

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. A. von Gontard

Ausscheidungsstörungen bei Personen mit Fragilem-X- und Prader-Willi-Syndrom

Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2013

vorgelegt von: Aline Piro-Hussong
geb. am 04.10.1982 in St. Ingbert

Meinem Vater

ZUSAMMENFASSUNG

Ausscheidungsstörungen zählen zu den häufig vorkommenden Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: 10% der 7-Jährigen nässen nachts ein, 2-3% zeigen ein Einnässen tags, 1-3% weisen eine Enkopresis auf. Studien zum Vorkommen von Ausscheidungsproblemen bei Personen mit intellektueller Beeinträchtigung - insbesondere bei genetischen Syndromen - existieren kaum. In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorkommen von Ausscheidungsstörungen bei Fragilem-X-(FXS) und Prader-Willi-Syndrom (PWS) in einer großen Stichprobe untersucht. Beide genetischen Syndrome zeichnen sich durch eine Intelligenzminderung sowie durch typische Verhaltensauffälligkeiten aus. Erwartet wurden erhöhte Raten an Ausscheidungsproblemen im Vergleich zur Normalbevölkerung, Unterschiede im Syndrom- und Geschlechtervergleich sowie Assoziationen mit Verhaltensauffälligkeiten.

Insgesamt wurden 357 Personen mit Fragilem-X- oder Prader-Willi-Syndrom über deutsche Interessengemeinschaften rekrutiert. Zur Erfassung der Symptome wurden ein Fragebogen zu Ausscheidungsstörungen sowie ein Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten (CBCL oder YABCL) ausgegeben, welche von Eltern oder Betreuenden ausgefüllt wurden. Die Stichprobe enthielt 191 Personen mit PWS (54,5% männlich) mit einem mittleren Alter von 20,0 Jahren sowie 166 Personen mit FXS (92,2% männlich) mit einem mittleren Alter von 15,4 Jahren. FXS-Personen waren signifikant häufiger von Ausscheidungsstörungen betroffen als PWS-Probanden: 29,3% der PWS-Personen und 48,8% der FXS-Betroffenen hatten mindestens eine Ausscheidungsstörung. Weiterhin wiesen FXS-Personen häufiger ein Einnässen tags (29,5% vs. 12,0%) wie auch ein Einkoten (28,9% vs. 12,6%) auf. Die Raten bzgl. des nächtlichen Einnässens verhielten sich in beiden Gruppen ähnlich (22,0% bei PWS vs. 28,9% bei FXS).

Kinder mit FXS und PWS zeigten ähnliche Raten an Verhaltensauffälligkeiten (59,3% vs. 59,4%). Junge Erwachsene mit PWS wiesen häufiger Verhaltensprobleme im klinischen Bereich auf (70,8% vs. 48,3%). Nur beim Fragilen-X-Syndrom waren Inkontinenz und Probleme im Verhaltensbereich signifikant miteinander verknüpft, nicht aber beim Prader-Willi-Syndrom.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass nächtliches Einnässen, Einnässen am Tage und Einkoten sehr häufig bei Personen mit FXS und PWS vorkommen und bei Fragilem-X-Syndrom mit anderen Symptomen auf Verhaltensebene assoziiert sind. Obwohl effektive Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sind, persistieren diese Ausscheidungsstörungen bis ins Erwachsenenalter. Frühe Diagnosestellung und Therapie sind empfehlenswert.

ABSTRACT

Elimination disorders are common in typically developing children: 10% of 7 year olds wet at night, 2-3% during daytime and 1-3% soil. Only few studies have addressed elimination disorders in persons with intellectual disability – and even fewer studies in those with genetic syndromes. In the thesis at hand, the rates of elimination disorders in persons with Fragile-X (FXS) and Prader-Willi syndromes (PWS) were investigated in a large sample. Both syndromes are characterized by mental retardation and a typical behavioural phenotype. It was hypothesized that rates of elimination disorders would be increased compared to the normative population and that there would exist gender and syndrome specific differences, associated with behavioral symptoms.

357 persons with PWS or FXS were recruited through German parent self-help groups. Questionnaires regarding elimination symptoms, as well as the Child Behavior Checklist (CBCL) or the Young Adult Behavior Checklist (YABCL) were filled out by parents or caregivers. The sample included 191 persons with PWS (54.5% male) with a mean age of 20.0 years, as well as 166 persons with FXS (92.2% male) with a mean age of 15.4 years.

Persons with FXS were significantly more often affected by elimination disorders than persons with PWS: 29.3% of subjects with PWS and 48.8% of persons with FXS had at least one elimination disorder. Furthermore, study participants with FXS also had more often diurnal incontinence (DI) (29.5% vs. 12.0%) and fecal incontinence (FI) (28.9% vs. 12.6%). Rates of nocturnal enuresis (NE) were similar in both groups (22.0% in PWS vs. 28.9% in FXS).

Children with FXS and PWS had similar rates of behavioral symptoms (59.4% vs. 59.3%). Young adults with PWS had more behavioral symptoms in the clinical range (70.8% vs. 48.3%). Incontinence and behavioral symptoms were significantly associated in persons with FXS, but not with PWS.

In summary, NE, DI and FI are very common in patients with FXS and PWS and are associated with other behavioral symptoms in persons with FXS. They persist into adulthood – even though effective modes of therapy are available. Early assessment and treatment are recommended.

INHALTSVERZEICHNIS

1. ALLGEMEINE EINFÜHRUNG	11
2. EINLEITUNG	13
2.1. Ausscheidungsstörungen	13
2.1.1. Einnässen	13
Klassifikation und Einteilung.....	13
Diagnostik.....	14
2.1.2. Enuresis nocturna (Nächtliches Einnässen).....	15
Definition	15
Ätiologie.....	16
Epidemiologie und Prävalenz	17
Komorbiditäten und Psychopathologie.....	18
Therapie und Verlauf.....	19
2.1.3. Funktionelle Harninkontinenz (Einnässen tags).....	21
Definition	22
Ätiologie.....	23
Epidemiologie und Prävalenz	24
Komorbiditäten und Psychopathologie.....	24
Therapie und Verlauf.....	26
2.1.4. Enkopresis (Einkoten).....	28
Klassifikation.....	28
Definition	30
Ätiologie.....	31
Epidemiologie und Prävalenz	34
Komorbiditäten, Psychopathologie und somatische Differenzialdiagnosen	34
Diagnostik.....	37
Therapie und Verlauf.....	38
2.2. Genetische Syndrome	41
2.2.1. Fragiles-X-Syndrom	41
Definition, Genetik und Prävalenz.....	41
Diagnostik.....	42
Klinik	43
Neuropathologie und Bildgebung	47
Therapiemöglichkeiten	47
2.2.2. Prader-Willi-Syndrom	48
Definition, Genetik und Prävalenz.....	48
Diagnostik.....	50
Klinik	50

Neuropathologie und Bildgebung	53
Therapiemöglichkeiten	54
2.3. Ausscheidungsstörungen und Fragiles-X- bzw. Prader-Willi-Syndrom	55
2.3.1. Stand der Forschung	55
2.3.2. Studienziel	58
3. METHODIK	59
3.1. Stichprobe und Versuchsablauf	59
3.2. Rücklauf	59
3.3. Fragebögen	60
3.4. Statistische Auswertung	63
4. ERGEBNISSE	65
4.1. Allgemeiner Teil	65
4.2. Gerichtete Hypothesen und explorative Fragestellungen	67
4.3. Enuresis-/Enkopresisfragebogen	76
4.4. Verhaltensauffälligkeiten nach CBCL/YABCL	84
4.5. Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten	88
5. DISKUSSION	91
5.1. Allgemeiner Teil	91
5.2. Gerichtete Hypothesen und explorative Fragestellungen	92
5.3. Enuresis-/Enkopresisfragebogen	97
5.4. Verhaltensauffälligkeiten nach CBCL/YABCL	100
5.5. Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten	102
5.6. Stärken und Schwächen der Studie, Ausblick	103
PUBLIKATION UND VORTRÄGE	105
DANKSAGUNG	107
ANHANG	109
LITERATURVERZEICHNIS	117

1. Allgemeine Einführung

Enuresis nocturna, funktionelle Harninkontinenz und Enkopresis gehören zu häufigen gesundheitlichen Problemen, v.a. im Kindesalter. Diese Symptomatiken sind meist mit hohem Leidensdruck und Schamgefühlen besetzt und werden trotz dem Vorhandensein wirksamer Therapiemöglichkeiten oftmals nicht adäquat behandelt. Das Vorkommen dieser Störungsbilder wurde in der vorliegenden Studie bei Personen mit Fragilem-X- und Prader-Willi-Syndrom studiert. So wurden zwei Gruppen von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen untersucht, welche aufgrund ihrer genetischen Störung eine unterschiedlich stark ausgeprägte Intelligenzminderung und weitere für ihr Syndrom typische Auffälligkeiten aufweisen. Die Daten, welche über Fragebögen gewonnen wurden, sollen über das Vorkommen von Ausscheidungsstörungen und evtl. zusätzlich vorhandener psychopathologischer Auffälligkeiten bei dem untersuchten Patientenkollektiv informieren und auf effektive Therapiemöglichkeiten aufmerksam machen. Auf diese Weise können Ausscheidungsstörungen früher erkannt, behandelt und möglicherweise weiter enttabuisiert werden. Gerade für Personen mit Behinderung, welche bereits viele Hürden im Alltag nehmen müssen, kann die Bewältigung einer Ausscheidungsproblematik zu einer größeren Selbständigkeit und Lebensqualität verhelfen. Nicht zuletzt werden Eltern und Betreuende durch einen reduzierten Pflegeaufwand entlastet.

2. Einleitung

2.1. Ausscheidungsstörungen

2.1.1. Einnässen

Klassifikation und Einteilung

Das Einnässen als Ausscheidungsstörung wird in der *ICD-10*- und der *DSM-IV-Klassifikation*^{1,2} als Enuresis bezeichnet. Nach ICD-10 stellt sie das unwillkürliche³ Einnässen ab einem Alter von 5 Jahren dar (DSM-IV: American Psychiatric Association (APA), 1994; klinische Kriterien der ICD-10: Dilling et al., 1991, Remschmidt et al., 2001; ICD-Forschungskriterien: WHO⁴, 1993). Diese Altersgrenze ist sinnvoll und anerkannt, da über 20% der 4-jährigen Kinder noch einnässen (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Nach den DSM-IV-Kriterien wird auch ein willkürlicher Urinabgang ab dem Alter von 5 Jahren als Enuresis bezeichnet. Bei beiden Klassifikationsschemata müssen organische Erkrankungen im Vorfeld ausgeschlossen werden.

Generell wird eine Unterscheidung in nocturna, diurna und nocturna et diurna vorgenommen, wobei der Begriff „Enuresis diurna“ obsolet ist und vermieden werden sollte (von Gontard, 2011). Primäres und sekundäres Einnässen werden nur grob in ‚noch nie trocken‘ und ‚bereits trockenes Intervall vorhanden‘ unterschieden. Sinnvoll ist hier jedoch eine Unterscheidung nach dem längsten trockenen Intervall vorzunehmen (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Nach Järvelin et al. (1988) wird die Bezeichnung sekundäre Enuresis demnach üblicherweise für ein Einnässen nach einem trockenen Intervall von mindestens 6 Monaten gewählt. Nach dieser zurzeit am häufigsten verwendeten Definition (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) wird also eine Enuresis, die nach weniger als 6 Monaten Trockenheit auftritt als primär bezeichnet. Ein Einnässen kann nach der DSM-IV-Klassifikation und den WHO-Forschungskriterien erst diagnostiziert werden, wenn die Symptomatik über 3 konsekutive Monate hinweg andauert. Bezüglich der Häufigkeit wird nach ICD-10 Forschungskriterien ein Einnässen von 2-mal im Monat bei Kindern unter 7 Jahren und bei Kindern über 7 Jahren von 1-mal im Monat gefordert. Nach DSM-IV wird eine Mindesthäufigkeit des Einnässens von 2-mal in der Woche oder eine deutliche Einschränkung in verschiedenen Lebensbereichen angegeben.

Olbing (1993) unterscheidet zwischen Enuresis und Harninkontinenz. Er bezeichnet die Enuresis als "jede normale, zumindest weitgehend vollständige Blasenentleerung am falschen Platz zur falschen Zeit von einem bestimmten Alter an". Unter die Gruppe der Enuresis fallen fast alle For-

¹ ICD-10: International Classification of Diseases, 10th Revision

² DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition

³ bei ICD-Forschungskriterien auch das willkürliche Einnässen

⁴ WHO: World Health Organization

men des nächtlichen Einnässens. Eine Enuresis am Tage ist selten (Hjälmas 1992a und b; von Gontard & Lehmkuhl 1997). Olbing (1993) definiert die Harninkontinenz als "jede Form von ungewolltem Harnabgang, der nicht durch normale Blasenentleerung zustande kommt. Eine Harninkontinenz ist Folge entweder einer strukturellen Anomalie oder einer neurogenen, psychogenen oder funktionellen Störung von Detrusor- und Sphinkterapparat". Hier wurde also eine Unterscheidung der Harninkontinenz in funktionell-psychogene und organische Formen vorgenommen. Die organische Harninkontinenz kann neben der strukturellen (Fehlbildungen und Fehlanlagen des Hartraktes) und neurogenen (Innervationsstörungen der Blase) Form ebenfalls durch allgemein-pädiatrische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Harnwegsinfektionen) hervorgerufen werden (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Die organische ist im Gegensatz zur funktionellen Form allerdings sehr selten (von Gontard, 2001), muss im Vorfeld aber immer ausgeschlossen werden. Die funktionelle Form der Harninkontinenz beheimatet fast alle Formen des täglichen Einnässens (von Gontard, 2001).

In Nevéus et al. (2006) wurde die aktuelle *ICCS-Klassifikation*⁵ herausgearbeitet. Hier wird die Enuresis als jegliches intermittierendes Einnässen in kleinen Mengen während des Schlafes ab einem Alter von 5 Jahren bezeichnet. Es wird auf eine Mindesteinnässfrequenz- oder Dauer verzichtet. Das Einnässen nachts wird in vier Subformen unterschieden: primär und sekundär, jeweils ohne (monosymptomatisch) oder mit (nicht monosymptomatisch) Miktionsauffälligkeiten am Tage. Das Einnässen tags wird in die Hauptformen Dranginkontinenz, Harninkontinenz mit Miktionsaufschub, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination und in einige Subformen unterteilt. Wenn ein Einnässen tags und nachts kombiniert vorkommt sollen die Störungen getrennt als „Einnässen tags“ (wacher Zustand) und „Enuresis“ (im Schlaf, nachts und Mittagsschlaf) aufgeführt werden.

Diagnostik

Zu Beginn der Behandlung des Einnässens wird standardmäßig eine umfassende Diagnostik durchgeführt. Sie dient dem Ausschluss organischer Ursachen und zur Diagnosefindung.

Die *Basisdiagnostik* umfasst folgende Verfahren (von Gontard & Lehmkuhl, 2009):

- Anamnese
- 48-Stunden-Miktionsprotokoll
- Fragebogen zum Einnässen (von Gontard & Lehmkuhl, 2002)
- körperliche Untersuchung
- Ultraschall
- Urinstatus

⁵ ICCS: International Children's Continence Society

Weiterhin ist ein generelles Screening für psychische Symptome (Zink et al., 2008) sowie eine detaillierte kinderpsychiatrische und psychologische Diagnostik v.a. bei sekundärer Enuresis nocturna und nicht monosymptomatischer Enuresis nocturna sinnvoll (Schreiner-Zink et al., 2009).

Bei spezieller Indikation kann zusätzlich folgende *erweiterte Diagnostik* durchgeführt werden (von Gontard & Lehmkuhl, 2009):

- Uroflowmetrie
- Urinbakteriologie
- Weitergehende kinderärztliche und kinderurologische Diagnostik (z.B. Röntgen, Blasen Spiegelung usw.)

2.1.2. Enuresis nocturna (Nächtliches Einnässen)

Definition

Die Enuresis nocturna (EN) stellt das Einnässen im Schlaf dar. Wie schon erwähnt bezeichnet die primäre Enuresis nocturna ein nächtliches Einnässen, bei der das längste trockene Intervall üblicherweise unter 6 Monaten liegt (Järvelin et al., 1988, von Gontard, 2001). Von Gontard (2001) liefert einen Überblick über alternative Definitionen für primäre und sekundäre Enuresis nocturna: So geben Largo et al. (1978) ein Intervall von 1 Monat und Olbing (1993) eine Zeitspanne von 3 Monaten Trockenheit an, nachdem bereits eine sekundäre Form der Enuresis vorliegen soll. Andere Untersuchungen fordern ein Intervall von 12 Monaten (DSM-III-R: American Psychiatric Association (APA), 1987; Fergusson & Horwood 1994) ohne Einnässen bevor eine sekundäre Form der Enuresis diagnostiziert werden soll. Von Gontard (1995) fand in eigenen Untersuchungen heraus, dass ein Einnässen am sinnvollsten nach 3 oder 6 Monaten Trockenheit als sekundär definiert werden sollte.

Eine weitere Unterscheidung der EN wird anhand der Begleitsymptomatik vollzogen. Hjalmas et al. (1997) definierten die monosymptomatische Form als eine Enuresis nocturna mit 4-7 Miktionen am Tage, ohne Drangsymptome, Miktionsaufschub, Haltemanöver oder auffällige Miktionsform von Pressen oder unterbrochenem Harnstrahl. Weiterhin darf laut dieser Definition kein Einnässen tags oder Einkoten vorliegen. Im Gegensatz dazu steht die nichtmonosymptomatische EN-Variante, bei der alle zuvor genannten Symptome auftreten können.

Ätiologie

Ätiologisch gesehen handelt es sich bei der Enuresis nocturna in erster Linie um eine genetisch bedingte Reifestörung des zentralen Nervensystems, die durch Umwelteinflüsse moduliert wird (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Im Vorfeld müssen allerdings Erkrankungen wie Diabetes, Nierenerkrankungen, urogenitale Malformationen (Nevéus, 2011) und starkes Schnarchen/Schlafapnoe aufgrund adeno-tonsillärer Hypertrophie (Umlauf & Chasens, 2003), die ebenfalls mit einem nächtlichen Einnässen einhergehen können, ausgeschlossen werden. So können die ständigen Weckreize, ausgelöst von den verlegten Atemwegen, paradoxerweise eine schwere Erweckbarkeit bedingen und/oder der negative intrathorakale Druck und die daraus folgende erhöhte Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) mit konsekutiver Polyurie die Assoziation von Schnarchen/Schlafapnoe und Enuresis erklären (Umlauf & Chasens, 2003). In einer Studie von Kovacevic et al. (2012) wurden 417 Kinder mit obstruktiven Schlafapnoesyndrom, die eine Tonsillektomie und/oder eine Adenektomie durchführen ließen, bezüglich des Vorkommens von Einnässen untersucht. Circa ein Viertel der Kinder zeigte ein nächtliches Einnässen, welches wiederum in etwa einem Viertel der Fälle von einem Einnässen tags begleitet wurde. Bei ungefähr der Hälfte verschwand postoperativ die EN, das Einnässen tags legte sich lediglich bei 4 von 24 Kindern.

Von Gontard et al. (2001a) fassten in ihrer Übersichtsarbeit unterschiedliche genetische Studien über die Ätiologie der Enuresis nocturna zusammen: Familienuntersuchungen geben zwar Hinweise auf die genetische Ätiologie, konnten dies aber noch nicht beweisen. Epidemiologische Studien zeigten, dass genetische Faktoren die wichtigsten in der Entwicklung von Trockenheit bei Vorliegen einer Enuresis nocturna sind und dass sie Einfluss auf einen Rückfall in Form der sekundären Enuresis nocturna haben. Auch Zwillingsstudien konnten die Rolle der Genetik und die Modulation durch Umwelteinflüsse beweisen. Bezüglich des Vererbungsmodus wurde in 44% aller betroffenen Familien ein autosomal-dominanter Erbgang mit reduzierter Penetranz nachgewiesen, wohingegen bei einem Drittel der Familien keine weiteren Verwandten betroffen waren (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). In Kopplungsanalysen konnten mehrere Genorte auf den Chromosomen 4, 8, 12, 13 und 22 mit der Enuresis nocturna in Zusammenhang gebracht werden (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Pathogenetisch ist bei der Entstehung der monosymptomatischen Enuresis nocturna die Trias aus Polyurie, schwerer Erweckbarkeit und fehlender Inhibition des Miktionsreflexes von Bedeutung (Schreiner-Zink et al., 2009).

Manche Kinder mit EN weisen eine Störung in der zirkadianen Rhythmik der ADH-Sekretion⁶ auf (Rittig et al., 1989): Während bei Probanden dieser Studie ohne Enuresis nocturna ein deutlicher Anstieg der ADH-Sekretion während der Nacht zu verzeichnen ist, steigt diese Ausschüttung bei

⁶ ADH: Antidiuretisches Hormon

Kindern mit nächtlichem Einnässen eindeutig geringer an, was mit einer verminderten nächtlichen Urinosmolarität und einer erhöhten nächtlichen Harnproduktion einhergeht. Allerdings gibt es beispielsweise Kinder, die nachts ähnlich viel oder sogar mehr Urin bilden als tagsüber und trotzdem nicht einnässen, was die Polyurie als alleinige Begründung für die Enuresis nocturna ausschließt (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Es wird vermutet, dass die fehlende Hemmung der Miktions während des Schlafes auf einem Mangel an hemmender Verarbeitung (unzureichende Hemmung) im Hirnstamm beruht (Ornitz et al., 1999). Als Hinweise für die Beteiligung des ZNS⁷ fanden Joinson et al. (2007a) niedrigere IQ-Werte⁸ insbesondere im Handlungssteil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder (3. Version) (Tewes et al., 1998) bei Kindern mit Enuresis nocturna im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei der funktionellen Harninkontinenz und dem Einkoten hingegen, deren Ätiologie vermehrt in der Funktion der Blase und des Darmes und weniger in der des ZNS gesehen wird, wurden nur geringere Unterschiede im kognitiven Bereich beobachtet.

Epidemiologie und Prävalenz

Von Gontard und Nevés (2006) geben folgende epidemiologische Daten an: 7-Jährige nässen in 10,3%, Jugendliche in 1-2% und Erwachsene in 0,3-1,7% nachts ein. Ähnliche Angaben mit 9,1% für Schulanfänger machen von Gontard et al. (2011b) in einer neueren Studie. Die in Tabelle 1 aufgeführten Studien zur Häufigkeit der Enuresis nocturna, mit oder ohne Miktionsauffälligkeiten am Tage, kommen jedoch teilweise zu deutlich unterschiedlichen Ergebnissen. Diese Variabilitäten sind u.a. durch unterschiedliche Stichprobengröße, die Altersunterschiede der Probanden aber auch durch verschiedene Enuresis-Definitionen zu erklären.

Hellström et al. (1990) geben eine Gesamtprävalenz von 9,5% für Kinder im Schuleintrittsalter an, wobei die wenigsten Kinder häufiger als ein Mal in der Woche einnässen.

Yeung et al. (2006) erhalten für die Probanden von 5-19 Jahren eine Häufigkeit von 3,1% für das nächtliche Einnässen. Hier konnten deutliche Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Enuretikern gefunden werden: Zwar geht die Rate an einnässenden Personen mit dem Alter deutlich zurück, jedoch nimmt die Schwere der Symptomatik mit dem Alter zu. Nächstens die 5-Jährigen in ca. 16% und 9-19-Jährige nur noch in ca. 3% der Fälle ein, war die Einnässfrequenz bei den 5-Jährigen signifikant geringer als bei den 19-Jährigen (Einnässen jede Nacht: 5-Jährige: 14,3% vs. 19-Jährige: 48,3%).

Butler et al. (2005) registrierten über die ALSPAC-Daten⁹ jegliches Einnässen bei 7,5 Jahre alten Kindern zunächst ohne Frequenzabhängigkeit. Hier ergab sich eine hohe Prävalenz von 15,5%,

⁷ ZNS: Zentrales Nervensystem

⁸ IQ: Intelligenzquotient

⁹ ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents and Children

wobei nur 2,6% der Probanden nach der DSM-IV-Klassifikation 2-mal pro Woche einnässen. Am häufigsten nässten Kinder seltener als 1-mal pro Woche ein (12%).

Auch in den Studien von Sureshkumar et al. (2009) und De Gennaro et al. (2010) ergeben sich hohe Prävalenzzahlen, wobei v.a. bei der Studie von De Gennaro et al. (2010) durch die breit gefasste Definition jegliche Form des Einnässens erfasst wurde.

Studie	N	Alter (in Jahren)	Definition Enuresis	Häufigkeit
Hellström et al. 1990	3.556	7	mind. 1x/3 Monate	gesamt: 9,5%
Yeung et al. 2006	16.512	5-19	mind. 1x/3 Monate	gesamt: 3,1%
Butler et al. 2005	8.151	7,5	jegliches Einnässen	gesamt: 15,5%
			mind. 2x/Woche	2,6%
Sureshkumar et al. 2009	2.856	7,3 ± 1,3	mind. 1 Nacht/Monat	gesamt: 18,4%
De Gennaro et al. 2010	345	5-18	Einnässen während des Schlafes in kleinen Mengen	gesamt: 30,8%

Tabelle 1: Studien zur Häufigkeit der Enuresis nocturna.

Das nächtliche Einnässen ist 2- bis 3-mal häufiger als das Einnässen tagsüber und das Geschlechterverhältnis beläuft sich verglichen männlich zu weiblich auf 1,5-2:1 (von Gontard & Nevéus, 2006). Die primäre ist häufiger als die sekundäre Form (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Butler und Heron (2006) fanden ein 2:1-Verhältnis bzgl. der Häufigkeit des Vorkommens der monosymptomatischen Form verglichen zur nicht-monosymptomatischen Variante heraus. Ohne Therapie werden 13% jedes Jahrganges pro Jahr von alleine trocken.

Komorbiditäten und Psychopathologie

Psychopathologische Auffälligkeiten können als Folge des Einnässens auftreten, werden aber nicht als deren Auslöser angesehen; bei einem Rückfall allerdings können sie ätiologischer Natur sein (von Gontard, 2004b). Liu et al. (2000) fanden in epidemiologischen Studien heraus, dass 30% der Kinder mit Enuresis ein problematisches Krankheitsbewältigungsverhalten entwickeln. Hagglof et al. (1998) zeigten, dass sich psychische Probleme in den meisten Fällen zumindest verringern konnten, wenn die Einnässepisoden abnahmen.

Das Einnässen am Tage geht mit einer deutlich höheren Rate an psychischen Problemen einher als das nächtliche Einnässen. So hatten am Tage einnässende Kinder in 52,6% der Fälle mind. eine ICD-10 Diagnose und in 19,5% der Fälle emotionale Auffälligkeiten, verglichen mit den Personen mit nächtlichem Einnässen (33,6% und 8,2%) (von Gontard et al., 1999).

In 20-40% der Kinder mit Enuresis nocturna kann eine weitere psychische Störung diagnostiziert werden, wobei hier die sekundäre Form am stärksten belastet ist (Schreiner-Zink et al., 2009). Kinder mit einer monosymptomatischen Form (MEN) zeigten weniger internalisierende und andere psychische Probleme als Kinder mit nicht-monosymptomatischer Enuresis nocturna (NMEN) und hatten deutlich weniger vesikuläres Residualvolumen aufzuweisen als Kinder mit einer NMEN (Zink et al., 2008).

Das nächtliche Einnässen kommt sehr häufig zusammen mit externalisierenden Störungen wie dem Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) oder der Hyperkinetischen Störung (HKS) vor (von Gontard, 2004b). Eine Studie von Shreeram et al. (2009) konnte zeigen, dass Kinder die nachts einnässten ein fast 3-fach erhöhtes Risiko hatten auch an ADHS zu leiden als Kinder ohne Enuresis. Hier konnte also ein deutlicher Zusammenhang zwischen Enuresis und ADHS gezeigt werden, wohingegen von Gontard et al. (2011b) in einer aktuellen Studie keine Verbindung zwischen dem nächtlichen Einnässen und einer ADHS-Symptomatik fanden.

Joinson et al. (2007b) untersuchten 8.000 Kinder, die an der ALSPAC-Studie teilnahmen. Sie kamen zu dem Schluss, dass Eltern von Kindern mit nächtlichem Einnässen bzw. in Kombination mit Einnässen am Tage höhere Raten an psychischen Problemen der Kinder angaben, als Eltern von nicht einnässenden Kindern. Kinder, die tags und nachts einnässten, wiesen verstärkt internalisierende aber auch externalisierende Auffälligkeiten verglichen mit den nur nachts einnässenden Kindern auf. Die Ausnahme stellten soziale Ängste und Traurigkeit/Depression dar, welche bei Kindern mit isoliertem nächtlichem Einnässen stärker ausgeprägt waren. Ein reduziertes Selbstwertgefühl konnte bei den einnässenden Kindern jedoch nicht festgestellt werden.

In einer Studie von Sureshkumar et al. (2009) wurden das Einnässen am Tage, die Enkopresis und die Drangsymptomatik als Risikofaktoren für das nächtliche Einnässen herausgearbeitet.

Therapie und Verlauf

Bei multiplen Ausscheidungsstörungen gilt die generelle Behandlungsabfolge: Einkoten/Obstipation, Einnässen tags und/oder begleitende Miktionsauffälligkeiten tagsüber, Einnässen nachts (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Nevéus et al. (2010) geben eine Übersicht über die ICCS-Standards in der Behandlung der monosymptomatischen Enuresis nocturna.

Zu Beginn der Behandlung steht immer die so genannte ‚Baseline‘. Diese besteht aus Informationsvermittlung, Aufbau einer tragfähigen therapeutischen Beziehung, Motivationsaufbau und Führen eines ‚Sonne-Wolken-Kalenders‘ über trockene bzw. nasse Nächte für 4-8 Wochen (Schreiner-

Zink et al., 2009). Unspezifische Maßnahmen zur Motivationssteigerung über 8 Wochen hinweg führten bei 19% bereits zu Trockenheit (Devlin & O’Cathain, 1990).

Zur Behandlung der monosymptomatischen Enuresis nocturna wird in den weltweiten Leitlinien als Mittel der Wahl die *apparative Verhaltenstherapie* empfohlen (Hjälmas et al., 2004). Die ‚Klingelhose‘ als tragbares Gerät ist dabei ähnlich wirksam wie ein Bettgerät (‚Klingelmatte‘) (Schreiner-Zink et al., 2009). Wie genau die Klingeltherapie wirkt, ist noch nicht ausreichend erforscht; eine Gruppe der erfolgreich therapierten Kinder wird bei gefüllter Blase wach und geht zur Toilette, die andere schläft mit gefüllter Blase durch (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Die Klingeltherapie führte in einer groß angelegten Metaanalyse in 66% der Fälle zur Trockenheit, wobei 51% dauerhaft trocken blieben (Houts et al., 1994). Im Vergleich waren andere Formen der Verhaltenstherapie ohne Alarm auf längere Sicht nur in 30% erfolgreich, bei Anwendung von verbaler Psychotherapie wurden 11% trocken (Houts et al., 1994). Die Klingeltherapie muss konsequent durchgeführt und sollte maximal 16 Wochen angewendet werden (DGKJP, 2007). Als Therapieerfolg gelten mindestens 14 trockene Nächte in Folge; bei einem Rückfall (zwei nasse Nächte/Woche) besteht die Möglichkeit das Gerät erneut einzusetzen (Schreiner-Zink et al., 2009).

Als mögliche Varianten der Klingeltherapie können u.a. das ‚Arousal-Training‘ und das ‚Dry-Bed-Training‘ angewandt werden: Das *Arousal-Training*, ursprünglich entwickelt von van Londen et al. (1993, 1995), kann versucht werden, wenn eine alleinige apparative Therapie nicht anschlägt. Hierbei soll das Klingelgerät innerhalb von drei Minuten nach Einnässen ausgeschaltet werden, die Kinder sollen zur Toilette gehen und danach das Gerät wieder anlegen. Dieses Vorgehen sollte mit einer kleinen, materiellen Belohnung verstärkt werden (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Eine weitere Variante mit Klingelgerät stellt das *Dry-Bed-Training* nach Azrin, Sneed und Fox (1974) dar. Dieses aufwändige Programm führt bei korrekter Anwendung in ca. 75% der Fälle zum Erfolg (Mellon & McGrath, 2000). Dieses Training ist v.a. für therapieresistente Kinder und für Jugendliche unter enger Supervision und Anleitung empfehlenswert (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

In speziellen Fällen oder falls die Klingeltherapie nicht ausreicht ist die *Kombination mit Medikamenten* eine weitere Möglichkeit in der Behandlung (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Desmopressin, ein Analogon des Vasopressins (ADH), erhöht die Wasserrückresorption in den Sammelrohren der Niere und wenn zur Nacht verabreicht, kommt es zu einer verminderten nächtlichen Urinproduktion (van Kerrebroeck, 2002). Van Kerrebroeck (2002) konnte in seiner Übersichtsarbeit im Generellen Folgendes zusammenfassen: In den untersuchten Studien wurde das nächtliche Einnässen in 50-85% der Fälle unter Desmopressin mindestens halbiert, 40-70% der Patienten wurden fast vollständig trocken. Auch stellte er fest, dass keine Toleranzentwicklung stattfand. Allerdings zeigten sich hohe Rückfallraten nach Absetzen von Desmopressin: Nach 6 Monaten waren meist nur noch 18-38% trocken. Von Gontard und Nevéus (2006) können die Kombinationstherapie mit dem Medikament Desmopressin aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse in neueren

Studien nicht empfehlen. Kwak et al. (2010) berichten ebenfalls von höheren Rückfallraten nach Desmopressintherapie verglichen mit der Klingeltherapie. Trizyklische Antidepressiva wie Imipramin zeigten aufgrund ihres antidiuretischen Effekts (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) in 40% einen Behandlungserfolg, der allerdings nur in 17% dauerhaft anhielt (Houts et al., 1994). Im Falle einer Detrusorinstabilität, bei der es zu einer vorzeitigen Kontraktion des Blasenmuskels bei nur mäßiger Füllung und infolgedessen zu mehrmaligem nächtlichen Klingeln des Gerätes kommt (Drangsymptomatik), kann eine anticholinerge Medikation mit Oxybutinin oder Propiverin eingeleitet werden (Schreiner-Zink et al., 2009).

2.1.3. Funktionelle Harninkontinenz (Einnässen tags)

Unterform	Charakteristika
Überaktive Blase mit/ohne Dranginkontinenz	Drangsymptome Fakultativ: Inkontinenz, erhöhte Miktionsfrequenz
Harninkontinenz mit Miktionsaufschub	Hinausschieben der Miktion in bestimmten Situationen, Haltemanöver, geringe Miktionsfrequenz, Harn-drang bei voller Blase
Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (DSD)	Kontraktion des urethralen Sphinktermuskels während Miktion, Staccato-Muster in Uroflow
Stressinkontinenz	Kleine Einnässmengen bei Anstrengung oder erhöhtem intraabdominellen Druck
Lachinkontinenz	Komplette Blasenentleerung während oder direkt nach dem Lachen
Unteraktive Blase	Geringe Miktionsfrequenz, erhöhter intraabdomineller Druck notwendig um Miktion zu beginnen/aufrecht zu erhalten/zu beenden, Unterbrochener Harnstrahl (Uroflow), Detrusor-Unteraktivität (Urodynamik)
Vaginaler Reflux	Mittlere Einnässmengen ca. 10 Minuten nach unauffälliger Miktion
Erhöhte Tagesmiktionsfrequenz	Mindestmiktionsfrequenz: 1x/Stunde, geringe Miktionsvolumina, Einnässen nicht obligat, keine nächtlichen Auffälligkeiten

Tabelle 2: Unterformen der funktionellen Harninkontinenz.

Modifiziert nach Nevéus et al. (2006).

Definition

Das Einnässen am Tage wird in den meisten Fällen durch eine Funktionsstörung der Blase (funktionelle Harninkontinenz) und nur selten durch eine organische Ursache ausgelöst.

Die ICCS-Klassifikation (Nevés et al., 2006) unterscheidet folgende Typen der funktionellen Harninkontinenz bzw. Miktionsauffälligkeiten tags (vgl. Tabelle 2): Überaktive Blase/Dranginkontinenz, Harninkontinenz mit Miktionsaufschub, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (DSD) und seltenere Formen wie Stress- und Lachinkontinenz, unteraktive Blase, Obstruktion, vaginaler Reflux und die erhöhte Tagesmiktionsfrequenz.

Bei der *idiopathischen Dranginkontinenz* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) liegt eine meist angeborene Funktionsstörung der Blase vor, die sich bereits während der Füllungsphase kontrahiert. Dadurch kommt es zu einem überstarken, imperativen Harndrang mit ungewolltem Einnässen und häufigen Miktionen ($> 7x/\text{Tag}$, teilweise bis zu $20x/\text{Tag}$) mit kleinen Volumina. Bei dieser Form des Einnässens finden sich in der Regel Haltemanöver wie z.B. der Fersensitz, die dazu dienen sollen den Urin zurück zu halten. Komplikationen stellen Entzündungen im Genitalbereich und Harnwegsinfektionen durch die ständig feuchte Unterwäsche dar.

Bei der *Harninkontinenz mit Miktionsaufschub* wird der Toilettengang typischerweise bei bestimmten Aktivitäten (Fernsehen, Spielen, ...) hinausgezögert ($< 5x/\text{Tag}$) (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Auch hier werden Haltemanöver eingesetzt, die ein Einnässen aber meist nicht verhindern.

Bei der *Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (DSD)* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) liegt eine unkoordinierte Blasenentleerung vor, die sich aus einer Drang- oder Aufschubsymptomatik entwickeln kann. Normalerweise kommt es beim Wasserlassen zu einer Kontraktion des Blasenholzmuskels und zu einer Entspannung des Blasenschließmuskels. Bei der DSD allerdings spannt sich der Blasenschließmuskel paradoxerweise während der Miktion an, sodass die Blasenmuskeln gegeneinander arbeiten. Infolgedessen muss der Detrusormuskel mit erhöhtem Druck arbeiten um die Miktion zu bewerkstelligen, so dass die Patienten beim Wasserlassen pressen müssen und der Harnstrahl unterbrochen ist. Die Störung kann Nierenschädigungen, Harnwegsinfekte und andere Ausscheidungsstörungen nach sich ziehen.

Bei der *Stressinkontinenz* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009), die v.a. bei Erwachsenen sehr häufig und bei Kindern selten vorkommt, führt ein erhöhter intraabdomineller Druck zu kleineren Einnässmengen im Sinne eines schwachen Schließmuskels.

Die *Lachinkontinenz* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) stellt eine reflexartige Entleerung der gesamten Blase mit großen Einnässmengen während des Lachens dar.

Die *unteraktive Blase* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) ist eine Form der funktionellen Harninkontinenz, bei der die Blase vergrößert und muskulär dekompenziert ist. Sie stellt die Extremform der Harninkontinenz bei Miktionsaufschub dar; ein unterbrochener Harnstrahl, Pressen und das Vorkommen von Resturin sind weitere Charakteristika.

Beim *vaginalen Reflux* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) kommt es während der Miktion zu einer Ansammlung von Urin in der Vagina, die sich in den darauf folgenden ca. 20 Minuten entleert.

Die *erhöhte Tagesmiktionsfrequenz* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) stellt mit dem vaginalen Reflux eine weitere seltene Form der funktionellen Harninkontinenz dar. Hier kommt es zu häufigem Toilettengang mit kleinen Miktionsvolumina, ohne Einnässen.

Ätiologie

Bei der *idiopathischen Dranginkontinenz* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) handelt sich um die Subform der funktionellen Harninkontinenz, die am ehesten genetischen Ursprungs ist. Es gibt Hinweise auf einen autosomal-dominanten Vererbungsmodus. In einer Studie (Kopplungsanalyse) von Eiberg et al. (2001) konnte eine Region auf Chromosom 17 mit der Dranginkontinenz in Verbindung gebracht werden.

Die *Harninkontinenz mit Miktionsaufschub* stellt eine Form des Einnässens dar, bei der genetische Faktoren eher keine Rolle spielen. Sie stellt eine Form der Verweigerung dar, welche psychogen bedingt ist (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Ähnlich wie beim Einnässen mit Aufschubsymptomatik spielt bei der *Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (DSD)* (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) die Genetik eine untergeordnete Rolle, es wird von einem erlernten Verhalten ausgegangen.

Bei der *Lachinkontinenz* handelt es sich um eine genetisch weitergegebene Problematik (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Anders als beim nächtlichen Einnässen, bei dem es aufgrund deutlicher Beteiligung des ZNS Hinweise auf kognitive Einschränkungen gibt, können solche Zusammenhänge beim Einnässen tags und dem Einkoten weniger gefunden werden; Blase bzw. Darm spielen hier eine übergeordnete Rolle (Joinson et al., 2007a).

Epidemiologie und Prävalenz

Das Einnässen tagsüber kommt bei Mädchen und Jungen ungefähr gleich häufig vor (1-1,5:1, ♀:♂), ein leichter Fokus liegt auf dem weiblichen Geschlecht (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Die gleichen Autoren geben für das Einnässen tags folgende Prävalenzzahlen an: ca. 4% der 7-Jährigen, < 1% der Jugendlichen und wieder ansteigende Raten im Erwachsenenalter. In einer Studie von Hellström et al. (1990) ergeben sich für das Einnässen am Tage bei 7-Jährigen Prävalenzzahlen von: ♀: 6%, ♂: 3,8%; für das kombinierte Einnässen tags und nachts ♀: 2,3%, ♂: 2%. Eine Studie von Heron et al. (2008), welche die Verlaufsformen von Einnässen am Tage anhand der Daten der ALSPAC-Daten untersuchten, kam zu folgenden Ergebnissen: 86,2% der Kinder nehmen eine normale Entwicklung, während bei 6,9% die Kontinenzentwicklung verzögert ist. Bei 3,7% zeigte sich eine persistierende Problematik, 3,2% erlitten nach einer trockenen Phase einen Rückfall im Alter von ca. 6,5 Jahren. Eine aktuellere Studie von Swithinbank et al. (2010), die 10.819 Kinder ebenfalls über die Daten der ALSPAC-Studie untersuchten, erbrachte Prävalenzzahlen der funktionellen Harninkontinenz von 15,5% bei 4,5-Jährigen und von 4,9% bei 9,5-jährigen Kindern.

Prävalenzzahlen für die verschiedenen Subformen existieren kaum, jedoch können die drei Hauptformen nach der Häufigkeit ihres Vorkommens eingeteilt werden: Nach Schreiner-Zink et al. (2009) kommt die Dranginkontinenz am häufigsten vor. Die zweithäufigste Untergruppe stellt die Harninkontinenz bei Miktionsaufschub dar und die Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination ist die seltenere der drei Hauptformen (Schreiner-Zink et al., 2009). Dahingegen wurden 8.475 Kinder (ALSPAC) mit einem Altersmedian von 77 Monaten in einer Studie von von Gontard, Heron und Joinson (2009) untersucht, welche zu folgenden Ergebnissen kamen: Es nässten insgesamt 10,4% der Kinder über den Tag ein, wobei die Häufigkeitsangaben von < 1x/Woche bis hin zu > 1x/Tag reichten. Davon gaben 35,7% eine Miktionsfrequenz von < 5x/Tag an, was eher in Richtung einer Harninkontinenz mit Miktionsaufschub deutet, 61,5% gingen 5-9x/Tag Wasser lassen. Eine Tendenz zur Drangsymptomatik zeigten hier lediglich 2,8% mit ≥ 10 Toilettengängen pro Tag.

