

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

**Ausscheidungsstörungen und psychische
Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit
Fragilem-X-Syndrom**

Dissertation

zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016



Vorgelegt von
Teresa Elisa Holländer; geb. Naumann
geboren am 04.02.1990 in Dudweiler

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	8
1. Einleitung	12
1.1 Das Fragile-X-Syndrom	12
1.1.1 Definition und Prävalenz	12
1.1.2 Geschichte	12
1.1.3 Genetik.....	13
1.1.4 Phänotypien	15
1.1.5 Therapie / Fördermöglichkeiten	16
1.2 Psychische Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Fragilem-X-Syndrom.....	17
1.2.1 Allgemeines	17
1.2.2 Externalisierende Störungen.....	18
1.2.2.1 Hyperkinetische Störungen.....	18
1.2.2.2 Störung des Sozialverhaltens.....	19
1.2.2.2.1. Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten	19
1.2.2.3 Ticstörungen	20
1.2.3 Internalisierende Störungen.....	20
1.2.3.1 Phobien (Spezifische und soziale).....	20
1.2.3.2 Emotionale Störung mit Trennungsangst im Kindesalter.....	21
1.2.3.3 Zwangsstörungen.....	21
1.2.4 Autistische Verhaltensweisen.....	22
1.3 Ausscheidungsstörungen	24
1.3.1 Einnässen	24
1.3.1.1 Nächtliches Einnässen (Enuresis nocturna).....	26
1.3.1.2 Tagformen (Funktionelle Harninkontinenz).....	31
1.3.2 Enkopresis	36
1.4 Ausscheidungsstörungen bei Patienten mit Fragilem-X- Syndrom	42
1.4.1 Stand der Forschung	42
1.5 Ziele und Fragestellungen (Hypothesen)	43
2. Methodik und Material	45
2.1 Stichprobe.....	45

2.2 Untersuchungsablauf	45
2.3 Untersuchungsmethoden und Instrumente	46
2.3.1 Untersuchungsmethoden zur Diagnostik von Ausscheidungsstörungen.....	46
2.3.1.1 Anamnesebogen.....	46
2.3.1.2 48h-Miktionsprotokoll.....	46
2.3.1.3 Enuresis-/ Enkopresisfragebogen	47
2.3.1.4 Ultraschall.....	48
2.3.1.5 Uroflowuntersuchung	48
2.3.2 Untersuchungsmethoden zur Diagnostik von psychischen Auffälligkeiten.....	49
2.3.2.1 CBCL.....	49
2.3.2.2 FSK.....	50
2.3.2.3 Kinder-DIPS	50
2.3.2.4 Intelligenztest: CPM/SPM.....	51
2.4 Statistische Auswertung	52
3. Ergebnisse	53
3.1 Allgemeine Daten.....	53
3.2 Ausscheidungsstörungen	56
3.3 Intelligenztestung	58
3.4 Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrische Diagnosen	59
3.5 Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten/psychiatrische Diagnosen	62
4. Diskussion	64
4.1 Allgemeines.....	64
4.2 Hypothese 1	66
4.3 Hypothese 2.....	68
4.4 Hypothese 3.....	69
4.5 Hypothese 4.....	72
4.6 Hypothese 5	74
4.7 Stärken und Schwächen der Studie	75
4.8 Fazit und Ausblick	76
5. Publikationen und Vorträge.....	77

6. Danksagung	78
7. Anhang	79
7.1 Anhang 1 (Anamnesebogen)	79
7.2 Anhang 2 (48h-Protokoll)	80
7.3 Anhang 3 (Elternfragebogen zu Ausscheidungsproblemen).....	81
7.4 Tabellenverzeichnis.....	84
8. Literaturverzeichnis	85

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
ADIS	Anxiety Disorders Interview Schedule
APA	American Psychological Association
CBCL	Child Behavior Checklist
CPM	Colored Progressive Matrices
DIPS	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen
DSD	Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EM	Elektromyographie
EN	Enuresis nocturna
FHI	Funktionelle Harninkontinenz
FRAX-Kinder	Kinder mit Fragilem-X-Syndrom
FSK	Fragebogen zur sozialen Kommunikation
FXS	Fragiles-X-Syndrom
FXTAS	Fragile-X-Prämutation-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
ICIQ	International Consultation on Incontinence Questionnaire
IQ	Intelligenzquotient
LUTS	Lower urinary tract symptoms
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
SPM	Standard Progressive Matrices
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
VABS	Vineland Adaptive Behavior Scales
ZNS	Zentrales Nervensystem

Zusammenfassung

Ausscheidungsstörungen gehören zu einer häufigen Problematik im Kindes- und Jugendalter. Kinder und Jugendliche mit dem Fragilen-X-Syndrom (FXS) sind häufiger von Ausscheidungsstörungen betroffen als gleichaltrige Kinder und Jugendliche ohne Fragiles-X-Syndrom. Gleichzeitig finden sich bei betroffenen Kindern und Jugendlichen vermehrt Intelligenzminderungen und Verhaltensauffälligkeiten.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, diese Störungsbilder und deren gegenseitigen Einfluss aufeinander bei Kindern und Jugendlichen mit Fragilem-X-Syndrom sowie einer Kontrollgruppe mit gesunden Kindern, zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, die neben anamnestischen Daten und Fragebogeninformationen objektive körperliche und urodynamische Daten in einer Stichprobe an Jungen mit Fragilem-X-Syndrom erhebt.

22 Kinder und Jugendliche mit Fragilem-X-Syndrom im Alter von vier bis 17 Jahren wurden über die Interessengemeinschaft „Fragiles-X-Syndrom e.V.“ rekrutiert. 22 altersentsprechende Kinder und Jugendliche ohne Fragiles-X-Syndrom meldeten sich über Zeitungsannoncen und wurden als Kontrollgruppe eingesetzt.

Den Teilnehmenden wurde vorab bereits ein Fragebogen zu Ausscheidungsstörungen, ein Fragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten (CBCL), ein 48h- Miktionsprotokoll sowie ein Anamnesebogen zur Erfassung der frühkindlichen Entwicklung zugeschickt.

Bezüglich der Verhaltensauffälligkeiten und der Intelligenzminderung wurde mit den Kindern/Jugendlichen ein eindimensionaler Intelligenztest (CPM oder SPM) durchgeführt und mit den Eltern ein klinisches Interview psychiatrischen Störungen(Kinder-DIPS) und ein Fragebogen zu autistischen Verhaltensweisen (FSK) erhoben.

Die Studie zeigt, dass Jungen mit Fragilem-X-Syndrom deutlich höhere Raten an Ausscheidungsstörungen und psychischen Auffälligkeiten aufweisen als gesunde Gleichaltrige in der Kontrollgruppe. 60% der in dieser Studie untersuchten FXS-Jungen sind von Ausscheidungsstörungen betroffen während es in der Kontrollgruppe nur 4,8% sind. Bezüglich der Subformen ist erkennbar, dass es sich beim nächtlichen Einnässen hauptsächlich um primäre Formen handelt, d.h. keiner der Jungen war zwischenzeitlich trocken und hat erneut begonnen einzunässen. In der Kontrollgruppe trat ausschließlich nächtliches Einnässen auf. Bei den einkotenden Kindern der Fragilen-X-Gruppe ist die begleitende Obstipation ein eher seltenes Phänomen.

Bei betroffenen Kindern mit niedrigeren Intelligenzquotienten (<70) finden sich nicht mehr Ausscheidungs- oder psychische Störungen, als bei Betroffenen mit höheren Intelligenzquotienten.

Psychische Störungen können bei der überwiegenden Mehrzahl der Jungen mit FXS festgestellt werden (90,9%) im Vergleich zu 4,5% in der Kontrollgruppe. Die häufigste diagnostizierte Störung ist ADHS (72,7%). In der CBCL gaben ca. 68% der Eltern Auffälligkeiten an. Fast 60% der Eltern gaben autistische Züge (angegeben im FSK-Fragebogen) bei ihren Kindern an.

Dies ist, wie bereits erwähnt, die erste Studie, die neben anamnestischen Daten und Fragebogeninformationen objektive körperliche und urodynamische Daten in einer Stichprobe an Jungen mit FXS erhebt. Die Untersuchung macht deutlich, dass Jungen mit Fragilem-X-Syndrom deutlich belasteter durch Ausscheidungsstörungen und auch psychische Auffälligkeiten sind als gesunde Gleichaltrige. Kinder mit geistiger Behinderung und FXS hatten nicht mehr Ausscheidungs- oder psychische Störungen als Kinder mit FXS ohne geistige Behinderung, was eher darauf hinweist, dass die Störungen mit dem Syndrom zusammenhängen, als nur durch die geistige Behinderung bedingt sind. Die Gruppe von Jungen mit FXS und Ausscheidungsstörungen zeigte in dieser Studie nicht mehr psychische Auffälligkeiten als die ohne Ausscheidungsstörungen. Ob Verhaltensauffälligkeiten und Ausscheidungsstörungen nun bei FXS unabhängig voneinander erhöht auftreten oder kausal in Zusammenhang stehen, kann auch in dieser Querschnittsstudie nicht beantwortet werden. Obwohl Kinder mit FXS deutlich eingeschränkter sind als normal entwickelte Kinder, gibt es dennoch gute Therapiemöglichkeiten für Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten. Dadurch können sowohl die psychische Befindlichkeit als auch die Lebensqualität der betroffenen Kinder und deren Bezugspersonen erheblich verbessert werden.

Abstract

Incontinence is a common problem in childhood and adolescence. Children and adolescents with FXS are more often affected by incontinence than children and adolescents without FXS at the same age. In addition, affected children and adolescents more often show intellectual disability and behavioral problems. The aim of this study is to investigate these disorders and their mutual influence on each other in children and adolescents with FXS and a control group of healthy children. This study is the first to assess objective physical and urodynamic data in addition to clinical history and questionnaire information in a sample of boys with FXS.

22 boys with FXS at the age of 4 to 17 were recruited through the German Fragile-X support group (Interessensgemeinschaft Fragiles-X e.V.) The control group of 22 boys without FXS was recruited through a newspaper advertisement. In advance, the participating families received a questionnaire on incontinence, a questionnaire on behavioral problems (CBCL), a 48 – micturition protocol and a medical history.

Intelligence was assessed by a one dimensional test (CPM or SPM). Psychiatric disorders were assessed with a standardized psychiatric interview (Kinder-DIPS). Autistic symptoms were measured by the SCQ (Social Communication Questionnaire). The study shows that boys with FXS have significantly higher rates of incontinence and mental health problems than the typically developing boys at the same age. Among the examined boys with FXS, 60% were affected by incontinence but only 4.8% of the control group. Regarding the subforms of incontinence, primary enuresis was the most common form. Constipation was a rather rare phenomenon among the FXS boys. Affected children with lower IQ (<70) did not have more incontinence or psychiatric disorders than those with higher IQ. The majority of boys with FXS had mental disorders (90.9%). In the control group only 4..5% were affected. The most common disorder was ADHD (72.7%). In the CBCL questionnaire, about 68% of the parents reported clinically relevant abnormalities. Almost 60% of the parents reported autistic symptoms in their children (according to the SCQ questionnaire).

In addition to history and questionnaire information, this is the first study to additionally collect objective physical and urodynamic data in a sample of boys with FXS. The study clearly shows that boys with FXS are significantly more often affected by incontinence and psychological problems than healthy boys at the same age. Children with intellectual disability and FXS did not have more incontinence or psychiatric disorders than children with FXS without intellectual disability which would suggest that the disorders are

likely to be more related with the syndrome itself than caused by the intellectual disability. The group of boys with FXS and incontinence did not have more mental disorders than those without incontinence. In the context of this research, a significant association between behavioral problems and incontinence could not be identified. Further studies would need to be conducted with a larger sample size. Although children with FXS are significantly more uncapacitated than children with typical development, there are effective treatment options for both incontinence and psychiatric disorders. This can lead to an improvement of the psychological well-being of boys with FXS and of the quality of life of affected children and their caregivers.

1. Einleitung

1.1 Das Fragile-X-Syndrom

1.1.1 Definition und Prävalenz

Das Fragile-X-Syndrom (FXS), auch bekannt als Martin-Bell-syndrom und Marker-X-Syndrom, ist eine erbliche Erkrankung, die bei den meist männlichen Betroffenen u.a. zu geistiger Behinderung führt. Die syndromale Erkrankung tritt mit einer Prävalenz von etwa 1:2500 Jungen⁶² auf und ist damit die häufigste erbliche Ursache⁶⁶ und nach der Trisomie 21 die zweithäufigste Ursache geistiger Behinderung überhaupt.²⁴ Der Name „Fragiles-X-Syndrom“ leitet sich von einer sogenannten „fragilen“ Stelle am X-Chromosom der Betroffenen ab, die in speziellen zytogenetischen Untersuchungen sichtbar wird.

1.1.2 Geschichte

Das FXS wurde 1943 durch James Purdon Martin und Julia Bell anhand von verschiedenen Stammbaumuntersuchungen erstmals beschrieben. Daher der synonym für das FXS verwendete Name „Martin-Bell-Syndrom“. Die erst beschriebenen Betroffenen waren ausschließlich männlich, weshalb man schon damals einen x-chromosomalen Erbgang vermutete. Phänotypisch zeigten sich typische Dysmorphiezeichen: großen Ohren, lange und schmale Gesichter, großes vorstehendes Kinn, große Hoden, sowie Sprachauffälligkeiten.¹²⁷ 1969 konnte Herbert Lubs an einer vierköpfigen Familie mit zwei betroffenen Männern und zwei nicht betroffenen Frauen mittels zytogenetischer Untersuchungen den x-chromosomalen Erbgang nachweisen. Lubs wies eine brüchige Stelle auf dem langen Arm des X-Chromosoms nach. Diese, vom regulären X-Chromosom abweichende Stelle, wurde Marker-X oder fragiles X benannt, weshalb teilweise auch heute noch im deutschsprachigen Raum vom Marker-X-Syndrom gesprochen wird.¹¹⁵ Ende der 70er Jahre fand Grant Sutherland zufällig heraus, dass der entsprechende Nachweis der fragilen Stelle auf dem X-Chromosom nur in einem folsäurefreien Kulturmedium nachvollziehbar ist.¹⁴² Im Jahre 1982 wies man bei den noch lebenden Familienangehörigen der von Martin und Bell 1943 untersuchten Familie das FXS nun auch auf genetischer Ebene nach.¹¹⁵ 1985 stellte Stephanie Sherman bei genaueren

Stammbaumuntersuchungen erstmals fest, dass die dem FXS zugrundeliegende Mutation in zwei Schritten erfolgen muss. Im ersten Schritt erfolgt zunächst eine Prämutation, die weitestgehend symptomfrei ist. Der zweite Schritt, die eigentliche Mutation, erfolgt nur bei der Übertragung von Frauen auf ihre Nachkommen. Als Sherman-Paradoxon oder auch Antizipation bezeichnet man den zunehmenden Schweregrad oder die frühere Manifestation einer genetisch bedingten Krankheit bei aufeinanderfolgenden Generationen. Dies tritt besonders bei Trinukleotiderkrankungen wie dem FXS auf.¹³³ Anfang der 90er Jahre konnte durch drei unabhängig voneinander erhobene Studien die fragile Stelle auf dem X-Chromosom genau lokalisiert und beschrieben werden.¹¹⁴ Im Bereich für das Fragile-X-Gen (FMR 1, Fragile X Mental Retardation Gen 1) wurde eine Trinukleotidverlängerung festgestellt, was den Antizipationseffekt der Erkrankung erklärt.¹¹⁴

1.1.3 Genetik

FXS wird durch instabile Expansion des Trinukleotids Cytosin-Guanin-Guanin (CGG) innerhalb der 5' Promotorregion (Xq27.3) im sogenannten FMR1-Gen (= Fragile X Mental Retardation Gen 1)¹⁵⁶ auf dem X-Chromosom verursacht. Wie oben bereits erwähnt zählt es damit zu den Trinukleotiderkrankungen, wie auch Chorea Huntington, die myotone Dystrophie, die Friedreich-Ataxie sowie die spinale und die bulbäre Lähmung.⁵⁹ Die klinische Ausprägung des FXS steht in direktem Zusammenhang mit der Anzahl der CGG-Wiederholungen. Man unterscheidet Voll- und Prämutation. Die Zahl der Basentriplets (CGG) pro Allel beträgt 6 bis 44 Wiederholungen, die in der Regel durch 2 AGG Triplets an Position 9/10 oder 19/20 unterbrochen werden. Beim FXS ist die Anzahl der Triplets vermehrt. 59 bis 200 Wiederholungen werden als Prämutation bezeichnet⁵⁹. Die Prämutation stellt eine Vorstufe der krankheitsverursachenden Vollmutation dar, die ab 200 oder mehr Wiederholungen gegeben ist. Das FMR1-Gen wird in Folge dieser Vermehrung nur noch wenig bis gar nicht mehr abgelesen und es findet folglich keine Synthese des FMR1-Proteins (FMRP) statt, was zum klinischen Bild des FXS führt.¹⁰¹

Bei der eben erwähnten Prämutation wird dieses Protein folglich nur in leicht verringerter Menge oder sogar in normaler Menge produziert, während die FMR1-mRNA gegenüber Gesunden erhöht ist.⁶⁶ Diesen pathologischen mRNA werden toxische Effekte zugeschrieben. Hier betroffene Jungen mit Vollmutation weisen charakteristische körperliche, kognitive und

psychologische Merkmale auf, wobei Personen mit einer Prämutation manche dieser Besonderheiten in einer geringeren Ausprägung zeigen können.⁶⁶

Die klinisch stark auffällige Vollmutation kann aufgrund des fehlenden zweiten X-Chromosoms nur bei Jungen auftreten. Bei Mädchen kommt es aufgrund des Vorkommens eines gesunden Allels auf dem zweiten X-Chromosom zwar zu einer Reduktion, allerdings nicht zu einem kompletten Verlust des FMR1-Proteins, was sich in einer mildereren Symptomatik im körperlichen, kognitiven und Verhaltensbereich niederschlägt.⁶⁶ Ausschlaggebend für die Ausprägung bei Mädchen ist zudem, welches der weiblichen X-Chromosomen in der Fetalzeit inaktiviert wird (Lyons-Effekt). Der Übergang von Prä- zur Vollmutation hängt von der Größe des mutierten Allels ab, das von der Mutter vererbt wird.⁶⁶ Zwei Störungen wurden bei den an sich symptomarmen, von einer Prämutation Betroffenen mit steigendem Lebensalter beobachtet: Einmal das FXTAS, von dem man vermutet, dass es auf einer Überproduktion toxischer m-RNA bei Transkription von oben genanntem Genlocus beruht.⁶¹ Zudem wurde bei Frauen mit einer Prämutation das Vorkommen von primärer Ovarialinsuffizienz beobachtet. Die Funktion des FMR1-Proteins ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Es wird in den meisten Geweben exprimiert, hauptsächlich aber im ZNS und in den Hoden.¹²⁸ Man konnte größere Mengen des Proteins in cholinergen Neuronen des Nucleus basalis Meynert und in Pyramidenzellen des Hippocampus finden.¹

Ein weiterer Zusammenhang wird zwischen dem FMR1-Protein und der synaptischen Plastizität vermutet.⁶⁶ Dieser Begriff beschreibt die aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung. Die Änderungen können sowohl durch Variation der Morphologie, als auch der Physiologie der Synapse verursacht werden. Synaptische Plastizität gilt als ein neurophysiologischer Mechanismus für Lernprozesse. Es wird ein Effekt des FMR-1 Proteins auf das Enzym „Metallo-Proteinase-9“ (MMP-9) angenommen.¹⁹

Auch der hemmende Neurotransmitter GABA spielt eine Rolle in der Pathogenese der Erkrankung.³⁸ Des Weiteren wird angenommen, dass der Verlust des FMR1-Proteins mit einer Hochregulierung der Signalübertragung durch mGluR-5-Rezeptoren einhergeht,⁷⁶ was sich auf komplexe Weise auch auf Lern- und Gedächtnisprozesse auswirkt.¹³

Die Repeatlänge des CGG-Repeats im FMR1-Gen kann man aus einer Blutprobe mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und Southern Blot feststellen. Besteht trotz negativer

Befunde ein Verdacht, kann mittels immunohistochemischer Diagnostik mit monoklonalen Antikörpern direkt die FMR-Proteinkonzentration gemessen werden.¹¹⁵

Für Feten mit erhöhtem Risiko kann pränatal entweder eine Amniozentese in der 16.-18. Schwangerschaftswoche oder eine Chorionzottenbiopsie in der 10.-12. SSW durchgeführt werden. Dieses erhöhte Risiko ist gegeben, wenn die Mutter eine bekannte Trägerin des Syndroms ist oder eine Familienanamnese mit FXS assoziierten Erkrankungen oder unklaren geistigen Behinderungen gegeben ist.⁶⁶ Die Sensitivität der Screeningdiagnostik beträgt fast 99%.

1.1.4 Phänotypen

Um die phänotypischen Ausprägungen des FXS zu beschreiben wird zwischen vier verschiedenen Phänotypen unterschieden. Jungen mit Prä- oder Vollmutation und Mädchen mit Prä- oder Vollmutation. Diese Symptome treten in sehr unterschiedlicher Stärke auf.

Auf die psychischen Auffälligkeiten sowie auch spezifisch auf Ausscheidungsstörungen wird in 1.2. gesondert eingegangen, während hier die somatischen Aspekte betrachtet werden.

Jungen mit einer Vollmutation zeigen als Leitsymptom eine Intelligenzminderung (durchschnittlicher IQ=50). In einer Studie von Hessel et al. aus dem Jahre 2009 wurde bei Jungen mit Vollmutation mittels des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK)¹⁴⁵ bei 84,8% ein Gesamt-IQ im Bereich von 40-55 (mittelgradige geistige Behinderung) festgestellt.⁷¹ 10,8% der Jungen lagen im Bereich von 55-70 (leichte geistige Behinderung), 3,8% im Bereich von 70-80 (Grenzbereich) und 0,6% im Bereich von 80-90 (niedriger Durchschnittsbereich).

Mittels der „Stanford-Binet Intelligence Scale“ konnten bei Patienten mit FXS geschlechterunabhängig Schwächen in den Bereichen mengenbezogene Fertigkeiten, Kurzzeitgedächtnis in Bezug auf Erinnern an visuell Gezeigtes (abstrakte Stimuli) festgestellt werden.⁵⁷ Bei den Jungen fanden sich Defizite im Bereich verbaler Bezeichnung und Verständnis, räumlicher Veranschaulichung und visuomotorischer Koordination.⁵⁷

Ab dem späten Kindes- bzw. Jugendalter zeigen sich typische Dysmorphiezeichen wie ein langes, schmales Gesicht, große Ohren und Macroorchidie (80%).^{60,66} Außerdem typisch ist eine Überstreckbarkeit der Gelenke, Plattfüße¹¹⁵, Muskelhypotonie, weiche Haut¹⁴⁸, ein hoher Gaumen, vorgewölbte Stirn, Makrozephalie und Myopie. Erkrankungen wie Sinusitis und Otitis media treten gehäuft auf.⁶⁰ Auch zerebrale Anfälle¹⁸ (bei ca. 20% der Betroffenen) und kardiale Probleme wie Mitralklappenprolaps und Aortenbogendilatation finden sich

vermehrt.⁹⁵ Bei weiblichen Betroffenen mit einer Vollmutation des FXS kommt es aus oben genannten Gründen zu einer milderer Ausprägung der physischen, kognitiven und psychischen Symptomatik. Es stehen bei Mädchen eher die psychischen Auffälligkeiten im Vordergrund, auf die in 1.2. eingegangen wird. Die meisten Menschen mit einer Prämutation weisen keine körperlichen Merkmale des FXS auf. Es stehen eher Verhaltensauffälligkeiten und psychische Probleme im Vordergrund. Frauen mit Prämutation zeigen bzgl. des psychologischen Profils ähnliche Defizite wie von der Vollmutation betroffene Männer, allerdings milder ausgeprägt.³⁵

Für beide Geschlechter mit Prämutation besteht die Gefahr in höherem Alter an dem FXTAS (Fragile-X-Prämutation-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom) zu erkranken. Beim FXTAS zeigen sich Symptome wie Intentionstremor, Ataxie, Gleichgewichtsprobleme, Demenz, Hirnatrophie (u. a. im Kleinhirnwurm) und Parkinsonismus.²⁷

Bei Frauen über 50 Jahren mit Prämutation wurde das Vorkommen der primären Ovarialinsuffizienz beobachtet. Dies betrifft allerdings nur Frauen mit Prä- nicht mit Vollmutation.¹³²

1.1.5 Therapie / Fördermöglichkeiten

Es existiert keine ursächliche Therapie mit der man das FXS ‚heilen‘ kann. In der unterstützenden Therapie wird nach eingehender kinderpsychiatrischer, pädiatrischer und neurologischer Untersuchung ein individuelles Förderprogramm erstellt, welches Verhaltenstherapie, Ergotherapie, Musiktherapie, Kunsttherapie und logopädische Betreuung u.a. einschließt, um die Kinder und Familien bestmöglich zu unterstützen.^{62,66}

Die medikamentöse Behandlung der Symptome des FXS beruht auf klinischen Erfahrungen. Es liegen noch wenig systematische Studien zur Thematik vor. Man unterscheidet die Psychopharmakotherapie zur Behandlung der Symptome des FXS, von experimentellen Studien, die gezielt pathogenetisch orientiert behandeln. 2011 wurde in einer Studie von Jaquemont et al. durch 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 FXS gefunden.⁷⁶

Ein Zusammenhang konnte aber inzwischen in einer Folgestudie von Tabolacci E. et al. wiederlegt werden.¹⁴⁴ Minocyclin, ein Antibiotikum der Tetracyclin-Gruppe, das die MMP-9-Aktivität inhibiert¹¹⁷, erbrachte eine Verbesserung bezüglich Verhaltens- und

Sprachproblematiken.¹⁵⁰ Im Zusammenhang mit der Häufigkeit von Verhaltensauffälligkeiten und insbesondere ADHS bei Kindern mit FXS ist auch Methylphenidat therapeutisch wirksam und indiziert.⁶³

1.2 Psychische Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Fragilem-X-Syndrom

1.2.1 Allgemeines

Psychiatrische Störungen sind generell weit verbreitet. In der Geschichte der Erforschung der geistigen Behinderung wurden die gehäuft auftretenden psychischen Auffälligkeiten früher als unmittelbarer Ausdruck einer geistigen Behinderung, also als Folge der Intelligenzminderung ausgelegt. Heute hat man sich von dieser Denkweise verabschiedet und differenziert zwischen der geistigen Behinderung an sich und psychischen Störungen. Die Prävalenzrate für psychische Störungen bei geistig behinderten Menschen ist gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht.^{2,3}

Der Phänotyp des FXS zeichnet sich durch typische psychische Auffälligkeiten aus. Eine Untergruppe - die Ausscheidungsstörungen - werden in 1.4. gesondert besprochen. Auch von psychischen Auffälligkeiten sind vollmutierte Jungen am stärksten betroffen. Bei den Prämutationen können sich aber ebenfalls Auffälligkeiten finden.

Die verschiedenen Störungen werden nach den Klassifikationsschemata der WHO definiert. Die vorliegende Arbeit orientiert sich an dieser Einteilung und unterscheidet zwischen externalisierenden und internalisierenden Störungen. Die psychische Präsentation des FXS ist eine Symptomgruppe, die sich grob in die bestehenden psychiatrischen Einteilungen für die generelle Bevölkerung unterteilen lässt.

Die am häufigsten beobachteten Störungen sind Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen und Angststörungen.¹⁴⁷ Aber auch aggressives sowie selbstverletzendes Verhalten wurde häufig beobachtet. Darüber hinaus sind autistische Symptome und Störungen typisch (s.u.). Affektive Störungen (zum Beispiel Depression) scheinen nicht typisch für FXS zu sein.^{9,58,59} Generell kommen Depressionen in Studien zu Menschen mit intellektueller Beeinträchtigung selten vor.³⁹ Der folgende Abschnitt zu psychischen Auffälligkeiten bei FXS konzentriert sich auf die in dieser Studie häufig beobachteten Störungsbilder.

