

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

---

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

## Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018



---

Vorgelegt von  
Katharina Bauer  
geboren am 13.10.1990 in Cham

# Meinen Eltern



# Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	7
2. Einleitung .....	10
2.1 Ausscheidungsstörungen .....	10
2.1.1 Enuresis nocturna.....	10
2.1.2 Funktionelle Harninkontinenz .....	15
2.1.3 Enkopresis.....	20
2.2 Das Fragile-X-Syndrom .....	26
2.2.1 Übersicht und genetische Aspekte .....	26
2.2.2 Phänotyp .....	28
2.2.2.1 Prämutation .....	28
2.2.2.2 Vollmutation .....	29
2.2.3 Therapieansätze .....	35
2.3 Ausscheidungsstörungen bei Fragilem-X-Syndrom.....	36
2.3.1 Stand der Forschung .....	36
2.3.2 Studienziel und Hypothesen .....	38
3. Methodik .....	40
3.1 Stichprobe und Versuchsablauf.....	40
3.2 Untersuchungsmethoden .....	41
3.2.1 Klinisch-apparative Untersuchungsmethoden .....	41
3.2.2 Psychiatrische und psychologische Untersuchungsmethoden .....	46
3.3 Statistische Auswertung .....	48
4. Ergebnisse .....	49
4.1 Deskriptive Daten .....	49
4.2 Ausscheidungsstörungen .....	51
4.3 Urologische Untersuchungsbefunde.....	52
4.4 Vergleich der kontinenten und inkontinenten Jungen mit FXS .....	57

4.5	Körperliche Auffälligkeiten .....	58
4.6	Sprachliche und motorische Entwicklungsverzögerung.....	60
5.	Diskussion.....	61
5.1	Allgemeiner Teil.....	61
5.2	Hypothese 1 .....	62
5.3	Hypothese 2 .....	65
5.4	Hypothese 3 .....	68
5.5	Hypothese 4 .....	69
5.6	Hypothese 5 .....	71
5.7	Hypothese 6 .....	73
5.8	Fazit und Ausblick .....	75
6.	Publikationen und Vorträge.....	78
7.	Anhang.....	79
7.1	Anhang 1 .....	79
7.2	Anhang 2 .....	80
7.3	Anhang 3 .....	81
8.	Tabellenverzeichnis .....	84
9.	Danksagung.....	85
	Literatur .....	86

## Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
CBCL	Child Behavior Checklist
CPM	Colored Progressive Matrices
DI	Dranginkontinenz
DSD	Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EN	Enuresis nocturna
EMG	Elektromyographie
FHI	Funktionelle Harninkontinenz
FMR1-Gen	Fragile X Mental Retardation Gen
FMRP	FMR1-Protein
FSK	Fragebogen zur sozialen Kommunikation
FXS	Fragiles-X-Syndrom
FXTAS	Fragile-X-Prämutation-assoziiertes Tremor-/Ataxie-Syndrom
HAWIK	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder
ICIQ	International Consultation on Incontinence Questionnaire
IQ	Intelligenzquotient
Kinder-DIPS	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen
LUTS	Lower urinary tract symptoms
MA	Miktionsaufschub
SSW	Schwangerschaftswoche
SPM	Standard Progressive Matrices
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Zusammenfassung

Ausscheidungsstörungen gehören zu den häufigsten Störungen im Kindes- und Jugendalter und stellen für die Betroffenen und ihre Angehörigen eine große emotionale Belastung dar.

In der vorliegenden Arbeit wurden Ausscheidungsstörungen und körperliche Auffälligkeiten bei Kinder und Jugendlichen mit Fragilem-X-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern untersucht. Dabei wurden die Daten nicht nur mithilfe von Fragebögen erhoben, sondern darüber hinaus mittels Anamnese, körperlicher und urologischer Untersuchungen objektiviert.

Hierzu wurden aus jeweils 22 männlichen Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren eine Gruppe mit Fragilem-X-Syndrom und eine Kontrollgruppe mit normal entwickelten Kindern und Jugendlichen gebildet. Die Eltern der Probanden füllten vorab ein 48h-Miktionsprotokoll und jeweils einen Fragebogen zu Ausscheidungsstörungen (Enuresis-/Enkopresis-Fragebogen), zu Verhaltensauffälligkeiten (CBCL) und zur frühkindlichen Entwicklung aus. Anschließend fand in der jeweiligen häuslichen Umgebung eine umfassende körperliche Untersuchung statt. Dabei wurden körperliche Auffälligkeiten des unteren Harntrakts mittels sonographischer Darstellung und Vermessung der Blase und des Rektums, einer Uroflowmessung und einer Bestimmung des Volumens des Resturins nach der Blasenentleerung ermittelt. Zusätzlich wurden ein eindimensionaler Intelligenztest (CPM oder SPM) mit den Kindern und Jugendlichen durchgeführt und die Eltern zu psychiatrischen Störungen (Kinder-DIPS) und autistischen Verhaltensweisen (FSK) befragt.

Die Jungen mit Fragilem-X-Syndrom waren signifikant häufiger von Ausscheidungsstörungen (60%) und psychischen Störungen (91%) betroffen im Vergleich zu den Jungen der Kontrollgruppe (4,5% bzw. 4,5%). Bei allen inkontinenten Kindern und Jugendlichen mit Fragilem-X-Syndrom lag mindestens die primäre Form der Enuresis nocturna vor. Einnässen tagsüber geht häufiger mit Drangsymptomatik als mit Miktionsaufschub (MA) einher. Bei keinem Kind mit Fragilem-X-Syndrom trat eine Obstipation auf. In den weiteren Untersuchungen wurden weder in den Uroflow- noch in den Ultraschallbefunden größere Unterschiede im Miktionsverhalten zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Ebenfalls fanden sich im 48h-Miktionsprotokoll

bezüglich der Anzahl der täglichen Miktionen, des Miktionsvolumens und der durchschnittlichen Trinkmenge keine signifikanten Unterschiede. Auch der Vergleich zwischen inkontinenten Jungen mit FXS und kontinenten Jungen mit FXS zeigte hinsichtlich urologischer Untersuchungsbefunde keine eindeutigen Unterschiede. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Kinder mit FXS deutlich häufiger von Ausscheidungsstörungen und psychischen Auffälligkeiten betroffen sind als gesunde Gleichaltrige, während urologische Untersuchungsbefunde keine größeren Unterschiede im Miktionsverhalten zwischen Kindern mit und ohne FXS zeigen. Da Kinder mit FXS eine Verzögerung der geistigen und körperlichen Entwicklung aufweisen, ist es wichtig, eine frühestmögliche, adäquate Therapie einzuleiten.

## Abstract

Children and adolescents with Fragile-X-Syndrome (FXS) are more often affected by incontinence than those without FXS at the same age.

The aim of this study was to investigate incontinence and somatic anomalies in male children and adolescents with Fragile-X-Syndrome (FXS), compared to a control group of typically developing children. This was the first study which assessed objective somatic and urological data in boys with FXS. This was performed not only by questionnaires, but by a combination of clinical history, clinical examination, uroflowmetry, sonography and questionnaire information.

22 male children and adolescents with FXS from the age of 4 to 17 years and an age-matched control group of 22 typically developed boys without FXS were recruited. In advance, parents completed a questionnaire on incontinence, a questionnaire on behavioral problems (CBCL), a 48-bladder diary, and a medical history. After that the participants were examined in their homesetting by sonography, uroflowmetry, and physical examination. Furthermore, an IQ test (CPM or SPM), a parental psychiatric interview (Kinder-DIPS) and a questionnaire regarding autistic symptoms (SCQ) were administered. Boys with FXS were significantly more often affected by incontinence and psychiatric disorders than boys in the control group. Incontinence was present in 60% of the boys with FXS, but only in 4.5% of the control group. Among the subtypes of incontinence, primary non-monosymptomatic nocturnal enuresis, urge incontinence, and non-retentive faecal incontinence were most common in boys with FXS.

There were no significant differences in the results of uroflowmetry or sonography examination between the two groups. Furthermore, the number of daily micturitions during the day, the maximum voided volume, and mean daily fluid intake were comparable between boys with FXS and control boys. Children with FXS did not have more LUTS or abnormal urodynamic findings. No child was affected by constipation. In conclusion, this study points out that boys with FXS have significantly higher rates of incontinence and psychological disorders than healthy boys at the same age. An adequate and effective treatment for incontinence, which is available, should be started as soon as possible to improve the psychological well-being and the quality of life of affected children and their caregivers.

## 2. Einleitung

### 2.1 Ausscheidungsstörungen

#### 2.1.1 Enuresis nocturna

##### Definition und Klassifikationen

Enuresis nocturna (EN) bezeichnet nächtliches Einnässen. Demgegenüber wird das Einnässen am Tag als funktionelle Harninkontinenz (FHI) benannt und separat im Abschnitt 2.1.2 beschrieben. Für die Enuresis nocturna existieren verschiedene Klassifikationssysteme, wie zum Beispiel ICD-10 [53] oder DSM-5 [5]. Da eine weitere Unterteilung in verschiedene Subtypen bei diesen beiden Klassifikationsschemata fehlt, wird inzwischen im klinischen Alltag ein anderes Klassifikationssystem, nämlich die sogenannte ICCS-Klassifikation, als Diagnoseleitlinie verwendet. Diese ist der erste Versuch einen internationalen und interdisziplinären Konsens zu finden und hat in Austin et al. (2016) [8] eine überarbeitete Version zur Terminologie und Klassifizierung von Ausscheidungsstörungen hervorgebracht. Es werden hierbei verschiedene Subtypen sowohl des Einnässens nachts als auch tagsüber differenziert. EN wird dabei als jegliches intermittierendes Einnässen in kleinen Mengen während des Schlafes ab einem Alter von fünf Jahren definiert. Die Altersgrenze von fünf Jahren wird allgemein als sinnvoll erachtet [187], da Studien zeigen, dass im Alter von vier Jahren noch über 20 % der Kinder nachts einnässen. Hierbei handelt es sich um ein reifungsbedingtes, physiologisches Phänomen. Dabei unterscheidet man zwischen monosymptomatisch, das heißt ohne zusätzliche Blasenfunktionsstörungen tagsüber, und nicht-monosymptomatisch, mit weiteren Blasenfunktionsstörungen tagsüber. Außerdem wird eine Einteilung in „primäre“ und „sekundäre“ EN vorgenommen, was sich auf das Vorhandensein eines trockenen Intervalls bezieht. Dabei beschreibt die primäre EN das nächtliche Einnässen ohne vorangegangene trockene Periode, während bei der sekundären EN ein Rückfall nach einer trockenen Periode beobachtet wird [187]. Es wird dabei das längste trockene Intervall herangezogen werden, wobei dieses mindestens 6 Monate lang sein soll [98].

Bei allen einnässenden Kindern wird standardmäßig eine Basisdiagnostik zum Ausschluss organischer Ursachen und zur Diagnosefindung durchgeführt. Dazu gehören folgende Untersuchungsmethoden: Anamnese, körperliche Untersuchung, 48-h-Miktionsprotokoll, Fragebögen zum Einnässen, Ultraschalluntersuchung und Urinstatus [187]. Des Weiteren wird ein generelles Screening für psychische Symptome empfohlen [210], sowie eine gründliche kinderpsychiatrische und psychologische Diagnostik bei Hinweisen auf Störungen im Screening [150]. Eine erweiterte Diagnostik [187] ist nur bei speziellen Fragestellungen, wie dem Verdacht auf organische Anomalien, indiziert und beinhaltet unter anderem eine Uroflow-Untersuchung (bei FHI Standarddiagnostik), eine Urinbakteriologie, Laboruntersuchung und weitere kinderärztliche und kinderurologische Verfahren wie z. B. eine Blasenspiegelung.

### Prävalenz

In den epidemiologischen Studien zu dieser Symptomatik finden sich aufgrund unterschiedlicher Definitionen der EN und variierender Stichprobengrößen mit uneinheitlicher Altersstruktur teilweise unterschiedlichen Angaben zur Prävalenz. Die EN ist ein weit verbreitetes Symptom und kommt zwei- bis dreimal häufiger vor als das Einnässen tagsüber [191]. Betrachtet man die Prävalenz hinsichtlich beider Geschlechter getrennt, wurde ein Verhältnis männlich : weiblich mit 1,5-2 : 1 beschrieben [191]. Dabei sind Jungen vom nächtlichen Einnässen doppelt so häufig betroffen wie Mädchen, während beim Vorliegen zusätzlicher Einnässsymptomatik tagsüber keine Geschlechtsunterschiede gefunden wurden [84, 125]. Die primäre Enuresis nocturna (PEN) kommt dabei dreimal so häufig vor wie die sekundäre [66]. Epidemiologischen Untersuchungen zufolge tritt zudem die monosymptomatische doppelt so häufig wie die nicht-monosymptomatische EN auf [38]. Charakteristisch für die EN ist eine hohe spontane Rückbildungsrate: pro Jahr werden ca. 15 % der Kinder ohne Therapie trocken [191]. Eine aktuelle tabellarische Übersicht von 45 verschiedenen Studienergebnissen zur Prävalenz der EN findet sich bei Franco et al. (2016) [66]: Zusammengefasst konnte eine durchschnittliche Prävalenz von ca. 10 % bei Siebenjährigen, von 5,5 % bei Zehnjährigen und von 0,5 % bei Erwachsenen ermittelt werden. Vergleichbare Werte, nämlich eine Prävalenz von 9,1 % bei Schulanfängern, erhoben von Gontard et al. (2011) [189]. Bei Hellström et al. (1990) betrug die Gesamtprävalenz 9,5 % bei Kindern im Schuleintrittsalter [84]. Ferner lag

die relative Häufigkeit jeglichen Einnässens laut Butler et al. (2005) bei 7,5 Jahre alten Kindern bei 15,5 %, bei einer Einnäss-Frequenz von mindestens zweimal pro Woche bei 2,6 % [39].

### Ätiologie

Der Enuresis nocturna liegen verschiedene ätiologische Erklärungsansätze zugrunde. Sie basiert auf einer multifaktoriellen Entstehung, bei der genetische, neurobiologische, neuroendokrinologische Faktoren und Umwelteinflüsse an der Pathogenese beteiligt sind. Es handelt sich im Wesentlichen um eine genetisch bedingte Reifestörung des zentralen Nervensystems, die durch Umwelteinflüsse moduliert wird [187].

So konnte gezeigt werden, dass genetische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung spielen. Eine Zusammenschau verschiedener Studien zu diesem Thema [195] kommt zu dem Ergebnis, dass 60 % bis 80 % aller einnässenden Kinder weitere Verwandte haben, die eine ähnliche Symptomatik aufweisen [17, 187]. Auch das Risiko eine EN zu entwickeln, wenn ein Elternteil davon betroffen war, liegt bei 44 %, wenn beide Elternteile betroffen waren, sogar bei 77 % [17]. Weitere Hinweise auf eine genetische Mitursache lieferten Zwillingsstudien: Es wurde eine höhere Konkordanz für EN bei eineiigen (46-68%) als bei zweieiigen (19-36%) Zwillingen ermittelt [17]. Auch in molekulargenetischen Untersuchungen durch Kopplungsanalysen hat man auf den Chromosomen 4, 8, 12, 13 und 22 mehrere Genorte identifiziert, die mit der Entstehung der EN in Verbindungen gebracht werden [54].

Neurobiologische Befunde legen eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) an der Pathogenese der EN nahe. In verschiedenen Arbeiten konnten bei Kinder mit EN Auffälligkeiten, z. B. motorische Entwicklungsdefizite [59], spätere Einschulung [98], ein eingeschränktes Längenwachstum [133] sowie ein reduziertes Knochenalter [119], festgestellt werden. Außerdem wurden bei Untersuchungen der kognitiven Fähigkeiten bei Kindern mit EN niedrigere Intelligenzquotienten im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt [99]. Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung des Schlafes. So berichteten viele Eltern von einer erschwerten Erweckbarkeit bei Kindern mit EN [202], welche in standardisierten Weckversuchen belegt werden konnte [204]. Es wird vermutet, dass vor allem afferente und efferente Reifungsstörungen im Bereich des Hirnstammes dafür verantwortlich sind: Zum einen

führt die volle Blase nicht zum Erwecken, was durch den Locus Coeruleus vermittelt wird, und zum anderen wird der Blasenentleerungsreflex im pontinen Miktionszentrum nicht adäquat unterdrückt [187]. Dieses Phänomen wird auch als funktionelle Unreife des ZNS bezeichnet [103].

Ein weiterer Faktor, der zur Ätiologie der EN beiträgt, ist der neuroendokrinologische Einfluss. So findet sich bei manchen Kindern mit EN eine vermehrte Urinproduktion nachts (Polyurie) sowie eine veränderte Tag-/Nachtrhythmik der ADH-Sekretion [140]. In neueren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass es auch Kinder mit Polyurie gibt, die nicht von Enuresis betroffen sind. So wird davon ausgegangen, dass dieses Phänomen wohl eher in Zusammenhang mit der oben genannten generellen Reifungsverzögerung des zentralen Nervensystems steht [187]. Auch körperliche Erkrankungen können zu nächtlichem Einnässen führen. Dazu gehören unter anderem Diabetes Mellitus, Nierenerkrankungen und urogenitale Malformationen [124].

### Komorbiditäten

Es konnte nachgewiesen werden, dass 20 bis 30 % der Kinder, die nachts einnässen, unter klinisch relevanten Verhaltensauffälligkeiten leiden [185]. Die höchsten Raten an psychopathologischen Komorbiditäten wurden bei Kindern mit sekundärer EN beobachtet [188], [60, 182]. Betrachtet man die unterschiedlichen Subgruppen der EN, so weisen Kinder mit nicht-monosymptomatischer EN höhere Raten an psychiatrischen Erkrankungen als Kinder mit monosymptomatischer EN auf [38]. Diese psychopathologischen Verhaltensauffälligkeiten werden eher als Folge der EN angesehen. Bei Rückfällen jedoch können sie auch mitunter ein auslösender Faktor sein [176]. Unter den psychiatrischen Komorbiditäten finden sich am häufigsten externalisierende Störungen, wie die Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) [99, 176]. Kinder mit EN haben ein fast dreifach erhöhtes Risiko zusätzlich an ADHS zu erkranken als Kinder ohne EN [153]. In einer Studie zeigten von Gontard et al., dass 30 % der Kinder mit autistischen Störungen gleichzeitig auch eine EN aufwiesen [194].

## Therapiemöglichkeiten

Grundsätzlich kommen in der Therapie der Ausscheidungsstörungen sowohl nicht-medikamentöse als auch medikamentöse Maßnahmen zum Einsatz. Dabei spielen nicht-medikamentöse Therapieansätze eine übergeordnete Rolle, da langfristig ein besseres Outcome nachgewiesen werden konnte [93]. Liegen mehrere Ausscheidungsstörungen gleichzeitig vor, soll in folgender Reihenfolge therapiert werden: Zunächst das Einkoten und die Obstipation, anschließend das Einnässen tagsüber bzw. begleitende Miktionsauffälligkeiten tagsüber und dann das Einnässen nachts [187].

Es wird empfohlen, zunächst mit einer sogenannten „baseline“ Therapie zu beginnen. In dieser Phase stehen keine aktiven Interventionen im Vordergrund, sondern der Fokus liegt auf einer guten Beziehung zum Patienten, auf Informationsvermittlung, Motivationsaufbau und Beobachtung der Symptomatik. Allein durch diese unspezifischen Maßnahmen kann bei einem Teil der betroffenen Kinder schon ein Therapieerfolg verzeichnet werden. In einer empirischen Studie von Devlin et al. (1990) wurden 18 % der Kinder nach acht Wochen nur mittels „baseline“ Therapie trocken [50].

Reichen die oben genannten Therapiemaßnahmen nicht aus, soll auf apparative Verhaltenstherapie zurückgegriffen werden [89]. Empfohlen wird der Einsatz eines sogenannten „Klingelgerätes“ [150]. Die Anwendung soll konsequent erfolgen und maximal über einen Zeitraum von 16 Wochen ausgeführt werden [49]. Bei einer nächtlichen Trockenperiode von mindestens 14 Tagen in Folge ist die Therapie erfolgreich. Diese Methode erweist sich als effektiv, da es in 62 % der Fälle zur Trockenheit kommt, die in 47 % der Fälle langfristig bestehen bleibt [93]. Daneben gibt es Varianten der Klingeltherapie als weitere Therapieoptionen, wie das „Arousal-Training“ [172, 173] und das „Dry-Bed-Training“ [9, 65], wenn die alleinige Klingeltherapie nicht anschlägt.

Für die medikamentöse Therapie der EN, welche bei Versagen der Klingeltherapie oder bei speziellen Indikationen Mittel der zweiten Wahl ist, stehen zwei Medikamentengruppen zur Auswahl: Desmopressin und trizyklische Antidepressiva [187]. Bei Desmopressin handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Analogon des körpereigenen antidiuretischen Hormons (ADH). Durch den Einbau von Aquaporinen in der Niere wird dort verstärkt Wasser zurückresorbiert und es kommt zur Konzentrierung des Harns. Unter der Therapie mit Desmopressin wird somit in der

Nacht weniger Urin produziert, wenn das Medikament vor dem Schlafengehen eingenommen wird [169]. Die EN ging dadurch in 50 bis 58 % der Fälle zurück, jedoch zeigten sich hohe Rückfallraten nach dem Absetzen des Medikaments: Nach sechs Monaten waren nur noch 18 bis 38 % trocken [169]. Das klassische trizyklische Antidepressivum Imipramin, das neben seiner antidepressiven Wirkung auch einen antidiuretischen Effekt aufweist, bewirkt im Rahmen der Behandlung der EN in 40 % der Fälle einen Rückgang der Symptomatik [187]. Es wird jedoch auch deutlich, dass es nur in 17 % der Fälle langfristig zum Erfolg kommt [93].