Bezüglich der Geschlechterverteilung ist die Dranginkontinenz die einzige Form bei der Mädchen häufiger betroffen sind als Jungen (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Komorbiditäten und Psychopathologie

Die funktionelle Harninkontinenz ist zwar nicht organischer Genese, zeigt aber hohe Komorbiditätsraten bzgl. organischer und psychischer Probleme (von Gontard, 1998).

In diesem Abschnitt werden einige der somatischen Komorbiditäten erläutert, die von Gontard 1998 in seinem Artikel zusammenfasste. Harnwegsinfektionen z.B. erhöhen das Risiko tagsüber

einzunässen und umgekehrt (Anders et al., 1984). Ein Drittel der Mädchen mit Einnässen tagsüber zeigte Harnwegsinfektionen, wohingegen die Kinder mit nächtlichem Einnässen gleich häufig Harnwegsinfektionen wie nicht-einnässende Kinder hatten (Hansson, 1992). Hansson et al. (1990) fanden einen Zusammenhang zwischen asymptomatischer Bakteriurie und Einnässen tags, Blasendysfunktion und Residualvolumen. Eine Verbindung zwischen funktioneller Harninkontinenz, v.a. der Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination und dem vesikoureteralen Reflux wird ebenfalls beschrieben. Aufgrund dieser Zusammenhänge steigt das Risiko für aufsteigende Harnwegsinfektionen und für Schädigung der oberen Harnwege und der Nieren bei tagsüber einnässenden Kindern (Koff & Murtagh, 1983; Olbing, 1993; Tamminen-Möbius, Olbing & Smellie, 1994).

Auffällige Uroflowkurven, vesikuläres Residualvolumen (> 5ml) und eine erhöhte Blasenwanddicke (> 2,5mm) sind weitere Probleme, die bei Kindern mit Einnässen am Tage häufiger vorkommen als bei der Enuresis nocturna (Zink et al., 2008). Kuhn et al. (2009) zeigten ebenfalls, dass die Dranginkontinenz und die Harninkontinenz mit Miktionsaufschub deutlich mit somatisch-urologischen Problemen wie vermehrtem Resturin nach Miktion, einer verdickten Blasenwand, auffälligen Uroflowkurven und Harnwegsinfektionen assoziiert sind. Auch stellte sich heraus, dass die hier einnässenden Kinder (Drang- oder Aufschubsymptomatik) deutlich höhere Raten an psychischen Auffälligkeiten aufwiesen als die Kontrollgruppe. So konnte ein deutlicher Zusammenhang zwischen Harninkontinenz mit Miktionsaufschub und externalisierenden Verhaltensweisen gesehen werden.

Von Gontard et al. (2009) stellen die Gruppe der Kinder mit einer hohen Miktionsfrequenz am Tag, also mit einer Tendenz zur Drangsymptomatik, als besondere Risikogruppe für Verhaltensprobleme und Auffälligkeiten im Miktionsverhalten (z.B. Haltemanöver, Nykturie) heraus. In dieser Studie konnten zudem deutlich höhere Raten an Problemverhalten im Generellen, Einkoten, Obstipation, Bauchschmerzen und Harnwegsinfektionen bei Kindern mit Einnässen am Tage im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden.

In der Fragebogenerhebung von Joinson et al. (2006a) konnte bei tagsüber einnässenden Kindern eine 2-fach höhere Belastung an externalisierenden Auffälligkeiten wie Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsproblemen (24,8%), Verhaltensproblemen (11,8%) und oppositionellen Verhaltensweisen (10,9%) als bei Kindern, die tagsüber nicht einnässen, festgestellt werden. Die häufige Assoziation von Einnässen am Tage und ADHS wurde auch von von Gontard et al. (2011b) bestätigt. Ebenfalls höhere Raten an internalisierenden - aber auch an externalisierenden - Störungen hatten Kinder mit funktioneller Harninkontinenz im Vergleich zu Kindern mit nächtlichem Einnässen (Zink et al., 2008): 43% der Kinder mit einer Dranginkontinenz zeigten klinisch relevante Probleme im internalisierenden Bereich. Höchste Raten an externalisierenden Problemen und psychischen Auffälligkeiten im Generellen wiesen die Gruppe der Kinder mit Harninkontinenz mit Miktionsaufschub auf. Zudem wurde in dieser Studie festgestellt, dass Kinder mit Einnässen am Tage in 45%

der Fälle, Kinder mit Enuresis nocturna aber nur in 5% der Fälle eine komorbide Enkopresis zeigen.

Die Lebensqualität und das Selbstwertgefühl bei Kindern mit Drang- und Aufschubsymptomatik wurden von Natale et al. (2009) anhand von 49 Kindern im Alter von 5 bis 13 Jahren untersucht. Die Lebensqualität im Gesamten war bei den einnässenden Kindern vermindert, wohingegen das Selbstwertgefühl nicht eingeschränkt war. Kinder mit Aufschubsymptomatik zeigten niedrigste Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Bei der DSD lassen sich zwei Gruppen von Betroffenen unterscheiden: zum einen psychiatrisch unauffällige Kinder, zum anderen eine Gruppe mit deutlichen Komorbiditäten (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Aufgrund der Tatsache, dass 20-40% der über Tag einnässenden Kinder (20-30% der nachts einnässenden und 30-50% der einkotenden Kinder) Kriterien für ICD-10- oder DSM-IV-klassifizierte Störungen erfüllen, empfehlen von Gontard et al. (2011) bei Kindern mit Ausscheidungsstörungen standardmäßig ein Screening auf psychische Störungen durchzuführen. So sollen diese erkannt und wenn notwendig therapiert werden auch um negative Effekte auf die Behandlung der Ausscheidungsstörungen zu minimieren.

Therapie und Verlauf

Einer effektiven Behandlung muss immer eine ausführliche Diagnostik vorausgehen. Organische Formen der Harninkontinenz wie auch eine eventuell zusätzlich vorhandene Enkopresis müssen vor der funktionellen Harninkontinenz therapiert werden (von Gontard, 2009). Alleine durch die erfolgreiche Therapie der Obstipation bei einer Enkopresis kann sich ein Einnässen am Tage verlieren und Harnwegsinfektionen vorgebeugt werden (Loening-Baucke, 1997). Insgesamt sind die Möglichkeiten in der Behandlung der funktionellen Harninkontinenz bezüglich ihrer Effektivität nur wenig erforscht, die klinische Erfahrung ist hier oft wegweisend; generell nehmen kognitiv-behaviorale Verfahren und die Psychoedukation einen hohen Stellenwert ein (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

In der Therapie des Einnässens kann zwischen Standard-Urotherapie und der speziellen Urotherapie (z.B. apparative Verhaltenstherapie bei EN, Biofeedback bei DSD) unterschieden werden (Nevéus et al., 2006).

Unter Urotherapie werden nach ICCS-Definition alle Behandlungen von Dysfunktionen des unteren Harntraktes verstanden, welche weder chirurgisch noch pharmakologisch eingreifen (Nevéus et al., 2006). Die Standard-Urotherapie besteht aus folgenden Elementen (Nevéus et al., 2006):

- Information und Demystifikation der Blasenfunktionsstörung
- Anleitung bzgl. angemessenem Miktionsverhalten

- Beratung zu Trinkverhalten und Prävention von Obstipation
- Dokumentation von Symptomen und Miktionsverhalten
- regelmäßige Unterstützung und Nachkontrollen

Wie wichtig und effektiv Psychoedukation in der Behandlung des Einnässens ist, zeigt eine Studie von Hoebecke et al. (2011). Hier wurden Kinder nach eingehender Psychoedukation bzgl. Einnässen in 42% komplett trocken, 24% verbesserten sich von Einnässen tags und nachts auf Einnässen tags oder nachts, 26% nässten weiterhin ein. Bei allen Probanden reduzierten sich die Einnässfrequenzen wie auch die Einnässvolumina.

In der Therapie der *idiopathischen Dranginkontinenz* haben sich kognitiv-behaviorale Verfahren und der Verzicht auf Haltemanöver als effektivste Behandlungsmethoden herausgestellt (von Gontard, 1998). Das Führen von sog. ‚Fähnchenplänen‘ (Viyverberg et al., 1997), die zur Wahrnehmungssteigerung der Miktionsfrequenz eingesetzt werden, stellt eine Möglichkeit in der Behandlung dar. Diese verhaltenstherapeutischen Interventionen führen nach klinischer Erfahrung (von Gontard & Lehmkuhl, 2009) in einem Drittel der Fälle zur Trockenheit. In einer Studie von Hagstroem et al. (2010) konnte ein positiver Effekt von programmierbaren Digitaluhren zur Terminierung des Toilettenganges kombiniert mit herkömmlicher Urotherapie bei älteren Kindern gezeigt werden.

Ungefähr zwei Drittel der Patienten müssen einer zusätzlichen pharmakologischen Therapie zugeführt werden. Hier werden die Anticholinergika Oxybutinin und Propiverin eingesetzt (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Das Mittel der ersten Wahl, Oxybutinin, wirkt anticholinerg, spasmolytisch und lokalanästhetisch und wird als effektive Therapie in der Behandlung der Dranginkontinenz angesehen (Thüroff et al., 1991).

Die Behandlung der *Harninkontinenz mit Miktionsaufschub* beginnt ebenfalls mit einer Psychoedukation. Die Kinder werden hierbei über Anatomie und Funktion der Blase, die gesunde Miktionsfrequenz von ca. 7x/Tag, Folgen von Urinretention wie auch über das Verbleiben von Resturin nach der Miktion aufgeklärt (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Jüngere Kinder sollen dann über sog. ‚Schickpläne‘ mit Hilfe der Eltern eine angemessene Miktionsfrequenz entwickeln, was bei den meisten Kindern zum Erfolg führt (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Belohnungen der Mitarbeit sollten hier zur Motivationssteigerung eingesetzt werden. Aufgrund der häufigen Assoziation mit einer Störung des Sozialverhaltens (SSV) und einem hyperkinetischen Syndrom (HKS) sind kinderpsychiatrische und familientherapeutische Interventionen bei vielen Betroffenen notwendig (von Gontard, 1998).

Der Inhalt der Psychoedukation in der Therapie der *Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination* umfasst das Zusammenspiel des Blasenholmmuskels (Detrusor) und des Blasenschließmuskels (Sphinkter) bei der Blasenentleerung (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Das Biofeedback, welches als reines Uroflow oder EMG¹⁰ sowie als deren Kombination angewendet werden kann, stellt das Mittel der Wahl in der DSD-Therapie dar (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Hier bekommen die Kinder visuell oder zusätzlich akustisch eine Rückmeldung über die Harnflusskurve bzw. die Anspannung im Beckenboden und können so kognitiv Entspannung im Beckenboden üben. Desantis et al. (2011) konnten in ihrer Übersichtsarbeit zeigen, dass ca. 80% der Kinder mit DSD von der Biofeedbacktherapie als nicht-invasive Methode profitieren. Das Biofeedback konnte auch, wenn in mindestens vier Sitzungen angewendet, in einer Studie von Richardson und Palmer (2009) (12 Probanden, 6-15 Jahre) kognitive oder pharmakologische (Anticholinergikum und/oder Pseudoephedrin) Verfahren in der Therapie der *Lachinkontinenz* ergänzen oder sogar das Medikament erfolgreich ersetzen.

Für therapieresistente Kinder in der Behandlung des Einnässens wurde an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums des Saarlandes eine „Blasenschule“ in Form einer speziellen, ambulanten Gruppentherapie entwickelt. Diese Therapie beinhaltet neben Psychoedukation, Verfahren aus dem Bereich der Kognition, der Verhaltenstherapie und der Entspannung. Hier konnte nicht nur eine Reduktion bezüglich der Einnässfrequenz sondern auch Verbesserungen hinsichtlich Auffälligkeiten im Verhaltensbereich, welche die Ausscheidungsstörung komorbide begleiten können, festgestellt werden (Equit et al., 2012).

Methoden wie Blasenretentionstraining und reine Anspannungsübungen hingegen sollten aufgrund der Gefahr der Entwicklung einer DSD bei Kindern mit funktioneller Harninkontinenz generell nicht angewendet werden; Entspannungs- und Relaxationsmethoden sind bei der idiopathischen Dranginkontinenz und der DSD mögliche Alternativen (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

2.1.4. Enkopresis (Einkoten)

Klassifikation

In der *ICD-10* (klinische Kriterien der ICD-10: Remschmidt et al., 2001; WHO-Forschungskriterien, 1993) wird die Enkopresis als willkürliches oder unwillkürliches Absetzen von Stuhl an nicht dafür vorgesehenen Orten definiert. Die Störung kann ab einem Alter von 4 Jahren diagnostiziert werden, muss mindestens 6 konsekutive Monate bestanden haben und das Einkoten muss mindestens 1-mal/Monat auftreten. Die Altersdefinition von 4 Jahren ist sinnvoll, da 18%

¹⁰ EMG: Elektromyographie

der Mädchen und 46% der Jungen im Alter von 3 Jahren noch einkoten; im Alter von 4 Jahren koten hingegen nur noch 1% der Mädchen und 8% der Jungen ein (Largo et al., 1996). Organische Gründe für das Auftreten des Einkotens müssen im Vorfeld ausgeschlossen werden. Die Unterscheidung in primär und sekundär wird ohne Angaben von zeitlichen Intervallen vorgenommen. Dies ist allerdings von geringem klinischem Interesse, da sich die primäre und sekundäre Form bezüglich ihrer psychischen und somatischen Symptome nicht unterscheiden (von Gontard, 2010).

Die *DSM-IV*-Kriterien (American Psychiatric Association (APA), 1994; 2000) differieren von denen der ICD-10 in folgenden Punkten: das Einkoten muss hier nur 3 Monate in Folge vorkommen bevor die Diagnose gestellt werden darf und die Enkopresis muss als Folge von Substanzgebrauch (wie Laxantien) und von medizinischen Erkrankungen (ausgenommen Obstipation) ausgeschlossen werden. Medizinische Gründe für eine Enkopresis sind bei der Subform mit Obstipation häufiger als bei der Enkopresis ohne Obstipation. Untergruppen werden in der *DSM-IV*-Klassifikation in ‚mit Obstipation und Überlaufinkontinenz‘ und ‚ohne Obstipation und Überlaufinkontinenz‘ eingeteilt.

Aus der Rome-II-Klassifikation (Rasquin-Weber et al., 1999) entwickelten wiederum pädiatrische Gastroenterologen die Rome-III-Kriterien (Rasquin et al., 2006) basierend auf klinischer Erfahrung und empirischen Studien weiter. Die *Rome-III*-Kriterien beschreiben funktionelle gastrointestinale Störungen von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4-18 Jahren. Insgesamt werden drei große Gruppen unterschieden: Erbrechen und Aerophagie (H1), funktionelle Bauchschmerzen (H2) und Obstipation und Inkontinenz (H3). Letzteres mit den beiden Unterformen ‚funktionelle Obstipation‘ und ‚nichretentive Stuhlinkontinenz‘ wird im Folgenden genauer erläutert.

Zur Stellung der Diagnose der *funktionellen Obstipation* (organische Gründe ausgeschlossen), für die ein Einkoten fakultativ ist, müssen 2 oder mehr der folgenden Kriterien für ein Kind von mindestens 4 Jahren, das diese Problematik seit mindestens 2 Monaten zeigt, erfüllt sein:

- Stuhlgang auf der Toilette 2-mal oder seltener/Woche
- Einkoten mindestens 1-mal/Woche
- Retentionshaltung oder exzessives, willkürliches Zurückhalten von Stuhl
- Vorkommen von Schmerzen bei der Defäkation oder von harten Stuhlmassen
- Vorhandensein von großen Stuhlmassen im Rektum
- Vorkommen von großkalibrigen Stühlen, die die Toilette verstopfen können

Die Mindestzeit für das Vorkommen von Symptomen wurde in der neuen Klassifikation von 3 auf 2 Monate herabgestuft. Dies wird damit begründet, dass je länger eine funktionelle Obstipation besteht, desto weniger erfolgreich ihre Behandlung ist.

Für die Diagnose der *nicht retentiven Stuhlinkontinenz* müssen alle folgender Kriterien für ein Kind von mindestens 4 Jahren, das diese Problematik seit mindestens 2 Monaten zeigt, erfüllt sein:

- Absetzen von Faeces an sozial unangebrachten Orten mindestens 1-mal/Monat
- Ausschluss von entzündlichen, anatomischen, metabolischen und raumfordernden Erkrankungen
- Ausschluss von Stuhlretention

Zusammengefasst wird also in der Rome-III-Klassifikation eine Unterscheidung in die funktionelle Obstipation mit Einkoten (entspricht der Enkopresis mit Obstipation) oder ohne Einkoten und in die nicht retentive Stuhlinkontinenz (entspricht der Enkopresis ohne Obstipation) getroffen.

Definition

Generell wird die Enkopresis in folgende Subformen unterteilt: Enkopresis mit/ohne Obstipation und in die seltenen Formen Toilettenverweigerungssyndrom, Toilettenphobie und Slow-Transit-Constipation (von Gontard, 2010). Zur genaueren Darstellung der seltenen Ausprägungen siehe von Gontard (2010).

70-90% aller obstipierten Kinder koten klinischen Studien nach ein, wohingegen 20-70% der Kinder mit Enkopresis an einer Obstipation leiden (von Gontard, 2004a). Selektionseffekte, die Schwierigkeit eine Obstipation sicher zu erkennen und das häufige Übersehen einer Obstipation im Gegensatz zur Enkopresis werden bzgl. der großen Spannbreite der Angaben diskutiert.

In einer dänischen Studie von Benninga et al. (1994) wurden die Unterschiede zwischen einer Obstipation (mit oder ohne Einkoten) und einem Einkoten ohne Obstipation herausgearbeitet. Es wurden 161 sonst gesunde Patienten im Alter von 5-17 Jahren untersucht, wobei 111 Patienten eine Obstipation mit oder ohne Einkoten (O) und 50 Patienten ein Einkoten ohne Obstipation (E) aufwiesen. Kinder mit Einkoten ohne Obstipation waren in dieser Studie signifikant älter und häufiger männlich als bei der Gruppe mit Obstipation. Was die Sauberkeitsentwicklung angeht gab es keinen signifikanten Unterschied bzgl. Raten an durchgeführter Sauberkeitserziehung, die Kinder der Gruppe E wurden allerdings deutlich später zur Sauberkeit erzogen. Kinder mit Obstipation hatten signifikant seltener Stuhlgang und zeigten häufig eine periodische Entleerung großer Stuhlmengen. Eine normale Stuhlkonsistenz und ein guter Appetit kamen in der Gruppe ohne Obstipation signifikant häufiger vor, wohingegen die Obstipationsgruppe eine signifikant höhere rektale Wahrnehmungsschwelle und erhöhte Raten an Defäkations- und Bauchschmerzen vorwies. Abdominal und rektal tastbare Skybala kamen bei der Gruppe ohne Obstipation nicht vor. Das Einnässen tagsüber trat in der Gruppe E und das Einnässen nachts in der Gruppe O häufiger auf,

allerdings ohne Signifikanz. Bei den Personen ohne Obstipation ergaben sich signifikant erhöhte Raten für die Frequenz der Enkopresis, für die primäre Enkopresis und die Frequenz des Stuhlschmierens nachts. In der Obstipationsgruppe war die Frequenz des Stuhlschmierens tagsüber wie auch das Vorkommen von Kotschmierern nachts signifikant höher. Bzgl. des Vorkommens von Stuhlschmierern tagsüber ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, allerdings kam es mit 77% (O) bzw. 68% (E) häufiger vor als das Stuhlschmierern nachts. Die Erhebung einer positiven Obstipationsanamnese in der Familie unterschied sich zwischen den beiden Gruppen in seiner Häufigkeit nicht signifikant, wurde aber in der Gruppe O in 38% und in der Gruppe E in 30% berichtet.

Ätiologie

Entgegen der generellen Meinung, dass das Einkoten häufig mit einer erzwungenen oder zu frühen Sauberkeitserziehung zusammenhängt, zeigten Benninga et al. (1994) dass gerade die Kinder mit Enkopresis in ihrer Studie seltener und auch später zur Sauberkeit erzogen wurden; die Gründe für die Obstipation, die Enkopresis oder deren Kombination waren bei den meisten der untersuchten Kinder unbekannt.

In der Entstehung der Enkopresis, vor allem aber in der der Obstipation, sind genetische Faktoren deutlich beteiligt (von Gontard, 2010). Bellmann (1966) konnte zeigen, dass 15% der Väter, 1% der Mütter und 9% der Brüder von 25 einkotenden Jungen selbst von einer Enkopresis betroffen waren. Loening-Baucke (1997) untersuchte 234 Kinder mit Enkopresis mit Obstipation und fand heraus, dass bezüglich der Obstipation in 26%, in Bezug auf die Enkopresis in nur 15% eine positive Familienanamnese vorlag. Also scheint in erster Linie die Obstipation genetisch festgelegt zu sein, was schließlich die Art der vorliegenden Enkopresis bestimmt.

Neurobiologische Befunde sind ebenfalls mit Einkoten mit/ohne Obstipation verknüpft. Das darm-eigene Nervensystem (ENS), welches v.a. aus dem Plexus myentericus und dem Plexus submucosus besteht, befindet sich in der Darmwand. Es steht mit dem zentralen Nervensystem eng in Verbindung, wobei 90% der Verbindungen vom enterischen Nervensystem an das ZNS und nur 10% in die entgegengesetzte Richtung bestehen (von Gontard, 2010). Ausgehend von diesem Wissen untersuchten Becker et al. (2011) 14 einkotende Kinder mit Obstipation und 9 Kinder mit Enkopresis ohne Obstipation, 13 Kinder mit ADHS und 15 Kinder in der Kontrollgruppe bezüglich ihrer zentralen Emotionsverarbeitung anhand von akustisch und visuell evozierten Potentialen. Kinder mit Enkopresis zeigten für die meisten visuellen Stimuli deutlich stärkere Reaktionen bzgl. deren emotionaler Verarbeitung in den frontalen, parietalen und zentralen Hirnregionen im Vergleich zu der Kontrollgruppe (ADHS verhielt sich wie Kontrollgruppe). Am stärksten reagierten hier die Kinder mit Enkopresis mit Obstipation. Bezüglich der Verarbeitung akustischer Potentiale gab es keine größeren Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen.

Zudem kommen unspezifische Auffälligkeiten im EEG bei Kindern mit Enkopresis gehäuft vor (von Gontard, 2010). Bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit gab es nur geringe Unterschiede zwischen Kindern mit oder ohne Enkopresis. Hier spielt der Darm in der Genese eine größere Rolle als die Beteiligung des ZNS (bedeutende Rolle in der Ätiologie der Enuresis nocturna) (Joinson et al., 2007a).

Es bleibt bis heute ungeklärt, ob die funktionellen Auffälligkeiten im Magen-Darm-Bereich bei Kindern mit Enkopresis Ursache oder Folge des Einkotens bzw. der Obstipation sind: viele dieser Funktionsbefunde sind unspezifisch, d.h. zwischen der Enkopresis mit und ohne Obstipation gibt es diesbezüglich nur wenige Unterschiede (von Gontard, 2010). Zum Beispiel konnten Benninga et al. (1994) zeigen, dass die Defäkationsdynamik in der Obstipationsgruppe (mit/ohne Einkoten) wie auch in der Enkopresisgruppe ohne Obstipation im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich auffällig war: Hier zeigte sich eine paradoxe Kontraktion des analen Sphinkters während der Defäkation. Für die Transitzeit Mund zu Kolon ergaben sich im Vergleich keine Besonderheiten. Bei der Obstipationsgruppe wurden eine eindeutig erhöhte rektale Wahrnehmungsschwelle in der Manometrie und eine ebenfalls signifikant verlängerte totale und segmentale Kolontransitzeit im Vergleich zu der Gruppe ohne Obstipation nachgewiesen (Benninga et al., 1994). Voskuijl et al. (2006) verglichen Kinder mit Obstipation und Kinder mit Enkopresis ohne Obstipation bezüglich ihrer rektalen Reizempfindlichkeit miteinander. Kinder mit Enkopresis ohne Obstipation wiesen unauffällige rektale Funktionsbefunde auf, wohingegen die Gruppe mit den obstipierten Kindern ein höheres rektales Fassungsvermögen zeigte. Daraus folgt, dass diese Kinder ein erhöhtes Stuhlvolumen zu Erreichen von Stuhldrang benötigen. Eine so entstandene Überdehnung des Rektums führt zu einer Verkürzung des Analkanals, was wiederum zur Stuhlinkontinenz prädisponiert (Cläßen, 2007).

Am Anfang der Entwicklung einer Enkopresis mit Obstipation steht die akute Obstipation, die durch somatische Faktoren wie schmerzhafte Defäkation (z.B. durch anale Fissuren und Rhagaden) aber auch durch unspezifische psychische Faktoren ausgelöst werden kann (von Gontard, 2010). Cox et al. (1998) entwickelten ein lerntheoretisches Modell zur Erklärung der Enkopresis mit Obstipation. Danach entsteht die akute Obstipation durch Umstellung von flüssiger auf feste Nahrung im Säuglings-/Kleinkindalter, intensives Toilettentraining in Zeiten der Sauberkeitsentwicklung, bestimmte Medikamente, emotionale Traumata während der Phase des Erlangens der Stuhlkontrolle oder psychische Konflikte wie z.B. die Geburt eines Geschwisterkindes. Die durch die Obstipation entstandenen voluminösen und harten Stuhlmassen können zu einer schwierigen und schmerzhaften Defäkation führen, wodurch es wiederum zu einer paradoxen Anspannung des externen analen Sphinktermuskels kommt. Dies führt zu weiteren Problemen und Schmerzen bei der Defäkation und schließlich zur Vermeidung der Toilette und/oder des Toilettenganges. Nach-

folgend kommt es zur Ansammlung von Stuhl im Rektum; durch Wasserresorption entstehen große, harte Stuhlmassen, was bei fortbestehender Vermeidung der Darmentleerung zur chronischen Obstipation führt. Durch die ständigen Stuhlmengen im Rektum nimmt die rektale Aufnahmekapazität für Stuhl zu, was in einem „erworbenen Megakolon“ resultieren kann. Das so erweiterte Rektum wiederum benötigt größere Mengen an Stuhl um den Stuhldrang auszulösen. Schließlich entsteht die Enkopresis, da neu gebildeter flüssiger Stuhl durch die harten Stuhlmassen dringt und austritt. Auch kann es sein, dass die Kinder bei Stuhldrang zu lange warten die Toilette aufzusuchen und der externe anale Sphinkter die Stuhlmassen dann nicht mehr halten kann. Das Einkoten kann zu interpersonellen Konflikten führen, die wiederum intrapersonelle Probleme nach sich ziehen können.

Die psychischen Profile von Kindern mit Obstipation (mit/ohne Enkopresis) und Enkopresis ohne Obstipation unterscheiden sich nicht signifikant voneinander, sind aber eindeutig auffälliger als die von gesunden Kindern (Benninga et al., 1994; Benninga et al., 2004). Ob psychische Faktoren in der Genese der Enkopresis tatsächlich mitwirken oder ob sie deren Folge darstellen ist noch ungeklärt (Benninga et al., 2004). Psychoanalytische Ideen zur Entstehung der Enkopresis wurden von Krisch (1985) herausgegeben. Hier werden verdrängte Aggression, Angstabwehr, der regressive Wunsch nach Geborgenheit und Versorgt-werden-Wollen, die Reaktion auf einen Objektverlust, eine Form der Autoerotik und unbewusstes Autonomiestreben als Aspekte in der Entstehung der Enkopresis herausgestellt. Krisch selbst fordert zur Erklärung des Anhaltens der Symptome des Einkotens lerntheoretische Ansätze ein. Joinson et al. (2008) untersuchten in ihrer Studie Risikofaktoren aus der frühen Kindheit, die bei Schulkindern zu Einkoten und Einnässen tags führen können. Sie konnten Entwicklungsverzögerung und schwieriges Temperament beim Kind und mütterliche Depression/Ängste als solche prädisponierenden Faktoren identifizieren. So scheinen in der langfristigen Entstehung der Enkopresis ungünstige Faktoren bei Eltern und Kind vorhanden zu sein, die sich gegenseitig verstärken (von Gontard, 2010). Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen Einkoten und dem Erleben deutlich schwieriger Lebenssituationen gefunden werden. Eine verspätete Stuhlkontrolle, Harnwegsinfektionen in der Vorgeschichte und ein Elternhaus mit zwei berufstätigen Eltern korrelieren positiv mit Obstipation, Problemen bei der Defäkation, Einkoten, aber auch mit Miktionsauffälligkeiten und Einnässen oder mit deren Kombinationen (Chung et al., 2010). Auch eine geringe Bildung des Vaters und ein niedriges Einkommen tragen zu einer Entwicklung oben genannter Symptome bei koreanischen Kindern bei.

Soeben dargestellte Befunde zeigen v.a. Ansätze zur Klärung der Entstehung der Obstipation mit oder ohne Enkopresis auf. Die Genese der Enkopresis ohne Obstipation ist bis heute nicht geklärt (Bongers et al., 2007).

Epidemiologie und Prävalenz

Die Prävalenz der Enkopresis im Schulkindalter beträgt 1 bis 3% (Bellmann, 1966). Für Schulanfänger wird eine Rate von 1,4% angegeben (von Gontard et al., 2011b).

Van der Wal, Benninga und Hirasing (2005) konnten in Ihrer Studie Daten von 13.111 Kindern im Alter von 5-6 Jahren (Gruppe A) und von 9.780 11-12-jährigen Jugendlichen (Gruppe B) aus Amsterdam auswerten. In dieser Population waren Kinder aus unterschiedlichen Kulturen eingeschlossen. Die Gesamthäufigkeit für die Enkopresis betrug 3%, für Gruppe A 4,1% und für die Gruppe B 1,6%. Die jüngeren einkotenden Kinder hatten in 3,8% seltener als 3x/Woche Stuhlgang, die älteren Probanden in 10,1%. Jungen waren insgesamt häufiger von der Enkopresis betroffen als Mädchen. Marokkanische und türkische Kinder litten seltener unter einer Enkopresis als die dänischen Kinder (2,3% und 2,2% vs. 3,5%) und Kinder aus sehr armen Regionen koteten häufiger ein als Kinder aus sehr wohlhabenden Gebieten der Stadt.

In einer koreanischen Studie von Chung et al. (2010) wurden Daten von 16.516 Kindern im Alter von 5-13 Jahren analysiert. Eine Obstipation lag je nach Definition bei 6,7% bzw. 11,8%, eine Enkopresis bei 7,8% und eine schwierige oder schmerzhaft Defäkation bei 15,8% der Probanden vor.

Die Prävalenz der Obstipation wurde in einer großen Übersichtsarbeit, die epidemiologische Studien weltweit diesbezüglich zusammenfasste, studiert (van den Berg et al., 2006). Hier konnte ein Vorkommen der funktionellen Obstipation von 0,7 – 29,6% (Median: 8,9%) herausgearbeitet werden. In mehreren Studien wurde ein Altersgipfel um das Alter von 5-6 Jahren identifiziert.

Eine Studie von Joinson et al. (2006b), die auf den ALSPAC-Daten beruht, gibt für das Einkoten am Tage eine Prävalenz von 6,8% an, wobei 1,4% mindestens 1-mal/Woche und 5,4% seltener als 1mal/Woche einkoteten. Jungen waren von der Enkopresis signifikant häufiger betroffen als Mädchen.

Heron et al. (2008) beschreiben vier verschiedene Verlaufsformen der Stuhlkontrolle: 89% werden zu einem angemessenen Zeitpunkt sauber, 4,1% zeigen eine verzögerte Entwicklung, bei 2,7% persistiert das Einkoten und 4,1% erleiden nach erworbener Stuhlkontrolle einen Rückfall.

Komorbiditäten, Psychopathologie und somatische Differenzialdiagnosen

Wie bei allen anderen Ausscheidungsstörungen müssen körperliche Ursachen vor einer kinderpsychiatrischen Behandlung in Form einer ausführlichen pädiatrischen Untersuchung ausgeschlossen bzw. erkannt und behandelt werden (von Gontard, 2010). Insgesamt sind organische Gründe für das Einkoten selten: bei der Enkopresis mit Obstipation sind 5%, bei der Enkopresis ohne Obstipation nur 1% der Fälle auf körperliche Grunderkrankungen zurückzuführen; bei dem Rest handelt es sich um funktionelle Störungen (von Gontard, 2010).

Komorbide somatische Störungen stellen z.B. behandelte organische Störungen dar, bei denen durch erlerntes Verhalten die Enkopresis auch nach der Kurierung der körperlichen Erkrankung bestehen blieb (von Gontard, 2010).

In einer Studie von von Gontard et al. (2001b) koteten 13% der Kinder und Jugendlichen mit einer spinalen Muskelatrophie ohne erkennbare somatische Ursache ein. Einkoten scheint also auch mit körperlicher Behinderung, die ohne intellektuelle Einschränkung einhergeht, komorbide in Verbindung zu stehen.

Komorbides Einnässen

In einer Studie von von Gontard und Hollmann (2004) waren 24,6% der tagsüber einnässenden und 5,5% der Kinder mit Enuresis nocturna zusätzlich von einer Enkopresis betroffen. Die Kombination von Miktionsauffälligkeiten tags (mit oder ohne Einnässen) und Einkoten zeigte in dieser Studie erhöhte Raten an auffälligen Uroflowkurven, erhöhter Blasenwanddicke und Residualvolumen > 5ml sowie häufigere Harnwegsinfektionen und Antibiotikaphylaxe in der Vergangenheit. Als Gründe für diese hohe Assoziation von Enkopresis und Einnässen werden die gleichzeitige Anspannung der analen und urethralen Sphinktermuskeln, Stuhlretention und Rektumerweiterung sowie entwicklungsneurologische Faktoren genannt.

Komorbide psychische Symptome und Störungen, Risikofaktoren

Bezüglich der Rolle von psychischen Auffälligkeiten im Zusammenhang mit Einkoten gibt es unterschiedliche Auffassungen. So sehen sie die einen eher als Ursache, die anderen als Folge der Enkopresis an (Benninga et al., 2004). Unabhängig davon stellt die Enkopresis unter den Ausscheidungsstörungen die Problematik mit der höchsten Rate an psychiatrischen Komorbiditäten dar. So konnten von Gontard et al. (2011a) in Ihrer Übersichtsarbeit zeigen, dass 30-50% der Kinder mit einer Enkopresis die Kriterien für psychiatrische Störungen nach ICD-10 bzw. DSM-IV erfüllten.

Benninga et al. (1994, 2004) konnten über die Erhebung der CBCL¹¹ (Achenbach, 1991) zeigen, dass sich die Obstipation mit oder ohne Enkopresis von der Enkopresis ohne Obstipation in ihrem psychopathologischen Profil nicht signifikant voneinander unterscheidet, beide Gruppen diesbezüglich aber deutlich auffälliger sind als die Kontrollgruppe.

In der zuletzt genannten Enkopresis-Studie, die die Zusammenhänge zwischen psychischen Auffälligkeiten und der Kolontransitzeit bzw. der anorektalen Funktionsweise (Manometrie und EMG) untersuchte, konnten diesbezüglich keine signifikanten Korrelationen gefunden werden. Auch soziodemographische Faktoren spielen eine vernachlässigbare Rolle bzgl. psychischer Probleme bei Personen mit Enkopresis (Joinson et al., 2006b).

¹¹ CBCL: Child Behavior Check List

Joinson et al. (2006b) zeigten weiterhin, dass Kinder mit Enkopresis nicht nur häufiger emotionale und Verhaltensprobleme aufweisen, sondern auch, dass die psychischen Probleme bei Kindern, die mit einer höheren Frequenz einkoteten, häufiger waren als bei den seltener einkotenden Kindern. Hier sind besonders die gehäuften Elternangaben von Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsproblemen, zwanghaften und oppositionellen Verhaltensweisen bei den häufiger einkotenden Kindern zu nennen. Die Kinder selbst gaben an, häufiger Opfer aber auch Täter von Mobbing und Ausführende antisozialer Verhaltensweisen (z.B. Aggressionen gegenüber Menschen und Tieren) zu sein. Diese Angaben deckten sich mit den Aussagen der Eltern, die damit häufig zusammenhängendes oppositionelles Verhalten und weitere Verhaltensprobleme angaben. Der Selbstwert (eingeschätzt durch die Kinder) war bei den einkotenden Kindern nicht deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe.

Weiterhin wird ein möglicher Zusammenhang zwischen Enkopresis und sexuellem Missbrauch kontrovers diskutiert (von Gontard, 2010). Mellon et al. (2006) untersuchten 3 Gruppen von Kindern im Alter von 4-12 Jahren bezüglich des Vorkommens von Einkoten: eine Gruppe (1) beinhaltete sexuell missbrauchte Kinder, eine zweite Gruppe psychiatrisch auffällige Kinder im Sinne einer externalisierenden Störung (2) und eine weitere stellte die Kontrollgruppe mit gesunden Probanden (3) dar. Gruppe 1 und 2 zeigten sehr ähnliche Enkopresisraten von 10,3% und 10,5%, die Kontrollgruppe wies nur in 2% eine Enkopresis auf. Die Enkopresis scheint also weniger ein Indikator für sexuellen Missbrauch darzustellen sondern ist laut Autoren viel mehr als ein stressinduziertes Symptom zu verstehen. Sexualisierendes Verhalten allerdings trat in der Missbrauchsgruppe signifikant häufiger als in den beiden anderen Gruppen auf.

Neben der Erkennung von komorbiden psychischen Auffälligkeiten müssen schwere psychiatrische Störungen wie eine Intelligenzminderung, autistische Störungen, Psychosen, Zwangsstörungen, Anorexia nervosa, Deprivationssyndrome und schwere emotionale Störungen, in deren Rahmen ebenfalls eine Enkopresis auftreten kann, differenzialdiagnostisch erörtert werden (von Gontard, 2010).

Somatische Differentialdiagnosen Enkopresis mit Obstipation (von Gontard, 2010)

Anatomische Ursachen wie anale Fissuren und Rhagaden, die aufgrund der schmerzhaften Defäkation mit nachfolgendem Meiden des Toilettenganges zur Obstipation führen können, aber auch inflammatorische Vorgänge im Anogenitalbereich (Abszesse, Dermatitis), die ebenfalls durch Schmerzen zur Stuhlretention führen können, sind hier zu nennen. Eine Analstenose, Fehlbildungen in der Lage und Form des Enddarms, wie auch Strikturen und Verengungen nach entzündlichen Darmerkrankungen und das idiopathische Megakolon sind als weitere anatomische Ursachen für die Entstehung einer Obstipation aufzuführen.

Elektrolytverschiebungen (z.B. Hypokaliämie), zystische Fibrose und die Zöliakie stellen metabolische Ursachen für die Obstipation und in Folge für die Enkopresis mit Obstipation dar. Diabetes mellitus und die Hypothyreose sind die wichtigsten hormonellen Erkrankungen, welche differenzialdiagnostisch in Frage kommen. Aber auch Medikamente wie z.B. Opiate, Anticholinergika und Antidepressiva können eine Obstipation hervorrufen.

Neurogene Ursachen, die vor der kinderpsychiatrischen Behandlung der Enkopresis unbedingt ausgeschlossen werden müssen, sind: die infantile Zerebralparese, die Spina bifida und das Tethered-Cord-Syndrom. Des Weiteren stellt der Morbus Hirschsprung eine wichtige neuropathische Ursache für eine Obstipation dar. Die Erkrankung kommt bei 1:5.000 aller Neugeborenen vor, Jungen sind viermal häufiger betroffen als Mädchen; in 80% tritt sie sporadisch, in 20% genetisch bedingt auf. Die Erkrankung wird bei schwerer Form bereits sehr früh, bei milderer Varianten meist erst im späteren Verlauf erkannt. In 80% der Fälle wird der Morbus Hirschsprung vor dem Alter von vier Jahren festgestellt, wobei die Diagnose der Enkopresis erst ab einem Alter von vier Jahren gestellt werden kann.

Somatische Differenzialdiagnosen Enkopresis ohne Obstipation (von Gontard, 2010)

Für 1% der Patienten, bei denen eine Enkopresis ohne Obstipation organisch bedingt ist, kommen funktionelle oder infektiöse Durchfälle, bei denen das Kind den Stuhlgang nicht zurückhalten kann, Zustände nach Operationen mit funktioneller Beeinträchtigung des Enddarms und wiederum die Spina bifida als somatische Differenzialdiagnosen in Frage.

Diagnostik

Nach Ausschluss organischer Ursachen muss die Form des Einkotens sowie des eventuell komorbiden Einnässens diagnostiziert werden (von Gontard, 2010).

Neben der Überprüfung auf komorbide psychische Störungen und einer initialen körperlichen Untersuchung wird in den AWMF-Leitlinien¹² der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie (DGKJP) (2007) folgende grundlegende Diagnostik empfohlen:

- Anamnese und Exploration
- Enkopresisfragebögen
- Stuhlprotokolle
- Sonographie von Blase, retrovesikalem Raum (bei Obstipation: erweitertes Rektum, retrovesikale Impressionen, Resturin) und der Nieren

¹² AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Die Feststellung des transversalen Rektumdurchmessers, der bei der Enkopresis mit Obstipation erhöht ist, kann nicht-invasiv über Ultraschall erfolgen. Diese Methode zur Diagnostik der Enkopresisform und zur Verlaufskontrolle kann die rektale Untersuchung ersetzen (Joensson et al., 2008).

Als fakultative, erweiterte Diagnostik nach Indikationsstellung wird Folgendes genannt (DGKJP, 2007):

- anorektale Manometrie
- Elektromyographie
- Kolon-Transitzeitbestimmung
- Kolon-Kontrasteinlauf
- Saugbiopsien
- Koloskopie
- Endorektale Sonographie
- Magnetresonanztomographie (z.B. bei Verdacht auf Tethered-Cord-Syndrom)
- Uroflowmetrie (bei bestehender Harninkontinenz)
- erweiterte testpsychologische Untersuchung

Therapie und Verlauf

Wie bereits erwähnt, stellt die Enkopresis die Ausscheidungsstörung mit der höchsten Rate an psychiatrischen Auffälligkeiten dar (von Gontard et al., 2011a). Allerdings beschreiben Benninga et al. (2004) die Verhaltensprobleme als milde und empfehlen aufgrund einer Symptomverbesserung nach adäquater Behandlung der Obstipations- bzw. Sauberkeitsproblematik eine Therapie im pädiatrischen Setting. Nur wenn bestimmte Probleme wie sozialer Rückzug, niedriges Selbstwertgefühl und depressive Symptome dazu kommen, sollte eine kinderpsychiatrische Mitbehandlung erfolgen.