1.2.2 Externalisierende Störungen

Externalisierende Störungen sind von außen wahrnehmbare Störungen. Hierzu gehören z.B. hyperkinetische und aggressive Verhaltensweisen. Sie wurden in der vorliegenden Arbeit durch die Befragung der Eltern mittels standardisierter Fragebögen bzw. Interviews, dem CBCL und Kinder-DIPS, abgefragt. In einer Studie von Equit et al. aus dem Jahre 2013 hatten Betroffene mit FXS im Alter von vier bis 18 Jahren für externalisierende Störungen im CBCL-Fragebogen, ausgefüllt durch die betreuenden Personen, einen mittleren T-Wert der knapp unter dem Cut-Off für grenzwertige Werte lag (58,8). D.h. sie lagen knapp im nicht auffälligen Bereich.⁵⁰ In einer Studie von von Gontard et al. von 2002 wiesen allerdings 67,3% auffällige CBCL-Scores für externalisierende Verhaltensauffälligkeiten¹⁶⁶ auf.

1.2.2.1 Hyperkinetische Störungen

Hyperkinetischen Störungen (F90) sind charakterisiert durch einen frühen Beginn, meist in den ersten fünf Lebensjahren, einen Mangel an Ausdauer bei Beschäftigungen, die kognitiven Einsatz verlangen, und eine Tendenz von einer Tätigkeit zu einer anderen zu wechseln, ohne etwas zu Ende zu bringen. Hinzu kommt eine desorganisierte, mangelhaft regulierte und überschießende Aktivität.¹⁸³ Es zeigt sich häufig eine Distanzstörung und ein Mangel an Zurückhaltung gegenüber Erwachsenen. Sekundäre Komplikationen sind dissoziales Verhalten und niedriges Selbstwertgefühl.¹⁸³ Man unterteilt wiederum in die einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0) und die Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1).¹⁸³ Nach DSM-5 wird die Störung als Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bezeichnet.

1985 untersuchten Largo et al. 13 Jungen mit FXS auf Verhaltensauffälligkeiten und fanden bereits damals ein gehäuftes Auftreten von ADHS.⁹³ Sechs Jahre später fand Bregman et al. bei 100% von 14 männlichen Betroffenen mit FXS unaufmerksame Verhaltensweisen und bei 93% impulsives und hyperaktives Verhalten.²³ 2000 untersuchten Backes et al. 49 Jungen mit FXS im Vergleich zu Kindern mit tuberöser Sklerose und fand auch über den Einsatz der hierbei verwendeten CBCL und Kinder-DIPS eine ADHS-Prävalenz von 74% bei den Jungen mit FXS⁹. Im Jahre 2013 zeigten sich bei Equit et al. bei der Untersuchung von 104 Menschen mit FXS im CBCL erhöhte Werte für Aufmerksamkeitsprobleme.⁵⁰

Chromik et al. veröffentlichten 2015 eine Arbeit in welcher der ungünstige Einfluss von ADHS auf das Sozialverhalten von Kindern mit FXS herausgearbeitet wird. Die Autoren

raten zur frühestmöglichen Diagnostik und Therapie.³² Therapeutisch sind kombinierte Verhaltenstherapie oder Elterntaining von Bedeutung.⁹⁰

1.2.2.2 Störung des Sozialverhaltens

Störungen des Sozialverhaltens (F91) sind durch ein wiederkehrendes und anhaltendes Muster dissozialen, aggressiven und aufsässigen Verhaltens charakterisiert. Das Verhalten übersteigt mit seinen gröbereren Verletzungen die altersentsprechenden sozialen Erwartungen. Es ist somit schwerwiegender als gewöhnlicher kindischer Unfug oder jugendliche Aufmüpfigkeit. Das Verhaltensmuster muss zur Diagnosestellung mindestens sechs Monate oder länger bestehen. Beispiele für Verhaltensweisen, welche die Diagnose „Störung des Sozialverhaltens“ begründen, umfassen ein extremes Maß an Streiten oder Tyrannisieren, Grausamkeit gegenüber anderen Menschen oder Tieren, erhebliche Destruktivität gegenüber Eigentum, Feuerlegen, Stehlen, häufiges Lügen, Schulschwänzen oder Weglaufen von zu Hause, ungewöhnlich häufige und schwere Wutausbrüche und Ungehorsam.¹⁸³ Jedes dieser Beispiele ist bei erheblicher Ausprägung ausreichend für die Diagnose, nicht aber nur isolierte dissoziale Handlungen.¹⁸³

1.2.2.2.1. Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten

Eine Untergruppe (F91.3) stellt die Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten dar. Diese Verhaltensstörung tritt häufig bei jüngeren Kindern auf und ist in erster Linie durch auffällig aufsässiges, ungehorsames Verhalten charakterisiert, ohne schwere Formen aggressiven oder dissozialen Verhaltens. Für diese Störung müssen die allgemeinen Kriterien für F91.1 erfüllt sein: deutlich übermütiges oder ungezogenes Verhalten allein reicht für die Diagnosestellung nicht aus.¹⁸³

Auch hier fanden Largo et al. bereits 1985 gehäuft aggressive Verhaltensweisen bei FXS.⁹³ Backes konnte dies mit einer Rate von 29% für oppositionelle Verhaltensweisen bestätigen.⁹ Auch Hessel et al. fanden in ihrer Arbeit aus 2008 vermehrt aggressive Verhaltensweisen bei Betroffenen mit FXS.⁷² 2013 bei Equit et al. zeigten sich im CBCL allerdings keine auffälligen CBCL-Werte für dissoziales und aggressives Verhalten.⁵⁰

1.2.2.3 Ticstörungen

Ein Tic ist eine unwillkürliche, rasche, wiederholte, nichtrhythmische Bewegung meist umschriebener Muskelgruppen oder eine Lautproduktion, die plötzlich einsetzt und keinem erkennbaren Zweck dient.¹⁸³ Gewöhnlich werden Tics als nicht willkürlich beeinflussbar erlebt. Sie können jedoch meist für gewisse Zeiträume unterdrückt werden. Belastungen können verstärkend wirken, während des Schlafens sind Tics nicht vorhanden. Häufige einfache motorische Tics sind Blinzeln, Kopfwerten, Schulterzucken und Grimassieren. Häufige einfache vokale Tics sind z.B. Räuspern, Bellen, Schnüffeln und Zischen. Komplexe Tics sind Sich-Selbst-Schlagen sowie Springen und Hüpfen. Komplexere vokale Tics sind die Wiederholung bestimmter Wörter und z.B. der Gebrauch sozial unangebrachter, oft obszöner Wörter (Koprolalie) und die Wiederholung eigener Laute oder Wörter (Palilalie).

Hierzu finden sich in einer Studie von Steinhausen et al. aus dem Jahre 2002 Beobachtungen über Summen oder Produzieren anderer Geräusche bei 63,3% und das Schnippen, Beklopfen und Drehen von Gegenständen bei 42,9% der Betroffenen mit FXS (n= 49).¹³⁹

1.2.3 Internalisierende Störungen

Im Gegensatz zu den externalisierenden Störungen wird die Symptomatik bei den internalisierenden Störungen nicht nach außen hin ausgetragen. 2002 wurden von Backes et al. bei Kindern mit FXS in 63,3 % auffällige Werte für internalisierende Störungen gefunden¹⁶⁶ und 2013 wurden von Equit et al. CBCL Werte im Grenzbereich festgestellt.⁵⁰

1.2.3.1 Phobien (Spezifische und soziale)

Bei Phobien allgemein handelt es sich um eine Gruppe von Störungen, bei der Angst überwiegend durch eindeutig definierte, eigentlich ungefährliche Situationen hervorgerufen wird. In der Folge werden diese Situationen vermieden oder mit Furcht ertragen.¹⁸³ Wir konzentrieren uns hier auf spezifische und soziale Phobien, da diese bei FXS vermehrt zu beobachten sind.

Spezifische Phobien sind auf eng umschriebene Situationen wie z.B. die Konfrontation mit bestimmten Tieren, großen Höhen, Donner, Dunkelheit, Fliegen, das Aufhalten in geschlossenen Räumen, das Urinieren oder Defäkieren auf öffentlichen Toiletten, den Genuss bestimmter Speisen, den Zahnarztbesuch oder auf den Anblick von Blut oder Verletzungen beschränkt.¹⁸³

Soziale Phobien zeigen sich durch Angst vor prüfender Betrachtung durch andere Menschen, die zu Vermeidung sozialer Situationen führt. Umfassendere soziale Phobien sind in der Regel mit niedrigem Selbstwertgefühl und Furcht vor Kritik verbunden. Sie können sich in Beschwerden wie Erröten, Hände zittern, Übelkeit oder Drang zum Wasserlassen äußern.¹⁸³

1988 bereits beschrieben Bregman et al. bei 29% der Kinder und Erwachsenen überängstliches Verhalten.²³ 2011 untersuchten Cordeiro et al. 58 Jungen / Männer und 39 Mädchen / Frauen mit FXS und diagnostizierten bei 58,3% soziale Phobien und bei 59,6% spezifische Phobien.

1.2.3.2 Emotionale Störung mit Trennungsangst im Kindesalter

Emotionale Störungen bezeichnen internalisierende Störungen des Kindes- und Jugendalter. Die Entwicklungsbezogenheit ist hierbei das diagnostische Schlüsselmerkmal.¹⁸³ Die Störung mit Trennungsangst soll nur dann diagnostiziert werden, wenn die Furcht vor Trennung den Kern der Angst darstellt und wenn eine solche Angst erstmals während der frühen Kindheit auftrat. Sie unterscheidet sich von normaler Trennungsangst durch eine unübliche Ausprägung, eine abnorme Dauer über die typische Altersstufe hinaus und durch deutliche Probleme in sozialen Funktionen.¹⁸³ Zu den diagnostischen Kriterien gehört die unrealistische und anhaltende Besorgnis, der Bezugsperson könne etwas zustoßen oder der/die Betroffene könne durch unglückliche Ereignisse von der Bezugsperson getrennt werden. Dies kann zu andauerndem Widerwillen oder Weigerung zur Schule/zum Kindergarten zu gehen, um bei der Bezugsperson oder zu Hause bleiben zu können, führen. Ebenso zu anhaltender Abneigung oder Weigerung ohne Beisein einer engen Bezugsperson oder weg von zu Hause schlafen zu gehen oder zu anhaltender, unangemessener Angst davor, allein oder ohne eine Hauptbezugsperson zu Hause zu sein. Häufig komme es zu die Trennung betreffenden Alpträumen oder das wiederholte Auftreten von somatischen Symptomen (Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen oder Kopfschmerzen) vor oder während der Trennung.

Im Jahre 2000 stellten Backes et al. bei 19% der teilnehmenden FXS-Kinder Trennungsängste fest.

1.2.3.3 Zwangsstörungen

Die Kennzeichen der Zwangsstörungen sind wiederkehrende Zwangsgedanken und Zwangshandlungen. Zwangsgedanken sind Ideen, Vorstellungen oder Impulse, die den

Patienten immer wieder stereotyp beschäftigen. Sie sind fast immer quälend, der Patient versucht häufig erfolglos Widerstand zu leisten. Die Gedanken werden als zur eigenen Person gehörig erlebt, selbst wenn sie als unwillkürlich und häufig abstoßend empfunden werden. Zwangshandlungen oder -rituale werden ständig wiederholt. Sie werden weder als angenehm empfunden, noch dienen sie dazu, an sich nützliche Aufgaben zu erfüllen. Der Patient erlebt sie oft als Vorbeugung gegen ein objektiv unwahrscheinliches Ereignis, das ihm Schaden bringen oder bei dem er selbst Unheil anrichten könnte. Im Allgemeinen wird dieses Verhalten als sinnlos und ineffektiv erlebt, es wird immer wieder versucht, dagegen anzugehen. Angst ist meist ständig vorhanden. Werden Zwangshandlungen unterdrückt, verstärkt sich die Angst deutlich.¹⁸³

Zum Vorkommen von Zwangsstörungen bei FXS finden sich derzeit keine Studien.

1.2.4 Autistische Verhaltensweisen

Autistische Störungen gehören zu den tiefgreifenden Entwicklungsstörungen. Diese sind durch folgende Merkmale gekennzeichnet: Beginn ausnahmslos im Kleinkindalter oder in der Kindheit; eine Entwicklungseinschränkung oder -verzögerung von Funktionen, die eng mit der biologischen Reifung des Zentralnervensystems verknüpft sind; stetiger Verlauf ohne Remissionen und Rezidive.¹⁸³

Die autistischen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen sind gekennzeichnet durch qualitative Abweichungen in den wechselseitigen sozialen Interaktionen und Kommunikationsmustern und durch ein eingeschränktes, stereotypes, sich wiederholendes Repertoire von Interessen und Aktivitäten. Diese qualitativen Auffälligkeiten sind in allen Situationen ein grundlegendes Funktionsmerkmal des betroffenen Kindes.¹⁸³ Nach neuen diagnostischen Standards (DSM-5) spricht man von Autismus-Spektrum-Störungen.⁵ Hier wird nicht mehr wie unter ICD-10 zwischen frühkindlichem Autismus, atypischem Autismus und Asperger-Syndrom unterschieden.

Die Verhaltensweisen bei FXS entsprechen am ehesten denen beim frühkindlichen Autismus, weshalb hier bei kleinen Kindern, bei denen die Dysmorphiezeichen noch nicht ausgeprägt sind, die Diagnose des FXS oft übersehen wird.⁹ Autismus und FXS können allerdings auch komorbid bei einer Person auftreten. Frühkindlicher Autismus manifestiert sich nach ICD-10 vor dem dritten Lebensjahr. Er ist gekennzeichnet durch ein charakteristisches Muster abnormer Funktionen in den folgenden psychopathologischen Bereichen: in der sozialen Interaktion, der Kommunikation und im eingeschränkten stereotyp repetitiven Verhalten.

Neben diesen spezifischen diagnostischen Merkmalen zeigten sich häufig eine Vielzahl unspezifischer Begleiterscheinungen, wie Phobien, Schlaf- und Essstörungen, Wutausbrüche und Autoaggressionen.¹⁸³

Bereits 1982 untersuchten Brown et al. autistische Patienten und stellten ein vermehrtes gleichzeitiges Auftreten von FXS fest.²⁵ 1986 ging diese Arbeitsgruppe dieser Beobachtung genauer nach und untersuchte 183 Patienten mit Autismus, von denen 24 (13,1%) am FXS litten.²⁶ In Zusammenschau mit anderen Studien konnte bei 614 untersuchten Patienten mit Autismus insgesamt eine Rate von 12,3% für das komorbide Auftreten von FXS festgestellt werden.²⁶

In einer Untersuchung von Largo et al. 1985 zeigten 9 von 13 untersuchten Betroffenen autistische Verhaltensweisen.⁹³ Auch in einer Studie von Wahlstrom et al. 1986 mit 122 frühkindlichen Autisten fiel auf, dass 13% von FXS betroffen waren.¹⁸¹ Hessler et al. beschrieben 2008 aggressives und stereotypes Verhalten im Rahmen autistischer Verhaltensweisen bei Betroffenen mit FXS.⁷² Steinhausen et al. untersuchten in einer Arbeit von 2002 38 Jungen und Mädchen im Alter von 4 bis 12 Jahren und beschrieben das Kauen oder das in den Mund Nehmen von Gegenständen oder Körperteilen, sich selbst schlagendes und beißendes Verhalten, Summen oder Produzieren von anderen Geräuschen, hyperaktives Verhalten und das Schnippen, Beklopfen und Drehen von Gegenständen als autistische Symptome. Weiterhin wurden das repetitive Verwenden von Wörtern und Sätzen, zusammenhangslose Gedanken, Schüchternheit, das häufige Ordnen von Objekten oder das Einhalten von Routineabläufen in einer strikten Weise beobachtet, was alles typisch autistischen Verhaltensweisen entspricht.¹³⁹ Auch Hall et al. (2010)⁶⁵ und Arron et al. (2012)⁶ beschrieben autistische Verhaltensweisen bei Betroffenen mit FXS.

Interessant ist auch eine neuere Studie von 2015 von von Gontard et al. die einen Zusammenhang zwischen autistischen Störungen generell mit anderen psychopathologischen Auffälligkeiten feststellten.¹⁷⁶ Für externalisierende Störungen zeigte sich eine Rate von 32,5% gegenüber 0% in der Kontrollgruppe und für internalisierende Störungen eine Rate von 67,5% gegenüber 9,3% in der Kontrollgruppe.¹⁷⁶

1.3 Ausscheidungsstörungen

1.3.1 Einnässen

Klassifikation und Definitionen

Nach den Klassifikationsschemata der ICD-10 und der DSM-5 wird „Einnässen“ als „Enuresis“ bezeichnet. Es wird als das unwillkürliche Einnässen ab einem Alter von 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen definiert.^{5,183}

Hierbei muss die Symptomatik nach DSM-5 drei konsekutive Monate Bestand haben und mit einer Mindesthäufigkeit von zweimal pro Woche auftreten. Nach ICD-10 muss sie bis zu zweimal pro Monat bei Kindern unter sieben Jahren oder einmal pro Monat bei Kindern älter als sieben Jahre auftreten.¹⁸³ Diese uneinheitlichen Häufigkeitsangaben sind eine der Schwierigkeiten der Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien.¹⁶⁰

Eine weitere Problematik stellt die Einschränkung bezüglich der psychiatrischen Komorbiditäten in der ICD-10-Klassifikation dar. Diese schließt die Diagnose „Enuresis“ aus, sobald andere psychische Erkrankungen vorliegen, obwohl das Einnässen häufig gleichzeitig mit anderen psychischen Erkrankungen auftritt und jede einzelne psychische Erkrankung einer spezifischen Therapie bedarf.¹⁶⁰

Weiterhin lässt sich die Enuresis bezüglich des längsten trockenen Intervalls in eine primäre und sekundäre Form unterteilen. Die primäre Enuresis bezeichnet das nächtliche Einnässen ohne ein vorangegangenes trockenes Intervall. Der sekundären Enuresis muss ein trockenes Intervall vorangegangen sein.¹⁷¹ Dieses Intervall sollte mindestens 6 Monate lang sein.⁷⁸ Bei kürzerer Trockenperiode wird die Enuresis somit auch als primär bezeichnet.¹⁷¹

In neueren Definitionsansätzen wird zwischen den Begriffen Enuresis und Harninkontinenz unterschieden.¹¹³

Enuresis wird hierbei als jedes Einnässen im Schlaf beschrieben und impliziert fast alle Formen des nächtlichen Einnässens.⁷

Demgegenüber impliziert der Begriff der Harninkontinenz - „jede Form von ungewolltem Harnabgang, der nicht durch normale Blasenentleerung zustande kommt“¹¹³ – das Einnässen am Tag, da das Einnässen tagsüber meist durch Blasenfunktionsstörungen bedingt ist.¹⁵⁹

Man unterscheidet nach Olbing et al. (1993) organische und funktionell-psychogene Formen der Harninkontinenz. Organische Ursachen, seien es strukturelle (Fehlbildungen und Fehlanlagen des Harntraktes), neurogene (Innervationsstörungen der Blase) oder allgemeinpädiatrische Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Harnwegsinfektionen)¹⁷¹ sind

meist nicht ursächlich für die Harninkontinenz. Folglich liegt in den meisten Fällen eine funktionelle Harninkontinenz vor.¹⁶⁰

Die funktionelle Harninkontinenz lässt sich in verschiedene Untergruppen einteilen (Dranginkontinenz, Harninkontinenz bei Miktionsaufschub, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination, Stressinkontinenz, Lachinkontinenz sowie die Detrusor-Unteraktivität).

Eine von Austin et al. (2014)⁷ überarbeitete Version des von der International Children's Contenance Society (ICCS) empfohlenen Systems zur Terminologie und Klassifizierung der Ausscheidungsstörungen bezeichnet die Enuresis als jegliches intermittierendes Einnässen während des Schlafes und ab einem Alter von 5 Jahren.

Man unterscheidet außerdem auch in dieser Definition verschiedene Subgruppen und zwar die primäre von der sekundären Enuresis, sowie die Enuresis ohne (= monosymptomatisch) von der Enuresis mit (= nicht monosymptomatisch) Blasenfunktionsstörungen.

Bei der nicht-monosymptomatischen Form liegen Störungen wie Dranginkontinenz, Harninkontinenz mit Miktionsaufschub, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination, unterbrochener Harnstrahl und Anderes vor.

Die Basisdiagnostik¹⁷¹, die man bei Enuresis durchführt, dient v.a. dem Ausschluss organischer Ursachen und der Diagnose der Inkontinenzform. Sie beinhaltet eine Anamnese, einen standardisierten Einnässfragebogen¹⁶⁶, eine orientierende körperliche Untersuchung, Ultraschalluntersuchung der Blase, einen Urinstatus und ein 48h-Miktionsprotokoll.

Bei allen Formen, insbesondere aber bei sekundärer Enuresis nocturna und nicht monosymptomatischer Enuresis nocturna¹³¹, werden außerdem sinnvollerweise¹⁸⁷ Screenings für psychopathologische Auffälligkeiten durchgeführt oder sogar eine komplette kinderpsychiatrische Diagnostik.

Diese Untersuchungsmethoden wurden auch in der hier vorliegenden Arbeit verwendet. Weitere diagnostische Möglichkeiten bei gegebener Indikation bieten die Uroflow-Diagnostik, die auch in der hier durchgeführten Studie einbezogen wurde, oder auch Röntgenuntersuchungen und Blasenspiegelung, die allerdings selten und nur bei Indikation notwendig sind.

1.3.1.1 Nächtliches Einnässen (Enuresis nocturna)

Die Definitionen und Klassifikationssysteme des nächtlichen Einnässens, im Folgenden als Enuresis nocturna (EN) bezeichnet, wurden im vorangehenden Einleitungsteil bereits ausführlich besprochen.

Epidemiologie

EN ist ein weit verbreitetes Krankheitsbild bei Kinder und Jugendlichen. Es existieren zahlreiche epidemiologische Studien, die sich allerdings aufgrund verschiedener zugrundeliegender Definitionen und unterschiedlichen Stichprobengrößen teilweise stark voneinander unterscheiden.

Eine zusammenfassende Übersichtstabelle findet sich bei Neveus und von Gontard et al. (2006).¹⁷⁴ In dieser Tabelle wird aus einer Studie von Hellstroem et al. aus dem Jahre 1990 eine Gesamtprävalenz von 9,5% für Kinder im Schuleintrittsalter angegeben.⁶⁹ In der zweiten aufgeführten Studie von Yeung et al. (2006) wird bei Kindern von 5 – 19 Jahren eine Häufigkeit von 3,1 % angegeben.¹⁸⁶ In dieser Studie wurden durch die Betrachtung von jüngeren und älteren Betroffenen diesbezügliche Unterschiede festgestellt. So nässten ältere Probanden zwar seltener ein, die Symptome waren allerdings bei älteren Enuretikern gravierender.¹⁸⁶

In einer weiteren Studie von Butler et al. (2005) wurde eine Prävalenz von 15,5% bei 7,5 Jahre alten Kindern für jegliches Einnässen ohne Frequenzabhängigkeit registriert.²⁹ Für eine Frequenz von mindesten 2mal pro Woche ergab sich nur eine Prävalenz von 2,6%.²⁹

Nach Daten von Sureshkumar et al. (2009) fand sich eine Prävalenz von 18,4% bei mindestens einem nächtlichen Einnässen pro Monat bei Kindern von im Alter von 7,3 Jahren¹⁴¹.

De Gennaro et al. (2010) fanden sogar eine Prävalenz von 30,8 % bei Kindern von 5 bis 18 Jahren.⁴² Hier wurde das Einnässen allerdings als „Einnässen während des Schlafens in kleinen Mengen“ definiert. Diese doch sehr breit gefasste Definition führte wohl zu der hohen Prävalenzzahl.

Zusammenfassend geben von Gontard und Neveus (2006) in ihrer Arbeit an, dass 10,3% der 7-jährigen nachts einnässen, 1-2% der Jugendlichen und 0,3-1,7% der Erwachsenen.¹⁷⁴ In

einer neueren Studie von von Gontard et al. aus 2011 wird für Schulanfänger eine Prävalenz von 9,1% angegeben.¹⁷³

Das Geschlechterverhältnis wird mit 1,5-2 : 1 (männlich : weiblich) angegeben¹⁷⁴, wobei in anderen Studien auffiel, dass bei einem Einnässen ohne Tagsymptomatik Jungen doppelt so häufig einnässen wie Mädchen, während bei zusätzlichen Einnässen tagsüber keine Unterschiede bei den Geschlechtern gefunden werden konnten.^{69,109}

Die primäre Enuresisform findet sich außerdem häufiger als die sekundäre Form und nachts wird 2 bis 3 mal häufiger eingenässt als tagsüber.¹⁷¹

Ätiologie

Die Enuresis nocturna ist vielgestaltiges Phänomen, bei dem sich auch in der Ursachenforschung ein heterogenes Bild verschiedener Entstehungstheorien zeigt. So gibt es z.B. einen genetischen Erklärungsansatz. Die Erkenntnisse beruhen sowohl auf molekulargenetischen, als auch v.a. auf empirischen Familienuntersuchungen, die Hinweise auf eine genetische Ätiologie geben, diese jedoch nicht beweisen können. Von Gontard et al. haben in einer Übersichtsarbeit aus 2001 verschiedene Studien zur genetischen Ätiologie der EN zusammengefasst.¹⁷⁷

Bei vielen Kindern mit Einnässproblematik finden sich weitere Betroffene in der Familie.^{11,170} Wenn ein Elternteil nächtlich einnässt, liegt das Risiko für das Kind ebenfalls nachts einzunässen bei 44%, nässen beide Elternteile nachts ein, so liegt das Risiko für das Kind bei 77%.¹¹

In einer Studie von Järvelin, M. R. et al. aus 1988 wurde das relative Risiko für das Auftreten von EN beim Kind mit 5 bis 7 angegeben, wenn ein Elternteil in seiner Kindheit von EN betroffen war. Waren beide Elternteile von EN betroffen, so steigt das relative Risiko für das Kind auf 11.⁷⁸

Weitere Hinweise auf genetische Ätiologie konnten in Zwillingsstudien beim Vergleich von eineiigen und zweieiigen Zwillingen gefunden werden.¹¹

Aus den molekulargenetischen Untersuchungen konnten in Kopplungsanalysen inzwischen mehrere Genorte auf den Chromosomen 4, 8, 12, 13 und 22 lokalisiert werden, die mit Enuresis nocturna in Zusammenhang stehen.⁴⁷

Auch der Ansatz, dass Enuresis nocturna mit einer funktionellen Unreife des ZNS in Verbindung steht ist bzgl. des FXS von Bedeutung.⁸⁶ So fanden sich im HAWIK III¹⁴⁶, einem

mehrdimensionalen Intelligenztest, niedrigere Intelligenzquotienten bei Kindern mit EN als bei nichtbetroffenen Kindern.⁷⁹ Es konnten motorische Entwicklungsdefizite⁵³, spätere Einschulung⁷⁸ und ein eingeschränktes Längenwachstum¹¹⁸ im Zusammenhang mit Enuresis nocturna beobachtet werden. Zudem zeigen sich unspezifische Befunde (z.B. feinneuropsychologische Koordinationsstörungen, auffällige Befunde bei evozierten Potentialen) bei Kindern mit nächtlichem Einnässen. Hirnregionen, die mit Funktionsstörungen beim nächtlichen Einnässen assoziiert sind, sind das pontine Miktionszentrum und der Locus coeruleus, die beide im Hirnstamm lokalisiert und funktionell miteinander verbunden sind. Es wird auf der einen Seite eine afferente Reifungsstörung angenommen, welche dazu führt, dass der Reiz der vollen Blase nicht wahrgenommen wird und somit das Erwecken erschwert wird. Dysfunktionen des Locus coeruleus sind verantwortlich für die erschwerte Erweckbarkeit, über die von vielen Eltern berichtet wird.¹⁸² Diese erschwerte Erweckbarkeit wurde auch in standardisierten Weckversuchen belegt.¹⁸⁴ Auf der anderen Seite wird eine efferente Reifungsstörung angenommen, sodass der Miktionsreflex während des Schlafes nicht unterdrückt werden kann.¹¹⁶ Vor allem in Kombination mit psychischen Komorbiditäten wie ADHS sind jedoch auch höhere Hirnregionen (Frontallappen etc.) beteiligt. Da Kinder, die an ADHS leiden, häufig auch nachts oder tagsüber einnässen, ist die Beteiligung höherer Hirnregionen beim Einnässen wahrscheinlich.