## 2.1.2 Funktionelle Harninkontinenz

### Definition

Die funktionelle Harninkontinenz (FHI) bezeichnet das Einnässen tagsüber und entsteht durch eine Funktionsstörung der Blase [177]. Man teilt die FHI in folgende Hauptformen ein: Dranginkontinenz, Inkontinenz bei Miktionsaufschub und Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination [126]. Die Subtypen der funktionellen Harninkontinenz gehen jeweils mit unterschiedlichen, charakteristischen Merkmalen einher, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Die Dranginkontinenz (DI) oder auch „überaktive Blase“ zeichnet sich durch ungewollten Harnabgang mit überstarkem Harndrang aus [187]. Ursächlich ist meist eine angeborene Fehlfunktion der Blase in der Füllungsphase. In dieser kommt es verfrüht zu Kontraktionen des Blasenmuskels und somit zum Gefühl eines verstärkten, imperativen Harndrangs mit ungewolltem Urinabgang und hoher Miktionsfrequenz. Die dadurch verringerte Blasenkapazität führt zu häufigen Toilettengängen (>7x/Tag, bis zu 20x/Tag) mit kleinen Urinvolumina. Oftmals können bei den betroffenen Kindern sogenannte Haltemanöver, wie Zusammenpressen der Oberschenkel oder der Fersensitz, zur Zurückhaltung des Harndranges beobachtet werden [187].

Harninkontinenz bei Miktionsaufschub (MA) ist ein Störungsbild, bei dem der Toilettengang hinausgezögert wird und es aufgrund dessen trotz Einsatz von Haltemanövern zum Einnässen tagsüber kommt [187]. Charakteristisch hierfür sind eine seltene Miktionsfrequenz (<5x/Tag) und ein Aufschieben der Miktion in bestimmten Situationen wie z. B. beim Spielen oder Fernsehen [187].

Bei der Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (DSD) kommt es durch eine erworbene Koordinationsstörung bei der Blasenentleerung zu einer Harnblasenfehlfunktion, die

aufgrund einer DI oder MA entstehen kann. Der physiologische Miktionsvorgang erfolgt in enger Abstimmung der Blasenmuskulatur (Musculus detrusor vesicae), die sich während der Blasenentleerung kontrahiert und dem äußeren Harnröhrensphinkter (Musculus sphincter urethrae externus), der sich zeitgleich entspannt. Erst so ist ein ungehinderter Harnfluss möglich. Dies ist bei der DSD nicht der Fall, stattdessen zeichnet sich das klinische Bild durch eine fehlende Relaxation und eine paradoxe Kontraktion des Blasensphinkters aus. Folgen sind zum einen, dass die Patienten beim Wasserlassen aufgrund des erhöhten Widerstandes pressen müssen, und zum anderen, dass der Harnstrahl unterbrochen ist [187].

### Epidemiologie

Betrachtet man die Hauptformen der FHI, so findet man in der Literatur unterschiedliche Prävalenzangaben. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass es unterschiedliche Definitionskriterien gibt und die meisten Studien nicht zwischen den oben aufgeführten Unterformen unterscheiden. Einnässen tagsüber ist bei Mädchen bis zu 1,5-mal häufiger verbreitet [84]. Die Prävalenz der FHI beträgt ca. 2 bis 3 % bei den Siebenjährigen und unter 1 % bei Jugendlichen [84, 107]. In Bezug auf die Geschlechterverteilung bei siebenjährigen Probanden waren 6 % der Mädchen und 3,8 % der Jungen betroffen [84]. Auch andere Studien zur Prävalenz des Einnässens tagsüber kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In einer Kohortenstudie von Heron et al. (2008) betrug die Prävalenz 6,9 % bei den vier- bis neunjährigen untersuchten Kindern [85]. Swithinbank et al. (2010) fanden im Rahmen einer aktuelleren britischen Studie, in der Daten von über 10,000 Kindern erhoben wurden, bei 15,5 % der 4,5-jährigen und bei 4,9 % der 9,5-jährigen Studienteilnehmern eine FHI [159]. In Bezug auf die Unterformen der FHI wird in manchen Studien die DI als die häufigste Form beschrieben, gefolgt von der Harninkontinenz bei MA und zuletzt der DSD [150]. In anderen Arbeiten wird jedoch die Harninkontinenz bei MA als die häufigste Form [188] oder auch ebenso häufig wie die DI [130] dargestellt.

## Ätiologie

Nicht nur bei der EN, sondern auch bei der DI wird vermutet, dass eine genetische Komponente bei der Entstehung des Krankheitsbildes beteiligt ist [187]. Hinweise hierfür liefert eine Kopplungsanalyse von Eiberg et al. (2001), bei der auf dem Chromosom 17 ein möglicher Genort für die Pathogenese der DI lokalisiert werden konnte [54]. Bei der Pathogenese der Harninkontinenz bei MA nimmt man an, dass es sich um eine Erkrankung psychogenen Ursprungs handelt [187], die sehr häufig mit Verhaltensauffälligkeiten, wie Störungen des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten, einhergeht [192, 192]. In Einzelfällen konnten Zusammenhänge zwischen MA und einer überaktiven Blase hergestellt werden [90]. Für eine allgemeingültige Aussage bedarf es allerdings noch weiterer Untersuchungen zu diesem Thema [192]. Der DSD liegt am ehesten eine multifaktorielle Ätiologie zugrunde, die vermutlich Aspekte wie erlernte Verhaltensweisen, Persistenz von kindlichen Verhaltensmustern, Entwicklungsverzögerung oder aber auch zu einem geringeren Anteil genetische und angeborene Faktoren beinhaltet [40].

## Komorbiditäten

Die Rate an psychischen Auffälligkeiten ist bei Kindern mit FHI um 30 % bis 40 % erhöht [185]. Im Vergleich zur EN kommen psychische Komorbiditäten bei der FHI häufiger vor [150]. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen Einnässen tagsüber und ADHS wiederholt nachgewiesen werden [186, 190]. Bezüglich der verschiedenen Subtypen der funktionellen Harninkontinenz wurden in einer klinischen Stichprobe bei der DSD die niedrigsten Raten an psychischen Komorbiditäten gefunden, gefolgt von Dranginkontinenz und MA mit der höchsten Rate [193].

Hinsichtlich komorbider, somatischer Störungen sind vor allem begleitende Harnwegsinfekte und der vesikouretrale Reflux von großer Bedeutung, da sie bei der Therapie zu Komplikationen führen können [187]. Harnwegsinfekte treten häufig bei Kindern auf, die tagsüber Einnässen [25], und erhöhen das Risiko, an einer FHI zu erkranken [6]. Zusammenhänge zwischen asymptomatischer Bakteriurie (Bakterien sind im Urin nachweisbar, jedoch ohne typische klinische Symptome eines Harnwegsinfekts) und FHI, Blasendysfunktion und Residualvolumen wurden deutlich [81]. Umgekehrt haben auch Kinder mit FHI ein erhöhtes Risiko für aufsteigende Harnwegsinfektionen, was zu Schädigungen der oberen Harnwege führen kann [130].

Der vesikouretrale Reflux ist gekennzeichnet durch retrogrades Zurückfließen des Urins von der Blase in die Harnleiter, bis teilweise ins Nierenbecken. Kinder mit DSD weisen in 50 % der Fälle einen solchen vesikouretralen Reflux auf [4, 115].

Es gibt in der Literatur viele Studien, die einen engen Zusammenhang zwischen Einkoten und Einnässen nahe legen. In einer Studie von Zink et al. (2008) konnte gezeigt werden, dass Kinder, die tagsüber einnässen, in 45 % der Fälle und Kinder mit EN in 5 % der Fälle gleichzeitig einkoten [210]. Umgekehrt schwanken die Angaben je nach Studie: so nässt 7 % bis 46 % der Kinder mit Enkopresis tagsüber und 10 % bis 41 % nachts ein [187]. Ursächlich hierfür scheint die anatomische Nähe zwischen Blasen hinterwand und Rektum zu sein. Bei Rektumerweiterung durch Stuhlmassen kommt es zu Kompression von Blase bzw. Blasen Hals und Erweiterung der Urethra. Dies kann folglich zu Blasen funktionsstörungen führen [206].

## Therapie

Es hat sich herausgestellt, dass die von der ICCS empfohlene Standard-Urotherapie bei FHI sehr effektiv ist [148]. Die Standard-Urotherapie steht der Speziellen-Urotherapie gegenüber und umfasst fünf Bereiche:

- Information und Entmystifizierung
- Instruktionen zum optimalen Miktionsverhalten
- Instruktionen zum Trink- und Ernährungsverhalten
- Dokumentation von Symptomatik und Miktionsverhalten
- Regelmäßige Betreuung und Unterstützung

Im folgenden Abschnitt werden die unterschiedlichen therapeutischen Vorgehensweisen in Bezug auf die verschiedenen Subformen der FHI dargestellt.

Bausteine für die Therapie der Kinder mit DI sind zum einen das bewusste Wahrnehmen ihres Harndranges und zum anderen der Verzicht auf automatisch einsetzende Haltemanöver. Sie sollen beim Verspüren des Harndrangs sofort auf die Toilette gehen [187]. Ergänzt kann dies beispielsweise durch einen sogenannten „Fähnchenplan“ werden, der die Wahrnehmung der Miktionsfrequenz steigert [175]. Ein Drittel der Kinder wird allein durch diese Maßnahmen trocken [187]. Eine andere Möglichkeit ist der Einsatz von programmierbaren Digitaluhren zur Erinnerung an den Toilettengang. In Kombination mit der eben genannten Therapie konnte in einer Studie von Hagstroem et al. (2010) ein positiver Effekt nachgewiesen werden [79]. Etwa zwei

Drittel der Kinder benötigt dennoch zusätzlich eine Pharmakotherapie, wobei hier die Anticholinergika Oxybutinin und Propiverin indiziert sind [187]. Die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) kann als neueres Verfahren zum Einsatz kommen. Indikationen dafür sind neben der Schmerztherapie auch Blasenfunktionsstörungen. In einer Studie wurde ein positiver Effekt der TENS im Bereich der S2-3 Dermatome auf die Detrusorstabilität nachgewiesen [82].

Auch für die Behandlung der Harninkontinenz bei MA ist eine symptomorientierte und auf Psychoedukation basierende Therapie von großer Bedeutung. Ziel der Psychoedukation ist es, den Kindern und Eltern Wissen über die Funktion und anatomische Lage der Blase zu vermitteln. Ihnen soll auch die Bedeutung regelmäßiger Toilettengänge (alle zwei bis drei Stunden) über den Tag verteilt nahe gebracht werden. Anhand von sogenannten „Schickplänen“ werden die Toilettengänge in einen Plan eingetragen, was in den meisten Fällen für eine erfolgreiche Behandlung ausreicht [187].

Die Therapie der DSD zielt auf eine bewusste Wahrnehmung der dysfunktionalen Abläufe bei der Blasenentleerung ab. Hierbei wird vor allem das Biofeedback-Training mittels Uroflow- und Elektromyographie (EMG)-Anwendung eingesetzt. Durch visuelle Aufzeichnung ihrer Uroflow-Kurve bzw. ihrer Anspannung der Beckenbodenmuskulatur oder auch durch zusätzliche akustische Signale sollen die Kinder bewusstes Entspannen üben [187]. Bei ca. 80% der Kinder mit DSD kann so eine Besserung der Symptomatik verzeichnet werden [48].

Bei Therapieresistenz haben sich spezielle Blasenschulungen bewährt: Nicht nur das Einnässen verringerte sich signifikant, sondern auch begleitende psychiatrische Auffälligkeiten [145].

### 2.1.3 Enkopresis

#### Definition und Klassifikation

Nach den Klassifikationsschemata der ICD-10 und der DSM-5 wird Enkopresis als willkürliches oder unwillkürliches Absetzen von Stuhl an nicht dafür vorgesehenen Orten ab einem Alter von vier Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen definiert [5, 139]. Obwohl die DSM-5 Klassifikation inzwischen eine Unterscheidung in Enkopresis mit und ohne Obstipation vornimmt, werden als Grundlage für eine noch differenziertere Diagnose der Enkopresis im Folgenden die sogenannten „Rome-III-Kriterien“ [94, 136] verwendet. Hier werden klinisch relevante Kriterien bei funktionellen gastrointestinalen Störungen von Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 18 Jahren zusammengefasst dargestellt. Da sich die inzwischen aktuellen ROME-IV-Kriterien [94] kaum von den Rome-III-Kriterien unterscheiden, wird auf diese nur dort hingewiesen, wo ein Unterschied besteht.

Anstelle von Enkopresis wurde bei der Formulierung der Rome-Kriterien der Begriff „Stuhlinkontinenz“ gewählt. Dieser wird hier synonym verwendet. Man unterscheidet in der Rome-Klassifikation zwischen drei Hauptgruppen der funktionellen gastrointestinalen Störungen [94, 136]:

- Erbrechen und Aerophagie (H1)
- Funktionelle Bauchschmerzen (H2)
- Obstipation und Inkontinenz (H3)

Enkopresis fällt unter den Punkt H3, der wiederum in „Funktionelle Obstipation“ und „Nicht retentive Stuhlinkontinenz“ unterteilt ist. In der Tabelle 1 sind die zur Diagnose notwendigen Kriterien beider Untergliederungen aufgeführt. Die funktionelle Obstipation wird bei Kindern ab vier Jahren diagnostiziert, bei denen die Symptomatik mindestens einmal pro Woche für mindestens zwei (Rome-III-Kriterien [136, 136]) bzw. einen Monat (Rome-IV-Kriterien [94]) unter Ausschluss organischer Ursachen aufgetreten ist. Zudem müssen mindestens zwei der in Tabelle 1: Kriterien für funktionelle Obstipation. Zwei dieser Kriterien müssen wenigstens einmal pro Woche für mindestens ein Monat erfüllt sein. genannten Kriterien erfüllt sein [94, 136][136]. Die funktionelle Obstipation kommt entweder mit Einkoten, was der Enkopresis mit Obstipation entspricht, oder ohne Einkoten vor [179].

---



---

<b>Funktionelle Obstipation</b>	Stuhlgang in die Toilette zweimal pro Woche oder seltener
	Einkoten mindestens einmal pro Woche
	Schmerzhafte Defäkation oder harter Stuhl
	Erweiterter Rektumdurchmesser durch große Stuhlmassen
	Retentionshaltung oder exzessives, willkürliches Zurückhalten von Stuhl
	Großkalibrige Stühle

---



---

Tabelle 1: Kriterien für funktionelle Obstipation. Zwei dieser Kriterien müssen wenigstens einmal pro Woche für mindestens ein Monat erfüllt sein.

Zur Diagnosestellung der nicht retentiven Stuhlinkontinenz müssen alle der unten in Tabelle 2: Kriterien für nicht-retentive Stuhlinkontinenz. Alle Kriterien müssen erfüllt sein.

aufgeführten Kriterien bei Kindern ab dem vierten Lebensjahr, die seit mindestens einem Monat unter dieser Problematik leiden, erfüllt sein [94, 136]. Sie entspricht der Enkopresis ohne Obstipation [179].

---



---

<b>Nicht retentive Stuhlinkontinenz</b>	Absetzen von Stuhl an sozial unangebrachten Orten mindestens einmal pro Monat
	Ausschluss von organischen Ursachen
	Keine Stuhlretention

---



---

Tabelle 2: Kriterien für nicht-retentive Stuhlinkontinenz. Alle Kriterien müssen erfüllt sein.

### Epidemiologie

Enkopresis ist eine verbreitete Problematik, die 1% bis 3% der Kinder im Schulalter betrifft [23]. Hierbei ist ein therapeutisches Vorgehen notwendig, weil es nicht wie bei der EN zur spontanen Remission der Symptomatik mit der Zeit kommt [108, 179]. Die holländische Studie von Van der Wal et al. aus dem Jahre 2005 zeigte, dass 4,1% der Kinder im Alter von fünf bis sechs Jahren und 1,6% der Kinder im Alter von elf bis zwölf

Jahren unter Enkopresis leiden [168]. Die Prävalenzangaben sind abhängig von der Häufigkeitsdefinition: 5,4% der siebenjährigen Kinder koteten ein, jedoch nur 1,4% der Kinder koteten einmal oder öfter pro Woche ein [100]. Enkopresis kann bis ins Jugendalter und sogar junge Erwachsenenalter bestehen bleiben [181]. In Bezug auf die Geschlechterverteilung konnte wiederholt nachgewiesen werden, dass Jungen häufiger von Enkopresis betroffen sind als Mädchen [23, 100, 168]. Einkoten tagsüber ist dabei die Regel, wohingegen nächtliches Einkoten ein seltenes Phänomen ist [23, 24]. Hinsichtlich der Prävalenz von Obstipation wurden in einer Übersichtsarbeit von Van den Berg et al. (2006) weltweit wichtige epidemiologische Studien zusammengefasst und es konnte im Median einen Wert von 8,9 % für die funktionelle Obstipation ermittelt werden [167]. Obstipation kommt also häufiger vor als Enkopresis. Der Häufigkeitsgipfel liegt im Alter von zwei und vier bis fünf Jahren. Es gibt bisher keine Hinweise auf Unterschiede bei den Geschlechtern [180].

### Ätiologie

Zur Pathogenese der Enkopresis gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze. Es wird vor allem auf die funktionelle Obstipation (Enkopresis mit Obstipation) eingegangen, da zur nicht-retentiven Stuhlinkontinenz (Enkopresis ohne Obstipation) bisher wenig ätiologische Ansätze gefunden werden konnten [178]. Frühes Sauberkeitstraining wirkt sich positiv auf die Entwicklung der Stuhlinkontinenz aus: In einer Studie von Benninga et al. (1994) zeigten Kinder mit Enkopresis eine seltenere und spätere Sauberkeitserziehung [24].

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Enkopresis und vor allem der Obstipation spielen genetische Faktoren [179]. Eine Studie von Bellmann (1966) zeigte beispielsweise, dass bei betroffenen Jungen in 15 % der Fälle der Vater, 1 % die Mutter und 9 % der Bruder ebenfalls unter Enkopresis litten [23]. Die genetische Disposition für die Entwicklung einer Obstipation scheint dabei größer zu sein [179]. So konnte in einer Studie von 234 untersuchten Kindern, die von Enkopresis mit Obstipation betroffen waren, bei 26 % hinsichtlich der Obstipation und bei 15 % hinsichtlich der Enkopresis eine positive Familienanamnese gefunden werden [113]. Auch in einer Zwillingsstudie war die Konkordanzrate der eineiigen Zwillinge mit 70 % signifikant höher als die der zweieiigen Zwillinge mit 18 % [18].

Des Weiteren wird ein Zusammenhang zwischen Enkopresis und neurobiologischen Befunden hergestellt. Das enterische Nervensystem, das sich in der Darmwand befindet, ist eng mit dem ZNS verknüpft. Dabei sind 90 % der Verbindungen Afferenzen, das heißt, sie leiten Informationen aus dem Magen-Darm-Trakt zum Gehirn [179]. In einer Studie von Becker et al. (2011) wurden Kinder mit Enkopresis mit oder ohne Obstipation hinsichtlich ihrer zentralen Emotionsverarbeitung mittels akustisch und visuell evozierter Potentiale untersucht. Bei Kindern mit Enkopresis mit Obstipation wurden vor allem für visuelle Stimuli deutlich stärkere Reaktionen nachgewiesen als bei der Kontrollgruppe [22]. Vollständig konnten diese Zusammenhänge jedoch noch nicht geklärt werden [178]. Auch unspezifische EEG-Auffälligkeiten bei Kindern mit Enkopresis lassen sich gehäuft feststellen [179].

Hinweise zur Ursache der Enkopresis liefern auch gastrointestinale Funktionsbefunde. Viele sind jedoch unspezifisch und gelten für beide Formen der Enkopresis [179]. In verschiedenen endokrinologischen und metabolischen Untersuchungen konnten Unterschiede zu Kindern ohne Enkopresis und Obstipation herausgearbeitet werden [63, 156]. Es ist jedoch dabei nicht klar, ob diese funktionellen Auffälligkeiten im Gastrointestinaltrakt als Ursache oder Folge der Enkopresis mit Obstipation anzusehen sind [178]. Ein weiterer wichtiger Befund wurde im Rahmen von manometrischen Untersuchungen gewonnen: Bei betroffenen Kindern stellte man eine unphysiologische, paradoxe Kontraktion des äußeren Schließmuskels (Musculus sphincter ani externus) während der Defäkation fest [31]. Die Kinder spannen also den Schließmuskel während der Stuhlentleerung an, anstatt ihn zu entspannen. Die Entspannung des äußeren Schließmuskels ist im Gegensatz zum inneren Schließmuskel (Musculus sphincter ani internus) willkürlich steuerbar. Dies ermöglicht zusammen mit der Entspannung der Beckenbodenmuskulatur physiologischerweise die Stuhlpassage. Auch hier ist noch nicht ausreichend geklärt, ob diese Auffälligkeit ein prädisponierender Faktor für Enkopresis oder Obstipation ist oder als deren Folge auftritt [179].