Das Therapieregime mit der Behandlungsreihenfolge von Einkoten mit/ohne Obstipation, Einnässen tags und Einnässen nachts ist einzuhalten (von Gontard, 2010). Durch die erfolgreiche Behandlung der Obstipation verschwanden in 89% der Fälle ein Einnässen tags, in 63% ein nächtliches Einnässen und in 100% wiederkehrende Harnwegsinfekte (ohne vorhandene anatomisch-urologische Fehlbildungen). Auch die Enkopresis konnte in den meisten Fällen durch das Sistieren der Obstipation erfolgreich gestoppt werden (Loening-Baucke, 1997).

Im Folgenden soll die Therapie der beiden häufigsten Formen des Einkotens (Enkopresis mit bzw. ohne Obstipation) erläutert werden.

Von einem ambulanten Behandlungssetting sollte nur bei Therapieresistenz gegenüber bisherigen Methoden, schwerer psychiatrischer Begleitsymptomatik oder wenn ein intensiveres Training notwendig ist, abgewichen werden (DGKJP, 2007). Neben dem Aufbau einer guten therapeutischen Beziehung sind die Entlastung von Schuld- und Schamgefühlen und die Stärkung des Selbstwertes sowie der Therapiemotivation wichtige Elemente zu Behandlungsbeginn, eine ‚Baseline‘ entfällt (von Gontard, 2010). Die Vermittlung von Informationen über die Krankheit und die Psychoedukation sind einfache, aber sehr wirksame Interventionen. So konnten van den Plas et al. (1997) zeigen, dass 15% der Kinder nach einer einmaligen Sitzung bestehend aus Psychoedukation, Entmystifizierung der Enkopresis sowie Beratung bzgl. Ernährung und Toilettengang sauber wurden, teilweise auch langfristig.

Beim Vorliegen einer Obstipation sollte bei einseitiger Ernährung auf ballaststoffreiche Nahrung und genügende Trinkmenge geachtet werden (DGKJP, 2007). Leitliniengerecht (DGKJP, 2007) erfolgt die Therapie der Enkopresis mit Obstipation wie folgt:

- *Desimpaktion* (initiale Entleerung der intraabdominellen Stuhlmassen) per os vorzugsweise mit Polyethylenglykol (PEG) oder rektal (v.a. phosphathaltige Klistiere, selten: hohe Einläufe oder kinderchirurgische Ausräumung in schwereren Fällen).
- *Erhaltungstherapie* zur Verhinderung einer erneuten Akkumulation von Stuhl und zur Regulierung des Toilettenganges. Hier wird neben der Basistherapie (s.u.) eine Behandlung mit oralen Laxantien (PEG) durchgeführt.

Die Therapie der Enkopresis ohne Obstipation mittels Laxantien brachte nur selten einen Vorteil und konnte die Enkopresis sogar verschlimmern (Benninga et al., 1994).

Felt et al. (1999) empfehlen bei Kindern mit Obstipation und Einkoten eine Erhaltungsphase über 6-24 Monate mit regelmäßigen Wiedervorstellungen durchzuführen. Die Erhaltungsphase beinhaltet bei der Enkopresis mit wie auch ohne Obstipation eine Basistherapie zur Normalisierung des Stuhlverhaltens, die mit verhaltenstherapeutischen Verstärkerprogrammen ergänzt werden kann (DGKJP, 2007). Hier nimmt das Toilettentraining eine zentrale Rolle ein (von Gontard, 2010): Nach den Mahlzeiten, wenn die gastrokologischen Reflexe am stärksten wirken, werden die Kinder 3-mal täglich aufgefordert, entspannt auf der Toilette zu sitzen. Dies kann durch einen Hocker (Fußkontakt zur Unterlage) und z.B. durch das Lesen von Comics erleichtert werden. Die Mitarbeit kann positiv verstärkt werden, das Training wird in einem Toilettenplan vermerkt.

An der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums des Saarlandes wurde für therapieresistente Kinder mit Enkopresis eine „Darmschulung“ entwickelt, die in Kleingruppen Informationen über die Erkrankung, Psychoedukation, Entspannungsverfahren, kognitiv-verhaltenstherapeutische und gruppenspezifische Elemente vermittelt. Die Wirksamkeit wird zur-

zeit überprüft (Equit et al., 2012). Stark et al. (1990) berichten über ein ähnliches Gruppenprogramm zur Behandlung einer Enkopresis mit Obstipation, welches an 18 Kindern und deren Eltern über 6 Sitzungen hinweg angewandt wurde. Hier konnte die Einkothäufigkeit insgesamt um 83% reduziert werden, 16 Patienten koteten nach der Behandlung nicht mehr ein.

Michaud et al. (2009) fanden heraus, dass nahezu die Hälfte der Personen, die in Ihrer Kindheit obstipiert waren, dies auch noch ca. 10 Jahre später waren. Eine Enkopresis kam noch in 25%, Bauchschmerzen sogar in 56% vor. In einer Studie von Borowitz et al. (2005) konnte gezeigt werden, dass Ärzte der Grundversorgung dazu neigen z.B. eine Obstipation nicht ausreichend zu behandeln. Dies hatte zur Folge, dass fast 40% der Kinder nach 2-monatiger Therapie weiterhin symptomatisch waren. Bongers et al. (2009) wiesen nach, dass bei jungen Erwachsenen mit einer Obstipationsanamnese in der Kindheit nach erfolgreicher Behandlung eine gute gesundheitsbezogene Lebensqualität vorlag. Bei Persistenz ins Erwachsenenalter allerdings wurde diese Lebensqualität negativ beeinflusst und führte in 20% zu negativen Konsequenzen im sozialen Leben. Eine frühe Behandlung der Obstipation/Enkopresis scheint deshalb besonders wichtig zu sein. Leider suchen nur 29% der Kinder mit Enkopresis medizinische Hilfe auf, wobei ältere Kinder tendenziell häufiger deswegen zum Arzt gehen als Jüngere (van der Wal et al., 2005).

2.2. Genetische Syndrome

2.2.1. Fragiles-X-Syndrom

Definition, Genetik und Prävalenz

Das Fragile-X-Syndrom (FXS) stellt weltweit die häufigste vererbare Form mentaler Retardierung dar (Gallagher & Hallahan, 2011) und wird nach dem Down-Syndrom als die zweithäufigste Ursache von geistiger Behinderung überhaupt angesehen (Brown, 1990). Das FXS wurde erstmals von Martin und Bell (1943) beschrieben. Das Syndrom gehört zur Gruppe der Trinukleotid-repeaterkrankungen, zu der auch die Chorea Huntington, die myotone Dystrophie, die Friedreich Ataxie wie auch die spinale und die bulbäre Lähmung zählen (Gallagher & Hallahan, 2011). Das Fragile-X-Syndrom kommt durch eine instabile Expansion des Trinukleotids Cytosin-Guanin-Guanin (CGG) innerhalb der 5' Promotorregion (Xq27.3) des FMR1-Gens¹³ auf dem X-Chromosom zustande (Verkerk et al., 1991): Die Vollmutation führt meist zu einer Methylierung dieser Promotorregion, in deren Folge FMR1-mRNA¹⁴ nur noch wenig oder gar nicht mehr transkribiert wird, was wiederum zu einem Verlust des FMR1-Proteins (FMRP) und schließlich zum Fragilen-X-Syndrom führt (McLennan et al., 2011).

FMRP wird in den meisten Geweben exprimiert, vornehmlich aber im ZNS und in den Hoden (Schaeffer et al., 2003). In einer Studie von Abitbol et al. (1993) wurde die Expression des FMR1-Gens mittels in situ Hybridisierung in menschlichen Feten beobachtet. In der 8. und 9. Woche konnte FMR1-mRNA in proliferierenden und migrierenden Zellen des nervalen Systems, der Retina und in verschiedenen nicht-nervalen Geweben nachgewiesen werden. Im Gehirn von 25 Wochen alten Föten wurde diese mRNA in allen weiter differenzierten Geweben gebildet. Höchste Levels konnten in cholinergen Neuronen des Nucleus basalis magnocellularis und in den Pyramidenzellen des Hypocampus festgestellt werden. Es wird weiterhin vermutet, dass FMRP in Verbindung mit der so genannten synaptischen Plastizität steht (Gallagher & Hallahan, 2011): hierunter wird die Regulierung der Stärke der synaptischen Übertragung bei großen Veränderungen in der neuronalen Aktivität verstanden, welche somit auch die Gesamtaktivität von neuronalen Netzwerken stabilisiert (Gallagher & Hallahan, 2011). FMRP soll hier die Translation spezifischer mRNA regulieren und könnte einen Effekt auf die Metallo-Proteinase-9 (MMP-9) haben, welche ebenfalls im Zusammenhang mit synaptischen Strukturen und Plastizität genannt wird. MMP-9 zeigte eine gesteigerte Expression und Aktivität im Hypocampus von FMR1 Knockout-Mäusen (Bilousova et al., 2009).

¹³ FMR1: Fragile X Mental Retardation 1

¹⁴ (m)RNA: (messenger) Ribonucleic Acid

Der Verlust des FMR1-Proteins ist zudem für die Hochregulierung der Signalübertragung mittels mGluR-5-Rezeptoren¹⁵ verantwortlich (Jacquemont et al., 2011). Diese Rezeptoren wiederum stehen in komplexem Zusammenhang mit der so genannten Langzeit-Depression (long-term depression, LTD), einer dauerhaften Abschwächung der Signalübertragung, betreffend hypocampaler Synapsen (Bear et al., 2004). LTD trägt im Zusammenspiel mit der so genannten Langzeit-Potenzierung (long-term potentiation, LTP) zu Lern- und Gedächtnisprozessen bei (Bear, 1998). Auch der hemmende Neurotransmitter GABA¹⁶, dessen Rezeptoren bei Fragilen-X-Mäusen und im Drosophila-Modell unterexprimiert sind, spielt bei der Manifestation des Fragilen-X-Syndroms eine wichtige Rolle (D'Hulst et al., 2006): er ist bei Lern- und Gedächtnisprozessen wie auch bei der Entstehung von Ängsten, Depressionen, Schlaflosigkeit und Epilepsie beteiligt; Problembereiche die auch bei Patienten mit Fragilem-X-Syndrom gehäuft vorkommen.

Im Allgemeinen steht die klinische Ausprägung des Fragilen-X-Syndroms im direkten Zusammenhang mit der Anzahl der CGG-Wiederholungen: es wird in die so genannte Voll- und Prämutation unterschieden. Die Vollmutation betrifft Individuen mit mehr als 200 Wiederholungen der CGG-Sequenz, 55-200 Wiederholungen entsprechen der Prämutation (Gallagher & Hallahan, 2011). Individuen mit Vollmutation weisen charakteristische körperliche, kognitive und psychologische Merkmale auf, wobei Personen mit einer Prämutation manche dieser Besonderheiten in einer geringeren Ausprägung zeigen können (Gallagher & Hallahan, 2011). Bei Frauen kommt es aufgrund des Vorkommens eines gesunden Allels zwar zu einer Reduktion, allerdings nicht zu einem kompletten Verlust des FMR1-Proteins, was sich in einer mildereren Problematik im körperlichen, kognitiven und Verhaltensbereich niederschlägt (Gallagher & Hallahan, 2011).

In einem aktuellen Screening von 5.267 neugeborenen spanischen Jungen ergaben sich nach Untersuchung des Blutes durch eine PCR-basierte¹⁷ Messmethode Prävalenzzahlen von 2 Allelen für die Vollmutation (1 Fall auf 2.633), 21 Allelen für die Prämutation (1:251) und von 199 Allelen in der Grauzone (45-54 CGG-Repeats) (1:26) (Fernandez-Carvajal et al., 2009). Mosaik, also das gleichzeitige Vorkommen von prämutierten und vollmutierten Allelen, kommen in ca. 15% der Personen mit Fragilem-X-Syndrom vor (Mandel & Biancalana, 2004).

Diagnostik

Das Fragile-X-Syndrom kann mittels DNA-Analyse¹⁸ entweder über Southern Blot oder PCR festgestellt werden (Oberlé et al., 1991, Gallagher & Hallahan, 2011).

¹⁵ mGluR5: metabotropic Glutamate Receptor 5

¹⁶ GABA: Gamma-Aminobutyric Acid

¹⁷ PCR: Polymerase Chain Reaction

¹⁸ DNA: Deoxyribonucleic Acid

Wenn eine Mutter als Trägerin der Prä- oder Vollmutation identifiziert wurde, kann eine pränatale Diagnostik zum Screening auf eine Vollmutation beim Feten durchgeführt werden; die Sensitivität beträgt fast 99% (Gallagher & Hallahan, 2011). Allerdings sollten solche Testungen nur in Kombination mit einer angemessenen Beratung der Familie durchgeführt werden (Gallagher & Hallahan, 2011).

Gallagher und Hallahan (2011) empfehlen ein Screening auf Fragiles-X-Syndrom wenn (a) in der klinischen Erscheinung Anlass dafür besteht (inklusive FXTAS¹⁹ oder POI²⁰), (b) aufgrund der Familienanamnese ein Risiko zur Vererbung des Fragilen-X-Syndroms oder (c) eine ungeklärte geistige Behinderung vorliegt.

Klinik

Vollmutation

Männliche Fragiles-X-Betroffene mit Vollmutation weisen typischerweise Probleme im Bereich der Kognition, des Verhaltens aber auch faziale Dysmorphiezeichen, Anomalien des Bindegewebes und Macroorchidismus auf (Gallagher & Hallahan, 2011). Große, prominente Ohren, ein langes, schmales Gesicht und der Macroorchidismus sind phänotypische Merkmale, die sich besonders etablieren konnten (Hagerman & Hagerman, 2002). Auf eine Bindegeweb dysplasie weisen eine samtartige Haut (Turner et al., 1980), überstreckbare Fingergelenke (Hagerman et al., 1984), ein hoher, bogenförmiger Gaumen, eine Trichterbrust und Senkfüße (Opitz et al., 1984) sowie der Mitralklappenprolaps (Loehr et al., 1986) hin.

Hatton et al. (1998) fanden bei Jungen mit Fragilem-X-Syndrom in ca. 25% klinisch bedeutsame ophthalmologische Befunde. Mit 17% kamen hier refraktive Auffälligkeiten (hauptsächlich Weit-sichtigkeit und Astigmatismus) am häufigsten vor. Wiederkehrende Mittelohrentzündungen in der frühen Kindheit treten ebenfalls gehäuft auf (Hagerman & Hagerman, 2002). Weiterhin existieren Hinweise, dass Personen mit FXS ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe haben (Tirosh & Borochowitz, 1992). Zudem scheint das Fragile-X-Syndrom mit einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit und einer Anfälligkeit für Epilepsie einher zu gehen, wobei hier insbesondere Mechanismen begünstigt werden, die zur benignen Rolando-Epilepsie führen (Berry-Kravis, 2002).

Bei weiblichen Individuen mit Fragilem-X-Syndrom kommt es aufgrund der Reduktion aber nicht des kompletten Verlustes an FMRP zu einer mildereren physischen, kognitiven und psychischen Symptomatik, auch wenn es ebenfalls Frauen mit einer ähnlich ausgeprägten Behinderung verglichen mit den männlichen Betroffenen gibt (Gallagher & Hallahan, 2011). Unabhängig davon kön-

¹⁹ FXTAS: Fragiles-X-Prämutation-assoziiertes Tremor-/Ataxie-Syndrom

²⁰ POI: primäre Ovarialinsuffizienz

nen Frauen mit FXS deutliche Einschränkungen in verschiedenen Bereichen aufweisen, selbst wenn sie keine körperlichen Auffälligkeiten zeigen (Gallagher & Hallahan, 2011).

In einer Studie von Steinhausen et al. (2002) die das fetale Alkoholsyndrom, das Fragile-X-Syndrom, das Prader-Willi-Syndrom und Patienten mit tuberöser Sklerose bezüglich ihres Verhaltens miteinander verglichen, wurden bei den FXS-Kindern folgende Charakteristika, die sich teilweise mit denen der Patienten mit Alkoholsyndrom überschneiden, gefunden: übererregt/impulsiv, beleidigend/beschimpfend, reizbar, erhöhtes Beachtungsbedürfnis, Kauen oder in den Mund nehmen von Gegenständen oder Körperteilen, sich selbst schlagend oder beißend, Summen oder Produzieren von anderen Geräuschen, hyperaktives Verhalten und das Schnippen, Beklopfen und Drehen von Gegenständen. Weiterhin wurden das repetitive Verwenden von Wörtern und Sätzen, zusammenhangslose Gedanken, Schüchternheit, verschiedene autistische Verhaltensweisen, das häufige Ordnen von Objekten oder das Einhalten von Routineabläufen in einer strikten Weise beobachtet. Fast alle FXS-Probanden zeigten unaufmerksames und leicht ablenkbares Verhalten. Das Selbstbewusstsein und Selbstwertgefühl waren im Vergleich zu den anderen geprüften Erkrankungen geringer. Insgesamt waren das Fragile-X- und das fetale Alkoholsyndrom bezüglich des Vorkommens und der Frequenz von Verhaltensauffälligkeiten am stärksten betroffen; das Fragile-X-Syndrom zeigte generell das komplexeste Verhaltensmuster.

Über die Erhebung dreier Fragebogenverfahren bei Jungen mit Fragilem-X-Syndrom und bei Jungen mit tuberöser Sklerose als Vergleichsgruppe konnten in 90% der FXS-Patienten klinisch bedeutsame Verhaltensauffälligkeiten beobachtet werden. Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen überwogen, soziale Probleme und autistische Verhaltensweisen kamen charakteristischerweise hinzu (Backes & von Gontard, 2002). Jungen mit FXS zeigten diese Besonderheiten im Vergleich zu Kindern mit IQ im Durchschnittsbereich, aber auch zu geistig behinderten Kindern. Durch die autistischen und sozialen Verhaltensauffälligkeiten kann es fälschlicherweise zur Diagnose des frühkindlichen Autismus kommen, auch deshalb, da sich viele Dismorphiezeichen bei FXS erst in der späteren Entwicklung ausbilden (Backes & von Gontard, 2002).

Während der Kindheit sind die Einschränkungen im Sozial- und Verhaltensbereich bei Fragilem-X-Syndrom weitaus deutlicher als im späteren Leben (Gabis et al., 2011).

Baumgardner et al. (1995) fanden über die Analyse eines Fragebogenverfahrens ausgefüllt von Eltern und Lehrern deutlich erhöhte Raten an Hyperaktivität, stereotypen Bewegungen und ungebrauchlicher Sprache bei Männern mit Fragilem-X-Syndrom heraus. Vermehrtes Vorkommen von selbstverletzendem Verhalten gepaart mit repetitiven und impulsiven Elementen wurden in einer Studie von Arron et al. (2011) berichtet. Männliche Betroffene erfüllten in 35,1%, weibliche Betroffene nur in 4,3% der Fälle die Kriterien für Autismus, die über ein gängiges Fragebogen- und Beobachtungsverfahren erhoben wurden (Hall et al., 2010). Allerdings zeigten hierbei Personen mit Fragilem-X-Syndrom geringere Einschränkungen in den Bereichen Kommunikation und rezip-

roker sozialer Interaktion als Autisten selbst. Eine gewisse Nähe zu Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis liegt nach Meinung der genannten Studien also nahe.

Cordeiro et al. (2011) berichten von Betroffenen mit Fragilem-X-Syndrom, bei denen in 86,2% (♂) bzw. in 76,9% (♀) eine Angststörung diagnostiziert werden konnte, wobei soziale und spezifische Phobien am häufigsten gesehen wurden. Die generalisierte Angststörung nimmt mit dem Alter zu, weswegen deren Therapie während der gesamten Lebensdauer besonderes Augenmerk zukommt (Gabis et al., 2011).

Wurden FXS-Kinder mit Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA) und gesunden Kontrollen verglichen, zeigten diese über Erhebung der CBCL (Achenbach, 1991) in 89,8% der Fälle (21,7%, 15,7%) Auffälligkeiten im Grenz- oder klinischen Bereich (von Gontard et al., 2002). Externalisierendes Verhalten kam in 67,3% (10,9%, 18,8%) und internalisierendes Verhalten bei 63,3% (34,8%, 21,9%) der FXS-Patienten verglichen mit den beiden anderen Gruppen vor. 81,6% der FXS- und 10,9% der Patienten mit spinaler Muskelatrophie wiesen eine DSM-IV oder ICD-10 klassifizierbare psychiatrische Diagnose auf, wobei die häufigsten ADHS (73,5% bei FXS) und Trennungsängste (8,7% bei SMA) darstellten. Insgesamt war der elterliche Stress bei der FXS-Gruppe mit deutlicher kognitiver Einschränkung und vermehrten Verhaltensauffälligkeiten höher als bei den schwer chronisch kranken aber durchschnittlich intelligenten Kindern mit SMA.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Backes et al. (2001), die bei Eltern von Jungen mit FXS gute gesellschaftliche Unterstützung und Krankheitsbewältigungsstrategien fanden, jedoch im Vergleich zu Eltern mit Kindern mit tuberöser Sklerose unter deutlich mehr Stress litten. Diese durch die Verhaltensauffälligkeiten der FXS-Kinder beeinflusste Problematik, wirkte sich negativ auf das aktive Bewältigungsverhalten der Eltern aus.

Hessl et al. (2009) untersuchten 217 Personen (83 ♀, 134 ♂) mit Fragilem-X-Syndrom mit Hilfe des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder, 3. Version (Tewes et al., 1998). 84,8% der männlichen Personen wiesen einen Gesamt-IQ im Bereich von $\geq 40 - < 55$ (moderate geistige Behinderung), 10,8% im Bereich von $\geq 55 - < 70$ (mild), 3,8% im Bereich von $\geq 70 - < 80$ (Grenzbereich) und 0,6% im Bereich von $\geq 80 - < 90$ (niedriger Durchschnittsbereich) auf. Die weiblichen Betroffenen im Vergleich zeigten hier Werte von 20,8% im moderaten, 29,2% im milden, 15,6% im Grenzbereich und 10,4% im niedrigen Durchschnittsbereich. 20,8% lagen im durchschnittlichen IQ-Bereich ($\geq 90 - < 110$) und 3,1% im Bereich der Intelligenz im oberen durchschnittlichen Bereich ($\geq 110 - < 120$).

Über die Anwendung der Stanford-Binet Intelligence Scale, 4th ed. (S-B) konnten bei Personen mit Fragilem-X-Syndrom geschlechterunabhängig Schwächen in den Bereichen mengenbezogene Fertigkeiten, Kurzzeitgedächtnis bzgl. dem Erinnern an visuell Gezeigtes (abstrakte Stimuli) festgestellt werden (Freund & Reiss, 1991). Stärken wurden hingegen beobachtet beim Erinnern an visuell Gezeigtes unter bedeutsamen Stimuli. Bei den männlichen Personen konnten zudem Stär-

ken in verbaler Bezeichnung und Verständnis und Defizite in der räumlichen Veranschaulichung und visuomotorischen Koordination gesehen werden.

Prämutation

Die meisten Personen mit Prämutation tragen keine körperlichen Merkmale des Fragilen-X-Syndroms; das FMR1-Protein kommt hier in normaler oder nur leicht reduzierter Menge vor (Gallagher & Hallahan, 2011). Ein Übergang von der Prä- zur Vollmutation findet in Abhängigkeit von der Größe des abnormen Allels statt, welches von der Mutter übertragen wird (Gallagher & Hallahan, 2011).

Männer mit Prämutation zeigen bzgl. des Profils ähnliche Defizite wie von der Vollmutation betroffene Männer, allerdings milder ausgeprägt (Cornish et al., 2005). In der selben Studie konnten bei Männern mit Prämutation Defizite in der sozialen Wahrnehmung festgestellt werden.

Bei Frauen mit Prämutation wurden erhöhte Raten an Depressionen sowie bestimmten Angst- und phobischen Erkrankungen gefunden (Roberts et al., 2008).

Bei Trägern einer Prämutation können zwei Verlaufsformen mit spätem Krankheitsbeginn beobachtet werden: das Fragile-X-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom (FXTAS) und die primäre Ovarialinsuffizienz (POI) (Gallagher & Hallahan, 2011).

FXTAS

Diese Störung beruht nicht auf einer verminderten Expression des FMR1-Proteins, sondern vermutlich auf einer Überproduktion der dazugehörigen m-RNA, welche toxisch wirken könnte (Hagerman & Hagerman, 2004).

In einer Studie von Jacquemont et al. (2003) wurde das Fragile-X-Prämutation-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom an 26 über 50-jährigen Patienten mit Fragiler-X-Prämutation, die an mehreren, fortschreitenden neurologischen Erkrankungen litten, genauer beschrieben. Die zwei Hauptsymptome stellten die cerebelläre Ataxie und/oder der Intentionstremor dar. Symptome wie Verlust des Kurzzeitgedächtnisses, Defizite der Exekutivfunktionen, kognitiver Abbau, Parkinsonismus, periphere Neuropathien, proximale Muskelschwäche der unteren Extremität und autonome Dysfunktion wurden hier ebenfalls festgestellt. Brunberg et al. (2002) fanden als weiteres Charakteristikum Veränderungen in Form einer Hirnatrophie.

In einer weiteren Studie konnten bei über 50-jährigen untersuchten Individuen mit einer Prämutation in 16,5% der Frauen und bei 45,5% der Männer Zeichen eines FXTAS festgestellt werden (Rodriguez-Revenge et al., 2009).

POI

Bei Frauen mit Prämutation (> 50 Jahre) wurde das Vorkommen der primären Ovarialinsuffizienz

mit 18,6%, von Schilddrüsenerkrankungen mit 15,9% und das Auftreten von chronischen Muskelschmerzen mit 24,4% beziffert (Rodriguez-Revenga et al., 2009).

Neuropathologie und Bildgebung

Während unterschiedlich missgeformte Dornfortsätze bei verschiedenen Syndromen mit geistiger Behinderung typischerweise vorkommen, ist deren Anzahl beim Fragilen-X-Syndrom besonders hoch (Irwin et al., 2000). Lange dendritische Dornfortsätze mit unreifer Morphologie sind typisch für ein frühes Entwicklungsstadium oder für einen Mangel an Sinneserfahrungen (Irwin et al., 2002). Irwin et al. (2002) zeigten an Knockout-Mäusen mit Fragilem-X signifikant höhere Raten an diesen längeren dendritischen Dornfortsätzen und signifikant niedrigere Raten an kurzen Fortsätzen als bei Kontrollmäusen. Dendritische Dornfortsätze mit einer unreifen Morphologie kamen zudem deutlich häufiger vor als deren reife Formen. Anders als in Studien am Menschen zeigten sich im Mausmodell keine eindeutigen Unterschiede in der Dichte der dendritischen Dornfortsätze und in der Komplexität des Dendritenbaumes.

Eine aktuelle Studie konnte mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen, dass Männer mit Fragilem-X-Syndrom Unterschiede in der Hirnanatomie in bestimmten Regionen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufweisen (Hallahan et al., 2011). Vergrößerte Volumina im Bereich des Nucleus caudatus, der Parietallappen und des rechten Hirnstammes und ein vermindertes Volumen des linken Frontallappens konnten nachgewiesen werden. Vergrößerungen im Volumen konnten ebenfalls in der grauen Substanz in fronto-striatalen Bereichen (inklusive der bilateralen Nuclei caudati) und in der weißen Substanz in Regionen gefunden werden, die sich von dem Hirnstamm zum parahypocampalen Gyrus und vom linken cingulären Kortex bis in das Corpus callosum erstrecken.

Reiss et al. (1991) fanden bei Männern mit Fragilem-X-Syndrom in MRT-Aufnahmen eine deutliche Größenreduktion des posterioren cerebellären Vermis und eine Vergrößerung des vierten Ventrikels verglichen mit Männern mit anderweitiger Entwicklungseinschränkung und Männern mit normaler Intelligenz.

In einer Studie von Greco et. al (2002) wurden bei Personen mit FXTAS intranukleäre Einschlüsse im Gehirn nachgewiesen. Bei Personen mit Prämutation ohne FXTAS wurden in funktionellen MRT-Studien Auffälligkeiten im Bereich des Hippocampus und der Amygdala vermutet (Gallagher & Hallahan, 2011).

Therapiemöglichkeiten

In einer aktuellen Studie konnte die Antagonisierung (Antagonist AFQ056) eines Subtypes der mGluR5-Rezeptoren, welche bei Fehlen des FMR1-Proteins hochreguliert werden, erste Hinweise

auf eine Verbesserung der Verhaltensproblematik bei männlichen Personen mit Fragilem-X-Syndrom geben (Jacquemont et al., 2011). McBride et al. (2005) zeigten an einem Drosophila-Modell mit Fragilem-X positive Effekte bezüglich der Nervenzellmorphologie nach Behandlung mit dem mGluR5-Antagonisten MPEP²¹. Auch Fenobam, ein mGluR5-Antagonist mit guter Verträglichkeit, gilt als eine viel versprechende Therapieoption für das Fragile-X-Syndrom (Berry-Kravis et al., 2009).

Minocyclin, ein Antibiotikum aus der Tetracyclin-Gruppe, welches die MMP-9-Aktivität inhibiert (Paribello et al., 2010), zeigte neben positiven Effekten auf die Anomalien der dendritischen Dornfortsätze und der synaptischen Struktur eine Verbesserung bezüglich Verhaltens- und Sprachproblematik (Utari et al., 2010).

Eine weitere pharmakologische Behandlungsmöglichkeit, die sich positiv auf soziale Kompetenz und die Aufmerksamkeitsspanne auswirkte, stellt Methylphenidat dar (Hagerman, Murphy, Wittenberger, 1988). Jedoch können Stimulanzien bei Kindern < 5 Jahren Reizbarkeit und sonstige Verhaltensauffälligkeiten begünstigen; Clonidin und Guanfacin aus der Stoffgruppe der α -adrenergen Rezeptoragonisten stellen hier eine Alternative dar (Hagerman et al., 2009).

Auch Antidepressiva können bei Angstzuständen, zwanghaften Verhaltensweisen und Stimmungsschwankungen therapeutisch hilfreich sein, ebenso wie Antipsychotika bei Aggressionen (Berry-Kravis & Potanos, 2004).

Neben medikamentösen Therapieansätzen konnten auch bzgl. Gesprächs- und Ergotherapien sowie Verfahren zur sensorischen Integration bei Personen mit Fragilem-X-Syndrom Erfolge verzeichnet werden (Gallagher & Hallahan, 2011).

Eine Übersicht über Therapiemöglichkeiten bei Fragilem-X-Syndrom gibt auch Hagerman et al. (2009).

2.2.2. Prader-Willi-Syndrom

Definition, Genetik und Prävalenz

Das Prader-Willi-Syndrom wurde zum ersten Mal im Jahre 1956 von Prader, Labhart und Willi beschrieben und als klassisches aber sporadisch vorkommendes genetisches Syndrom wahrgenommen (Butler & Thompson, 2000). Es stellt eine Multisystemerkrankung dar (Cassidy et al., 2012) und gilt als häufigster genetischer Grund für lebensbedrohliche Adipositas beim Menschen (Butler & Thompson, 2000).

²¹ MPEP: 2-Methyl-6-Phenylethynyl-Pyridine

Das Prader-Willi- und das Angelman-Syndrom waren die ersten Beispiele für genetisches Imprinting beim Menschen (Butler & Thompson, 2000).

In verschiedenen untersuchten Populationen wurde die Prävalenz für das Prader-Willi-Syndrom auf 1/10.000 – 1/30.000 geschätzt (Cassidy et al., 2012).

Das Prader-Willi-Syndrom kommt durch die fehlende Expression mindestens eines väterlichen Gens in der Chromosomenregion 15q11.2-q13 zustande (Cassidy et al., 2012). In diesem Abschnitt auf dem proximalen langen Arm von Chromosom 15 sind mehrere Gene von genetischem Imprinting betroffen, was bedeutet, dass bestimmte Gene lediglich auf dem väterlichen Chromosom aktiv sind, während andere Gene nur von der mütterlichen Seite exprimiert werden können. Im Falle von PWS, ist die Expression eines bzw. mehrerer väterlicher Gene gestört, während das mütterliche Allel epigenetisch stillgelegt ist (Cassidy et al., 2012).

Beim genetisch verwandten Angelman-Syndrom ist ein spezifisches Gen (UBE3A) in der gleichen Imprintingregion wie bei PWS betroffen. Hier ist jedoch das maternale Allel defekt und die väterliche Kopie ist normalerweise inaktiv (Clayton-Smith & Laan, 2003).

Die drei häufigsten Ursachen welche für die fehlende Expression der väterlichen Gene bei PWS in Frage kommen sind:

1. In 65-75%: Deletion einer Region von 5-6 Megabasenpaaren (Mb) auf dem väterlich vererbten Chromosom 15 (Cassidy et al., 2012)
2. In 20-30%: Maternale uniparentale Disomie 15 (UPD) (Cassidy et al., 2012)

Bei einer uniparentalen Disomie stammen beide homologen Erbanlagen einer chromosomalen Region von nur einem Elternteil; dies kann das gesamte Chromosom oder nur ein kleines Segment betreffen (Yamazawa et al., 2010). Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der maternalen uniparentalen Disomie 15 bei Prader-Willi-Syndrom und höherem Alter der Mutter festgestellt (Cassidy et al., 1992).

3. In 1-3%: Imprinting Defekt (ID) (Cassidy et al., 2012)

Der Imprintingdefekt betrifft den Imprintingprozess des väterlich vererbten Chromosoms 15. Meistens ist dieser Defekt Folge von Epimutationen und zeigt ein Methylierungsmuster, das dem der mütterlichen DNA entspricht.

Vereinzelt ist die Deletion durch eine chromosomale Translokation verursacht (Cassidy et al., 2009).

Diagnostik

Wenn klinisch ein Anhalt für das Vorliegen des Prader-Willi-Syndroms besteht, stellt die Methylierungsanalyse der DNA die effektivste Methode zu Beginn der Diagnostik dar (Cassidy et al., 2012). Dies führt in den meisten PWS-Fällen zur Diagnose (Glenn et al., 1997). Über die genannte Analysemethode kann allerdings die genaue molekulargenetische Diagnose (Deletion, UPD oder ID) nicht gestellt werden (Cassidy et al., 2012): diese Unterscheidung ist aber für die genetische Beratung und die Korrelation von Genotyp und Phänotyp entscheidend. Da die häufigste molekulargenetische Ursache für PWS die Deletion darstellt, ist es am effektivsten zunächst in diese Richtung zu testen: sie wird üblicherweise per Chromosomenanalyse über Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) diagnostiziert (Cassidy et al., 2012). Der nächste Schritt bei positiver DNA-Methylierungsanalyse für PWS, aber fehlender Deletion stellt die Unterscheidung von UPD und ID (Cassidy et al., 2012) mittels Analytik der DNA auf Polymorphismen für bestimmte Gene auf Chromosom 15 anhand elterlicher DNA und der DNA des Betroffenen dar (Shaffer et al., 2001). Wenn eine biparentale Vererbung der relevanten Genregion festgestellt wird, liegt ein Imprintingdefekt und keine UPD vor (Cassidy et al., 2012).

Bezüglich der genetischen Beratung kann gesagt werden: für die meisten Familien gilt ein Wiederholungsrisiko von <1% (Cassidy et al., 2012). Mit seltenen Ausnahmen bekommen Personen mit Prader-Willi-Syndrom keine Kinder (Cassidy et al., 2012). Das Risiko als Betroffener ein Kind mit PWS bzw. Angelman-Syndrom zu bekommen hängt von der Genetik und dem Geschlecht der betroffenen Person ab: wenn bei einem weiblichen Patient eine Deletion vorliegt, hat der Nachkomme ein 50%-iges Risiko für das Angelman-Syndrom (Schulze et al., 2001); ist der Proband mit Deletion männlich wird dessen Kind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% das Prader-Willi-Syndrom bekommen (Cassidy et al., 2012). Eine Methode zur pränatalen Testung auf PWS existiert, wird allerdings nicht in einer standardmäßig durchgeführten pränatalen Chromosomenanalyse durchgeführt (Cassidy et al., 2012).

Klinik

Typische faziale Dysmorphiezeichen bei PWS, die bei Geburt bereits bestehen können und sich langsam im Laufe der Zeit (weiter) herausbilden, beinhalten einen schmalen bifrontalen Durchmesser, mandelförmige Lidspalten, eine schmale Nasenwurzel und heruntergezogene Mundwinkel mit schmaler Oberlippe; weitere Auffälligkeiten im Finger- und Handbereich werden beschrieben (Cassidy et al., 2012). Bei Personen mit Deletion liegen zudem erhöhte Raten an Hypopigmentierung vor (Cassidy et al., 1997).

Die für PWS typische, zentrale Hypotonie (Cassidy et al., 2012) beginnt bereits pränatal und manifestiert sich häufig in Form von verminderten Kindsbewegungen, abnormer Kindslage bei Entbindung und erhöhter Notwendigkeit für vaginal-operative oder Kaiserschnittgeburten (Cassidy & Driscoll, 2009). Die fast durchgängig vorkommende infantile Form der Hypotonie äußert sich in verminderten Bewegungen und Lethargie mit reduziertem spontanen Erwachen, leisem Schreien und schwachen Reflexen wie z.B. dem verminderten Saugreflex (Cassidy et al., 2012).

Die Ernährung, die durch schwaches Saugen, schnelle Ermüdbarkeit und niedrigen Muskeltonus häufig unzureichend ist, muss oft für gewisse Zeit durch spezielle Saughilfen, nasogastrale oder Gastrostomiesonden unterstützt werden (McCandless & Committee on Genetics, 2011). Diese Fütterprobleme gehen häufig mit Gedeihstörungen einher (Miller et al., 2011). Daraufhin folgt eine Phase in der das Kind kontinuierlich entlang einer Wachstumskurve wächst und in einem normalen Maße an Gewicht zunimmt (Miller et al., 2011). Schließlich nimmt das Gewicht immer mehr zu, zunächst ohne deutlich erhöhten Appetit oder vermehrter Kalorienzufuhr, dann aber mit einem gleichzeitig gesteigertem Interesse an Lebensmitteln (Miller et al., 2011). Letzten Endes tritt die Hyperphagie mit Suchen nach Essen und fehlender Sättigung ein; manche erlangen im späteren Verlauf ein Sättigungsgefühl zurück (Miller et al., 2011). Es wird davon ausgegangen dass die Hyperphagie bei PWS Folge hypothalamischer Veränderungen ist; auch geht sie mit einem Sammeln und Hamstern von Lebensmitteln, Essen von Nichtessbarem, Stehlen von Essen oder von Geld um Lebensmittel einzukaufen einher (Cassidy et al., 2012).

Die daraus folgende Adipositas kommt durch ein chronisches Ungleichgewicht von Energieaufnahme und Verbrauch zustande: oben genannte Esssucht, verminderte körperliche Aktivität, reduzierte Stoffwechselrate und die Unfähigkeit zu Erbrechen führen zu dieser unausgeglichene Energiebilanz (Butler et al., 2007). Personen mit PWS haben eine geringere Magermasse, welche generell in erster Linie aus Muskeln besteht (Butler et al., 2007). Diese Tatsache und die verminderte körperliche Aktivität führen zu einem deutlich erniedrigtem Energieverbrauch (Butler et al., 2007).

Weiterhin gehen die bestehende Fettleibigkeit und Muskelhypotonie mit hohen Raten an obstruktiver Schlafapnoe einher (DeMarcantonio et al., 2010). In einer Studie von Clift et al. (1994) wurden bei 7 von 17 Patienten mit PWS Auffälligkeiten im Nachtschlaf in Form von Schnarchen, Mundatmung, Atemanhalten und gelegentlichem nächtlichen Einnässen festgestellt; 16 Personen zeigten häufige, kurze Apnoen.

Die Adipositas und ihre Folgen stellen die Hauptgründe für Morbidität und Mortalität bei PWS dar (Cassidy et al., 2012). Schrander-Stumpel et al. (2004), welche in 27 Fällen von PWS die Todesursache erforschten, fanden heraus, dass der wichtigste Faktor in der Prävention von frühen Todesfällen bei PWS die rasche Diagnosestellung und Prävention von Übergewicht darstellt. Sinema et al. (2011a) konnten zudem zeigen, dass viele der häufigen, somatischen Komorbiditäten

bei PWS fast ausschließlich bei Personen mit BMI > 30 auftraten, weswegen eine strikte Gewichtskontrolle äußerst wichtig ist.

Bei beiden Geschlechtern findet sich weiterhin ein Hypogonadismus, der sich in genitaler Hypoplasie, unvollständiger pubertärer Entwicklung und in den meisten Fällen in Unfruchtbarkeit äußert (Cassidy et al., 2012). Sehr häufig tritt bei männlichen Betroffenen zudem ein unilateraler oder bilateraler Kryptorchismus in Erscheinung (Cassidy et al., 2012). Die gehemmte Pubertätsentwicklung, die geschlechterunabhängig mit unauffälliger Adrenarche einhergeht, ist nicht nur Folge hypothalamischer Dysfunktion alleine, sondern einer variablen Kombination dessen mit spezifischen Defekten der Gonaden selbst (Eldar-Geva et al., 2010).

Das Wachstum bei PWS ist bereits pränatal im Vergleich zu nichtbetroffenen Geschwistern eingeschränkt (Miller et al., 2011). Bei den meisten Patienten liegt eine reduzierte GH-Sekretion vor (Burman et al., 2001). Eine geringe Körpergröße in der Kindheit besteht ohne entsprechende GH-Substitutionstherapie bis in die zweite Lebensdekade fort (Cassidy et al., 2012). Ohne Behandlung kommt es zu einem Ausbleiben des pubertären Wachstumsschubs und somit zu einer Durchschnittsgröße von 155cm (♂) bzw. 148cm (♀) sowie zu einem eingeschränkten Wachstum von Händen und Füßen (Cassidy et al., 2012).

Die hohe Rate an plötzlich auftretenden Todesfällen bei PWS-Patienten insbesondere während akuter Infektionen könnte durch das gehäufte Vorkommen der zentralen adrenalen Insuffizienz in diesem Patientengut erklärt werden: In einer Studie an 25 PWS-Patienten einer pädiatrischen Intensivstation konnte in 60% eine zentrale adrenale Insuffizienz festgestellt werden (de Lind van Wijngaarden et al., 2008).

Weitere endokrine Auffälligkeiten stellen der Hypothyreoidismus, die gestörte Glukosetoleranz und der Diabetes mellitus dar (Cassidy et al., 2012).

Entwicklungsstörungen in Form von verspäteter motorischer und sprachlicher Entwicklung sind bei PWS typisch (Cassidy et al., 2012). Im Allgemeinen stellen sprachliche Fähigkeiten für die meisten eine Stärke dar, obwohl Auffälligkeiten in der Artikulation häufig sind (Cassidy et al., 2012).

Der mittlere Intelligenzquotient liegt bei 60-70 und beschreibt somit in den meisten Fällen eine intellektuelle Beeinträchtigung von milder Form (Cassidy et al., 2012). Schulische Leistungen sind bei PWS-Personen jedoch schlechter als man sie aufgrund ihres IQs einschätzen würde (Whittington et al., 2004).

