf CF oder dem Fehlen von einem oder beiden Samenleitern ist eine genetische Untersuchung unbedingt erforderlich.

Genetik

Grundsätzlich wird eine Veränderung des CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) Gens untersucht, wobei in Mitteleuropa ca. 70% der Mutationen das F508 Allel (= mögliche Ausprägung einer genetischen Information) aufweisen. Mittlerweile sind über 1200 Mutationen bekannt, die bei Cystischer Fibrose auftreten können. Das Vollbild der CF wird zumeist beim Vorliegen einer homozygoten Mutation im F508 beobachtet. Es kommen aber auch andere Mutationstypen vor, die begrenzte Korrelationen zwischen dem Phänotyp (= Erscheinungsbild) und der Art der im CFTR Gen vorliegenden Mutation aufweisen.

Dr. Lunacek

Da die Erkrankung einem autosomal-rezessiven Erbgang folgt, kann sich die Erkrankung bei Kindern nur manifestieren, wenn die Partnerin auch an CF erkrankt oder aber heterozygot ist (Trägerin des Erbmerkmals). Die Wahrscheinlichkeit, Träger eines mutierten CFTR Gens zu sein, liegt bei Frauen in Mitteleuropa bei ca. 4-5%. Daher sollte auf alle Fälle die Partnerin eines CF Patienten auch einer Mutationsanalyse des CFTR Gens unterzogen werden. Ist die Untersuchung negativ und liegt auch innerhalb der Familie keine CF vor, so minimiert sich das Restrisiko. Bei positivem Ergebnis besteht jedoch ein bis zu 50% iges Risiko der Vererbung für CF. Diese Risikozahlen sind an Deutschland und dort stämmige Familien adaptiert.

Es empfiehlt sich auf alle Fälle, wenn einer der Partner an CF erkrankt ist, eine humangenetische Abklärung und Beratung beider Partner durchzuführen, bevor an eine reproduktionsmedizinische Behandlung gedacht wird. Bei 4-5% der infertilen Männer und 6-7% der Frauen, die sich einer assistierten Reproduktionsbehandlung unterziehen wollen, werden chromosomale Veränderungen bezüglich Anzahl oder Struktur gefunden.

Das Paar, das den Kinderwunsch geäußert hat, muss auf alle Fälle über diese Möglichkeiten aufgeklärt werden, da das Risiko der Vererbung erhöht ist.

Behandlung und Möglichkeiten

Da bei CF-Patienten mit Azoospermie bei Mukoviszidose eine chirurgische Rekonstruktion der Samenwege nicht möglich ist, stellt die assistierte Reproduktionsbehandlung die einzige Möglichkeit dar, Männern den Wunsch einer Nachkommenschaft mit eigenen Samenzellen zu erfüllen. Da die Hodenfunktion in der Regel bei Männern mit CF vollständig normal ist, können problemlos Spermien aus dem Nebenhoden oder direkt aus dem Hoden gewonnen werden. Diese Verfahren werden in der Regel immer mit der sog. ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) verbunden sein. Hierbei wird eine Samenzelle direkt in eine Eizelle injiziert. Aufgrund der zumeist normalen Hodenfunktion lassen sich genügend Spermien gewinnen, die in der Regel auch kryokonserviert werden können. Somit können Spermien für mehrere künstliche Befruchtungsversuche gewonnen werden. Alternativ zur operativen Gewinnung von Samenzellen sollte auch die Möglichkeit der Adoption bzw. sog. Donor-Insemination (Spender Befruchtung) besprochen werden (Abb.1).

Ist eine reproduktionsmedizinische Behandlung von CF Betroffenen erfolgreich, so sind die Kinder obligate Träger einer CFTR Mutation, weshalb eine umfassende Beratung vor den reproduktionsmedizinischen Maßnahmen sehr wichtig ist.

Kinder mit einer durch CFTR Mutation verursachten Mukoviszidose kommen in der Regel verspätet in die Pubertät. Wie sich die Krankheit jedoch entwickelt, ob es zu einer leichten oder schweren Ausprägung der Erkrankung kommt, kann im Vorfeld nicht abgeschätzt bzw. berechnet werden. Aufgrund dessen ist es für das Paar mit Kinderwunsch bei bekannter Mukoviszidose von weitreichender Bedeutung, sich dementsprechend ab- und aufklären zu lassen.

Literatur beim Verfasser

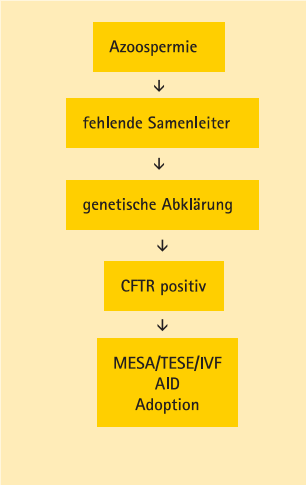

Abb. 1: Abklärungsalgorithmus bei Azoospermie