Anhand einer Untersuchung zur rektalen Reizempfindung konnte gezeigt werden, dass Kinder mit Enkopresis ohne Obstipation unauffällige rektale Funktionsbefunde hatten. Hingegen wies die Gruppe der Kinder mit Enkopresis mit Obstipation ein höheres rektales Fassungsvermögen auf und somit ist bei diesen Kindern ein erhöhtes Stuhlvolumen zum Erreichen des Stuhldrangs notwendig [197]. Durch die

Ansammlung von Stuhl im Rektum kommt es zur Überdehnung und zur Verkürzung des Analkanals. Dies stellt eine Prädisposition zur Stuhlinkontinenz dar [41].

In der Literatur finden sich weiterhin auch lerntheoretische Modelle, die Erklärungsversuche zur Entstehung von Enkopresis mit Obstipation liefern. Demnach entsteht die chronische Obstipation auf Boden einer akuten Obstipation, die bei 16 % bis 22 % der Kleinkinder vorkommt [181]. Diese akute Obstipation kann durch somatische Faktoren wie schmerzhafte Defäkation (nach analen Rhagaden oder Fissuren) oder aber auch unspezifische psychische Faktoren wie belastende Lebensereignisse ausgelöst werden und führt durch Zurückhalten zur Eindickung des Stuhls. Es bilden sich feste Stuhlmassen, die Peristaltik des Kolons und der Entleerungsreflex lassen nach und der gesamte Dickdarm dilatiert bis hin zu Megacolon. Das Einkoten entsteht durch den Durchtritt von frischen Stuhlmassen durch die im Kolon verbleibenden harten Stuhlballen [179].

Von Cox et al. (1998) wurde ein differenziertes lerntheoretisches Modell zur Entstehung der Enkopresis mit Obstipation entworfen [44]. Schmerzen, Nahrungsumstellung, intensives Sauberkeitstraining, Medikamente oder psychische Belastungen können Auslöser für eine akute Obstipation sein. Dabei kann es durch Schmerzen bei der Defäkation zur Anspannung der Beckenbodenmuskulatur und zu paradoxer Kontraktion des äußeren Sphinktermuskels kommen. Schließlich entwickelt sich daraus eine Vermeidung des Toilettengangs bzw. der Stuhlentleerung und der Stuhl wird retiniert, was eine Akkumulation von Stuhlmassen im Rektum zur Folge hat. Bei Fortbestehen der Stuhlretention resultiert eine habituelle, chronische Obstipation mit Entwicklung eines erworbenen Megacolons. Die Sensibilität des Rektums ist herabgesetzt, das heißt, es werden durch die Dilatation des Rektums größere Drücke für das Auslösen einer Defäkation benötigt. Zur Enkopresis kommt es schließlich entweder durch „Zwischenflussinkontinenz“, wenn frischer, flüssiger Stuhl durch harte Stuhlmassen austritt, oder durch Hinauszögern des Stuhlgangs. Das Einkoten kann Interaktionsstörungen mit Eltern oder Gleichaltrigen, soziale Isolation, Stigmatisierung und intrapsychische Konflikte wie Reduktion des Selbstwertgefühls mit sich bringen [44, 179]. Dieses Modell ist für das Verständnis und die Therapieplanung bei Enkopresis mit Obstipation von großer Bedeutung.

## Komorbiditäten

Kinder mit Enkopresis weisen mit 30 bis 50 % der Fälle die höchste Rate an komorbiden psychischen Störungen unter den Kindern mit Ausscheidungsstörungen auf [185]. In einer epidemiologischen Untersuchung von Joinson et al. (2006) fand man bei Kindern mit Enkopresis, die mindestens einmal pro Woche einkoteten, höhere Raten an psychischen Störungsbildern als bei denjenigen Kinder, die seltener als einmal pro Woche einkoteten [100]. Zusammenhänge zwischen Enkopresis und ADHS konnten zudem nachgewiesen werden [186]. Auch scheinen Kinder mit Enkopresis verstärkt an ängstlichen und depressiven Symptomen zu leiden, wie in einer neueren Studie von Equit et al. (2014) dargestellt wurde [55]. Eine aktuelle Studie legt zudem nahe, dass Übergewicht, Adipositas, Verhaltens- und Essstörungen mit Enkopresis und Obstipation verknüpft sind [199].

## Therapie

Die Therapie der Enkopresis erfolgt in der Regel ambulant und es wird zwischen Enkopresis mit und ohne Obstipation differenziert [179, 179]. Wichtiger Bestandteil der Therapie ist das Toilettentraining. Diese verhaltenstherapeutische Maßnahme dient der Regulierung des Stuhlverhaltens und wird folgendermaßen umgesetzt: Die Kinder sollen dreimal am Tag nach den Mahlzeiten auf die Toilette gehen, wo sie entspannt 5 bis 10 Minuten sitzen bleiben sollen. Dabei ist es nicht notwendig, dass die Kinder Stuhl absetzen. Positive Verstärker in Form von Belohnungen und das Dokumentieren des Stuhlgangs werden empfohlen [61, 179].

Bei Vorliegen einer Enkopresis mit Obstipation ist zunächst die Gabe von Laxantien neben dem Toilettentraining indiziert [179]. Außerdem empfiehlt es sich, auf ballaststoffreiche Ernährung und ausreichende Trinkmengen zu achten [49]. Folgende Behandlungsstrategie hat sich etabliert [49, 66]: Zunächst soll bei Vorliegen großer Stuhlmassen durch Retention eine sogenannte Desimpaktion, also eine Stuhlentleerung, durchgeführt werden. Bei leichteren Formen der Obstipation wird dazu vorzugsweise Polyethylenglykol (PEG) per os verwendet. Als Alternativen kommen rektal applizierte Klistiere (meist phosphathaltige Präparate) oder in Ausnahmefällen bei extremen Formen der Obstipation auch hohe Einläufe bzw. eine kinderchirurgische Ausräumung in Frage. Im Anschluss wird in einer Erhaltungstherapie über 6 bis 24 Monate versucht, eine erneute Akkumulation von

Stuhlmassen zu verhindern und den Stuhlgang zu regulieren. Dies erfolgt mit oralen Laxantien, vorzugsweise PEG und gleichzeitigem Toilettentraining [179]. Daneben sollen Gespräche zur Krankheitsentstehung, Motivationsstärkung des Kindes und zur praktischen Anweisung und Beratung geführt werden [179]. Früher erprobte Biofeedbackverfahren als Therapiemöglichkeit haben sich nicht bewährt und sind daher heutzutage nicht mehr indiziert [179]. Es konnte gezeigt werden, dass sie bei Enkopresis oder Obstipation nicht wirksam sind [111, 112] und eine Kombination aus Verhaltenstherapie und Biofeedback weniger wirksam ist als die alleinige Verhaltenstherapie [44].

Bei Kindern mit therapieresistenter Enkopresis sind Schulungsprogramme in Form einer multimodalen Therapiestrategie indiziert [179]. Solche Programme dienen der Informationsvermittlung, der Psychoedukation und dem Erlernen von Entspannungsverfahren [57].

## 2.2 Das Fragile-X-Syndrom

### 2.2.1 Übersicht und genetische Aspekte

Das Fragile-X-Syndrom (FXS) ist eine genetische Störung, welche nach der Trisomie 21 (Down-Syndrom) die zweithäufigste Ursache geistiger Behinderung überhaupt darstellt [33]. Schätzungsweise sind 1 : 2500 Personen von einer Vollmutation betroffen [62], wohingegen die Prävalenz für eine sogenannte Prämutation mit ca. 1 : 251 [62] beim männlichen Geschlecht und ca. 1 : 100 [76] beim weiblichen Geschlecht deutlich höher ist. Die charakteristische Merkmalsausprägung des FXS wurde erstmals in den 1940er Jahren beschrieben und nach den Verfassern Martin-Bell-Syndrom benannt. Man ging damals schon von einem X-chromosomalen Erbgang aus, da nur männliche Familienmitglieder betroffen waren [146]. Dies konnte später anhand von zytogenetischen Untersuchungen belegt werden. Hier fand man am langen Arm des X-Chromosoms eine brüchige Stelle, daher auch der Name „Fragiles-X-Syndrom“ oder „Marker-X-Syndrom“ [132]. Im Jahre 1977 gelang es mittels spezieller Karyotypisierung in einem folsäurefreien Kulturmedium diese „fragile“ Region effizient nachzuweisen [158]. Erst im Jahre 1991 konnte schließlich das FMR 1-Gen (Fragile X Mental Retardation Gen), das für die Erbkrankheit verantwortlich ist,

identifiziert werden. Dort konnte man eine Mutation in Form einer Trinukleotidverlängerung lokalisieren [131]. Das FXS gehört, wie auch Chorea Huntington, myotone Dystrophie, Friedreich-Ataxie oder spinale und bulbäre Lähmungen zu den Trinukleotidrepeaterkrankungen [70], die durch eine Verlängerung von Basentriplets (Nukleotidsequenzen im Genom) gekennzeichnet ist.

Das FXS wird durch eine instabile Expansion des Trinukleotids Cytosin-Guanin-Guanin (CGG) im Bereich der 5' Promotorregion (Xq27.3) des oben genannten FMR1-Gens auf dem X-Chromosom hervorgerufen [174]. Üblich ist eine 6- bis 50-fache Wiederholung des CGG-Basentriplets bei Personen, die nicht von dieser syndromalen Erkrankung betroffen sind [146]. Charakteristisch für das FXS ist eine vermehrte Anzahl der CGG-Wiederholungen, anhand derer man zwei unterschiedliche Ausprägungsformen, nämlich die Prämutation und die Vollmutation, unterscheidet. Die Prämutation zeichnet sich in der Regel durch 55 bis 200 und die Vollmutation durch mehr als 200 CGG-Sequenz-Wiederholungen aus [70]. Bei der Vollmutation kommt es meist zur Methylierung (Inaktivierung) des FMR1-Gens, welches für das sogenannte FMR1-Protein (FMRP) kodiert. Dieses kann folglich gar nicht mehr oder nur noch verringert exprimiert werden, wodurch schließlich die typischen Merkmale des FXS entstehen [117].

Das FMRP ist ein RNA-bindendes Protein, das durch Bildung von Ribonukleoprotein-Komplexen wahrscheinlich eine entscheidende Rolle im Transport, der Lokalisation und der Translation von mRNA spielt [70] und damit allgemein in Proteinbiosynthese der jeweiligen Zellen. Das FMRP kommt in den meisten Geweben vor, besonders aber im ZNS und im Hoden [147]. Speziell in den cholinergen Neuronen des Nucleus basalis Meynert und in den Pyramidenzellen des Hippocampus konnten erhöhte Mengen des Proteins nachgewiesen werden [2]. Man geht inzwischen davon aus, dass das FMRP auf die synaptische Plastizität einen modulierenden Effekt hat. Die synaptische Plastizität wird als Grundlage für Lernprozesse und Gedächtnisleistung angesehen und beschreibt die Anpassung der Intensität synaptischer Signalübertragung an veränderte neuronale Aktivität. Vermutlich greift das FMRP in die Regulation bestimmter mRNA Translation ein und hat Auswirkungen auf die Aktivität des Enzyms „Matrix-Metallo-Proteinase-9“ (MMP-9), was schlussendlich die synaptische Plastizität beeinflusst [28, 70]. In Tier-experimentellen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass der GABA-A-Rezeptor, der bedeutendste inhibitorisch wirkende Rezeptor im Gehirn, unterexprimiert wird und möglicherweise auch zur Entstehung des FXS beiträgt

[51]. Ein weiterer Effekt durch das Fehlen des FMRP, der in Zusammenhang mit Lern- und Gedächtnisprozessen steht [19], ist die erhöhte Signalübertragung durch Aktivierung der mGluR-5-Rezeptoren [95]. Die vollständige Ausprägung mit körperlichen, kognitiven und psychologischen Auffälligkeiten der Vollmutation bei FXS zeigt sich vor allem bei Männern. Bei Frauen kommt es meist zu einer abgeschwächten Symptomatik, da sie ein normal funktionierendes FMR1-Gen auf dem zweiten X-Chromosom besitzen und die Produktion des FMRP somit nicht gänzlich verloren geht [70]. Der Übergang vom Prä- zum Vollmutationsstatus erfolgt in Abhängigkeit von der Größe des mütterlich vererbten mutierten Allels. Bei ca. 15 % der Betroffenen mit FXS kann eine sogenannte Mosaik-Struktur gefunden werden, das heißt prämutierte und vollmutierte Allele treten gleichzeitig auf [70].

### Diagnostik

Bei der Diagnostik des FXS ist man inzwischen von der früher angewendeten Chromosomenuntersuchung mittels Karyogramm als unsicherem Labortest abgekommen. Inzwischen wird standardmäßig eine molekulargenetische Untersuchung mithilfe von Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder Southern Blot durchgeführt. Hierbei wird der DNA-Abschnitt aus dem FMR1-Gen auf die Expansion CGG-Repeats anhand einer Blutprobe untersucht. Das Ergebnis kann im Zweifelsfall durch Ermittlung der Konzentration des FMRP in immunhistochemischen Testverfahren sichergestellt werden [70]. Die Sensitivität der Pränataldiagnostik wird bei bis zu 99 % angesetzt [70].

## 2.2.2 Phänotyp

### 2.2.2.1 Prämutation

Bei Personen mit einer Prämutation liegt das FMRP, wie oben bereits erwähnt, in durchschnittlichem oder leicht reduziertem Maß vor. Daher weisen Prämutationsträger in der Regel keine oder nur schwach ausgeprägte Dysmorphiezeichen auf [70]. Im Gegensatz dazu kristallisierten sich in verschiedenen Studien allerdings psychopathologische Befunde bei Männern und Frauen mit Prämutation heraus: bei Frauen wurden beispielsweise eine erhöhte Prävalenz an Depressionen und

Angststörungen festgestellt [141], Männer zeigten vor allem Defizite in der sozialen Kognition [43]. Es werden zwei verschiedene Krankheitsbilder beschrieben, die sich besonders bei älteren Personen mit einer Prämutation manifestieren. Das sind zum einen das Fragile-X-assoziierte Tremor-/Ataxie-Syndrom (FXTAS) und die primäre Ovarialinsuffizienz [70].

Das FXTAS ist eine fortschreitende, neurodegenerative Erkrankung, bei der besonders Symptome wie zerebelläre Ataxie, Intentionstremor und kognitiver Abbau im Vordergrund stehen. Auch werden Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, Demenz, Parkinsonismus, periphere Neuropathien, autonome Dysfunktion und proximale Muskelschwäche der unteren Extremität mit dem Syndrom in Verbindung gebracht [96]. Eine Studie von Brunberg et al. (2002) konnte mithilfe von Magnetresonanztomographie des Schädels (cMRT) bei symptomatischen, männlichen Prämutationsträgern eine Hirnatrophie feststellen [35]. Ursächlich hierfür scheint der toxische Effekt der FMR1-mRNA, die in erhöhtem Maß durch Transkription des FMR1-Gens entsteht, zu sein [74].

Die primäre Ovarialinsuffizienz ist gekennzeichnet durch ein frühzeitiges Ausbleiben der Menstruation (vor dem 40. Lebensjahr) und tritt mit einer Prävalenz von ca. 20 % bei Frauen mit einer Prämutation auf. Im Gegensatz dazu kommt die primäre Ovarialinsuffizienz bei Frauen mit einer Vollmutation nicht vor [151]. Daher liegt es auch hier nahe, dass der Grund dafür nicht eine verminderte Konzentration von FMRP, sondern vielmehr eine toxische Wirkung der abnormal hohen Menge an mRNA ist [70].

#### 2.2.2.2 Vollmutation

Im Folgenden werden die typischen Merkmale des FXS einzeln aufgeführt. Ein besonderes Augenmerk wird dabei im Rahmen der vorliegenden Arbeit auf die körperlichen Auffälligkeiten bei Jungen mit FXS gelegt. Durch das Fehlen des FMRP während der Embryonalentwicklung kommt es zum typischen Phänotyp des FXS, wobei die einzelnen Symptome eine große Variabilität aufweisen [10]. Bei weiblichen Betroffenen mit einer Vollmutation des FXS kommt es in der Regel zu einer milderer Ausprägung der kognitiven, psychischen und körperlichen Symptomatik, es werden dennoch ähnliche Verläufe wie beim männlichen Geschlecht beobachtet [70].

## Körperliche Auffälligkeiten

Neben den zuvor beschriebenen Defiziten im Bereich der Kognition und den Verhaltensauffälligkeiten gehören zum Phänotyp des FXS körperliche Auffälligkeiten wie faziale Dismorphiezeichen, Makroorchidismus, Bindegewebsanomalien und außerdem einige Krankheitsbilder, die gehäuft bei dieser syndromalen Erbkrankheit auftreten. Schätzungsweise 80 % der Betroffenen mit FXS zeigen mindestens eines dieser Merkmale, allerdings sind diese abhängig vom Alter unterschiedlich stark ausgeprägt [75]. Bei weiblichen Personen mit einer Vollmutation des FXS wird eine mildere Ausprägung der körperlichen Merkmale beobachtet. Typische faziale Dismorphiezeichen sind ein langes, schmales Gesicht, große Ohren, ein hoher, bogenförmiger Gaumen, eine vorgewölbte Stirn und Makrozephalie. Die prominenten Ohren lassen sich meist bereits vor der Pubertät nachweisen, wohingegen sich das lange Gesicht erst ab der Pubertät ausbildet und dann bei 80 % der männlichen, vollmutierten Personen mit FXS erkennbar ist [75]. Eine Makroorchidie, also eine Vergrößerung der Hoden, zeigt sich bei über 80 % der Männer mit FXS, wobei die Hoden vor allem zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr an Größe zunehmen. Die Fruchtbarkeit bleibt dabei weitgehend erhalten [75].

Des Weiteren fällt bei Personen mit FXS eine weiche, samtartige Haut auf, vor allem an den Händen [164]. Diese steht wahrscheinlich im Zusammenhang mit der bei FXS vorkommenden Bindegewebsdysplasie, die auf Anomalien des Faserproteins Elastin zurückzuführen ist [201]. Es wird angenommen, dass die Bindegewebsdysplasie unter anderem auch bei der Entstehung orthopädischer, kardialer und ophthalmologischer Probleme, die mit dem FXS assoziiert werden, beteiligt ist. So sind Plattfüße, eine erhöhte Gelenklaxität, vor allem in Form von überstreckbaren Fingergelenken und Daumen und in Form von Skoliose, typische muskuloskelettale Manifestationen der Erbkrankheit [75]. Aufgrund der Forschungsergebnisse zur Bindegewebsdysplasie wurden weitere Studien hinsichtlich möglicher kardialer Auffälligkeiten bei FXS konzipiert. Im Jahre 1986 untersuchten Loehr et al. 40 hauptsächlich erwachsene Patienten mit FXS und fanden bei 55 % einen Mitralklappenprolaps, sowie bei 18 % eine leichtgradige Dilatation der Aortenwurzel [110]. Bei Kindern mit FXS konnten diese Ergebnisse nicht repliziert werden (6%), weshalb man davon ausgeht, dass sich diese kardialen Auffälligkeiten im Jugend- und Erwachsenenalter entwickeln [45]. In einer neueren Studie aus dem Jahr 2014 wurden Daten von 260 Patienten mit FXS ausgewertet und es zeigte sich lediglich bei 0,8 % der Patienten ein

Mitralklappenprolaps [101]. Nicht selten werden außerdem ophthalmologische Probleme bei Patienten mit FXS beobachtet. Hatton et al. (1998) fanden beispielsweise in einer prospektiven Studie (48 Studienteilnehmer mit FXS im Alter von 2,5 bis 11 Jahren) bei 25 % klinisch relevante Befunde, wovon Refraktionsanomalien mit 17 % insbesondere Hyperopie, Astigmatismus und Strabismus mit 8 % am häufigsten vorkamen [83]. Eine weitere häufig auftretende Erkrankung besonders in der frühen Kindheit ist die rezidivierende Mittelohrentzündung, die ca. bei 45 % bis 63 % der Jungen mit FXS vorkommt [101]. Bei 85 % der Jungen mit FXS konnte mindestens eine Episode einer akuten Otitis media und bei 23 % eine Sinusitis diagnostiziert werden [75].

Auch neurologisch auffällige Befunde konnten bei Personen mit FXS gehäuft festgestellt werden. Bei Jungen mit FXS lässt sich oftmals eine allgemeine Muskelhypotonie, das heißt ein verringerter Muskeltonus, erkennen [203]. Dies scheint eine Folge der ZNS-Dysfunktion bei FXS zu sein und könnte unter anderem Auswirkungen auf die Gelenkstabilität, Grob- und Feinmotorik und sensorische Integration haben [75]. Es gibt zusätzlich Hinweise auf ein erhöhtes Vorkommen von Schlafstörungen [101] und dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom [162].