In einer Studie von Skokauskas et al. (2011) wurden Personen mit PWS bezüglich psychopathologischer Auffälligkeiten untersucht. Generell wurden hier im Vergleich zur Kontrollgruppe gehäuft internalisierende Störungen gesehen. PWS-Personen zeigten vermehrt Auffälligkeiten in somatischen, sozialen und affektiven Bereichen; Denkstörungen und zurückgezogen-depressive Eigen-

schaften waren ebenfalls zu verzeichnen. Steinhausen et al. (2002), die das fetale Alkoholsyndrom, die tuberöse Sklerose, das Fragile-X- und das Prader-Willi-Syndrom bezüglich ihrer Unterschiede im Verhalten untersuchten, fanden folgende Auffälligkeiten bei PWS-Kindern: die Vorliebe Dinge im Alleingang zu erledigen, Führen von Selbstgesprächen oder von Gesprächen mit imaginären Personen oder Gegenständen, geringe Änderungen im Tagesablauf oder in der Umgebung bekümmern und verärgern die Patienten; weiterhin waren langsame Bewegungen und Hypoaktivität, soziale Zurückgezogenheit und extremes Essverhalten zu verzeichnen.

Das Vorkommen tiefgreifender Entwicklungsstörungen bei PWS wurde von Descheemaeker et al. (2006) erörtert. Hier waren zwar nur in 19% der untersuchten PWS-Personen (15% in der Kontrollgruppe) die DSM-III-R Kriterien für tiefgreifende Entwicklungsstörungen erfüllt, allerdings zeigte die Mehrzahl der PWS-Personen einen autistisch anmutenden Phänotyp bezüglich Sprachqualität, Kommunikation, Vorstellungskraft und Interessen. Charakteristische Verhaltensweisen in Form von Wutanfällen, Unnachgiebigkeit, kontrollierendem und manipulativem Agieren, Zwanghaftigkeit und Schwierigkeiten mit Veränderungen im Alltag wurden in 70-90% der Kleinkinder mit PWS sichtbar (Dykens et al., 1999; Cassidy et al., 2012).

Psychotische Episoden mit Beginn im Jugendalter wurden in 16% der Fälle mit PWS beobachtet, wobei sie nur bei der maternalen UPD und dem ID, nicht aber bei paternalen Deletionen vorkamen (Vogels et al., 2004). Ein Subtyp psychotischer Erkrankungen mit folgenden Charakteristika konnte bei PWS-Betroffenen identifiziert werden: früher und akuter Beginn, vielgestaltige und wechselnde Symptomatik und die Notwendigkeit der Behandlung im stationär-psychiatrischen Setting; auslösende Stressfaktoren und eine Prodromalphase werden ebenfalls beschrieben (Vogels et al., 2004).

Cassidy et al. (2012) führt in seinem Übersichtsartikel weitere Besonderheiten auf: Abnormalitäten im Schlaf, Strabismus, Hüftdysplasien, Skoliose, wiederkehrende Infektionen des Respirationstraktes, erhöhte Raten an Knochenbrüchen durch Osteopenie, Beinödeme und -ulzerationen (v.a. bei Adipositas), Dermatillomanie („Skin picking“), verändertes Temperaturempfinden, reduzierte Speichelproduktion und Krampfanfälle.

Neuropathologie und Bildgebung

In einer Studie von Miller et al. (2007) konnte bei PWS-Probanden über 3-D-MRT-Aufnahmen in 100% eine Ventrikulomegalie, in 50% ein vermindertes Volumen des Hirngewebes im Bereich des parietookzipitalen Hirnlappens, in 60% eine Polymikrogyrie der Sylvischen Fissur und in 65% ein unvollständiges Schließen der Insula festgestellt werden; keine der Kontrollpersonen bestehend aus normalgewichtigen Geschwistern und Personen mit früh aufgetretener Adipositas ohne PWS zeigten diese Auffälligkeiten.

In einer anderen Studie wurden bei PWS-Personen wie auch bei Personen mit früh einsetzender Fettleibigkeit Läsionen in der weißen Substanz nachgewiesen, welche bei normalgewichtigen Probanden nicht festgestellt wurden (Miller et al., 2006).

Therapiemöglichkeiten

Nachfolgend werden einige Therapiemöglichkeiten für verschiedene Lebensphasen von PWS-Betroffenen erläutert.

Wie bereits erwähnt muss die Ernährung in vielen Fällen während der Säuglingszeit unterstützt werden (McCandless & Committee on Genetics, 2011), eine Kontrolle des Wachstums bis zur adäquaten Nahrungsaufnahme wird empfohlen (Cassidy et al., 2012). Das Screening auf Kryptorchismus und dessen hormonelle oder chirurgische Behandlung sind weitere Bestandteile der Therapie im frühen Kindesalter. Hohe Prävalenzzahlen schlafassoziierter Atemstörungen können Untersuchungen des Schlafes und HNO-ärztliche Begutachtung notwendig werden lassen (Goldstone et al., 2008). Aufgrund der verminderten GH-Sekretion und des Hypogonadismus bei PWS kommt eine Ersatztherapie mit GH und/oder Sexualhormonen in Frage (Burman et al., 2001). Die Substitution von GH führt zu verbessertem Wachstum, erhöhter Mager- und reduzierter Fettmasse (Burman et al., 2001); Hinweise auf eine verbesserte respiratorische Funktion und körperliche Aktivität existieren ebenfalls.

Ab der Kindheit ist die genaue Überwachung der Essensmenge zur Vorbeugung von Adipositas notwendig (Cassidy et al., 2012); weiterhin sollte hier die Bildungsplanung und eine Logopädie eingeleitet werden. Die Therapie mit Sexualhormonen in der Pubertät führt zur weiteren Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Cassidy et al., 2012). Untersuchungen der Augen und Zähne, aufgrund diesbezüglich häufig vorkommender Auffälligkeiten bei PWS und Unterstützung der Speichelproduktion werden empfohlen (Goldstone et al., 2008). Eine Substitution von Vitamin D und Kalzium zur Vorbeugung von Osteoporose und die Überwachung bezüglich eventuell eintretender Skoliose stellen weitere Behandlungsmöglichkeiten dar (Cassidy et al., 2012). Das Leben in einer spezialisierten Wohngruppe für PWS-Erkrankte kann aufgrund der Optimierung der Lebensweise auf die Entstehung von krankhafter Adipositas präventiv wirken (Cassidy et al., 2012). Die Gabe selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) kann sich positiv auf die Psychopathologie bei PWS auswirken (Soni et al., 2007). Weiterhin kann während Phasen schwerer, akuter Erkrankung bei Kindern mit PWS die prophylaktische Gabe von Hydrokortison, aufgrund des eventuellen Vorliegens einer zentralen adrenalen Insuffizienz, erwogen werden (de Lind van Wijngaarden et al., 2008).

2.3. Ausscheidungsstörungen und Fragiles-X- bzw. Prader-Willi-Syndrom

2.3.1. Stand der Forschung

Das Fragile-X- wie auch das Prader-Willi-Syndrom haben wie bereits erwähnt eine Intelligenzminderung gemein. Von Wendt et al. (1990) zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen mentaler Retardierung und Blasen- sowie Stuhlkontrolle: 38,1% der Personen mit kognitiver Beeinträchtigung im Alter von 7 Jahren wiesen nächtliches Einnässen, 39% Einnässen am Tage und 30,5% eine Enkopresis auf. Bei regelrecht entwickelten 7-jährigen Kindern dagegen liegen die Raten für nächtliches Einnässen bei 10% (von Gontard & Nevéus, 2006), für Einnässen am Tage zwischen 2-3% (Schreiner-Zink et al., 2009) und für die Enkopresis im Schulkindalter bei ca. 1-3% (Bellmann, 1966). Auch Joinson et al. (2006b) konnten zeigen, dass Kinder mit geringerem IQ häufiger einkoten als nicht beeinträchtigte Kontrollpersonen. Bruschini et al. (2003) berichten über Häufigkeiten von Harnverlust in 59-72% der teilnehmenden Patienten mit geistiger Behinderung. Yang, Meng und Chou (2010) untersuchten mental retardierte Kinder bezüglich ihrer Blasenfunktion. Sie fanden bei den eingeschränkten Kindern gehäuft Blasenentleerungsstörungen (35,2%) im Vergleich zu regelrecht Entwickelten (8,3%). Ebenfalls konnten bei den Kindern mit geistiger Behinderung eine erhöhte Inzidenz und gesteigerte Frequenzen von Harninkontinenz und gehäuft geringere Blasenkapazitäten festgestellt werden. Die Gruppe mit der stärksten intellektuellen Beeinträchtigung wies im Vergleich die höchsten Prozentzahlen an Harninkontinenz und Blasenentleerungsstörungen auf.

Von Wendt et al. (1990) berichten bei geistig behinderten Personen von dem Erlangen einer Stuhlkontinenz im Alter von 4,2 +/- 3,9 Jahren, falls diese Fähigkeit überhaupt erlangt wurde. In dieser Untersuchung koteten im Alter von 7 Jahren noch 30,5% ein, wohingegen bei den 20-Jährigen noch 19% eine Enkopresis aufwiesen. 62,9% der untersuchten Personen zeigten mit 7 Jahren eine volle Blasenkontrolle, 82,9% waren im Alter von 20 Jahren trocken.

Diesen Daten nach scheint eine Intelligenzminderung überdurchschnittlich häufig mit einer verspäteten bzw. ausbleibenden Kontinenzentwicklung einher zu gehen, weswegen ein Zusammenhang zwischen Fragilem-X- bzw. Prader-Willi-Syndrom sowie dem Auftreten von Ausscheidungsproblemen nahe liegt.

Neben Fallberichten über das Vorkommen von Ausscheidungsstörungen bei den beiden hier untersuchten Syndromen (z.B. Equit et al., 2011; Carpenter, 1989; Hilton et al., 1991; Clift et al., 1994) existieren nur wenige Studien, die Ausscheidungsstörungen im Speziellen bei Fragilem-X- bzw. Prader-Willi-Syndrom systematisch untersucht haben.

Backes et al. (2000) berichten in 27% der im Mittel fast 9 Jahre alten Patienten mit Fragilem-X-Syndrom von funktioneller Enuresis und in 20% von funktioneller Enkopresis. Über Fragebogendaten ausgefüllt von den Eltern FXS-Betroffener untersuchten Gabis et al. (2011) psychiatrische

Probleme im Vergleich zu nichtbetroffenen Geschwistern. Unter 22 FXS-Patienten wurde eine Gesamtprävalenz für die Enuresis von 40,9% und für die Enkopresis von 36,4% gefunden, wobei nicht betroffene Geschwister (N=6) diesbezüglich absolut unauffällig waren. Die Autoren konnten zeigen, dass die Enuresis und Enkopresis mit dem Alter deutlich zurückgingen: Kinder von 4-12 Jahren waren von der Enuresis in 85,7% und von der Enkopresis in 71,4% der Fälle betroffen, Personen ab 12 Jahren jeweils nur noch in 20%. Die Rückläufigkeit der Symptomatik wurde mit der frühen und kontinuierlichen Behandlung durch Therapeuten und Pflegende in Verbindung gebracht. Im Gegensatz hierzu berichten Sabaratnam et al. (2003) von einer stabilen Inkontinenzproblematik bei Personen mit Fragilem-X-Syndrom, die über einen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren hinweg kaum geringer wurde. Jacquemont et al. (2003) konnten bei über 50-jährigen Männern mit FXTAS in 53% eine Harn- und in 30% eine Stuhlinkontinenz feststellen.

In von Gontard et al. (2010) wurde bei Patienten (5-45 Jahre) mit Prader-Willi-Syndrom in 13,6% der Fälle nächtliches Einnässen nachgewiesen. 3,8% der Patienten zeigten eine Kombination aus nächtlichem Einnässen und Einnässen tags, 3,3% zeigten eine Enkopresis. Sinnema et al. (2011a) fanden bei 37% der untersuchten PWS-Patienten (N=102, 18-66 Jahre) eine Obstipation und in 13% eine Harninkontinenz, wobei die Harninkontinenz in der Gruppe mit maternaler uniparentaler Disomie im Vergleich zur Deletions- und Imprintingdefektgruppe deutlich häufiger vorkam. Bezüglich Alter und BMI gab es keine signifikanten Unterschiede was das Auftreten der Obstipation und der Harninkontinenz anging. Das Einkoten tritt laut Sinnema et al. (2011b) bei älteren PWS-Patienten häufiger auf als bei jüngeren Erwachsenen mit PWS. Als mögliche Gründe werden von den Autoren zunehmende körperliche Gebrechlichkeit, funktioneller Abbau oder Verhaltensprobleme von Mitbewohnern genannt. Das Einkoten, welches in der Gruppe mit maternaler uniparentaler Disomie am häufigsten gesehen wurde, scheint hier diätätischen und verhaltensbezogenen Maßnahmen nicht zugänglich zu sein.

Über die Erfolge in der Therapie von Ausscheidungsstörungen bei geistig behinderten Personen im Allgemeinen bzw. bei Patienten mit Fragilem-X- oder Prader-Willi-Syndrom im Speziellen finden sich in der Literatur folgende Angaben: Der Behandlungserfolg der Enuresis nocturna mittels apparativer Verhaltenstherapie wird zwar nicht durch die Intelligenz, aber durch einige andere Faktoren wie Länge der Fahrtwege zur Klinik, Wartezeit für Termine, familiäre Stressoren, ungünstige Wohnverhältnisse, Kooperation von Seiten der Eltern, mütterliche Intoleranz und Ärger, negatives Selbstwertgefühl beim Kind, vorheriges Nichtansprechen einer apparativen Verhaltenstherapie und die Form des Einnässens beeinflusst, so Butler (1994).

Die Klingeltherapie kann bei geistig behinderten Kindern ab einem Entwicklungsalter von sechs bis sieben Jahren begonnen werden (Butler, 1994), wohingegen bei regelrecht entwickelten Kindern im Alter von fünf Jahren eine Therapie eingeleitet werden kann (von Gontard, 2001).

Die Behandlung einer Enkopresis bei Kindern mit geistiger Behinderung kann bereits ab dem chronologischen Alter von vier Jahren Erfolg versprechend begonnen werden (von Gontard, 2010). In einer Studie von Richmond (1983) wurde bei entwicklungsverzögerten Vorschulkindern ein spezielles Toilettentraining, welches das Aneignen eines regelmäßigen, angemessenen Toilettenganges beinhaltete, durchgeführt. Durch die Anwendung bestimmter Verstärker und Korrekturen konnten alle vier untersuchten Kinder ihre Harn- und Stuhlkontinenz verbessern. Didden et al. (2001) erzielten bei Durchführung eines Kontinenztrainings basierend auf der Methode nach Foxx und Azrin (1973) bei sechs Kindern mit Angelman-Syndrom und geistiger Behinderung ebenfalls Erfolge. Auch hier profitierten alle Kinder von dem Training.

Equit et al. (2011) verzeichneten bei einem 6-jährigen Mädchen mit FXS und multiplen Ausscheidungsstörungen mit den gängigen Therapiemethoden sehr gute Erfolge: Das Einkoten und Einnässen am Tage verschwand gänzlich, die Frequenz der Enuresis nocturna ging zurück. In einer Studie von Hilton et al. (1991) erbrachte die erfolgreiche Therapie eines ADHS mittels Imipramin bei einem 6-jährigen Jungen mit FXS ebenfalls eine Besserung seiner Enuresissymptomatik. Genaue Beschreibungen positiver Ergebnisse von Kontinenztrainings liefern Moskowitz et al. (2011) bei einem 9 Jahre alten Jungen mit FXS wie auch McManus et al. (2003) bei einem 7-jährigen Patienten mit Fragilem-X-Syndrom. Ein Fall einer Wasserintoxikation nach Einnahme von Desmopressin in der Behandlung einer Enuresis nocturna bei einem Mädchen mit PWS ist bekannt (Robson et al., 1997). Eine besondere Beobachtung gerade dieses Patientenlientels könnte diesbezüglich besonders wichtig sein. Allerdings spielt im Allgemeinen eine adäquate Flüssigkeitsaufnahme in der Therapie der Harninkontinenz bei geistig behinderten Kindern eine wichtige Rolle (van Laecke et al., 2009).

Auch in der Inkontinenzbehandlung von erwachsenen Personen mit geistiger Behinderung wird von positiven Ergebnissen berichtet. So erläutert Smith (1996) eine erfolgreiche, verstärkerbasierte Behandlung einer primären nichtretentiven Enkopresis bei 5 jungen Männern mit schwerer Lernschwäche. In vier der Fälle verschwand das Einkoten fast gänzlich, in dem fünften Fall konnte es deutlich reduziert werden.

2.3.2. Studienziel

Die vorliegende Arbeit stellt eine explorative Studie dar, da wie oben ausgeführt bisher nur wenige Studienergebnisse zu Ausscheidungsstörungen bei Personen mit Fragilem-X- und Prader-Willi-Syndrom vorliegen. Folgende explorative Fragestellungen wurden formuliert:

1. Wie hoch ist die Prävalenz von Ausscheidungsstörungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Fragilem-X- und Prader-Willi-Syndrom?
2. Wie häufig kommen psychopathologische Auffälligkeiten bei beiden Syndromen vor?

Weiterhin wurden folgende gerichtete Hypothesen untersucht:

1. Bei Personen mit Fragilem-X-Syndrom kommen Ausscheidungsstörungen häufiger vor als beim Prader-Willi-Syndrom.
2. Bei beiden genetischen Syndromen bestehen deutliche Ausscheidungsprobleme bis ins Erwachsenenalter.
3. Beim Fragilen-X-Syndrom sind männliche Personen häufiger von Ausscheidungsstörungen betroffen als weibliche.
4. Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Prader-Willi-Syndrom werden keine (besonderen) geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens von Ausscheidungsstörungen erwartet.

3. Methodik

3.1. Stichprobe und Versuchsablauf

Die Studienstichprobe kam durch Erhebung von Daten aus den beiden folgenden Selbsthilfegruppen zustande:

1. Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V.
2. Prader Willi Syndrom Vereinigung Deutschland e.V.

Nach der Bewilligung des Forschungsvorhabens durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurden die Vorsitzenden oben genannter Gruppierungen kontaktiert. Diese erklärten sich bereit an der Studie teilzunehmen. Die Fragebögen wurden über Versandzentren der Interessengemeinschaften anonym an die Mitglieder verschickt, die Antwort wurde im bereits vorfrankierten Rückumschlag an die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes zurück gesendet. Mit dem Ausfüllen der Fragebögen erklärten sich die Eltern einverstanden, dass die anonym erhobenen Daten für die Studie verwendet werden dürfen.

3.2. Rücklauf

	Verschickte Fragebögen	Erhaltene Fragebögen	Ausgewertete Fragebögen
Fragiles-X-Syndrom	350	172 (49,1%)	166 (47,4%)
Prader-Willi-Syndrom	399	195 (48,9%)	191 (47,9%)

Tabelle 3: Anzahl der verschickten, erhaltenen und auswertbaren Fragebögen.

Auf Empfehlung von Fragiles-X e.V. wurden insgesamt 348 Fragebögen an das Versandzentrum geschickt, welche von dort aus an die Mitglieder versandt wurden. 2 Bögen wurden nachträglich verlangt. 172 Bögen wurden zurück gesendet, was einem Rücklauf von 49,1% entspricht. 4 Fragebögen stammten von Kindern unter 4 Jahren, die aufgrund des geringen Alters aus der Studie ausgeschlossen wurden. 2 Antworten konnten nicht mehr aufgenommen werden, da sie nach Auswertungsende ankamen, sodass insgesamt 166 Bögen ausgewertet wurden (47,4%). 3 Briefe erreichten die Klinik mit der Angabe ‚unbekannt verzogen‘; die tatsächliche Anzahl von Briefen die die Mitglieder erst gar nicht erreichten ist nicht bekannt.

Die deutsche Prader Willi Syndrom Vereinigung orderte 417 Fragebögen für ihre Mitglieder; tatsächlich durch das Versandzentrum verschickt wurden 399. 195 Betroffene sandten ihre Bögen zurück, was ein Rücklauf von 48,9% bedeutet. Von diesen 195 Fragebögen wurde einer aus der Studie herausgenommen, da die betreffende Person bereits verstorben war. Ein Bogen musste aufgrund fehlender Geschlechtsangabe und insgesamt zu wenigen Angaben ausgeschlossen werden. 2 Briefe kamen an als die Auswertung schon abgeschlossen war, so dass 191 (47,9%) Datensätze in die Analyse mit gingen. Zwei telefonische Rückmeldungen von Familien mit einem PWS-Betroffenen waren zu verzeichnen, allerdings nach Beendigung der Auswertung. Auch hier bleibt unklar, wie viele Briefe bei den Mitgliedern letztlich ankamen.

3.3. Fragebögen

Der erhobene Fragebogen setzt sich aus drei Teilen zusammen:

- Allgemeiner Teil
- Enuresis-/Enkopresisfragebogen
- CBCL bzw. YABCL²²

Allgemeiner Teil

Hier wurden die Daten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Kopfumfang, IQ/IQ-Test, Genetik, Tätigkeit der Eltern, den Fragebogen ausfüllende Person und Wohnform abgefragt. Bei FXS wurde bzgl. der Genetik in Prä- oder Vollmutation, bei PWS in Mikrodeletion, uniparentale Disomie, Imprintingdefekt oder Translokation unterschieden. Bei volljährigen Personen wurden zusätzlich der Schulabschluss und der Beruf erhoben.

Die Familien wurden anhand der Tätigkeit der Eltern nach Hollingshead und Redlich (1958) in 5 verschiedene sozioökonomische Gruppen (I=hoher bis V=niedriger sozioökonomischer Status (SES)) eingeteilt. Hieraus wurden drei Großkategorien (SES I, SES II-IV, SES V), im Folgenden als SES I, SES II und SES III bezeichnet, gebildet. In den SES I wurden Inhaber von mittleren und großen Betrieben, freie Berufe, Akademiker, höhere Beamte und leitende Angestellte wie auch Künstler ‚von Rang‘ eingeteilt. Im SES II waren z.B. Beamte und Angestellte in gehobener Stellung, Selbstständige mit kleinen Betrieben (zuvor II), mittlere Beamte und Angestellte (zuvor III) und generell Berufe mit einer abgeschlossenen Lehre (zuvor IV) vertreten. Ungelernte und angelernte Arbeiter stellten zusammen mit Hausfrauen und Rentnern (falls hier kein ursprünglicher Beruf angegeben wurde) den SES III (zuvor V) dar.

²² YABCL: Young Adult Behavior Checklist

Enuresis-/Enkopresisfragebogen

Dieser Abschnitt des Erhebungsbogens setzt sich aus Teilen des Anamnesefragebogens zu Einnässen/Harninkontinenz von Beetz et al. (1994) und aus Anteilen des Enkopresisfragebogens (Screening-Version) von von Gontard (2004, aus von Gontard 2010) zusammen. Eine zusätzliche Frage, die sich auf die Reinigung nach dem Stuhlgang bezieht, wurde auf Vorschlag eines der Mitglieder der Interessengemeinschaften in die Erhebung mit aufgenommen.

Insgesamt wurden die Symptomatiken ‚Einnässen nachts/tags‘ und ‚Einkoten nachts/tags‘ bezüglich ihres Vorkommens, ihrer Häufigkeit und der genaueren Ausprägung in Form von Menge und Tageszeitpunkt genauer abgefragt; auch Rückfälle wurden eruiert. Beim nächtlichen Einnässen wurde ebenfalls nach familiärer Belastung, nächtlichem Harndrang und Erweckbarkeit geforscht. Weiterhin kommen Fragen zum Toilettengang vor, die Hinweise auf verschiedene Unterformen der funktionellen Harninkontinenz (Drang- und Aufschubsymptomatik, DSD usw.) geben könnten. Die Wahrnehmung des Einnässens, das Vorkommen von Harnwegsinfektionen und Harträufeln wurden zudem erfasst. Stuhlgewohnheiten wurden hinsichtlich des Vorliegens einer Obstipation genauer abgefragt.

Zur besseren Veranschaulichung und Schematisierung wurde bei sog. offenen Fragen, also bei den Fragen für die keine Antwortmöglichkeiten vorgegeben wurden, im Nachhinein eine Kategorienbildung vorgenommen.

Der Allgemeine Teil ist zusammen mit dem Enuresis-/Enkopresisfragebogen zur genaueren Ansicht im Anhang beigelegt.

CBCL/YABCL

Zur Erfassung psychopathologischer Auffälligkeiten wurde der zweite Teil der deutschen Fassung (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998a) der ‚Child Behavior Checklist (CBCL)‘ (Achenbach, 1991) für Personen von 4-18 Jahren und die ‚Young Adult Behavior Checklist (Y-ABCL)‘ (Achenbach, 1997) in ihrer deutschen Fassung (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998b) für das Alter von 18-30 Jahren versandt. An Personen > 30 Jahre wurde aus Mangel eines vergleichbaren Fragebogens ebenfalls die YABCL ausgegeben.

Der zweite Teil des Elternfragebogens CBCL erfasst 120 Items, welche sich auf Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Probleme und körperliche Beschwerden beziehen (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998a). Die Eltern sollen das Verhalten ihrer Kinder während der letzten sechs Monate beurteilen; sie können die abgefragten Items anhand einer dreistufigen Skala von 0= ‚nicht zutreffend (soweit bekannt)‘ bis 2= ‚genau oder häufig zutreffend‘ bewerten.

Aus den erhobenen Problem-Items werden acht Syndromskalen gebildet, welche in drei Gruppen zusammengefasst werden können: Internalisierende Auffälligkeiten, externalisierende Auffälligkeiten und gemischte Auffälligkeiten. Wenige Items werden zwei Skalen zugeordnet.

Die Gruppe der Internalisierenden Auffälligkeiten besteht aus den drei Skalen ‚Sozialer Rückzug‘, ‚Körperliche Beschwerden‘ und ‚Ängstlich/Depressiv‘. Externalisierende Auffälligkeiten umfassen die Skalen ‚Dissoziales Verhalten‘ und ‚Aggressives Verhalten‘. Die Skalen ‚Soziale Probleme‘, ‚Schizoid/Zwanghaft‘ und ‚Aufmerksamkeitsprobleme‘ gehören in die Gruppe der gemischten Auffälligkeiten. 33 Items werden keiner Skala zugeordnet und gehen mit den anderen Items in den Gesamtwert, bestehend aus insgesamt 118 Fragen, ein. Die Items ‚Allergie‘ und ‚Asthma‘ werden nicht in den Gesamtwert aufgenommen, da diese in den amerikanischen Studien nicht zwischen klinischen und Feldstichproben differenzierten. Bei den Syndromskalen werden T-Werte ≥ 70 als Ausprägungen im klinisch auffälligen Bereich gewertet. Dieser Wert ergibt sich aus Diskriminanzanalysen amerikanischer Stichproben (Achenbach, 1991). Ein Grenzbereich, der den Übergang von unauffälligen zu auffälligen Werten anzeigen soll, wird zwischen den T-Werten von 67 und 70 festgelegt.

Für die übergeordneten Skalen (Syndromskalen zweiter Ordnung) ‚Internalisierende Auffälligkeiten‘, ‚Externalisierende Auffälligkeiten‘ und ‚Gesamtauffälligkeitswert‘ liegt der Cutoff für Auffälligkeiten im klinischen Bereich bei einem T-Wert von 63, für den Grenzbereich zwischen den T-Werten 60 und 63.

Die Auswertung der CBCL- und YABCL-Bögen erfolgte computergestützt.

Die deutsche Normierung der CBCL/4-18 erfolgte anhand der Studie über Psychische Auffälligkeiten und Kompetenzen von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (PAK-KID-Studie), welche die erste bundesweite, repräsentative Untersuchung über psychische Auffälligkeiten und psychosoziale Kompetenzen von Kindern und Jugendlichen darstellt. Ab dem Jugendalter wurden hier zusätzlich zu den Eltern auch die Betroffenen selbst befragt. Es wurden Kinder/Jugendliche von 4-18 Jahren, die in Privathaushalten lebten in die Studie aufgenommen. Es konnten für 2.856 Fälle die Problemskalen berechnet werden. Insgesamt kann von einer ausreichenden Repräsentativität der Stichprobe ausgegangen werden. Lediglich bezüglich des Berufs und Alters des Haushaltsvorstandes und des Haushalt-Nettoeinkommens fallen geringfügige Abweichungen auf. Zu bemerken ist, dass bei der deutschen Normierung – im Gegensatz zu der US-amerikanischen Normierung nach Achenbach – auch Personen mit eingingen, die eine Sonderschule besuchten bzw. die selbst oder deren Eltern während des letzten Jahres professionelle Hilfe bzw. Beratung in Anspruch genommen hatten. Für die Syndromskalen existieren geschlechtsspezifische Normen für Kinder von 4-11 Jahren und für Jugendliche von 12-18 Jahren. Die Retest-Reliabilität nach einer Woche wird mit einem mittleren Korrelationskoeffizienten von 0,89 beziffert (Achenbach, 1991), was eine ausreichende Reliabilität anzeigt. Weiterhin besteht eine sehr zufrieden stellende externe Validität (diskriminierende Validität: Differenzierung zwischen psychisch auffälligen Kindern und gesunden Kontrollen mittels CBCL) (Achenbach, 1991 für amerikanische Stichprobe; Döpfner et al., 1994; 1995; Schmeck et al., 2011 für deutsche Stichprobe).

Die Problemskalen der YABCL und deren Itemzusammensetzung sind denen der CBCL sehr ähnlich. Die YABCL erfasst 122 Items, von denen 107 in den Gesamtauffälligkeitswert eingehen (Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1998b). Auch hier existieren die bei der CBCL gebräuchlichen übergeordneten Skalen. Die YABCL kann neben den Eltern auch von anderen wichtigen Bezugspersonen des Erwachsenen ausgefüllt werden. Empirische Ergebnisse zur deutschen Fassung liegen bis dato noch nicht vor. Normiert wurde die amerikanische Fassung anhand einer nicht-klinischen Stichprobe von 1.074 Eltern junger Erwachsener. Die Skalenbildung beruht auf Ergebnissen der Faktorenanalyse einer US-Stichprobe von 1.532 Eltern junger Erwachsener. Der mittlere Korrelationskoeffizient der Retest-Reliabilität nach einer Woche bezüglich der Problemskalen beträgt 0,87 (Achenbach, 1997), was einer ausreichenden Reliabilität entspricht. Auch für die YABCL besteht gute externe Validität (Achenbach, 1997).

3.4. Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit dem SPSS-Statistikprogramm PASW Version 18 durchgeführt. Neben deskriptiver Statistik wurden zur Hypothesentestung folgende Tests berechnet: χ^2 -Test, exakter Test nach Fisher, t-Test und Welch-Test. Ein p-Wert von $< 0,05$ zeigte statistische Signifikanz an.

4. Ergebnisse

4.1. Allgemeiner Teil

Die Gesamtstichprobe bestand aus insgesamt 357 Probanden, davon 191 Personen mit Prader-Willi-Syndrom und 166 Personen mit Fragilem-X-Syndrom. Eine zusammenfassende Übersicht gibt Tabelle 4.

Das mittlere Alter der Gesamtstichprobe betrug 17,9 Jahre (SD 9,5), sie enthielt Personen im Alter von 4-52 Jahren. Das mittlere Alter unterschied sich mit 20,0 Jahren bei PWS und mit 15,4 Jahren bei FXS signifikant voneinander.

Die Männer waren insgesamt mit 72% und in der FXS-Gruppe mit 92,2% deutlich überrepräsentiert, in der PWS-Gruppe stellten sie dahingegen nur 54,5%.

Insgesamt (74,5%) und auch bei beiden Syndromen lebte der Großteil der Probanden im Elternhaus, wobei PWS-Betroffene signifikant häufiger außer Haus, z.B. in Wohnheimen, untergebracht waren als Personen mit FXS.

Die Angaben über den sozioökonomischen Status der teilgenommenen Familien, der anhand der beruflichen Tätigkeit der Eltern festgelegt wurde, unterschieden sich zwischen FXS und PWS nur marginal. Die Väter stammten bei PWS- wie auch bei FXS-Familien am häufigsten aus mittleren Bildungsschichten, danach folgten die Väter mit hohem sozioökonomischem Status. Die gering gebildeten Väter machten mit 6,8% bei PWS und 4,2% bei FXS nur einen geringen Teil aus. Bei den Müttern allerdings zeigte sich ein etwas anderes Bild: hier war zwar das mittlere Bildungsniveau ebenfalls am häufigsten vertreten, einen hohen Bildungsabschluss wiesen aber nur 16,2% bei PWS und 12,7% bei FXS auf; die niedrige Bildungsklasse war als zweithäufigste Form deutlich stärker vertreten.

In beiden Gruppen wurde der Fragebögen fast ausschließlich von den Eltern ausgefüllt, wobei die Mutter als ausfüllende Person deutlich dominierte. Personen wie Betreuende oder Sonstige machten hier einen verschwindend geringen Teil aus.

Bezüglich des IQ-Wertes wurden keine Berechnungen durchgeführt, da die Elternangaben hierzu nicht verwertbar waren. Zu den durchgeführten IQ-Tests wurden bei FXS in 41% und bei PWS in 50,8% keine Angaben gemacht, danach folgten in der Häufigkeit ‚nicht durchgeführt‘ und ‚unbekannt‘.

Bezüglich der Genetik fehlten bei PWS in 30,4%, bei FXS nur in 6,6% die Angaben. ‚Unbekannt‘ kam mit 20,4% bei PWS sehr häufig und in lediglich 3,6% der FXS-Fälle vor. Die Vollmutation überwog bei FXS mit 86,7% eindeutig. Bei PWS kamen die Mikrodeletion gefolgt von der uniparentalen Disomie am häufigsten vor. Imprintingdefekt und Translokation wurden nur sehr selten angegeben.

		PWS	FXS	$\chi^2/t, (p)$
Personenanzahl		191	166	
Mittleres Alter (SD) ²³ in Jahren		20,04 (10,5)	15,42 (7,4)	-4,84 (<0,000)
Altersrange in Jahren		4-52	4-46	
Geschlecht N (%)	männlich	104 (54,5)	153 (92,2)	62,66 (<0,000)
	weiblich	87 (45,5)	13 (7,8)	
Wohnform N (%)	zu Hause	121 (63,4)	145 (87,3)	29,44 (<0,000)
	nicht zu Hause	64 (33,5)	16 (9,6)	
SES Vater N (%)	SES I	54 (28,3)	39 (23,5)	n.s.
	SES II	104 (54,5)	103 (62,0)	
	SES III	13 (6,8)	7 (4,2)	
SES Mutter N (%)	SES I	31 (16,2)	21 (12,7)	n.s.
	SES II	93 (48,7)	89 (53,6)	
	SES III	60 (31,4)	45 (27,1)	
Fragebogen ausgefüllt von N (%)	Mutter	146 (76,4)	132 (79,5)	#
	Vater	18 (9,4)	8 (4,8)	
	Mutter u. Vater	22 (11,5)	18 (10,8)	
	Betreuender	1 (0,5)	1 (0,6)	
	sonstige	2 (1,0)	2 (1,2)	
IQ-Test N (%)*	HAWIK-IV	6 (3,1)	7 (4,2)	#
	K-ABC	5 (2,6)	7 (4,2)	
	sonstiger	8 (4,2)	6 (3,6)	
	unbekannt	25 (13,1)	25 (15,1)	
	nicht durchgeführt	50 (26,2)	53 (31,9)	
Genetik N (%)**	Mikrodeletion	57 (29,8)		#
	UPD	31 (16,2)		
	Imprintingdefekt	4 (2,1)		
	Translokation	2 (1,0)		
	unbekannt	39 (20,4)	6 (3,6)	
	Prämutation		5 (3,0)	
	Vollmutation		144 (86,7)	

Tabelle 4: Ergebnisse allgemeiner Teil.

* Fehlende Angaben: PWS: 97 (50,8%), FXS: 68 (41,0%).

** Fehlende Angaben: PWS: 58 (30,4%), FXS: 11 (6,6%).

Keine Durchführung von Signifikanztest.

²³ SD: Standardabweichung

4.2. Gerichtete Hypothesen und explorative Fragestellungen

Nachfolgende Hypothesen und explorative Fragestellungen wurden inhaltlich gruppiert und sind deshalb nicht vollständig in chronologischer Reihenfolge aufgeführt.

Hypothese 1:

Bei Personen mit Fragilem-X-Syndrom kommen Ausscheidungsstörungen häufiger vor als beim Prader-Willi-Syndrom (Tabelle 5).

	Total % (N)	PWS % (N)	FXS % (N)	χ^2/t , (p), df=1	
Personenanzahl	100 (357)	100 (191)	100 (166)		
Mindestens eine Ausscheidungsstörung	39,8 (137)	29,3 (56)	48,8 (81)	13,88 (<0,000)	
<i>Enuresis nocturna (EN)</i>	gesamt*	25,9 (90)	22,0 (42)	28,9 (48)	n.s.
	isoliert	9,5 (34)	11,0 (21)	7,8 (13)	n.s.
<i>Funktionelle Harninkontinenz (FHI)</i>	gesamt*	20,2 (72)	12,0 (23)	29,5 (49)	15,96 (<0,000)
	isoliert	4,2 (15)	2,6 (5)	6,0 (10)	4,56 (0,033)
	EN + FHI kombiniert	4,5 (16)	3,1 (6)	6,0 (10)	n.s.
<i>Enkopresis (E)</i>	gesamt*	20,2 (72)	12,6 (24)	28,9 (48)	14,19 (<0,000)
	isoliert	5,0 (18)	2,1 (4)	8,4 (14)	10,43 (0,001)
	E + EN kombiniert	3,6 (13)	4,2 (8)	3,0 (5)	n.s.
	E + FHI kombiniert	3,9 (14)	2,6 (5)	5,4 (9)	n.s.
	E + EN + FHI kombiniert	7,6 (27)	3,7 (7)	12,0 (20)	12,25 (<0,000)

Tabelle 5: Häufigkeiten der Ausscheidungsstörungen im Syndromvergleich.

* Diese Kategorien beinhalten alle Kombinationen der EN (EN isoliert, EN+FHI, E+EN, E+EN+FHI), FHI (FHI isoliert, EN+FHI, E+FHI, E+EN+FHI) oder E (E isoliert, E+EN, E+FHI, E+EN+FHI).

Bei FXS-Personen lag in insgesamt 48,8% mindestens eine Ausscheidungsstörung vor. Diese Rate war signifikant höher als bei PWS-Betroffenen mit 29,3%. Ausscheidungsstörungen kamen bei FXS somit insgesamt häufiger vor als beim Prader-Willi-Syndrom.

Die funktionelle Harninkontinenz mit 29,5% im Gesamtwert war ebenso wie das isolierte Einnässen tags (6,0%) bei FXS signifikant häufiger als bei PWS vorhanden. Dahingegen unterschieden sich die Enuresis nocturna gesamt oder isoliert wie auch die Kombination aus Einnässen tags und nachts hinsichtlich ihres Vorkommens im Syndromvergleich nicht eindeutig.

Die Stuhlinkontinenz war mit insgesamt 28,9% beim Fragilem-X-Syndrom ebenfalls signifikant häufiger als beim Prader-Willi-Syndrom (12,6%) anzutreffen. Dies traf auch für die isolierte Enkopresis zu (8,4% vs. 2,1%). Einkoten in Kombination mit Einnässen kam nur in Verbindung mit dem Einnässen tags und nachts signifikant häufiger bei FXS vor, nicht aber in dessen Einzelkombinationen.

Explorative Fragestellung 1:

Wie hoch ist die Prävalenz von Ausscheidungsstörungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Fragilem-X- und Prader-Willi-Syndrom (Tabelle 6 und Tabelle 7)?

Betrachtet man sich die Prävalenz der Ausscheidungsstörungen in den verschiedenen Altersstufen von Kind (4-12 Jahre), Jugendlichen (13-17 Jahre), jungem Erwachsenen (18-29 Jahre) und älterem Erwachsenen (≥ 30 Jahre), so ergab sich für die Kategorie ‚mindestens eine Ausscheidungsstörung‘ nur im Kindesalter ein signifikant höherer Wert für FXS-Personen (70,6% vs. 33,3%). Im Jugendalter zeigten sich diesbezüglich Werte von 42,5% für FXS und 34% für PWS, was eine deutliche Annäherung zeigt. Im jungen Erwachsenenalter hatten sich die Werte mit 25,0% bei PWS und 26,9% bei FXS fast vollständig angeglichen, im älteren Erwachsenenalter wurden für PWS-Betroffene mit 20,7% sogar etwas höhere Raten als bei FXS (16,7%) angegeben, wobei in dieser Altersgruppe die Ergebnisse v.a. für FXS aufgrund der geringen Fallzahlen nur sehr eingeschränkt wertbar sind.

Die Enuresis nocturna kam in ihrer Gesamtzahl ebenfalls nur im Kindesalter mit 48,5% bei FXS signifikant häufiger vor als bei PWS mit 27,8%. Diese Werte näherten sich mit fortschreitendem Alter immer mehr an, ab dem jungen Erwachsenenalter unterschieden sie sich nur noch marginal. Die isolierte Enuresis nocturna war bei PWS in allen Altersgruppen nur marginal häufiger anzutreffen als bei FXS.

	Total % (N)	PWS % (N)	FXS % (N)	χ^2 , (p), df=1
Kinder: 4-12 Jahre	100 (122)	100 (54)	100 (68)	
Mindestens eine Ausscheidungsstörung	54,1 (66)	33,3 (18)	70,6 (48)	16,4 (<0,000)
<i>Enuresis nocturna (EN)</i> gesamt*	39,3 (48)	27,8 (15)	48,5 (33)	5,09 (0,024)
isoliert	9,0 (11)	9,3 (5)	8,8 (6)	n.s.#
<i>Funktionelle Harninkontinenz (FHI)</i> gesamt*	32,8 (40)	14,8 (8)	47,1 (32)	13,75 (<0,000)
isoliert	6,6 (8)	3,7 (2)	8,8 (6)	n.s.#
EN + FHI kombiniert	9,0 (11)	3,7 (2)	13,2 (9)	(0,007)#
<i>Enkopresis (E)</i> gesamt*	31,1 (38)	18,5 (10)	41,2 (28)	7,50 (0,006)
isoliert	6,6 (8)	3,7 (2)	8,8 (6)	n.s.#
E + EN kombiniert	7,4 (9)	7,4 (4)	7,4 (5)	n.s.#
E + FHI kombiniert	3,3 (4)	-	5,9 (4)	(0,021)#
E + EN + FHI kombiniert	13,9 (17)	7,4 (4)	19,1 (13)	(0,005)#
Jugendliche: 13-17 Jahre	100 (87)	100 (47)	100 (40)	
Mindestens eine Ausscheidungsstörung	37,9 (33)	34,0 (16)	42,5 (17)	n.s.
<i>Enuresis nocturna (EN)</i> gesamt*	23,0 (20)	27,7 (13)	17,5 (7)	n.s.
isoliert	12,6 (11)	14,9 (7)	10,0 (4)	n.s.#
<i>Funktionelle Harninkontinenz (FHI)</i> gesamt*	19,5 (17)	17,0 (8)	22,5 (9)	n.s.
isoliert	4,6 (4)	2,1 (1)	7,5 (3)	n.s.#
EN + FHI kombiniert	3,4 (3)	6,4 (3)	-	n.s.#
<i>Enkopresis (E)</i> gesamt*	17,2 (15)	10,6 (5)	25,0 (10)	n.s.
isoliert	4,6 (4)	-	10,0 (4)	(0,041)#
E + EN kombiniert	1,1 (1)	2,1 (1)	-	n.s.#
E + FHI kombiniert	5,7 (5)	4,3 (2)	7,5 (3)	n.s.#
E + EN + FHI kombiniert	5,7 (5)	4,3 (2)	7,5 (3)	n.s.#

Tabelle 6: Ausscheidungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Syndromvergleich.