Endokrinologische Einflüsse sind eine weitere Komponente der Ätiologie der Enuresis nocturna.

Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit EN nachts eine vermehrte Urinproduktion (Polyurie), sowie eine Veränderung in der zirkadianen Rhythmik der ADH-Sekretion aufweisen.¹²⁵ Allerdings gibt es auch Kinder, die nachts von einer vermehrten Urinproduktion betroffen sind und trotzdem nicht einnässen. Somit konnte inzwischen diese Theorie als alleinige Begründung für die EN ausgeschlossen werden¹⁷¹ und wird vielmehr als weiterer Teilaspekt in der komplexen Ätiologie der EN gesehen.

Auch körperliche Begleiterkrankungen wie Diabetes, Nierenerkrankungen, urogenitale Malformationen¹⁰⁸, sowie adeno-tonsilläre Hypertrophie und damit zusammenhängendes Schnarchen¹⁴⁹ spielen in der Ätiologie der EN eine Rolle.

In einer neueren Studie aus dem Jahre 2013 von Kovacevic et al. konnte bei Kindern mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom, bei denen eine Tonsillektomie und / oder eine Adenektomie durchgeführt wurde, ein Rückgang der Enuresissymptome festgestellt werden.⁸⁸

Zusammenfassend handelt es sich bei der EN ätiologisch in erster Linie um eine genetisch bedingte Reifestörung des zentralen Nervensystems, die durch Umwelteinflüsse moduliert wird.¹⁷¹ Bei der primären EN wird der Einfluss von Umweltfaktoren im Vergleich zur sekundären als gering beschrieben.¹⁶⁵

Psychopathologische Aspekte

Kinder mit EN weisen mit 20–30% eine erhöhte Rate an klinisch relevanten Verhaltensauffälligkeiten auf.¹⁶⁷ Generell sieht man die Verhaltensauffälligkeiten sowohl als Auslöser der EN, wie auch als Folge derer. Sie konnten allerdings bei Rückfällen der EN als Mitauslöser festgestellt werden.¹⁶¹

V.a. für die sekundäre Form der EN und die nicht-monosymptomatische EN konnte man Zusammenhänge mit Verhaltensauffälligkeiten nachweisen.^{29 131,187} Aufmerksamkeitsdefizits- und Hyperaktivitätsstörungen sind hierbei die am häufigsten vorkommenden Störungen bei EN.^{79,161}

Kinder mit EN haben ein fast dreimal so hohes Risiko gleichzeitig an ADHS zu leiden als Kinder ohne EN.¹³⁴

Der Zusammenhang zwischen EN und externalisierenden Störungen, wie der ADHS und oppositionellem Trotzverhalten, konnte auch in weiteren Studien belegt werden. Allerdings konnte kein additiver Effekt der ADHS und dem oppositionellen Trotzverhalten nachgewiesen werden, der an sich prädisponierend für Ausscheidungsstörungen wäre.¹¹¹

Des Weiteren trat in einer Studie 2015 von von Gontard et al. bei 30% der untersuchten Kinder mit autistischen Störungen, gleichzeitig EN auf.¹⁷⁶ Bei 70% fanden sich hier zusätzliche externalisierende Störungen und bei 67,5% internalisierende Störungen.¹⁷⁶

Auch Eltern von Kindern mit EN weisen höhere Raten von psychischen Störungen auf.⁸¹

Therapeutisches Vorgehen

Wenn mehrere Ausscheidungsstörungen kombiniert vorliegen wird grundsätzlich erst das Einkoten, dann das Einnässen tagsüber und dann das Einnässen nachts behandelt.¹⁷¹

In der Behandlung der EN steht zuerst der Aufbau einer guten Beziehung zum Patienten, Psychoedukation, Motivationsaufbau und das Führen eines Einnässkalenders für vier Wochen im Mittelpunkt.¹³¹

Bei Versagen dieser unspezifischen Therapiemaßnahmen wird die apparative Verhaltenstherapie empfohlen.⁷⁴ Hierbei kann man ein sogenanntes „Klingelgerät“

einsetzen.¹³¹ Wichtig ist allerdings das konsequente Durchführen und die maximale Anwendungsdauer von sechzehn Wochen, insofern nicht vorher eine zweiwöchige „trockene“ Periode erreicht wird.⁴⁴

In 66% der Fälle führt die Klingeltherapie zur temporären Trockenheit, in 51% zu dauerhafter Trockenheit.⁷⁵

Bei Rückfällen (Einnässen zwei Mal pro Woche) kann die Klingeltherapie abermals eingesetzt werden.¹³¹ Bei Versagen der Klingeltherapie können Varianten wie das „Arousal-Training“^{154,155} (Toilettengang bei Alarm des Gerätes und danach Wiederanlegen, verbunden mit einer Belohnung) oder das „Dry-Bed-Training“^{8,56} (bestehend aus einer Intensivnacht mit stündlichem Wecken, einer siebentägigen Überwachungsphase mit Klingelgerät und einer anschließenden Routinephase ohne Klingelgeräte) zum Einsatz kommen.

Die medikamentöse Therapie der EN kommt nur als Mittel der zweiten Wahl in Betracht.¹⁷¹

Ein hierzu verwendetes Medikament ist Desmopressin. Es ist ein synthetisch hergestelltes Protein und strukturverwandt mit dem körpereigenen Peptidhormon Vasopressin (auch Antidiuretisches Hormon, ADH genannt). Es veranlasst in der Niere den Einbau von Wasserkanälen (Aquaporinen) in die Zellmembranen, welche Wassermoleküle passieren lassen. Dadurch wird der Harn entwässert / konzentriert und mehr Wasser im Körper zurückbehalten. Vor dem Schlafengehen verabreicht, kommt es zu einer verminderten nächtlichen Urinproduktion.¹⁵³ Unter Desmopressintherapie kann das Einnässen zwar kurzfristig in 50-85% der Fälle reduziert werden¹⁵³, allerdings finden sich hohe Rückfallraten verglichen mit der Klingeltherapie.⁹¹

Imipramin ist ein trizyklisches Antidepressivum, welches früher nicht nur bei Depressionen, sondern recht häufig auch zur Behandlung des Bettnässens bei Kindern eingesetzt wurde. Imipramin hat einen antidiuretischen Effekt, der sich positiv auf die EN auswirken kann.¹⁷¹

Allerdings wird es mittlerweile aufgrund von verschiedenen gravierenden und teils gefährlichen Nebenwirkungen und der hohen Rückfallgefahr nur noch sehr selten verordnet.⁷⁵

Wenn eine zu geringe Blasenkapazität das Bettnässen verursacht, bieten sich zur Therapie noch andere Medikamente an: Anticholinergika, wie beispielsweise Oxybutynin oder Propiverin. Der Einsatz dieser Mittel zielt darauf ab, die Kapazität der Blase zu erhöhen und so die Enuresis zu beseitigen.¹³¹

1.3.1.2 Tagformen (Funktionelle Harninkontinenz)

Definition

Der Begriff Enuresis diurna ist obsolet und sollte vermieden werden.¹⁶⁴ Der Großteil der Kinder, die tagsüber einnässen, weisen eine „funktionelle Harninkontinenz“ auf.¹⁵⁹ Deshalb wird im Folgenden auf diesen Begriff eingegangen.

Die funktionelle Harninkontinenz lässt sich in verschiedene Untergruppen einteilen: Dranginkontinenz, Inkontinenz bei Miktionsaufschub, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination, Stressinkontinenz, Lachinkontinenz, Detrusor-Unteraktivität, Obstruktion und vaginaler Reflux.¹¹⁰

Die idiopathische Dranginkontinenz¹⁷¹ (auch als überaktive Blase bezeichnet) wird durch eine meist angeborene Fehlfunktion des Blasenmuskels (Musculus detrusor vesicae) ausgelöst. Dieser kontrahiert spontan bereits wegen der Füllungsphase und so kommt es zu einem imperativen Harndrang mit ungewollter Urinausscheidung und einer geringeren Blasenkapazität. Die Betroffenen müssen von über sieben bis zu zwanzig Mal pro Tag auf Toilette und scheiden nur kleine Mengen Urin aus. Sehr typisch sind auch sogenannte Haltemanöver um die Urinausscheidung zu verhindern.¹⁷¹ Durch ständig feuchte Bekleidung kann es zu Harnwegsinfektionen und Entzündungen der Haut kommen.

Die Harninkontinenz bei Miktionsaufschub bezeichnet das Hinauszögern des Toilettengangs und damit verbundenes Einnässen tagsüber.¹⁷¹ Typisch sind hier ein seltener Toilettengang (unter fünf Mal am Tag) und auch hier Haltemanöver.¹⁷¹

Als Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (DSD) bezeichnet man eine neuromuskulär bedingte Harnblasenfunktionsstörung, die durch eine mangelnde Koordination der Blasenmuskulatur (Musculus detrusor vesicae) und dem äußerem Harnröhrensphinkter (Musculus sphincter urethrae externus) gekennzeichnet ist.

Anstelle einer Relaxation kommt es unter der Miktion zu einer reflektorischen spastischen Kontraktion des äußeren Sphinkters bei gleichzeitiger Kontraktion des Detrusormuskels. Der unzureichende Harnabfluss verursacht eine Restharnbildung mit konsekutivem Harnstau. Die Patienten müssen beim Urinieren pressen und der Harnstrahl ist unterbrochen. Komplikationen der Restharnbildung sind rezidivierende Harnwegsinfekte, das Auftreten von vesikoureteralen Reflux, der wiederum zu ascendierenden Infektionen und Druckatrophie des Nierenparenchyms führen kann.

Die Stressinkontinenz bezeichnet den unwillkürlichen Urinabgang kleiner Mengen bei erhöhtem intrabdominellen Druck. Sie ist eher bei Erwachsenen vorzufinden und beruht

häufig auf einer Schwäche des Beckenbodens.¹⁷¹ Die Lachinkontinenz bezeichnet die reflexartige Entleerung großer Urinmengen der gesamten Blase während des Lachens.¹⁷¹

Die unteraktive Blase bezeichnet in ihrem „Endstadium“ eine völlige dekompenzierte Blase mit dem Verlust der Kontraktionsfähigkeit. Dies kann eine Folge der Harninkontinenz mit Miktionsaufschub sein. Es zeigt sich eine schlaffe Blase mit einer geringen Miktionsfrequenz, im Anfangsstadium mit noch großen Miktionsmengen, später mit zunehmendem Restharn und schlussendlich mit einer Überlaufinkontinenz. Die Miktion erfolgt typischerweise mittels Bauchpressen und mit unterbrochenem Harnstrahl.¹⁷¹

Der vaginale Reflux (postmiktionelles Nachträufeln) bezeichnet die Ansammlung von Urin in der Vagina während der Miktion, der sich in den darauffolgenden 20 Minuten entleert. Häufig ist diese Störung ganze einfach durch eine falsche Haltung beim Urinieren oder anatomische Prädispositionen bedingt.

Epidemiologie

Im Vergleich zur oben bereits besprochenen EN tritt die funktionelle Harninkontinenz insgesamt zwei bis dreimal seltener auf.¹¹⁰ In vielen Studien werden die Unterformen der Tagformen des Einnässens nicht weiter unterschieden. Generell sind im Gegensatz zur EN von der funktionellen Harninkontinenz häufiger Mädchen betroffen (bis zu 1,5-mal mehr).⁶⁹

Für den Überbegriff „Einnässen tagsüber“ finden sich in unterschiedlichen Studien Prävalenzen von beispielsweise ca. 5% der 7-jährigen und unter 1% der Jugendlichen^{69,92} oder 6% der siebenjährigen Mädchen und 3,8% der siebenjährigen Jungen.⁶⁹

In einer anderen Studie wird für eine Kohorte von beinahe 11.000 Kindern im Alter von vier bis neun Jahren eine Prävalenz von 6,9% für Einnässen tagsüber angegeben.⁷⁰

Eine neuere britische Studie fand bei 13973 Kindern eine Prävalenz von 15,5% bei 4,5-jährigen und von 4,9% bei 9,5-jährigen Kindern.¹⁴³ Wie schon erwähnt unterscheiden die meisten Studien nicht zwischen den verschiedenen Untergruppen der funktionellen Harninkontinenz.

Die idiopathische Dranginkontinenz wird teilweise als die häufigste Form der Untergruppen angesehen.¹³¹ Es sind häufiger Mädchen von dieser betroffen¹⁷¹ und der Altersgipfel liegt bei sechs bis neun Jahren.¹¹³

Die Harninkontinenz bei Miktionsaufschub wird in einigen Studien als zweithäufigste Subgruppe angegeben.¹³¹ In anderen Arbeiten wird diese jedoch als häufigste Subgruppe¹⁷²

bzw. gleichhäufig wie die idiopathische Dranginkontinenz¹¹³ angegeben. Hier sind mehr Jungen als Mädchen betroffen.¹⁷²

Auf die anderen oben erwähnten, selteneren Untergruppen der funktionellen Harninkontinenz wird an dieser Stelle nicht weiter eingegangen.

Ätiologie

Die idiopathische Dranginkontinenz beruht auf einer Fehlfunktion des Blasenholmmuskels, dem *Musculus detrusor vesicae*.¹¹³ Woher diese Fehlfunktion rührt, ist nicht abschließend geklärt. Es gibt allerdings Hinweise auf eine genetische Komponente. So konnte in einer empirischen Familienuntersuchung von Betroffenen ein möglicher Genort auf Chromosom 17 identifiziert werden. Psychische Symptome werden bei dieser Form der funktionellen Harninkontinenz eher als Folge, denn als Ursache angesehen.¹¹³ Ganz im Gegensatz zur Harninkontinenz mit Miktionsaufschub, die als psychogen bedingtes Krankheitsbild angesehen wird¹¹³ und bei der die Betroffenen sehr häufig Verhaltensauffälligkeiten aufweisen.¹⁵⁸

Bei der DSD geht man von erlerntem Verhalten aus. Eine genetische Komponente konnte bisher nicht nachgewiesen werden.¹⁷¹

Bei der Lachinkontinenz ist die Ursache noch unklar, es wird aber von einer genetischen Komponente ausgegangen.³⁰

Psychopathologische Aspekte

Die Rate an psychischen Erkrankungen, sowohl externalisierender, als auch internalisierender Art ist bei Kindern mit funktioneller Harninkontinenz um 30% bis 40% erhöht.¹⁶⁷ Sie ist auch höher als bei Kindern mit EN.¹³¹ Vor allem bezüglich externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten können in der Literatur erhöhte Raten gefunden werden. So zeigten 2007 bei der Untersuchung einer Kohorte von Joinson et al., dass von 7,5-jährigen Kindern, die tagsüber einnässten, 24,8% Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsprobleme, 11,8% Verhaltensprobleme und 10,9% oppositionelle Verhaltensweise aufwiesen.⁸² In Bezug auf externalisierende Störungen beim Einnässen tagsüber konnten sowohl 2011¹⁷³ (n=1391) als auch 2015¹⁶⁸ erhöhte Raten an ADHS gefunden werden (von Gontard et al.)

Außerdem wurden in einer Studie aus 2015 von von Gontard et al. bei Kindern mit Tagformen des Einnässens erhöhte Prävalenzen für oppositionelles Verhalten gefunden.¹⁷⁵

Beschrieben sind auch Zusammenhänge mit autistischen Verhaltensweisen, zwar vor allem für die EN, aber auch für das Einnässen tagsüber.¹⁷⁶

Betrachtet man die verschiedenen Untergruppen der funktionellen Harninkontinenz, zeigen sich bei der idiopathischen Dranginkontinenz bei 29 bis 36% der betroffenen Kinder externalisierende oder internalisierende Störungsbilder.^{89,158,187} 43% der Kinder mit einer Dranginkontinenz zeigten klinisch relevante Probleme im internalisierenden Bereich.¹⁸⁷

Höchste Raten an externalisierenden Problemen und psychischen Auffälligkeiten im Generellen wies die Gruppe der Kinder mit Harninkontinenz mit Miktionsaufschub auf. In einem Vergleich aus dem Jahre 2009 von Kuhn et al. von Kindern mit idiopathischer Dranginkontinenz und Kindern mit Harninkontinenz mit Miktionsaufschub konnte gezeigt werden, dass Kinder mit beiden Formen dieses Einnässens generell mehr Verhaltensauffälligkeiten zeigten.⁸⁹ Außerdem wurde gezeigt, dass die Rate an Verhaltensauffälligkeiten insgesamt und besonders an externalisierenden Auffälligkeiten bei den Kindern mit Miktionsaufschub im Vergleich zu den Kindern mit idiopathischer Dranginkontinenz höher war.⁸⁹ Dies konnte im Jahre 2008 von Zink et al. bestätigt werden.¹⁸⁷ Außerdem konnte hier für das Einnässen am Tage im Vergleich zur EN mit 5% eine deutlich erhöhte Prävalenz für eine komorbide Enkopresis (45%) eruiert werden.¹⁸⁷

2009 untersuchten Natale et al. die Lebensqualität und das Selbstwertgefühl von 49 Kindern mit Drang- und Aufschubsymptomatik. Die Lebensqualität der Kinder war insgesamt vermindert, v.a. bei Kindern mit Aufschubsymptomatik. Das Selbstwertgefühl war nicht eingeschränkt.¹⁰⁷

Bei der DSD lassen sich zwei Gruppen von Betroffenen unterscheiden: Eine Gruppe psychiatrisch völlig unauffälliger Kinder und eine Gruppe mit einem besonderen Ausmaß an komorbiden psychischen Störungen.¹⁷¹

Therapeutisches Vorgehen

Beim Auftreten mehrerer Ausscheidungsstörungen wird das Einnässen tagsüber nach der Enkopresis, aber vor der EN behandelt.¹⁷¹ Nach Ausschluss organischer Ursachen müssen auch in der Therapie der funktionellen Harninkontinenz die verschiedenen Untergruppen getrennt betrachtet werden.

Idiopathische Dranginkontinenz

Grundlage der Therapie ist es, primär die Wahrnehmung der Kinder für ihren Harndrang zu schulen. Sie sollen bewusst auf ihren Harndrang achten und bei Drang auf Toilette gehen. Begleitend wird ein ‚Fähnchenplan‘ geführt.¹⁵⁷ Diese verhaltenstherapeutischen Maßnahmen führen in einem Drittel der Fälle zur Trockenheit.¹⁷¹

Eine weitere Option ist der zusätzliche Einsatz von programmierbaren Digitaluhren, die an den Toilettengang erinnern. Diese kombinierte Therapie führte in einer Studie bei 30% der therapierten Kinder mit Dranginkontinenz zur Trockenheit.⁶⁴

Bei Versagen der kognitiv-behavioralen Therapie muss bei ca. zwei Dritteln der Fälle zusätzlich medikamentös therapiert werden. Oxybutinin und Propiverin – zwei Anticholinergika – sind hier Mittel der Wahl.¹⁷¹ Eine weitere neue Alternative in der Behandlung stellt die TENS (Transkutane elektrische Nervenstimulation) dar. Es bezeichnet die Stimulation von afferenten Bahnen der unteren Extremität über verschiedenen Dermatomen über Oberflächen- bzw. Nadelektroden. Das Verfahren wird neben der Anwendung bei Blasendysfunktion auch in der Schmerztherapie eingesetzt. Für die TENS über dem S2/3 Dermatome konnten positive Effekte auf die Detrusorstabilität, den Harndrang und die Blasenkapazität festgestellt werden.⁶⁷

Harninkontinenz mit Miktionsaufschub

Auch hier kommen kognitiv-behaviorale und psychoedukative Methoden zum Einsatz. Die Kinder sollen die Anatomie und die Funktion ihrer Blase besser verstehen lernen und über eine gesunde Anzahl von Toilettengängen (7-mal pro Tag) und mögliche Folgen des ‚Anhaltens‘ aufgeklärt werden. In sogenannten ‚Schickplänen‘ wird die Miktionsfrequenz protokolliert. Wenn dies nicht ausreicht werden positive Verstärker zur Unterstützung eingesetzt.¹⁷¹

Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination

Hier ist die sogenannte Biofeedbacktherapie das Mittel der Wahl.¹⁷¹ Mittels Uroflow und oder EMG wird den Kindern eine Rückmeldung über die Anspannung ihres Beckenbodens gegeben und das bewusste Entspannen dessen geübt. Die Kinder bekommen zusätzlich ein Heimgerät zur Übung ohne Uroflow. Diese Methode führt bei ca. 80% der betroffenen Kinder zu einer Besserung der Symptomatik.⁴³

1.3.2 Enkopresis

Definition

Zur Definition der Enkopresis existieren verschiedene Klassifikationen. Nach den ICD-10-Kriterien wird die Enkopresis als „willkürliches oder unwillkürliches Absetzen von Stuhl an nicht dafür vorgesehenen Orten“ definiert.¹²⁴ Kriterien zur Definition als Enkopresis sind das Auftreten ab dem vierten Lebensjahr über mindestens sechs konsekutive Monate hinweg und mindestens einmal pro Monat.¹²⁴

Zur Diagnose müssen organische Ursachen wie z.B. Spina bifida oder Morbus Hirschsprung ausgeschlossen werden, da die Enkopresis nach ICD-10 den psychiatrischen Diagnosen zugeordnet wird. Die ICD-Einteilung unterscheidet Einkoten mit sehr flüssigen Faeces und Überlaufenkopresis mit Retention.¹²⁴

Für die Einteilung in primäre und sekundäre Enkopresis gibt es keine genaueren zeitlichen Vorgaben. Weitere Kriterien für die Definition der Enkopresis bietet die DSM-5-Klassifikation.⁵

Hier muss das Einkoten nur über drei konsekutive Monate hinweg auftreten. Alter und Häufigkeit sind wie nach ICD-10 definiert. Ausschlusskriterien nach DSM-5 sind Substanzmissbrauch (Laxantien) oder das Vorliegen einer medizinischen Grunderkrankung außer Obstipation. Die DSM-5-Klassifikation unterscheidet Enkopresis „mit Obstipation und Überlaufinkontinenz“ und „ohne Obstipation und Überlaufinkontinenz“.

Neben diesen zwei älteren Klassifikationsschemata wurde 1999 die Rome-II-Klassifikation entwickelt¹²⁰ und 2006, abermals überarbeitet, als Rome-III-Kriterien veröffentlicht.¹²¹

Die Altersdefinition ab 4 Jahren wird von der ICD-10- und DSM-5-Klassifikation übernommen. Der Begriff ‚Enkopresis‘ wird hier nicht mehr verwendet und durch den Begriff ‚Stuhlinkontinenz‘ ersetzt. Die Rome-III-Klassifikation unterscheidet drei Gruppen:¹²¹

1. Erbrechen und Aerophagie (H1)
2. funktionelle Bauchschmerzen (H2)
3. Obstipation und Inkontinenz (H3), mit den Unterformen:
 - funktionelle Obstipation: Zur Diagnose dieser sind 2 oder mehr der folgenden Kriterien notwendig¹²¹ :
 - Auftreten der Symptomatik über mindestens 2 Monate:
 - Stuhlgang in die Toilette ≤ 2 mal pro Woche
 - Einkoten mindestens einmal pro Woche
 - Schmerzhafter Defäkation und harter Stuhlgang

- Erweiterter Rektumdurchmesser durch große Stuhlmassen
- Großer Durchmesser des Stuhls
- nichtretentive Stuhlinkontinenz: Zur Diagnose dieser müssen alle folgende Kriterien erfüllt werden
 - Auftreten der Symptomatik über mindestens 2 Monaten
 - Absetzen von Stuhl an sozial unangebrachten Orten mindestens 1-mal pro Monat
 - Ausschluss von organischen Ursachen
 - Ausschluss von Stuhlretention (und somit der funktionellen Obstipation)

Die funktionelle Obstipation kann mit Einkoten (Enkopresis mit Obstipation¹⁶³) oder ohne Einkoten vorliegen. Die nichtretentive Stuhlinkontinenz entspricht der Enkopresis ohne Obstipation.¹⁶³

Weitere Formen der Enkopresis wie das Toilettenverweigerungssyndrom (Stuhl nur in die Windel, Urin in die Toilette), Toilettenphobie (Toilette wird für Stuhl und Urin vermieden) oder die Slow-Transit-Constipation¹⁶³ finden in die Rome-III-Kriterien keinen Einzug.

Zur Diagnostik der Enkopresis wird die Überprüfung auf komorbide psychische Störungen, eine initiale körperliche Untersuchung, ein Enkopresisfragebogen, Stuhlprotokolle, Ultraschall von Blase und Darm (Rektumdurchmesser) als Standarddiagnostik empfohlen.⁴⁴

Epidemiologie

Verschiedenste epidemiologische Studien zeigen, dass die Enkopresis eine häufige Problematik des Kindesalters ist, die allerdings auch bis ins Jugendalter Bestand haben kann.⁹⁴

Im Gegensatz zur EN bleibt bei der Enkopresis die Prävalenz ab dem Alter von 4 Jahren über das gesamte Schulalter mit 1-3% konstant^{15,94}, d.h. die Erkrankung verschwindet nicht ohne therapeutisches Eingreifen. In einer holländischen Studie aus dem Jahre 2005 von Van der Wal et al. wurde eine Gesamthäufigkeit von 3% bei Kindern im Alter von 5-6 Jahren, und von 1,6 für Kinder im Alter von 11 bis 12 Jahren angegeben.¹⁵² Hier, waren wie auch bereits in vorherigen Studien, Jungen häufiger betroffen als Mädchen.^{15,152}

Das Einkoten tritt fast ausschließlich tagsüber auf^{15,16} und bei nächtlichem Auftreten ist eine organische Ursache sehr wahrscheinlich.¹⁶³ In einer Studie aus 2006 von Van den Berg et al. wurden mehrere epidemiologische Studien zur Thematik zusammenfasst und für die funktionelle Obstipation eine Prävalenz von 8,9% gefunden.¹⁵¹ Somit ist die Obstipation häufiger als die Enkopresis.

Ätiologie

Wie die Enuresis zählt auch die Enkopresis zu den funktionellen Erkrankungen. Die weit verbreitete Ansicht, dass Enkopresis mit einer erzwungenen oder zu frühen Sauberkeitserziehung in Zusammenhang zu bringen ist, lässt sich wissenschaftlich nicht untermauern. Gerade bei Kindern mit Enkopresis fand in einschlägigen Studien die Sauberkeitserziehung seltener und auch später statt.¹⁶

Auch in der Ätiologie der Enkopresis ist die Unterscheidung in die Enkopresis mit Obstipation und ohne Obstipation sinnvoll. Während die Ätiologie der Enkopresis ohne Obstipation nicht geklärt ist¹⁶², finden sich zur Enkopresis mit Obstipation in der Literatur verschiedene Ansätze.