Außerdem findet sich beim FXS eine gesteigerte neuronale Erregbarkeit und eine erhöhte Prävalenz von 10 bis 20 % für Epilepsie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Auch bei Kindern mit FXS ohne zerebrale Anfälle konnten Auffälligkeiten (zentrotemporale Spikes) im EEG gefunden werden [26]. Die epileptischen Anfälle können meist medikamentös gut kontrolliert werden und bilden sich bis zum Erwachsenenalter bei der Mehrzahl der Kinder mit FXS zurück [101]. Interessant an dieser Stelle ist, dass eine erhöhte Rate an Epilepsie bei Kindern mit FXS und gleichzeitiger Autismus-Spektrum-Störung (28 % im Vergleich zu 12 % bei FXS ohne Autismus-Spektrum-Störung) auftritt [71].

Ungewöhnliche Wachstumsmuster bei männlichen Kindern und Jugendlichen mit FXS hinsichtlich Geburtsgewicht, Kopfumfang, Größe und Gewicht lassen sich ebenfalls in der Literatur finden [75]. Das Geburtsgewicht bei Jungen mit FXS liegt leicht über dem Durchschnittsgewicht von Neugeborenen [101]. Betrachtet man das Wachstum der Körpergröße der männlichen Personen mit FXS, so fällt auf, dass diese vor der Pubertät größer waren als ihre Altersgenossen ohne FXS, während der Pubertät verlangsamt wuchsen und anschließend im Erwachsenenalter eine geminderte Körpergröße aufwiesen. Es wird vermutet, dass eine Hypothalamusdysfunktion diesen

Wachstumsauffälligkeiten zugrunde liegt [114]. Hinsichtlich des Kopfumfanges scheint es sich folgendermaßen zu verhalten: Bei der Geburt liegt dieser zunächst im Normbereich, anschließend wächst der Kopfumfang vergleichsweise schneller und bleibt tendenziell bis ins Erwachsenenalter vergrößert [101, 134].

Auch Untersuchungen des Gehirns bei Kindern mit FXS mit bildgebenden Verfahren deuten auf eine morphologische Veränderung des ZNS hin [73, 91]. Betrachtet man das durchschnittliche Körpergewicht bei männlichen Betroffenen des FXS, so ist dieses nahezu während der gesamten Kindheit und Jugend erhöht [37, 101]. Bei stark übergewichtigen Kindern und Jugendlichen mit FXS kann auch der sogenannte Prader-Willi-like Phänotyp, der sich durch Adipositas und Hyperphagie ähnlich wie beim Prader-Willi-Syndrom auszeichnet, vorliegen. Fryns et al. (1987) identifizierte erstmalig eine Subgruppe von männlichen Personen mit FXS, denen starkes Übergewicht, kleine Statur, kurze Finger und Zehen und diffuse Hyperpigmentierung gemeinsam waren. Er ging hier davon aus, dass auch bei diesem Phänomen eine Dysfunktion des Hypothalamus ursächlich ist [68]. Erhöhte hormonelle Blutkonzentrationen von beispielsweise Gonadotropin (FSH und LH), Kortisol, Melatonin und Prolactin sind weitere Anhaltspunkte, die für eine endokrine Dysfunktion im Sinne einer Disinhibition des ZNS, die zu einer erhöhten Hormonfreisetzung führt, sprechen [75].

Weitaus weniger Studien und Forschungsergebnisse finden sich beispielsweise zu gastrointestinalen Problemen, wie gastroösophagealer Reflux, Obstipation oder Diarrhö bei Personen mit FXS. Ziel der Studie von Utari et al. (2010) war es, Frauen und Männer mit FXS, die mindestens 40 Jahre alt waren, hinsichtlich medizinischer Probleme zu untersuchen. Dabei stellte sich heraus, dass am häufigsten neurologische (37,8 %), gefolgt von gastrointestinalen Beschwerden (30,6 %), Adipositas (28,8 %), Bluthochdruck (24,2 %) und kardiale Probleme (24,2 %) auftraten [165].

### Kognition

Eine charakteristische Merkmalsausprägung besonders bei Jungen mit FXS ist ein Defizit im Bereich kognitiver Fähigkeiten. Gezeigt werden konnte dies beispielsweise anhand der Verteilung der Intelligenztestergebnisse (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder (HAWIK) [161]) in einer Studie von von Hessel et al. (2009):

84,8 % der männlichen Teilnehmer mit FXS hatte ein mittelgradige geistige Behinderung (IQ von 40 bis 55), 10,8 % eine leichte geistige Behinderung (IQ von 55 bis 70), 3,8 % lag im Grenzbereich (IQ von 70 bis 80) und 0,6 % im niedrigen Durchschnittsbereich (IQ von 80 bis 90). Die weiblichen Teilnehmer haben durchschnittlich einen höheren Intelligenzquotienten, nämlich lag dieser bei 20,8 % der Probandinnen im Durchschnittsbereich (IQ von 90 bis 110) [86]. In einer Studie von Hagerman et al. 1994 konnte bei 13 % der 250 Jungen mit FXS ein IQ von 70 oder höher festgestellt werden [78]. Eine Korrelation zwischen der Anzahl der CGG-Repeats und dem Intelligenzquotient bei männlichen Personen mit Vollmutation wird nicht vermutet [75]. Jedoch wird ein Zusammenhang zwischen dem IQ bei FXS und dem Alter beschrieben; anhand von Longitudinalstudien, bei denen Probanden mit FXS wiederholt nach einiger Zeit getestet wurden, konnte eine Abnahme des durchschnittlichen IQ-Wertes bei vielen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern festgestellt werden [64, 76].

Hinweise, welche spezifischen kognitiven Funktionen beim FXS eingeschränkt sind, lieferte eine Studie von Freund et al. (1991), bei der der Stanford-Binet Intelligence Scale, 4th ed. (S-B) als differenzierter Intelligenztest angewendet wurde. Hier wurden bei männlichen und weiblichen FXS-Probanden besonders Schwächen bei Aufgabestellungen, die das Kurzzeitgedächtnis und Fertigkeiten mit Zahlen und Mengen geprüft haben, festgestellt [67]. Bei den weiblichen Personen mit Vollmutation haben ungefähr 70 % kognitive Defizite, die an der Grenze zur geistigen Behinderung liegen [75].

### Psychopathologische Auffälligkeiten

Psychopathologische Auffälligkeiten gehören zum typischen Phänotyp des FXS und sollen in diesem Abschnitt nur kurz dargestellt werden. Üblicherweise sind auch diese bei männlichen, vollmutierten Personen am stärksten ausgeprägt, wobei auch Prämutationsträger Auffälligkeiten aufweisen können. In einer Studie von Gontard et al. im Jahr 2002 wurden anhand der Child-Behavior-Checklist- (CBCL-) Fragebögen Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern mit FXS im Vergleich zu Kindern mit spinaler Muskelatrophie (SMA) und gesunden Kontrollkindern ermittelt. Bei Kindern mit FXS wurde vor allem eine erhöhte Rate an externalisierenden Verhaltensweisen, wie hyperkinetische Störungen oder Störungen des Sozialverhaltens, festgestellt [184]. In einer neueren Studie von Equit et al. (2013) lagen die Werte der CBCL-Auswertung

für externalisierende Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit FXS allerdings knapp im nicht auffälligen Bereich [56]. Bei Betrachtung der Verhaltensauffälligkeiten stehen vor allem Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitäts- und Angststörungen bei Kindern mit FXS im Vordergrund [163]. Der Anteil an Jungen mit FXS und komorbider Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wird in einer Studie von Backes et al. (2000) mit ca. 74 % angegeben [11]. Deutlich erhöhte Werte im CBCL-Fragebogen für Aufmerksamkeitsprobleme konnten wiederholt belegt werden [56]. Backes und von Gontard (2002) zeigten in ihrer Studie, dass 90% der Jungen mit FXS klinisch relevante Auffälligkeiten im Verhalten sowohl im Vergleich zu durchschnittlich intelligenten als auch zu geistig behinderten Kindern aufwiesen [12]. Schätzungsweise erfüllen 25 bis 47 % der Personen mit FXS die Kriterien für eine Autismus-Spektrum-Störung [70]. Unterschiedliche Studien konnten schon früher einen Zusammenhang zwischen FXS und autistischen Verhaltensweisen feststellen [34, 106, 200]. Hessel et al. (2008) beispielsweise beschreibt in seiner Studie aggressives, destruktives, selbstverletzendes und stereotypes Verhalten bei Kindern mit FXS [87]. Ähnliche autistische Verhaltensweisen konnten wiederholt beobachtet werden [7, 80].

### Entwicklungsverzögerung

Globale Entwicklungsverzögerung betrifft rund 1 bis 3 % der Kinder [152]. Bei Kindern mit FXS werden Verzögerungen beim Erreichen kindlicher Meilensteine der Entwicklung oft bereits früh sichtbar und sie sind damit eines der ersten klinischen Merkmale der Erbkrankheit. Meist wird die Diagnose FXS dennoch erst im Alter von 3 Jahren oder älter gestellt [16], da die typischen Verhaltens- und Entwicklungsmerkmale in den ersten Jahren sehr variabel oder subtil sein können und die Entwicklungsdefizite mit der Zeit zunehmen und offensichtlicher werden [15, 106]. Man ermittelte ein durchschnittliches Entwicklungstempo, das ca. halb so schnell war, wie man es für das chronologische Alter erwarten würde [134].

An dieser Stelle wird vor allem auf die sprachliche und motorische Entwicklungsverzögerung bei Kindern mit FXS eingegangen. Eine verlangsamte Sprachentwicklung wurde in der Vergangenheit von einer Vielzahl an Autoren mit dem FXS in Verbindung gebracht und man konnte zeigen, dass der Entwicklungsrückstand in diesem Bereich äußerst ausgeprägt ist. Auch hier existiert eine hohe Variabilität in der individuellen Ausprägung [146]. In einer Studie von Brady et al. (2006) wurden beispielsweise Mütter von Kindern mit FXS im Alter von 18 bis 36 Monaten zu deren

kommunikativen Fertigkeiten befragt. Bei 75 % der Jungen mit FXS gaben die Mütter an, dass sich ihre Kinder nonverbal, also mit Gesten, verständigten [32]. Entsprechend einer früheren Untersuchung von Largo et al. (1985) sagten die meisten Kinder ihr erstes Wort im Alter von drei Jahren, die Hälfte der Jungen mit FXS konnte im Alter von 3,5 bis 4 Jahren Sätze sagen, die aus drei Wörtern bestanden [106]. Sogar bei einem Drittel der Jungen mit FXS im Alter von 9 bis 13 Jahren wurde in einer Untersuchung von Levy et al. (2006) eine vorsechliche Entwicklungsstufe nachgewiesen [109].

Im Gegensatz dazu ist die Entwicklung der Motorik weniger stark verzögert. Grobmotorische Fähigkeiten wie Krabbeln, Sitzen und Gehen scheinen nur wenig später als von Kindern ohne FXS erlernt zu werden [106]. Auch in diesem Entwicklungsbereich gibt es große individuelle Unterschiede, wie eine Studie von Roberts et al. im Jahr 2001, die 26 Jungen mit FXS im Alter von 12-36 Monaten untersuchten, zeigt: Das durchschnittliche Alter, in dem Kinder mit FXS Laufen lernten, war um 4 Monate im Vergleich zu Altersgenossen verzögert, allerdings haben 50 % dieser Studienteilnehmer innerhalb des erwartungsgemäßen Zeitraumes Laufen erlernt [142].

### 2.2.3 Therapieansätze

Obwohl das FXS wie die meisten anderen genetischen Erkrankungen bisher nicht geheilt werden kann, existieren unterschiedliche Therapieansätze. Zunächst ist eine nicht medikamentöse Therapie nach einer interdisziplinären, klinischen Untersuchung indiziert. Diese wird individuell geplant und umfasst unter anderem Verhaltenstherapie, Ergotherapie, Logopädie, Physiotherapie, sonderpädagogische Förderung und genetische Beratung. Die medikamentöse Therapie zielt auf eine Behandlung der Symptome, besonders der Verhaltensauffälligkeiten und körperlichen Probleme, ab, die das FXS üblicherweise mit sich bringt [75, 77]. So kommen in der Praxis beispielsweise Methylphenidat bei Verhaltensproblemen und ADHS oder Antikonvulsiva bei Epilepsie zum Einsatz [70]. Im Rahmen der Pharmakotherapie werden in experimentellen Studien außerdem Medikamente mit gezielter pathogenetischer Wirkung erforscht. Der Fokus liegt bei pharmakologischen Stoffen, welche als mGluR5-Rezeptor Antagonisten fungieren. Es wird angenommen, dass es durch das Fehlen des FMRP zu einer Hochregulation der mGluR5-Rezeptoren kommt,

was wiederum verantwortlich für die kognitive Beeinträchtigung und Verhaltensproblematik bei FXS gemacht wird [20]. Gegenstand der Forschung sind unter anderem die Antagonisten AFQ056 [95], dessen Wirkung allerdings widerlegt wurde [160], oder MPEP (2-Methyl-6-Phenylethynyl-Pyridine) [116]. Fenobam, ein weiterer mGluR5-Antagonist, zeigte eine gute Verträglichkeit bei zwölf Studienteilnehmern mit FXS [27]. Außerdem wirkte sich das Antibiotikum Minocyclin positiv auf die Verhaltens- und Sprachproblematik aus [166].

## 2.3 Ausscheidungsstörungen bei Fragilem-X-Syndrom

### 2.3.1 Stand der Forschung

Obwohl Inkontinenz bei Kindern und Erwachsenen mit spezifischen genetischen Syndromen, wie dem FXS, eine bekannte Problematik darstellt, wurden bisher nur wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt. Angaben zur Prävalenz findet man bei Equit et al. (2013), die in einer umfangreichen explorativen Studie männliche und weibliche Personen mit FXS verschiedener Altersstufen untersuchten: 48,8 % der Studienteilnehmer wiesen mindestens eine Ausscheidungsstörung auf. Dabei wurde ein Rückgang der Symptome mit dem Alter festgestellt. So waren die Probanden im Kindesalter (4 bis 12 Jahre) 70,6 % von mindestens einer Form der Inkontinenz betroffen, im Erwachsenenalter ( $\geq 30$  Jahre) nur noch 16,7 % [56]. Eine Rückläufigkeit der Ausscheidungsstörungen konnten auch Gabis et al. (2011) feststellen [69]. In der Längsschnittstudie von Sabaratnam et al. (2003) wurde allerdings eine Persistenz der Symptomatik bei Patienten mit FXS über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren gefunden [144]. Jacquemont et al. (2003) stießen bei männlichen Prämutationsträgern mit FXTAS über 50 Jahren in 53 % der Fälle auf eine Harn- und in 30 % der Fälle auf eine Stuhlinkontinenz [96].

Betrachtet man die Prävalenzen der einzelnen Subtypen der Ausscheidungsstörungen bei Personen mit FXS, so findet man wenige Daten. Equit et al. (2013) stellten fest, dass Prävalenzen für Enuresis nocturna mit 48,5 %, Einnässen tagsüber mit 47,1 % und Enkopresis mit 41,2 % im Kindesalter signifikant häufiger auftreten und wie oben bereits beschrieben mit zunehmendem Alter abnehmen [56]. Auch in der oben erwähnten Studie von Gabis et al. (2011) wurden ähnliche Werte, nämlich Prävalenzen

von 40,9 % für Enuresis und 36,4 % für Enkopresis, bei Jungen mit FXS ermittelt [69]. In einer Studie von Backes et al. (2000) hatten 27 % der Jungen mit FXS eine funktionelle Enuresis und 20 % Enkopresis [11].

Es gibt auch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Prävalenz von Ausscheidungsstörungen und komorbiden psychischen Störungen, sowie Intelligenzminderung, wie sie auch in der Regel beim FXS vorliegen. Es scheint so, als sei eine verspätete Kontinenzentwicklung überdurchschnittlich häufig mit geistiger Behinderung vergesellschaftet [196]. Yang et al. (2010) untersuchten geistig behinderten Kinder (n=51) über fünf Jahre mittels Harnstrahlmessung und Sonographie hinsichtlich Blasenentleerungsstörungen im Vergleich zu regelrecht entwickelten Kindern. Dabei wurde bei 35 % der Kinder mit geistiger Behinderung eine Blasenfunktionsstörung festgestellt. Davon wiederum hatten 55 % auffällige Befunde in der Uroflow-Untersuchung (am häufigsten war die fraktionierte Form), 6 % hatten Resturinmengen von über 20 ml und 39 % hatten beides gleichzeitig. Zudem wurden Harninkontinenz und verminderte Blasenkapazität signifikant häufiger als bei normal entwickelten Kontrollkindern nachgewiesen. Dabei nahm die Häufigkeit der Blasenfunktionsstörungen mit der Stärke der intellektuellen Beeinträchtigung zu [205]. Auch van Laecke et al. (2001) untersuchten 38 geistig und körperlich behinderte Kinder und fanden bei 60 % Anzeichen einer Blasenentleerungsstörung in der Uroflowkurve und bei 92 % stellten sie eine verringerte Blasenkapazität fest [170].

Auch bei anderen syndromalen Erkrankungen fand man eine erhöhte Prävalenz für Ausscheidungsstörungen und Auffälligkeiten bei der Blasenentleerung. So zeigten beispielsweise Untersuchungen zur Funktion des unteren Harntrakts bei Kindern zwischen 5 und 15 Jahren mit Down-Syndrom, dass 47 % an Harninkontinenz litten. Bei 66 % wurden auffällige Befunde in der Harnstrahlmessung und bei 7 % erhöhte Resturinmengen ermittelt [102]. Ferner wurde in einer Querschnittsstudie gezeigt, dass die Prävalenz der Symptomatiken der unteren Harnwege bzw. „Lower Urinary Tract Symptom“ (LUTS) bei den männlichen Teilnehmern mit Down-Syndrom (Alter 4 bis 30 Jahre) bei 42,8 % lag, wobei sie bei den unter 10-jährigen Probanden sogar 60,8 % betrug. Außerdem litt die Hälfte der Probanden unter Obstipation [46]. Eine aktuelle Studie mit über 300 Probanden mit Down-Syndrom zeigt auch, dass die Rate an Inkontinenz vor allem bei jungen Kindern (4 bis 12 Jahre) sehr hoch, bei jungen Erwachsenen (18 bis 30 Jahre) am geringsten ist und bei Personen im fortgeschrittenen Alter (31 bis 51 Jahre) wieder leicht zunimmt [128].

Auch beim Williams-Beuren-Syndrom und Noonan-Syndrom wurden deutlich höhere Prävalenzen für Ausscheidungsstörungen, insbesondere bei jüngeren Studienteilnehmern, nachgewiesen [72, 127]. In einer anhand von Fragebögen durchgeführten Studie mit über 100 Teilnehmern im Alter zwischen 4 und 31 Jahren mit Angelman-Syndrom wurde bei 85,6 % mindestens eine Form von Ausscheidungsstörungen festgestellt [198].

Eine adäquate urologische Beurteilung und Therapie bei Kindern mit FXS und Ausscheidungsstörungen sind von großer Bedeutung. Grundsätzlich entsprechen die Therapiegrundsätze denen von Kindern ohne FXS. Die Verhaltenstherapie mit Klingelgerät bei geistig behinderten Kindern wird allerdings erst ab einem Entwicklungsalter von sechs bis sieben Jahren empfohlen [183]. Außerdem wurden spezielle Therapiemaßnahmen entwickelt [143, 154]. Zu Therapieerfolgen bei Kindern mit FXS und Ausscheidungsstörungen existieren lediglich Fallberichte. Equit et al. (2011) berichten über eine erfolgreiche Behandlung bei einem 6-jährigen Mädchen mit FXS und multiplen Ausscheidungsstörungen (EN, FHI und Enkopresis). Die Ausscheidungsproblematik verbesserte sich maßgeblich durch Diagnosestellung und die anschließende Anpassung der Therapie an typische Verhaltensweisen bei FXS [58]. Positive Effekte des Kontinenztrainings konnten außerdem bei Jungen im Alter von sieben und neun Jahren in zwei weiteren Fallberichten gezeigt werden [118, 123].

### 2.3.2 Studienziel und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auftretenshäufigkeit von Ausscheidungsproblemen und von Problemen des unteren Harntrakts bei Kindern und Jugendlichen mit FXS im Vergleich zu gesunden (durchschnittlich intelligenten) Kontrollkindern. Der Schwerpunkt soll hierbei bei den körperlichen Auffälligkeiten dieser Kinder liegen. Die Arbeit baut auf die bereits zitierte Studie von Equit et al. (2013), bei der die Informationen ausschließlich über Fragebögen erhoben wurden, auf [56]. Im Gegensatz dazu werden in der vorliegenden Studie die Familien der betroffenen FXS-Kinder im häuslichen Setting aufgesucht, um anhand von durchgeführten Interviews, Fragebögen und klinisch-apparativen Untersuchungen objektive Daten zu gewinnen und Beurteilungsfehler zu reduzieren. Dadurch konnten subjektive Beurteilungsfehler durch Eltern bzw. Betreuer reduziert und objektive

psychologische und physiologische Daten zur exakten Diagnosestellung erfasst werden.