Exakter Test nach Fisher.

* Diese Kategorien beinhalten alle Kombinationen der EN (EN isoliert, EN+FHI, E+EN, E+EN+FHI), FHI (FHI isoliert, EN+FHI, E+FHI, E+EN+FHI) oder E (E isoliert, E+EN, E+FHI, E+EN+FHI).

	Total % (N)	PWS % (N)	FXS % (N)	χ^2 , (p), df=1
Erwachsene: 18-29 Jahre	100 (112)	100 (60)	100 (52)	
Mindestens eine Ausscheidungsstörung	25,9 (29)	25,0 (15)	26,9 (14)	n.s.
<i>Enuresis nocturna (EN)</i> gesamt*	16,1 (18)	16,7 (10)	15,4 (8)	n.s.
isoliert	8,0 (9)	10,0 (6)	5,8 (3)	n.s.#
<i>Funktionelle Harninkontinenz (FHI)</i> gesamt*	12,5 (14)	10,0 (6)	15,4 (8)	n.s.
isoliert	1,8 (2)	1,7 (1)	1,9 (1)	n.s.#
EN + FHI kombiniert	1,8 (2)	1,7 (1)	1,9 (1)	n.s.#
<i>Enkopresis (E)</i> gesamt*	14,3 (16)	11,7 (7)	17,3 (9)	n.s.
isoliert	3,6 (4)	1,7 (1)	5,8 (3)	n.s.#
E + EN kombiniert	1,8 (2)	3,3 (2)	-	n.s.#
E + FHI kombiniert	4,5 (5)	5,0 (3)	3,8 (2)	n.s.#
E + EN + FHI kombiniert	4,5 (5)	1,7 (1)	7,7 (4)	n.s.#
Erwachsene \geq 30 Jahre	100 (35)	100 (29)	100 (6)	
Mindestens eine Ausscheidungsstörung	20,0 (7)	20,7 (6)	16,7 (1)	n.s.#
<i>Enuresis nocturna (EN)</i> gesamt*	11,4 (4)	13,8 (4)	-	n.s.#
isoliert	8,6 (3)	10,3 (3)	-	n.s.#
<i>Funktionelle Harninkontinenz (FHI)</i> gesamt*	2,9 (1)	3,4 (1)	-	n.s.#
isoliert	2,9 (1)	3,4 (1)	-	n.s.#
EN + FHI kombiniert	-	-	-	-
<i>Enkopresis (E)</i> gesamt*	8,6 (3)	6,9 (2)	16,7 (1)	n.s.#
isoliert	5,7 (2)	3,4 (1)	16,7 (1)	n.s.#
E + EN kombiniert	2,9 (1)	3,4 (1)	-	n.s.#
E + FHI kombiniert	-	-	-	-
E + EN + FHI kombiniert	-	-	-	-

Tabelle 7: Ausscheidungsstörungen bei Erwachsenen im Syndromvergleich.

Exakter Test nach Fisher.

* Diese Kategorien beinhalten alle Kombinationen der EN (EN isoliert, EN+FHI, E+EN, E+EN+FHI), FHI (FHI isoliert, EN+FHI, E+FHI, E+EN+FHI) oder E (E isoliert, E+EN, E+FHI, E+EN+FHI).

Das Einnässen tagsüber war im Kindesalter wiederum bei FXS-Personen mit insgesamt 47,1% vs. 14,8% bei PWS-Betroffenen signifikant häufiger vertreten. Dies gilt auch für dessen Untergruppe ‚Einnässen tags kombiniert mit Einnässen nachts‘ mit 13,2% verglichen mit 3,7%. Sonstige Werte des Einnässen tagsüber und dessen Subformen unterschieden sich in den unterschiedlichen Altersgruppen nicht eindeutig, eine leichte Häufung ist aber insgesamt beim Fragilen-X-Syndrom zu beobachten. Aufgrund der geringen Fallzahlen v.a. in den Erwachsenengruppen sind einige Werte nur wenig aussagekräftig.

Die Enkopresis war im Kindesalter beim Fragilen-X-Syndrom mit 41,2% vs. 18,5% signifikant überrepräsentiert. Bzgl. deren Unterformen kam die Enkopresis zusammen mit dem Einnässen tags in dieser Altersgruppe bei FXS in 5,9% und bei PWS gar nicht vor und ist somit wie die Kombination aller drei Ausscheidungsstörungen bei FXS mit 19,1% im Vergleich zu PWS mit 7,4% statistisch signifikant häufiger anzutreffen. Sonstige Werte bzgl. der Enkopresis unterschieden sich über die Altersgruppen hinweg im Syndromvergleich meist nicht signifikant. Insgesamt blieb die Enkopresis aber mit 25% vs. 10,6% im jugendlichen Alter, mit 17,3% vs. 11,7% im jungen Erwachsenenalter und mit 16,7% vs. 6,9% beim älteren Erwachsenen als häufiger vorkommende Ausscheidungsstörung beim Fragilen-X-Syndrom im Vergleich zu PWS bestehen. Die genannten 16,7% werden allerdings nur von einer Person mit FXS repräsentiert. Im Jugendalter kam die isolierte Form mit 10,0% bei FXS signifikant häufiger als bei PWS mit 0% vor.

Hypothese 2:

Bei beiden genetischen Syndromen bestehen deutliche Ausscheidungsprobleme bis ins Erwachsenenalter (Tabelle 6 und Tabelle 7).

Wie bereits im Abschnitt ‚explorative Fragestellung 1‘ erwähnt kam mind. eine Ausscheidungsstörung bei Fragilem-X- und Prader-Willi-Syndrom mit 26,9% bzw. 25,0% bei Personen von 18-29 Jahren und bei älteren Erwachsenen ≥ 30 Jahren noch in 16,7% (1 Person mit Enkopresis) bzw. 20,7% vor. In beiden Altersgruppen unterschieden sich die Prozente nicht signifikant. Die Raten bei den älteren Erwachsenen waren aufgrund geringer Anzahl an Personen v.a. in der FXS-Gruppe nur sehr eingeschränkt interpretierbar. Insgesamt kann gesagt werden, dass Ausscheidungsstörungen auch bei den untersuchten Syndromen mit dem Alter zurückgingen.

Für die Enuresis nocturna gilt Folgendes: bei FXS-Personen war in dieser Stichprobe ein rapider Rückgang der zu Anfang sehr hohen Raten vom Kindes- bis zum Jugendalter zu verzeichnen. Im jungen Erwachsenenalter ergab sich nur ein geringer weiterer Rückgang bis zum vollständigen

Verschwinden in der nächsten Altersgruppe. PWS-Betroffene stiegen mit deutlich niedrigeren Prozentsätzen für die EN ein und zeigten nur vom Übergang vom Jugendlichen zum Erwachsenen einen deutlicheren Rückgang. Für die isolierte Form zeigte sich für PWS ein recht konstantes Vorkommen mit leichten Schwankungen in den Altersgruppen bis ins Erwachsenenalter, bei FXS war ein leichter Rückgang im Erwachsenenalter bis zum Fehlen im älteren Erwachsenenalter zu verzeichnen.

Für den Gesamtwert des Einnässens tags ergab sich für FXS eine deutliche Reduktion bzgl. dessen Vorkommen von Raten im Kindesalter mit 47,1% im Vergleich zum Jugendlichenalter mit nur noch 22,5%. Im jungen Erwachsenenalter waren schließlich noch 15,4% betroffen, später wurde das Einnässen tags gar nicht mehr registriert. Bei PWS ergaben sich diesbezüglich recht konstante Werte für das Kindes- und Jugendalter, im Erwachsenenalter gingen die Raten auf 10% zurück und verschwanden bei älteren Personen fast gänzlich.

Für die Enkopresis zeigten sich bei FXS für das Kindesalter mit 41,2% wiederum initial hohe Werte, die mit dem Alter deutlich abnahmen: Jugendliche waren in 25%, junge Erwachsene noch in 17,3% betroffen. Von den älteren Erwachsenen zeigte nur noch eine Person eine Enkopresis, wobei dies bei der geringen Fallzahl an Probanden in dieser Altersgruppe bereits 16,7% ausmachte. Die PWS-Betroffenen starteten mit einer deutlich geringeren Rate an Enkopresis im Kindesalter von 18,5%, was im Jugendalter auf 10,6% abnahm, mit 11,7% im jungen Erwachsenenalter aber dann recht konstant blieb. In der Gruppe mit fortgeschrittenem Alter waren nur noch 6,9% betroffen.

Insgesamt ergaben sich für FXS und PWS in dieser Stichprobe zwei unterschiedliche Entwicklungen mit fortschreitendem Alter was Ausscheidungsstörungen angeht. Personen mit FXS starteten bei den meisten Formen von Ausscheidungsstörungen mit hohen Prozentsätzen im Kindesalter, bauten diese aber bis zum älteren Erwachsenenalter sukzessive fast vollständig ab. Für PWS-Personen ergab sich ein weniger homogenes Bild. In den meisten Fällen zeigten sich zu Beginn deutlich niedrigere Raten an Ausscheidungsproblemen als bei FXS, diese blieben aber tendenziell bis ins ältere Erwachsenenalter deutlicher bestehen als bei FXS-Personen. Für ‚mind. eine Ausscheidungsstörung‘, das Einnässen nachts und das Einnässen tags ergaben sich deutliche Reduktionen erst für das jüngere Erwachsenenalter, für die Enkopresis bereits für das Jugendalter.

Hypothese 3:

Beim Fragilen-X-Syndrom sind männliche Personen häufiger von Ausscheidungsstörungen betroffen als weibliche (Tabelle 8).

Beim Fragilen-X-Syndrom waren männliche Personen nicht signifikant häufiger von Ausscheidungsstörungen betroffen als weibliche Personen. Da aber bei FXS deutlich mehr männliche als weibliche Personen erfasst wurden ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt aussagekräftig. Männliche FXS-Betroffene zeigten, wenn auch nicht statistisch signifikant, deutlich höhere Prozente in folgenden Kategorien: ‚mind. eine Ausscheidungsstörung‘, ‚Enuresis nocturna (EN) gesamt‘, ‚Funktionelle Harninkontinenz (FHI) gesamt‘, ‚Enkopresis (E)‘ gesamt und ‚E+EN+FHI‘ kombiniert.

	Männlich % (N)	Weiblich % (N)	χ^2 , (p), df=1
Personenanzahl	100 (153)	100 (13)	
Mindestens eine Ausscheidungsstörung	50,3 (77)	30,8 (4)	n.s.*
<i>Enuresis nocturna (EN)</i> gesamt*	30,7 (47)	7,7 (1)	n.s.*
isoliert	7,8 (12)	7,7 (1)	n.s.*
<i>Funktionelle Harninkontinenz (FHI)</i> gesamt*	30,7 (47)	15,4 (2)	n.s.*
isoliert	5,2 (8)	15,4 (2)	n.s.*
EN + FHI kombiniert	6,5 (10)	-	n.s.*
<i>Enkopresis (E)</i> gesamt*	30,7 (47)	7,7 (1)	n.s.*
isoliert	8,5 (13)	7,7 (1)	n.s.*
E + EN kombiniert	3,3 (5)	-	n.s.*
E + FHI kombiniert	5,9 (9)	-	n.s.*
E + EN + FHI kombiniert	13,1 (20)	-	n.s.*

Tabelle 8: Häufigkeiten der Ausscheidungsstörungen im Geschlechtervergleich für FXS.

*Exakter Test nach Fisher.

Hypothese 4:

Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Prader-Willi-Syndrom werden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens von Ausscheidungsstörungen erwartet (Tabelle 9).

Bei PWS-Betroffenen unterscheiden sich die Häufigkeiten der Ausscheidungsstörungen wie erwartet nicht signifikant.

	Männlich % (N)	Weiblich % (N)	χ^2 , (p), df=1
Personenanzahl	100 (104)	100 (87)	
Mindestens eine Ausscheidungsstörung	27,9 (29)	31,0 (27)	n.s.
<i>Enuresis nocturna (EN)</i> gesamt*	20,2 (21)	24,1 (21)	n.s.
isoliert	9,6 (10)	12,6 (11)	n.s.
<i>Funktionelle Harninkontinenz (FHI)</i> gesamt*	10,6 (11)	13,8 (12)	n.s.
isoliert	3,8 (4)	1,1 (1)	n.s.
EN + FHI kombiniert	1,0 (1)	5,7 (5)	n.s.
<i>Enkopresis (E)</i> gesamt*	13,5 (14)	11,5 (10)	n.s.
isoliert	1,9 (2)	2,3 (2)	n.s.
E + EN kombiniert	5,8 (6)	2,3 (2)	n.s.
E + FHI kombiniert	1,9 (2)	3,4 (3)	n.s.
E + EN + FHI kombiniert	3,8 (4)	3,4 (3)	n.s.

Tabelle 9: Häufigkeiten der Ausscheidungsstörungen im Geschlechtervergleich für PWS.

Explorative Fragestellung 2:

Wie häufig kommen psychopathologische Auffälligkeiten bei beiden Syndromen vor (Tabelle 10)?

Über die Erhebung der CBCL konnten Tendenzen bzgl. Verhaltensproblemen bei Personen im Alter von 4-18 Jahren gescreent werden. In dieser Altersgruppe zeigten 59,3% der Personen mit FXS und 59,4% der mit PWS Auffälligkeiten im klinischen Bereich, unterschieden sich hier aber offensichtlich kaum. Die Gesamtauffälligkeitswerte differierten zwischen den beiden Syndromen mit mittleren T-Werten von 66,4 bei FXS und 65,7 bei PWS ebenfalls nur gering, lagen aber beide im auffälligen Bereich (≥ 63). Auch für die internalisierenden und externalisierenden Problematiken ergaben sich ähnliche Profile: FXS-Betroffene lagen mit mittleren T-Werten von 61,7 für den internalisierenden Bereich im Grenzbereich (60-63), PWS mit 59,8 knapp unterhalb des Grenzbereiches für auffälliges Verhalten; im Vergleich waren sie allerdings nicht signifikant unterschiedlich. Was den externalisierenden Bereich angeht, lagen FXS-Personen mit mittleren T-Werten von 58,5 unterhalb des Grenzbereiches, PWS-Betroffene mit 60,3 innerhalb dessen. Signifikante Unterschiede waren auch hier nicht zu verzeichnen. Insgesamt also zeigten die beiden untersuchten Syndrome hinsichtlich ihrer Verhaltensprobleme ein ähnliches Profil, was die Altersklasse von 4-18 Jahren angeht.

Die untersuchten FXS-Personen im Erwachsenenalter waren im Sinne der YABCL nur noch in 48,3% klinisch auffällig, die Verhaltensproblematik war hier also weniger stark ausgeprägt als bei den unter 18-Jährigen. PWS-Betroffene dagegen legten in dieser Stichprobe insgesamt mit 70,8% an Auffälligkeiten im klinischen Bereich zu, sodass sich die beiden Syndrome hier signifikant unterschieden. Der Gesamtauffälligkeitswert betrug bei FXS- und PWS-Erwachsenen 64,9 bzw. 66,4 (mittlere T-Werte), stellten somit jeweils auffällige Werte dar und unterschieden sich nur leicht von den ebenfalls auffälligen dazugehörigen CBCL-Werten. Internalisierende Probleme zeigten bei beiden Syndromen einen leichten Rückgang. Zudem stellte der mittlere T-Wert bei den internalisierenden Auffälligkeiten bei den FXS-Erwachsenen einen unauffälligen Wert dar, bei den minderjährigen FXS-Betroffenen handelte es sich hingegen um einen Wert im Grenzbereich. Die Auffälligkeiten im externalisierenden Bereich waren bei den erwachsenen PWS-Personen signifikant stärker ausgeprägt als bei den erwachsenen FXS-Betroffenen, was mit dem Rückgang dieser Symptomatik bei den älteren FXS-Personen zusammenhängt.

Eine detaillierte Aufschlüsselung der Psychopathologie findet sich in Abschnitt 4.4.

	Total	PWS	FXS	$\chi^2/t, (p)^*$
Personenanzahl % (N)	100 (357)	100 (191)	100 (166)	
CBCL Gesamtauffälligkeitswert: Mittlere T-Werte (SD)	66,0 (8,2)	65,7 (8,8)	66,4 (7,6)	n.s. [#]
CBCL Internalisierende Skala: Mittlere T-Werte (SD)	60,8 (9,1)	59,8 (9,0)	61,7 (9,2)	n.s.
CBCL Externalisierende Skala: Mittlere T-Werte (SD)	59,4 (8,9)	60,3 (9,8)	58,5 (8,0)	n.s. ^{##}
CBCL Gesamtwert im klinischen Bereich (> 90. Perzentile) in % (N)	59,3 (124)	59,4 (60)	59,3 (64)	n.s.
YABCL Gesamtauffälligkeits- wert: Mittlere T-Werte (SD)	65,8 (4,9)	66,4 (5,1)	64,9 (4,4)	n.s.
YABCL Internalisierende Skala: Mittlere T-Werte (SD)	57,1 (8,5)	56,4 (8,3)	58,3 (8,9)	n.s.
YABCL Externalisierende Skala: Mittlere T-Werte (SD)	58,4 (7,0)	60,4 (6,4)	55,1 (6,8)	-4,69 (<0,000)
YABCL Gesamtwert im klinisch- en Bereich (> 90. Perzentile) in % (N)	61,9 (91)	70,8 (63)	48,3 (28)	6,86 (0,009)

Tabelle 10: CBCL/YABCL-Mittelwerte im Syndromvergleich.

* df=203 bei t-Tests der CBCL-Skalen; df=203 bei t-Tests der YABCL-Skalen

Welch-Test (aufgrund Varianzinhomogenität); df=193,07

Welch-Test (aufgrund Varianzinhomogenität); df=197,22

4.3. Enuresis-/Enkopresisfragebogen

Enuresis nocturna im Syndromvergleich

In Tabelle 11 wird die Symptomatik bei allen Personen mit nächtlichem Einnässen, unabhängig davon ob es isoliert, mit Einnässen tagsüber und/oder Einkoten vorkommt, genauer betrachtet.

Hier stellte die schwere Erweckbarkeit die einzige Größe dar, die sich im Syndromvergleich signifikant unterschied: Bei nachts einnässenden Personen mit PWS waren 47,6%, bei FXS nur 10,4% schwer erweckbar.

Trockene Perioden vor dem Wiedereinnässen nachts kamen in insgesamt 48,9% vor. In diesen Fällen wurde die Trockenheit bei PWS in den meisten Fällen (30%) in einem Alter von 0-4 Jahren erreicht. FXS-Betroffene zeigten in dieser Altersgruppe kaum Fälle von Trockenheit und erreichten diese in den meisten Fällen erst in einem Alter von 5-6 Jahren. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Syndromen zeigten sich in der nächtlichen Trockenheitsentwicklung je-

doch nicht. Bei der Durchnässung des Bettes ergaben sich nur für die Fragestellung ‚Bett meist nass‘ leichte Unterschiede im Syndromvergleich: in 38,1% wurde dieses Symptom bei PWS und in 27,1% bei FXS bejaht und stellte somit bei beiden Syndromen die häufigste Antwort diesbezüglich dar.

Bzgl. der Einnässfrequenz zeigten beide Syndrome einen vergleichbaren Häufigkeitsgipfel für das Einnässen jede Nacht (insgesamt 32,2%). Weiterhin erfolgte bei FXS die Angabe ‚seltener als 1x/Monat‘ in immerhin 27,1% und war damit fast doppelt so häufig als bei PWS vertreten.

FXS-Betroffene wachten in 37,5%, PWS-Personen in 33,3% im nassen Bett auf; eine positive Familienanamnese bzgl. Einnässen wurde in insgesamt 14,4% angegeben.

	Total % (N)	PWS % (N)	FXS % (N)	χ^2 , (p), df
Personenanzahl	100 (90)	100 (42)	100 (48)	
Trockene Phase vor dem Einnässen (Nacht)	48,9 (44)	47,6 (20)	50,0 (24)	n.s.
<i>Trocken nachts mit</i>				
0-4 Jahren	15,9 (7)	30,0 (6)	4,2 (1)	n.s.#
5-6 Jahren	27,3 (12)	20,0 (4)	33,3 (9)	
7-10 Jahren	22,7 (10)	25,0 (5)	20,8 (5)	
11-15 Jahren	6,8 (3)	5,0 (1)	8,3 (2)	
16-18 Jahren	11,5 (5)	15,0 (3)	8,3 (2)	
<i>Durchnässung des Bettes</i>				
Bett meist feucht	16,7 (15)	16,7 (7)	16,7 (8)	n.s.
Bett meist nass	32,2 (29)	38,1 (16)	27,1 (13)	
wechselnd feucht/nass	14,4 (13)	14,3 (6)	14,6 (7)	
<i>Häufigkeiten der EN</i>				
jede Nacht	32,2 (29)	33,3 (14)	31,3 (15)	n.s.
3-4x/Woche	12,2 (11)	16,7 (7)	8,3 (4)	
1-2x/Woche	7,8 (7)	7,1 (3)	8,3 (4)	
1-2x/Monat	14,4 (13)	14,3 (6)	14,6 (7)	
seltener als 1x/Monat	21,1 (19)	14,3 (6)	27,1 (13)	
Aufwachen nach dem Einnässen	35,6 (32)	33,3 (14)	37,5 (18)	n.s.
Schwere Erweckbarkeit	27,8 (25)	47,6 (20)	10,4 (5)	15,65 (<0,000) 1
Positive Familienanamnese bzgl. Einnässen	14,4 (13)	14,3 (6)	14,6 (7)	n.s.

Tabelle 11: Enuresis nocturna (EN) im Syndromvergleich (Alter \geq 5 Jahre).

#Exakter Test nach Fisher.

Funktionelle Harninkontinenz im Syndromvergleich

Tabelle 12 gibt nähere Auskunft über die Symptomatik der Personen mit Einnässen tags, unabhängig von dessen Komorbiditäten mit anderen Ausscheidungsstörungen.

Hier ergab sich lediglich für die Trockenheitsperiode vor dem erneuten Einnässen ein signifikanter Unterschied zwischen Prader-Willi- und Fragilem-X-Syndrom: 87,0% der PWS-Betroffenen waren vor dem Einnässen schon einmal tags über trocken, FXS-Personen nur in 59,2%.

Das Alter der Trockenheitsentwicklung tagsüber vor einem späteren Wiedereinnässen unterschied sich im Syndromvergleich nicht signifikant, allerdings zeigten Personen mit PWS wie beim nächtlichen Einnässen einen Gipfel bzgl. Erlangen der Trockenheit tags im Alter von 0-4 Jahren, Personen mit FXS waren wiederum am häufigsten erst mit 5-6 Jahren trocken.

Bzgl. der Einnässmenge ergaben sich die größten Unterschiede für das Einnässen von wechselnden Urinmengen, was bei FXS-Betroffenen in 26,5%, bei PWS nur in 13,0% vorkam.

Was den Zeitpunkt des Einnässens betrifft glichen sich beide Syndrome: die meisten nässten über den Tag verteilt ein.

Für die Häufigkeit des Einnässens tags ergab sich für FXS kein besonderer Trend. Bei PWS ist eine Tendenz zum seltenen Einnässen zu verzeichnen: mit Abstand am häufigsten (43,5%) wurde seltener als 1x/Monat eingenässt, danach folgte das Einnässen in der Frequenz von 1-2x/Monat mit 26,1%. Für das Auftreten der funktionellen Harninkontinenz pro Tag zeigten sich ähnliche Werte: bei beiden Syndromen wurde mit Abstand am häufigsten 1-2x/Tag eingenässt.

Enkopresis im Syndromvergleich

Tabelle 13 gibt genauere Informationen über das Einkoten unabhängig von evtl. zusätzlich vorkommenden komorbiden Ausscheidungsstörungen.

Signifikant unterschiedliche Ergebnisse im Syndromvergleich ergaben sich für die Häufigkeit des Einkotens tagsüber sowie für das Vorkommen des nächtlichen Einkotens: PWS-Personen koteten tagsüber mit Abstand am häufigsten seltener als 1x/Monat ein (57,9%), FXS-Betroffene dahingegen wiesen diesbezüglich eine weniger eindeutige Verteilung auf. Das Einkoten nachts war mit 40% bei PWS im Vergleich zu FXS mit 12,5% signifikant häufiger, das nächtliche Einkoten in Windeln kam bei beiden Syndromen ähnlich häufig vor.

Eine Phase der Stuhlkontinenz vor dem erneuten Einkoten gaben 60% der PWS-Betroffenen und 45,8% der FXS-Personen an. Sofern vor der Enkopresis bereits eine saubere Phase aufgetreten war, wurde diese bei beiden Syndromen in den meisten Fällen bis zu Alter von 5 Jahren erreicht.

Vorkommen von Einkoten tags mit 81,3% bei FXS und 68,0% bei PWS sowie das Einkoten tagsüber in Windeln unterschied sich ebenfalls wie die Häufigkeit des Einkotens tagsüber/Tag nicht signifikant. Bei letzterem zeigten beide Syndrome bei der Frequenz von 1-2x/Tag einen Häufigkeitsgipfel, wobei dies bei FXS in 75,6% und bei PWS in 68,4% vorgefunden wurde.

Bezüglich der Häufigkeit des Einkotens nachts ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Syndromvergleich, wobei aufgrund der geringen Anzahl an Personen mit nächtlichem Einkoten dies nur sehr eingeschränkt wertbar ist.

Was die eingekoteten Stuhlmengen angeht, so überwog bei beiden Syndromen das Einkoten von Stuhlmassen, bei der Konsistenz des eingekoteten Stuhls wurden weiche Stühle mehrheitlich angegeben.

		Total % (N)	PWS % (N)	FXS % (N)	χ^2, (p), df
Personenanzahl		100 (72)	100 (23)	100 (49)	
Trockene Phase vor dem Einnässen (Tag)		68,1 (49)	87,0 (20)	59,2 (29)	4,79 (0,029) 1
<i>Trocken tags mit</i>	0-4 Jahren	36,7 (18)	55,0 (11)	24,1 (7)	n.s. #
	5-6 Jahren	28,6 (14)	15,0 (3)	37,9 (11)	
	7-10 Jahren	22,4 (11)	20,0 (4)	24,1 (7)	
	11-15 Jahren	2,0 (1)	5,0 (1)	---	
<i>Durchnässung der Kleidung</i>	feucht	20,8 (15)	17,4 (4)	22,4 (11)	n.s. #
	nass	26,4 (19)	26,1 (6)	26,5 (13)	
	wechselnd feucht/nass	22,2 (16)	13,0 (3)	26,5 (13)	
<i>Zeitpunkt des Einnässens</i>	nachmittags	20,8 (15)	17,4 (4)	22,4 (11)	n.s.
	verteilt über Tag	44,4 (32)	39,1 (9)	46,9 (23)	
<i>Häufigkeit der FHI</i>	jeden Tag	15,3 (11)	8,7 (2)	18,4 (9)	n.s.
	3-4x/Woche	15,3 (11)	4,3 (1)	20,4 (10)	
	1-2x/Woche	16,7 (12)	13,0 (3)	18,4 (9)	
	1-2x/Monat	19,4 (14)	26,1 (6)	16,3 (8)	
	seltener als 1x/Monat	27,8 (20)	43,5 (10)	20,4 (10)	
<i>Häufigkeit der FHI</i>	1-2x/Tag	65,3 (47)	65,2 (15)	65,3 (32)	n.s.#
	3-4x/Tag	11,1 (8)	4,3 (1)	14,3 (7)	
	5-6x/Tag	6,9 (5)	8,7 (2)	6,1 (3)	
	häufiger als 6x/Tag	1,4 (1)	---	2,0 (1)	

Tabelle 12: Funktionelle Harninkontinenz (FHI) im Syndromvergleich (Alter \geq 5 Jahre).

#Exakter Test nach Fisher.

		Total % (N)	PWS % (N)	FXS % (N)	χ^2 , (p), df
Personenanzahl		100 (72)	100 (24)	100 (48)	
Saubere Periode vor Einkoten		50,7 (37)	60,0 (15)	45,8 (22)	n.s.
<i>Sauber mit</i>	0-3 Jahren	24,3 (9)	26,7 (4)	22,7 (5)	n.s.#
	4-5 Jahren	24,3 (9)	26,7 (4)	22,7 (5)	
	6-8 Jahren	10,8 (4)	6,7 (1)	13,6 (3)	
	9-10 Jahren	5,4 (2)	6,7 (1)	4,5 (1)	
	11-15 Jahren	5,4 (2)	6,7 (1)	4,5 (1)	
	16-18 Jahren	2,7 (1)	6,7 (1)	---	
Einkoten tags		76,7 (56)	68,0 (17)	81,3 (39)	n.s.#
Trägt Windel		11,0 (8)	8,0 (2)	12,5 (6)	
<i>Häufigkeit Einkoten tags</i>	täglich	20,3 (13)	5,3 (1)	26,7 (12)	(0,004#)
	3-4x/Woche	6,4 (4)	10,5 (2)	4,4 (2)	
	1-2x/Woche	15,6 (10)	---	22,2 (10)	
	1-2x/Monat	15,6 (10)	10,5 (2)	17,8 (8)	
	seltener als 1x/Monat	32,8 (21)	57,9 (11)	22,2 (10)	
<i>Häufigkeit Einkoten tags</i>	1-2x/Tag	73,4 (47)	68,4 (13)	75,6 (34)	n.s.
	3-4x/Tag	6,3 (4)	---	8,9 (4)	
	5-6x/Tag	1,6 (1)	5,3 (1)	---	
Einkoten nachts		21,9 (16)	40,0 (10)	12,5 (6)	7,50 (0,024) 1
Trägt Windel		12,3 (9)	12,0 (3)	12,5 (6)	
<i>Häufigkeit Einkoten nachts</i>	jede Nacht	19,2 (5)	23,1 (3)	15,4 (2)	n.s.#
	3-4x/Woche	15,4 (4)	23,1 (3)	7,7 (1)	
	1-2x/Woche	15,4 (4)	7,7 (1)	23,1 (3)	
	1-2x/Monat	7,7 (2)	7,7 (1)	7,7 (1)	
	seltener als 1x/Monat	19,2 (5)	15,4 (2)	23,1 (3)	
<i>Eingekotete Stuhlmengen</i>	Stuhlschmierer	28,8 (21)	24,0 (6)	31,3 (15)	n.s.
	Stuhlmassen	53,4 (39)	44,0 (11)	58,3 (28)	
<i>Beschaffenheit des eingekoteten Stuhls</i>	hart	13,7 (10)	16,0 (4)	12,5 (6)	n.s.#
	weich	53,4 (39)	52,0 (13)	54,2 (26)	
	wässrig	1,4 (1)	---	2,1 (1)	

Tabelle 13: Enkopresis (E) im Syndromvergleich (Alter \geq 4 Jahre).

#Exakter Test nach Fisher.

Miktions- und Stuhlgewohnheiten im Syndromvergleich

Signifikante Unterschiede bei den Miktionsgewohnheiten im Syndromvergleich mit höheren Prozentsätzen für FXS ergaben sich für die Notwendigkeit zur Aufforderung zur Miktionsaufforderung mit 26,5% für FXS vs. 14,7% für PWS, für das sofortige Aufsuchen der Toilette bei Harndrang mit 41,0% vs. 27,2%, für das Vorkommen von Haltemanövern mit 39,8% vs. 19,9% und den Miktionsaufschub mit 34,9% vs. 17,8% (vgl. Tabelle 14). Bzgl. der Situationen in denen ein Aufschub vorkam, unterschieden sich die beiden Syndrome zwar nicht signifikant, wobei diese Kategorie aufgrund weniger Angaben bei PWS nur schwierig miteinander verglichen werden kann.

PWS-Personen hingegen nahmen sich signifikant häufiger ausreichend Zeit für die Miktionsaufforderung als FXS-Betroffene (85,9% vs. 69,3%) und zeigten mit 22,0% vs. 10,8% deutlich häufiger eine positive Anamnese bzgl. stattgefundener Harnwegsinfektionen. FXS-Personen zeigten zwar signifikant seltener Harnwegsinfektionen als PWS-Betroffene, wiesen aber mit 38,9% vs. 23,8% häufiger eine Harnwegsinfektionsfrequenz von 2-4 Infekten auf und hatten in 55,6% vs. 40,5% häufiger fieberhafte Harnwegsinfekte. Sonstige Angaben bzgl. Harnwegsinfekten differierten nur marginal.

Bzgl. der Miktionshäufigkeit waren bei FXS- und PWS-Personen keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen. In beiden Gruppen stellte die Miktionshäufigkeit von 4-8x/Tag der mit Abstand häufigste Frequenzbereich dar. Auch die Miktionsintervalle waren im Syndromvergleich nicht signifikant unterschiedlich. Bei beiden Syndromen wurde am häufigsten ein Intervall von 3-5 Stunden angegeben, gefolgt von 1-2 Stunden.

Ein unterbrochener Harnstrahl kam bei PWS-Personen mit 13,6% etwas häufiger als bei FXS mit 7,8% vor. Auch die täglich aufgenommene Flüssigkeitsmengen waren bei beiden Syndromen sehr ähnlich: Am häufigsten wurden mit durchschnittlich 30,0% 1,1-1,5 Liter Flüssigkeit pro Tag zu sich genommen, gefolgt von 1,6-2 Liter mit insgesamt 25,2%. Für das Pressen beim Wasserlassen, das Vorkommen von urplötzlichem, überstarkem Harndrang, Harnträufeln und das Einnässen nach der Miktionsaufforderung ergaben sich im Syndromvergleich nur sehr leichte Unterschiede.

		Total % (N)	PWS % (N)	FXS % (N)	χ^2 , (p), df
Personenanzahl		100 (357)	100 (191)	100 (166)	
<i>Anzahl Miktionen pro Tag</i>	keine	2,5 (9)	2,1 (4)	3,0 (5)	n.s.#
	1-3x	10,9 (39)	10,5 (20)	11,4 (19)	
	4-8x	60,5 (126)	58,1 (111)	63,3 (105)	
	6-8x	23,0 (82)	18,3 (35)	28,3 (47)	
	>8x	5,0 (18)	4,2 (8)	6,0 (10)	
	weiß nicht	0,6 (2)	---	1,2 (2)	
<i>Intervall zw. Miktionen</i>	> 5 Stunden	4,2 (15)	5,2 (10)	3,0 (5)	n.s.#
	3 bis 5 Stunden	36,1 (129)	37,2 (71)	34,9 (58)	
	1 bis 2 Stunden	27,7 (99)	25,1 (48)	30,7 (51)	
	weniger als 1 Stunde	1,4 (5)	1,0 (2)	1,8 (3)	
	weiß nicht	1,1 (4)	0,5 (1)	1,8 (3)	
Aufforderung zur Miktion nötig		20,2 (72)	14,7 (28)	26,5 (44)	8,16 (0,004) 1
Pressen beim Wasser lassen		6,2 (22)	6,8 (13)	5,4 (9)	n.s.
Unterbrochener Harnstrahl		10,9 (39)	13,6 (26)	7,8 (13)	n.s.
Nimmt sich genug Zeit f. Miktion		78,2 (279)	85,9 (164)	69,3 (115)	17,95 (0,001) 1
Überstarker Harndrang		26,1 (93)	25,7 (49)	26,5 (44)	n.s.
Muss bei Harndrang sofort Toilette aufsuchen, sonst Einnässen		33,6 (120)	27,2 (52)	41,0 (68)	7,32 (0,007) 1
Haltemanöver		29,1 (104)	19,9 (38)	39,8 (66)	17,16 (0,001) 1
Aufschieben der Miktion		25,8 (92)	17,8 (34)	34,9 (58)	13,29 (0,001) 1
<i>Aufschub in verschiedenen Situationen</i>	Spielen	25,0 (23)	8,8 (3)	34,5 (20)	n.s.#
	TV/PC	7,6 (7)	2,9 (1)	10,3 (6)	
	Schule/Arbeit	3,3 (3)	5,9 (2)	1,7 (1)	
	Unternehmungen	8,7 (8)	5,9 (2)	10,3 (6)	
	Mahlzeiten	1,1 (1)	2,9 (1)	---	
	Sonstige Situationen	28,3 (26)	26,5 (9)	29,3 (17)	
	Weiß nicht	1,1 (1)	2,9 (1)	---	
Harnträufeln		3,9 (14)	4,2 (8)	3,6 (6)	n.s.
Harnverlust nach Miktion		3,9 (14)	3,7 (7)	4,2 (7)	n.s.
Durchgemachte Harnwegsinfekte		16,8 (60)	22,0 (42)	10,8 (18)	7,97 (0,005) 1
<i>Anzahl Harnwegsinfekte</i>	1	35,0 (21)	35,7 (15)	33,3 (6)	n.s.
	2-4	28,3 (17)	23,8 (10)	38,9 (7)	
	5 oder mehr	23,3 (14)	23,8 (10)	22,2 (4)	
Fieberhafte Harnwegsinfekte		45,0 (27)	40,5 (17)	55,6 (10)	n.s.
<i>Flüssigkeitsaufnahme</i>	$\frac{1}{2}$ -1 Liter	20,2 (72)	20,9 (40)	19,3 (32)	n.s.
	1,1-1,5 l	30,0 (107)	30,9 (59)	28,9 (48)	
	1,6-2 l	25,2 (90)	26,2 (50)	24,1 (40)	
	>2 l	17,6 (63)	15,2 (29)	20,5 (34)	

Tabelle 14: Miktionsgewohnheiten im Syndromvergleich.

#Exakter Test nach Fisher.

		Total % (N)	PWS % (N)	FXS % (N)	χ^2, (p), df
Personenanzahl		100 (357)	100 (191)	100 (166)	
<i>Stuhlgang</i>	an 1-2 Tagen/Woche	1,1 (4)	1,6 (3)	0,6 (1)	n.s.#
	an 3-4 Tagen	4,5 (16)	4,7 (9)	4,2 (7)	
	täglich	85,7 (306)	83,2 (159)	88,6 (147)	
<i>Stuhlgang pro Tag</i>	1x	65,8 (235)	67,0 (128)	64,5 (107)	n.s.
	2x	10,9 (39)	8,9 (17)	13,3 (22)	
	>2x	12,0 (43)	11,0 (21)	13,3 (22)	
<i>Stuhlmengen</i>	klein	2,8 (10)	3,1 (6)	2,4 (4)	n.s.
	mittel	57,7 (206)	61,3 (117)	53,6 (89)	
	groß	18,2 (65)	14,1 (27)	22,9 (38)	
<i>Stuhlbeschaffenheit</i>	hart	7,3 (26)	7,9 (15)	6,6 (11)	n.s.#
	weich	47,9 (171)	49,2 (94)	46,4 (77)	
	wässrig	0,3 (1)	---	0,6 (1)	
	wechselnd	27,5 (98)	27,2 (52)	27,7 (46)	
	mit Blutbeimengung	0,3 (1)	0,5 (1)	---	
Schmerzen beim Stuhlgang		1,4 (5)	1,0 (2)	1,8 (3)	n.s.#
Bauchschmerzen		4,8 (17)	5,8 (11)	3,6 (6)	n.s.
Adäquate Reinigung n. Stuhlgang		37,8 (135)	50,3 (96)	23,5 (39)	34,01 (0,001) 1

Tabelle 15: Stuhlgewohnheiten im Syndromvergleich.

#Exakter Test nach Fisher.

Beim Screening der Stuhlgewohnheiten (vgl. Tabelle 15) ergaben sich nur für die Reinigung nach dem Stuhlgang signifikant unterschiedliche Werte für PWS und FXS. Hier wurden für 50,3% der PWS-Personen und nur für 23,5% der FXS-Betroffenen eine adäquate Säuberung angegeben.

Alle anderen erhobenen Daten differierten nicht statistisch signifikant.

Für die Tage in der Woche an denen Stuhlgang stattfand, wurden für beide Syndrome ähnliche Werte angegeben: ein tägliches Vorkommen konnte in insgesamt 85,7% der Fälle verzeichnet werden. Wie häufig an diesen Tagen dann Stuhlgang abgesetzt wurde, wurde in den meisten Fällen (65,8%) mit 1x/Tag beantwortet. Die Stuhlmengen wurden mehrheitlich (57,7%) mit 'mittel' eingeschätzt. Große Stuhlvolumina kamen dahingegen bei FXS-Personen in 22,9% und nur in 14,1% der PWS-Probanden vor. Kleine Stuhlmengen wurden mit insgesamt 2,8% nur selten an-

gegeben. Auch die Angaben über die Stuhlbeschaffenheit ähnelten sich unter den Syndromen: mit insgesamt 47,9% wurde eine weiche Konsistenz am häufigsten beschrieben, wechselnde Stühle waren in 27,5% und 'harte' nur in 7,3% zu verzeichnen. Andere Angaben wurden vernachlässigbar selten gemacht. Schmerzen während der Defäkation wie auch Bauchschmerzen waren mit durchschnittlich 1,4% bzw. 4,8% selten.

4.4. Verhaltensauffälligkeiten nach CBCL/YABCL

Syndromskalen im Vergleich FXS und PWS (Tabelle 16 und Tabelle 17)

Die Syndromskalen der CBCL unterschieden sich im Syndromvergleich nur bezüglich der Ausprägung von Aufmerksamkeitsproblemen und dissozialem Verhalten statistisch signifikant: Aufmerksamkeitsprobleme lagen bei FXS-Personen im Alter von 4-18 Jahren mit mittleren T-Werten von 70,6 im klinisch auffälligen Bereich und waren somit deutlicher ausgeprägt als bei den PWS-Personen in dieser Altersgruppe mit klinisch unauffälligen Werten. Ein dissoziales Verhalten hingegen trat bei den PWS-Patienten im Mittel signifikant häufiger auf, wobei jedoch bei beiden Syndromen die Werte im klinisch unauffälligen Bereich verblieben. Soziale Probleme waren bei beiden Gruppen ähnlich stark ausgeprägt und befanden sich im klinisch bedeutsamen Bereich.

Syndromskala CBCL	FXS Mittlere T- Werte (SD)	PWS Mittlere T- Werte (SD)	t, (p), df=203
Personenanzahl	104	101	
Sozialer Rückzug	63,8 (9,1)	62,2 (8,3)	n.s.
Körperliche Beschwerden	57,9 (8,8)	58,4 (7,5)	n.s. #
Ängstlich-depressiv	59,4 (8,3)	57,9 (8,9)	n.s.
Soziale Probleme	71,0 (8,8)	73,4 (10,3)	n.s. ##
Schizoid-zwanghaft	65,2 (10,2)	66,4 (10,9)	n.s.
Aufmerksamkeitsprobleme	70,6 (8,1)	64,3 (8,1)	5,53 (<0,000)
Dissoziales Verhalten	56,0 (6,6)	60,0 (8,3)	-3,80 (<0,000) ###
Aggressives Verhalten	60,0 (7,9)	61,2 (9,4)	n.s. ####

Tabelle 16: Syndromskalen der CBCL im Vergleich FXS/PWS.