Besonders bei dieser Form der Enkopresis spielen genetische Faktoren eine erhebliche Rolle.¹⁶³ Dies konnte in empirischen Familienuntersuchungen mehrfach gezeigt werden.^{15,16,98} Väter betroffener Jungen zeigten hierbei häufiger auch eine Enkopresis als die Mütter.¹⁵ In einer Zwillingsstudie zu dieser Thematik aus dem Jahre 1971 von Bakwin et al. betrug die Konkordanzrate für eineiige Zwillinge 70%.¹²

Endokrinologische und metabolische Untersuchungen, z.B. zum Plasmaspiegel des pankreatischen Polypeptid und Motilin¹⁴⁰, oder dem Methangehalt der Atemluft bei obstipierten Kindern⁵⁵, zeigten Unterschiede zu Kindern ohne Enkopresis und Obstipation, jedoch konnte man nicht klären, ob dies als Ursache oder Folge der Enkopresis mit Obstipation angesehen werden kann.^{55,140} Zur Ursachenforschung der Enkopresis wurden auch zahlreiche manometrische Untersuchungen durchgeführt. Die Peristaltik von Dün- und Dickdarm geht selbstständig und autonom vonstatten und nur der Schließreflex des Afters kann willentlich mitunterstützt werden kann. Ein mehrfach nachgewiesener Befund bei betroffenen Kindern war eine unphysiologische, paradoxe Kontraktion des externen Sphinkter ani während der Defäkation.²² Die Vielzahl an festgestellten Druckveränderungen während des Defäktionsvorgangs konnten auch hier nicht sicher in Ursache und Folge der Enkopresis mit Obstipation eingeordnet werden.⁹⁹ Im Vergleich der rektalen Reizempfindlichkeit

unterschieden sich Kinder mit Enkopresis ohne Obstipation von Kindern mit Enkopresis mit Obstipation. Die obstipierten Kinder wiesen ein höheres rektales Fassungsvermögen auf und benötigen somit ein erhöhtes Stuhlvolumen zum Erreichen eines Stuhldranges.¹⁷⁹ So kommt es zur Überdehnung des Rektums und einer Verkürzung des Analkanals, was eine Prädisposition für Enkopresis darstellt.³³

Einen weiteren Ansatz stellten neurobiologische Untersuchungen dar. Das enterische Nervensystem steht eng mit dem ZNS in Verbindung (90% afferent, 10% efferent).¹⁶³ Letztlich sind auch hier beschriebene Zusammenhänge und Unterschiede, wie beispielsweise in einer Studie mit akustisch und visuell evozierten Potentialen aus dem Jahre 2011¹⁴ von Becker et al. nicht geklärt.¹⁶² Unspezifische EEG-Veränderungen kommen bei Kindern mit Enkopresis gehäuft vor.¹⁶³ Neben diesen recht vagen Erklärungsansätzen zur Ätiologie der Enkopresis gibt es lerntheoretische Ansätze, die die Entstehung von Enkopresis mit Obstipation zu erklären versuchen. Grundlage dieser Modelle ist, dass unabhängig von der Art des Auslösers (somatische Faktoren wie schmerzhafte Defäkation durch Fissuren oder unspezifische psychische Faktoren), der Stuhl beginnt einzudicken. Somit bilden sich feste Stuhlmassen im Kolon und die Peristaltik und Sensibilität lässt nach. Kolon und Rektum weiten sich im Verlauf aus (bis hin zum Megacolon). Es verbleiben harte Stuhlanteile im Kolon und frischer Stuhl tritt dazwischen aus.¹⁶² 1998 etablierte Cox ein 10-stufiges lerntheoretisches Modell, das die Faktoren zur Entstehung der Enkopresis mit Obstipation zusammenfasst:³⁷

Eine akute Obstipation wird ausgelöst durch Schmerzen, Nahrungsumstellung, intensives Toilettentraining, Medikamente, emotionale Traumata oder psychische Konflikte. Hieraus entwickelt sich eine schmerzhafte Defäkation mit Anspannung der Beckenbodenmuskeln, was zu einer paradoxen Kontraktion des externen Sphincter ani während der Defäkation führen kann, die beibehalten wird. Als Folge wird die Defäkation vermieden. Stuhl wird retiniert und sammelt sich im Rektum in Form von harten Stuhlmassen an. Es entwickelt sich eine chronische Obstipation mit Megacolon. Die Defäkation ist nur möglich durch höheren Druck und die Sensibilität des Rektums lässt nach. Das Kind kotet ein durch das Hinauszögern der Defäkation oder durch frischen Stuhl, der zwischen den Kotballen austritt. Das Einkoten löst Konflikte mit den Eltern aus sowie soziale Isolation und Stigmatisierung, was zu intrapsychischen Konflikten, emotionalen Störungen und Verhaltensstörungen führen kann.^{37,162}

Psychopathologische Aspekte

Psychische Auffälligkeiten kommen bei Kindern mit Enkopresis ca. 3 bis 5 mal häufiger vor als bei Kindern ohne Enkopresis.¹⁶² Unterschiede zwischen Kindern mit Obstipation und ohne Obstipation sind nicht zu finden.¹⁶ Bei einkotenden Kindern finden sich mit 30-50%¹⁶⁴ die höchste Rate an psychischen Komorbiditäten unter den Ausscheidungsstörungen.¹⁶²

Auch hier ist unklar, ob die psychischen Auffälligkeiten eher als Ursache oder als Folge der Enkopresis anzusehen sind.¹⁷ Es konnten Entwicklungsverzögerung, schwieriges Temperament beim Kind und mütterliche Depressionen und Ängste als prädisponierende Faktoren für Enkopresis identifiziert werden.⁸³

Wie auch bei den anderen Ausscheidungsstörungen unterscheidet man die psychischen Komorbiditäten in externalisierend und internalisierend. Es kommen beide Arten bei Enkopresis vor.¹⁶²

In einer Studie von Cox aus 2002 war das Selbstwertgefühl Betroffener nicht beeinträchtigt, aber es zeigten sich mehr internalisierende und externalisierende Symptome und mehr schulische Leistungsprobleme.³⁶

In einer neueren Studie von Joinson et al. (2006), konnte ein ähnlich heterogenes Muster von im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufigeren psychischen Auffälligkeiten einschließlich Trennungs- und generalisierten Ängsten, sozialen und spezifischen Phobien, Depressionen, ADHS und Störungen des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten, gefunden werden.⁸⁰ Psychische Störungen waren häufiger bei Kindern mit einer hohen Einkotfrequenz.⁸⁰ Neuste Studien von von Gontard et al. konnten abermals Zusammenhänge zwischen psychischen Komorbiditäten und Enkopresis zeigen. So z.B. Zusammenhänge zwischen externalisierenden Störungen wie ADHS und dem Einkoten.¹⁶⁸ In einer Arbeit aus dem Jahre 2014 von Equit et al. fanden sich Zusammenhänge zwischen ängstlichen und depressiven Symptomen und Enkopresis bei Kindern im Vorschulalter. Hier zeigten 20% der Kinder mit Enkopresis ängstliche oder depressive Symptome.⁴⁹

Des Weiteren sind Kinder mit Enkopresis vermehrt übergewichtig und zeigen ein auffälliges Essverhalten.¹⁸⁰

Interessant hinsichtlich der hier durchgeführten Studie ist auch der Zusammenhang von Enkopresis und geistiger Behinderung. Kinder und Jugendliche mit geistiger Behinderung koten häufiger ein.¹⁶² Deshalb gibt es auch speziell verhaltenstherapeutische Programme für geistig behinderte Kinder, die einkoten.¹³⁶ Je niedriger der IQ, desto häufiger zeigt sich eine Enkopresis.¹⁷⁸ 2006 hatten in einer englischen Studie von Joinson et al. 20,5% der häufig und

6,9% der selten einkotenden 7- jährigen Kinder eine geistige Behinderung - im Vergleich zu 2,9% der Kontrollen.⁸⁰ 20% der Kinder mit einem Fragilen-X-Syndrom koten ein.⁹ Ein Zusammenhang von Enkopresis mit sexuellem Missbrauch wird mehrfach beschrieben.⁴¹ Zusammenfassend ist es aufgrund der Häufigkeit und Heterogenität von psychischen Komorbiditäten und Enkopresis wichtig, alle begleitenden Störungen zu erfassen und zu therapieren.

Therapeutisches Vorgehen

Das Therapieregime mit der Behandlungsreihenfolge von Einkoten mit oder ohne Obstipation, Einnässen tagsüber und Einnässen nachts ist natürlich auch hier einzuhalten.¹⁶⁹

Auch in der Therapie der Enkopresis unterscheidet man die Form mit Obstipation und ohne. Der wichtigste Therapiebaustein bei beiden Formen ist allerdings verhaltenstherapeutisch in Form des Toilettentrainings. Zuvor werden Gespräche zur Information der Eltern und Motivationsstärkung mit dem Kind geführt. Lassen sich anamnestisch Ernährungsprobleme eruieren, empfiehlt sich eine Umstellung der Ernährungsgewohnheiten auf ballaststoffreichere Kost.⁴⁴ Das Toilettentraining beinhaltet den Toilettengang dreimal am Tag nach den Mahlzeiten. Dabei sollen sich die Kinder entspannen und mit Fußkontakt 5 bis 10 Minuten auf der Toilette sitzen. Es ist unerheblich, ob dabei jedes Mal Stuhlgang abgesetzt wird. Das Toilettentraining wird dokumentiert und positiv verstärkt.⁵⁴ Bei Vorliegen einer komorbiden psychischen Störung wird diese mittherapiert.

Ein weiterer, inzwischen aber nicht mehr verwendeter Therapieansatz ist die Biofeedbacktherapie. Mehrere Studien konnten inzwischen zeigen, dass Biofeedback nicht wirksam ist,^{96,97} bzw. sogar weniger wirksam als Verhaltenstherapie alleine.³⁷

Unterschiede der Formen mit und ohne Obstipation finden sich nun in der medikamentösen Begleitmedikation. Bei der Enkopresis mit Obstipation muss das Toilettentraining durch Laxantien ergänzt werden.¹⁶² Das Vorgehen ist folgendermaßen strukturiert:⁴⁴

Zunächst müssen die intraabdominellen Stuhlmassen entfernt werden, was als Desimpaktion bezeichnet wird. Dies kann rektal mit Klistieren (z.B. phosphathaltige Klistiere), per os oder oral mit Polyethylenglykol oder in schweren Fällen kinderchirurgisch oder mit hohen Einläufen geschehen. Danach erfolgt eine Erhaltungstherapie zur Verhinderung einer erneuten Akkumulation von Stuhl und zur Regulierung des Toilettenganges. Hier werden orale Laxantien (zusammen mit dem Toilettentraining) über 6 bis 24 Monate verabreicht. Das Mittel der Wahl ist hierfür Polyethylenglykol (PEG).¹⁶² 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 gruppodynamische Elemente vermittelt.⁵¹

1.4 Ausscheidungsstörungen bei Patienten mit Fragilem-X- Syndrom

1.4.1 Stand der Forschung

Es existieren bisher wenige Studien, die Daten zu dieser Thematik gesammelt haben.

In einer Studie aus dem Jahre 2013 von Equit et al. konnte bei 70,6% der Patienten mit FXS im Kindesalter mindestens eine Ausscheidungsstörung festgestellt werden, wobei in dieser Studie im Gegensatz zur hier vorliegenden Arbeit nicht ausschließlich Jungen mit Vollmutation eingeschlossen waren. Im Jugendalter ging die Prävalenz auf 42,5% zurück.⁵⁰ Die Rückläufigkeit der Symptome konnten auch in einer weiteren Studie aus dem Jahre 2011 von Gabis et al. gezeigt werden.⁵⁸ Diese bezieht sich allerdings nur auf Jungen mit Vollmutation. Sabaratnam et al. (2003) konnten in einem 10-jährigen Beobachtungszeitraum keine Rückläufigkeit der Inkontinenzproblematik bei Patienten mit FXS feststellen.¹²⁶

Auch zu den oben erklärten Unterformen der Ausscheidungsstörungen finden sich in der Literatur wenige Daten. In einer Studie von Backes et al. aus dem Jahre 2000, die ausschließlich Jungen mit Vollmutation betrachtet, hatten 27% eine funktionelle Enuresis.⁹ In einer weiteren Studie von Gabis et al. (2011) zu Jungen mit Vollmutation konnte eine Prävalenz von 40,9% für Enuresis ermittelt werden.⁵⁸ In der bereits weiter oben zitierten Studie von Equit et al. (2013) fand man für die Enuresis nocturna im Kindesalter eine Prävalenz von 48,5%.⁵⁰ Das Einnässen tagsüber war im Kindesalter wiederum bei FXS-Patienten mit insgesamt 47,1% signifikant häufiger vertreten.⁵⁰ Dies gilt auch für die Untergruppe, „Einnässen tagsüber kombiniert mit Einnässen nachts“ mit 13,2%.⁵⁰

Für die Enkopresis wurden in den gleichen Studien Prävalenzen von 20%⁹, 36,4%⁵⁸ und 28,9%⁵⁰ unter den FXS-Kindern angegeben. Jacquemont et al. fanden 2003 in einer Studie zu FXTAS bei über 50-jährigen Männern in 53% eine Harn- und in 30% eine Stuhlinkontinenz.⁷⁷ Gerade in Studien neuerer Zeit wird auf das gehäufte Auftreten von Ausscheidungsstörungen bei komorbiden psychischen Störungen eingegangen.

Erwähnenswert ist der Zusammenhang der erhöhten Prävalenz für Ausscheidungsstörungen mit der Intelligenzeinschränkung bei FXS. In der Literatur finden sich zahlreiche Belege für das vermehrte Auftreten von Ausscheidungsstörungen generell bei intelligenzgeminderten Patienten, weshalb das vermehrte Auftreten bei FXS nahe liegt.

Ein deutlicher Zusammenhang zwischen mentaler Retardierung und Blasen- sowie Stuhlkontrolle, konnte in einer Studie nachgewiesen werden. 38,1% der Kinder mit geistiger Behinderung (IQ<70) zeigten mindestens eine Ausscheidungsstörung.¹⁷⁸ Bei gleichaltrigen Kindern ohne Beeinträchtigung liegen diese Raten im Vergleich bei 10% für die EN¹⁷⁴, bei 2-3% für das Einnässen am Tage¹³¹ und für Enkopresis bei 1-3%.¹⁵

Auch in neueren Studien konnten vermehrt Blasenentleerungsstörungen und Harninkontinenz bei Kindern mit Intelligenzminderung gefunden werden, und zwar je niedriger der IQ, desto häufiger.¹⁸⁵ Es stellt sich die Frage, wie man diese intelligenzgeminderten Patienten sowie die FXS-Betroffenen therapeutisch unterstützen kann. Die Therapiegrundsätze entsprechen den oben besprochenen bei nicht intelligenzgeminderten Kindern. Allerdings kann die Verhaltenstherapie mit Klingelgeräten bei geistig behinderten Kindern, je nach Motivation, erst ab einem Entwicklungsalter von sechs bis sieben Jahren begonnen werden²⁸, wohingegen bei regelrecht entwickelten Kindern im Alter von fünf Jahren eine Therapie eingeleitet werden kann.¹⁵⁹

Die Therapie der Enkopresis kann auch bei Kindern mit geistiger Behinderung schon ab dem vierten Lebensjahr begonnen werden.¹⁶⁹ In der Universitätsklinik des Saarlandes wurde 2011 ein 6-jähriges Mädchen mit FXS und multiplen Ausscheidungsstörungen therapiert. Einkoten und Einnässen am Tage verschwand gänzlich, die Frequenz der Enuresis nocturna ging zurück und die Therapie war somit sehr erfolgreich.⁵² Weitere positive Effekte des Kontinenztrainings bei FXS konnten im Falle eines 9-jährigen Jungen¹⁰⁶ und eines 7-jährigen Jungen¹⁰² belegt werden. In diesen Fällen handelt es sich um Fallberichte. In Ermangelung an prospektiv-randomisierten Studien zu diesem Thema muss an dieser Stelle auf die vorhandene Literatur zum Thema zurückgegriffen werden.

1.5 Ziele und Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit baut auf die bereits mehrfach zitierte Studie von Equit et al. aus dem Jahre 2013 auf⁵⁰ und untersucht die Auftretenshäufigkeit von Ausscheidungsproblemen und

von Problemen des unteren Harntraktes sowie die psychischen Komorbiditäten und den IQ bei Kindern und Jugendlichen mit FXS im Vergleich zu gesunden (normalintelligenten) Kontrollkindern. Hierbei wurden die Informationen nicht mehr ausschließlich über Fragebögen erhoben, sondern die Familien der betroffenen FXS-Kinder / Jugendlichen wurden aufgesucht, um durch Interviews, Fragebögen und klinisch-apparative Untersuchungen objektive Daten zu erheben. Durch diese „aufsuchende Studie“ konnten subjektive Beurteilungsfehler durch die Eltern / Betreuer minimiert und objektive psychologische und physiologische Daten erhoben werden. Damit können auch exakte Diagnosen gestellt werden. Speziell sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

1. Kinder mit FXS haben im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Raten an Enuresis und / oder funktioneller Harninkontinenz und / oder Enkopresis (nach ICCS-Kriterien).
2. Die Häufigkeit von Ausscheidungsstörungen bei Kindern mit FXS steigt mit dem Schweregrad der intellektuellen Beeinträchtigung.
3. Kinder mit FXS haben im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Raten an psychischen Auffälligkeiten.
4. Kinder mit FXS und Ausscheidungsstörungen haben höhere Raten an psychischen Auffälligkeiten als Kinder mit FXS ohne Ausscheidungsstörungen.
5. Kinder mit FXS haben im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Raten an autistischen Symptomen und in der Subpopulation der FXS-Kinder finden sich autistische Symptome häufiger beim Vorliegen einer Ausscheidungsstörung

2. Methodik und Material

2.1 Stichprobe

Bei der vorliegenden prospektiven klinischen Studie wurde eine Gruppe von 22 Jungen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit der Vollmutation des Fragilen-X-Syndroms sowie eine nach Alter parallelisierte Kontrollgruppe von 22 normal entwickelten Jungen untersucht.

Die Teilnehmer mit einer Vollmutation des FXS wurden über die Interessengemeinschaft Fragiles-X e.V., sowie die genetische Beratungsstelle der Uniklinik Homburg rekrutiert. Nach der Bewilligung des Forschungsvorhabens durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes wurden die Vorsitzenden der Interessengemeinschaft angeschrieben. Diese informierten ihre Mitglieder, woraufhin sich interessierte Familien zur Teilnahme meldeten. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 22 Jungen in vergleichbarem Alter zusammen. Sie wurde über Zeitungsannoncen, Sportvereine, Flyer etc. rekrutiert. Die Untersuchungen fanden in der häuslichen Umgebung bzw. bei den Kontrollkindern wahlweise in der Uniklinik Homburg statt.

2.2 Untersuchungsablauf

Nach Kontaktaufnahme konnten sich 22 Familien in Südwestdeutschland finden, die an der Studie teilnehmen wollten. Diesen Familien wurden vorab bereits Unterlagen zugeschickt, mit der Bitte, diese auszufüllen und über zwei folgende Tage die Miktionsgänge und -mengen sowie die Trinkmenge des Kindes im 48h-Miktionsprotokoll zu erfassen. Die Instrumente umfassten:

- Anamnesebogen
- 48h-Miktionsprotokoll
- Elternfragebogen zu Ausscheidungsproblemen (bestehend aus 3 Fragebögen: dem ICIQ- CLUTS und zwei Fragebögen, die 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) zusammensetzen.^{161,169} Sie erfassen zudem den Lower-Urinary-Tract-Symptoms-Score (LUTS-Score)⁴²

- CBCL (Child Behavior Checklist, CBCL 4-18)

Die Untersucher in dieser Studie (beide Doktorandinnen der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes) vereinbarten Termine mit den Familien und besuchten sie im Jahre 2014 bei Ihnen zu Hause, um die weitergehenden Untersuchungen durchzuführen.

Vor Ort wurden folgende Punkte mit den Eltern abgehandelt:

- standardisiertes Interview bzgl. psychischer Störung (Kinder-DIPS(Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen))¹³⁰
- ein Fragebogen zur sozialen Kommunikation ihres Kindes (FSK)²¹

Mit den Kindern wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Ultraschall von Blase, Blasenwand und Rektumdurchmesser
- Uroflowuntersuchung mit Resturinbestimmung
- eindimensionaler Intelligenztest (Colored Progressive Matrices; (CPM) und Standard Progressive Matrices; (SPM))
- neurologisch-internistische Untersuchung, Erfassung von Größe und Gewicht.

2.3 Untersuchungsmethoden und Instrumente

2.3.1 Untersuchungsmethoden zur Diagnostik von Ausscheidungsstörungen

2.3.1.1 Anamnesebogen

Der vorab zugesandte Anamnesefragebogen umfasste Fragen zur Schwangerschaft, Geburt und frühkindlichen Entwicklung der Kinder sowie zur Medikamentenanamnese. In Anhang 1 findet sich ein Exemplar.

2.3.1.2 48h-Miktionsprotokoll

Das 48h-Miktionsprotokoll dient als Grundlage der Diagnostik der Ausscheidungsstörungen. Es werden die Häufigkeit der Toilettengänge, der Trinkmenge, der Urinmenge, sowie damit verbundene Auffälligkeiten notiert. Das Kind sollte nicht von den Eltern zur Toilette geschickt werden, sondern nur dann zur Toilette gehen, wenn es Harndrang verspürte. Die

Anfertigung des Miktionsprotokolls erfolgt möglichst an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, z.B. einem Wochenende. In Anhang 2 findet sich ein Exemplar.

2.3.1.3 Enuresis-/ Enkopresisfragebogen

Dieser Fragebogen setzt sich aus dem “International-Consultation-on-Incontinence-Questionnaire – Pediatric Lower Urinary Tract Symptom” (ICIQ-CLUTS)⁴², Fragen aus dem “Parental Questionnaire: Enuresis/Urinary Incontinence”¹⁶⁵ und dem “Encopresis Questionnaire – Screening Version“ zusammen.¹⁶³ Der Screening Fragebogen “ICIQ-CLUTS” wurde von dem “International Consultation on Incontinence Questionnaire Committee” entworfen, um Symptome des unteren Harntraktes zu ermitteln und einen sogenannten “LUTS –Score” zu berechnen. Dieser Fragebogen besteht aus 12 Items und liegt sowohl in einer Kinder- als auch Elternversion in verschiedenen Sprachen vor. Der Cronbachs α Wert, der die Reliabilität eines Testes widerspiegelt, wird in der von uns verwendeten Elternversion mit einem als akzeptabel angesehenen Wert von 0.690 angegeben.⁴² Der ICIQ-CLUTS-Fragebogens ist mit einer Sensitivität von 91% bzw. einer Spezifität von 73,5% sehr hoch sensitiv und hoch spezifisch. Testergebnisse ab einem Cut-off-Wert des LUTS-Scores von 13 Punkten werden als klinisch auffällig eingestuft. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete, zusammengesetzte Elternfragebogen erhebt zunächst allgemein anamnestisch Fragen zu den Kindern und ihrem sozialen Umfeld. Der Fragebogen besteht aus sieben Kategorien und insgesamt 41 Items mit untergeordneten Teilfragen. Er enthält Fragen zum Einnässen und zum Einkoten, wobei jeweils tagsüber bzw. nachts unterschieden wird. Hierbei werden Informationen zu Vorkommen, Häufigkeit, Beschaffenheit und Menge des Harns bzw. Kots abgefragt. Es wird zusätzlich auf die Fähigkeiten des Kindes im Alltag hinsichtlich selbstständigem Urinieren und Absetzen des Stuhlgangs in die Toilette, Gewohnheiten und Auffälligkeiten beim Toilettengang bzw. Stuhlverhalten und Ausscheidungsstörungen bei Familienangehörigen eingegangen. Im Zuge dessen wird explizit nach Rückfällen, Erweckbarkeit bei nächtlichem Einnässen, Harnwegsinfektionen, Ess-und Trinkverhalten gefragt. Die Fragen sind so konzipiert, dass die Eltern größtenteils jeweils eine Antwortmöglichkeit ankreuzen können. Die offenen Fragen, bei denen keine Antwortmöglichkeiten vorgegeben sind, werden bei der Auswertung kategorisiert. In Anhang 3 findet sich ein Exemplar zur besseren Anschaulichkeit.

2.3.1.4 Ultraschall

Zur weiteren Diagnostik der Ausscheidungsstörungen wurde bei den Kindern eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Es wurden Quer- und Längsschnittbilder der gefüllten Blase dokumentiert und diese im Füllungszustand ausgemessen. Des Weiteren wurde die Blasenwanddicke im Bereich der dorsalen Blasenwand im Längs- und Querschnitt beurteilt.¹⁵⁹ Eine Verdickung über 2,5mm spricht für eine Hypertrophie der Muskulatur und tritt bei allen dysfunktionellen Blasenentleerungsstörungen oder auch nach Harnwegsinfekten auf und ist reversibel.¹⁵⁹ Anschließend wurden die Kinder zur Toilette geschickt und die Blase abermals mit Ultraschall untersucht, um den Resturin zu bestimmen. Hierzu verwendet man zwei Messwerte D1&D2 (Länge und Breite in cm) aus dem Querschnittsbild der Blase und einen Wert aus dem Sagittalschnitt D3. Der Resturin berechnet sich dann nach der Formel: $\text{Volumen in ml} = 0,59 \times D1 \times D2 \times D3$.¹⁵⁹ Ab einem Resturin von über 5 ml geht man von einer inkompletten Entleerung der Blase aus. Ab 20 ml spricht man von auffälligem Restharn. Die Sonographie des Rektums kann Hinweise auf eine Obstipation geben und kann in der gleichen Untersuchung durchgeführt werden. In der hier vorliegenden Studie wurde das portable Ultraschallsystem Sonoace R3 eingesetzt, mit dem es möglich war vor Ort mit einem dazugehörenden Laptop die Untersuchung durchzuführen. Es wurde der 5 MHz Sector-Transducer mit einem voreingestellten Preset verwendet.

2.3.1.5 Uroflowuntersuchung

Die Uroflowmetrie ist ein diagnostisches, urodynamisches Verfahren zur Feststellung von Blasenentleerungsstörungen. Als wichtigsten Parameter erfasst sie die Harnmenge pro Zeiteinheit (s) während einer Miktion. Für die Durchführung der Uroflowmetrie muss die Blase des Patienten gut gefüllt sein. Sehr wichtig bei der Untersuchung speziell von Kindern, ist außerdem eine optimale Position während der Untersuchung, da ein falsches Sitzen und damit verbundene Anspannung oder auch Angst zu verfälschten Werten führen kann.⁷³ Der Harn wird in den Trichter des Untersuchungsgeräts entleert. Unter diesem Trichter befindet sich eine rotierende Scheibe, die abgebremst wird sobald der Urinstrahl sie trifft. Diese Verlangsamung kann dann numerisch und graphisch dargestellt werden¹⁵⁹. Die Untersuchung ist ab einem Miktionsvolumen von mindestens 50ml aussagekräftig. In der hier beschriebenen Studie wurde das Flow Point Elite Uroflow System eingesetzt. Dies ist ein tragbares Gerät, das in jedem Standard-WC verwendet werden kann. Die gemessenen Daten werden auf einer

dazugehörigen Fernbedienung gespeichert und können später über einen USB- Anschluss auf jeden Computer übertragen werden.