Es sollten folgende Hypothesen untersucht werden:

1. Kinder mit FXS haben eine höhere Rate an Ausscheidungsstörungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (nach ICCS-Kriterien).
2. Kinder mit FXS zeigen mehr Auffälligkeiten bei der Blasenentleerung als die Kinder der Kontrollgruppe.
3. Unter Kindern mit FXS findet sich ein erhöhter Anteil mit erweitertem Rektumdurchmesser oder anderen Anzeichen einer Obstipation.
4. Inkontinente Kinder mit FXS zeigen mehr Auffälligkeiten in den urologischen Untersuchungen im Vergleich zu kontinenten Kindern mit FXS.
5. Kinder mit FXS haben vermehrt körperliche Auffälligkeiten als Kinder der Kontrollgruppe.
6. Kinder mit FXS haben eine verzögerte sprachliche und motorische Entwicklung.

### **3. Methodik**

#### **3.1 Stichprobe und Versuchsablauf**

Im Rahmen der Studie wurden zwei gleich große Gruppen von männlichen Kindern und Jugendlichen im Alter von vier bis 17 Jahren rekrutiert. Die Studienteilnehmer der ersten Gruppe zeichneten sich durch den genetischen Defekt des Fragilen-X-Syndroms in Form einer Vollmutation aus. Parallel dazu wurde eine Kontrollgruppe mit typisch entwickelten Jungen untersucht. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes bewilligt. Die Probanden der ersten Gruppe wurden durch eine Anzeige im jährlichen Rundschreiben der Interessensgemeinschaft Fragiles-X e.V. und über die genetische Beratungsstelle des Uniklinikums Homburg gefunden. Die Kinder der Kontrollgruppe wurden über Zeitungsannoncen und Flyer so ausgewählt, damit die Altersstrukturen beider Gruppen vergleichbar sind. Ausschlusskriterium war ein IQ-Wert von unter 70. Die interessierten Familien wurden telefonisch über die Studie informiert und es wurde ein Termin für die Untersuchung in der häuslichen Umgebung bzw. bei den Kontrollkindern wahlweise am Uniklinikum vereinbart. Den Familien wurde vorab ein Päckchen mit jeweils einem Enuresis-/Enkopresisfragebogen, einem Eltern-/Betreuerfragebogen zu psychischen Auffälligkeiten (Child Behavior Checklist, CBCL 4-18), einem Formular für ein 48-h-Miktionsprotokoll mit einem entsprechenden Messbecher, einer Einverständniserklärung zur anonymisierten Verwendung der Daten und einem Anamnesefragebogen zugeschickt. Diese Fragebögen wurden vor dem Besuch von den Eltern ausgefüllt bzw. das 48-h-Protokoll zuvor ausgeführt und aufgezeichnet. Daraufhin besuchten zwei Medizinstudentinnen zum vereinbarten Termin die Familien zu Hause. Im häuslichen Umfeld der Kinder und Jugendlichen der ersten Gruppe wurden zunächst mit den Eltern der Anamnesefragebogen und der Fragebogen über spezifische Ausscheidungsstörungen der Kinder besprochen und Unklarheiten beseitigt. Anschließend wurden diagnostische Interviews zu psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS) und ein Fragebogen zur sozialen Kommunikation (FSK) durchgeführt. Es erfolgte zudem eine umfassende körperliche und neurologische Untersuchung der Kinder. Außerdem wurden Ultraschallbilder von Blase, Blasenwanddicke und Rektum angefertigt, der Harnstrahl gemessen und der

Urin auf Harnwegsinfektion hin untersucht. Zuletzt wurden je nach Lebensalter eindimensionale Intelligenztests (Coloured Progressive Matrices; CPM / Standard Progressive Matrices; SPM) bei den Probanden durchgeführt. Dieselben Untersuchungen wurden bei den Kontrollkindern vorgenommen, teilweise jedoch ambulant am Uniklinikum Homburg anstatt zuhause.

## 3.2 Untersuchungsmethoden

### 3.2.1 Klinisch-apparative Untersuchungsmethoden

#### Störungsspezifische Anamnese

Zu Beginn der Untersuchung fand ein Anamnesegespräch mit den Eltern statt und konzentrierte sich vor allem auf Ausscheidungsstörungen. Im Rahmen dessen wurden Fragen zum Miktions- und Stuhlverhalten, zu Ess- bzw. Trinkgewohnheiten und zur familiären Häufung von Ausscheidungsstörungen gestellt. Zudem wurde auf die Familiensituation, eventuelle Komorbiditäten, das soziale Umfeld und weitere Auffälligkeiten im sozialen Bereich eingegangen.

#### Anamnesefragebogen

Der vorab zugesandte Anamnesefragebogen (siehe Anhang 1) beinhaltete Fragen zum Verlauf der Schwangerschaft, hinsichtlich möglicher Komplikationen, Art und Zeitpunkt der Geburt, Geburtsgewicht, -größe und -kopfumfang. Außerdem wurden die Ernährung des Säuglings, die Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung, nämlich Sprechen und Laufenlernen, und eine Medikamentenanamnese abgefragt.

## Körperliche Untersuchung

Die Kinder und Jugendlichen wurden zunächst allgemeinpädiatrisch und neurologisch untersucht. Erfasst wurden dabei Körpergröße, -gewicht, und Kopfumfang. So konnte der jeweilige BMI berechnet werden: Lag dieser im Bereich der 85. - 94. BMI-Perzentile, wurde Übergewicht, bzw. über der 95. BMI-Perzentile Adipositas, diagnostiziert [104]. Bei der Inspektion wurde einerseits auf typische Dismorphiezeichen geachtet, andererseits wurden auch muskuloskelettale Auffälligkeiten erfasst. Das Hodenvolumen wurde mit Hilfe eines Orchidometers, einer Kette mit zwölf nummerierten Kunststoffperlen mit verschiedenen Volumina aufsteigend von 1 bis 25 Mililiter, ermittelt. Durch vergleichende Palpation des Hodens mit dem Orchidometer konnte das Hodenvolumen festgestellt werden. Eine Makroorchidie liegt vor, wenn das Hodenvolumen mindestens das doppelte der altersbezogenen Normgröße beträgt. Auch der Genitalbereich wurde nach sonstigen Auffälligkeiten inspiziert. Fokus der neurologischen Untersuchung lag auf der Motorik, die sich aus der Ermittlung des Reflexstatus, Muskeltonus und Kraftgrades der Muskulatur zusammensetzt. Dabei wurde beurteilt, ob die Reflexe überall gleichartig auslösbar waren und ob ein erniedrigter Muskeltonus, eine sogenannte Hypotonie, vorlag.

## 48h-Miktionsprotokoll

Ein weiteres diagnostisch wichtiges Verfahren in Bezug auf die Einteilung der Ausscheidungsstörungen stellt das 48h-Miktionsprotokoll (siehe Anhang 2) dar. Die Eltern werden gebeten, zwei Tage lang die Miktionsfrequenz mit entsprechender Uhrzeit, Urin- und Trinkmenge sowie Auffälligkeiten bei der Miktion, wie Probleme beim Urinieren (Stottern, Pressen), Drangsymptomatik oder Haltemanöver, auf einem vorgefertigten Formular zu notieren. Damit das kindliche Verhalten möglichst wirklichkeitsgetreu beobachtet und protokolliert werden konnte, sollten mögliche Beeinflussungsfaktoren vermieden werden. So soll das Kind beispielsweise dem eigenen Harndrang folgen und nicht von den Eltern zur Toilette geschickt werden. Die Protokolle wurden danach hinsichtlich der Mittelwerte der Trinkmenge und der Miktionshäufigkeit, dem längsten Abstand zwischen zwei Miktionen und der gesamten Miktionsmenge beider Tage ausgewertet. In Zusammenschau mit den anderen diagnostischen Maßnahmen liefert das 48-h-Miktionsprotokoll durch die genaue

Protokollierung des Harnverhaltens wichtige Hinweise zur Differenzierung der Ausscheidungsstörung bei Enuresis nocturna in monosymptomatisch/nicht-monosymptomatisch und bei der funktionellen Harninkontinenz in Dranginkontinenz, Harninkontinenz bei Miktionsaufschub oder Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination.

### Enuresis-/ Enkopresis-Fragebogen

Der Elternfragebogen (siehe Anlage 3) ist ein Erhebungsbogen, der Ausscheidungsstörungen valide erfasst. Er basiert auf dem "Elternfragebogen: Einnässen/Harninkontinenz" [187] und dem "Enkopresis Fragebogen: Screening Version" [179] und wurde durch Fragen aus "International-Consultation-on-Incontinence-Questionnaire – Pediatric Lower Urinary Tract Symptom" (ICIQ-CLUTS) ergänzt [47]. 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  $\alpha$ -Wert wird in der von uns verwendeten Elternversion mit einem als akzeptabel angesehenen Wert von 0.690 angegeben [47]. Der ICIQ-CLUTS-Fragebogen 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 Kind und Eltern. Anschließend lässt sich der Erhebungsbogen grob in sieben Kategorien und insgesamt 41 Items mit untergeordneten Teilfragen untergliedern. Dazu gehören 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 eingeholt. 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 hinsichtlich Anzeichen einer Obstipation und Ausscheidungsstörungen bei Familienangehörigen eingegangen. Im Zuge dessen wurde explizit nach Rückfällen, Erweckbarkeit bei nächtlichem Einnässen, Harnwegsinfektionen, Ess- und Trinkverhalten gefragt. Die Fragen waren so konzipiert, dass die Eltern größtenteils jeweils eine

Antwortmöglichkeit ankreuzen konnten. Die offenen Fragen, bei denen keine Antwortmöglichkeiten vorgegeben waren, wurden bei der Auswertung kategorisiert. So konnten Informationen zu Ausscheidungsstörungen gewonnen und der LUTS-Score errechnet werden. Der Fragebogen wurde im Anhang 3 beigelegt.

### Sonographie

Durch die Sonographie können zum einen strukturelle Veränderungen und Fehlbildungen im Bereich der ableitenden Harnwege ausgeschlossen und zum anderen wichtige Parameter zur Diagnostik der Stuhl- und Harninkontinenz erfasst werden. In der vorliegenden Arbeit wurde das Ultraschallgerät der Modellbezeichnung „Sonoace R3“ der Firma Samsung verwendet. Zunächst wurden ein Quer- und ein Längsschnittbild der Blase im gefüllten Zustand angefertigt und diese vermessen. Daraus wurde die Blasenwanddicke ermittelt und ein Wert von über 2,5 mm wurde als auffällig gewertet [177]. So spricht eine Verdickung der Blasenwand für einen unphysiologischen Einsatz der Blasenmuskulatur, wie es bei Blasenfunktionsstörungen vorkommt, und kann auch auf eine abgelaufene Blasenentzündung hindeuten [177]. Die Resturinmenge wurde nach der Miktion bestimmt. Hierzu verwendet man die gemessene Breite D1 und Höhe D2 aus dem Querschnittsbild und die Tiefe D3 aus dem Sagittalschnitt der Blase jeweils in cm. Der Resturin berechnet sich dann nach der Formel:  $Volumen \text{ in ml} = 0,59 \times D1 \times D2 \times D3$  [177]. Resturinmengen von über 30 ml bei Kindern zwischen 4 bis 6 Jahren, bzw. über 20 ml bei Kindern über 6 Jahren, werden dabei als klinisch auffällig bewertet [8, 126]. Zuletzt wurde der Rektumdurchmesser sonographisch gemessen. Ein erweiterter Rektumdurchmesser von über 30 mm gilt als klinisch relevant und deutet auf Obstipation und Stuhlretention hin [8].

### Uroflowuntersuchung und Urinstatus

Die Harnstrahlmessung ist ein nicht-invasives, diagnostisches Instrument, das Hinweise auf mögliche Blasenfunktionsstörungen liefern kann. Diese Untersuchung wurde mit einem portablen Gerät, dem Modell „FloPoint Elite System“ der Firma Verathon, bei den Studienteilnehmern zuhause oder in der Kinder- und Jugendpsychiatrie Homburg durchgeführt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Blase möglichst gefüllt war und die Kinder eine optimale, entspannte Sitzposition

hatten [88]. Das Uroflowgerät besteht aus einem Trichter, der in die jeweilige Toilette eingesetzt werden konnte und aus einem tragbaren Funkgerät, womit das Ergebnis auf einen Computer übertragen, gespeichert und anschließend abgerufen werden konnte. Dadurch wurde sowohl der Harnfluss in Volumen pro Zeiteinheit während der Entleerungsphase als auch das gesamte Miktionsvolumen erfasst und eine individuelle Uroflowkurve graphisch aufgezeichnet. Folgende Kurvenverläufe werden unterschieden und geben Aufschluss über die Blasenfunktion [97]:

- Glockenform: normale Blasenentleerung
- Plateauform: möglicher Hinweis auf eine funktionelle/strukturelle subvesikale Abflussstörung oder Vorhautverengung
- Staccato/intermittierende Form: Hinweis auf inkomplett unterbrochenen Harnfluss durch Kontraktion des Beckenbodens/Sphinkters
- Fraktionierte Formen: Harnfluss wird komplett unterbrochen und ist ein Hinweis auf ausgeprägte Dysfunktion

Die zu erwartende, altersentsprechende Blasenkapazität wurde entsprechend der Formel  $V_{max} = 30 + (\text{Alter} \times 30)$  in ml errechnet. Daneben wurde der Urin mittels Urin Teststreifen (Firma: Combur) zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion gescreent.

#### Diagnosekriterien für Ausscheidungsstörungen

Durch Zusammentragung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse aus den Fragebögen, der Sonographie und des Uroflows wurde geprüft, ob Diagnosekriterien für eine Ausscheidungsstörung vorliegen. EN und FHI wurden anhand der International Children's Continence Society (ICCS) Kriterien [8] diagnostiziert. Der Screeningfragebogen ICIQ-CLUTS wurde entwickelt, um den pädiatrischen LUTS-Score feststellen zu können. Ein Wert von mehr als 13 wird als klinisch relevant eingestuft [47]. Die Subgruppen der EN, der FHI und der Enkopresis wurden durch Übereinstimmung eines Expertenteams, bestehend aus einem Psychiater, einem Psychologen und einem Pädiater mit jeweils Erfahrung in der Therapie von Ausscheidungsstörungen anhand der ICCS Kriterien [8] und der Rome-III-Kriterien [136] diagnostiziert. Bei Kindern mit EN wurden folgende Subtypen unterschieden: primär monosymptomatisch, primär nicht-monosymptomatisch, sekundär monosymptomatisch und sekundär nicht-monosymptomatisch. Die FHI wurde ebenfalls durch Zuordnung zu den Subtypen idiopathische Dranginkontinenz (hohe Miktionsfrequenz im 48-h-Miktionsprotokoll mit kleinen Urinmengen und

Haltemanöver), Harninkontinenz mit Miktionsaufschub (seltener Toilettengang im 48-h-Miktionsprotokoll und Haltemanöver) und Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (staccato oder fraktionierte Form im Uroflow) genauer differenziert. Lagen allerdings nicht genügend Befunde und Informationen vor, wurde die FHI nicht weiter spezifiziert. Obstipation wurde anhand der ROME-III-Kriterien [136] diagnostiziert und die Enkopresis dementsprechend in funktionelle Obstipation und nichtretentive Stuhlinkontinenz untergliedert.

### 3.2.2 Psychiatrische und psychologische Untersuchungsmethoden

Zu den in der Studie durchgeführten psychiatrischen und psychologischen Untersuchungsmethoden gehören die im Folgenden beschriebenen Fragebögen und Tests. Da diese Inhalt einer anderen Doktorarbeit [92] sind, wird in der vorliegenden Arbeit nur kurz darauf eingegangen.

#### Child Behavior Checklist (CBCL)

Der Elternfragebogen zu Verhaltensauffälligkeiten von Kindern und Jugendlichen (CBCL/4-18) [21] ist eine deutsche Fassung der amerikanischen Child Behavior Checklist (CBCL) [3]. Darin werden 120 Items, die sich auf mögliche Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Probleme und körperliche Beschwerden innerhalb der letzten sechs Monate beziehen, durch Befragung der Eltern erhoben. Die beantworteten Fragen werden zunächst in 8 Syndromskalen eingeteilt. Diese wiederum können in drei übergeordnete Gruppen zusammengefasst werden, nämlich in internalisierende, externalisierende und gemischte Auffälligkeiten.

#### Fragebogen zur sozialen Kommunikation (FSK)

Der Fragebogen zur sozialen Kommunikation (FSK) [29] ist die deutsche Version des Fragebogens „The Social Communication Questionnaire“ (SCQ) [30] und liefert mögliche Hinweise auf das Vorliegen einer Autismus-Spektrum-Störung (autistische Verhaltensweisen). Anhand bestimmter Fragen zu sozialen Interaktionen, Kommunikation und stereotypen Verhaltensmustern des Kindes werden Abweichungen von der Norm erfasst. Der Fragebogen besteht aus 40 Fragen zu

möglichen autistischen Symptomen des Kindes. Dabei gilt ein Wert von mehr als 15 positiven Antworten als klinisch relevant.

#### Diagnostisches Interview zu psychischen Störungen im Kindesalter (Kinder-DIPS)

Begleitende psychische Komorbiditäten wurden anhand des DIPS, Leitfaden zur Diagnostik psychischer Störungen [149], erhoben. Dieser Interviewleitfaden existiert sowohl in einer Version für die Befragung der Eltern als auch in einer für die direkte Befragung der Kinder und Jugendlichen. Der Kinder-DIPS ist an einen in den USA verwendeten Leitfaden, ADIS (Anxiety Disorders Interview Schedule) [52], angelehnt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Elternversion benutzt. Es lassen sich psychische Erkrankungsbilder nach den Kriterien des DSM-IV [42] und der ICD-10 [53] diagnostizieren.

#### Intelligenztest (CPM/SPM)

Der progressive Matrizentest von Raven ist ein eindimensionaler Intelligenztest, welcher bei Kindern bis zu sieben Jahren in Form des CPM (Colored Progressive Matrices) [137] und bei älteren Kindern als SPM (Standard Progressive Matrices) [138] in der vorliegenden Arbeit eingesetzt wurde. Dabei wurden vor allem die sprachfreie intellektuelle Fähigkeit wie das Beobachtungsvermögen und das schlussfolgernde Denken in Anlehnung an Spearman [155] geprüft. Der CPM besteht aus drei, der SPM aus fünf Teilen zu je 12 Aufgaben, in denen die Kinder das jeweils passende geometrische Muster in vorgegebene Lücken einsetzen müssen. Die Bearbeitung erfolgt im Multiple-Choice-Verfahren mit 6 bis 8 Lösungsvorschlägen pro Frage, wobei die Schwierigkeit der Aufgaben im Verlauf des Tests zunimmt. Die Aufsummierung der richtigen Antworten und die Umrechnung in die entsprechenden Prozenträge ermöglicht eine orientierende Angabe des IQ-Wertes, der idealerweise unabhängig von verbalen mentalen Prozessen und kultureller Prägung ist.

### 3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 22, von IBM. In der vorliegenden Arbeit wurden zum einen deskriptive Daten ermittelt, zum anderen nachfolgend aufgeführte Tests verwendet. Zur Hypothesentestung bei kategorischen Daten wurden diese mit dem  $\chi^2$ -Test untersucht. Der Student t-Test hingegen diente als parametrischer Test zur Analyse von intervallskalierten Daten. Falls andere Tests verwendet wurden, ist dies eigens vermerkt. Bei einem p-Wert unter 0,05 wurde statistische Signifikanz angenommen.

## 4. Ergebnisse

In den folgenden Tabellen wird für die Standardabweichung die Abkürzung SD verwendet. Außerdem bezeichnet (n) die für das jeweilige Kriterium zutreffende Anzahl der Kinder.

### 4.1 Deskriptive Daten

An der Studie nahmen insgesamt 22 männliche Kinder und Jugendliche mit vollmutiertem Fragilen X-Syndrom im Alter von fünf bis 17 Jahren teil. Parallel dazu wurde eine Kontrollgruppe von 22 männlichen Kindern und Jugendlichen im gleichen Altersbereich gebildet. Die Altersstruktur beider Gruppen ist sehr ähnlich (siehe Tabelle 3).

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontroll- gruppe (n = 22)</i>
<i>Mittleres Alter in Jahren (SD)</i>	11,0 (3,8)	11,1 (3,7)
<i>Mittlerer CBCL Gesamt T-Wert (SD)<sup>a</sup></i>	61,6 (10,53)	46,6 (9,74)
<i>Psychiatrische Diagnosen (n)<sup>b</sup></i>	91 % (20/ 22)	4,5 %
<i>FSK (n)<sup>c</sup></i>	59 % (13/ 22)	0
<i>Mittlerer IQ (SD)<sup>d</sup></i>	70,9 (13,6)	111,1 (12,3)
<i>Intellektuelle Beeinträchtigung (n)<sup>d</sup></i>	59 % (13/20)	0

Tabelle 3: Übersicht über Befunde hinsichtlich psychischer Auffälligkeiten und geistiger Behinderung

<sup>a)</sup> Ergebnisse der Auswertung des Fragebogens „Child Behavior Check List“ (CBCL)

<sup>b)</sup> Diagnosen psychiatrischer Komorbiditäten aus dem diagnostischen Interview psychischer Störungen im Kindesalter (Kinder-DIPS).