Welch-Test (aufgrund Varianzinhomogenität); df=199,40

Welch-Test (aufgrund Varianzinhomogenität); df=196,36

Welch-Test (aufgrund Varianzinhomogenität); df=191,52

Welch-Test (aufgrund Varianzinhomogenität); df=195,46

Bei den Erwachsenen zeigten sich laut YABCL signifikante Unterschiede in den Bereichen körperliche Beschwerden, delinquentes und aggressives Verhalten. Insgesamt waren die PWS-Personen hier deutlich auffälliger als FXS-Betroffene, klinisch relevante Probleme wurden allerdings hierbei - und generell in dieser Altersgruppe - nicht beobachtet.

Syndromskala YABCL	FXS Mittlere T- Werte (SD)	PWS Mittlere T- Werte (SD)	t, (p), df=142
Personenanzahl	56	88	
Sozialer Rückzug	62,0 (9,5)	60,2 (8,4)	n.s.#
Körperliche Beschwerden	54,7 (6,1)	57,4 (6,1)	-2,58 (0,011)
Ängstlich-depressiv	57,3 (7,3)	55,7 (6,1)	n.s.
kognitive Probleme	63,0 (9,1)	65,0 (9,7)	n.s.
Intrusiv	57,7 (6,0)	58,2 (7,0)	n.s.
Aufmerksamkeitsprobleme	63,2 (7,1)	63,7 (8,1)	n.s.
Delinquentes Verhalten	53,5 (4,1)	59,5 (6,4)	-6,83 (<0,000) ##
Aggressives Verhalten	56,1 (6,1)	60,9 (7,5)	-3,99 (<0,000)

Tabelle 17: Syndromskalen der YABCL im Vergleich FXS/PWS.

Welch-Test (aufgrund Varianzinhomogenität); df=106,06

Welch-Test (aufgrund Varianzinhomogenität); df=141,95

Syndromskalen und übergeordnete Skalen im Geschlechtervergleich

Für die Syndromskalen der CBCL ergaben sich für beide Syndrome im Geschlechtervergleich keine signifikanten Unterschiede, ebenso für die YABCL bei FXS. Hier ist die geringe Anzahl von weiblichen FXS-Personen zu berücksichtigen. Beim Prader-Willi-Syndrom ergaben sich für die YABCL signifikante Unterschiede im Geschlechtervergleich für die Syndromskalen ‚körperliche Beschwerden‘ (mittlere T-Werte (SD): ♂ 59,0 (6,2); ♀ 55,8 (5,7); $t=2,47$; $p=0,015$; $df=86$) allerdings mit mittleren T-Werten im unauffälligen Bereich. Ein ähnliches Bild ergab sich für die Skala ‚delinquentes Verhalten‘ (mittlere T-Werte (SD): ♂ 58,1 (5,9); ♀ 61,0 (6,6); $t=-2,14$; $p=0,035$; $df=86$) mit ebenfalls unauffälligen mittleren T-Werten. Männliche PWS-Personen über 18 Jahren gaben also mehr körperliche Probleme als Frauen in dieser Gruppe an, Frauen zeigten dahingegen häufiger delinquente Verhaltensweisen als Männer. Bezüglich der übergeordneten Skalen der CBCL/YABCL ergaben sich im Geschlechtervergleich keine signifikanten Differenzen.

Einzelitems im Vergleich FXS und PWS (Tabelle 18 und Tabelle 19)

Bzgl. der dreistufigen Antwortmöglichkeit (,nicht zutreffend', ,manchmal', ,genau zutreffend') der CBCL bzw. YABCL wurde eine Dichotomisierung vorgenommen: ,nicht zutreffend' wird in den folgenden Tabellen als ,0' bezeichnet, ,manchmal' und ,genau zutreffend' gelten zusammen als ,trifft zu' und werden nachfolgend mit ,1' beziffert.

Fragile-X-Personen im Alter von 4-18 Jahren wurden als besonders ,unruhig/überaktiv', zu furchtsam/ängstlich und ,schüchtern/zaghaft beschrieben'. Bei diesen Items erreichten die FXS-Probanden signifikant höhere Werte als die PWS-Personen, zudem wurde dieses Verhalten bei mehr als der Hälfte der FXS-Angaben in diesem Alter gefunden. Konzentrationsprobleme zeigten FXS Patienten zwar deutlich häufiger als PWS-Personen, stellten aber bei beiden Syndromen mit 99% bzw. 80,2% eine bedeutsame Symptomatik dar. Weiterhin waren die Items ,isst schlecht' ,weigert sich zu sprechen' und ,Schlafprobleme' bei FXS im Vergleich zu PWS signifikant häufiger vertreten.

Mindestens 50% der 4-18-jährigen PWS-Betroffenen zeigten fremdanamnestisch folgende Verhaltenscharakteristika: Übergewicht, ,Nasenbohren/Zupfen/Kratzen', ,zu wenig Aktivität/langsam/träge' und. Das Item ,unbeholfen/ungeschickt' sowie ,Wutausbrüche und hitziges Temperament' kamen bei PWS zwar ebenfalls signifikant häufiger vor als bei FXS, stellten aber auch bei FXS Problematiken der Mehrheit dar. ,Selbstverletzungen/Suizidversuche' waren bei PWS-Betroffenen mit 23,8% im Vergleich zu FXS-Personen (7,7%) weiterhin signifikant häufiger anzutreffen.

Die übrigen ausgewählten CBCL-Einzelitems unterschieden sich im Syndromvergleich nicht signifikant voneinander, stellten aber in vielen Fällen wie erwartet ebenfalls Problembereiche dar.

Item CBCL	FXS N (%)		PWS N (%)		χ^2 , (p), df=1
	0	1	0	1	
Kann sich nicht gut konzentrieren	1 (1,0)	103 (99,0)	20 (19,8)	81 (80,2)	19,781 (<0,000)
Unruhig/überaktiv	10 (9,6)	94 (90,4)	86 (84,3)	16 (15,7)	115,467 (<0,000)
Klammert sich an Erwachsene/zu abhängig	27 (26,0)	77 (74,0)	37 (36,6)	64 (63,4)	n.s.
Selbstverletzungen/Suizidversuche	96 (92,3)	8 (7,7)	77 (76,2)	24 (23,8)	10,045 (0,002)
Isst schlecht	88 (84,6)	16 (15,4)	100 (98,0)	2 (2,0)	11,637 (0,001)
Isst/trinkt Dinge, die nicht dazu geeignet sind	91 (87,5)	13 (12,5)	82 (81,2)	19 (18,8)	n.s.
Ist lieber alleine	34 (32,7)	70 (67,3)	39 (38,6)	62 (61,4)	n.s.
Zu Furchtsam/ängstlich	42 (40,8)	61 (59,2)	82 (80,4)	20 (19,6)	33,652 (<0,000)
Isst zu viel	41 (39,4)	63 (60,6)	34 (33,3)	68 (66,7)	n.s.
Übergewicht	69 (66,3)	35 (33,7)	48 (47,1)	54 (52,9)	7,807 (0,005)
Nasenbohren/Zupfen/Kratzen	57 (55,9)	45 (44,1)	15 (14,7)	87 (85,3)	37,864 (<0,000)
Unbeholfen/ungeschickt	37 (36,3)	65 (63,7)	21 (20,8)	80 (79,2)	5,961 (0,015)
Weigert sich zu sprechen	75 (73,5)	27 (26,5)	92 (90,2)	10 (9,8)	9,541 (0,002)
Tut Dinge wie unter Zwang	43 (47,8)	47 (52,2)	46 (47,4)	51 (52,6)	n.s.
Zu schüchtern/zaghaft	34 (33,3)	68 (66,7)	71 (69,6)	31 (30,4)	26,866 (<0,000)
Schmiert/spielt mit Kot	101 (98,1)	2 (1,9)	94 (93,1)	7 (6,9)	n.s.
Hortet Dinge, die er/sie nicht braucht	91 (89,2)	11 (10,8)	82 (80,4)	20 (19,6)	n.s.
Störrisch/mürrisch/reizbar	47 (46,1)	55 (53,9)	36 (35,3)	66 (64,7)	n.s.
Plötzliche Gefühls-/Stimmungswechsel	32 (31,1)	71 (68,9)	30 (29,7)	71 (70,3)	n.s.
Wutausbrüche/hitziges Temperament	44 (42,3)	60 (57,7)	21 (20,6)	81 (79,4)	11,248 (0,001)
Schlafprobleme	69 (67,6)	33 (32,4)	90 (90,0)	10 (10,0)	15,058 (<0,000)
Zu wenig Aktivität/langsam/träge	66 (63,5)	38 (36,5)	24 (23,5)	78 (76,5)	33,377 (<0,000)
Rückzug/kein Kontakt zu anderen	54 (52,4)	49 (47,6)	56 (56,0)	44 (44,0)	n.s.

Tabelle 18: Syndromvergleich ausgewählter CBCL-Items.

Fragile-X-Patienten über 18 Jahren zeigten in 96,4% der Fälle Konzentrationsprobleme und unterschieden sich hier signifikant von den PWS-Personen, wobei diese ebenfalls noch in 67,4% in diesem Bereich Defizite aufwiesen. Die Angaben ‚furchtsam/ängstlich‘ und ‚schüchtern/zaghaft‘ wurden bei FXS in 60,0% bzw. 56,4% der Fälle gemacht und stellten somit Probleme der Mehrheit dar. Sie kamen in dieser Gruppe ebenfalls signifikant häufiger als bei Personen mit Prader-Willi-Syndrom vor.

Typische Psychopathologien bei PWS-Personen über 18 Jahren beinhalteten das Vorkommen von Wutausbrüchen und das Vorliegen von Übergewicht. Weiterhin wurde bei 94,3% der PWS-Patienten die Angabe ‚isst zu viel‘ gemacht, was zwar insgesamt sehr häufig und signifikant häufiger als bei FXS-Betroffenen vorliegt, dort aber auch in immerhin 53,6% der Fälle vorkam. Ähnlich verhielt es sich mit den Items ‚zu wenig Aktivität/langsam/träge‘ und ‚passiv/antriebslos‘, die bei PWS-Personen in 85,4%/73,3% und bei den FXS-Patienten ebenfalls mehrheitlich, wenn auch deutlich seltener mit 55,4% bzw. 53,6% angegeben wurden. Zudem kamen das Horten von unbrauchbaren Dingen und das Item ‚störrisch/mürrisch/reizbar‘ bei der Mehrheit der befragten PWS-Personen und signifikant häufiger als bei FXS-Betroffenen vor. Schlafprobleme zeigten sich mit 37,9% bei den PWS-Personen deutlich häufiger als bei FXS mit 21,4%.

Die übrigen ausgewählten YABCL-Einzelitems unterschieden sich im Syndromvergleich nicht signifikant voneinander, stellten aber wiederum in vielen Fällen Problembereiche dar.

Bei PWS-Personen scheinen die über die ausgewählten Einzelitems erfassten Verhaltensprobleme mit dem Alter tendenziell zuzunehmen. Die Konzentrationsproblematik wurde mit dem Alter allerdings deutlich weniger.

Bei den FXS-Probanden zeigte sich in diesem Sinne eher eine geringfügige Rückläufigkeit der psychopathologischen Auffälligkeiten im Alter. Deutliche Ausnahmen davon stellen hier das Horten von unbrauchbaren Dingen, verminderte Aktivität und Rückzugstendenzen dar, die im höheren Alter häufiger vorkamen.

4.5. Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten

In der gesamten Stichprobe von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen (CBCL und YABCL) zeigten 66,2% (51/77) der FXS-Probanden, die eine Ausscheidungsstörung aufwiesen, ebenfalls Verhaltensauffälligkeiten im klinisch relevanten Bereich ($\chi^2(1)=5,58$; $p<0,018$). Im Gegensatz hierzu ergab sich für die untersuchten PWS-Personen keine signifikante Korrelation zwischen Ausscheidungsstörungen und Symptomen auf Verhaltensebene (37/56).

Item YABCL	FXS N (%)		PWS N (%)		χ^2 , (p), df=1
	0	1	0	1	
Kann sich nicht gut konzentrieren	2 (3,6)	54 (96,4)	29 (32,6)	60 (67,4)	17,213 (<0,000)
Zu abhängig von Anderen	12 (21,8)	43 (78,2)	28 (32,6)	58 (67,4)	n.s.
Selbstverletzungen/Suizidversuche	52 (92,9)	4 (7,1)	67 (76,1)	21 (23,9)	n.s.
Passiv/antriebslos	26 (46,4)	30 (53,6)	24 (26,7)	66 (73,3)	5,987 (0,014)
Isst schlecht	52 (92,9)	4 (7,1)	87 (97,8)	2 (2,2)	n.s.
Ist lieber alleine	19 (35,2)	35 (64,8)	28 (31,5)	61 (68,5)	n.s.
Zu Furchtsam/ängstlich	22 (40,0)	33 (60,0)	52 (58,4)	37 (41,6)	4,621 (0,032)
Isst zu viel	26 (46,4)	30 (53,6)	5 (5,7)	82 (94,3)	33,209 (<0,000)
Übergewicht	36 (64,3)	20 (35,7)	19 (21,3)	70 (78,7)	26,916 (<0,000)
Unbeholfen/ungeschickt	21 (37,5)	35 (62,5)	21 (23,6)	68 (76,4)	n.s.
Weigert sich zu sprechen	46 (82,1)	10 (17,9)	73 (83,9)	14 (16,1)	n.s.
Tut Dinge wie unter Zwang	25 (48,1)	27 (51,9)	37 (44,0)	47 (56,0)	n.s.
Zu schüchtern/zaghaft	24 (43,6)	31 (56,4)	55 (61,8)	34 (38,2)	4,528 (0,033)
Stark wechselhaftes Verhalten	29 (52,7)	26 (47,3)	37 (41,6)	52 (58,4)	n.s.
Hortet Dinge, die er/sie nicht braucht	35 (62,5)	21 (37,5)	40 (45,5)	48 (54,4)	3,984 (0,046)
Störrisch/mürrisch/reizbar	37 (66,1)	19 (33,9)	33 (37,5)	55 (62,5)	11,183 (0,001)
Plötzliche Gefühls-/Stimmungswechsel	25 (44,6)	31 (55,4)	28 (31,8)	60 (68,2)	n.s.
Wutausbrüche/hitziges Temperament	36 (64,3)	20 (35,7)	20 (22,7)	68 (77,3)	24,870 (<0,000)
Schlafprobleme	44 (78,6)	12 (21,4)	54 (62,1)	33 (37,9)	4,302 (0,038)
Zu wenig Aktivität/langsam/träge	25 (44,6)	31 (55,4)	13 (14,6)	76 (85,4)	16,035 (<0,000)
Rückzug/kein Kontakt zu anderen	22 (39,3)	34 (60,7)	47 (52,8)	42 (47,2)	n.s.

Tabelle 19: Syndromvergleich ausgewählter YABCL-Items.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie stellt die zurzeit größte systematische Untersuchung von Ausscheidungsstörungen bei zwei genetischen Syndromen mit Intelligenzminderung dar.

5.1. Allgemeiner Teil

Die eindeutigen Unterschiede im Alter für FXS- und PWS-Probanden könnte mit dem Altersprofil in den Selbsthilfegruppen per se erklärt werden. Bei FXS-Personen gehen die Probleme im sozialen- und Verhaltensbereich mit dem Alter zurück (Gabis et al., 2011), sodass ältere FXS-Personen möglicherweise seltener in solchen Interessengemeinschaften organisiert sind bzw. geringeres Interesse an der Teilnahme an Studien besteht als bei PWS-Betroffenen. Dies spiegelt sich auch in dem Altersrange wieder, der bei PWS bis 52 und bei FXS nur bis 46 Jahre reichte. Wissenschaftliche Studien hierzu konnten nicht gefunden werden.

Die signifikanten Differenzen in der Geschlechterbeteiligung könnten sich ebenfalls über die Zusammensetzung der Interessengemeinschaften erklären lassen: Beim Prader-Willi-Syndrom liegen unseres Wissens nach keine Unterschiede in der Symptomatik aufgrund Geschlechterzugehörigkeit vor, weswegen sich hier keine gravierenden Unterschiede im Probandengut und wohl auch nicht bei den Selbsthilfegruppen finden. Beim Fragilen-X-Syndrom hingegen ist aufgrund der Genetik mit Beteiligung des X-Chromosoms und des nur inkompletten Fehlens des FMRP bei den meisten Frauen eine deutlich mildere Symptomatik im Vergleich zu den Männern vorzufinden (Gallagher & Hallahan, 2011). Aufgrund dieser Tatsache dürften sich weibliche Betroffene im Gegensatz zu den männlichen FXS-Patienten nur seltener in Selbsthilfegruppen finden lassen, was auch das geringere Vorkommen in unserer Studie nachvollziehbar macht.

Personen mit PWS lebten signifikant häufiger außerhalb des Elternhauses als FXS-Personen, die an der vorliegenden Studie teilnahmen. Die bei PWS vorliegende Fettleibigkeit und ihre Folgen stellen den größten Faktor für Morbidität und Mortalität dar (Cassidy et al., 2012). Die Lebensweise in z.B. besonders ausgelegten Wohngruppen ist speziell auf die Bedürfnisse der Erkrankten abgestimmt, was nicht nur bezüglich der Adipositas präventiv wirken (Cassidy et al., 2012), sondern auch Angehörige und Pflegende deutlich entlasten kann. Zu ähnlichen Ergebnissen bzgl. der Wohnsituation kommen auch von Gontard et al. (2010): hier lebten 60,2% der befragten PWS-Personen zu Hause. Sonstige wissenschaftliche Erkenntnisse über die Betreuungssituation bei den untersuchten Syndromen waren nicht ausfindig zu machen.

5.2. Gerichtete Hypothesen und explorative Fragestellungen

Hypothese 1

Bei Personen mit Fragilem-X-Syndrom kommen Ausscheidungsstörungen häufiger vor als bei Personen mit Prader-Willi-Syndrom.

Diese Hypothese konnte durch die vorliegende Studie eindeutig bestätigt werden: 48,8% der FXS-Personen wiesen mindestens eine Ausscheidungsstörung auf, was signifikant häufiger war als beim Prader-Willi-Syndrom (29,3%). Dieses Ergebnis kommt u.a. durch die deutlich höheren Raten an Ausscheidungsstörungen bei FXS v.a. im Kindesalter zustande, welche sich mit zunehmendem Alter vermehrt an die Werte von PWS annähern.

Beide Syndrome weisen eine Intelligenzminderung auf, die zu Ausscheidungsstörungen prädisponiert (von Wendt et al., 1990; Joinson et al., 2006b; Bruschini et al., 2003; Yang et al., 2010). Bei männlichen Personen mit Fragilem-X-Syndrom liegt der Intelligenzquotient in den meisten Fällen im moderaten Bereich, bei weiblichen Individuen mit FXS ist die geistige Behinderung milder ausgeprägt (Hessl et al., 2009). Dahingegen ist die intellektuelle Einschränkung bei PWS nur von milder Form (Cassidy et al., 2012). Das Ansteigen der Raten von Ausscheidungsstörungen mit dem Grade der intellektuellen Beeinträchtigung wurde von Yang et al. (2010) beschrieben, welche bei besonders stark intellektuell beeinträchtigten Kindern höchste Raten an Harninkontinenz und Blasenentleerungsstörungen fanden. Letztgenannte Studie stützt die hier vorliegenden Ergebnisse, welche höhere Raten an Ausscheidungsstörungen und stärkere Intelligenzminderung bei Fragilem-X-Syndrom zusammenbringen.

Schlüsselt man die in unserer Studie erhobenen Prävalenzraten für Ausscheidungsstörungen in ihre Unterformen (Enuresis nocturna, Einnässen tags, Enkopresis) auf, ergibt sich im Vergleich zu anderen Studien folgendes Bild: Gabis et al. (2011) geben Raten für die Enuresis von insgesamt 40,9% bei Personen mit FXS (älter als 4 Jahre) an. Was genau unter dieser Enuresis verstanden wird ist unklar. Wird sie nur als nächtliches Einnässen in verschiedenen Kombinationen gesehen, so ist sie mit 40,9% in der genannten Studie häufiger anzutreffen als in unserer Studie mit 28,9% (EN gesamt). Wird unter dieser Rate jegliches Einnässen verstanden, also tags und/oder nachts sowie in eventueller Kombination mit der Enkopresis, so ist sie zusätzlich zu dem Gesamtwert des Einnässens (bei FXS) von 40,2% in unserer Studie in Beziehung zu setzen, was ein sehr ähnliches Bild ergibt.

Die Enkopresis kam bei Gabis et al. (2011) mit insgesamt 36,4% häufiger, wenn auch in einer ähnlichen Größenordnung verglichen mit unserer Studie von 28,9%, vor. Von Gontard et al. (2010) geben für PWS-Personen (Alter \geq 5 Jahre) Gesamtwerte für das nächtliche Einnässen von 13,6%, für zusätzliches Einnässen tags von 3,8% und für die Enkopresis von 3,3% an. In der vor-

liegenden Studie kamen das isolierte nächtliche Einnässen mit 11%, das zusätzliche Einnässen tags mit 3,1% und die isolierte Enkopresis mit 2,1% ähnlich häufig vor.

Explorative Fragestellung 1 & Hypothese 2:

- **Wie hoch ist die Prävalenz von Ausscheidungsstörungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Fragilem-X- und Prader-Willi-Syndrom?**
- **Bei beiden genetischen Syndromen bestehen deutliche Ausscheidungsprobleme bis ins Erwachsenenalter.**

Von Gontard und Nevéus (2006) geben folgende epidemiologische Daten zur Enuresis nocturna an: 7-Jährige nässen in 10,3%, Jugendliche in 1-2% und Erwachsene in 0,3-1,7% nachts ein. In unserer Studie konnten hier deutlich höhere Raten für FXS und PWS gefunden werden: Kinder mit FXS/PWS zeigten in unserer Studie ein nächtliches Einnässen in 48,5%/27,8%, Jugendliche in 17,5%/27,7% und junge Erwachsene in 15,4%/16,7%, ältere Erwachsene weiter absteigend. Somit zeigten die untersuchten Personen mit geistiger Behinderung deutlich höhere Werte für das nächtliche Einnässen als Personen aus der Normalbevölkerung. De Gennaro et al. (2010), die wie in unserer Studie jegliches Einnässen nachts unabhängig von der Frequenz erfassten, fanden Raten für die Normalbevölkerung (5-18 Jahre) von 30,8%. Dieser Wert übertrifft sogar unseren Gesamtwert für das nächtliche Einnässen von Kindern und Jugendlichen mit PWS von 27,7%, nicht jedoch den bei FXS (37,0%).

Für das Einnässen tags liegen u.a. folgende Prävalenzzahlen vor: ca. 4% der 7-Jährigen, < 1% der Jugendlichen und wieder ansteigende Raten im Erwachsenenalter (Equit et al., 2011). Eine aktuelle Studie von Swithinbank et al. (2010), die 10.819 Kinder über die ALSPAC-Daten untersuchten, fanden Prävalenzzahlen der funktionellen Harninkontinenz von 15,5% bei 4,5-Jährigen und von 4,9% bei 9,5-jährigen Kindern. Die Werte in unserer Studie übersteigen diese Angaben deutlich: Im Kindesalter belaufen sich die Gesamtzahlen für FXS und PWS auf 47,1%/14,8%, für das Jugendlichenalter auf 22,5%/17,0%, für das jüngere Erwachsenenalter auf 15,4%/10,0% und auf weiter absteigende Raten für das ältere Erwachsenenalter.

Die Prävalenz der Enkopresis im Schulkindalter beträgt 1 bis 3% (Bellmann, 1966). In einer Studie von Chung et al. (2010) lag bei 7,8% der Probanden (16.516 Kindern im Alter von 5-13 Jahren) eine Enkopresis vor. Auch hier waren in unserer Studie deutlich höhere Raten zu verzeichnen: insgesamt waren 41,2% der FXS- und 18,5% der PWS-Kinder (4-12 Jahre) von einer Enkopresis

betroffen. Bei den Jugendlichen waren es noch 25,0% und 10,6%, bei den jüngeren Erwachsenen noch 17,3% und 11,7%, später noch weiter absteigende Raten.

Von Wendt et al. (1990) liefern Raten von Ausscheidungsstörungen für Personen mit moderater geistiger Behinderung (IQ: 35-50, vergleichbar mit FXS) für das Alter 7 (und 20) Jahre von 44,1% (17,6%) für das nächtliche Einnässen, von 39,4% (14,7%) für das Einnässen am Tage und von 32,4% (17,6%) für das Einkoten. Für die kognitive Beeinträchtigung milder Form (IQ 50-70, vergleichbar mit PWS) werden folgende Angaben gemacht: 11,1% (0%) für Einnässen nachts, 16,7% (5,6%) für Einnässen tags und 2,8% (0%) für die Stuhlinkontinenz.

Die Raten für Ausscheidungsstörungen in der vorliegenden Studie sind im Vergleich meist höher als die eben genannten, was mit Selektionseffekten erklärt werden könnte: So wäre es möglich, dass sich an unserer Studie zu Ausscheidungsstörungen vor allem Eltern beteiligten, bei deren Kindern solche Probleme vorlagen und Eltern mit diesbezüglich unauffälligen Kindern möglicherweise seltener die versandten Fragebögen ausfüllten. Bei von Wendt et al. (1990) hingegen stellten die Fragen zu Ausscheidungsstörungen nur ein Teil der Erhebung dar. Somit dürfte für Betroffene bzw. deren Familien keine besondere Motivation bestanden haben an der Umfrage teilzunehmen. Weiterhin könnten die erhöhten Raten von Ausscheidungsstörungen bei FXS und PWS im Vergleich zu Personen mit ähnlicher Intelligenzminderung damit erklärt werden, dass Inkontinenz typischerweise bei FXS und PWS auftritt, also syndromspezifisch ist.

FXS-Kinder (4-12 Jahre) zeigten in der vorliegenden Studie Gesamtraten von nächtlichem Einnässen von 48,5% und von Einnässen tags von 47,1%. Die Enkopresis kam in diesem Alter in 41,2% der Fälle vor. Gabis et al. (2011) wiesen für diese Altersgruppe Raten für ‚Enuresis‘ von 85,7% nach, wobei wiederum unklar bleibt, wie hier ‚Enuresis‘ definiert wurde. Zudem muss für diese Gruppe die Personenanzahl von N=7 bedacht werden. Die Enkopresis wurde hier mit 71,4% beziffert und kam in der genannten Studie somit deutlich häufiger vor als in der Vorliegenden. Bei den über 12-jährigen Probanden (N=15, Gabis et al., 2011) wurden die Enuresis und die Enkopresis in nur noch jeweils 20% festgestellt, was einen signifikanten Rückgang verglichen zur Kindergruppe darstellt. Somit beschreiben Gabis et al. (2011) eine Rückläufigkeit der Enuresis und Enkopresis neben weiteren Verhaltensauffälligkeiten mit Zunahme des Alters bei FXS. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine deutliche Tendenz zum Rückgang der Ausscheidungsproblematik mit dem Alter bei FXS-Personen verzeichnet werden. In der Altersgruppe 18-30 Jahre sind Ausscheidungsstörungen noch deutlich vertreten, wohingegen in der älteren Erwachsenengruppe nur noch eine Person eine Problematik aufweist. Letzteres Ergebnis ist allerdings aufgrund der geringen Anzahl von Probanden in dieser Altersgruppe (N=6) nur wenig aussagekräftig. Die 20% der einnässenden Kinder über 12 Jahre bei Gabis et al. (2011) sind v.a. mit dem Gesamtwert des nächtlichen Einnässens in unserer Studie von 17,5% in der Jugendlichengruppe gut zu vergleichen. Die Enkopresis

mit 20% ähnelt ebenfalls unseren Werten für den Gesamtwert der Enkopresis von 25% in der Jugendlichengruppe; auch die 17,3% in unserer jungen Erwachsenenengruppe bewegen sich in dieser Größenordnung. Sabaratnam et al. (2003) dahingegen berichten von konstanten Werten kontinenzbezogener Daten über einen Zeitraum von 10 Jahren bei FXS-Personen.

In von Gontard et al. (2010) zeigten Personen mit PWS im Alter von 5-12 Jahren in 23,7%, im Alter von 13-18 Jahren in 13,0%, junge Erwachsene (19-30 Jahre) in 6,3% und Erwachsene von 31-45 Jahre in 8,3% eine Enuresis nocturna. In der vorliegenden Studie ergaben sich prinzipiell recht konstante Werte für die isolierte Enuresis nocturna über die Altersgruppen hinweg, mit Raten von 9,3%-14,9%. Zudem ließ sich in beiden Studien eine Persistenz der Ausscheidungsstörungen bis ins Erwachsenenalter erkennen. Eine recht stabile Ausprägung von Ausscheidungsproblemen bei PWS-Betroffenen wird auch bei Sinnema et al. (2011a) berichtet. Hier ergeben sich weder für die Obstipation noch für die Harninkontinenz signifikante Unterschiede in den verschiedenen Altersklassen. Eine Häufung der Enkopresis bei PWS-Personen über 45 Jahren wurde von Sinnema et al. (2011b) beschrieben, was sich in unserer Studie nicht widerspiegelt.

Hypothese 3 & Hypothese 4:

- **Beim Fragilen-X-Syndrom sind männliche Personen häufiger von Ausscheidungsstörungen betroffen als weibliche.**
- **Bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Prader-Willi-Syndrom werden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Vorkommens von Ausscheidungsstörungen erwartet.**

Signifikante Geschlechtsunterschiede ergaben sich weder für das Fragile-X- noch für das Prader-Willi-Syndrom. Bei FXS muss hier allerdings das generelle Geschlechterverhältnis der Stichprobe beachtet werden: die männlichen Personen waren deutlich überrepräsentiert, weswegen dieses Ergebnis nur eingeschränkt wertbar ist.

Unabhängig von der statistischen Signifikanz ergab sich für FXS eine gewisse Häufung der Ausscheidungsstörungen beim männlichen Geschlecht, wohingegen sich bei PWS diesbezüglich ein homogenes Muster zeigte. Auch hier könnte die Begründung in der Genetik liegen: da beim Prader-Willi-Syndrom ein Autosom von der Störung betroffen ist, sind auch bezüglich der Geschlechterverteilung keine besonderen Gewichtungen zu erwarten. Auch bei von Gontard et al. (2010) ergeben sich für PWS (außer für das Einnässen tags) keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Inkontinenzraten. Bei FXS hingegen, bei dem das X-Chromosom an der Störung beteiligt ist, liegt eine Häufung beim männlichen Geschlecht nahe. Da bei Frauen im Gegensatz zu Män-

nen zwei X-Chromosomen vorliegen, kommt es bei den meisten weiblichen FXS-Betroffenen aufgrund des nur inkompletten Fehlens des FMR1-Proteins zu einer mildereren Symptomatik (Gallagher & Hallahan, 2011).

Explorative Fragestellung 2:

Wie häufig kommen psychopathologische Auffälligkeiten bei beiden Syndromen vor?

FXS- wie auch PWS-Personen im Alter von 4-18 Jahren zeigten bzgl. der übergeordneten Skalen ein ähnliches psychopathologisches Profil; signifikante Unterschiede ergaben sich hier nicht. Beide Syndrome zeigten in ca. 59% Auffälligkeiten im klinischen Bereich und sind somit deutlich auffälliger als Personen in dieser Altersgruppe aus der Normalbevölkerung (10%). Von Gontard et al. (2002) berichteten von minderjährigen FXS-Jungen, die in 89,8% Auffälligkeiten im Grenz- oder klinischen Bereich zeigten. Kinder mit spinaler Muskelatrophie, also mit einer rein körperlichen Behinderung, wiesen solche Auffälligkeiten in ca. 21,7%, Kontrollpersonen nur in 15,7% auf.

Wie die Ausscheidungsstörungen nimmt auch das Vorkommen sonstiger Verhaltensauffälligkeiten bei FXS mit dem Alter ab. Bzgl. der übergeordneten Skalen wurden in der vorliegenden Studie niedrigere Werte in der YABCL im Vergleich zur CBCL festgestellt. Auch Gabis et al. (2012) sprechen bei FXS von einem Rückgang von Verhaltensauffälligkeiten mit dem Alter. Im Gegensatz hierzu nahm v.a. die Schwere der psychischen Symptomatik bei PWS zu. Letztlich ergaben sich signifikant höhere mittlere T-Werte für erwachsene PWS-Betroffene bzgl. der externalisierenden Skala wie auch für den Gesamtwert im klinischen Bereich (> 90. Perzentile) im Vergleich zu FXS. Sinnema et al. (2011b) bestätigen erhöhte Werte für Verhaltensauffälligkeiten im jungen Erwachsenenalter verglichen zu Kindheit und Jugend bei PWS-Personen. Als mögliche Gründe werden hier der Eintritt in einen neuen Lebensabschnitt mit Abschließen der Schule, Berufseinstieg, Verlassen des Elternhauses und das bewusst werden von Unterschieden in ihren Fähigkeiten und ihrer Abhängigkeit im Vergleich zu ihren Geschwistern diskutiert.

5.3. Enuresis-/Enkopresisfragebogen

Die schwere Erweckbarkeit, die bei PWS-Personen mit 47,6% im Vergleich zu FXS mit 10,4% signifikant häufiger vorkam, kann mit Schlafproblemen aufgrund Verlegung der Atemwege erklärt werden. Zwar gibt es auch bei FXS Hinweise, dass ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe besteht (Tirosh & Borochowitz, 1992), bei PWS (Clift et al., 1994) wurden allerdings sogar in 7 von 17 Fällen Auffälligkeiten im Schlaf wie z.B. Schnarchen und Mundatmung festgestellt, was auch mit nächtlichem Einnässen in Verbindung gebracht wurde. 16 Personen zeigten weiterhin häufige, kurze Apnoen. Insgesamt prädisponieren die bei Personen mit PWS vorhandene Muskelhypotonie und Fettleibigkeit deutlich zur Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe (DeMarcantonio et al., 2010). So können die ständigen Weckreize, ausgelöst von den verlegten Atemwegen, paradoxerweise eine schwere Erweckbarkeit bedingen und/oder der negative intrathorakale Druck und die daraus folgende erhöhte Sekretion des atrialen natriuretischen Peptids mit konsekutiver Polyurie die Assoziation von Schnarchen/Schlafapnoe und Enuresis erklären (Umlauf & Chasens, 2003). Zusammenhänge zwischen nächtlichem Einnässen und obstruktivem Schlafapnoesyndrom zeigten auch Kovacevic et al. (2012), welche ein deutliches Zurückgehen des nächtlichen Einnässens nach Tonsillektomie und/oder Adenektomie bei Kindern mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom feststellten. Die leicht höheren Werte für PWS bei der isolierten Enuresis nocturna im Vergleich zu FXS passen ebenfalls in dieses Bild. Da solche Erkrankungen im Vorfeld nicht ausgeschlossen werden konnten müssen die Raten an Enuresis nocturna also bei beiden Syndromen, insbesondere aber bei PWS, mit der Möglichkeit des Vorliegens von obstruktiven Auffälligkeiten im Schlaf in Verbindung gebracht und dementsprechend beurteilt werden.

FXS-Personen, die vor dem Wiedereinnässen nachts eine trockene Phase zeigten, erreichten diese (statistisch nicht signifikant) später als PWS-Personen. Da die meisten dieser FXS-Probanden erst mit 5-6-Jahren trocken wurden (im Gegensatz zu PWS mit 0-4 Jahren), lag hier zumindest bezüglich des Alters bereits ein störungsrelevantes nächtliches Einnässen vor. Beide Probandengruppen wurden im Falle einer sich im Verlauf entwickelnden Enuresis nocturna hiermit verspätet nachts trocken. Die Werte bzgl. der Trockenheitsentwicklung waren im Syndromvergleich zwar statistisch nicht signifikant, Tendenzen könnten allerdings ebenfalls mit der stärkeren intellektuellen Einschränkung bei FXS zusammenhängen. Gerade bei der Enuresis nocturna, deren Ursache primär in einer genetisch bedingten Reifestörung des ZNS besteht (von Gontard & Lehmkuhl, 2009), könnte sich eine Entwicklungsstörung bei geistig behinderten Personen auf die Trockenheitsentwicklung verzögernd auswirken. Joinson et al. (2007a) fanden bei Kindern mit Enuresis nocturna niedrigere Intelligenzbezogene Werte als bei Kontrollpersonen, was auch für eine Beteiligung des ZNS spricht.

Insgesamt wurde nur bei 14,4% der nachts einnässenden Probanden eine positive Familienanamnese diesbezüglich angegeben. Im Vergleich zu formalgenetischen Familienuntersuchungen, die in

60-80% der einnässenden Kindern weitere Verwandte mit einer Einnässproblematik fanden (von Gontard & Lehmkuhl, 2009), scheint diese Anzahl sehr gering zu sein. Allerdings muss hier beachtet werden, dass sich die Probanden in der vorliegenden Studie im Vergleich zur Normalbevölkerung meist deutlich bzgl. Intelligenzbezogener Daten von ihren Verwandten unterscheiden dürften.

Bei beiden Syndromen wurde am häufigsten jede Nacht eingenässt. Für PWS-Betroffene wird dieses Ergebnis durch die Studie von von Gontard et al. (2010) untermauert. Hier nässten die Probanden im Mittel in 5 Nächten/Woche ein.

Für das Einnässen tags ergab sich im Syndromvergleich folgender signifikanter Unterschied: eine trockene Phase vor erneutem Einnässen wiesen deutlich mehr Personen mit PWS als FXS-Betroffene auf. Zudem wurden die FXS-Personen, wenn auch nicht statistisch signifikant, später vor einem Wiedereinnässen trocken. Beide Syndrome zeigten hier (bei späterem Wiedereinnässen) eine verspätete Trockenheitsentwicklung. Dies könnte wiederum ansatzweise durch die intellektuellen Unterschiede zwischen den Syndromen erklärt werden, wobei das Einnässen tags weniger als die Enuresis nocturna mit kognitiven Einschränkungen in Verbindung gebracht wird (Joinson et al., 2007a).

Im Gegensatz zu FXS ergab sich für die Häufigkeit des Einnässens tags für PWS eine Tendenz: hier wurde mit Abstand am häufigsten (43,5%) seltener als 1x/Monat eingenässt, danach folgte das Einnässen in der Frequenz von 1-2x/Monat mit 26,1%. Somit ergab sich bei PWS im Gegensatz zu dem nächtlichen Einnässen eine Tendenz zum seltenen Einnässen tags. Von Gontard et al. (2010) bestätigen dieses seltene Einnässen tags für PWS nicht: hier wurde im Mittel an 5 (Range: 2-7) Tagen/Woche eingenässt. FXS-Personen waren in der vorliegenden Studie bei den häufigeren Frequenzen deutlicher vertreten und zeigten bezüglich der Frequenz ein recht homogenes Muster. Yang et al. (2010) zeigten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen Inkontinenzfrequenz und Intelligenz: die Frequenz des Einnässens war in der Gruppe mit intellektueller Einschränkung höher als in der Kontrollgruppe, was das (allerdings nicht statistisch signifikant) häufigere Einnässen am Tage bei FXS in unserer Studie stützt.

PWS-Personen koteten tagsüber meist seltener als 1x/Monat ein, FXS-Betroffene dahingegen wiesen diesbezüglich eine weniger eindeutige Verteilung auf. Insgesamt war ein Einkoten am Tage - wenn auch nicht signifikant - häufiger bei den FXS-Probanden zu finden. Auch dieses Ergebnis kann wiederum mit dem Grad der intellektuellen Einschränkung erklärt werden. Die seltene Einkotfrequenz bei PWS könnte ein Hinweis auf eine Enkopresis mit Obstipation sein, welche (Obstipation) auch bei Sinnema et al. (2011a) bei 37% der PWS-Probanden vorkam und somit ein häufiges Gesundheitsproblem in diesem Patientenkontext darstellt. Benninga et al. (1994) fanden bei

Personen, die eine Obstipation und fakultativ ein zusätzliches Einkoten aufwiesen, ebenfalls eine selten vorkommende Enkopresis (größere Stuhlmengen) von weniger als 1x/Woche. Hier wies die Obstipationsgruppe häufiger ein Stuhlschmierens nachts auf als die Gruppe ohne Obstipation, was wiederum erklären könnte, warum das Einkoten nachts in der PWS-Gruppe signifikant häufiger als bei FXS-Probanden vorkam. Die mehrheitliche Angabe von weichen Stühlen bei beiden Syndromen widerspricht nicht unbedingt der Hypothese des vermehrten Vorkommens einer Enkopresis mit Obstipation bei PWS. Auch Benninga et al. (1994) stellten bei 54% der Personen aus der Obstipationsgruppe eine normale Stuhlkonsistenz fest.

Die Sauberkeitsentwicklung vor einem Rückfall gestaltete sich bei beiden Syndromen ähnlich, allerdings war sie bei beiden Syndromen verspätet. Im Alter von 3 Jahren waren insgesamt erst 24,3% sauber, 24,3% wurden mit 4-5 Jahren sauber und weitere 24,3% erreichten eine Stuhlkontinenz erst zwischen 6 und 18 Jahren. Bei normal entwickelten 4-jährigen Kindern dahingegen koten nur noch 1% der Mädchen und 8% der Jungen ein (Largo et al., 1996). Diese Verspätung in der Entwicklung einer Stuhlkontinenz bei beiden Syndromen wird höchstwahrscheinlich ebenfalls mit einer generellen Entwicklungsverzögerung zu erklären sein. Die stärkere Einschränkung in der Intelligenz bei FXS wirkt sich hier nicht deutlich aus. Auch hier ist die geringere Beteiligung des ZNS bei der Entstehung einer Enkopresis im Vergleich zum nächtlichen Einnässen zu erwähnen (Joinson et al., 2007a).

Symptome auf der Verhaltensebene, die mit der Dranginkontinenz wie auch mit dem Miktionsaufschub in Zusammenhang stehen, kamen bei FXS-Personen signifikant häufiger als bei PWS-Betroffenen vor. Zahlreiche Studien konnten Verbindungen zwischen diesen am häufigsten vorkommenden Formen des Einnässens tags und Verhaltensauffälligkeiten zeigen (z.B. Joinson et al., 2006, von Gontard et al., 2011b). FXS-Kinder weisen besonders hohe Raten an Verhaltensauffälligkeiten auf. Dies gilt im Vergleich mit Kindern (PWS eingeschlossen), die ebenfalls kognitiv beeinträchtigt sind (Steinhausen et al., 2002), als auch für Kinder mit einer rein körperlichen Behinderung und gesunden Kindern (von Gontard et al., 2002). Gerade Aufmerksamkeitsstörungen, die mit Einnässen tags häufig assoziiert sind (von Gontard et al., 2011b), werden bei FXS ebenfalls besonders häufig gesehen (Backes & von Gontard, 2002). Die vermehrten Miktionsauffälligkeiten am Tage bei FXS könnten somit durch die zahlreich vorkommenden Verhaltensauffälligkeiten, im Speziellen ADHS, erklärt werden. Auch die Tatsache dass sich PWS-Personen signifikant häufiger ausreichend Zeit für die Miktion ließen als FXS-Betroffene passt in dieses Bild.