2.3.2 Untersuchungsmethoden zur Diagnostik von psychischen Auffälligkeiten

2.3.2.1 CBCL

Der Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/4-18)³¹ ist eine deutsche Fassung der Child Behavior Checklist von Achenbach und Edelbrock.² Der Fragebogen besteht aus 120 kurzen Items, mit denen das Urteil der Eltern über Kompetenzen, Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten sowie körperliche Beschwerden³¹ der Kinder innerhalb der letzten 6 Monate erfasst wird. Die Eltern können die abgefragten Items anhand einer dreistufigen Skala von 0 - nicht zutreffend bis 2 - häufig zutreffend abschätzen. Aus den beantworteten Fragen werden acht Syndromskalen gebildet (sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, ängstlich / depressiv, dissoziales Verhalten, aggressives Verhalten, soziale Probleme, schizoid / zwanghaft, Aufmerksamkeitsprobleme). Diese Skalenrohwerte werden in drei Gruppen zusammengefasst: Den internalisierenden Auffälligkeiten (sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden, ängstlich / depressiv), den externalisierenden Auffälligkeiten (dissoziales Verhalten, aggressives Verhalten) und den gemischten Auffälligkeiten, die weder den internalisierenden noch den externalisierenden Auffälligkeiten zugeordnet werden können (soziale Probleme, schizoid / zwanghaft, Aufmerksamkeitsprobleme). 33 der Items können keiner der Skalen zugeordnet werden und gehen mit den anderen Items in den Gesamtwert ein. Die Werte sind nach Geschlecht und Alter normiert. Bei den Syndromskalen liegen T-Werte über 70 im klinisch auffälligen Bereich, während T-Werte unter 67 als unauffällig einzustufen sind. Als Grenzwertbereich gelten T-Werte zwischen 67 und 70. Für die übergeordneten Skalen (internalisierend, externalisierend, Gesamtwert) wurde der cut-off für klinische Auffälligkeit bei einem T-Wert von 63 und zwischen den T-Werten 60 und 63 ein Grenzbereich definiert. Für die Syndromskalen gibt es geschlechtsspezifische Normen für Kinder von 4-11 Jahren und für Jugendliche von 12-18 Jahren. Für diese Normierung wurden die Werte der deutschen Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18) von Kindern und Jugendlichen in Deutschland verwendet.³¹ Bei einem Cut-Off Wert von größer 60 liegt die Sensitivität bei 83,6 % und die Spezifität bei 83,9%. Die Retestrelabilität wird mit $r=.89$ angegeben.¹²⁹ Es wird eine sehr zufriedenstellende externe Validität (=diskriminierende Validität:

Differenzierung zwischen psychisch auffälligen Kindern/ Erwachsenen und gesunden Kontrollen mittels CBCL) für CBCL^{2,129} angegeben.

2.3.2.2 FSK

Der FSK (Fragebogen zur Sozialen Kommunikation) ist die deutsche Fassung des Social Communication Questionnaire (SCQ)²⁰ und dient der orientierenden Identifikation von autistischen Symptomen bei Kindern. Er besteht aus 40 Ja-oder-Nein-Fragen, die auf Informationen über Körperbewegungen des Kindes, Umgang des Kindes mit Sprache und Gesten und damit verbunden stereotype Verhaltensweisen und die sozialen Interaktions- und Kommunikationsmuster des Kindes abzielen. Die Durchführung des Fragebogens dauert rund 10 Minuten und er ermittelt sowohl Informationen aus der Entwicklungsgeschichte der Kinder, als auch aktuelle Verhaltensmuster. Aus den vierzig Fragen wird bei Auswertung ein Summenwert je nach Kodierung gebildet. Bei dem Summenwert liegen differenzierte Cut-off-Werte (inkl. deren Sensitivität und Spezifität) für die Abgrenzung von Autismus und autistisches Spektrum und anderen psychischen Störungen sowie Normalität vor. Ein Wert von mehr als 15 gilt als klinisch relevant. Die Reliabilität des FSK wurde hinsichtlich der internen Konsistenz und der Retestrelabilität untersucht. Die interne Konsistenz wurde mit einem Cronbach's Alpha von .81 angegeben, die Retestrelabilität nach zwei Jahren liegt bei einem Wert von $r = .76$.²¹ Die Validität wird als moderat aber robust im Vergleich zu ADI- R bzw. ADOS angegeben.²¹

Zudem wird die Sensibilität mit 85% und die Spezifität mit 75% bei einem Grenzwert von 15 angegeben.⁸⁴

2.3.2.3 Kinder-DIPS

Das Kinder-DIPS¹⁰⁰ ist ein strukturiertes Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter und wurde in Anlehnung an die ADIS (Anxiety Disorders Interview Schedule)⁴⁵ entwickelt. Die deutsche Version wurde mehrfach erweitert und die Fragen umgruppiert, um einer Gesprächsstruktur näher zu kommen. Außerdem wurden Fragen, die nur für amerikanische Forschung relevant sind, eliminiert. Es gibt ein Interview zur direkten Befragung des Kindes / Jugendlichen und eine parallele Elternversion zur Befragung der Eltern (jede Version nimmt 60 Minuten in Anspruch). Es erfasst die für die Diagnosestellung nach DSM-IV⁴ oder ICD-10⁴⁶ auftretenden Symptome, die auslösenden und

modulierten Faktoren sowie die durch die Störungen bedingte Beeinträchtigung in verschiedenen Lebensbereichen. In beiden Versionen gibt es einen Interviewleitfaden in dem sich die Interviewfragen und Anweisungen an die Interviewer befinden. Das Interview besteht aus offenen und geschlossenen Fragen (Ja / Nein oder Zahlenwerte als Antwortmöglichkeit). Bei Bejahung aller Fragen zu einer Störung kann von einem Vorliegen dieser ausgegangen werden. Wenn Kriterien verneint werden, wird an eine andere Stelle / Störung weiterverwiesen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Elternversion des Kinder-DIPS durchgeführt. Für die Elternversion des Kinder-DIPS ergeben sich für die Retestreliabilität Werte größer 0.89 auf Ebene der Oberklassen, was eine befriedigende bis sehr gute Reliabilität darstellt.¹³⁰ Die Überprüfung der Validität erfolgte mittels Vergleich inhaltsnaher Items des deutschen CBCLs und es wurde insgesamt eine gute Validität (mit Einschränkungen bei Störungen des Sozialverhaltens) festgestellt.¹³⁰

2.3.2.4 Intelligenztest: CPM/SPM

Der Ravens Matrizen test ist ein Multiple-Choice-Intelligenztest und erfasst die sprachfreie intellektuelle Fähigkeit, besonders das Beobachtungsvermögen und das schlussfolgernde Denken der Testpersonen. So konnte er in dieser Studie gut eingesetzt werden, da er weder Lesen noch Schreiben voraussetzt. Er wurde 1936 von John C. Raven entwickelt.¹²²

Bei den Testaufgaben geht es darum, ein vorhandenes Muster zu verstehen und das darin fehlende Teil aus einer Reihe möglicher Teile richtig auszuwählen. Die Muster können in der Form einer 4x4-, 3x3- oder 2x2-Matrix angeordnet sein, was dem Test seinen Namen gibt und werden fortlaufend schwieriger. Der Test misst nach Aussage des Autors die zwei Hauptkomponenten der Intelligenz nach dem Intelligenzmodell von Spearman.¹³⁸ Es gibt drei verschiedene Formen des Tests, je nach Leistungsfähigkeit der zu Testenden:

- Standard Progressive Matrices (SPM): Diese Version ist die ursprüngliche Form des Tests und wurde 1938 erstmals veröffentlicht. Das Testheft beinhaltet fünf Abschnitte mit je 12 grafischen Testaufgaben (z. B. A1 bis A12). Die Aufgaben innerhalb eines Abschnittes werden immer schwieriger und alle Aufgaben sind in schwarzer Farbe auf weißem Hintergrund abgedruckt. In der hier vorliegenden Studie wurde diese Version bei den Probanden über sieben Jahre verwendet. Für die Reliabilität des SPM wurden mit den Methoden „split-half“-Verfahren und „Retest-Reliability“ Werte zwischen 0.72 und 0.91

erreicht.⁶⁸ Außerdem wird eine ausreichende konvergente Validität von .7 im Vergleich mit WISC-R bzw. WAIS angegeben.

- Colored Progressive Matrices (CPM): Diese Version wurde für jüngere Kinder, für ältere Menschen und für Menschen mit leichter oder schwerer Lernbehinderung entwickelt. Der Test enthält die Abschnitte A und B aus den Standard Progressive Matrices mit einem weiteren Satz von 12 Aufgaben. Hier sind fast alle Aufgaben auf farbigem Hintergrund dargestellt. Nur die letzten Aufgaben sind wie bei der SPM schwarz-weiß. Dieser Test wurde in der Studie bei Probanden bis einschließlich sieben Jahre benutzt. Für die Reliabilität des CPM wurden mit den Methoden „split-half“-Verfahren und „Retest-Reliability“ Werte zwischen 0.65 und 0.97 erreicht.¹²³ Die Validität wird mit 0,6-0,7 im Vergleich zum HAWIK angegeben.
- Advanced Progressive Matrices (APM): Diese Aufgaben sind für hochbegabte Erwachsene und Jugendliche geeignet und hatten daher in der hier vorliegenden Studie keine Verwendung.

In einigen Studien wurden bei Patienten mit Störungen aus dem Autismusspektrum verhältnismäßig höhere Testergebnisse bei Ravens Matrizen erreicht als bei anderen Patienten.⁴⁰

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem IBM SPSS Statistikprogramm Version 22 durchgeführt. Es wurden nichtparametrische Tests (χ^2 -tests, Fisher's Exact tests) für kategoriale Datenvariablen verwendet, bzw. parametrische Tests (Student t-tests) für intervallskalierte Datenvariablen. Im Falle nicht normalverteilter Intervalldaten wurde ein nichtparametrischer Test (Mann-Whitney U-test) eingesetzt. Ab einem p-Wert von <0.05 ging man von statistischer Signifikanz aus.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten

An der Untersuchung nahmen 22 Kinder und Jugendliche im Alter von 5 – 17 Jahren mit Fragilem-X-Syndrom teil. Die Voraussetzung für die Studienteilnahme war das Vorliegen einer Vollmutation und somit das männliche Geschlecht. Die Kontrollgruppe setzt sich aus 22 Jungen zusammen. Die Altersverteilung in den beiden Gruppen ist sehr homogen. (Tabelle 1)

	FXS	Kontrollgruppe	p
n	22	22	
Mittleres Alter (SD)	11,0 ± 3,8	11,1 ± 3,7	0,95
Altersrange	5-17	5-17	

Tabelle 1: Übersicht über Anzahl und Alter der Studienteilnehmer.

Unter p wird die 2- seitige Signifikanz des t- Tests für unabhängige Stichproben angegeben. Dies erfolgte nach Prüfung der Voraussetzungen für den t- Test: Normalverteilung der Grundgesamtheit, Intervallskalierung der abhängigen Variablen, Varianzhomogenität der Stichproben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests, die Prüfung der Varianzhomogenität erfolgte mithilfe des Levene-Tests der Varianzgleichheit. SD = Standard Deviation

Im Folgenden werden die Ergebnisse hypothesenorientiert aufgelistet, weshalb sie nicht streng chronologisch oder nach Methode aufgeteilt sind. In Tabelle 2 finden sich weitere allgemeine Informationen zu sozialen Hintergründen der Kinder mit FXS und der Kontrollgruppe. Die Kinder der FXS-Gruppe leben zum Großteil in ihrem Elternhaus, die Kinder der Kontrollgruppe sogar ausschließlich. Ausgefüllt wurde der Fragebogen in der Kontrollgruppe bis auf eine Ausnahme von der Mutter. Auch in der FXS-Gruppe füllte hauptsächlich die Mutter den Fragebogen aus. Die Kinder der Kontrollgruppe besuchen erwartungsgemäß, bis auf zwei Schüler der Waldorfschule, Regelschulen. Die Kinder der FXS- Gruppe hingegen besuchen hauptsächlich Förderschulen.

In der Kontrollgruppe wurden keine geistigen oder körperlichen Behinderungen angegeben. Alle Eltern der FXS-Kinder gaben eine geistige Behinderung an und in vier Fällen eine körperliche Behinderung.

		FXS (n=22)	Kontrollgruppe (n=22)
Fragebogen ausgefüllt von	- Mutter	14	21
	- Vater	1	1
	- Beide Eltern	5	-
	- Sonstige	2	-
Wohnform	- Eltern	20	22
	- Einrichtung	1	-
	- Sonstige	1	-
Schulform	- Regelschule	4	20
	- Förderschule	14	-
	- Schule für geistig Behinderte	2	-
	- Sonstige	-	2
Geistige Behinderung		22	0
Körperliche Behinderung		4	0

Tabelle 2: Übersicht über Familienumfeld, Schulform und Behinderungen der Studienteilnehmer.

In der vor Ort durchgeführten körperlichen Untersuchung wurden die Eltern nach Vorerkrankungen der Kinder befragt, die Kinder gemessen, gewogen und orientierend neurologisch untersucht.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung aufgelistet. Die mittlere BMI-Perzentile ist bei den FXS-Kindern signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Ein BMI über der 84. Perzentile und somit die Diagnose Übergewicht und/oder Adipositas war allerdings mit 27,3% bei den FXS-Kindern nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Körperliche Anomalien kamen nur in der FXS- Gruppe vor, ebenso wie ein erniedrigter Muskeltonus mit 18,2%. Krampfanfälle zeigten sich anamnestisch bei 8 von 22 Teilnehmern mit FXS und bei einem Teilnehmer der Kontrollgruppe. Auch Anomalien der Nieren und des Urogenitaltrakts zeigten sich nur in der FXS- Gruppe.

	FXS (n=22)	Kontrollgruppe (n =22)	p
Mittlere BMI- Perzentile (SD)	56,3 (33,27)	38,5 (30,72)	0,04993 ^a
Übergewicht/ Adipositas (BMI > 84. Perzentile) % (n)	27,3 (6/22)	9,1 (2/22)	0,24 ^b
Körperliche Anomalien in % (n)	95,5 (21/22)	-	
Hypotonie in % (n) (erniedrigter Muskeltonus)	18,2 (4/22)	-	
Krampfanfälle in % (n)	36,4 (8/22)	4,5 (1/22)	
Anomalien der Nieren und des Urogenitaltrakts in % (n)	31,2 (7/22)	-	
Zirkumzision in % (n)	4,5 (1/22)	-	
Doppelnieren in % (n)	-	4,5 (1/22)	

Tabelle 3: Übersicht über die Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen der Studienpopulation (Wiegen, Testen des Muskeltonus, anamnestiche Angaben).

Unter „p“ wird die 2-seitige Signifikanz für nicht parametrische Variablen mithilfe des exakten Fisher- Test^a bzw., aufgrund von Nichtvorliegen der Normalverteilung, mithilfe des Mann- Whitney- U- Test^b, angegeben.

3.2 Ausscheidungsstörungen

Aus den Screening Fragen zu Ausscheidungsstörungen des Enuresis/Enkopresisfragebogens ergeben sich die in Tabelle 3 aufgeführten Ergebnisse.

Inkontinenz, nicht genauer definiert, trat insgesamt bei Kindern mit FXS deutlich häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen den Teilnehmern mit FXS und der Kontrollgruppe sind mit p-Werten von <0.001 statistisch signifikant. Die Subtypen der Ausscheidungsstörungen wurden multiprofessionell im Konsens aus den Angaben aus Ultraschall, Uroflow und Miktionsprotokoll diagnostiziert. EN trat bei den Teilnehmern in der FXS –Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Bei den FXS-Kindern war die Mehrheit der EN primär nicht monosymptomatisch im Vergleich zur primär Monosymptomatischen. In der Kontrollgruppe erfüllte nur ein Kind die Kriterien für EN und zwar für eine primär monosymptomatische.

Die Tagformen des Einnässens und Enkopresis fanden sich in der Kontrollgruppe gar nicht, in der FXS-Gruppe zeigten sich bei 36,4% eine Tagform des Einnässens, davon bei 13,6% mit Drangsymptomatik, bei 4,5% mit Haltemanöver und bei den restlichen 18,2% nicht weiter spezifiziert. Auch die Enkopresis zeigte sich bei Kindern mit FXS häufiger als in der Kontrollgruppe. Verstopfungssymptomatik wurde von den, den Fragebogen ausfüllenden Personen nicht beschrieben. Der durchschnittliche LUTS-Score war in der FXS-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Bei den Fragen zu Auffälligkeiten beim Essen gaben bei 4 Kindern der FXS-Gruppe die betreuenden Personen ein stopfendes, hastiges Essverhalten ohne Sättigungsgefühl an.

		FXS (n=22)	Kontrollgruppe (n=22)	p
Inkontinenz, alle Formen in % (n)		59,1 (13/22)	4,8 (1/21)	<0,001
Enuresis Nocturna % (n)	- Alle Formen	45,5 (10/22)	4,5 (1/22)	0,002
	- Primär monosymptomatisch	9,1 (2/22)	4,5 (1/22)	
	- Primär nicht monosymptomatisch	36,4 (8/22)	-	
Tagformen Einnässen % (n)	- Alle Formen	36,4 (8/22)	0 (0/22)	0,004 ^b
	- Mit Drangsymptomatik	13,6 (3/22)	-	
	- Mit Haltemanöver	4,5 (1/22)	-	
	- Nicht weiter spezifiziert	18,2 (4/22)	-	
Enkopresis % (n)	- Alle Formen	31,8 (7/22)	0	0,009 ^b
	- Mit Verstopfungssymptomatik	-	-	
	- Ohne Retention	31,8 (7/22)	-	
LUTS- score	- Ø- LUTS- score	6,4 (4,47)	3,0 (1,85)	0,003
	- LUTS-score >13 % (n)	13,6 (3/22)	0 (0/22)	0,233 ^b
	- Drang	20,0(3/15)	0 (0/20)	0,070 ^b
	- Aufschub	0 (0/15)	0 (0/20)	-
	- Belastung	7,1 (1/14)	0 (0/20)	0,412 ^b

Tabelle 4: Übersicht über die Prävalenz von Ausscheidungsstörungen in der Studienpopulation und durchschnittlicher LUTS-Score (Ergebnisse der Auswertung des Enuresis / Enkopresis-Fragebogens).

Unter „p“ wird die 2-seitige Signifikanz für nicht parametrische Variablen mithilfe des Chi²-Test und des exakten Tests nach Fisher^b bzw. mithilfe des T-Testes für unabhängige Stichproben im Falle parametrischer Variablen, angegeben. Dies erfolgte nach Prüfung der Voraussetzungen für den T- Test: Normalverteilung der Grundgesamtheit, Intervallskalierung der abhängigen Variablen, Varianzhomogenität der Stichproben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests, die Prüfung der Varianzhomogenität erfolgte mithilfe des Levene-Tests der Varianzgleichheit.

3.3 Intelligenztestung

Tabelle 5 gibt eine vergleichende Übersicht über die Ergebnisse der Intelligenztestung der FXS- Gruppe und der Kontrollgruppe. Hier erreichten die Teilnehmer der FXS- Gruppe einen signifikant höheren Wert als die Teilnehmer der Kontrollgruppe. Insgesamt waren 59,1% der Kinder mit FXS intellektuell beeinträchtigt.

	FXS (n =22)	Kontroll- Gruppe (n=22)	p
Mittlerer IQ (SD); (Spanne)	70,9 (13,6); (58-108)	111,1 (12,3); (92-131)	<0,001
Geistige Behinderung % (IQ<70) (n)	59,1 (13/20)	-	

Tabelle 5: Ergebnisse des CPM/SPM Intelligenztest der Studienpopulation.

Unter p wird die 2- seitige Signifikanz des t- Tests für unabhängige Stichproben angegeben. Dies erfolgte nach Prüfung der Voraussetzungen für den t- Test wie unter Tabelle 1 angegeben.

Im Vergleich der kontinenten und inkontinenten Teilnehmer mit FXS wurde in der inkontinenten Gruppe ein etwas höherer mittlerer IQ- Wert ermittelt (Tabelle 6). Der Unterschied ist mit $p = 0.365$ nicht signifikant.

	Inkontinente FXS- Gruppe (n=13)	Kontinente FXS- Gruppe (n=9)	p^a
Mittlerer IQ (SD)	74,1 (9,51)	67,8 (16,75)	0,001

Tabelle 6: Vergleichende Ergebnisse der Jungen mit FXS und Ausscheidungsstörungen und der Jungen mit FXS, aber ohne Ausscheidungsstörungen: Ergebnisse des SPM/CPM Intelligenztests.

^a:Unter „p“ wird die 2-seitige asymptotische Signifikanz für nicht parametrische Variablen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben angegeben, da die Grundgesamtheit nicht normalverteilt ist.

3.4 Verhaltensauffälligkeiten und psychiatrische Diagnosen

Das Erfassen psychischer Auffälligkeiten erfolgte mittels der Durchführung des CBCL-Fragebogen und des Kinder-DIPS. Zunächst werden hier die vergleichenden Ergebnisse der Auswertung des CBCL betrachtet (Tabelle 7). Dieser, von den Eltern vorab ausgefüllte Fragebogen zum Screening psychologischer Symptome der Kinder, unterscheidet wie oben im Methodikteil schon erwähnt, internalisierende und externalisierende Auffälligkeiten. Der mittlere CBCL Gesamt T-Wert bei den Teilnehmern mit FXS liegt im grenzwertigen Bereich und ist signifikant höher als der mittlere Gesamt T-Wert der Kontrollgruppe, der im unauffälligen Bereich liegt. Der mittlere CBCL T-Wert externalisierender Störungen liegt sowohl bei den Teilnehmern mit FXS, als auch bei den Teilnehmern ohne FXS im unauffälligen Bereich. Trotzdem ist er in der FXS-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der mittlere CBCL T-Wert internalisierender Störungen ist bei den von FXS betroffenen Teilnehmern signifikant höher als in der Kontrollgruppe und liegt, im Gegensatz zum mittleren CBCL T-Wert internalisierender Störungen in der Kontrollgruppe, im auffälligen Bereich. Ein CBCL-Gesamtwert über der 90. Perzentile wurde mit 68% bei den Teilnehmern mit FXS signifikant häufiger angegeben als in der Kontrollgruppe. Ein Score über der 90. Perzentile für externalisierende Störungen ist im Gegensatz zu den internalisierenden Störungen in der FXS- Gruppe nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe.

	FXS (n=22)	Kontrollgruppe (n =22)	p^a
Mittlerer CBCL Gesamt T-Wert (SD)	61,6 (10,53)	46,6 (9,74)	<0,001
Mittlerer CBCL externalisierender T-Wert (SD)	57,2 (7,30)	46,7 (8,91)	<0,001
Mittlerer CBCL internalisierender T-Wert (SD)	68,0 (7,64)	46,7 (10,67)	<0,001 ^c
CBCL Gesamtwert über 90. Perzentile % (n)	68,2 (15/22)	4,5 (1/22)	<0,001
CBCL externalisierender Score über 90. Perzentile % (n)	9,1 (2/22)	-	0,488 ^b
CBCL internalisierender Score über 90. Perzentile % (n)	40,9 (9/22)	9,1 (2/22)	0,015

Tabelle 7: Auswertung der CBCL, T-Werte und Scores über 90- Perzentile in % im Vergleich Kinder und Jugendliche mit FXS und Kontrollgruppe.

^a: Unter „p“ wird die 2-seitige Signifikanz für nicht parametrische Variablen mithilfe des Chi-2- Test ,des exakten Tests nach Fisher^b und des Mann- Whitney- U-Test bei Nichtvorliegen der Normalverteilung^c bzw. mithilfe des T-Testes für unabhängige Stichproben im Falle parametrischer Variablen angegeben. Dies erfolgte nach Prüfung der Voraussetzungen für den T- Test: Normalverteilung der Grundgesamtheit, Intervallskalierung der abhängigen Variablen, Varianzhomogenität der Stichproben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests, die Prüfung der Varianzhomogenität erfolgte mithilfe des Levene-Tests der Varianzgleichheit.

Mithilfe des vor Ort mit den Eltern durchgeführten Kinder-DIPS konnten psychiatrische Diagnosen nach ICD-10 gestellt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Bei den Kindern mit FXS konnte in 90,9% eine psychiatrische Diagnose gestellt werden und somit signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe.

Aufgeschlüsselt in externalisierende und internalisierende Störungen ergeben sich in der FXS-Gruppe besonders hohe Werte für ADHS mit 72,7 %. In der Kontrollgruppe konnte bei keinem Teilnehmer ADHS diagnostiziert werden.

4,5% der FXS- Gruppe zeigten ein oppositionelles Trotzverhalten und 9,1 % Ticstörungen. In der Kontrollgruppe traten auch diese Diagnosen nicht auf.

Bei den internalisierenden Störungen waren die spezifischen Phobien sowohl in der FXS-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe führend. Trennungsängste, Zwangsstörungen und soziale Phobien konnte ebenfalls in der Kontrollgruppe gar nicht diagnostiziert werden. In der FXS- Gruppe hatten jeweils 2 Teilnehmer diese Störungen.

		FXS (n =22)	Kontroll- gruppe (n=22)	p
Psychiatrische Diagnosen in % (n)		90,9 (20/22)	4,5 (1/22)	<0,001
Externalisierende Störungen (%) (n)	- ADHS	72,7 (16/22)	-	
	- Oppositionelles Trotzverhalten	4,5 (1/22)	-	
	- Ticstörungen	9,1 (2/22)	-	
Internalisierende Störungen (%) (n)	- Spezifische Phobien	54,5 (12/22)	4,5 (1/22)	
	- Trennungsängste	9,1 (2/22)	-	
	- Zwangsstörungen	9,1 (2/22)	-	
	- Soziale Phobie	9,1 (2/22)	-	

Tabelle 8: Psychiatrische Diagnosen nach ICD-10 der Studienpopulation nach Auswertung des Kinder-DIPS.

Unter „p“ wird die 2-seitige Signifikanz für nicht parametrische Variablen mithilfe des Chi-2- Test bzw. mithilfe des T-Testes für unabhängige Stichproben im Falle parametrischer Variablen, angegeben.

3.5 Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten/psychiatrische Diagnosen

Vergleicht man die Ergebnisse des CBCL-Fragebogens der inkontinenten Kinder mit FXS mit denen der kontinenten Kinder mit FXS, zeigt sich in der inkontinenten Gruppe zwar ein höherer, jedoch nicht signifikant höherer CBCL Gesamt T-Wert, als in der kontinenten Gruppe. Ebenso verhält es sich mit den mittleren CBCL T-Werten internalisierender bzw. externalisierender Störungen. Auch das Ergebnis des Kinder-DIPS zeigte in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede, auch wenn in der inkontinenten Gruppe häufiger psychiatrische Diagnosen gestellt werden konnten als in der Kontrollgruppe.

	Inkontinente FXS- Gruppe (n=13)	Kontinente FXS- Gruppe (n=9)	p ^a
Mittlerer CBCL Gesamt T-Wert (SD)	70,5 (6,20)	64,4 (8,44)	0,741
Mittlerer CBCL externalisierender T-Wert (SD)	60,2 (6,63)	52,9 (6,23)	0,18
Mittlerer CBCL internalisierender T-Wert (SD)	62,2 (9,74)	60,7 (12,13)	0,068
Psychiatrische Diagnosen in % (n)	100,0 (13/13)	77,8 (7/9)	0,156 ^b

Tabelle 9: Vergleichende Ergebnisse der Jungen mit FXS und Ausscheidungsstörungen und der Jungen mit FXS, aber ohne Ausscheidungsstörungen: Ergebnisse CBCL, Ergebnisse Kinder-DIPS.

Unter „p“ wird die 2-seitige Signifikanz für nicht parametrische Variablen mithilfe des Chi-2- Test, des exakten Tests nach Fisher^b bzw. mithilfe des T-Testes für unabhängige Stichproben im Falle parametrischer Variablen, angegeben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests, die Prüfung der Varianzhomogenität erfolgte mithilfe des Levene-Tests der Varianzgleichheit.

3.6 Autistische Symptome und Ausscheidungsstörungen

Zum Screening von autistischen Verhaltensweisen wurde vor Ort mit den Eltern der FSK durchgeführt. Ein FSK-Score über 15% findet sich in der FXS-Gruppe mit 59,1% signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe. (siehe Tabelle 10) .

	FXS (n=22)	Kontrollgruppe (n=22)	p
FSK-Score > 15 in % (n)	59,1 (13/22)	-	<0,001

Tabelle 10: Ergebnisse des FSK- Fragebogens. Prozentsatz der Teilnehmer mit FSK - Score über 15 %.