<sup>c)</sup> Ergebnisse des FSK-Fragebogens

<sup>d)</sup> Ergebnisse des CPM/SPM Intelligenztests

Beide Gruppen wurden detailliert hinsichtlich psychiatrischer Auffälligkeiten und kognitiver Fähigkeiten untersucht [92]. Teile dieser Ergebnisse sind in der Tabelle 3 dargestellt und im Folgenden zusammengefasst: Während bei 91 % der FXS-Kinder psychiatrische Auffälligkeiten diagnostiziert wurden, trat entsprechendes nur bei 4,5 % der normalentwickelten Kinder auf. Auch der mittlere CBCL-Gesamtwert war in der FXS-Gruppe höher als bei den Kontrollen, was auf eine höhere Belastung durch psychische Symptome hindeutet. Mit dem FSK-Fragebogen wurden bei 59 % der FXS-Kinder autistische Verhaltensweisen festgestellt, wohingegen bei den Kontrollkindern diesbezüglich keine Auffälligkeiten auftraten. Große Unterschiede wurden auch bei den Intelligenzquotienten beider Gruppen ermittelt (siehe Tabelle 3). Dabei sind in der Gruppe der FXS-Kinder sogar über die Hälfte mit einem IQ von weniger als 70 geistig behindert.

## 4.2 Ausscheidungsstörungen

### Kinder mit FXS haben eine höhere Rate an Ausscheidungsstörungen im Vergleich zur Kontrollgruppe (nach ICCS-Kriterien)

Die Ergebnisse der Studie zu den unterschiedlichen Formen der Ausscheidungsstörungen sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

		<i>FXS</i> (n = 22)	<i>Kontrollgruppe</i> (n = 22)	<i>p</i>
<i>Inkontinenz, alle Formen in % (n)</i>		59,1 (13/22)	4,5 (1/21)	< 0,001
<i>Enuresis Nocturna in % (n)</i>	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)	0	
<i>Tagformen Einnässen in % (n)</i>	Alle Formen	36,4 (8/22)	0	0,004 <sup>a</sup>
	Mit Drangsymptomatik	13,6 (3/22)	0	
	Mit Haltemanöver	4,5 (1/22)	0	
	Nicht weiter spezifiziert	18,2 (4/22)	0	
<i>Enkopresis in % (n)</i>	Alle Formen	31,8 (7/22)	0	0,009 <sup>a</sup>
	Mit Obstipation	0	0	
	Ohne Obstipation	31,8 (7/22)	0	
<i>LUTS-score</i>	Ø-LUTS- score (SD)	6,4 (4,47)	3,0 (1,85)	0,003
	LUTS-score > 13 in % (n)	13,6 (3/22)	0	0,233 <sup>a</sup>

Tabelle 4: Prävalenz von Ausscheidungsstörungen und durchschnittlicher LUTS- Score bei Kindern mit FXS und der Kontrollgruppe.

<sup>a</sup> Der p-Wert wurde mit dem Fisher´s Exact Test ermittelt.

Allgemein kam Inkontinenz, das heißt mindestens eine Ausscheidungsstörung, bei Kindern mit FXS wesentlich häufiger vor als bei den Kontrollkindern (59,1% vs. 4,5%).

Insgesamt nässten deutlich mehr Kinder mit FXS (45,5 %) als Kontrollkinder (4,5 %) nachts ein. Dabei lag überwiegend die primäre nicht-monosymptomatische Enuresis nocturna (PNMEN) bei den Kindern mit FXS vor. Im Vergleich dazu erfüllte nur ein Kontrollkind die Kriterien für eine primär-monosymptomatische EN. In der FXS-Gruppe waren 8 Jungen (36,4 %), die tagsüber einnässten (FHI). Davon wurden bei dreien eine Drangsymptomatik und bei einem Miktionsaufschub diagnostiziert. Bei den anderen FXS-Kindern konnte die FHI nicht weiter spezifiziert werden. In der Gruppe der Kontrollkinder kam das Einnässen tagsüber nicht vor. Der mittlere LUTS-Score war außerdem bei der FXS-Gruppe im Vergleich zu den Kontrolljungen signifikant erhöht (6,4 vs. 3,0). Auch die Enkopresis zeigte sich unter den Studienteilnehmern mit FXS häufiger als in der Kontrollgruppe. Bei keinem der FXS-Jungen lag eine Obstipationssymptomatik vor.

### 4.3 Urologische Untersuchungsbefunde

Kinder mit FXS zeigen mehr Auffälligkeiten bei der Blasenentleerung als die Kinder der Kontrollgruppe.

Es liegen insgesamt 6 Uroflow-Befunde bei den FXS-Kindern und 8 bei den Kontrollkindern vor (siehe Tabelle 5).

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontroll-Gruppe (n = 22)</i>	<i>p</i>
<i>Mittleres Miktionssvolumen in ml (SD)</i>	160,8 (130,97)	111,3 (90,75)	0,262 <sup>a</sup>
<i>Glockenkurve (n)</i>	71,4 (5/6)	77,8 (7/8)	1,00 <sup>b</sup>
<i>Stakkato oder intermittierende Kurve (n)</i>	14,3 (1/6)	11,1 (1/8)	

Tabelle 5: Uroflowbefunde bei Kindern mit FXS und der Kontrollgruppe

<sup>a</sup> Wegen einer Abweichung der Daten von einer Normalverteilung wurde der Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

<sup>b</sup> Der p-Wert wurde nach mit dem Fisher´s Exact Test ermittelt.

Aufgrund von Problemen bei der Benutzung des Geräts, Messfehlern und der Angst einiger Kinder vor Benutzung des Geräts konnten diese nicht vollständig erhoben werden.

Weder bei den Probanden der FXS-Gruppe noch bei denen der Kontrollgruppe konnten anhand der Uroflow-Kurven signifikante Unterschiede gefunden werden. In der FXS-Gruppe wiesen 5 Jungen eine physiologische Glockkurve und ein kontinenter Junge eine staccatoförmige Kurve auf. In der Kontrollgruppe fanden sich bei 7 Jungen glockenförmige Kurven und bei einem eine intermittierende Uroflowkurve. Auch das mittlere Miktionsvolumen beider Untersuchungsgruppen war vergleichbar.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Ultraschall-Untersuchung dargestellt. Die durchschnittliche Blasenwanddicke bei den FXS-Kindern unterschied sich signifikant von derjenigen der Kontrollkinder (2,5 mm vs. 2,2 mm). Vergleicht man die durchschnittliche Restharmenge und den prozentualen Anteil mit erhöhtem Restharn der beiden Gruppen, liegt kein signifikanter Unterschied vor.

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontrollgruppe (n = 22)</i>	<i>p</i>
<i>Mittlere Blasenwanddicke in mm (SD)</i>	2,5 (0,54)	2,2 (0,51)	0,006 <sup>a</sup>
<i>Durchschnittlicher Restharn in ml (SD)</i>	17,4 (38,87)	9,2 (9,06)	0,851 <sup>a</sup>
<i>Erhöhtes Restharnvolumen in % (n)</i>	13,6 (3/22)	9,1 (2/22)	1,00 <sup>b</sup>

Tabelle 6: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung der Blase

<sup>a</sup> Wegen einer Abweichung der Daten von einer Normalverteilung wurde der Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

<sup>b</sup> Der p-Wert wurde mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.

Das 48h-Miktionsprotokoll konnte bei 12 FXS-Kindern und 17 Kontrollkindern durchgeführt werden. Die zugehörigen Ergebnisse sind in der Tabelle 7 zusammengefasst. Dabei stellte sich heraus, dass die durchschnittliche Anzahl der Miktionen bei den FXS-Kindern und den Kontrollkindern mit jeweils 8,9 Mal pro Tag gleich hoch war. Außerdem wurden ähnliche Werte bezüglich der durchschnittlichen Trinkmenge pro Tag und der größten Miktionsmenge in beiden Gruppen ermittelt.

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontroll-Gruppe (n = 22)</i>	<i>p</i>
<i>Mittlere Anzahl von Miktionen pro Tag (SD)</i>	8,9 (3,56)	8,9 (3,65)	1,00
<i>Mittlere Trinkmenge pro Tag in ml (SD)</i>	1483,8 (636,14)	1441,5 (608,76)	0,840
<i>Größte Miktionsmenge in ml (SD)</i>	307,5 (178,65)	306,5 (150,33)	0,947 <sup>a</sup>

Tabelle 7: Ergebnisse des 48h-Miktionsprotokolls

<sup>a</sup> Wegen einer Abweichung der Daten von einer Normalverteilung wurde der Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

Unter Kindern mit FXS findet sich ein erhöhter Anteil mit erweitertem Rektumdurchmesser oder anderen Anzeichen einer Obstipation.

Mittels Ultraschall-Untersuchung wurde zudem der mittlere Rektumdurchmesser bestimmt (vgl. Tabelle 8). Dabei unterschieden sich die Werte der FXS-Gruppe nicht signifikant von der der Kontrollgruppe. Auch beim Vergleich des prozentualen Anteils der Kinder, die einen klinisch auffälligen Rektumdurchmesser hatten (> 30 mm), wurden gleiche Häufigkeiten in beiden Gruppen festgestellt.

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontrollgruppe (n = 22)</i>	<i>p</i>
<i>Mittlerer Rektumdurchmesser in mm (SD)</i>	23,4 (6,77)	22,0 (9,47)	0,582
<i>Rektumdurchmesser über 30 mm in % (n)</i>	22,7 (5/22)	22,7 (5/22)	1,00

Tabelle 8: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung des Rektums

Hinsichtlich möglicher Obstipation, die insgesamt selten bei den Probanden auftrat, wurde folgendes im Enuresis-/Enkopresisfragebogen ermittelt:

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontrollgruppe (n = 22)</i>
<i>Obstipation</i>	1	2
<i>Schmerzen beim Stuhlgang</i>	1	1
<i>Stuhlretention</i>	1	1
<i>Blutbeimengung</i>	0	1
<i>Bauchschmerzen</i>	1	1

Tabelle 9: Antworten der Eltern zu Fragen über Verstopfungssymptomatik

Bei einem FXS-Jungen gaben die Eltern Verstopfungssymptome an, jedoch erfüllte dieser Junge nicht die Kriterien einer Obstipation nach ROME-III. Bei den übrigen Jungen mit FXS hingegen gab es keinerlei Anzeichen für eine

Verstopfungssymptomatik, eher im Gegenteil. Fast alle gaben an, dass ihr Kind regelmäßigen Stuhlgang mit weicher Konsistenz hat ohne Anzeichen von Obstipation.

#### 4.4 Vergleich der kontinenten und inkontinenten Jungen mit FXS

##### Inkontinente Kinder mit FXS zeigen mehr Auffälligkeiten in den urologischen Untersuchungen im Vergleich zu kontinenten Kindern mit FXS.

Zuletzt wurden zwei Gruppen von Kindern und Jugendlichen mit FXS gebildet, nämlich eine erste Gruppe mit denjenigen FXS-Kindern, die kontinent waren, das heißt ohne irgendeine Form von Ausscheidungsstörung. Die zweite Gruppe hingegen bestand aus FXS-Kindern, die mindestens einer Ausscheidungsstörung litten. In Tabelle 10 sind diese beiden Gruppen vergleichend aufgeführt.

	<i>Inkontinente FXS-Gruppe (n = 13)</i>	<i>Kontinente FXS-Gruppe (n = 9)</i>	<i>p</i>
<i>Durchschnittsalter in Jahren (SD)</i>	9,5 (3,21)	13,2 (3,74)	0,024
<i>Mittlerer LUTS- score (SD)</i>	9,2 (3,44)	2,3 (1,94)	<0,001
<i>Mittleres Miktionsvolumen in ml (SD)</i>	218,6 (175,94)	432,0 (90,11)	0,073 <sup>b</sup>
<i>Mittlere Anzahl von Miktionen pro Tag (SD)</i>	8,9 (2,58)	8,9 (4,51)	0,671 <sup>b</sup>
<i>Mittlere Trinkmenge pro Tag in ml (SD)</i>	1176,3 (614,0)	1791,3 (523,45)	0,049
<i>Mittlere Blasenwanddicke in mm (SD)</i>	2,5 (0,31)	2,6 (0,76)	0,886 <sup>b</sup>
<i>Mittlerer Rektumdurchmesser in mm (SD)</i>	20,9 (5,09)	27,0 (7,51)	0,033
<i>Rektumdurchmesser über 30 mm in % (n)</i>	7,7 (1/13)	44,4 (4/9)	0,116 <sup>a</sup>
<i>Durchschnittlicher Restharn in ml (SD)</i>	9,4 (12,74)	29,0 (58,87)	0,171 <sup>b</sup>
<i>Erhöhter Restharn in % (n)</i>	7,7 (1/13)	22,2 (2/9)	0,544 <sup>a</sup>

Tabelle 10: Vergleich der kontinenten und inkontinenten Jungen mit FXS

<sup>a</sup> Wegen einer Abweichung der Daten von einer Normalverteilung wurde der Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

<sup>b</sup> Der p-Wert wurde nach mit dem Fisher's Exact Test ermittelt.

Das Durchschnittsalter der inkontinenten FXS-Gruppe war mit 9,5 Jahren signifikant geringer als das der kontinenten FXS-Gruppe mit 13,2 Jahren. Auch der mittlere LUTS-score war mit einem Wert von 9,2 in der inkontinenten Gruppe deutlich höher als in der zu vergleichenden kontinenten Gruppe mit einem Wert von 2,3. In Bezug auf das 48-h-Miktionsprotokoll war die mittlere Trinkmenge pro Tag bei der inkontinenten FXS-Gruppe im Vergleich zur kontinenten FXS-Gruppe signifikant geringer. Beim Vergleich verschiedener Messwerte in der Sonographie stellte sich heraus, dass der mittlere Rektumdurchmesser der kontinenten FXS-Gruppe signifikant größer war als der der inkontinenten FXS-Gruppe. Der Anteil derer, die einen klinisch auffälligen Rektumdurchmesser ( $> 30$  mm) hatten, hingegen unterschied sich bei den beiden Gruppen nicht signifikant. Auch bei den restlichen urologischen Untersuchungsbefunden wurden vergleichbare Werte gefunden.

#### 4.5 Körperliche Auffälligkeiten

##### Kinder mit FXS haben vermehrt körperliche Auffälligkeiten als Kinder der Kontrollgruppe.

Die für das Fragile-X-Syndrom charakteristischen Dysmorphiezeichen, wie ein langes, schmales Gesicht, hervortretende Stirn und große abstehende Ohren, waren bei allen FXS-Kindern unterschiedlich stark ausgeprägt sichtbar.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung fiel zudem ein deutlich höherer Wert der mittleren BMI-Perzentile bei den FXS-Kinder im Vergleich zu den Kontrollkindern auf. Dennoch wurde kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen im Hinblick auf Übergewicht und/oder Adipositas festgestellt. Auch das durchschnittliche Geburtsgewicht in der FXS-Gruppe war sichtlich höher als bei der Kontrollgruppe.

Ferner wurde deutlich, dass bei nahezu allen FXS-Kindern (95,5%) ein erniedrigter Muskeltonus vorlag, wohingegen dies bei keinem der Kontrollkinder festgestellt wurde. Bei 18,2 % der FXS-Kinder waren zudem Krampfanfälle bekannt, diese Diagnose kam bei den Kontrollkindern nicht vor.

Des Weiteren wurde bei 7 Jungen mit FXS ein vergrößerter Hoden festgestellt, ein Junge war beschnitten, bei 4 FXS-Jungen wurde die Untersuchung aufgrund der Ablehnung durch das Kind oder der Eltern nicht durchgeführt. Andere Auffälligkeiten im Urogenitalbereich wurden nicht gefunden.

Im Vergleich dazu wurde nur bei einem Kontrollkind eine körperliche Anomalie, nämlich eine Doppelniere ohne eine damit einhergehende Ausscheidungsstörung, festgestellt. Die Befunde der körperlichen Untersuchungen sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontroll-Gruppe (n = 22)</i>	<i>p</i>
<i>Mittlere BMI- Perzentile (SD)</i>	56,3 (33,27)	38,5 (30,72)	0,04993 <sup>a</sup>
<i>Übergewicht/ Adipositas (BMI &gt; 84. Perzentile) % (n)</i>	27,3 (6/22)	9,1 (2/22)	0,240 <sup>b</sup>
<i>Hypotonie (n)</i>	95,5 (21/22)	0	
<i>Krampfanfälle in % (n)</i>	18,2 (4/22)	0	
<i>Anomalien der Nieren und des Urogenitaltrakts in % (n)</i>	36,4 (8/22)	4,5 (1/22)	
<i>Makroorchidismus</i>	31,2 (7/22)	0	
<i>Zirkumzision (n)</i>	4,5 (1/22)	0	
<i>Doppelniere (n)</i>	0	4,5 (1/22)	

Tabelle 11: Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen

<sup>a</sup> Wegen einer Abweichung der Daten von einer Normalverteilung wurde der Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

<sup>b</sup> Der p-Wert wurde nach mit dem Fisher´s Exact Test ermittelt.

Aus dem Anamnesefragebogen (siehe Tabelle 12) ergab sich, dass deutlich mehr FXS-Kinder im Vergleich zur Gruppe der Kontrollkinder regelmäßig Medikamente einnehmen oder eingenommen haben (68,2 % vs. 27,3 %). Die häufigste Wirkstoffklasse bei den Kindern mit FXS stellten die Antikonvulsiva dar.

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontroll-Gruppe (n = 22)</i>	<i>p</i>
<i>Medikamente in % (n)</i>	68,2 (15/22)	27,3 (6/22)	0,007
<i>Antikonvulsiva in % (n)</i>	22,7 (5/22)	4,5 (1/22)	
<i>Methylphenidat in % (n)</i>	9,1 (2/22)	4,5 (1/22)	
<i>Neuroleptika in % (n)</i>	9,1 (2/22)	0	
<i>Benzodiazepine in % (n)</i>	9,1 (2/22)	0	
<i>Anticholinergica in % (n)</i>	0	4,5 (1/22)	

Tabelle 12: Regelmäßig eingenommene Medikamente bei Teilnehmern mit FXS im Vergleich zur Kontrollgruppe.

#### 4.6 Sprachliche und motorische Entwicklungsverzögerung

##### Kinder mit FXS haben eine verzögerte sprachliche und motorische Entwicklung

Bezüglich der Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung wurde aus dem Anamnesefragebogen ersichtlich, dass sowohl die motorische als auch die sprachliche Entwicklung bei den FXS-Kindern deutlich verzögert war (siehe Tabelle 13).

	<i>FXS (n = 22)</i>	<i>Kontroll-Gruppe (n = 22)</i>	<i>p<sup>a</sup></i>
<i>Durchschnittlicher Beginn des Laufens in Monaten (SD)</i>	21,5 (10,57)	13,7 (2,51)	<0,001
<i>Durchschnittlicher Beginn des Sprechens in Monaten (SD)</i>	31,2 (13,25)	16,7 (3,84)	<0,001

Tabelle 13: Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung

## 5. Diskussion

### 5.1 Allgemeiner Teil

Die Besonderheit an vorliegender Studie zu Ausscheidungsstörungen bei Jungen mit Fragilem-X-Syndrom ist, dass neben anamnestischen Daten und Fragebogeninformationen erstmalig auch Daten anhand von körperlichen und urodynamischen Untersuchungen gewonnen werden konnten. Neben der Überprüfung von körperlichen Kriterien wurden auch psychische Auffälligkeiten der FXS-Jungen durch einen von Eltern ausgefüllten Fragebogen (CBCL- Fragebogen) und ein vor Ort durchgeführtes, diagnostisches Interview mit einem Elternteil ermittelt [92]. Der Kreis der Studienteilnehmer wurde auf Kinder und Jugendliche männlichen Geschlechts eingeschränkt, da männliche Vollmutationsträger des FXS in der Regel durch das komplette Fehlen des FMRP eine ausgeprägtere Symptomatik aufweisen als weibliche Betroffene [70]. Parallel dazu wurde eine Gruppe normal entwickelter männlicher Kinder mit einer sehr ähnlichen Altersstruktur gebildet und untersucht. Ziel war es, diese Gruppe von Kindern mit den vollmutierten FXS-Jungen zu vergleichen. Innerhalb der gewählten Altersgrenzen zwischen 4 und 17 Jahren war die Altersverteilung bei beiden Gruppen gleichmäßig und ohne signifikante Häufungen. Da weibliche und männliche Personen mit Prämutation sowie weibliche Personen mit Vollmutation ausgeschlossen waren, wird in dieser Studie nicht die gesamte Bandbreite der unterschiedlichen Phänotypen des FXS dargestellt.