Überraschend war das Ergebnis bezüglich der positiven Anamnese von Harnwegsinfektionen. Diese war bei PWS-Betroffenen deutlich häufiger zu eruieren als bei FXS-Personen. Obwohl die befragten Personen mit FXS häufiger tagsüber einnässten und vermehrt Miktionsauffälligkeiten am Tage aufwiesen als PWS-Personen, was in Studien überdurchschnittlich häufig mit vermehrten Harn-

wegsinfekten in Verbindung gebracht wurde (z.B. Anders et al., 1984; Kuhn et al., 2009), wurden in der vorliegenden Studie Angaben über Infektionen der Harnwege in der Vergangenheit vermehrt bei PWS-Personen gefunden. Allerdings war die Symptomatik bei einer solchen Infektion bei FXS, wenn auch nicht signifikant, schwerer. Eine Erklärung könnte in der Geschlechterverteilung liegen: bei FXS waren die Männer deutlich überrepräsentiert, welche wie allgemein bekannt, deutlich seltener an Harnwegsinfektionen erkranken als weibliche Individuen.

FXS-Betroffene hatten signifikant größere Probleme mit der Reinigung nach dem Stuhlgang als PWS-Betroffene, welche dies immerhin in der Hälfte der Fälle ausreichend bewerkstelligen konnten. Diese Frage wurde aufgrund einer Anregung durch ein Mitglied der Interessengemeinschaft des Fragilen-X-Syndroms in unseren Fragenkatalog mit aufgenommen. Obwohl viele Eltern von PWS-Betroffenen diese Probleme oft mit der Körperfülle der Probanden in Verbindung brachten, war dies deutlich weniger problematisch als bei den FXS-Personen. Gründe hierfür könnten wiederum die bei FXS häufig vorkommenden Verhaltensauffälligkeiten, die mit Ungeduld und unaufmerksamen Verhalten einhergehen, aber auch die schwerwiegendere kognitive Beeinträchtigung sein.

5.4. Verhaltensauffälligkeiten nach CBCL/YABCL

Verhaltensauffälligkeiten bei Fragilem-X- und Prader-Willi-Syndrom wurden in der vorliegenden Arbeit nicht in eine gerichtete Hypothese integriert, sondern explorativ erfasst. Die Psychopathologie sollte neben den Ausscheidungsproblemen screeningartig miterfasst werden.

Auf Syndromskalenebene kamen in unserer Studie Aufmerksamkeitsprobleme bei FXS-Kindern und Jugendlichen signifikant häufiger vor als bei PWS-Personen und lagen bei FXS im klinisch auffälligen Bereich. Auch Steinhausen et al. (2002), die Kinder mit FXS, PWS, fetalem Alkoholsyndrom (FAS) und tuberöser Sklerose hinsichtlich ihres Verhaltensphänotyps untersuchten, fanden bei fast allen FXS-Kindern unaufmerksames und leicht ablenkbares Verhalten. Auch FAS-Kinder zeigten diesbezüglich hohe Werte und werden von den Autoren zusammen mit den FXS-Probanden als Varianten des bei durchschnittlich intelligenten Kindern häufigen ADHS gesehen. Ebenfalls Backes & von Gontard (2002) berichten charakteristischerweise von Störungen im Bereich der Aufmerksamkeit und Aktivität bei FXS-Betroffenen. PWS-Personen zeigten bzgl. ADHS mittlere T-Werte im klinisch unauffälligen Bereich, waren allerdings bzgl. des Vorkommens von dissozialem Verhalten deutlich auffälliger, auch wenn beide Syndrome hier klinisch nicht relevante Werte aufwiesen.

Soziale Probleme befanden sich bei beiden Syndromen im klinisch auffälligen Bereich, unterschieden sich aber nicht statistisch signifikant. Soziale Auffälligkeiten wurden ebenfalls von von Gontard und Backes (2002) für FXS wie auch von Skokauskas et al. (2011) für PWS als häufiges Problem beschrieben.

Wurden die CBCL-Syndromskalen und die übergeordneten Skalen geschlechtsabhängig miteinander verglichen, so ergaben sich für beide Syndrome keine signifikanten Unterschiede. Allerdings muss hier für FXS die geringe Anzahl an weiblichen Individuen berücksichtigt werden.

Signifikante Unterschiede im Syndromvergleich bzgl. der Einzelitems in der CBCL ergaben sich in Analogie zur Syndromskala ‚Aufmerksamkeitsprobleme‘ für die Items ‚Kann sich nicht gut konzentrieren‘ und ‚unruhig/überaktiv‘ mit höheren Werten für FXS. Furchtsamkeit und Ängstlichkeit kamen bei FXS insgesamt sehr häufig und signifikant häufiger als bei PWS vor. Auch Cordeiro et al. (2011) geben hohe Prozentzahlen für das Vorkommen einer Angststörung bei FXS-Betroffenen an. Obwohl PWS-Personen z.B. durch ihre Adipositas ein hohes Risiko für die Entstehung einer obstruktiven Schlafapnoe haben (DeMarcantonio et al., 2010), waren Auffälligkeiten im Schlaf in der vorliegenden Studie bei FXS-Personen dieser Altersklasse signifikant häufiger vertreten. Durch den breit gefassten Begriff der Schlafprobleme kann dies deshalb nur schwer mit dem Vorkommen der obstruktiven Schlafapnoe verglichen werden. In dieser Studie festgestellte Charakteristika für PWS-Kinder und Jugendliche wie Übergewicht und Hypoaktivität sind allgemein bekannt und konnten z.B. auch in der Studie von Steinhausen et al. (2002) gesehen werden. Auch Wutausbrüche als weiteres Verhaltensmerkmal, welches bei PWS signifikant häufiger angegeben wurde als bei FXS, wurden in Dykens et al. (1999) als Charakteristikum bestätigt. ‚Nasenbohren/Zupfen/Kratzen‘ war für PWS ebenfalls typisch und wurde wie ‚Selbstverletzungen/Suizidversuche‘ signifikant häufiger angegeben als bei FXS-Personen im vergleichbaren Alter. Diese Eigenschaften, welche sich bei PWS am ehesten als ‚Skin picking‘ äußern dürften, wurden in dem Übersichtsartikel von Cassidy et al. (2012) ebenfalls als Besonderheit der PWS-Betroffenen aufgeführt.

Auf Syndromskalenebene waren in der YABCL ‚körperliche Beschwerden‘, ‚delinquentes Verhalten‘ und ‚aggressives Verhalten‘ bei den PWS-Probanden signifikant stärker ausgeprägt als bei den FXS-Personen. Allerdings befand sich diesbezüglich und insgesamt bei den Syndromskalen keiner der mittleren T-Werte im klinisch relevanten Bereich. Die vorhandenen signifikanten Unterschiede entstanden v.a. durch den Rückgang der Symptomatik bei FXS-Betroffenen.

Für die Syndromskalen im Geschlechtervergleich ergaben sich bei PWS für männliche Erwachsene bzgl. körperlicher Beschwerden, für Frauen bei delinquentem Verhalten signifikant höhere Werte.

Die mittleren T-Werte lagen hier allerdings im klinisch unauffälligen Bereich. Bezüglich der übergeordneten Skalen der YABCL ergaben sich im Geschlechtervergleich keine eindeutigen Unterschiede.

Konzentrationsprobleme, Furchtsam- und Ängstlichkeit, Übergewicht, Schüchternheit und Zaghaf- tigkeit, Wutausbrüche und Hypoaktivität verhielten sich bezüglich ihrer Signifikanzen wie in der CBCL. Schlafprobleme waren im Gegensatz zu der CBCL in der YABCL bei den PWS-Personen deutlich häufiger vertreten. Dieses könnte mit dem im Alter zunehmenden Übergewicht bei PWS in Verbindung stehen: in der vorliegenden Studie litten Personen von 4-18 Jahren in 52,9% an Übergewicht, Probanden im Alter ≥ 18 Jahren in 78,7%. Bei FXS-Personen hingegen war in bei- den Altersgruppen nur ca. ein Drittel der Probanden übergewichtig. Darüber hinaus wurde eine übermäßige Nahrungsaufnahme erst in der YABCL, nicht aber in der CBCL, bei PWS-Personen signifikant häufiger angegeben als bei FXS. Schlafstörungen in Form der obstruktiven Schlafapnoe stehen bekannterweise mit Übergewicht in Zusammenhang, was zumindest ein Erklärungsansatz für die zunehmenden Schlafstörungen bei PWS im Alter sein könnte.

Erwachsene Personen mit PWS waren weiterhin deutlich auffälliger als FXS-Probanden was Pas- sivität/Antriebslosigkeit, das Horten von unbrauchbaren Dingen sowie die Eigenschaften stö- risch/mürrisch/reizbar angeht.

5.5. Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten

In der vorliegenden Studie wurde bei FXS-Probanden ein Zusammenhang zwischen Verhaltensauff- älligkeiten im klinisch relevanten Bereich und dem Vorkommen von Ausscheidungsstörungen ge- funden. Auch von Gontard et al. (2002) und Backes et al. (2000) berichten über komorbide vor- kommende Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten, v.a. in Form von ADHS und Störungen des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten. Ähnlich hierzu, wurden in unserer Studie auf Syndromskalenebene der CBCL Aufmerksamkeitsprobleme bei FXS-Personen signifi- kant häufiger beobachtet als bei PWS. Ob Verhaltensauffälligkeiten und Ausscheidungsstörungen bei FXS unabhängig von einander erhöht auftreten oder kausal in Zusammenhang stehen ist bis- her ungeklärt. Insbesondere die Unterform der FHI mit Miktionsaufschub ist wie bereits erwähnt ätiologisch als Verweigerungsverhalten einzuordnen und tritt häufig mit anderen externalisierenden Verhaltensproblemen auf (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

Weiterhin könnte eine spezifische Assoziation von Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffäl- ligkeiten bei FXS bestehen. Möglicherweise sind Hyperaktivität und oppositionelles Verhalten beim Fragilen-X-Syndrom auf eine gemeinsame neurobiologische Grundlage zurückzuführen. Um diese Hypothese weiter zu verfolgen, wären zusätzliche Studien durchzuführen, welche sich mit der As-

soziation von Verhaltensauffälligkeiten und Ausscheidungsstörungen bei anderen genetischen Syndromen beschäftigen.

5.6. Stärken und Schwächen der Studie, Ausblick

In der vorliegenden Studie gelang es, eine große Anzahl von FXS- und PWS-Personen über Interessengemeinschaften zu rekrutieren und Ausscheidungsprobleme bei diesem Patientenklientel systematisch zu erfassen.

Ihre Stärke besteht in erster Linie in dem Vergleich zweier Gruppen mit diagnostiziertem genetischem Syndrom, welche normalerweise mit Intelligenzminderung einhergehen. Auf diese Weise konnten zwei Gruppen mit kognitiver Einschränkung miteinander verglichen werden, die jede für sich eine homogene Intelligenzverteilung aufweist. Hingegen ist bei Studien die Ausscheidungsproblematiken bei Kindern mit kognitiver und/oder körperlicher Behinderung untersuchten (Van Laecke et al., 2001; Van Laecke et al., 2009) schwer einzuschätzen in wie weit eine körperliche Erkrankung die vorliegenden Ausscheidungsstörungen beeinflusst und in welchem Fall tatsächlich eine Störung im kinderpsychiatrischen Sinne vorliegt.

Im Gegensatz hierzu muss diskutiert werden, dass die vorgestellten Ergebnisse auf einem Fragebogen basieren, der Bezugspersonen zugesandt wurde. Damit obliegt die Einschätzung der klinischen Relevanz bestimmter Symptomatiken den Eltern bzw. Betreuenden. Somit könnten Probleme, die in einer klinischen Untersuchung als auffällig bewertet würden, von den Eltern übersehen oder als unproblematisch eingeschätzt worden sein. Auch Missverständnisse bezüglich der gestellten Fragen können bei einer Fragebogenerfassung weniger gut minimiert werden als im persönlichen Gespräch. Allerdings wurde nur über eine derartige Erhebung die Rekrutierung von Patientendaten in vorliegender Quantität ermöglicht.

Weiterhin muss gesehen werden, dass die erhobenen Ausscheidungsprobleme prinzipiell auch somatischen Ursprungs sein könnten, was im Vorfeld natürlich nicht ausgeschlossen werden konnte. Rein körperliche Gründe für eine Ausscheidungsproblematik sind verglichen mit einer Störung im psychiatrischen Sinne allerdings selten.

Genauere Daten über den Intelligenzquotienten der Probanden liegen in dieser Arbeit nicht vor, da hierzu äußerst selten bzw. nicht verwertbare Angaben gemacht wurden. So wurde auf IQ-Angaben aus sonstigen Studien zurückgegriffen. Da allerdings die Raten an Ausscheidungsproblemen mit sinkendem IQ zunehmen, ist die genaue Untersuchung der Intelligenz für nachfolgende Untersuchungen zu empfehlen. Geplant sind zudem Studien, welche sich mit dem Vergleich der erhobenen Daten mit denen einer gesunden Kontrollgruppe beschäftigen sollen.

Der Rücklauf der Fragebögen betrug für FXS 49,1%, bei PWS 48,9%. Von Gontard et al. (2010) erzielten in Zusammenarbeit mit der niederländischen Prader-Willi Selbsthilfegruppe in ihrer Studie einen Rücklauf von 62,4%. Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Studie nicht nur ein Fragebogen über Ausscheidungsstörungen wie bei von Gontard et al. (2010) sondern zusätzlich die CBCL/YABCL ausgefüllt werden sollte. Der für die Befragten deutliche Mehraufwand ermöglichte allerdings eine umfassende Analyse von Psychopathologien in diesem Patientenklientel.

Zusammengefasst stellen Ausscheidungsstörungen ein deutliches Problem bei Personen mit intellektueller Beeinträchtigung dar. Sie treten bei den untersuchten Syndromen nicht nur in der Kindheit sondern auch im Erwachsenenalter auf und wirken so deutlich einschränkend auf das soziale Leben und die Entwicklung von Selbstständigkeit. Nicht nur Betroffene selbst, auch Eltern und Betreuende sind von einem Leidensdruck nicht zuletzt aufgrund des erhöhten Betreuungsaufwandes belastet. In Abhängigkeit von dem Grad der intellektuellen Beeinträchtigung, von zusätzlich auftretenden Verhaltensauffälligkeiten und möglicherweise aufgrund syndromspezifischer Eigenheiten kommen sie beim Fragilen-X- und dem Prader-Willi-Syndrom unterschiedlich häufig vor. Obwohl bereits effektive Therapien zur Behandlung von Ausscheidungsstörungen auch bei Personen mit kognitiver Beeinträchtigung existieren, befinden sich viele Betroffene nicht in adäquater Behandlung. Gezielte und nachhaltige Information für kinderärztlich oder allgemeinmedizinisch tätige Kliniker durch vorliegende und weitere Studien ist hilfreich um über das Krankheitsbild und die Therapiemöglichkeiten von Ausscheidungsstörungen aufmerksam zu machen und eine Therapie frühestmöglich in die Wege zu leiten.

PUBLIKATION UND VORTRÄGE

Publikation

Equit, M., **Piro-Hussong, A.**, Niemczyk, J., Curfs, L. & von Gontard, A. (2012). Elimination disorders in persons with prader-willi and fragile-X syndromes. *Neurourology and Urodynamics*. Epub ahead of print.

Vorträge

- Vorstellung ausgewählter Ergebnisse der FXS-Gruppe im Rahmen der 19. Jahrestagung der Interessengemeinschaft Fragile-X e.V. (Oktober 2011). Bad Salzschlirf.
Vortragende: **Aline Piro-Hussong**
- SSBP Research Symposia (Society for the Study of Behavioural Phenotypes). (Oktober 2011). Brisbane, Australien.
Vortragender: Prof. Dr. A. von Gontard
- Tagung "Arbeitskreis Biologische Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie" (Dezember 2011). München.
Vortragender: Prof. Dr. A. von Gontard
- ICCS/ERIC/BAPU Joint Congress (September 2012). London.
Vortragender: Prof. Dr. A. von Gontard
- DGKJP Kongress (März 2013). Rostock.
Vortragender: Prof. Dr. A. von Gontard

DANKSAGUNG

Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. Alexander von Gontard

Dr. Monika Equit

Justine Niemczyk

Birgit Weber, Ursula Bettinger, Vincenza Iacolino

Mariele Gläss

Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V.

Vorsitz: Dr. Jörg Richstein

Prader Willi Syndrom Vereinigung Deutschland e.V.

Vorsitz: Dr. Volker Holzkämper

Den Gutachtern

Meiner Familie

ANHANG

Fragebogen FXS (4-17 Jahre)

Erhebungsbogen:

Geburtsdatum: _____ Datum heute: _____ Geschlecht: m w
 Körpergröße: ca. _____ cm Gewicht: ca. _____ kg Kopfumfang: ca. _____ cm
 IQ: _____ nicht bekannt
 IQ-Test: HAWIK-IV K-ABC Sonstiger _____ nicht bekannt nicht durchgeführt
 Genetik: Prämutation Vollmutation nicht bekannt
 Tätigkeit der Mutter: _____ Tätigkeit des Vaters: _____
 Fragebogen ausgefüllt von: Mutter Vater Betreuende/r Sonstige _____
 Wohnform: wohnt zu Hause wohnt nicht zu Hause

1. War Ihr Kind tagsüber schon mal trocken (bzw. ist Ihr Kind derzeit tagsüber trocken)? Ja Nein
 Falls ja: Wie lange (schon)
 und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
2. Nässt Ihr Kind momentan am Tag ein? Ja Nein
 Falls ja: Wird die Wäsche feucht nass abwechselnd feucht und nass?
 Nässt es überwiegend nachmittags oder verteilt über den Tag ein?
 An wie vielen Tagen nässt ihr Kind ca. ein?
 täglich 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
 Wie oft nässt es an diesen Tagen ca. ein?
 1-2 mal 3-4 mal 5-6 mal häufiger
3. War Ihr Kind nachts schon mal trocken (bzw. ist Ihr Kind derzeit nachts trocken)? Ja Nein
 Falls ja: Wie lange (schon)
 und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
4. Nässt Ihr Kind momentan nachts ein? Ja Nein
 Falls ja: Wird das Bettzeug feucht nass abwechselnd feucht und nass?
 In wie vielen Nächten nässt ihr Kind ca. ein?
 jede Nacht 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
 Wird Ihr Kind nachts durch Harndrang wach? Ja Nein
 Wird Ihr Kind im nassen Bett wach? Ja Nein
 Ist Ihr Kind auffällig schwer erweckbar? Ja Nein
 Nässte jemand aus der Verwandtschaft lange ein? Ja Nein
 Wenn ja, wer?
5. Wie oft geht Ihr Kind spontan pro Tag zum Wasserlassen?
6. Wenn Sie Ihr Kind längere Zeit bei sich haben (Reisen, Einkaufen usw.), nach wie vielen Stunden muss es Wasserlassen?
7. Müssen Sie Ihr Kind häufiger zum Wasserlassen auffordern? Ja Nein
8. Muss Ihr Kind während des Wasserlassens anhaltend pressen? Ja Nein
9. Erfolgt das Wasserlassen mit Unterbrechungen? Ja Nein
10. Ist der Harnstrahl kräftig? Ja Nein
11. Haben Sie den Eindruck, dass sich Ihr Kind genügend Zeit zum Wasserlassen nimmt? Ja Nein
12. Hat Ihr Kind urplötzlichen, überstarken Harndrang? Ja Nein
13. Muss bei Harndrang sofort die Toilette aufgesucht werden, weil das Kind sonst einnässt? Ja Nein
14. Benutzt Ihr Kind Haltemanöver, um den Drang zurückzuhalten, z.B. Herumhampeln, Beine zusammenpressen, Fersensitz? Ja Nein

- bitte wenden -

15. Schiebt Ihr Kind das Wasserlassen möglichst lange auf und hat dann überstarken Harndrang? Ja Nein
 Falls **ja**: In welchen Situationen?
16. Besteht ständiges Harnträufeln? Ja Nein
17. Kommt es nach dem Gang auf die Toilette zum Harnverlust? Ja Nein
18. Nimmt das Kind das Einnässen wahr? Ja Nein
19. Hatte Ihr Kind schon einmal eine Harnwegsinfektion (Blasen-, Nierenbeckenentzündung)? Ja Nein
 Falls **ja**: Wie viele?
 Mit Fieber? Ja Nein
20. War Ihr Kind schon mal sauber (bzw. ist Ihr Kind derzeit sauber)? Ja Nein
 Falls **ja**: Wie lange (schon)
 und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
21. Kotet Ihr Kind momentan tagsüber ein? Ja Nein
 Falls **ja**: An wie vielen Tagen kotet Ihr Kind ca. ein?
 täglich 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
 Wie häufig kotet Ihr Kind an diesen Tagen ca. ein?
 1-2 mal 3-4 mal 5-6 mal häufiger
22. Kotet Ihr Kind momentan nachts ein? Ja Nein
 Falls **ja**: In wie vielen Nächten kotet Ihr Kind ein?
 jede Nacht 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
23. Wenn Ihr Kind einkotet, wie groß sind die Stuhlmengen?
 Nur Stuhlschmierer Eher Stuhlschmierer Eher Stuhlmassen Stuhlmassen
24. Wenn Ihr Kind einkotet, wie ist die Beschaffenheit des Stuhls?
 fest weich wässrig
25. Wie viel Flüssigkeit trinkt Ihr Kind am Tag? ca. _____ Liter pro Tag
26. An wie vielen Tagen hat Ihr Kind Stuhlgang? _____ Tage pro Woche
27. Wie häufig hat Ihr Kind am Tag Stuhlgang? _____ Male pro Tag
28. Wie groß sind die Stuhlmengen? klein mittel groß
29. Welche Beschaffenheit hat der Stuhl Ihres Kindes?
 hart weich wässrig wechselnd mit Blutbeimengung
30. Verspürt Ihr Kind Schmerzen beim Stuhlgang? Ja Nein
31. Leidet Ihr Kind an Bauchschmerzen? Ja Nein
32. Putzt ihr Kind sich ausreichend gut ab nach dem Stuhlgang? Ja Nein

Fragebogen FXS (≥18)

Erhebungsbogen:

Geburtsdatum: _____ Datum heute: _____ Geschlecht: m w
 Körpergröße: ca. _____ cm Gewicht: ca. _____ kg Kopfumfang: ca. _____ cm

IQ: _____ nicht bekannt
 IQ-Test: HAWIK-IV K-ABC Sonstiger _____ nicht bekannt nicht durchgeführt

Genetik: Prämutation Vollmutation nicht bekannt

Schulabschluß der betreffenden Person (falls vorhanden): _____
 Beruf der betreffenden Person (falls vorhanden): _____

Tätigkeit der Mutter: _____ Tätigkeit des Vaters: _____

Fragebogen ausgefüllt von: Mutter Vater Betreuende/r Sonstige _____

Wohnform: wohnt zu Hause wohnt nicht zu Hause

1. War er/sie tagsüber schon mal trocken
 (bzw. ist er/sie derzeit tagsüber trocken)? Ja Nein
 Falls ja: Wie lange (schon)
 und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
2. Nässt er/sie momentan am Tag ein? Ja Nein
 Falls ja: Wird die Wäsche feucht nass abwechselnd feucht und nass?
 Nässt er/sie überwiegend nachmittags oder verteilt über den Tag ein?
 An wie vielen Tagen nässt er/sie ca. ein?
 täglich 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
 Wie oft nässt er/sie an diesen Tagen ca. ein?
 1-2 mal 3-4 mal 5-6 mal häufiger
3. War er/sie nachts schon mal trocken
 (bzw. ist er/sie derzeit nachts trocken)? Ja Nein
 Falls ja: Wie lange (schon)
 und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
4. Nässt er/sie momentan nachts ein? Ja Nein
 Falls ja: Wird das Bettzeug feucht nass abwechselnd feucht und nass?
 In wie vielen Nächten nässt er/sie ca. ein?
 jede Nacht 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
 Wird er/sie nachts durch Harndrang wach? Ja Nein
 Wird er/sie im nassen Bett wach? Ja Nein
 Ist er/sie auffällig schwer erweckbar? Ja Nein
 Nächste jemand aus der Verwandtschaft lange ein? Ja Nein
 Wenn ja, wer?
5. Wie oft geht er/sie spontan pro Tag zum Wasserlassen?
6. Wenn Sie ihn/sie längere Zeit bei sich haben (Reisen, Einkaufen usw.), nach wie vielen Stunden
 muss er/sie Wasserlassen?
7. Müssen Sie ihn/sie häufiger zum Wasserlassen auffordern? Ja Nein
8. Muss er/sie während des Wasserlassens anhaltend pressen? Ja Nein
9. Erfolgt das Wasserlassen mit Unterbrechungen? Ja Nein
10. Ist der Harnstrahl kräftig? Ja Nein
11. Haben Sie den Eindruck,
 dass er/sie sich genügend Zeit zum Wasserlassen nimmt? Ja Nein
12. Hat er/sie urplötzlichen, überstarken Harndrang? Ja Nein
13. Muss bei Harndrang sofort die Toilette aufgesucht werden,
 weil er/sie sonst einnässt? Ja Nein

- bitte wenden -

14. Benutzt er/sie Haltemanöver, um den Drang zurückzuhalten, z.B. Herumhampeln, Beine zusammenpressen, Fersensitz? Ja Nein
15. Schiebt er/sie das Wasserlassen möglichst lange auf und hat dann überstarken Harndrang? Ja Nein
 Falls ja: In welchen Situationen?
16. Besteht ständiges Harnträufeln? Ja Nein
17. Kommt es nach dem Gang auf die Toilette zum Harnverlust? Ja Nein
18. Nimmt er/sie das Einnässen wahr? Ja Nein
19. Hatte er/sie schon einmal eine Harnwegsinfektion (Blasen-, Nierenbeckenentzündung)? Ja Nein
 Falls ja: Wie viele?
 Mit Fieber? Ja Nein
20. War er/sie schon mal sauber (bzw. ist er/sie derzeit sauber)? Ja Nein
 Falls ja: Wie lange (schon)
 und in welchem Alter? (bzw. seit welchem Alter)
21. Kotet er/sie momentan tagsüber ein? Ja Nein
 Falls ja: An wie vielen Tagen kotet er/sie ca. ein?
 täglich 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
 Wie häufig kotet er/sie an diesen Tagen ca. ein?
 1-2 mal 3-4 mal 5-6 mal häufiger
22. Kotet er/sie momentan nachts ein? Ja Nein
 Falls ja: In wie vielen Nächten kotet er/sie ein?
 jede Nacht 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
23. Wenn er/sie einkotet, wie groß sind die Stuhlmengen?
 Nur Stuhlschmierer Eher Stuhlschmierer Eher Stuhlmassen Stuhlmassen
24. Wenn er/sie einkotet, wie ist die Beschaffenheit des Stuhls?
 fest weich wässrig
25. Wie viel Flüssigkeit trinkt er/sie am Tag? ca. _____ Liter pro Tag
26. An wie vielen Tagen hat er/sie Stuhlgang? _____ Tage pro Woche
27. Wie häufig hat er/sie am Tag Stuhlgang? _____ Male pro Tag
28. Wie groß sind die Stuhlmengen? klein mittel groß
29. Welche Beschaffenheit hat der Stuhl?
 hart weich wässrig wechselnd mit Blutbeimengung
30. Verspürt er/sie Schmerzen beim Stuhlgang? Ja Nein
31. Leidet er/sie an Bauchschmerzen? Ja Nein
32. Putzt er/sie sich ausreichend gut ab nach dem Stuhlgang? Ja Nein

Fragebogen PWS (4-17 Jahre)

Erhebungsbogen:

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m w
Körpergröße: ca. _____ cm Gewicht: ca. _____ kg

IQ: _____ nicht bekannt
IQ-Test: HAWIK-IV K-ABC Sonstiger _____ nicht bekannt nicht durchgeführt

Genetik: Mikrodeletion Uniparentale Disomie Translokation Imprinting Sonstiges/Unbekannt

Tätigkeit der Mutter: _____ Tätigkeit des Vaters: _____

Fragebogen ausgefüllt von: Mutter Vater Betreuende/r Sonstige _____

Wohnform: wohnt zu Hause wohnt nicht zu Hause

1. War Ihr Kind tagsüber schon mal trocken
(bzw. ist Ihr Kind derzeit tagsüber trocken)? Ja Nein
Falls ja: Wie lange (schon)
und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
2. Nässt Ihr Kind momentan am Tag ein? Ja Nein
Falls ja: Wird die Wäsche feucht nass abwechselnd feucht und nass?
Nässt es überwiegend nachmittags oder verteilt über den Tag ein?
An wie vielen Tagen nässt ihr Kind ca. ein?
 täglich 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
Wie oft nässt es an diesen Tagen ca. ein?
 1-2 mal 3-4 mal 5-6 mal häufiger
3. War Ihr Kind nachts schon mal trocken
(bzw. ist Ihr Kind derzeit nachts trocken)? Ja Nein
Falls ja: Wie lange (schon)
und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
4. Nässt Ihr Kind momentan nachts ein? Ja Nein
Falls ja: Wird das Bettzeug feucht nass abwechselnd feucht und nass?
In wie vielen Nächten nässt ihr Kind ca. ein?
 jede Nacht 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
Wird Ihr Kind nachts durch Harndrang wach? Ja Nein
Wird Ihr Kind im nassen Bett wach? Ja Nein
Ist Ihr Kind auffällig schwer erweckbar? Ja Nein
Nässte jemand aus der Verwandtschaft lange ein? Ja Nein
Wenn ja, wer?
5. Wie oft geht Ihr Kind spontan pro Tag zum Wasserlassen?
6. Wenn Sie Ihr Kind längere Zeit bei sich haben (Reisen, Einkaufen usw.), nach wie vielen Stunden
muss es Wasserlassen?
7. Müssen Sie Ihr Kind häufiger zum Wasserlassen auffordern? Ja Nein
8. Muss Ihr Kind während des Wasserlassens anhaltend pressen? Ja Nein
9. Erfolgt das Wasserlassen mit Unterbrechungen? Ja Nein
10. Ist der Harnstrahl kräftig? Ja Nein
11. Haben Sie den Eindruck,
dass sich Ihr Kind genügend Zeit zum Wasserlassen nimmt? Ja Nein
12. Hat Ihr Kind urplötzlichen, überstarken Harndrang? Ja Nein
13. Muss bei Harndrang sofort die Toilette aufgesucht werden,
weil das Kind sonst einnässt? Ja Nein
14. Benutzt Ihr Kind Haltemanöver, um den Drang zurückzuhalten,
z.B. Herumhampeln, Beine zusammenpressen, Fersensitz? Ja Nein

- bitte wenden -

15. Schiebt Ihr Kind das Wasserlassen möglichst lange auf und hat dann überstarken Harndrang? Ja Nein
 Falls **ja**: In welchen Situationen?
16. Besteht ständiges Harnträufeln? Ja Nein
17. Kommt es nach dem Gang auf die Toilette zum Harnverlust? Ja Nein
18. Nimmt das Kind das Einnässen wahr? Ja Nein
19. Hatte Ihr Kind schon einmal eine Harnwegsinfektion (Blasen-, Nierenbeckenentzündung)? Ja Nein
 Falls **ja**: Wie viele?
 Mit Fieber? Ja Nein
20. War Ihr Kind schon mal sauber (bzw. ist Ihr Kind derzeit sauber)? Ja Nein
 Falls **ja**: Wie lange (schon)
 und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?.....
21. Kotet Ihr Kind momentan tagsüber ein? Ja Nein
 Falls **ja**: An wie vielen Tagen kotet Ihr Kind ca. ein?
 täglich 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
 Wie häufig kotet Ihr Kind an diesen Tagen ca. ein?
 1-2 mal 3-4 mal 5-6 mal häufiger
22. Kotet Ihr Kind momentan nachts ein? Ja Nein
 Falls **ja**: In wie vielen Nächten kotet Ihr Kind ein?
 jede Nacht 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
23. Wenn Ihr Kind einkotet, wie groß sind die Stuhlmengen?
 Nur Stuhlschmierer Eher Stuhlschmierer Eher Stuhlmassen Stuhlmassen
24. Wenn Ihr Kind einkotet, wie ist die Beschaffenheit des Stuhls?
 fest weich wässrig
25. Wie viel Flüssigkeit trinkt Ihr Kind am Tag? ca. _____ Liter pro Tag
26. An wie vielen Tagen hat Ihr Kind Stuhlgang? _____ Tage pro Woche
27. Wie häufig hat Ihr Kind am Tag Stuhlgang? _____ Male pro Tag
28. Wie groß sind die Stuhlmengen? klein mittel groß
29. Welche Beschaffenheit hat der Stuhl Ihres Kindes?
 hart weich wässrig wechselnd mit Blutbeimengung
30. Verspürt Ihr Kind Schmerzen beim Stuhlgang? Ja Nein
31. Leidet Ihr Kind an Bauchschmerzen? Ja Nein
32. Putzt ihr Kind sich ausreichend gut ab nach dem Stuhlgang? Ja Nein

Fragebogen PWS (≥18)

Erhebungsbogen:

Geburtsdatum: _____ Geschlecht: m w
Körpergröße: ca. _____ cm Gewicht: ca. _____ kg

IQ: _____ nicht bekannt
IQ-Test: HAWIK-IV K-ABC Sonstiger _____ nicht bekannt nicht durchgeführt

Genetik: Mikrodeletion Uniparentale Disomie Translokation Imprinting Sonstiges/Unbekannt

Schulabschluß der betreffenden Person (falls vorhanden): _____
Beruf der betreffenden Person (falls vorhanden): _____

Tätigkeit der Mutter: _____ Tätigkeit des Vaters: _____

Fragebogen ausgefüllt von: Mutter Vater Betreuende/r Sonstige _____

Wohnform: wohnt zu Hause wohnt nicht zu Hause

1. War er/sie tagsüber schon mal trocken
(bzw. ist er/sie derzeit tagsüber trocken)? Ja Nein
Falls ja: Wie lange (schon)
und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
2. Nässt er/sie momentan am Tag ein? Ja Nein
Falls ja: Wird die Wäsche feucht nass abwechselnd feucht und nass?
Nässt er/sie überwiegend nachmittags oder verteilt über den Tag ein?
An wie vielen Tagen nässt er/sie ca. ein?
 täglich 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
Wie oft nässt er/sie an diesen Tagen ca. ein?
 1-2 mal 3-4 mal 5-6 mal häufiger
3. War er/sie nachts schon mal trocken
(bzw. ist er/sie derzeit nachts trocken)? Ja Nein
Falls ja: Wie lange (schon)
und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
4. Nässt er/sie momentan nachts ein? Ja Nein
Falls ja: Wird das Bettzeug feucht nass abwechselnd feucht und nass?
In wie vielen Nächten nässt er/sie ca. ein?
 jede Nacht 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
Wird er/sie nachts durch Harndrang wach? Ja Nein
Wird er/sie im nassen Bett wach? Ja Nein
Ist er/sie auffällig schwer erweckbar? Ja Nein
Nässte jemand aus der Verwandtschaft lange ein? Ja Nein
Wenn ja, wer?
5. Wie oft geht er/sie spontan pro Tag zum Wasserlassen?
6. Wenn Sie ihn/sie längere Zeit bei sich haben (Reisen, Einkaufen usw.), nach wie vielen Stunden
muss er/sie Wasserlassen?
7. Müssen Sie ihn/sie häufiger zum Wasserlassen auffordern? Ja Nein
8. Muss er/sie während des Wasserlassens anhaltend pressen? Ja Nein
9. Erfolgt das Wasserlassen mit Unterbrechungen? Ja Nein
10. Ist der Harnstrahl kräftig? Ja Nein
11. Haben Sie den Eindruck,
dass er/sie sich genügend Zeit zum Wasserlassen nimmt? Ja Nein
12. Hat er/sie urplötzlichen, überstarken Harndrang? Ja Nein
13. Muss bei Harndrang sofort die Toilette aufgesucht werden,
weil er/sie sonst einnässt? Ja Nein
14. Benutzt er/sie Haltemanöver, um den Drang zurückzuhalten,
z.B. Herumhampeln, Beine zusammenpressen, Fersensitz? Ja Nein

- bitte wenden -

15. Schiebt er/sie das Wasserlassen möglichst lange auf und hat dann überstarken Harndrang? Ja Nein
Falls **ja**: In welchen Situationen?
16. Besteht ständiges Harnträufeln? Ja Nein
17. Kommt es nach dem Gang auf die Toilette zum Harnverlust? Ja Nein
18. Nimmt er/sie das Einnässen wahr? Ja Nein
19. Hatte er/sie schon einmal eine Harnwegsinfektion (Blasen-, Nierenbeckenentzündung)? Ja Nein
Falls **ja**: Wie viele?
Mit Fieber? Ja Nein
20. War er/sie schon mal sauber (bzw. ist er/sie derzeit sauber)? Ja Nein
Falls **ja**: Wie lange (schon)
und in welchem Alter (bzw. seit welchem Alter)?
21. Kotet er/sie momentan tagsüber ein? Ja Nein
Falls **ja**: An wie vielen Tagen kotet er/sie ca. ein?
 täglich 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
Wie häufig kotet er/sie an diesen Tagen ca. ein?
 1-2 mal 3-4 mal 5-6 mal häufiger
22. Kotet er/sie momentan nachts ein? Ja Nein
Falls **ja**: In wie vielen Nächten kotet er/sie ein?
 jede Nacht 3-4/Woche 1-2/Woche 1-2/Monat seltener
23. Wenn er/sie einkotet, wie groß sind die Stuhlmengen?
 Nur Stuhlschmierer Eher Stuhlschmierer Eher Stuhlmassen Stuhlmassen
24. Wenn er/sie einkotet, wie ist die Beschaffenheit des Stuhls?
 fest weich wässrig
25. Wie viel Flüssigkeit trinkt er/sie am Tag? ca. _____ Liter pro Tag
26. An wie vielen Tagen hat er/sie Stuhlgang? _____ Tage pro Woche
27. Wie häufig hat er/sie am Tag Stuhlgang? _____ Male pro Tag
28. Wie groß sind die Stuhlmengen? klein mittel groß
29. Welche Beschaffenheit hat der Stuhl?
 hart weich wässrig wechselnd mit Blutbeimengung
30. Verspürt er/sie Schmerzen beim Stuhlgang? Ja Nein
31. Leidet er/sie an Bauchschmerzen? Ja Nein
32. Putzt er/sie sich ausreichend gut ab nach dem Stuhlgang? Ja Nein

LITERATURVERZEICHNIS

- Abitbol, M., Menini, C., Delezoide, A.-L., Rhyner, T., Vekemans, M. & Mallet J. (1993). Nucleus basalis magnocellularis and hippocampus are the major sites of FMR-1 expression in the human fetal brain. *Nature Genetics*, 4, 147-153.
- Achenbach, T.M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Achenbach, T.M. (1997). *Manual for the Young Adult Self-Report and Young Adult Behavior Checklist*. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- American Psychiatric Association (APA) (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III-R)*. Washington, D.C.
- American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association (APA) (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC.
- Anders, D., Bölter, D., Reither, M. & Schuhmacher, R. (1984). Approach to the dynamics of bladder dysfunction in girls with recurrent urinary tract infection. In Bodehl & J.H.H. Ehrich (Hrsg), *Paediatric nephrology*, 306-312. Berlin/Heidelberg: Springer Verlag.
- Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998a). Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen; deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18). Einführung und Anleitung zur Handauswertung. 2. Auflage mit deutschen Normen, bearbeitet von Döpfner, M., Plück, J., Bölte, S., Lenz, K., Melchers, P. & Heim, K. Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik.
- Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist (1998b). Elternfragebogen über das Verhalten junger Erwachsener (YABCL). Köln: Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik (KJFD).
- Arron, K., Oliver, C., Moss, J., Berg, K. & Burbidge, C. (2011). The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behavior in genetic syndromes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55, 2, 109-120.
- Azrin, N.H., Sneed, T.J. & Foxx, R.M. (1974). Dry-bed training: Rapid elimination of childhood enuresis. *Behaviour Research and Therapy*, 12, 147-156.
- Backes, M., Genç, B., Schreck, J., Doerfler, W., Lehmkuhl, G. & von Gontard, A. (2000). Cognitive and Behavioral Profile of Fragile X Boys: Correlations to Molecular Data. *American Journal of Medical Genetics*, 95, 150-156.
- Backes, M., von Gontard, A., Schreck, J. & Lehmkuhl, G. (2001). Parental stress and coping in families with fragile X boys. *Gene Function & Disease*, 2, 151-158.
- Backes, M. & von Gontard, A. (2002). Verhaltenstyp des fragilen X-Syndroms. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde*, 150, 1486-1496.

- Baeyens, D., Roeyers, H., Van Erdegheim, S., Hoebeke, P. & Vande Walle, J. (2007). The Prevalence of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in Children With Nonmonosymptomatic Nocturnal Enuresis: A 4-Year Followup Study. *The Journal of Urology*, 178, 2616-2620.
- Baumgardner, T.L., Reiss, A.L., Freund, L.S. & Abrams, M.T. (1995). Specification of the Neurobehavioral Phenotype in Males with Fragile X Syndrome. *Pediatrics*, 95, 744-752.
- Bear, M.F. (1998). The role of LTD and LTP in development and learning. In: Carew, T.J., Menzel, R. & Shatz, C.J. (eds.). *Mechanistic Relationships between Development and Learning*, 205-225. New York: John Wiley and Sons.
- Bear, M.F., Huber, K.M. & Warren, S.T. (2004). The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in Neurosciences*, 27, 1, 370-377.
- Becker, A., Rubly, M., El Khatib, D., Becker, N. & von Gontard, A. (2011). Central nervous system processing of emotions in children with faecal incontinence. *Acta Paediatrica*, 100, e267-e274.
- Betz, R., von Gontard, A. & Lettgen, B. (1994). *Anamnese-Fragebogen: Einnässen/Harninkontinenz und Erläuterungen zum Anamnese-Fragebogen*. Bad Homburg: Enuresis Informationszentrum.
- Bellmann, M. (1966). Studies on encopresis. *Acta Paediatrica Scandinavia*, 170 (Suppl.), 1-151.
- Benninga, M.A. Büller, H.A., Heymans, H.S.A., Tytgat, G.N.J. & Taminiau, J.A.J.M. (1994). Is encopresis always the result of constipation? *Archives of Disease in Childhood*, 71, 186-193.
- Benninga, M.A., Voskuil, W.P., Akkerhuis, G.W., Taminiau, J.A. & Büller, H.A. (2004). Colonic transit times and behaviour profiles in children with defecation disorders. *Archives of Disease in Childhood*, 89, 13-16.
- Berry-Kravis, E. (2002). Epilepsy in fragile X syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 44, 724-728.
- Berry-Kravis, E. & Potanos, K. (2004). Psychopharmacology in fragile X syndrome - present and future. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10, 42-48.
- Berry-Kravis, E., Hessel, D., Coffey, S., Hervey, C., Schneider, A., Yuhas, J., Hutchison, J., Snape, M., Tranfaglia, M., Nguyen, D.V. & Hagerman, R. (2009). A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 46, 266-271.
- Bilousova, T.V., Dansie, L., Ngo, M., Aye, J., Charles, J.R., Ethell, D.W. & Ethell, I.M. (2009). Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. *Journal of Medical Genetics*, 46, 94-102.
- Bongers, M.E.J., Tabbers, M.M. & Benninga, M. (2007). Functional nonretentive fecal incontinence in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 44, 5-13.
- Bongers, M.E.J., Benninga, M.A., Maurice-Stam, H. & Grootenhuys, M.A. (2009). Health-related quality of life in young adults with symptoms of constipation continuing from childhood into adulthood. *Health and Quality of Life Outcomes*, 7, 20.
- Borowitz, S.M., Cox, D.J., Kovatchev, B., Ritterband, L.M., Sheen, J. & Sutphen, J. (2005). Treatment of Childhood Constipation by Primary Care Physicians: Efficacy and Predictors of Outcome. *Pediatrics*, 115, 873-877.