Unter „p“ wird die 2-seitige asymptotische Signifikanz für nicht parametrische Variablen mithilfe des des Chi-2- Test , des exakten Tests nach Fisher angegeben.

Im Vergleich der inkontinenten Gruppe der Kinder mit FXS mit der kontinenten Gruppe der Kinder mit FXS zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Vorliegens eines FSK- Score > 15%.

	Inkontinente FXS-Gruppe (n=13)	Kontinente FXS- Gruppe (n=9)	p^a
FSK-Score > 15 in % (n)	62,5 (8/13)	55,6 (5/9)	1,00

Tabelle 11: Ergebnisse des FSK- Fragebogens. Vergleich der kontinenten und inkontinenten Gruppe mit FXS.

Unter „p“ wird die 2-seitige Signifikanz für nicht parametrische Variablen mithilfe des exakten Tests nach Fisher angegeben.

4. Diskussion

4.1 Allgemeines

Die vorliegende Studie ist die erste Studie, die neben anamnestischen Daten und Fragebogeninformationen zu Ausscheidungsstörungen objektive körperliche und urodynamische Daten bei Jungen mit FXS erhoben hat. Psychische Auffälligkeiten wurden in einer Zusammenschau aus einem von den Eltern ausgefüllten Fragebogen und einem vor Ort durchgeführten, diagnostischen Interview abgefragt.

Das Patientenkollektiv wurde über eine Interessensgemeinschaft (eingetragener Verein) gewonnen. Die ursprünglich geplanten Altersgrenzen für die Teilnahme lagen bei 5 bis 17 Jahren. Da es jedoch schwierig war, Teilnehmer für die Studie zu gewinnen und durch lange Anfahrtszeiten dies auch organisatorisch sehr aufwändig war, nahmen zusätzlich ein Junge von 4 Jahren und ein Junge kurz nach seinem 18. Geburtstag an der Studie teil um die Anzahl der untersuchten Patienten und somit die Aussagekraft zu erhöhen. In der Kontrollgruppe wurden altersentsprechende Jungen untersucht.

Die Kontrollgruppe wurde über Zeitungsannoncen, Sportvereine, Flyer etc. rekrutiert.

Ein weiteres Teilnahme Kriterium für beide Gruppen neben den Altersgrenzen war das männliche Geschlecht. Für die Studie sollten ausschließlich von einer Vollmutation des FXS männliche Betroffene rekrutiert werden, da aufgrund der Genetik mit Beteiligung des X-Chromosoms und des nur inkompletten Fehlens des FMR-1-Proteins, dem Genprodukt des FMR-1-Gens, bei den meisten vollmutierten Frauen eine deutlich mildere Symptomatik im Vergleich zu den Männern vorzufinden ist.⁵⁹ So konnte in dieser Studie eine sehr homogene Gruppe untersucht werden. Zudem waren männliche Betroffene über die Selbsthilfegruppe leichter zu rekrutieren, da sie und ihre Eltern durch die stärkere Symptomatik einen höheren Leidensdruck haben. Die Untersuchungen gestalteten sich aufgrund der kognitiven Einschränkung und der Verhaltensauffälligkeiten der Jungen mit Vollmutation häufig sehr schwierig. Diese Studie gibt somit Aufschluss über die untersuchten Auffälligkeiten bei Jungen mit einer Vollmutation im Vergleich zu Gleichaltrigen. Sie bildet jedoch nicht das gesamte Spektrum der Phänotypen des FXS (Mädchen mit Vollmutation, Jungen und Mädchen mit Prämutation) ab.

Über den vorab zugesendeten Enuresis/Enkopresis-Fragebogen konnten schon allgemeine Informationen zu den Lebensumständen der Teilnehmenden eruiert werden. Der Fragebogen

wurde bei beiden Gruppen bevorzugt von der Mutter ausgefüllt. In der FXS- Gruppe wohnten zwei Kinder bei ihren Großmüttern, weshalb diese den Fragebogen ausfüllten und mehr Elternpaare füllten den Bogen zusammen aus, als bei der Kontrollgruppe. Dies ist wahrscheinlich auf ein gesteigertes Interesse in der Gruppe der betroffenen Kinder zurückzuführen und auch auf größere Schwierigkeiten beim Ausfüllen. Ebendies zeigte sich auch bei unseren Besuchen vor Ort, bei denen aus den Reihen der Eltern der FXS Jungen vermehrt Fragen zu den vorab zugesandten Unterlagen gestellt wurden und Missverständnisse geklärt werden mussten. Während alle Kinder der Kontrollgruppe in ihrem Elternhaus lebten, wohnte ein Kind mit FXS bei seiner Großmutter und ein Kind in einer Einrichtung für geistig behinderte Kinder. Bei diesen Kindern lagen in beiden Fällen Schwierigkeiten mit der Betreuung durch die Mutter vor, was eventuell mit den bei Prämutation verbundenen Verhaltensauffälligkeiten auch bei Frauen³⁵ zurückzuführen ist. Nur 4 von 22 Kindern mit Fragilem-X-Syndrom besuchen eine Regelschule, was mit den geminderten IQ-Werten bei FXS zusammenhängt. Bei allen Kindern mit FXS wurde von den betreuenden Personen eine geistige Behinderung angegeben und bei 4 Kindern mit FXS wurde auch eine körperliche Behinderung angegeben, wobei hierzu häufig Fragen zur Beurteilung von körperlichen Auffälligkeiten als eigenständige körperliche Behinderungen oder als Teil der Diagnose „Fragiles-X-Syndrom“ gestellt wurden, die wir mit den Eltern besprachen.

Bei den Besuchen der von FXS betroffenen Kinder stachen rein äußerlich Auffälligkeiten im Vergleich zur Kontrollgruppe ins Auge. Bei einigen Jungen mit FXS fiel ein adipöser Ernährungszustand auf, während auch einige der Jungen mit FXS auffällig schlank und hochgewachsen waren. Die mittlere BMI-Perzentile in der FXS- Gruppe war tatsächlich signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Im Enuresis-/ Enkopresisfragebogen wurde von einigen Eltern der Kinder mit FXS ein stopfendes, schlingendes Essverhalten und fehlendes Sättigungsgefühl beschrieben. Es liegt nahe, dass der durchschnittlich höhere BMI-Wert mit beschriebenen Verhaltensweisen zusammenhängt. Nowicki fand 2007 in einer Studie 13 Fälle von Jungen mit FXS, die ein schlingendes bzw. stopfendes Essverhalten zeigten.¹¹² Diese Verhaltensweisen sind den typischen Verhaltensweisen eines anderen Syndroms - dem Prader-Willi-Syndrom - sehr ähnlich.¹¹²

4.2 Hypothese 1

- Kinder mit FXS haben im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Raten an Enuresis und/oder funktioneller Harninkontinenz und/ oder Enkopresis (nach ICCS-Kriterien).

Zur Untersuchung der Ausscheidungsstörungen wurden in dieser Studie Enuresis-/ Enkopresisfragebogen, 48h-Miktionsprotokoll, Uroflow- und Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Über den Fragebogen ließ sich die Prävalenz für Ausscheidungsstörungen sowie der LUTS-Score eruieren und die oben genannte Hypothese bestätigen.

Ausscheidungsstörungen insgesamt kommen bei Kindern mit FXS gehäuft vor.^{50,58} Dies konnte auch in dieser Studie mit 59,1% der FXS-Kinder bestätigt werden, wobei die Rate hier niedriger ist als in zuvor erhobenen Studien zur Thematik. Die Prävalenz könnte durch Selektionseffekte beeinflusst worden sein, da sich ja nur an der Thematik interessierte Familien zur Teilnahme bereit erklärten. Die teilnehmenden Familien wirkten sehr bemüht/ besorgt und hatten größtenteils schon einige Fördermaßnahmen oder sogar therapeutische Maßnahmen ergriffen, was die etwas geringere Prävalenz erklären könnte.

Bei Betrachtung der Subformen finden sich in der Literatur erhöhte Prävalenzen für EN mit Raten von 40,9%⁹ bzw. 48,5%⁵⁰. In dieser Studie wurde eine Rate von 45,5% im Vergleich zu 4,5% in der Kontrollgruppe erhoben, die also genau im zu erwartenden Bereich liegt und den Hauptanteil der Ausscheidungsstörungen ausmacht.

Die Ätiologie von EN ist im Wesentlichen auf Reifungsdefizite des ZNS zurückzuführen.¹⁶⁵ Intelligenzminderungen, wie sie auch beim FXS vorkommen, sind meist genetisch bedingt und beinhalten funktionelle Defizite des ZNS, was zu allgemeinen Verzögerungen bei der Entwicklung führt.¹⁰³ Im folgenden Abschnitt der Diskussion (4.3) wird auf diese Zusammenhänge zwischen Intelligenzminderung und Ausscheidungsstörungen gesondert eingegangen.

Bei den Fällen von EN in dieser Studie handelt es sich vornehmlich um die primäre Form der EN, d.h. keiner der betroffenen Jungen war zwischenzeitlich trocken und hat erneut begonnen einzunässen. Die 4,5% Prävalenz der EN in der Kontrollgruppe erklärt sich durch einen Jungen, bei dem eine Enuresis nocturna bereits bekannt ist und verhaltenstherapeutisch sowie medikamentös behandelt wird. Bei der EN handelt es sich um eine überwiegend genetische Störung, die durch Umweltfaktoren moduliert wird.¹⁶⁵ Bei der primären EN wird der Einfluss von Umweltfaktoren im Vergleich zur sekundären als gering beschrieben¹⁶⁵. Somit lässt sich

vermuten, dass bei Kindern und Jugendlichen mit FXS die Reifungsstörung des ZNS eine größere Rolle spielt als Umweltfaktoren.

Das Einnässen tagsüber (FHI) insgesamt zeigte sich in dieser Studie bei 8 von 22 FXS-Kindern (36,4%) und ist somit signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (0%). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten aus der Literatur. Equit et al. fanden bei Kindern von 4 bis 12 Jahren mit dem FXS eine Rate von 47,1% für Einnässen tagsüber.⁵⁰

Die Hälfte der von FHI betroffenen Kinder mit FXS trugen sowohl tagsüber, als auch nachts noch eine Windel und benutzten weder Toilette noch Töpfchen. In diesen Fällen konnte die FHI nicht weiter spezifiziert werden, da es den Eltern nicht möglich war das 48h-Miktionsprotokoll zu führen.

Drei der Kinder mit FHI zeigten eine Drangsymptomatik und eines Symptome des Miktionsaufschubs. Diese Fälle könnten evidenzbasiert durch Beratung, häufigere Miktionszahl (Miktions- und Trinkprotokolle) und mit Medikamenten behandelt werden. FHI mit Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (DSD) wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen. In Studien zu anderen Syndromen wie beispielsweise dem Angelman-Syndrom waren diese Symptome häufiger vorzufinden.¹¹⁹

Die Enkopresis konnte bei 7 von 22 Jungen diagnostiziert werden und war mit (31,8%) signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe (0%). Diese Rate deckt sich mit Werten aus anderen Studien.^{9,50} Bei Equit et al. konnte bei 41,2% der 4-12-jährigen mit FXS eine Enkopresis diagnostiziert werden.⁵⁰ Interessant ist, dass keines der von Enkopresis betroffenen FXS-Kindern gleichzeitig verstopft war, was darauf hindeutet, dass andere Genesefaktoren wie eine fehlende oder verzögerte Sauberkeitserziehung ursächlich sind. Für andere Syndrome wie das Williams-Syndrom (40%)¹⁰⁵ oder das Down-Syndrom (20-50%)¹⁰⁴ wurden deutlich höhere Raten für Verstopfung gefunden. In der Literatur gibt es nur wenige Berichte über Verstopfung bei FXS. In einer Studie aus dem Jahre 2013 über 166 Personen mit FXS (4-52 Jahre) berichteten die Eltern oder Betreuungspersonen in nur 6,6% über eine harte Stuhlkonsistenz, in nur 1,8% über Schmerzen beim Stuhlgang und nur in 0,6% über seltene Stuhlgänge (1-2 x / Woche).⁵⁰ Weiterhin findet sich ein Fallbericht der Universitätsklinik des Saarlandes über ein sechsjähriges Mädchen mit FXS das Symptome der Enkopresis und massive Verstopfung zeigte.⁵² In einem Review zu medizinischen Problemen bei FXS wurden weicher Stuhl und Durchfälle häufiger beschrieben als Verstopfung⁸⁵, was zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie passt. Enkopresis bei FXS ist folglich eher nicht als Folge einer Überlaufinkontinenz durch Obstipation zu sehen, sondern die Verspätung

in der Entwicklung einer Stuhlkontinenz bei FXS wird höchstwahrscheinlich mit einer generellen Entwicklungsverzögerung zu erklären sein.

Über den Fragebogen wurde außerdem der LUTS-Score eruiert. Die Ergebnisse zeigen eine Erhöhung des LUTS-Scores insgesamt, sowie ein gehäuftes Vorkommen von Drangsymptomen. Dies deckt sich mit den restlichen Untersuchungen zu Ausscheidungsstörungen dieser Studie.

4.3 Hypothese 2

- Die Häufigkeit von Ausscheidungsstörungen bei Kindern mit FXS steigt mit dem Schweregrad der intellektuellen Beeinträchtigung

Der Zusammenhang zwischen intellektueller Beeinträchtigung und Ausscheidungsstörungen ist gemeinhin bekannt. Intellektuelle Beeinträchtigung ist in den meisten Fällen genetisch bedingt und führt durch funktionelle Defizite des ZNS zu allgemeinen Verzögerungen bei der Entwicklung. Jungen mit FXS hatten in der vorliegenden Studie, wie die Ergebnisse der Intelligenztestung, der körperlichen Untersuchung, sowie anamnestische Angaben zeigen, neben einer verzögerten motorischen und sprachlichen Entwicklung, Verzögerungen bei der Entwicklung von Blasen- und Darmkontrolle. In einschlägigen Studien fanden sich bei Kindern mit kognitiver Beeinträchtigung Raten von 38,1% für EN, 39% für FHI und 30% für Enkopresis.¹⁷⁸ Bei gleichaltrigen Kindern ohne Beeinträchtigung liegen diese Zahlen im Vergleich bei 10% für EN¹⁷⁴, 2-3% für Einnässen tagsüber¹³¹ und für Enkopresis bei 1-3%.¹⁵

Auch in neueren Studien konnten vermehrt Blasenentleerungsstörungen und Harninkontinenz bei Kindern mit Intelligenzminderung gefunden werden. Je niedriger der gemessene IQ, desto häufiger fanden sich Blasenentleerungsstörungen und Harninkontinenz.¹⁸⁵ Kinder mit spezifischen genetischen Syndromen, die häufig mit geistiger Behinderung einhergehen sind häufiger von Ausscheidungsstörungen betroffen als normalintelligente Kinder.^{9,82,163} Die Kinder mit intellektueller Beeinträchtigung könnten mehr Schwierigkeiten haben erlernte Verhaltensweisen, wie den Toilettengang, von einer Situation zur Anderen zu übertragen oder zu verallgemeinern: In einem Fallbericht über 3 Kinder mit FXS, Autismus und intellektueller Beeinträchtigung musste die Fähigkeit der Blasenentleerung in die Toilette anstatt in die Windel in einer intensiven Verhaltenstherapie geübt werden.¹³⁵ Dementsprechend wurden bei den FXS-Kindern mit Ausscheidungsstörungen niedrigere Ergebnisse in der

Intelligenztestung erwartet. Dies konnte allerdings nicht bestätigt werden. Die Unterschiede zwischen den 9 kontinenten und den 13 inkontinenten Kindern waren nicht signifikant.

Es wäre denkbar, dass die Ausscheidungsstörungen eher durch das Syndrom selbst, als durch die intellektuelle Beeinträchtigung bedingt sind und daher keine Unterschiede nachweisbar sind. Allerdings war die Durchführung der CPM/ SPM Testung durch die Aufmerksamkeitsprobleme der FXS-Kinder sehr problematisch. Es war sehr schwierig den kompletten Test durchführen zu lassen und daher hätten bei höherer Aufmerksamkeitsspanne teilweise eventuell höhere Werte erreicht werden können. Möglicherweise wäre ein Fragebogen zu adaptivem Verhalten wie beispielsweise die Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS)¹³⁷ besser durchzuführen gewesen. Unter adaptivem Verhalten versteht man die Fähigkeit eines Individuums täglichen Aufgaben und Aktivitäten seiner Altersgruppe entsprechend zu meistern. Der Fragebogen eignet sich daher besonders zur Identifikation und Schweregradeinschätzung bei Autismus, Asperger-Syndrom, atypischem Autismus und nicht näher bezeichneter tiefgreifender Entwicklungsstörung. Die CPM/SPM-Testung erfasst auch nur einen Teilbereich der Intelligenz, weswegen möglicherweise Teile der Intelligenz nicht mitgetestet wurden, die zu einem andere Ergebnis und Unterschieden in der kontinenten und inkontinenten Gruppe geführt haben könnte. Im Vorfeld der Studie entschieden wir uns trotz all dieser Limitationen für den Einsatz der SPM/CPM-Testung, da zu dieser eine sehr gute Datenlage existiert und sie im Gegensatz zu den VABS beispielsweise, eine gute Vergleichbarkeit zu normalintelligenten Kindern bietet.

4.4 Hypothese 3

- Kinder mit FXS haben im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Raten an psychischen Auffälligkeiten

Die psychischen Auffälligkeiten wurden in dieser Studie mithilfe des CBCL-Fragebogens und des Kinder-DIPS untersucht. Der CBCL-Fragebogen erfragt bestimmte Verhaltenssymptome und lässt eine grobe Einschätzung des psychischen Zustandes der Kinder zu. Es lassen sich allerdings aufgrund dieser Informationen keine Diagnosen stellen. Dahingegen wurde das Kinder-DIPS professionell ausgewertet und erlaubt die Diagnosestellung nach ICD-10.

Zusammenfassend konnten bei 90,9% der Jungen mit FXS in unserer Studie über den Kinder-DIPS psychische Störungen nach ICD-10 festgestellt werden.

Der CBCL-Fragebogen unterscheidet externalisierende und internalisierende Verhaltensweisen. Hier gaben insgesamt 68% der Eltern von FRAX-Kindern Auffälligkeiten an im Vergleich zu 4,5% in der Kontrollgruppe und somit signifikant häufiger. Diese Rate liegt im Spektrum der Angaben anderer Untersuchungen.^{9,50} Zu 9,1% gaben die Eltern externalisierende Verhaltensauffälligkeiten an. In einer Studie aus dem Jahre 2013 zeigten Kinder mit FXS für externalisierende Störungen im CBCL-Fragebogen, ausgefüllt durch die betreuenden Personen, einen Gesamtwert der knapp unter dem cut-off für auffällige Werte lag (58,8).⁵⁰ In einer Studie von Backes et al. (2002) hatten allerdings 67,3% auffällige CBCL-Scores für externalisierende Verhaltensauffälligkeiten.⁹ In der Kontrollgruppe wurden bei keinem Kind externalisierende Verhaltensauffälligkeiten festgestellt. Trotzdem ist die Rate bei FRAX-Kindern in dieser Studie nicht signifikant höher.

Internalisierende Störungen wurden über den CBCL bei 40,9% der FRAX- Kinder im Vergleich zu 9,1% in der Kontrollgruppe festgestellt und waren somit signifikant höher. 2002 wurden bei Kindern mit FXS von Backes et al. bei 63,3 % auffällige Werte für internalisierende Störungen gefunden¹⁰ und 2013 wurden von Equit et al. CBCL-Werte im Grenzbereich festgestellt.⁵⁰ Diese Ergebnisse überraschen vor allem in Zusammenschau mit den Ergebnissen des Kinder-DIPS und den Ergebnissen in der Literatur. Hier waren vor allem externalisierende Störungen wie ADHS häufig im Vergleich zu internalisierenden Störungen. Diese Diskrepanz könnte sich dadurch erklären, dass die CBCL eher die Einschätzung der Eltern widerspiegelt und z.B. durch Angst der Eltern vor sozialem Ausschluss oder Angst vor sozialen Problemen des Kindes die Angaben beeinflusst werden. Externalisierende Probleme (z.B. Hyperaktivität) werden durch die Eltern womöglich eher als „zum Syndrom gehörend“ gesehen und als „nicht auffällig“ bewertet. Diese Fragebögen wurden außerdem wie oben beschrieben vorab zugeschickt und somit von den Eltern alleine ausgefüllt. Zwar wurden bei unserem Besuch vor Ort noch Fragen gestellt, diese Fragen bezogen sich allerdings meist auf die angesprochene Problematik der „Syndromzugehörigkeit“ der Auffälligkeiten. In vielen Fällen wurde womöglich nicht mehr genauer nachgefragt und daher einige Störungen nicht im Fragebogen angegeben. Außerdem wurde der CBCL-Fragebogen für normal entwickelte Kinder konzipiert, was die Zuverlässigkeit der Bewertung der psychischen Probleme bei Kindern mit Intelligenzminderung reduziert.⁸⁷ Diesbezüglich wäre eventuell ein spezialisierterer Fragebogen wie beispielsweise die Developmental Behavior Checklist⁴⁸

geeigneter für die Kinder mit FXS gewesen. Allerdings wäre dann der Vergleich mit der Kontrollgruppe nicht möglich gewesen.

Das Kinder-DIPS wurde hingegen vor Ort durchgeführt. Das Interview war oft sehr zeitintensiv, da auch hier sehr viele Fragen zu Syndromzugehörigkeit der Symptome kamen, die dann aber vor Ort beantwortet werden konnten. Auffällig war außerdem der Redebedarf vieler Eltern, die durch die psychischen Auffälligkeiten ihrer Kinder oft sehr belastet waren und sich auch in Umgang damit und mit diesbezüglicher Therapie allein gelassen fühlten. Hier wurde die Aktualität der Problematik deutlich. Betrachtet man die Ergebnisse, erfüllten 72,7% der Kinder die Kriterien für ein ADHS. In der Kontrollgruppe war keines der Kinder betroffen. Dieses Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen in vorangegangenen Studien. Bregman et al. (1988) untersuchten psychische Auffälligkeiten bei FXS mithilfe der CBCL und individuellen psychiatrischen Interviews. 100% von 14 männlichen Betroffenen mit FXS zeigten unaufmerksame Verhaltensweisen und bei jeweils 93% trat impulsives, hyperaktives Verhalten auf.²³ Im Jahre 2000 untersuchten Backes et al. 49 Jungen mit FXS im Vergleich zu Kindern mit tuberöser Sklerose und konnten auch über den Einsatz des hier verwendeten Kinder-DIPS bei 74% der Jungen mit FXS ADHS diagnostizieren.⁹ Im Jahre 2013 zeigten sich bei der Untersuchung von Equit et al. von 104 Personen mit FXS im CBCL-Fragebogen erhöhte Werte für Aufmerksamkeitsprobleme.⁵⁰ Bei einem der 22 Jungen mit FXS wurde oppositionelles Verhalten beschrieben und bei zweien Ticstörungen im Vergleich zu jeweils keinem Betroffenen in der Kontrollgruppe. Diese Raten sind eher gering. In früheren Studien wurden aggressive Symptome bei FXS dokumentiert.^{72,93} Backes et al. konnten 2002 nicht nur Symptome, sondern mithilfe des Kinder-DIPS bei 29% auch oppositionelle Verhaltensweisen diagnostizieren.¹⁰ Diesbezüglich fiel bei unserer Durchführung des Interviews auf, dass viele Eltern Verhalten, welches nach außen hin aggressiv wirkt, selbst nicht als aggressiv empfinden. Viele beurteilten die Wahrnehmung des Verhaltens ihrer Kinder als missverstanden und erklärten, dass nach außen hin aggressiv wirkende Verhaltensweisen eher auf falscher Einschätzung sozialer Interaktion der Kinder beruhe als auf Aggressivität. Somit wären diese Verhaltensweisen eher dem Spektrum der autistischen Verhaltensweisen zuzuordnen. Zu Ticstörungen fanden sich bei Backes et al. Beobachtungen über Summen oder Produzieren von anderen Geräuschen, hyperaktives Verhalten und das Schnippen, Beklopfen und Drehen von Gegenständen bei 49 Betroffenen mit FXS.¹³⁹ Mit 54,5% relativ häufig diagnostiziert wurden spezifische Phobien im Vergleich zu 4,5% in der Kontrollgruppe. Cordeiro et al. fanden 2011 bei 59,6% der FRAX-Kinder spezifische

Phobien³⁴, was sich mit unseren Ergebnissen deckt. Für Zwangsstörungen, Trennungsängste sowie soziale Phobien wurden in unserer Studie jeweils Raten von 9,1% diagnostiziert, während in der Kontrollgruppe keines der Kinder betroffen war. Diese Raten sind vergleichsweise relativ niedrig. Cordeiro et al. diagnostizierten 2011 bei 58,3%³⁴ soziale Phobien und 2000 stellten Backes et al. bei 19% der teilnehmenden FXS-Kinder Trennungsängste fest.⁹ Bei den Fragen zu sozialen Phobien erwähnten viele Eltern in unserem Interview, dass ihre Kinder in einem recht abgeschlossenen, familiären Bereich leben und innerhalb dieses eher keine soziale Ängstlichkeit zeigen, was die recht niedrige Rate an sozialen Phobien erklären könnte. Außerhalb dieses familiären Rahmens berichteten die Eltern durchaus über sozial ängstliches Verhalten.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse der Studie den typischen Verhaltensphänotyp von Kindern und Jugendlichen mit FXS. Affektive Störungen (zum Beispiel Depression) wurden nicht diagnostiziert und es zeigten sich auch keine dahingehenden Symptome. Sie scheinen nicht typisch für FXS zu sein, wie auch in anderen schon Studien beschrieben.^{9,58,59} Generell kommen Depressionen in Studien zu Menschen mit intellektueller Beeinträchtigung selten vor.³⁹ Möglicherweise weil die Diagnosestellung affektiver Störungen generell schwieriger ist oder weil die Diagnosekriterien für Personen mit intellektueller Beeinträchtigung nicht passend sind. Daher ist es möglich, dass affektive Störungen bei Kindern mit FXS unterschätzt werden.

Zusammenfassend lässt sich die oben genannte Hypothese bestätigen. Für die Zukunft ergeben sich bezüglich der psychiatrischen Komorbiditäten bei FXS weitere sehr interessante Fragestellungen, wie z.B. ob das sehr gehäuft auftretende ADHS und oppositionelles Verhalten bei FXS beispielsweise auf eine gemeinsame neurobiologische Grundlage zurückzuführen sind.⁵⁰

4.5 Hypothese 4

- Kinder mit FXS und Ausscheidungsstörungen haben höhere Raten an psychischen Auffälligkeiten als Kinder mit FXS ohne Ausscheidungsstörungen

In dieser Studie ergeben die Ergebnisse des Kinder-DIPS bei 100% der inkontinenten und bei 77,8% der kontinenten FXS-Kinder eine psychiatrische Diagnose. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Betrachtet man die psychischen Symptome anhand der Ergebnisse der CBCL, liegt der mittlere CBCL Gesamt T-Wert bei der inkontinenten Gruppe nicht signifikant höher als bei der kontinenten Gruppe. Der mittlere CBCL T-Wert externalisierender Störungen sowie internalisierender Störungen ist in der inkontinenten Gruppe ebenfalls nicht signifikant höher. In der Gesamtbetrachtung der FXS-Gruppe waren die externalisierenden Störungen am häufigsten vertreten.

In der Literatur finden sich, anhand von Fragebögen wie dem CBCL, bei Kindern mit Ausscheidungsstörungen generell mehr externalisierende Störungen.¹⁶¹ Insbesondere die Unterform des Einnässens tagsüber mit Miktionsaufschub ist ätiologisch als Verweigerungsverhalten einzuordnen und tritt häufig mit anderen externalisierenden Verhaltensproblemen auf.¹⁷¹ Ansonsten ist über die Erhebung des CBCL-Fragebogens, entgegen der Erwartungen, kein vermehrtes Auftreten komorbider psychischer Symptome in der inkontinenten Gruppe nachweisbar.