Die Untersuchung der FXS-Jungen bereitete oftmals mehr Schwierigkeiten als die der Kontrollgruppe. Die Mitarbeit der FXS-Jungen war durch Verhaltensauffälligkeiten wie zum Beispiel ADHS, autistische Verhaltensweisen, einer herabgesetzten Aufmerksamkeitsspanne oder auch durch kognitive Defizite meist eingeschränkt. Dennoch konnten die Daten durch Mithilfe der Eltern der FXS-Jungen größtenteils erhoben werden. Um ein möglichst realistisches Abbild der Symptomatik beim FXS zu gewinnen, wurden die Untersuchungen im häuslichen Umfeld durchgeführt. Der Besuch bei den Familien, die Anamnese vor Ort und die Durchführung der diagnostischen Interviews mit den Eltern vermittelten einen Einblick in die Lebensumstände. Es konnten zudem Fragen und Missverständnisse zu den vorab zugesandten Unterlagen geklärt werden, wodurch Fehler aufgrund falscher

Interpretation der Fragen minimiert werden konnten. Die Fragebögen wurden bei beiden Gruppen meistens von den Müttern ausgefüllt. Zwei der FXS-Jungen wurden von ihren Großmüttern erzogen, die in diesen beiden Fällen den Fragebogen ausfüllten. Zudem füllten in der FXS-Gruppe mehr Elternpaare den Fragebogen gemeinsam aus, was vermutlich auf ein besonderes Interesse an dieser Studie oder auf größere Schwierigkeiten beim Beantworten der Fragen zurückzuführen ist. Betrachtet man die Wohnsituation der Studienteilnehmer, so fällt auf, dass die Kontrollkinder meist im Elternhaus wohnten, wohingegen ein Junge mit FXS bei seiner Großmutter und ein anderer FXS-Junge in einer Einrichtung für geistig behinderte Kinder lebte. Bei diesen beiden Kindern lagen Betreuungsprobleme durch die leibliche Mutter vor, was möglicherweise an Verhaltensauffälligkeiten bei Prämutationsträgern liegen könnte [43].

## 5.2 Hypothese 1

Kinder mit FXS haben eine höhere Rate an Ausscheidungsstörungen im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe (nach ICCS-Kriterien).

In der vorliegenden Studie konnte diese Hypothese bestätigt werden. Mittels Enuresis-/Enkopresisfragebogen, 48h-Miktionsprotokoll, Uroflow- und Ultraschalluntersuchung wurden die Studienteilnehmer hinsichtlich Ausscheidungsstörungen untersucht. Dabei ließen sich anhand des Fragebogens die Prävalenz für Ausscheidungsstörungen sowie der LUTS-Score ermitteln. Generell sind Ausscheidungsstörungen beim Fragilen-X-Syndrom eine sehr häufige Problematik [56, 69]. Dies konnte in dieser Untersuchung, in der 59,1 % der FXS-Jungen von Ausscheidungsstörungen betroffen waren, belegt werden. In den früheren Studien zu diesem Thema wurden vergleichsweise etwas höhere Prävalenzangaben ermittelt: Gabis et al. fanden in ihrer Stichprobe von 4- bis 12-jährigen, dass 85,7 % von Enuresis und 71,4 % von Enkopresis betroffen waren [69], bei Equit et al. waren 70,6 % der Kinder zwischen 4 bis 12 Jahren von mindestens einer Ausscheidungsstörung betroffen [56]. Eine mögliche Erklärung für die im Vergleich zu den anderen Studien niedrigere Prävalenz könnten Selektionseffekte sein. Die Studie weckte vermutlich besonders bei solchen Familien Interesse, welche sich sehr genau mit den Symptomen ihrer Kinder auseinander gesetzt und teilweise auch Fördermaßnahmen oder therapeutische

Maßnahmen eingeleitet hatten. Des Weiteren war in dieser Arbeit die obere Altergrenze und daher auch das durchschnittliche Alter der der FXS-Jungen höher als bei den früheren Studien. Da zumal gezeigt werden konnte, dass die Prävalenz für Ausscheidungsstörungen bei FXS mit zunehmenden Alter abnimmt [56, 56, 69], könnte dies auch die niedrigere Prävalenz erklären. Schließlich könnte auch die besondere Art der Erhebung der Daten zu einer geänderten Prävalenz führen. Während bei früheren Studien zu dieser Thematik die Daten durch Fragebögen erhoben wurden, welche die Eltern der betroffenen Kinder ausfüllten, wurden sie in der vorliegenden Studie durch objektive Diagnosen am betroffenen Kind von geschultem Personal erhoben. Dies vermindert die Gefahr, dass eine subjektive Betrachtungsweise zu einer Überschätzung der Symptomatik führt. Hinzu kommt, dass in vorliegender Studie die FXS-Kinder untersucht wurden und somit objektive Daten gesammelt und gesicherte Diagnosen gestellt werden konnten. Im Gegensatz dazu wurden in den anderen Studien die Informationen anhand von Fragebögen, die die Eltern ausfüllten, gewonnen. Dies führt zu einer Subjektivierung der Daten und könnte in diesem Fall auch zu einer Überschätzung der Symptomatik führen.

In Hinblick auf die verschiedenen Subformen lässt sich zunächst feststellen, dass die EN den größten Anteil unter den Ausscheidungsstörungen bei den FXS-Jungen ausmacht. Mit einer Prävalenzrate von 45,5 % liegt der Wert in einem ähnlichen Bereich, in dem ihn auch vorherige Untersuchungen verzeichnet haben (48,5 %) [56] (bzw. 40,9 %) [69]. Dabei fällt auf, dass es sich hauptsächlich um die primäre Form der EN handelte. Zu erwähnen ist, dass auch ein Junge der Kontrollgruppe an einer schon zuvor bekannten EN litt und somit eine Prävalenz von 4,5n% in der Kontrollgruppe zustande kam. Der Junge befand sich zu diesem Zeitpunkt in verhaltenstherapeutischer Behandlung.

Der EN liegt eine genetisch determinierte Reifestörung des ZNS, die durch Umwelteinflüsse moduliert wird, zugrunde. Die Umweltfaktoren spielen vor allem bei der Entstehung der sekundären EN eine große Rolle, die primäre EN scheint davon weniger stark beeinflusst zu werden [182]. Daraus lässt sich schließen, dass bei Kindern und Jugendlichen mit FXS vor allem die Reifestörung des ZNS und genetische Aspekte zur Genese der EN beitragen. Da bei keinem der Jungen mit FXS eine sekundäre EN vorlag, scheint es außerdem so, als würden die Jungen, sobald sie nachts trocken werden, dies beibehalten und keine Rückfälle haben.

Einnässen tagsüber wurde bei 36,4 % (8 von 22) der Jungen mit FXS diagnostiziert und ist im Vergleich zu den Kontrollkindern signifikant häufiger aufgetreten. Ein ähnlicher Wert, nämlich 47,1 %, wurde in der Studie von Equit et al. (2013) bei Kindern mit FXS im Alter von 4 bis 12 Jahren eruiert [56]. Dabei scheint die FHI mit Drangsymptomatik (bei 3 von 8) etwas häufiger vorzukommen als die FHI mit Miktionsaufschub (bei 1 von 8). Durch evidenzbasierte Therapiestrategien wie Beratung, häufigere Miktionszahl (Miktions- und Trinkprotokolle) und Medikamente können diese Fälle behandelt werden. Es gab in dieser Studie bis auf einen kontinenten FXS-Jungen mit staccatoförmiger Uroflowkurve keinen Nachweis von FHI mit Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination (DSD). Um die Diagnose in diesem Fall abzusichern, müsste man allerdings die Uroflow-Messung wiederholen und ggf. mit einer EMG-Untersuchung des Beckenbodens kombinieren. Im Gegensatz dazu wurde in Studien zu anderen Syndromen wie zum Beispiel dem Angelman-Syndrom eine erhöhte Prävalenz für die DSD festgestellt [135]. Bei 4 Jungen mit FXS, also der Hälfte der von FHI betroffenen, konnte diese allerdings nicht weiter differenziert werden. Dies lag daran, dass die Jungen sowohl tagsüber als auch nachts noch Windeln trugen und die Toilette nicht benutzten, sodass die Eltern kein 48h-Miktionsprotokoll ausfüllen konnten. Es ist davon auszugehen, dass diese Jungen vermutlich noch keine Blasenkontrolle entwickelt haben, wie es auch bei anderen Kindern mit Intelligenzminderung der Fall ist [36]. Man konnte zeigen, dass Intelligenzminderungen meist genetisch bedingt sind und zu Defiziten des ZNS und allgemeinen Entwicklungsverzögerungen führen [120]. Die Untersuchung zu den verschiedenen Subtypen der FHI müsste jedoch mit einer größeren Stichprobe repliziert werden, um aussagekräftigere Daten diesbezüglich zu erlangen.

Auch das Einkoten konnte signifikant häufiger bei den Jungen mit FXS (31,8 %) im Vergleich zu den Kontrollkindern (0%) nachgewiesen werden. Die Prävalenzrate liegt dabei ähnlich hoch wie in der Studie von Equit et al. mit 41,2 % [56]. Auf den Zusammenhang zwischen Enkopresis und Obstipation bei FXS wird im weiteren Verlauf der Diskussion nochmals gesondert eingegangen.

Schließlich wurde anhand des Fragebogens auch ein bei den FXS-Jungen signifikant erhöhter LUTS-Score mit gehäufterem Vorkommen von Drangsymptomatik festgestellt. Dies entspricht in etwa den Ergebnissen der anderen Untersuchungen, die in der Studie durchgeführt wurden.

### 5.3 Hypothese 2

#### Kinder mit FXS zeigen mehr Auffälligkeiten bei der Blasenentleerung als die Kinder der Kontrollgruppe.

Vor Ort wurden eine Harnstrahlmessung, die Bestimmung der Resturinmenge und die sonographische Darstellung der Blase durchgeführt. In Zusammenschau mit dem ausgefüllten 48h-Miktionsprotokoll und dem Enuresis-/Enkopresis-Fragebogen konnten so auffällige Befunde eruiert und mögliche Blasenentleerungsstörungen identifiziert werden. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Uroflow- bzw. Ultraschallbefunden und 48h-Miktionsprotokoll zwischen den Jungen mit FXS und den Kontrollkindern. Lediglich die Dicke der Blasenwand der FXS-Kinder war geringfügig, aber signifikant erhöht, lag jedoch im klinisch unauffälligen Bereich.

Eine vergrößerte Blasenwanddicke kommt bei dysfunktionellen Blasenentleerungsstörungen, wie einer überaktiven Blase oder FHI mit Miktionsaufschub, vor [105, 208, 210] und kann die Therapie einer EN negativ beeinflussen [207]. Bei 3 Kindern mit FXS wurde eine FHI mit Dranginkontinenz diagnostiziert. Dies war in der Studie die häufigste Subform der FHI und ist ein Hinweis auf eine überaktive Blase. Da sich das Miktionsvolumen der Jungen mit FXS in der Harnstrahlmessung nicht signifikant von dem der Kontrollkinder unterschied, kann ausgeschlossen werden, dass die höhere Blasenwanddicke vom Füllungsgrad der Blase [8] herrührt.

Obgleich auch die Blasenwanddicke bei den Kindern mit FXS im Durchschnitt leicht erhöht ist, konnte in Zusammenschau mit den anderen oben genannten Untersuchungsbefunden eine Häufung von dysfunktionellen Blasenentleerungsstörungen bei Jungen mit FXS nicht eindeutig festgestellt werden. Die urologischen Untersuchungen insbesondere Sonographie der Blase in Kombination mit der Harnstrahlmessung müssten in einer größeren Stichprobe repliziert werden, um eine höhere Aussagekraft gewinnen und dysfunktionelle Blasenentleerungsstörungen bei FXS sicher ausschließen zu können.

Obwohl die Ultraschalluntersuchung der Blase mit Restharnbestimmung bei allen Probanden vollzogen werden konnte, gestaltete sich diese bei der Gruppe der FXS-Jungen dennoch als schwierig. Die meisten kognitiv eingeschränkten Kinder waren wenig kooperativ, das heißt „auf Kommando auf Toilette gehen“ oder „ruhig liegen

bleiben“ waren eingeschränkt umsetzbar. Dadurch kam es zu Problemen bei der Ausführung der Untersuchungen und diese mussten teilweise mehrmals wiederholt werden. Die Menge des durchschnittlichen Resturins nach Miktion unterschied sich bei beiden Gruppen dennoch nicht signifikant.

Problematisch war außerdem die Durchführung der Uroflowuntersuchung. Da das tragbare Gerät bei Benutzung Geräusche erzeugte, waren viele, besonders jüngere Kinder, dadurch verängstigt. Teilweise urinierten sie dann verkrampft und ängstlich oder verweigerten sogar den Toilettengang. Außerdem gab es technische Schwierigkeiten: Je nach Anfertigung der Toilette ließ sich das Uroflowmessgerät nicht korrekt anbringen und war störanfällig. Hinzu kommt, dass bei den meisten Kindern, die noch inkontinent waren und Windeln trugen (bzw. bei einem FXS-Jungen der noch nicht sitzen konnte), überhaupt keine Uroflowuntersuchung durchgeführt werden konnte. Bei diesen Kindern wären allerdings auffällige Befunde zu erwarten. Daher liegt die Harnstrahlmessung lediglich bei 7 FXS- bzw. 9 Kontrollkindern vor, wobei es bei diesen keinen Anhalt für Blasenentleerungsstörungen in der Gruppe der FXS gibt. Bei einem Jungen mit FXS zeigte sich eine fragliche „staccato“-Form, was auf eine mögliche Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination hinweisen könnte. Im Gegensatz dazu wurden in vorherigen Studien bei geistig bzw. körperlich behinderten Kindern Auffälligkeiten sowohl in der Sonographie der Blase als auch in der Harnstrahlmessung nachgewiesen, die auf Blasenentleerungsstörungen hindeuteten [170, 205]. Van Laecke et al. (2001) untersuchten 38 geistig und körperlich behinderte Kinder und fanden bei 60 % Anzeichen einer Blasenentleerungsstörung in der Uroflowkurve und bei 92 % stellten sie eine verringerte Blasenkapazität fest. Besonders eine körperliche Behinderung stellt einen prädisponierenden Faktor für Blasenentleerungsstörungen dar [170]. So lassen sich hier ebenso die auch im Vergleich zu anderen Studien erhöhten Raten erklären. Yang et al. (2010) verglichen geistig behinderte mit normal entwickelten Kindern und zeigten auch hier, dass geistig behinderte Kinder eine deutlich erhöhte Rate an dysfunktioneller Blasenentleerungsstörung im Uroflow und anhand der Resturinmenge im Vergleich haben (35,2 % versus 8,3 %). In der Gruppe der geistig Behinderten wiesen sie bei 33,3 % pathologische Uroflowkurven, meist die fraktionierte Form, nach. Zudem war auch hier die Blasenkapazität bei den geistig behinderten Kindern signifikant verringert [205]. Die unterschiedlichen Ergebnisse in dieser Studie könnten Hinweise darauf geben, dass die Ausscheidungsstörungen bei FXS nicht in Zusammenhang mit

Blasenentleerungsstörungen stehen, sondern eher syndromalen Ursprungs sind. Auch müsste die Uroflow-Untersuchung mit einer größeren Anzahl an FXS-Probanden wiederholt werden, um eine erhöhte Aussagekraft diesbezüglich zu erzielen.

Beim 48h-Miktionsprotokoll zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe hinsichtlich Anzahl der Miktionen, hinsichtlich der durchschnittlichen Urin- und Trinkmengen und hinsichtlich der größten Miktionsmenge keine signifikanten Unterschiede. Es konnten nicht alle Protokolle ausgefüllt werden, da einige Betreuungspersonen organisatorische Schwierigkeiten angaben. Interessant an dieser Stelle ist, dass die durchschnittliche Trinkmenge der Jungen mit FXS von derjenigen der Kontrollkindern nicht signifikant abwich. In vorherigen Studien wurde eine verminderte Flüssigkeitszufuhr bei Kindern geistig und körperlich behinderten Kindern beschrieben. Die verminderte Hydratation führte wahrscheinlich zu einer erniedrigten Blasenkapazität bei diesen Probanden [171, 205]. Dies konnte in vorliegender Studie nicht bestätigt werden. Nachteil dieses Protokolles ist es, dass es von den jeweiligen Eltern ausgefüllt werden soll und dies von deren Motivation und Zeit abhängt. Ausschlaggebende Informationen können somit auch übersehen werden. Darüberhinaus konnten bei den FXS-Jungen, die noch mit Windeln versorgt werden mussten, die Messung nicht durchgeführt werden. Auffällige Daten wären wahrscheinlich auch gerade bei diesen Kindern, die noch inkontinent waren, zu erwarten gewesen.

Eine Blasenentleerungsstörung kommt bei Kindern mit geistiger Behinderung gehäuft vor [170, 205]. Diese Dysfunktion hat ihre Ursache in einer Reifungsverzögerung der Blasen- und Darmkontrolle, welche bei diesen Kindern durch funktionelle Defizite des ZNS begründet ist. Diese Defizite des ZNS führen auch zu allgemeinen Entwicklungsverzögerungen [120].

Die Zusammenschau der verfügbaren urologischen Untersuchungsbefunde zeigt, dass die Kinder mit FXS eine reguläre Blasenentleerung aufweisen. Es gibt keinen Hinweis auf gehäufte Auffälligkeiten im Miktionsverhalten der FXS-Jungen im Vergleich zu den Kontrollkindern.

## 5.4 Hypothese 3

### Unter Kindern mit FXS findet sich ein erhöhter Anteil mit erweitertem Rektumdurchmesser oder anderen Anzeichen einer Obstipation.

Die Diagnostik hinsichtlich Obstipation erfolgte in dieser Studie mittels sonographischer Darstellung des Rektums. Zusätzlich wurden anhand einer ausführlichen Anamnese und des Enuresis-/Enkopresisfragebogens Informationen zum Stuhlverhalten und zu typischen Symptomen von Obstipation, wie harter, schmerzhafter Stuhl oder unregelmäßiger Stuhlgang abgefragt. Dabei wurde bei keinem der FXS-Jungen eine Obstipation nachgewiesen. Ein erweiterter Rektumdurchmesser wurde bei 27,3 % der Jungen mit FXS festgestellt, allerdings hatte keiner dieser Jungen zusätzlich eine Verstopfungssymptomatik in Form von Schmerzen beim Stuhlgang, Stuhlretention, Bauchschmerzen oder Blutbeimischungen.

Interessant ist dieses Ergebnis, da Enkopresis oftmals auf Boden einer Obstipation entsteht und mit dieser einhergeht [179]. In dieser Studie war allerdings keines der 7 von Enkopresis betroffenen FXS-Jungen gleichzeitig von Verstopfung betroffen, was darauf hindeutet, dass hier andere Ursachen verantwortlich sind. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung entsprechen in etwa denen der Studie von Equit et al. (2013), die bei 166 Personen mit FXS (4 bis 52 Jahre) zur Verstopfungssymptomatik folgendes herausgefunden haben: 6,6 % weisen eine harte Stuhlkonsistenz auf, 1,8 % klagten über Schmerzen beim Stuhlgang, bei 0,6 % kamen seltene Stuhlgänge (1- bis 2-mal pro Woche) vor und bei keinem wurde Blut im Stuhl angegeben [56]. Im Gegensatz dazu wurde in einem Fallbericht über ein 6-jähriges Mädchen mit FXS berichtet, dass dieses sowohl Symptome einer Enkopresis als auch typische Zeichen einer Obstipation (erweiterter Rektumdurchmesser und anamnestische Hinweise) aufwies [58].

Bei Syndromen, wie dem Williams-Syndrom mit 40 % [122] oder dem Down-Syndrom mit Angaben zwischen 20% und 50% [121], scheint Obstipation deutlich häufiger vorzukommen. Genauso stellt Obstipation bei anderen Erkrankungen mit Entwicklungsstörungen des Nervensystems, wie der infantilen Zerebralparese oder der Spina bifida, ein großes Problem dar [157]. Darüberhinaus wurde in einer Studie an geistig oder körperlich behinderten Kindern bei 27 % der Studienteilnehmern eine Obstipation festgestellt [171]. Die hohe Prävalenz wurde in dieser Studie mitunter auf

eine verminderte Flüssigkeitszufuhr und auf einen Mangel an körperlicher Bewegung bei einigen Probanden zurückgeführt. In einer Übersichtsarbeit wurde bei Kindern mit FXS dargestellt, dass ähnlich wie in der vorliegenden Studie weicher Stuhl und Beschwerden in Form von Diarrhö überwiegen [101]. Die Enkopresis ist daher wahrscheinlich keine Folgeerscheinung einer Obstipation. Vielmehr sind für die verspätete Entwicklung der Stuhlkontinenz bei Kindern und Jugendlichen mit FXS andere Genesefaktoren verantwortlich. Es ist beispielsweise eine fehlende oder verzögerte Sauberkeitserziehung als Ursache denkbar, da durch systematisches, angemessenes Sauberkeitstraining auch bei geistig behinderten Kindern und Jugendlichen Darm- und Blasenkontrolle deutlich verbessert werden kann [196]. Die deutlich verspätete Sauberkeitsentwicklung, wie sie auch bei Equit et al. (2013) beschrieben wird [56], könnte auch in Zusammenhang mit der generellen Entwicklungsverzögerung aufgrund von Reifungsstörungen des ZNS stehen.

## 5.5 Hypothese 4

### Inkontinente Kinder mit FXS zeigen mehr Auffälligkeiten in den urologischen Untersuchungen im Vergleich zu kontinenten Kindern mit FXS.

In vorliegender Studie wurden kontinente und inkontinente FXS-Jungen bezüglich Alter, LUTS-Score, 48h-Miktionsprotokoll und sonographischen Befunden vergleichend gegenüber gestellt. Signifikante Unterschiede wurden besonders hinsichtlich des Alters und des LUTS-Scores gefunden, wohingegen die urologischen Untersuchungen im Vergleich der beiden Gruppen weitgehend unauffällig waren. Der signifikant erhöhte LUTS-Score bei inkontinenten FXS-Jungen erscheint in diesem Zusammenhang logisch, da diese Kinder mit Ausscheidungsstörungen vermutlich auch mehr Symptome des unteren Harntrakts zeigen.