- Brown, W.T. (1990). The fragile X: progress toward solving the puzzle. *American Journal of Human Genetics*, 47, 175–180.
- Brunberg, J.A., Jacquemont, S., Hagerman, R.J., Berry-Kravis, E.M., Grigsby, J., Leehey, M.A., Tassone, F., Brown, W.T., Greco, C.M. & Hagerman, P.J. (2002). Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *American Journal of Neuroradiology*, 23, 1757-1766.
- Bruschini, H., Faria, N., Garcez, E. & Srougi, M. (2003). Development of bladder control in mentally handicapped children. *Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 29, 455-458.
- Buiting, K. (2010). Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C, 365-376.
- Burman, P., Ritzén, E.M. & Lindgren, A.C. (2001). Endocrine Dysfunction in Prader-Willi Syndrome: A Review with Special Reference to GH. *Endocrine Reviews*, 22, 787-799.
- Butler, R.J. (1994). *Nocturnal enuresis – the child’s experience*. Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Butler, M.G. & Thompson, T. (2000). Prader-Willi Syndrome: Clinical and Genetic Findings. *The Endocrinologist*, 10, 3-16.
- Butler, R.J., Golding, J., Northstone, K. & The ALSPAC Study Team (2005). Nocturnal enuresis at 7,5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU International*, 96, 404-410.
- Butler, R., Heron, J. & The ALSPAC Study Team (2006). Exploring the differences between mono- and polysymptomatic nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 40, 313-319.
- Butler, M.G., Theodoro, M.F., Bittel, D.C. & Donnelly, J.E. (2007). Energy expenditure and physical activity in Prader–Willi syndrome: Comparison with obese subjects. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A, 449-459.
- Carpenter, S.P. (1989). Development of a young man with Prader-Willi Syndrome and Secondary Functional Encopresis. *The Canadian Journal of Psychiatry/La Revue canadienne de psychiatrie*, 34, 123-127.
- Cassidy, S.B., Lai, L.W., Erickson, R.P., Magnuson, L., Thomas, E., Gendron, R. & Herrmann, J. (1992). Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *American Journal of Human Genetics*, 51, 701-708.
- Cassidy, S. B., Forsythe, M., Heeger, S., Nicholls, R. D., Schork, N., Benn, P. & Schwartz, S. (1997). Comparison of phenotype between patients with Prader-Willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *American Journal of Medical Genetics*, 68, 433–440.
- Cassidy, S.B., & Driscoll, D.J. (2009). Prader-Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 17, 3-13.
- Cassidy, S.B., Schwartz, S., Miller, J.L. & Driscoll, D.J. (2012). Prader-Willi syndrome. *Genetics in Medicine*, 14, 10-26.
- Chen, C., Visootsak, J., Dills, S. & Graham, J.M., Jr. (2007). Prader-Willi Syndrome: An Update and Review for the Primary Pediatrician. *Clinical Pediatrics*, 46, 580-591.

Chung, J.M, Lee, S.D., Kang, D.II, Kwon, D.D., Kim, K.S., Kim, S.Y., Kim, H.G., Moon, D.G., Park, K.H., Park, Y.H., Pai, K.S., Suh, H.J., Lee J.W., Cho, W.Y., Ha, T.S. & Han, S.W.; for The Korean Enuresis Association (2010). An Epidemiologic Study of Voiding and Bowel Habits in Korean Children: A Nationwide Multicenter Study. *Urology*, 76, 215-219.

Claßen, M. (2007). Freie Beiträge: Darmentleerung, Sauberkeitsentwicklung bei Kindern und ihre Störungen (Obstipation und Enkopresis). *Kindheit und Entwicklung*, 16, 50-61.

Clayton-Smith, J. & Laan, L. (2003). Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *Journal of Medical Genetics*, 40, 87-95.

Clift, S., Dahlitz, M. & Parkes, J.D. (1994). Sleep apnoea in the Prader-Willi syndrome. *Journal of Sleep Research*, 3, 121-126.

Cordeiro, L., Ballinger, E., Hagerman, R. & Hessler, D. (2011). Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile x syndrome: prevalence and characterization. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 3, 57-67.

Cornish, K., Kogan, C., Turk, J., Manly, T., James, N., Mills, A. & Dalton, A. (2005). The emerging fragile X premutation phenotype: Evidence from the domain of social cognition. *Brain and Cognition*, 57, 53-60.

Cox, D.J., Sutphen, J., Borowitz, S., Kovatchev, B. & Ling, W. (1998). Contribution of behaviour therapy and biofeedback to laxative therapy in the treatment of pediatric encopresis. *Annals of Behavioral Medicine*, 20, 70-76.

De Gennaro, M., Niero, M., Capitanucci, M.L., von Gontard, A., Woodward, M., Tubaro, A. & Abrams P. (2010). Validity of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Pediatric Lower Urinary Tract Symptoms: A Screening Questionnaire for Children. *The Journal of Urology*, 184, 1662-1667.

de Lind van Wijngaarden, R.F.A., Otten, B.J., Festen, D.A.M., Joosten, K.F.M., de Jong, F.H., Sweep, F.C.G.J. & Hokken-Koelega, A.C.S. (2008). High Prevalence of Central Adrenal Insufficiency in Patients with Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 1649-1654.

DeMarcantonio, M.A., Darrow, D.H., Gyuricsko, E. & Derkay, C.S. (2010). Obstructive sleep disorders in Prader-Willi syndrome: The role of surgery and growth hormone. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74, 1270-1272.

Desantis, D.J., Leonard, M.P., Preston, M.A., Barrowman, N.J. & Guerra, L.A. (2011). Effectiveness and biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: A systematic review. *Journal of Pediatric Urology*, 7, 342-348.

Descheemaeker, M.-J., Govers, V., Vermeulen, P. & Fryns, J.-P. (2006). Pervasive developmental disorders in Prader-Willi syndrome: The Leuven experience in 59 subjects and controls. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140A, 1136-1142.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.) (2007). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Enkopresis (F98.1). Deutscher Ärzte Verlag, 3. überarbeitete Auflage, 343-356.

Devlin, J.B. & O' Cathain, C. (1990). Predicting treatment outcome in nocturnal enuresis. *Archives of Disease in Childhood*, 65, 1158-1161.

- D'Hulst, C., De Geest, N., Reeve, S.P., Van Dam, D., De Deyn, P.P., Hassan, B.A. & Kooy, R.F. (2006). Decreased expression of the GABAA receptor in fragile X syndrome. *Brain Research*, 1121, 238-245.
- Didden, R., Sikkema, S.P.E., Bosman, I.T.M., Duker, P.C. & Curfs, L.M.G. (2001). Use of a Modified Azrin-Foxx Toilet Training Procedure with Individuals with Angelman Syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 14, 64-70.
- Dilling, H., Mombour, I. & Schmidt, M.H. (1991). Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber.
- Döpfner, M., Schmeck, K., Berner, W., Lehmkuhl, G. & Poustka, F. (1994). Zur Reliabilität und faktoriellen Validität der Child Behavior Checklist – eine Analyse in einer klinischen und einer Feldstichprobe (Reliability and factorial validity of CBCL – analysis of a clinical and a field sample). *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie*, 22, 189-205.
- Döpfner, M., Berner, W., Schmeck, K., Lehmkuhl, G. & Pustka, F. (1995). Internal consistency and validity of the Child Behavior Checklist (CBCL) and the Teacher's Report Form (TRF) in a German sample - a cross-cultural comparison. In: Sergeant J. (ed.). *Eunethydis: European Approaches to Hyperkinetic Disorder*, 52-81. Zürich: EGG Verlag.
- Dorn, M.B., Mazzocco, M.M.M. & Hagerman, R.J. (1994). Behavioral and Psychiatric Disorders in Adult Male Carriers of Fragile X. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 33, 256-264.
- Dykens, E.M., Cassidy, S.B. & King, B.H. (1999). Maladaptive Behavior Differences in Prader-Willi Syndrome Due to Paternal Deletion Versus Paternal Uniparental Disomy. *American Journal on Mental Retardation*, 104, 67-77.
- Eiberg, H., Schaumburg, H. L., von Gontard, A. & Rittig, S. (2001). Linkage study of a large Danish 4-generation family with urge incontinence and nocturnal enuresis. *The Journal of Urology*, 166, 2401-2403.
- Eldar-Geva, T., Hirsch, H.J., Benarroch, F., Rubinstein, O. & Gross-Tsur, V. (2010). Hypogonadism in females with Prader-Willi syndrome from infancy to adulthood: variable combinations of a primary gonadal defect and hypothalamic dysfunction. *European Journal of Endocrinology*, 162, 377-384.
- Equit, M., Sambach, H. & von Gontard, A. (2011). Fragile x syndrome and elimination disorders in a 6-year-old girl. *Klinische Pädiatrie*, 223, 430-433.
- Equit, M., Sambach, H., Niemczyk, J. & von Gontard, A. (2012). Blasen- und Darmschulung. Gruppentherapie für Kinder und Jugendliche mit komplexen Ausscheidungsstörungen. Göttingen: Hogrefe.
- Felt, B., Wise, C.G., Olson, A., Kochhar, P., Marcus, S. & Coran, A. (1999). Guideline for the Management of Pediatric Idiopathic Constipation and Soiling. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 153, 380-385.
- Fergusson, D.M. & Horwood, L.J. (1994). Nocturnal enuresis and behavioral problems in adolescence: a 15-year longitudinal study. *Pediatrics*, 94, 662-668.
- Fernandez-Carvajal, I., Walichiewicz, P., Xiaosen, X., Pan, R., Hagerman, P.J. & Tassone, F. (2009). Screening for extended alleles of the FMR1 Gene in blood spots from newborn males in a spanish population. *Journal of Molecular Diagnostics*, 11, 324-239.

- Foxx, R.M. & Azrin, N.H. (1973). Toilet training the retarded: A rapid program for day and nighttime independent toileting. Champaign, USA: Research Press.
- Freitag, C.M., Röhling, D., Seifen, S., Pukrop, R. & von Gontard, A. (2006). Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 278-284.
- Freund, L. S. & Reiss, A. L. (1991). Cognitive profiles associated with the fra(X) syndrome in males and females. *American Journal of Medical Genetics*, 38, 542-547.
- Gabis, L.V., Baruch, Y.K., Jokel, A. & Raz, R. (2011). Psychiatric and Autistic Comorbidity in Fragile X Syndrome Across Ages. *Journal of Child Neurology*, 26, 940-948.
- Gallagher, A. & Hallahan, B. (2011). Fragile X-associated disorders: a clinical overview. *Journal of Neurology*, 259, 401-413.
- Gilmour, J., Skuse, D. & Pembrey, M. (2001). Hyperphagic short stature and Prader-Willi syndrome: a comparison of behavioural phenotypes, genotypes and indices of stress. *The British Journal of Psychiatry*, 179, 129-137.
- Glenn, C.C., Driscoll, D.J., Yang, T.P. & Nicholls, R.D. (1997). Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Molecular Human Reproduction*, 3, 321-332.
- Goldstone, A.P., Holland, A.J., Hauffa, B.P. Hokken-Koelega, A.C., Tauber, M. & speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS (2008). Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 4183-4197.
- Greco, C.M., Hagerman, R.J., Tassone, F., Chudley, A.E., Del Bigio, M.R., Jacquemont, S., Leehey, M. & Hagerman, P.J. (2002). Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome in fragile X carriers. *Brain*, 125, 1760-1771.
- Hagerman, R.J., Van Housen, K., Smith, A.C.M., McGavran, L. & Opitz, J.M. (1984). Consideration of connective tissue dysfunction in the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 17, 111-121.
- Hagerman, R.J., Murphy, M.A. & Wittenberger, M.D. (1988). A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 30, 377-392.
- Hagerman, R.J. & Hagerman P.J. (2002). *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*, 3rd edition. Baltimore: The John Hopkins University Press.
- Hagerman, P.J. & Hagerman R.J. (2004). Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 10, 25-30.
- Hagerman, R.J., Berry-Kravis, E., Kaufmann, W.E., Ono, M.Y., Tartaglia, N., Lachiewicz, A., Kronk, R., Delahunty, C., Hessler, D., Visootsak, J., Picker, J., Gane, L. & Tranfaglia, M. (2009). Advances in the treatment of fragile x syndrome. *Pediatrics*, 123, 378-390.
- Hagglof, B., Andren, O., Bergstrom, E., Marklund, L. & Wendelius, M. (1998). Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence: improvement of self-esteem after therapy. *European Urology*, 33, 16-19.

- Hagstroem, S., Rittig, S., Kamperis, K. & Djurhuus, J.C. (2010). Timer Watch Assisted Urotherapy in Children. A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Urology*, 184, 1482-1488.
- Hall, S.S., Lightbody, A.A., Hirt, M., Rezvani, A. & Reiss A.L. (2010). Autism in Fragile X Syndrome: A Category Mistake? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49, 921-933.
- Hallahan, B.P., Craig, M.C., Toal, F., Daly, E.M., Moore, C.J., Ambikapathy, A., Robertson, D., Murphy K.C. & Murphy, D.G.M. (2011). In vivo brain anatomy of adult males with Fragile X syndrome: An MRI study. *Neuroimage*, 54, 16-24.
- Hansson, S., Hjälmasm, K., Jodal, U., & Sixt, R. (1990). Lower urinary tract dysfunction in girls with untreated asymptomatic or covert bacteriuria. *Journal of Urology*, 143, 333-335.
- Hansson, S. (1992). Urinary incontinence in children and associated problems. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, Suppl. 141, 47-57.
- Hatton, D.D., Buckley, E., Lachiewicz, A. & Roberts, J. (1998). Ocular status of boys with fragile x syndrome: A prospective study. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2, 298-302.
- Hellström, A.-L., Hanson, E., Hansson, S., Hjälm, K. & Jodal, U. (1990). Micturation habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *European Journal of Pediatrics*, 149, 434-437.
- Heron, J., Joinson, C., Croudace, T. & von Gontard, A. (2008). Trajectories of Daytime Wetting and Soiling in a United Kingdom 4 to 9-Year-Old Population Birth Cohort Study. *The Journal of Urology*, 179, 1970-1975.
- Hessl, D., Nguyen, D.V., Green, C., Chavez, A., Tassone, F., Hagerman, R.J., Senturk, D., Schneider, A., Lightbody, A., Reiss A.L. & Hall, S. (2009). A solution of limitations of cognitive testing in children with intellectual disabilities: the case of fragile x syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 1, 33-45.
- Hilton, D. K., Martin, C.A., Heffron, W.M., Hall, B. D. & Johnson, G.L. (1991). Imipramine Treatment of ADHD in a Fragile X Child. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 831-834.
- Hjälm, K. (1992a). Urinary incontinence in children: suggestions for definitions and terminology. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, Suppl. 141, 1-6.
- Hjälm, K. (1992b). Functional daytime incontinence: definitions and epidemiology. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, Suppl. 141, 39-46.
- Hjälm, K., Wolfish, N. & von Gontard, A. (1997). Ad-hoc consensus definition of "monosymptomatic nocturnal enuresis". Study protocol of the Eureka and Cese studies (unpublished).
- Hjälm, K., Arnold, T., Bower, W., Caione, P., Chiozza, L.M., von Gontard, A., Han, S.W., Husman, D.A., Kawauchi, A., Lackgren, G., Lottmann, H., Mark, S., Rittig, S., Robson, L., Walle, J.V. & Yeung, C.K. (2004). Nocturnal enuresis: An international evidence based management strategy. *The Journal of Urology*, 171, 2545-2561.
- Hoebecke, P., Renson, C., de Schryver, M., de Schrijver, L., Leenaerts, E., Schoenaers, A., Deschepper, E., vande Walle, J. & van den Broeck, C. (2011). Prospective Evaluation Of Clinical

Voiding Reeducation or Voiding School for Lower Urinary Tract Conditions in Children. *The Journal of Urology*, 186, 648-654.

Hollingshead, A.B. & Redlich, F.C. (1958). *Social class and mental illness: a community study*. New York, NY: John Wiley.

Houts, A.C., Berman, J.S. & Abramson, H. (1994). Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for nocturnal enuresis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62, 737-745.

Irwin, S.A., Galvez, R. & Greenough, W.T. (2000). Dendritic Spine Structural Anomalies in Fragile-X Mental Retardation Syndrome. *Cerebral Cortex*, 10, 1038-1044.

Irwin, S.A., Idupulapati, M., Gilbert, M.E., Harris, J.B., Chakravarti, A.B., Rogers, E.J., Crisostomo, R.A., Larsen, B.P., Mehta, A., Alcantra, C.J., Patel, B., Swain, R.A., Weiler, I.J., Oostra, B.A. & Greenough, W.T. (2002). Dendritic spine and dendritic field characteristics of layer V pyramidal neurons in the visual cortex of fragile-X knockout mice. *American Journal of Medical Genetics*, 111, 140-146.

Jacquemont, S., Hagerman, R.J., Leehey, M., Grigsby, J., Zhang, L., Brunberg, J.A., Greco, C., Des Portes, V., Jardini, T., Levine, R., Berry-Kravis, E., Brown, W.T., Schaeffer, S., Kissel, J., Tassone, F. & Hagerman P.J. (2003). Fragile X Premutation Tremor/Ataxia Syndrome: Molecular, Clinical, and Neuroimaging Correlates. *The American Journal of Human Genetics*, 72, 869-878.

Jacquemont, S., Curie, A., des Portes, V., Torrioli, M.G., Berry-Kravis, E., Hagerman, R.J., Ramos, F.J., Cornish, K., He, Y., Paulding, C., Neri, G., Chen, F., Hadjikhani, N., Martinet, D., Meyer, J., Beckmann, J.S., Delange, K., Brun, A., Bussy, G., Gasparini, F., Hilse, T., Floesser, A., Branson, J., Bilbe, G., Johns, D. & Gomez-Mancilla, B. (2011). Epigenetic Modification of the FMR1 Gene in Fragile X Syndrome Is Associated with Differential Response to the mGluR5 Antagonist AFQ056. *Science Translational Medicine*, 3, 64ra1.

Järvelin, M.R., Vikevärnen-Tervonen, L., Moilanen, I. & Huttunen, N.P. (1988). Enuresis in seven-year-old children. *Acta Paediatrica Scandinavia*, 77, 148-153.

Järvelin, M.R., Moilanen, I., Kangas, P., Moring, K., Vikevärnen-Tervonen, L., Huttunen, N.P. & Seppänen, J. (1991). Aetiological and precipitating factors for childhood enuresis. *Acta Paediatrica Scandinavia*, 80, 361-369.

Joensson, I. M., Siggard, C., Rittig, S., Hagstroem, S. & Djurhuus, J. C. (2008). Transabdominal ultrasound of rectum as a diagnostic tool in childhood constipation. *Journal of Urology*, 179, 1997-2002.

Joinson, C., Heron, J., von Gontard, A. & the ALSPAC-Team (2006a). Psychological Problems in Children With Daytime Wetting. *Pediatrics*, 118, 5.

Joinson, C., Heron, J., Butler, U., von Gontard, A. & the ALSPAC-Study-Team (2006b). Psychological Differences Between Children With and Without Soiling Problems. *Pediatrics*, 117, 1575-1584.

Joinson, C., Heron, J., Butler, R., von Gontard, A., Butler, U., Emond, A. & Golding, J. (2007a). A United Kingdom Population-Based Study of Intellectual Capacities in Children With and Without Soiling, Daytime Wetting, and Bed-wetting. *Pediatrics*. 120, 308-316.

- Joinson, C., Heron, J., Emond, A. & Butler, R. (2007b). Psychological Problems in Children with Bedwetting and Combined (day and night) Wetting: A UK Population-Based Study. *Journal of Pediatric Psychology*, 32, 605-616.
- Joinson, C., Heron, J., von Gontard, A., Butler, U., Golding, J. & Emond, A. (2008). Early Childhood Risk Factors Associated with Daytime Wetting and Soiling in School-age Children. *Journal of Pediatric Psychology*, 33, 739-750.
- Koff, S. & Murtagh, D. (1983). The uninhibited bladder in children: Effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *Journal of Urology*, 130, 1138-1141.
- Kovacevic, L., Jurewicz, M., Dabaja, A., Thomas, R., Diaz, M., Magdy, D.N. & Lakshmanan, Y. (2012). Enuretic children with obstructive sleep apnea syndrome: Should they see otolaryngology first? *Journal of Pediatric Urology*, Epub ahead of print.
- Krisch, K. (1985). *Enkopresis: Ursachen und Behandlung des Einkotens*. Bern: Huber.
- Kuhn, S., Natale, N., Siemer, S., Stoeckle, M. & von Gontard, A. (2009). Clinical Differences in Daytime Wetting Subtypes: Urge Incontinence and Postponed Voiding. *The Journal of Urology*, 182, 1967-1972.
- Kwak, K.W., Lee, Y.-S., Park, K.H. & Baek, M. (2010). Efficacy of Desmopressin and Enuresis Alarm as First and Second Line Treatment for Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis: Prospective Randomized Crossover Study *The Journal of Urology*, 184, 2521-2526.
- Largo, R., Gianciarusio, M. & Prader, A. (1978). Die Entwicklung der Darm- und Blasenkontrolle von der Geburt bis zum 18. Lebensjahr. *Schweizer medizinische Wochenschrift*, 108, 155-160.
- Largo, R.H., Molinari, L., von Siebenthal, K. & Wolfensberger, U. (1996). Does a profound change in toilet-training affect development of bowel and bladder control? *Developmental Medicine & Child Neurology*, 38, 1106-1116.
- Liu, X., Zhenxiao, S., Uchiyama, M., Li, Y. & Okawa, M. (2000). Attaining nocturnal urinary control, nocturnal enuresis, and behavioural problems in Chinese children, aged 6 through 16 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1557-1564.
- Loehr, J.P., Synhorst, D.P., Wolfe, R.R., Hagerman, R.J., Opitz, J.M. & Reynolds, J.F. (1986). Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 23, 189-194.
- Loening-Baucke, V. (1997). Urinary Incontinence and Urinary Tract Infection and Their Resolution With Treatment of Chronic Constipation of Childhood. *Pediatrics*, 100, 228-232.
- Mandel, J.L. & Biancalana, V. (2004). Fragile X mental retardation syndrome: from pathogenesis to diagnostic issues. *Growth Hormone & IGF Research*, 14, Suppl. A, 158-165.
- Martin, J.P. & Bell, J. (1943). A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 6, 154-157.
- McBride, S.M.J., Choi, C.H., Wang, Y., Liebelt, D., Braunstein, E., Ferreira, D., Sehgal, A., Siwicki, K.K., Dockendorff, T.C., Nguyen, H.T., McDonald, T.V. & Jongens, T.A. (2005). Pharmacological Rescue of Synaptic Plasticity, Courtship Behavior, and Mushroom Body Defects in a *Drosophila* Model of Fragile X Syndrome. *Neuron*, 45, 753-764.

- McCandless, S.E. & Committee of Genetics (2011). Clinical report-health supervision for children with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*, 127, 195-204.
- McLennon, Y., Polussa, J., Tassone, F. & Hagerman, R. (2011). Fragile X Syndrome. *Current Genomics*, 12, 216-224.
- McManus, M., Derby, K.M. & McLaughlin, T.F. (2003). An Evaluation of an in-school and home based Toilet Training Programm for a child with fragile X syndrome. *International Journal of Special Education*, 18, 73-79.
- Mellon, M.W. & McGrath, M.L. (2000). Empirically supported treatments in pediatric psychology: nocturnal enuresis. *Journal of Pediatric Psychology*, 25, 193-214.
- Mellon, M.W., Whiteside S.P. & Friedrich, W.N. (2006). The relevance of fecal soiling as an indicator of child sexual abuse. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 27, 25-32.
- Michaud, L., Lamblin, M.D., Mairesse, S., Turck, D. & Gottrand, F. (2009). Outcome of functional constipation in childhood: A 10-year follow-up study. *Clinical Pediatrics*, 48, 26-31.
- Miller, J., Kranzler, J., Liu, Y., Schmalfluss, I., Theriaque, D.W., Shuster, J.J., Hatfield, A., Mueller, O.T., Goldstone, A.P., Sahoo, T., Beaudet, A.L., & Driscoll, D.J. (2006). Neurocognitive findings in Prader-Willi syndrome and early-onset morbid obesity. *The Journal of Pediatrics*, 149, 192-198.
- Miller, J.L., Couch, J.A., Schmalfluss, I., He, G., Liu, Y. & Driscoll, D.J. (2007). Intracranial abnormalities detected by three-dimensional magnetic resonance imaging in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143A, 476-483.
- Miller, J.L., Lynn, C.H., Driscoll, D.C., Goldstone, A.P., Gold, J.-A., Kimonis, V., Dykens, E., Butler, M.G., Shuster, J.J. & Driscoll, D.J. (2011). Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155, 1040-1049.
- Moskowitz, L.J., Carr, E.G. & Durand, V.M. (2011). Behavioral Intervention for Problem Behavior in Children With Fragile X Syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 116, 457-478.
- Natale, N., Kuhn, S., Siemer, S., Stöckle, M. & von Gontard, A. (2009). Quality of Life and Self-Esteem for Children With Urinary Urge Incontinence and Voiding Postponement. *The Journal of Urology*, 182, 692-698.
- Nevéus, T., von Gontard, A., Hoebeke, P., Hjalmas, K., Bauer, S., Bower, W., Jorgensen, T.M., Rittig, S., Vande Walle, J., Yeung, C-K. & Djurhuus, J.C. (2006). The Standardization of Terminology of Lower Urinary Tract Function in Children and Adolescents: Report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology*, 176, 314-324.
- Nevéus, T., Eggert, P., Evans, J., Macedo, A., Rittig, S., Tekgül, S., Vande Walle, J., Yeung, C. K. & Robson, L. (2010). Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: A standardization document from the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology*, 183, 441-447.
- Nevéus, T. (2011). Nocturnal enuresis – theoretic background and practical guidelines. *Pediatric Nephrology*, 26, 1207-1214.

- Oberlé, I., Rousseau, F., Heitz, D., Kretz, C., Devys, D., Hanauer, A., Boué, J., Bertheas, M.F. & Mandel, J.L. (1991). Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science*, 252, 1097-1102.
- Olbing, H. (Hrsg.) (1993). *Enuresis und Harninkontinenz bei Kindern*. München: Hans Marseille Verlag.
- Opitz, J.M., Westphal, J.M. & Daniel, A. (1984). Discovery of a connective tissue dysplasia in the Martin-Bell syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 17, 101-109.
- Ornitz, E.M., Russell, A.T., Hanna, G.L., Gibikian, P., Gehricke, J.G., Song, D. & Guthrie, D. (1999). Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biological Psychiatry*, 45, 1455-1466.
- Paribello, C., Tao, L., Folino, A., Berry-Kravis, E., Tranfaglia, M., Ethell I.M. & Ethell, D.W. (2010). Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. *BMC Neurology*, 10:91.
- Prader, A., Labhart, A. & Willi, H. (1956). Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myotonieartigem Zustand in Neugeborenenalter. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 86, 1260-1261.
- Rasquin, A., Di Lorenzo, C., Forbes, D., Guiraldes, E., Hyams, J.S., Staiano, A. & Walker, L.S. (2006). Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*, 130, 1527-1537.
- Rasquin-Weber, A., Hyman, P.E., Cucchiara, S., Fleisher, D.R., Hyams, J.S., Milla, P.J. & Staiano, A. (1999). Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*, 45, 1160-1168.
- Reiss, A.L., Aylward, E., Freund, L.S., Joshi, P.K. & Bryan, R.N. (1991). Neuroanatomy of fragile X syndrome: The posterior fossa. *Annals of Neurology*, 29, 26-32.
- Remschmidt, H., Schmidt, M.H. & Poustka, F. (Hrsg.) (2001). *Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO*, 4. Auflage. Bern: Huber.
- Richardson, I., Palmer, L.S. & ICCS. (2009). Successful Treatment for Giggle Incontinence with Biofeedback. *The Journal of Urology*, 182, 2062-2066.
- Richmond, G. (1983). Shaping bladder and bowel continence in developmentally retarded preschool children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 13, 2, 197-204.
- Rittig, S., Knudsen, U.B., Norgaard, J.P., Pedersen, E.B. & Djurhuus, J.C. (1989). Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 256, F664-F671.
- Roberts, J.E., Bailey, D.B., Mankowski, J., Ford, A., Sideris, J., Weisenfeld, L.A., Heath, T.M. & Golden, R.N. (2008). Mood and Anxiety Disorders in Females with the FMR1 Premutation. *American Journal of Medical Genetics Part B*, 150B, 130-139.
- Robson, W.L., Shashi, V., Nagaraj, S. & Norgaard, J.P. (1997). Water Intoxication in a Patient With the Prader-Willi Syndrome Treated With Desompressin for Nocturnal Enuresis. *The Journal of Urology*, 157, 646-647.

- Rodriguez-Revenga, L., Madrigal, I., Pagonabarraga, J., Xunclà, M., Badenas, C., Kulisevsky, J., Gomez, B. & Milà, M. (2009). Penetrance of FMR1 premutation associated pathologies in fragile X syndrome families. *European Journal of Human Genetics*, 17, 1359–1362.
- Sabaratham, M., Murthy, N.V., Wijeratne, A., Buckingham, A. & Payne, S. (2003). Autistic-like behaviour profile and psychiatric morbidity in Fragile X Syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 12, 172-177.
- Sambach, H., Equit, M., El Khatib, D., Schreiner-Zink, S. & von Gontard, A. (2011). Therapieresistente Harninkontinenz und Enuresis. *Gruppenblasenschulung. Monatszeitschrift Kinderheilkunde*, 159, 565-571.
- Schaeffer, C., Beaulande, M., Ehresmann, C., Ehresmann, B. & Moine, H. (2003). The RNA binding protein FMRP: new connections and missing links. *Biology of the Cell*, 95, 121-128.
- Schmeck, K., Poustka, F., Döpfner, M., Plück, J., Berner, W., Lehmkuhl, G., Feger, J.M., Lenz, K., Huss, M. & Lehmkuhl, U. (2001). Discriminant validity of the Child Behaviour Checklist CBCL-4/18 in German samples. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 10, 240-247.
- Schrander-Stumpel, C.T., Curfs, L.M.G., Sastrowijoto, P., Cassidy, S.B., Schrander, J.J. & Fryns, J.-P. (2004). Prader-Willi syndrome: Causes of death in an international series of 27 cases. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 124A, 333-338.
- Schreiner-Zink, S., Fuhrmann, P. & von Gontard, A. (2009). Enuresis und Enkopresis. In Schneider, S. und Margraf, J. (Hrsg.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*, Bd. 3, Störungen im Kindes- und Jugendalter (S. 382-394), Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schulze, A., Mogensen, H., Hamborg-Petersen, B., Graem, N., Ostergaard, J.R. & Brøndum-Nielsen, K. (2001). Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatrica*, 90, 455–459.
- Shreeram, S., He, J.P., Kalaydjian, A., Brothers, S. & Merikangas, K.R. (2009). Prevalence of Enuresis and its Association with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder among U.S. Children: Results from a Nationally Representative Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48,1, 35-41.
- Shaffer, L.G., Agan, N., Goldberg, J.D., Ledbetter, D.H., Longshore, J.W. & Cassidy, S.B. (2001). American College of Medical Genetics Statement on Diagnostic Testing for Uniparental Disomy. *Genetics in Medicine*, 3, 206-211.
- Sinnema, M., Maaskant, M.A., van Schrojenstein Lantman-de Valk, H.M.J., van Nieuwpoort, I.C., Drent, M.L., Curfs, L.M.G. & Schrander-Stumpel, C.T.R.M. (2011a). Physical Health Problems in Adults With Prader-Willi Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155, 2112-2124.
- Sinnema, M., Einfeld, S.L., Schrander-Stumpel, C.T.R.M., Maaskant, M.A., Boer, H. & Curfs, L.M.G. (2011b). Behavioral phenotype in adults with Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32, 604-612.
- Skokauskas, N., Meehan, J. & Gallagher, L. (2011). Mental health problems in children with prader-willi syndrome. *European Psychiatry*, 26, 354.
- Smith, L.J. (1996). A behavioural approach to the treatment of non-retentive encopresis in adults with learning disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 40, 130-139.

- Soni, S., Whittington, J., Holland, A.J., Webb, T., Maina, E., Boer, H. & Clarke, D. (2007). The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51, 32-42.
- Stark, L. J., Owens-Stively, J., Spirito, A., Lewis, A. & Guevremont, D. (1990). Group behavioral treatment of retentive encopresis. *Journal of Pediatric Psychology*, 15, 659-671.
- Steinhausen, H.-C., von Gontard, A., Spohr, H.-L., Hauffa, B.P., Eiholzer, U., Backes, M., Willms, J. & Malin, Z. (2002). Behavioral Phenotypes in Four Mental Retardation Syndromes: Fetal Alcohol Syndrome, Prader-Willi Syndrome, Fragile X Syndrome, and Tuberosis Sclerosis. *American Journal of Medical Genetics*, 111, 381-387.
- Sureshkumar, P., Jones, M., Caldwell, P.H.Y. & Craig, J.C. (2009). Risk Factors for Nocturnal Enuresis in School-Age Children. *The Journal of Urology*, 182, 2893-2899.
- Swithinkbank, L.V., Heron, J., von Gontard, A. & Abrams, P. (2010). The natural history of day-time urinary incontinence in children: a large British cohort. *Acta Paediatrica*, 99, 1031-1036.
- Tamminen-Möbius, R., Olbing, H. & Smellie, J.M. (1994). Management of children with severe vesico-ureteric reflux: Overview, including the 5-year results of the European Branch of the International Reflux Study in Children (IRSC). *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 9 (Suppl.), 85-93.
- Tewes, U., Schallberger, P. & Rossmann, U. (Hrsg.) (1998). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III)*. Bern: Huber.
- Thüroff, J.W., Bunke, B., Ebner, A., Faber, P., de Greeter, P., Hannappel, I., Heidler, H., Madersbacher, H., Melchior, H., Schäfer, W., Schwenzer, T. & Stöckle, M. (1991). Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: Oxybutinin versus propantheline versus placebo. *Journal of Urology*, 145, 813-817.
- Tirosh, E. & Borochowitz, Z. (1992). Sleep apnea in fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 43, 124-127.
- Turner, G., Daniel, A. & Frost, M. (1980). X-linked mental retardation, macro-orchidism, and the Xq27 fragile site. *Journal of Pediatrics*, 96, 837-841.
- Umlauf, M.G. & Chasens, E.R. (2003). Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 403-411.
- Utari, A., Chonchaiya, W., Rivera, S.M., Schneider, A., Hagerman, R.J., Faradz, S.M.H., Ethell, I.M. & Nguyen, D.V. (2010). Side Effects of Minocycline Treatment in Patients With Fragile X Syndrome and Exploration of Outcome Measures. *American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*, 115, 433-443.
- Van den Berg, M.M., Benninga, M.A. & Di Lorenzo, C. (2006). Epidemiology of Childhood Constipation: A Systematic Review. *American Journal of Gastroenterology*, 101, 2401-2409.
- Van den Plas, R.N., Benninga, M.A., Taminiou, J.A. & Büller, H.A. (1997). Treatment of defecation problems in children: The role of education, demystification and toilet training. *European Journal of Pediatrics*, 156, 689-692.
- Van der Wal, M.F., Benninga, M.A. & Hirasing, R.A. (2005). The Prevalence of Encopresis in a Multicultural Population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 40, 345-348.

- Van Ginkel, R., Reitsma, J. B., Buller, H. A., van Wijk, M. P., Taminiau, J. & Benninga, M.A. (2003). Childhood constipation: Longitudinal follow-up beyond puberty. *Gastroenterology*, 125, 357- 363.
- Van Kerrebroeck, P.E.V. (2002). Experience with the long-term use of desmopressin for nocturnal enuresis in children and adolescents. *British Journal of Urology International*, 89, 420-425.
- Van Laecke, E., Golinveaux, L., Gossens, L., Raes, A., Hoebeke, P. & Vande Walle, J. (2001). Voiding disorders in severely mentally and motor disabled children. *Journal of Urology*, 166, 2404-2406.
- Van Laecke, E., Raes, A., Vande Walle, J. & Hoebecke, P. (2009). Adequate fluid intake, urinary incontinence, and physical and/or intellectual disability. *Journal of Urology*, 182, 2079-2084.
- Van Londen, A., van Londen-Barensten, M., van Son, M. & Mulder, G. (1993). Arousal training for children suffering from nocturnal enuresis: A 2 ½ year follow-up. *Behavior Research and Therapy*, 31, 613-615.
- Van Londen, A., van Londen-Barensten, M., van Son, M. & Mulder, G. (1995). Relapse rate and parental reaction after successful treatment of children suffering from nocturnal enuresis: A 2 ½ year follow-up of behaviortherapy. *Behavior Research and Therapy*, 33, 309-311.
- Verkerk, A.J.M.H., Pieretti, M., Sutcliffe, J.S., Fu, Y.-H., Kuhl, D.P.A., Pizzuti, A., Reiner, O., Richards, S., Victoria, M.F., Zhang, F., Eussen, B.E., van Ommen, G.-J.B., Blonden, L.A.J., Riggins, G.J., Chastain, J.L., Kunst, C.B., Galjaard, H., Caskey, C.T., Nelson, D.L., Oostra B.A. & Warren, S.T. (1991). Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell*, 65, 905-914.
- Vijverberg, M.A.W., Elzinga-Plomp, A., Messer, A.P., van Gool, J.D. & de Jong T.P.V.M. (1997). Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *European Urology*, 31, 68-72.
- Vogels, A., De Hert, M., Descheemaeker, M.J., Govers, V., Devriendt, K., Legius, E., Prinzie, P. & Fryns, J.P. (2004). Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 127A, 238-243.
- von Gontard, A. (1995). Enuresis im Kindesalter – psychiatrische, somatische und molekulargenetische Zusammenhänge. *Habilitation*.
- von Gontard, A. & Lehmkuhl, G. (1997). „Enuresis diurna“ ist keine Diagnose – neue Ergebnisse zur Klassifikation, Pathogenese und Therapie der funktionellen Harninkontinenz im Kindesalter. *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*, 46, 92-112.
- von Gontard, A. (1998). Annotation: Day and night wetting in children—a pediatric and child psychiatric perspective. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 39, 439-451.
- von Gontard, A., Mauer-Mucke, K., Plück, J., Berner, W. & Lehmkuhl, G. (1999). Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children. *Pediatric Nephrology*, 13, 662-667.
- von Gontard, A. (2001): *Einnässen im Kindesalter: Erscheinungsformen-Diagnostik-Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- von Gontard, A., Schaumburg, H., Hollmann, E., Eiberg, H. & Rittig, S. (2001a). The Genetics of Enuresis: A Review. *The Journal of Urology*, 166, 2438-2443.

- von Gontard, A., Laufersweiler-Plass, C., Backes, M., Zerres, K. & Rudnik-Schöneborn, S. (2001b). Enuresis and urinary incontinence in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *British Journal of Urology-International*, 88, 409-413.
- von Gontard & Lehmkuhl (2002). *Leitfaden Enuresis*. Göttingen: Hogrefe.
- von Gontard, A., Backes, M., Laufersweiler-Plass, C., Wendland, C., Lehmkuhl, G. Zerres, K. & Rudnik-Schöneborn, S. (2002). Psychopathology and familial stress – comparison of boys with Fragile X syndrome and Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43, 949-957.
- von Gontard, A. (2004a). *Enkopresis: Erscheinungsformen – Diagnostik – Therapie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag.
- von Gontard, A. (2004b). Psychologisch-psychiatrische Aspekte der Enuresis nocturna und der funktionellen Harninkontinenz. *Urologe*, 43, 787-794.
- von Gontard, A. & Hollmann, E. (2004). Comorbidity of functional urinary incontinence and enkopresis: Somatic and behavioural associations. *The Journal of Urology*, 171, 2644-2647.
- von Gontard, A. & Nevéus, T. (2006). *Management of Disorders of Bladder and Bowel Control in Childhood*. London: MacKeith Press.
- von Gontard, A. & Lehmkuhl, G. (2009). *Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Band 4, Enuresis (2., überarbeitete Auflage)*. Göttingen: Hogrefe.
- von Gontard, A., Heron, J. & Joinson, C. (2009). Factors associated with low and high voiding frequency in children with diurnal urinary incontinence. *British Journal of Urology International*, 105, 396-401.
- von Gontard, A. (2010). *Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Band 15, Enkopresis*. Göttingen: Hogrefe.
- von Gontard, A., Didden, R., Sinnema, M. & Curfs, L. (2010). Urinary incontinence in persons with Prader-Willi Syndrome. *British Journal of Urology International*, 106, 1758-1762.
- von Gontard, A. (2011). Elimination disorders: a critical comment on DSM-5 proposals. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20, 83-88.
- von Gontard, A., Baeyens, D., van Hoecke, E., Warzak, W. J. & Bachmann, C. (2011a). Psychological and Psychiatric Issues in Urinary and Fecal Incontinence. *Journal of Urology*, 185, 1432-1437.
- von Gontard, A., Moritz, A.M., Thome-Granz, S. & Freitag, C. (2011b). Association of attention deficit and elimination disorders at school entry – a population based study. *Journal of Urology*, 186, 2027-2032.
- von Wendt, L., Similä, S., Niskanen, P. & Järvelin, M.R. (1990). Development of bowel and bladder control in the mentally retarded. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32, 515-518.
- Voskuijl, W.P., van Ginkel, R., Benninga, M.A., Hart, G.A., Taminiu, J.A.J.M & Broeckxstaens, G.E. (2006). New insight into rectal function in pediatric defecation disorders: Disturbed rectal compliance is an essential mechanism in pediatric constipation. *Journal of Pediatrics*, 148, 62-67.

Whittington, J., Holland, A., Webb, T., Butler, J., Clarke, D. & Boer, H. (2004). Academic underachievement by people with Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 188-200.

World Health Organisation (WHO) (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders – diagnostic criteria for research*. Genf: WHO.

Yamazawa, K., Ogata, T. & Ferguson-Smith, A.C. (2010). Uniparental disomy and human disease: An overview. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C, 329-334.

Yang, P.-Y., Meng, N.-H. & Chou, E.C.-I. (2010). Voiding dysfunctions in children with mental retardation. *Neurourology and Urodynamics*, 29, 1272-1275.

Yeung, C.K., Sreedhar, B., Sihoe, J.D.Y., Sit, F.K.Y. & Lau, J. (2006). Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU International*, 97, 1069-1073.

Zink, S., Freitag, C.M. & von Gontard, A. (2008). Behavioral Comorbidity Differs in Subtypes of Enuresis and Urinary Incontinence. *The Journal of Urology*, 179, 295-298.