In einer Studie von Equit et al. aus dem Jahre 2013 wurde mithilfe der CBCL bei FXS-Probanden ein Zusammenhang zwischen Verhaltensauffälligkeiten im klinisch relevanten Bereich und dem Vorkommen von Ausscheidungsstörungen gefunden.⁵⁰ Zu beachten ist die deutlich höhere Stichprobenzahl der Studie von 2013 mit 166 Teilnehmern im Vergleich zu 22 in dieser Studie. Dies könnte ein Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse der beiden Studien sein. Zudem wurden in besagter Studie sowohl männliche, als auch weibliche Probanden im Alter von 4 bis 52 Jahren untersucht, während in dieser Studie nur Jungen im Alter von 5 bis 17 Jahren mit einer Vollmutation untersucht wurden.

Jungen mit einer Vollmutation zeigen wie bereits erläutert eine deutlich ausgeprägtere Klinik als Betroffene mit Prämutation oder generell weibliche Betroffene.

Bei weiblichen Betroffenen mit einer Vollmutation des FXS kommt es zu einer mildereren Ausprägung der physischen, kognitiven und psychischen Symptomatik. Es stehen meist mehr die psychischen Auffälligkeiten im Vordergrund. Die meisten Menschen mit einer Prämutation tragen keine körperlichen Merkmale des FXS. Auch hier stehen eher Verhaltensauffälligkeiten und psychische Probleme im Vordergrund. Betrachtet man diese Unterschiede könnte man annehmen, dass der verwendete CBCL-Fragebogen für die Stichprobe der Studie aus dem Jahre 2013 besser geeignet war, da hier nicht ausschließlich Jungen mit Vollmutation teilnahmen, die eine ausgeprägtere klinische Symptome und eine höhere intellektuelle Beeinträchtigung aufweisen als nicht vollmutierte oder weibliche Betroffene. Es wäre denkbar, dass die psychischen Auffälligkeiten in der Studie aus dem

Jahre 2013 mit dem CBCL sensitiver getestet werden konnten als in der hier vorliegenden Studie. Zudem weisen gerade weibliche Betroffene mit FXS eine geringere intellektuelle Beeinträchtigung aber durchaus psychische Auffälligkeiten auf.

Es finden sich Arbeiten über komorbide vorkommende Ausscheidungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten, v.a. in Form von ADHS und Störungen des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten. Ob Verhaltensauffälligkeiten und Ausscheidungsstörungen nun bei FXS unabhängig voneinander erhöht auftreten oder kausal in Zusammenhang stehen, kann auch in dieser Studie nicht beantwortet werden, wobei die Ergebnisse eher gegen eine Kausalität sprechen. Zur Erforschung dieser Hypothese sind weitere Studien mit höherer Fallzahl und der Assoziation von Verhaltensauffälligkeiten und Ausscheidungsstörungen bei anderen genetischen Syndromen durchzuführen.

4.6 Hypothese 5

- Kinder mit FXS haben im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Raten an autistischen Symptomen- in der Subpopulation der FXS-Kinder finden sich autistische Symptome häufiger beim Vorliegen einer Ausscheidungsstörung

Zuerst einmal betrachten wir den Zusammenhang zwischen FXS und autistischen Symptomen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die autistischen Symptome wurden über den FSK-Fragebogen eruiert. Hier gaben fast 60% der Eltern von FXS Kindern Symptome an, während bei keinem der Kontrollkinder der cut-off Wert überschritten wurde. Dies entspricht bisherigen Studien, in denen wie oben beschrieben von stabilen autistischen Symptomen berichtet wurde.^{25,26 6,65,72,93,139,181}

Im Vergleich von kontinenten und inkontinenten FXS-Kindern zeigten in der inkontinenten Gruppe 61,5% der FXS-Kinder autistische Symptome im Vergleich zu 55,6% in der kontinenten Gruppe. Folglich konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen den beiden Pathologien bei FXS gefunden werden. In einer Studie aus dem Jahre 2015 wurden erstmals Kinder mit einer Diagnose aus dem Autismusspektrum auf Ausscheidungsstörungen nach ICCS-Standards untersucht.¹⁷⁶ Die betroffenen Kinder hatten mit 40 % eine signifikant höhere Rate an Ausscheidungsstörungen als die Kinder ohne eine Störung aus dem autistischen Spektrum. Auch EN, FHI und Enkopresis waren in der autistischen Gruppe signifikant häufiger. Diese Ergebnisse legen eine Korrelation zwischen

Autismusspektrumstörungen und Ausscheidungsstörungen nahe. Auch dass beide Störungen ätiologisch mit Reifungsstörungen des ZNS in Zusammenhang gebracht werden, würde dahingehend ins Bild passen. Zu beachten ist, dass mittels des FSK-Fragebogen in dieser Studie zwar autistische Symptome erfasst wurden, jedoch keine Diagnosen gestellt werden können. Die erhobenen Daten geben also ausschließlich an, wie viele Kinder autistische Symptome zeigen, aber nicht, welche wirklich eine Diagnose aus dem Autismusspektrum haben. Dies könnte den hier nicht vorhandenen Zusammenhang mit Ausscheidungsstörungen erklären. Weiterhin denkbar wäre ein Deckeneffekt, da sowohl in der kontinenten Gruppe der Kinder mit FXS, als auch in der inkontinenten Gruppe eine hohe Rate an autistischen Symptomen auftrat. Dies könnte die Ergebnisse beeinflusst haben.

Letztlich wäre die Erhebung weiterer Daten zu Ausscheidungsstörungen bei Kindern mit einer syndromalen Erkrankung und Störungen aus dem Autismusspektrum mit höheren Fallzahlen sinnvoll.

4.7 Stärken und Schwächen der Studie

Die Stärke dieser Studie liegt darin, dass die Kinder vor Ort von uns untersucht wurden und bei der Befragung der Eltern Unklarheiten im Gespräch größtenteils beseitigt werden konnten. Die Ergebnisse sollten daher weniger von subjektiven Aussagen bzw. Einschätzungen der Eltern abhängen. Die Kinder und Jugendlichen wurden in ihrem familiären Umfeld untersucht und waren daher sicherlich deutlich kooperativer als bei einer Untersuchung in einer Klinik. Gleichzeitig hatte dieses sehr aufwändige Erheben der Daten in den verschiedenen Haushalten in Südwestdeutschland den Nachteil, dass nur eine begrenzte Anzahl an Kindern einbezogen werden konnte. Dies ist wohl die größte Schwäche der Studie. Trotz der Unterstützung der Eltern und Kinder bei unseren Besuchen, gab es einige Untersuchungen, die sich trotzdem als schwierig erwiesen. So wurde der CBCL von den Eltern vorab ausgefüllt und wahrscheinlich wurde nicht von allen Eltern im Gespräch vor Ort nach Unklarheiten bei der Beantwortung gefragt. Das 48h-Protokoll stellte für die Eltern rein organisatorisch teilweise ein großes Problem dar und konnte daher oft nicht erhoben werden. Bei den körperlichen Untersuchungen vor Ort hatten viele Kinder trotz des familiären Umfelds Angst vor den Geräten, im Speziellen dem Uroflow, wodurch die Datenerhebung limitiert wurde.

4.8 Fazit und Ausblick

Insgesamt macht diese Untersuchung deutlich, dass Jungen mit Fragilem-X-Syndrom deutlich belasteter durch Ausscheidungsstörungen und auch psychische Auffälligkeiten als gesunde Gleichaltrige sind. Urologische Untersuchungsbefunde (Uroflow, Sonographie) geben Hinweise darauf, dass Kinder mit FXS keine größeren Auffälligkeiten im Miktionsverhalten haben und dass Obstipation ein eher seltenes Phänomen bei FXS ist.

In den Gesprächen mit den Eltern wurde der Leidensdruck der Betroffenen und Angehörigen, sowie der Wunsch nach mehr Hilfe und Information bezüglich der therapeutischen Möglichkeiten, sowohl in Bezug auf die Ausscheidungsstörungen als auch auf Verhaltensstörungen deutlich. Obwohl Kinder mit FXS deutlich eingeschränkter sind als normal entwickelte Kinder, gibt es dennoch gute Therapiemöglichkeiten für Ausscheidungsstörungen. Trotzdem befinden sich viele Betroffene nicht in adäquater Behandlung. Gezielte und nachhaltige Information für kinderärztlich oder allgemeinmedizinisch tätige Kliniker durch vorliegende und weitere Studien wäre hilfreich, um auf das Krankheitsbild und die Therapiemöglichkeiten von Ausscheidungsstörungen aufmerksam zu machen und eine Therapie frühestmöglich in die Wege zu leiten. Dadurch können sowohl die psychische Befindlichkeit, als auch die Lebensqualität der betroffenen Personen und deren Bezugspersonen erheblich verbessert werden.

5. Publikationen und Vorträge

Publikationen:

Niemczyk, J., von Gontard, A., Equit, M., Bauer, K., Naumann, T., Wagner, C., & Curfs, L. (in press). Detailed assessment of incontinence in boys with fragile-X-syndrome in a home setting. *Eur J Pediatr*

Vorträge:

Niemczyk, J., Bauer K., Naumann T., Wagner C., Equit M. & von Gontard, A. (2015). *Incontinence in Boys with Fragile-X-Syndrome*. 26th Congress of European Society for Paediatric Urology. 14-17. Oktober, 2015, Prag.

Niemczyk, J., Bauer K., Naumann T., Wagner C., Equit M. & von Gontard, A. (2015). *Ausscheidungsstörungen und psychische Störungen bei Fragilem-X-Syndrom*. 34. DGKJP Kongress. 04.-07. März, 2015, München.

Von Gontard, A. (2014). *Toilettentraining bei Fragilem-X-Syndrom*. 21. Jahrestagung der Interessensgemeinschaft Fragiles-X e. V., 03.-05. Oktober 2014, Bad Salzdetfurth.

Poster:

Niemczyk, J., von Gontard, A. Bauer K., Naumann T., Equit, M., Wagner C. & Curfs, L. (2015). *Incontinence in Boys with Fragile-X-Syndrome*. 18th SSBP International Research Symposium. 03.-05. September, 2015, London.

6. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Alexander von Gontard, Leiter der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik des Saarlandes durchgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Alexander von Gontard, Frau PD Dr. phil. Monika Equit und Frau Justine Niemczyk für die kompetente Betreuung, den fachlichen Rat, die Diskussionsbereitschaft, die wissenschaftliche Förderung und das ständige Interesse am Fortgang der Arbeit.

Dem ärztlichen und Pflegepersonal der Spezialambulanz für Ausscheidungsstörungen, insbesondere Frau Justine Niemczyk, Frau Silke Wachs, Frau Diana El Khatib, Frau Michaela Weber und Heike Sambach möchte ich für die Unterweisungen in die Sonographie- und Uroflowuntersuchungen, Durchführung der diagnostischen Interviews, sowie für die große Hilfsbereitschaft bei diesbezüglichen Fragen danken.

Bei Frau PD Dr. phil. Monika Equit und Justine Niemczyk möchte ich mich im Speziellen für die organisatorische Hilfe zur Patientenrekrutierung bedanken.

Außerdem danken möchte ich Frau Catharina Wagner und abermals Frau Justine Niemczyk für ihre Ratschläge und ihre Hilfsbereitschaft bei Fragen zur äußeren Form der Dissertation und bei der Auswertung der erhobenen Daten.

Die finanziellen Mittel für diese Studie wurden von der Firma Novartis bereitgestellt, für deren Unterstützung ich mich hiermit bedanken möchte.

An dieser Stelle gebührt ein ganz besonderer Dank meinen Eltern Alfred Naumann und Rita Bossung–Naumann ohne deren Förderung, Unterstützung und Ermutigung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Zudem danke ich meinem Ehemann Dr. med. Sebastian Holländer, Lukas Naumann, Sina Fries Annika Obermann und Michelle Holländer für ihre Unterstützung.

7. Anhang

7.1 Anhang 1

Anamnesebogen

Zur Abkürzung der Anamnese vor Ort, stellen wir Ihnen hier vorab einige allgemeine Fragen.

So können Sie diese schon in Ruhe nachschauen und bitte bis zu unserem Besuch ausfüllen.

- Gab es in der Schwangerschaft Komplikationen, wenn Ja, welcher Art?

- In der wie vielten Schwangerschaftswoche fand die Geburt statt? ____SSW

- War es eine natürliche Geburt oder Kaiserschnitt? _____

- Geburtsgewicht ____ kg und Geburtsgröße ____cm

- Haben sie gestillt? Wenn ja, wie lange? _____, _____

- Wann konnte ihr Kind laufen/sprechen (Angabe in Monaten)?

○ Laufen: _____

○ Sprechen: _____

- Nimmt oder nahm ihr ihr Kind je Medikamente ein? Traten hierbei in irgendeiner Weise Nebenwirkungen auf? (Hier bitte alle Medikamente auflisten, die ihr Kind einnimmt/ingenommen hat und gegebenenfalls die aufgetretenen Nebenwirkungen):

Medikament:

Nebenwirkung:

1. _____

2. _____

3. _____

Vielen Dank!! ☺

7.3 Anhang 3

Elternfragebogen zu Ausscheidungsproblemen

Geburtsdatum des Kindes: _____ Geschlecht m w Körpergröße: _____ cm Körpergewicht: _____ kg

Erhebungsbogen ausgefüllt von: Mutter Vater Betreuer/Erzieher Sonstige: _____

Wo wohnt Ihr Kind? Bei Eltern In einer Einrichtung Sonstiges: _____

Welchen Kindergarten oder welche Schule besucht Ihr Kind? Regelschule/-kindergarten Förderschule/-kindergarten

Berufsschule/Werkstatt für geistig Behinderte Sonstiges: _____

Hat Ihr Kind einen Förderschwerpunkt in der Schule oder im Kindergarten? Wenn ja, welchen? Nein Emotional-sozial (E) Lernen (L) Geistige Behinderung (G)

Körperlich (K) Sprache/Sehen/Hören

Welchen IQ hat ihr Kind? IQ: _____ nicht bekannt

Wie wurde dieser erfasst? Mehrdimensionaler Test (HAWIK-IV, K-ABC) Eindimensionaler Test (CPM, SPM, CFT) Sonstiges (Fragebögen zu adaptiven Fähigkeiten)

Hat Ihr Kind eine geistige Behinderung? Wenn ja, welchen Grad? Leicht Mittelgradig Schwer

Hat Ihr Kind eine körperliche Behinderung oder chronische Krankheit? Nein Angeborener Herzfehler Krampfanfälle

Anomalien des Urogenitaltraktes: _____

Morbus Hirschsprung Sonstige: _____

Berufsausbildung der Eltern (auch wenn nicht ausgeübt) Vater: ohne Abschluss Berufsausbildung Hochschulabschluss Sonstiges

Mutter: ohne Abschluss Berufsausbildung Hochschulabschluss Sonstiges

Fähigkeiten im Alltag

1. Uriniert Ihr Kind in die Toilette? Ja Nein In die Windel

2. Setzt Ihr Kind Stuhl in die Toilette ab? Ja Nein In die Windel

3. Geht Ihr Kind tagsüber selbständig zur Toilette? Ja Nein nach Aufforderung

4. Sagt Ihr Kind bescheid, wenn es auf Toilette muss? Ja Nein

5. Benötigt Ihr Kind überwiegend Hilfe beim Toilettengang? Ja Nein → Weiter mit Frage 6

→ Bitte beschreiben Sie die Hilfe! An- & Ausziehen Abputzen Sonstiges: _____

Einnässen tagsüber

6. Nässt Ihr Kind momentan am Tag ein (auch, wenn es eine Windel trägt)? Ja Nein → Weiter mit Frage 7

Falls ja:

Wie oft nässt Ihr Kind tagsüber ein? täglich 2x/Woche mehr oder 1x/Monat oder mehr seltener

Wie häufig nässt Ihr Kind pro Tag ein? 1-2x 3-4x 5-6x häufiger

Nimmt Ihr Kind das Einnässen wahr? Ja Nein

Einnässen in der Nacht

7. Nässt Ihr Kind momentan nachts ein (auch, wenn es eine Windel trägt)? Ja Nein → Weiter mit Frage 8

Falls ja:

Wie oft nässt Ihr Kind nachts ein? jede Nacht 2x/Woche mehr oder 1x/Monat oder mehr seltener

War Ihr Kind nachts schon mal länger als 6 Monate trocken? Nein Ja, im Alter von _____ Jahren

Wird es durch Harndrang wach? Ja Nein

- Ist es auffällig schwer erweckbar? Ja Nein
- Wird es nachts im nassen Bett wach? Ja Nein Nein, weil es eine Windel trägt
- Nässt(e) jemand aus der Verwandtschaft lange ein? Elternteil Geschwisterkind Tante, Onkel Sonstige

Einkoten

8. Kotet Ihr Kind momentan tagsüber ein (auch, wenn es eine Windel trägt)? Ja Nein → Weiter mit Frage 9
- Falls ja:
- An wie vielen Tagen kotet es ein? jeden Tag 2x/Woche mehr oder 1x/Monat mehr oder seltener
- Wie häufig kotet Ihr Kind am Tag ein? 1-2x 3-4x 5-6x häufiger
- Wie groß sind die Stuhlmengen? Schmierien klein mittel groß
- Wie ist die Beschaffenheit des Stuhls? fest weich wässrig wechselnd
- Kotet Ihr Kind momentan nachts ein (auch, wenn es eine Windel trägt)? Ja Nein
- Falls ja: In wie vielen Nächten kotet es ein? jeden Tag 2x/Woche mehr oder 1x/Monat oder mehr seltener

Toilettengang

9. Trägt Ihr Kind tagsüber eine Windel? Nein gelegentlich Immer → Weiter bei Frage 24
10. Wie oft lässt Ihr Kind tagsüber Wasser? 1-3x 4-7x 8-12x 12x oder mehr
11. Wenn Sie Ihr Kind längere Zeit bei sich haben (Reisen, Einkaufen usw.), nach wie vielen Stunden muss es Wasserlassen? 0-1 Std. 1-2 Std. 3-4 Std. 5 Std. oder mehr
12. Muss Ihr Kind zu Beginn des Wasserlassens drücken? Immer Meistens Manchmal Nein
13. Muss sich Ihr Kind beeilen um rechtzeitig zur Toilette zu kommen, wenn es Wasser lassen muss? Immer Meistens Manchmal Nein
14. Versucht Ihr Kind, das Wasserlassen hinauszuschieben, indem es die Beine verschränkt, in die Hocke geht, usw.? Immer Meistens Manchmal Nein
- Falls ja: In welchen Situationen?
15. Macht sich Ihr Kind nass, während es zur Toilette läuft, um Wasser zu lassen? Immer Meistens Manchmal Nein
16. Muss Ihr Kind sofort zur Toilette laufen, um Wasser zu lassen, auch wenn es das erst vor kurzem gemacht hat? Immer Meistens Manchmal Nein
17. Müssen Sie Ihr Kind häufiger zum Wasserlassen auffordern? Immer Meistens Manchmal Nein
18. Erfolgt das Wasserlassen mit Unterbrechungen? Immer Meistens Manchmal Nein
19. Haben Sie den Eindruck, dass es sich genügend Zeit zum Wasserlassen nimmt? Immer Meistens Manchmal Nein
20. Hat Ihr Kind plötzlichen, überstarken Harndrang? Immer Meistens Manchmal Nein
21. Besteht ständiges Harnträufeln? Immer Meistens Manchmal Nein
22. Kommt es nach dem Gang auf die Toilette zum Harnverlust? Immer Meistens Manchmal Nein
23. Hatte Ihr Kind in den letzten 4 Wochen eine Harnwegsinfektion (Blasen-, Nierenbeckenentzündung)? Ja Nein Weiß ich nicht

Stuhlverhalten

24. Wie oft hat Ihr Kind Stuhlgang? täglich jeden 2. Tag 2x/Woche seltener
25. Welche Beschaffenheit hat der Stuhl Ihres Kindes? hart weich wässrig wechselnd
26. Wie groß sind die Stuhlmengen? klein mittel groß
27. Verspürt Ihr Kind Schmerzen beim Stuhlgang? Ja Nein
28. Ist der Stuhl gelegentlich mit Blutbeimengungen? Ja Nein
29. Hält ihr Kind Stuhl zurück? Ja Nein
30. Leidet Ihr Kind an Bauchschmerzen? Ja Nein
31. Gibt es Hinweise auf Stuhlmassen im Enddarm? Ja Nein
32. Leidet Ihr Kind an Verstopfung? Ja Nein

Weitere Fragen

33. Hat Ihr Kind Probleme beim Essen? Ja Nein
 ➔ Falls ja, bitte beschreiben Sie die Probleme: _____
34. Hat Ihr Kind Probleme beim Trinken? Ja Nein
 ➔ Falls ja, bitte beschreiben Sie die Probleme: _____
35. Wie viel Flüssigkeit trinkt Ihr Kind am Tag? bis ½ l ½ - 1 l 1 - 1½ l mehr als 1½ l
36. Muss Ihr Kind zum Trinken aufgefordert werden? Ja Nein
37. Braucht Ihr Kind Hilfe beim Trinken? Ja Nein
38. Hat Ihr Kind Schluckschwierigkeiten? Ja Nein
39. Wann trinkt Ihr Kind? Überwiegend morgens Überwiegend abends Über den Tag verteilt
40. Haben Sie, Ihr Mann (Ihre Frau) oder Geschwister bzw. andere Verwandte des Kindes ab einem Alter von 5 Jahren eingenässt?
 Falls ja: wer und wann
- | | | | |
|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Mutter | <input type="checkbox"/> Nur nachts | <input type="checkbox"/> Nur tagsüber | <input type="checkbox"/> Tags und nachts |
| Vater | <input type="checkbox"/> Nur nachts | <input type="checkbox"/> Nur tagsüber | <input type="checkbox"/> Tags und nachts |
| Bruder/Schwester | <input type="checkbox"/> Nur nachts | <input type="checkbox"/> Nur tagsüber | <input type="checkbox"/> Tags und nachts |
| Bruder/Schwester | <input type="checkbox"/> Nur nachts | <input type="checkbox"/> Nur tagsüber | <input type="checkbox"/> Tags und nachts |
| Bruder/Schwester | <input type="checkbox"/> Nur nachts | <input type="checkbox"/> Nur tagsüber | <input type="checkbox"/> Tags und nachts |
| Sonstige _____ (Bitte nennen; z.B. Onkel, Großvater etc des Kindes) | <input type="checkbox"/> Nur nachts | <input type="checkbox"/> Nur tagsüber | <input type="checkbox"/> Tags und nachts |
| Sonstige _____ (Bitte nennen; z.B. Onkel, Großvater etc des Kindes) | <input type="checkbox"/> Nur nachts | <input type="checkbox"/> Nur tagsüber | <input type="checkbox"/> Tags und nachts |
41. Haben Sie, Ihr Mann (Ihre Frau) oder Geschwister bzw. andere Verwandte des Kindes ab einem Alter von 4 Jahren eingekotet oder litten an Verstopfung?
 Falls ja: wer und wann
- | | | |
|---|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Mutter | <input type="checkbox"/> Einkoten | <input type="checkbox"/> Verstopfung |
| Vater | <input type="checkbox"/> Einkoten | <input type="checkbox"/> Verstopfung |
| Bruder/Schwester | <input type="checkbox"/> Einkoten | <input type="checkbox"/> Verstopfung |
| Bruder/Schwester | <input type="checkbox"/> Einkoten | <input type="checkbox"/> Verstopfung |
| Bruder/Schwester | <input type="checkbox"/> Einkoten | <input type="checkbox"/> Verstopfung |
| Sonstige _____ (Bitte nennen; z.B. Onkel, Großvater etc des Kindes) | <input type="checkbox"/> Einkoten | <input type="checkbox"/> Verstopfung |
| Sonstige _____ (Bitte nennen; z.B. Onkel, Großvater etc des Kindes) | <input type="checkbox"/> Einkoten | <input type="checkbox"/> Verstopfung |

7.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht über Anzahl und Alter der Studienteilnehmer	S.53
Tab. 2	Übersicht über Familienumfeld, Schulform und Behinderungen der Studienteilnehmer	S. 54
Tab. 3	Übersicht über die Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen der Studienpopulation. (Wiegen, Testen des Muskeltonus, anamnestic Angaben)	S. 55
Tab. 4	Übersicht über die Prävalenz von Ausscheidungsstörungen in der Studienpopulation und durchschnittlicher LUTS- Score (Ergebnisse der Auswertung des Enuresis / Enkopresis-Fragebogens.) Auswertung der CBCL, T-Werte und Scores über 90- Perzentile in % im Vergleich Kinder und Jugendliche mit FXS und Kontrollgruppe	S. 57
Tab. 5	Ergebnisse des CPM/SPM Intelligenztest der Studienpopulation	S. 58
Tab. 6	Vergleichende Ergebnisse der Jungen mit FXS und Ausscheidungsstörungen und der Jungen mit FXS, aber ohne Ausscheidungsstörungen: Ergebnisse des SPM/CPM Intelligenztests	S. 59
Tab. 7	Auswertung der CBCL T-Werte und Scores über 90. Perzentile in % im Vergleich Kinder und Jugendliche mit FXS und Kontrollgruppe	S. 60
Tab. 8	Psychiatrische Diagnosen der Studienpopulation nach Auswertung des Kinder-DIPS	S. 61
Tab. 9	Vergleichende Ergebnisse der Jungen mit FXS und Ausscheidungsstörungen und der Jungen mit FXS, aber ohne Ausscheidungsstörungen: Ergebnisse CBCL, Ergebnisse Kinder-DIPS	S. 62
Tab. 10	Ergebnisse des FSK- Fragebogens. Prozentsatz der Teilnehmer mit FSK- Score über 15 %	S. 63
Tab. 11	Ergebnisse des FSK- Fragebogens. Vergleich der kontinenten und inkontinenten Gruppe mit FXS	S. 63

8. Literaturverzeichnis

- 1 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. *Nat Genet* 4:147-153
- 2 Achenbach TM (1991) *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and Profile*, Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry
- 3 Albert L, Theunissen, G (2008) *Psychische Störungen und Geistige Behinderungen - Ein Lehrbuch und Kompendium für die Praxis*. Lambertus, Freiburg im Breisgau
- 4 American Psychiatric Association (APA) (1994) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*. Washington, DC
- 5 American Psychiatric Association (APA) (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (APA) (DSM-5)*. Washington, DC
- 6 Arron K, Oliver C, Moss J, Berr K, Burbidge C (2011) The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behavior in genetic syndromes. *J Intellect Disabil Res* 55,2:109-120
- 7 Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, Rittig S, Vande Walle J, von Gontard A, Wright A, Yang SS, Neveus T. et al. (2014) The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 191:1863-1865 e1813
- 8 Azrin NH, Sneed TJ, Foxx RM (1974) Dry-bed training: rapid elimination of childhood enuresis. *Behav Res Ther* 12:147-156
- 9 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. *Am J Med Genet* 95:150-156
- 10 Backes M, Von Gontard A (2002) Verhaltenstyp des fragilen X- Syndroms. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde* 150:1486-1496
- 11 Bakwin H (1973) The genetics of enuresis. In: *Bladder Control and Enuresis*, William Heinemann Medical Books, London, 73-77
- 12 Bakwin H, Davidson M (1971) Constipation in twins. *Am J Dis Child* 121:179-181
- 13 Bear MF (1998) The role of LTD and LTP in development and learning. In: Carew TJ, Menzel R, Shatz, CJ (eds.). *Mechanistic Relationships between Development and Learning*:205–225. New York: John Wiley and Sons

- 14 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 Paediatr* 100:e267–e274
- 15 Bellmann M (1966) Studies on encopresis. *Acta Paediatr Scand* 170 (Suppl.):1-151
- 16 Benninga MA, Buller HA, Heymans HS, Tytgat GN, Taminiou JA (1994) Is encopresis always the result of constipation? *Arch Dis Child* 71:186-193
- 17 Benninga MA, Voskuil WP, Akkerhuis GW, Taminiou JA, Buller HA (2004) Colonic transit times and behavior profiles in children with defecation disorders. *Arch Dis Child* 89:13-16
- 18 Berry-Kravis E (2002) Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 44:724-728
- 19 Bilousova TV, Dansie L, Ngo M, Aye J, Charles JR, Ethell DW, Ethell IM (2009) Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioral performance in the fragile X mouse model. *J Med Gen* 46:94-102.
- 20 Bolte S, Holtmann M, Poustka F (2008) The Social Communication Questionnaire (SCQ) as a screener for autism spectrum disorders: additional evidence and cross-cultural validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:719-720; author reply 720-711
- 21 Bolte S, Poustka F (2006) FSK-Fragebogen zur sozialen Kommunikation - Autismus Screening. Hans Huber, Bern
- 22 Borowitz SM, Sutphen J, Ling W, Cox, DJ (1996) Lack of correlation of anorectal manometry with symptoms of chronic childhood constipation and encopresis. *Dis Colon Rectum* 39:400-405
- 23 Bregman JD, Leckman JF, Ort SI (1988) Fragile X syndrome: genetic predisposition to psychopathology. *J Autism Dev Disord* 18:343-354
- 24 Brown WT (1990) The fragile X: progress toward solving the puzzle. *American J Hum Genet* 47:175-180
- 25 Brown WT, Friedman, E, Jenkins, EC, Brooks, J, Wisniewski, K, Raguthu, S, French, JH (1982) Association of fragile X syndrome with autism. *Lancet* 1:100
- 26 Brown, WT, Jenkins EC, Cohen IL, Fisch GS, Wolf-Schein EG, Gross A, Waterhouse L, Fein D, Mason-Brothers A, Ritvo E et al. (1986) Fragile X and autism: a multicenter survey. *American J Med Gen* 23:341-352
- 27 Brunberg JA, Jacquemont S, Hagerman RJ, Berry-Kravis EM, Grigsby J, Leehey MA, Tassone F, Brown WT, Greco CM, Hagerman, PJ (2002) Fragile X premutation carriers: characteristic MR imaging findings of adult male patients with progressive cerebellar and cognitive dysfunction. *Am J Neuroradiol* 23:1757-1766

- 28 Butler RJ (1994) Nocturnal enuresis – the child’s experience. Oxford: Butterworth-Heinemann
- 29 Butler RJ, Golding J, Northstone K, Team AS (2005) Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU International* 96:404-410
- 30 Chandra M, Saharia R, Shi Q, Hill V (2002) Giggle incontinence in children: a manifestation of detrusor instability. *J Urol* 168:2184-2187; discussion 2187
- 31 Checklist, ADCB 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 Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik, Köln
- 32 Chromik LC, Quintin EM, Lepage JF, Hustyi KM, Lightbody AA, Reiss AL (2015) The Influence of Hyperactivity, Impulsivity, and Attention Problems on Social Functioning in Adolescents and Young Adults With Fragile X Syndrome. *J Atten Disord*:1-8
- 33 Claßen M (2007) Freie Beiträge: Darmentleerung, Sauberkeitsentwicklung bei Kindern und ihre Störungen (Obstipation und Enkopresis). *Kindheit und Entwicklung* 16:50-61
- 34 Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessler D (2011) Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *J Neurodev Disord* 3:57-67
- 35 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 Cogn* 57: 53-60.
- 36 Cox DJ, Morris JB Jr., Borowitz SM, Sutphen JL (2002) Psychological differences between children with and without chronic encopresis. *J Pediatr Psychol* 27:585-591
- 37 Cox DJ, Sutphen J, Borowitz S, Kovatchev B, Ling W (1998) Contribution of behavior therapy and biofeedback to laxative therapy in the treatment of pediatric encopresis. *Ann Behav Med* 20:70-76
- 38 D'Hulst C, De Geest N, Reeve SP, Van Dam D, De Deyn PP, Hassan BA, Kooy RF (2006) Decreased expression of the GABAA receptor in fragile X syndrome. *Brain Res* 1121: 238-245
- 39 Davis JP, Judd FK, Herrman H (1997) Depression in adults with intellectual disability. Part 2: A pilot study. *Aust N Z J Psychiatry* 31:243-251
- 40 Dawson M, Soulières I, Gernsbacher MA, Mottron L (2007) The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci* 18:657-662
-

-
- 41 Dawson PM, Griffith K, Boeke, KM (1990) Combined medical and psychological treatment of hospitalized children with encopresis. *Child Psychiatry Hum Dev* 20:181-190
- 42 De Gennaro M, Niero M, Capitanucci ML, 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. *J Urol* 184:1662-1667
- 43 Desantis DJ, Leonard MP, Preston MA, Barrowman NJ, Guerra LA (2011) Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review. *J Pediatr Urol* 7:342-348
- 44 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
- 45 di Nardo P, Barlow D.H., (1983) *Anxiety Disorders Interview Schedule" (ADIS)*. Oxford University Press, New York
- 46 Dilling H, Werner M, Schmidt MH (1994) *Internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10)* Verlag Hans Huber, Bern
- 47 Eiberg H, Shaumburg HL, Von Gontard A, Rittig S (2001) Linkage study of a large Danish 4-generation family with urge incontinence and nocturnal enuresis. *J Urol* 166:2401-2403
- 48 Einfeld SL, Tonge BJ (1995) The Developmental Behavior Checklist: the development and validation of an instrument to assess behavioral and emotional disturbance in children and adolescents with mental retardation. *J Autism Dev Disord* 25:81-104
- 49 Equit M, Klein AM, Braun-Bither K, Graber S, von Gontard A (2014) Elimination disorders and anxious-depressed symptoms in preschool children: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 23:417-423
- 50 Equit M, Piro-Hussong A, Niemczyk J, Curfs L, von Gontard A (2013) Elimination disorders in persons with Prader-Willi and Fragile-X syndromes. *Neurourol Urodyn* 32:986-992
- 51 Equit M, Sambach H, Niemczyk J, Von Gontard, A (2012) *Blasen- und Darmschulung. Gruppentherapie für Kinder und Jugendliche mit komplexen Ausscheidungsstörungen*. Hogrefe, Göttingen
- 52 Equit M, Sambach H, von Gontard, A (2011) Fragile x syndrome and elimination disorders in a 6-year-old girl. *Klinische Padiatrie* 223:430-433
- 53 Essen J, Peckham C (1976) Nocturnal enuresis in childhood. *Dev Med Child Neurol* 18:577-589
-

-
- 54 Felt B, Wise CG, Olson A, Kochhar P, Marcus S, Coran A (1999) Guideline for the Management of Pediatric Idiopathic Constipation and Soiling. *Arch Pediatr Adolesc Med* 153:380-385
- 55 Fiedorek SC, Pumphrey CL, Casteel HB (1990) Breath methane production in children with constipation and encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 10:473-477
- 56 Foxx RM, Azrin NH (1973) Dry pants: a rapid method of toilet training children. *Behav Res Ther* 11:435-442
- 57 Freund LS, Reiss AL (1991) Cognitive profiles associated with the fra(X) syndrome in males and females. *Am J Med Gen* 38:542-547
- 58 Gabis LV, Baruch YK, Jokel A, Raz R (2011) Psychiatric and autistic comorbidity in fragile X syndrome across ages. *J child Neurol* 26:940-948
- 59 Gallagher A, Hallahan B (2012) Fragile X-associated disorders: a clinical overview. *J Neurol* 259:401-413
- 60 Hagerman RJ, Hagerman PJ (2002) Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research, 3rd edition. Baltimore: The John Hopkins University Press
- 61 Hagerman PJ, Hagerman RJ (2004) Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 10:25-30
- 62 Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, Kronk R, Delahunty C, Hessl D, Visootsak J, Picker J, Gane L, Tranfaglia M (2009) Advances in the treatment of fragile x syndrome. *Pediatrics* 123:378-390
- 63 Hagerman RJ, Murphy MA, Wittenberger MD (1988) A controlled trial of stimulant medication in children with the fragile X syndrome. *Am J Med Gen* 30:377-392
- 64 Hagstroem S, Rittig S, Kamperis K, Djurhuus JC (2010) Timer watch assisted urotherapy in children: a randomized controlled trial. *J Urol* 184:1482-1488
- 65 Hall SS, Lightbody AA, Hirt M, Rezvani A, Reiss AL (2010) Autism in fragile X syndrome: a category mistake? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49:921-933
- 66 Hallahan BP, Craig MC, Toal F, Daly EM, Moore CJ, Ambikapathy A, Robertson D, Murphy KC, Murphy, DGM (2011) In vivo brain anatomy of adult males with Fragile X syndrome: An MRI study. *Neuroimage* 54:16-24
- 67 Hasan ST, Robson WA, Pridie AK, Neal DE (1996) Transcutaneous electrical nerve stimulation and temporary S3 neuromodulation in idiopathic detrusor instability. *J Urol* 155:2005-2011
- 68 Heller KA, Kratzmeier HA (1998) Matrizen-Test-Manual, Band 1. Ein Handbuch mit deutschen Normen zu den Standard Progressive Matrices von J.C. Raven. Beltz, Göttingen
-

-
- 69 Hellstrom AL, Hanson E, Hansson S, Hjalmas, K, Jodal, U (1990) Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr* 149:434-437
- 70 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. *J Urol* 179:1970-1975
- 71 Hessler D, Nguyen DV, Green C, Chavez A, Tassone F, Hagerman RJ, Senturk D, Schneider A, Lightbody A, Reiss AL, Hall, S (2009) A solution of limitations of cognitive testing in children with intellectual disabilities: the case of fragile x syndrome. *J Neurodev Disord*:33-45
- 72 Hessler D, Tassone F, Cordeiro L, Koldewyn K, McCormick C, Green C, Wegelin J, Yuhas J, Hagerman RJ (2008) Brief report: aggression and stereotypic behavior in males with fragile X syndrome--moderating secondary genes in a "single gene" disorder. *J Autism Dev Disord* 38:184-189
- 73 Hjalmas K (1988) Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 114:20-27
- 74 Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, Han SW, Husman DA, Kawauchi A, Lackgren G, Lottmann H, Mark S, Rittig S, Robson L, Walle JV, Yeung, CK (2004) Nocturnal enuresis: An international evidence based management strategy. *J Urol* 171:2545-2561
- 75 Houts AC, Berman JS, Abramson H (1994) Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for nocturnal enuresis. *J Consult Clin Psychol* 62:737-745
- 76 Jacquemont S, Curie A, des Portes V, Torrioli MG, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, Ramos FJ, Cornish K, He Y, Paulding C, Neri G, Chen F, Hadjikhani N, Martinet D, Meyer J, Beckmann JS, 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
- 77 Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, Greco C, Des Portes V, Jardini T, Levene R, Berry-Kravis E, Brown WT, Schaeffer S, Kissel J, Tassone F, Hagerman PJ (2003) Fragile X Premutation Tremor/Ataxia Syndrome: Molecular, Clinical, and Neuroimaging Correlates. *Am J Hum Genet* 72:869-878
- 78 Jarvelin MR, Vikevainen-Tervonen L, Moilanen I, Huttunen NP (1988) Enuresis in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 77:148-153
- 79 Joinson C, Heron J, Butler R, von Gontard A, Butler U, Emond A, Golding J (2007) A United Kingdom Population-Based Study of Intellectual Capacities in Children With and Without Soiling, Daytime Wetting, and Bed-wetting. *Pediatrics* 120:308-316
-

-
- 80 Joinson C, Heron J, Butler U, von Gontard A, the ALSPAC-Study-Team (2006) Psychological Differences Between Children With and Without Soiling Problems. *Pediatrics* 117:1575-1584
- 81 Joinson C, Heron J, Emond A, Butler R (2007) Psychological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: A UK population-based study. *J Pediatr Psychol* 32:605-616
- 82 Joinson C, Heron J, von Gontard A (2006) Psychological problems in children with daytime wetting. *Pediatrics* 118:1985-1993
- 83 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. *J Pediatr Psychol* 33:739-750
- 84 Keller E (2013) Autismusdiagnose in der Praxis. *Pädiatrie* 5/13:25-30
- 85 Kidd SA, Lachiewicz A, Barbouth D, Blitz RK, Delahunty C, McBrien D, Visootsak J, Berry-Kravis E (2014) Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. *Pediatrics* 134:995-1005
- 86 Koff SA (1996) Cure of nocturnal enuresis: why isn't desmopressin very effective? *Pediatr Nephrol* 10:667-670
- 87 Koskentausta T, Iivanainen M, Almqvist F (2004) CBCL in the assessment of psychopathology in Finnish children with intellectual disability. *Res Dev Disabil* 25:341-354
- 88 Kovacevic L, Jurewicz M, Dabaja A, Thomas R, Diaz M, Magdy DN, Lakshmanan Y (2012) Enuretic children with obstructive sleep apnea syndrome: Should they see otolaryngology first? *J Pediatr Urol*, Epub ahead of print
- 89 Kuhn S, Natale N, Siemer S, Stoeckle M, von Gontard A (2009) Clinical differences in daytime wetting subtypes: urge incontinence and postponed voiding. *J Urol* 182:1967-1972
- 90 Kurtz PF, Chin MD, Robinson AN, O'Connor JT, Hagopian LP (2015) Functional analysis and treatment of problem behavior exhibited by children with fragile X syndrome. *Res Dev Disabil* 43-44:150-166
- 91 Kwak KW, Lee YS, Park KH, Baek M (2010) Efficacy of desmopressin and enuresis alarm as first and second line treatment for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: prospective randomized crossover study. *J Urol* 184:2521-2526
- 92 Largo RH, Molinari L, von Siebenthal K, Wolfensberger U (1996) Does a profound change in toilet-training affect development of bowel and bladder control? *Dev Med Child Neurol* 38:1106-1116
- 93 Largo RH, Schinzel A (1985) Developmental and behavioral disturbances in 13 boys with fragile X syndrome. *Eur J Pediatr* 143:269-275
-

- 94 Lehmkuhl G, Poustka F, Holtmann M, Steiner H (2013) Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie
- 95 Loehr JP, Synhorst DP, Wolfe RR, Hagerman RJ (1986) Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *Am J Med Gen* 23:189-194
- 96 Loening-Baucke V (1995) Biofeedback treatment for chronic constipation and encopresis in childhood: long-term outcome. *Pediatrics* 96:105-110
- 97 Loening-Baucke V (1996) Biofeedback training in children with functional constipation. A critical review. *Dig Dis Sci* 41:65-71
- 98 Loening-Baucke V (1997) Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 100:228-232
- 99 Loening-Baucke VA, Cruikshank BM (1986) Abnormal defecation dynamics in chronically constipated children with encopresis. *J Pediatr* 108:562-566
- 100 Margraf J, Schneider S, Unnewehr S (1998) Diagnostisches Interview bei Psychischen Störungen, Springer- Verlag, Berlin-Heidelberg
- 101 McLennan Y, Polussa J, Tassone F, Hagerman R (2011) Fragile x syndrome. *Curr Genomics* 12:216-224
- 102 McManus M, Derby KM, Mclaughlin TF (2003) An Evaluation of an in-school and home based Toilet Training Programm for a child with fragile X syndrome. *Int J Spec Educ* 18:73-79
- 103 Moeschler JB, Shevell M, American Academy of Pediatrics Committee on G (2006) Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics* 117:2304-2316
- 104 Moore SW (2008) Down syndrome and the enteric nervous system. *Ped Surg Int* 24:873-883
- 105 Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL (1988) Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 113:318-326
- 106 Moskowitz LJ, Carr EG, Durand VM (2011) Behavioral intervention for problem behavior in children with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 116:457-478
- 107 Natale N, Kuhn S, Siemer S, Stockle M, von Gontard A (2009) Quality of life and self-esteem for children with urinary urge incontinence and voiding postponement. *J Urol* 182:692-698
- 108 Neveus T (2011) Nocturnal enuresis-theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 26:1207-1214
- 109 Neveus T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Lackgren G, Olsson U, Stenberg A
-

-
- (1999) Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatr* 88:748-752
- 110 Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, Jorgensen TM, Rittig S, Vande Walle J, Yeung C-K, Djurhuus JC (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. *J Urol* 176:314-324
- 111 Niemczyk J, Equit M, Braun-Bither K, Klein AM, von Gontard A (2015) Prevalence of incontinence, attention deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 24:837-843
- 112 Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, Ferranti J, Croquette MF, Goodlin-Jones B, Hagerman RJ (2007) The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* : JDBP 28:133-138
- 113 Olbing H. (Hrsg.) (1993) *Enuresis und Harninkontinenz bei Kindern*. München: Hans Marseille Verlag
- 114 Oostra BA, Verkerk, AJ (1992) The fragile X syndrome: isolation of the FMR-1 gene and characterization of the fragile X mutation. *Chromosoma* 101:381-387
- 115 Opitz JM, Westphal JM, Daniel, A (1984) Discovery of a connective tissue dysplasia in the Martin-Bell syndrome. *Am J Med Gen* 17:101-109
- 116 Ornitz EM, Russell AT, Hanna GL, Gibikian P, Gehricke JG, Song D, Guthrie D (1999) Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 45:1455-1466
- 117 Paribello C, Tao L, Folino A, Berry-Kravis E, Tranfaglia M, Ethell IM, Ethell DW (2010) Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. *BMC Neurology* 10:91
- 118 Power C, Manor O (1995) Asthma, enuresis, and chronic illness: long term impact on height. *Arch Dis Child* 73:298-304
- 119 Radstaake M, Didden R, Giesbers S, Korzilius H, Peters-Scheffer N, Lang R, von Gontard A, Curfs LM (2013) Incontinence in individuals with Angelman syndrome: a comparative study. *Res Dev Disabil* 34:4184-4193
- 120 Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, Staiano A (1999) Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 45:1160-1168
- 121 Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS (2006) Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 130:1527-1537
- 122 Raven JC (1937) Visual discrimination tests. *Eugen Rev* 28:345
-

-
- 123 Raven JC, Raven J, Court JH (2002) CPM - Colored Progressive Matrices: Manual, Pearson, Frankfurt am Main
- 124 Remschmidt H, Schmidt MH, Poustka F (Hrsg.) (2001) Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO, 4. Auflage. Huber, Bern
- 125 Rittig, S, Knudsen, UB, Norgaard, JP, Pedersen, EB, Djurhuus, JC (1989) Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 256:F664-671
- 126 Sabaratnam M, Murthy NV, Wijeratne A, Buckingham A, Payne S (2003) Autistic-like behavior profile and psychiatric morbidity in Fragile X Syndrome: a prospective ten-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 12:172-177
- 127 Sarimski K (1997) Entwicklungspsychologie genetischer Syndrome. Hogrefe, Göttingen
- 128 Schaeffer C, Beaulande M, Ehresmann C, Ehresmann B, Moine H (2003) The RNA binding protein FMRP: new connections and missing links. *Biol Cell* 95:221-228
- 129 Schmeck K, Poustka F, Döpfner M, Plück J, Berner W, Lehmkuhl G, Feger JM, Lenz K, Huss M, Lehmkuhl U (2001) Discriminant validity of the Child Behavior Checklist CBCL-4/18 in German samples. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 10:240-247
- 130 Schneider S, Margraf J, Unnewehr S (1995) Kinder-DIPS: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter. Handbuch, Springer, Berlin
- 131 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), Springer, Berlin, Heidelberg
- 132 Sherman SL (2000) Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Gen* 97:189-194
- 133 Sherman SL, Jacobs PA, Morton NE, Froster-Iskenius U, Howard-Peebles PN, Nielsen KB, Partington MW, Sutherland GR, Turner G, Watson M (1985) Further segregation analysis of the fragile X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 69:289-299
- 134 Shreeram S, He JP, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas KR (2009) Prevalence of enuresis and its association with attention-deficit/hyperactivity disorder among U.S. children: results from a nationally representative study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:35-41
- 135 Smith L, Smith P, Lee SK (2000) Behavioral treatment of urinary incontinence and encopresis in children with learning disabilities: transfer of stimulus control. *Dev Med Child Neurol* 42:276-279
-

-
- 136 Smith LJ (1996) A behavioral approach to the treatment of non-retentive encopresis in adults with learning disabilities. *J Intellect Disabil Res : JIDR* 40 (Pt 2):130-139
- 137 Sparrow SS, Cicchetti DV (1985) Diagnostic uses of the Vineland Adaptive Behavior Scales. *J Pediatr Psychol* 10:215-225
- 138 Spearman C (1915) The measurement of intelligence. *Eugen Rev* 6:312-313
- 139 Steinhausen H-C, von Gontard A, Spohr H-L, Hauffa BP, 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. *Am J Med Genet* 111:381-387
- 140 Stern HP, Stroh SE, Fiedorek SC, Kelleher K, Mellon MW, Pope SK, Rayford PL (1995) Increased plasma levels of pancreatic polypeptide and decreased plasma levels of motilin in encopretic children. *Pediatrics* 96:111-117
- 141 Sureshkumar P, Jones M, Caldwell PH, Craig JC (2009) Risk factors for nocturnal enuresis in school-age children. *J Urol* 182:2893-2899
- 142 Sutherland GR (1977) Marker X chromosomes and mental retardation. *N Engl J Med* 296:1415
- 143 Swithinbank LV, Heron J, von Gontard A, Abrams P (2010) The natural history of daytime urinary incontinence in children: a large British cohort. *Acta Paediatr* 99:1031-1036
- 144 Tabolacci E, Pirozzi F, Gomez-Mancilla B, Gasparini F, Neri, G (2012) The mGluR5 antagonist AFQ056 does not affect methylation and transcription of the mutant FMR1 gene in vitro. *BMC Med Genet* 13:13
- 145 Tewes U, Schallberger P, Rossmann U (Hrsg.) (1998) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III). Bern: Huber
- 146 Tewes U, Schallberger P, Rossmann U (Hrsg.) (1998) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III). Bern: Huber
- 147 Tranfaglia MR (2011) The psychiatric presentation of fragile x: evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. *Dev Neurosci* 33:337-348
- 148 Turner G, Daniel A, Frost M (1980) X-linked mental retardation, macro-orchidism, and the Xq27 fragile site. *J Pediatr* 96:837-841
- 149 Umlauf MG, Chasens ER (2003) Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med Rev* 7:403-411
- 150 Utari A, Chonchaiya W, Rivera SM, Schneider A, Hagerman RJ, Faradz SMH, Ethell IM, Nguyen DV (2010) Side Effects of Minocycline Treatment in Patients With
-

- Fragile X Syndrome and Exploration of Outcome Measures. *Am J Intellect Dev Disabil* 115:433-443
- 151 van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C (2006) Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101:2401-2409
- 152 van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing, RA (2005) The prevalence of encopresis in a multicultural population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40:345-348
- 153 van Kerrebroeck PE (2002) Experience with the long-term use of desmopressin for nocturnal enuresis in children and adolescents. *BJU Int* 89:420-425
- 154 van Londen A, van Londen-Barentsen MW, van Son MJ, Mulder GA (1993) Arousal training for children suffering from nocturnal enuresis: a 2 1/2 year follow-up. *Behav Res Ther* 31:613-615
- 155 van Londen A, van Londen-Barentsen MW, van Son MJ, Mulder GA (1995) Relapse rate and subsequent parental reaction after successful treatment of children suffering from nocturnal enuresis: a 2 1/2 year follow-up of bibliotherapy. *Behav Res Ther* 33:309-311
- 156 Verkerk AJ et al. (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
- 157 Vijverberg MA, Elzinga-Plomp A, Messer AP, van Gool JD, de Jong TP (1997) Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *Eur Urol* 31:68-72
- 158 von Gontard A (1998) Annotation: day and night wetting in children--a paediatric and child psychiatric perspective. *J Child Psychol Psychiatry* 39:439-451
- 159 von Gontard A (2001) Einnässen im Kindesalter: Erscheinungsformen- Diagnostik-Therapie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart
- 160 von Gontard A (2001) Einnässen im Kindesalter: Erscheinungsformen-Diagnostik-Therapie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart
- 161 von Gontard A (2004) Psychologisch-psychiatrische Aspekte der Enuresis nocturna und der funktionellen Harninkontinenz. *Urologe* 43:787-794
- 162 von Gontard A (2007) Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie, Vandenhoeck&Ruprecht, Göttingen 56:493-510
- 163 von Gontard A (2010) Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Band 15, Enkopresis. Hogrefe, Göttingen
- 164 von Gontard A (2011) Elimination disorders: a critical comment on DSM-5 proposals. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20:83-88
-

-
- 165 von Gontard A (2012) Enuresis In: J. M. Rey, ed. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health, International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Genf, <http://iacapap.org/wp-content/uploads/A.0-TABLE-OF-CONTENTS-072012.pdf>
- 166 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. *J Child Psychol Psychiatry* 43:949-957
- 167 von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C (2011) Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol* 185:1432-1436
- 168 von Gontard A, Equit M (2015) Comorbidity of ADHD and incontinence in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 24:127-140
- 169 von Gontard A, Heron J, Joinson C (2010) Factors associated with low and high voiding frequency in children with diurnal urinary incontinence. *BJU Int* 105:396-401
- 170 von Gontard A, Lemkuhl 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
- 171 von Gontard A, Lehmkuhl G (2009) Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Band 4, Enuresis (2., überarbeitete Auflage). Hogrefe, Göttingen
- 172 von Gontard A, Mauer-Mucke K, Pluck J, Berner W, Lehmkuhl G (1999) Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children. *Pediatr Nephrol* 13:662-667
- 173 von Gontard A, Moritz AM, Thome-Granz S, Freitag C (2011) Association of attention deficit and elimination disorders at school entry: a population based study. *J Urol* 186:2027-2032
- 174 von Gontard A, Nevéus T (2006) Management of Disorders of Bladder and Bowel Control in Childhood. London: MacKeith Press
- 175 von Gontard A, Niemczyk J, Thome-Granz S, Nowack J, Moritz AM, Equit M (2015) Incontinence and parent-reported oppositional defiant disorder symptoms in young children-a population-based study. *Pediatr Nephrol* 30:1147-1155
- 176 von Gontard A, Pirrung M, Niemczyk J, Equit M (2015) Incontinence in children with autism spectrum disorder. *J Pediatr Urol* 11/5
- 177 von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E, Eiberg H, Rittig S (2001) The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 166:2438-2443
- 178 von Wendt L, Simila S, Niskanen P, Jarvelin MR (1990) Development of bowel and bladder control in the mentally retarded. *Dev Med Child Neurol* 32:515-518
-

- 179 Voskuijl WP, van Ginkel R, Benninga MA, Hart GA, Taminiu JAJM, Broeckxstaens, GE (2006) New insight into rectal function in pediatric defecation disorders: Disturbed Rectal Compliance is an Essential Mechanism in Pediatric Constipation. *J Pediatr*, 148:62-67
- 180 Wagner C, Equit M, Niemczyk J, von Gontard, A (2015) Obesity, overweight, and eating problems in children with incontinence. *J Pediatr Urol* 11(4)
- 181 Wahlstrom J, Gillberg C, Gustavson KH, Holmgren G (1986) Infantile autism and the fragile X. A Swedish multicenter study. *Am J Med Gen* 23:403-408
- 182 Wille S (1994) Nocturnal enuresis: sleep disturbance and behavioral patterns. *Acta Paediatr* 83:772-774
- 183 Wirtz MAH (2014) Klassifikation psychischer Störungen nach der ICD-10-GM. In: Dorsch – Lexikon der Psychologie 17: 872, Hans Huber, Bern
- 184 Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA (1997) Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr* 86:381-384
- 185 Yang PY, Meng NH, Chou EC (2010) Voiding dysfunctions in children with mental retardation. *Neurourol Urodyn* 29:1272-1275
- 186 Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK, Lau J (2006) Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *BJU Int* 97:1069-1073
- 187 Zink S, Freitag CM, von Gontard A (2008) Behavioral comorbidity differs in subtypes of enuresis and urinary incontinence. *J Urol* 179:295-298; discussion 298