Im 48h-Miktionsprotokoll unterschieden sich kontinente und inkontinente FXS-Jungen weder in der durchschnittlichen Miktionsfrequenz noch in der durchschnittlichen größten Miktionsmenge. Auffällig ist hier jedoch, dass die kontinenten Jungen mit FXS durchschnittlich signifikant größere Trinkmenge pro Tag zu sich nehmen als die inkontinenten FXS-Jungen. Dies könnte daran liegen, dass die Gruppe der kontinenten FXS-Jungen durchschnittlich signifikant älter war und daher rein physiologisch aufgrund von höherem Körpergewicht und Körpergröße einen erhöhten Bedarf an

Flüssigkeit haben. Ein anderer Erklärungsansatz wäre, dass die Eltern der inkontinenten FXS-Jungen beispielsweise abends, bevor die Kinder ins Bett gehen, darauf achten, dass diese aufgrund der nächtlichen Einnässsymptomatik nicht mehr allzu viel trinken. Zusammenhänge zwischen einer zu geringen Trinkmenge und Ausscheidungsstörungen bei geistig bzw. körperlich behinderten Kinder wurden beschrieben. Demnach wirkt sich eine adäquate Flüssigkeitszufuhr positiv auf die Harnkontinenz aus [171]. Überträgt man diese These, könnte ein Grund für die Ausscheidungsproblematik bei den inkontinenten Jungen mit FXS eine zu geringe Flüssigkeitsaufnahme sein. Gleichzeitig wäre dies auch ein Ansatz für die Therapieplanung bei diesen Jungen.

Bei den sonographischen Untersuchungen der Blasenwanddicke, des Resturins und des Rektums gab es - bis auf den durchschnittlichen Rektumdurchmesser, der bei der kontinenten FXS-Gruppe signifikant größer war - keine Unterschiede. Auch hier könnte das Ergebnis abermals auf die deutlich älteren FXS-Jungen in der kontinenten Gruppe zurückgeführt werden, die physiologischerweise aufgrund der Körpergröße tendenziell einen erhöhten Rektumdurchmesser haben.

So lässt sich folgern, dass es zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten körperlichen Unterschiede in den urologischen Untersuchungen gibt. Vielmehr scheint auch hier das Alter eine bedeutende Rolle zu spielen. Da die Gruppe der kontinenten Jungen mit FXS im Vergleich deutlich älter ist, kann man davon ausgehen, dass die Ausscheidungsstörungen bei der inkontinenten Gruppe auf der verzögerten Kontinenzentwicklung durch die Reifungsstörung des ZNS basieren. Auch hier konnten innerhalb der inkontinenten Gruppe der FXS-Jungen keine körperlichen Auffälligkeiten in den urologischen Untersuchungen, die die erhöhte Prävalenz von Ausscheidungsstörungen bei diesen Kindern erklären könnten, gefunden werden. Auch die Hypothese, dass Ausscheidungsstörungen bei FXS mit zunehmendem Alter abnehmen [56, 69] wird dadurch bestätigt, dass die Gruppe der kontinenten FXS-Jungen signifikant älter war.

## 5.6 Hypothese 5

### Kinder mit FXS haben vermehrt körperliche Auffälligkeiten als Kinder der Kontrollgruppe.

Die körperliche Untersuchung der Jungen mit FXS vor Ort war Bestandteil der Erhebung. Dabei konnten typische körperlicher Auffälligkeiten des Syndroms auch in dieser Studie festgestellt werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse dargestellt. Zu den äußerlichen Auffälligkeiten, die bei bloßer Inspektion auffielen, gehörten unter anderem die charakteristischen fazialen Dysmorphiezeichen. Im Gegensatz zu Beschreibungen in der Literatur, dass ein längliches, schmales Gesicht und große, hervortretende Ohren bei präpubertären FXS-Jungen oft nicht nachweisbar seien [75], konnten diese beiden Dysmorphiezeichen bei allen Probanden festgestellt werden.

In der Gruppe der FXS-Jungen kamen zwar auch Jungen von hochgewachsener und schlanker Statur vor, die Gruppe bestand aber zu einem nicht zu vernachlässigenden Teil auch aus übergewichtigen Probanden. Dementsprechend war in vorliegender Studie die mittlere BMI-Perzentile der FXS-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher. Einige Eltern beschrieben sowohl anamnestisch als auch im Enuresis-/Enkopresis-Fragebogen, dass ihre Kinder kein Sättigungsgefühl haben und ein schlingendes Essverhalten aufweisen. Diese Verhaltensweisen wären auch eine Erklärung für den durchschnittlich höheren BMI. Ein gegenüber dem Durchschnitt erhöhtes Körpergewicht bei männlichen Kindern und Jugendlichen mit FXS ist bekannt [37, 101]. Auch das schlingende, stopfende Essverhalten wurde in einer Studie beobachtet und erinnert an Kinder mit dem Prader-Willi-Syndrom, bei dem ein übermäßiger Appetit und Übergewicht typisch sind [129]. Bei stark übergewichtigen Personen mit FXS kann auch der Prader-Willi-like Phänotyp vorliegen. Beiden Syndromen liegt vermutlich eine Dysfunktion des Hypothalamus und damit eine Störung des Hormonhaushaltes zugrunde [75].

Des Weiteren gehört Makroorchidie zu typischen Kennzeichen für FXS. Bei erwachsenen Personen mit FXS werden Prävalenzangaben für Makroorchidie im Bereich zwischen 80 % und 90 % berichtet [70], [75]. Die Prävalenz in dieser Studie liegt mit 31,2 % darunter, was vor allem daran liegen könnte, dass das durchschnittliche Alter der FXS-Gruppe 11 Jahre betrug. Für präpubertäre Jungen mit FXS werden auch in der Literatur deutlich geringere Prävalenzangaben in Bezug auf

Makroorchidie gemacht [75] und erst ab einem Alter von 14 Jahren kann eine Makroorchidie bei 90 % der Jungen festgestellt werden [70]. Über die Ursache dieses Phänomens ist bisher wenig bekannt. Hormonelle Störungen wurden vermutet, konnten aber bisher nicht ausreichend belegt werden [75].

In der körperlichen Untersuchung wurden der Muskeltonus und die Reflexe hinsichtlich neurologischer Auffälligkeiten überprüft. Alle Jungen mit FXS bis auf einen waren von einer generellen muskulären Hypotonie betroffen, bei den Kontrollkindern hingegen fanden sich bei allen regelrechte Muskelkraftgrade. Ein verminderter Muskeltonus scheint vor allem bei jüngeren Jungen mit FXS häufig vorzukommen und wird auch bei anderen syndromalen Erkrankungen wie dem Prader-Willi-Syndrom beschrieben [75, 203, 209]. Die Muskelhypotonie hat weitreichende Auswirkungen auf den muskuloskelettalen Apparat und neurologische Funktionen bei Kindern mit FXS. Wichtig ist es, eine möglichst frühe Ergotherapie für die Betroffenen einzuleiten [75]. Weitere körperliche Auffälligkeiten, die mit einem muskulären Hypotonus assoziiert werden könnten, wie beispielsweise ein watschelndes Gangbild oder ein Plattfuß, konnten auch bei den FXS-Jungen in dieser Studie beobachtet werden. Man könnte an dieser Stelle vermuten, dass sich die generelle Muskelhypotonie auch auf den muskulären Anteil der Blase bzw. des Rektums auswirken könnten. In der Studie war allerdings auch der eine Junge, der keine Hypotonie aufwies, von Ausscheidungsstörungen betroffen.

Bei 31,8 % der FXS-Jungen wurden Auffälligkeiten bei der Untersuchung der Reflexe festgestellt. In der Literatur findet man dazu sehr wenige Angaben. Es wird lediglich über das vermehrte Vorkommen des palmomentalen Reflexes bei erwachsenen Männern mit FXS berichtet [75]. Dieser wurde in der vorliegenden Arbeit allerdings nicht getestet. Da das FXS mit einer Funktionsstörung des ZNS einhergeht, liegt es allerdings nahe, dass davon auch dieser Reflex betroffen sein können. Anders verhält es sich mit der Epilepsie, von der bekannt ist, dass sie bei FXS gehäuft vorkommt. Die Prävalenz beträgt hier je nach Studie zwischen 10 bis 20 % bei FXS [26, 70, 101]. Auch in vorliegender Studie litten 18,2 % der FXS-Jungen an Epilepsie und im Vergleich dazu keines der Kontrollkinder. Diese FXS-Jungen waren medikamentös eingestellt und die Anfälle konnten so kontrolliert werden. Die Ursache dafür ist ebenfalls noch nicht vollständig geklärt, es wird aber vermutet, dass auch hier eine ZNS-Funktionsstörung vorliegt [75].

Auffällig ist, dass 68,2 % der FXS-Jungen in dieser Studie regelmäßig Medikamente eingenommen haben. Dies lässt sich in der Zusammenschau der körperlichen und psychischen Erkrankungen, die mit dem FXS assoziiert werden, erklären. Unter den Medikamenten befanden sich vornehmlich Antikonvulsiva, Methylphenidat, Neuroleptika und Benzodiazepine.

Betrachtet man die Gesamtheit der Ergebnisse, kann die Hypothese, dass Jungen mit FXS mehr körperliche Auffälligkeiten als die normalentwickelten Jungen haben, bestätigt werden. Aufgrund deren weitreichender Folgen wird hier deutlich, dass eine möglichst frühe und adäquate Therapie bei diesen Kindern notwendig ist.

## 5.7 Hypothese 6

### Kinder mit FXS haben eine verzögerte sprachliche und motorische Entwicklung.

Wie auch in dieser Studie gezeigt werden konnte, haben Jungen mit FXS neben einer Verzögerung der Entwicklung von Blasen- und Darmkontrolle auch eine generelle Entwicklungsverzögerung, mitunter im motorischen und sprachlichen Bereich. Durchschnittlich konnten die Jungen mit FXS nach Angaben der Betreuungspersonen erst im Alter von 21,5 Monaten laufen (Kontrollkinder mit 13,7 Monaten) und im Alter von 31,2 Monaten sprechen (Kontrollkinder mit 16,7 Monaten). Dies verdeutlicht zum einen, dass die sprachliche Entwicklung bei Jungen mit FXS weitaus stärker beeinträchtigt ist als die motorische, und zum anderen, dass die frühkindliche Entwicklung im Vergleich zu den Jungen der Kontrollgruppe deutlich verzögert stattgefunden hat. Ähnliche Angaben finden sich dazu auch in der Literatur. Nach Bailey et al. (1998) [13] verläuft die allgemeine Entwicklung der Kinder mit FXS in etwa halb so schnell wie sie in dem jeweiligen chronologischen Alter zu erwarten wäre. Vergleicht man die durchschnittlichen Werte der FXS-Jungen mit den Kontroll-Jungen, so trifft dies auch hier in der Studie in etwa zu.

Motorische Entwicklungsverzögerungen, gerade im Bereich der Grobmotorik, wozu auch das Gehen zählt, sind typisch für das FXS [134, 142]. In der Studie von Roberts et al. (2001) findet man beispielsweise Zeitwerte für das Erlernen des Gehens, die durchschnittlich im Bereich zwischen 16 und 18 Monaten liegen. Diese Werte sind vergleichbar mit denen in der vorliegenden Studie. Wichtig zu wissen ist, dass die individuellen Unterschiede bei den FXS-Jungen stark ausgeprägt sind. So konnte einer

der FXS-Jungen in dieser Studie schon mit 11 Monaten laufen, wohingegen ein anderer erst mit 60 Monaten Laufen erlernte. Als Anhaltspunkt bei normal entwickelten Kindern gilt das Erlernen des Laufens bis zum 15. Monat. Als möglicher Grund für eine verspätete Entwicklung der Grobmotorik wird die Muskelhypotonie, die kennzeichnend für Jungen mit FXS ist, angesehen [75]. Folge ist eine muskuloskelettale Instabilität, die so unter anderem die Motorik beeinträchtigt. Einen ähnlichen Effekt könnten die orthopädischen Probleme, wie der Plattfuß oder die überbeweglichen Gelenke, bei Jungen mit FXS haben. Liegen eine beträchtliche Hypotonie oder eine motorische Entwicklungsverzögerung vor, sollten Ergo- bzw. Physiotherapie möglichst früh eingeleitet werden (auch schon im ersten Lebensjahr) [75].

Besonders die sprachliche Entwicklung ist bei fast allen Jungen mit FXS deutlich verzögert im Vergleich zu altersentsprechenden Kindern und meistens der erste Hinweis auf Entwicklungsstörungen. Im Alter von 2 Jahren sprechen Jungen mit FXS in der Regel noch nicht [75]. Auch in dieser Studie haben die Jungen mit FXS durchschnittlich erst mit 2,6 Jahren angefangen zu sprechen. Die Unterschiede unter den FXS-Kindern sind auch hier relativ stark ausgeprägt. So lernte ein 12-jähriger Junge erst mit 6 Jahren sprechen und konnte bei unserer Untersuchung auch keine vollständigen Sätze bilden. Ein anderer 12-jähriger Junge mit FXS war so stark entwicklungsverzögert, dass er noch gar nicht sprechen konnte. Es fanden sich allerdings auch 2 Jungen mit FXS in der Untersuchung, die mit 14 bzw. 15 Monaten das Sprechen begannen, was dem regulären Zeitfenster (bis ca. zum 15. Monat) entspricht. Bei 2 Jungen mit FXS konnten die Betreuungspersonen keine Angaben machen, weil sie sich nicht mehr erinnern konnten. Die frühe Sprachentwicklung kann bei Kindern mit FXS dadurch gehemmt sein, dass häufig rezidivierende Mittelohrentzündungen, wie sie etwa bei 50 % der Jungen im ersten Lebensjahr auftreten, das Hörvermögen einschränken und somit auch die Sprachentwicklung beeinträchtigen [75, 146]. Eine weitere Problematik diesbezüglich stellen Verhaltensauffälligkeiten von Jungen mit FXS dar. Insbesondere sind hier die Schwierigkeiten in der Regulation der Aufmerksamkeit, der Aktivität und den Affekten zu nennen, die der Dialoggestaltung dieser Kinder im Weg stehen können. Auch kognitive Beeinträchtigung und autistische Verhaltensweisen können zum verzögerten Sprechbeginn beitragen. Besonders Jungen mit FXS und gleichzeitigen autistischen Verhaltenssymptomen scheinen in allen Bereichen der kindlichen Entwicklung deutliche Verzögerungen aufzuweisen [14].

Beim Down-Syndrom, das genauso wie das FXS mit geistiger Behinderung vergesellschaftet ist, wird unter anderem auch eine verzögerte Sprachentwicklung mit durchschnittlichem Sprechbeginn im Alter von 21 Monaten beschrieben (wobei beim DS die meisten Kinder dann auch zum Sprechen anfangen) [1]. Diese Tatsache spricht dafür, dass es durch die intellektuelle Beeinträchtigung und den damit einhergehenden funktionellen Defiziten des ZNS zu allgemeinen Verzögerungen bei der Entwicklung kommt. Hinzu kommen die Reifestörung des ZNS beim FXS und auch körperliche Manifestationen des Syndroms, die Einfluss auf die Entwicklung der Jungen mit FXS zu haben scheinen und letztendlich zu globalen Entwicklungsverzögerung führen.

## 5.8 Fazit und Ausblick

Das Studiendesign, nämlich der Besuch in der häuslichen Umgebung und die Untersuchung der Kinder vor Ort, war in dieser Form einmalig und stellt gleichzeitig den größten Vorteil dieser Studie dar. Mögliche Unklarheiten, die beim Ausfüllen der vorab verschickten Fragebögen aufgetreten sind, konnten im Gespräch mit den Eltern auf Nachfragen hin geklärt werden. So konnten Missverständnisse minimiert werden und es wurde sichergestellt, dass die erhobenen Daten weniger stark von der subjektiven Beurteilung der Eltern abhängig waren. Eine größere Objektivität der Ergebnisse konnte zudem dadurch erreicht werden, dass die Untersucher im häuslichen Umfeld einen hinreichenden Einblick in die Lebensumstände gewinnen konnten und in der Anamnese, im diagnostischen Interview und in der körperlichen Untersuchung gezielt auf Problematiken eingehen konnten bzw. bei Unklarheiten nachfragen und Aussagen spezifizieren konnten. Insbesondere konnte bei Aussagen zu Auffälligkeiten deren klinische Relevanz von den Untersuchern miteingeschätzt werden. Auch die Durchführung der körperlichen Untersuchung im gewohnten, familiären Umfeld, statt in einer Klinik, führte dazu, dass die Jungen mit FXS sicherlich deutlich kooperativer waren und die Mitarbeit nicht verweigerten. Gleichzeitig konnten durch die klinischen Untersuchungen somatische Ursachen bei den Kindern mit Ausscheidungsstörungen ausgeschlossen werden, was bei rein explorativen Studien nicht möglich ist.

Nachteil der vorliegenden Studie ist allerdings die Größe der Stichprobe. Durch das aufwändige Erheben der Daten in den einzelnen deutschlandweit verstreuten

Haushalten konnte mit den verfügbaren Mitteln nur eine begrenzte Anzahl an Kindern untersucht werden. Auch das Rekrutieren der FXS-Jungen, die genau die Einschlusskriterien erfüllten und an der Studie teilnehmen wollten, erwies sich als beschwerlich. Des Weiteren ergaben sich trotz Unterstützung der Eltern und der Kinder Schwierigkeiten bei einigen Untersuchungen. Besonders die Eltern der Jungen mit FXS, die meistens schon durch die Behinderung ihres Kindes sehr belastet waren, konnten mehrfach aus organisatorischen Gründen das 48h-Miktionsprotokoll nicht ausfüllen und daher konnten diese Daten nicht vollständig erhoben werden. Trotz des familiären Umfelds hatten viele FXS-Jungen bei der körperlichen Untersuchung, hauptsächlich vor den Geräten wie dem Uroflow, Angst. Daher waren auch bei diesen Erhebungen die Daten nur eingeschränkt vorhanden.

Zusammengefasst wird in dieser Studie deutlich, dass Jungen mit Fragilem-X-Syndrom deutlich häufiger an Ausscheidungsstörungen und psychischen Auffälligkeiten leiden als gesunde Gleichaltrige. Unter den Ausscheidungsstörungen kamen die funktionelle Harninkontinenz, die primäre Enuresis nocturna und die nicht-retentive Stuhlinkontinenz gehäuft vor. Die mittels Uroflow und Sonographie erhobenen urologischen Befunde deuten darauf hin, dass Kinder mit FXS keine größeren Auffälligkeiten bei der Blasenentleerung haben. Auch Obstipation scheint bei FXS im Gegensatz zu anderen syndromalen Erkrankungen ein eher seltenes Phänomen zu sein. Es kristallisierte sich zudem heraus, dass Jungen mit FXS maßgeblich von körperlichen Auffälligkeiten und medizinischen Problemen, die mit dem Syndrom einhergehen, betroffen waren. Auch die kindliche Entwicklung dieser Jungen war deutlich verzögert. Alle diese Faktoren wirkten sich einschränkend auf das soziale Leben und auf die Entwicklung zur Selbstständigkeit bei den Jungen mit FXS aus.

Bei den Besuchen und in den Gesprächen mit den Eltern wurde der Leidensdruck und die hohe Belastung der Familien nicht zuletzt durch den erhöhten Betreuungsaufwand ersichtlich. Die Betroffenen äußerten oftmals den Wunsch nach Unterstützung und Informationen zu Therapiemöglichkeiten der Ausscheidungs- und Verhaltensstörungen. Obgleich es gute Therapiemöglichkeiten für Ausscheidungsstörungen auch bei Kindern mit geistiger Behinderung gibt, werden diese selten von den Betroffenen wahrgenommen. Daher sollten besonders Kinderärzte und Allgemeinmediziner durch vorliegende und weitere Studien gezielt auf das Krankheitsbild und die Therapiemöglichkeiten von Ausscheidungsstörungen

aufmerksam gemacht werden. Ziel sollte es sein, diese frühzeitig zu diagnostizieren und behandeln, um sowohl die psychische Befindlichkeit als auch die Lebensqualität der betroffenen Personen und deren Bezugspersonen zu verbessern.

## 6. Publikationen und Vorträge

### Publikationen:

Niemczyk, J., von Gontard, A., Equit, M., Bauer, K., Naumann, T., Wagner, C., Curfs, L. (2016). *Detailed assessment of incontinence in boys with fragile-X-syndrome in a home setting*. European Journal of Pediatrics, 175(10), 1325-1334.

### 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.

## 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 wievielten Schwangerschaftswoche fand die Geburt statt? \_\_\_\_ SSW
- War es eine natürliche Geburt oder ein 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 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):

<b>Medikament:</b>	<b>Nebenwirkung:</b>
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 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 oder  1x/Monat oder mehr  seltener

War Ihr Kind nachts schon einmal 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 oder  1x/Monat oder  seltener  
mehr
- 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 oder  1x/Monat oder mehr  seltener  
mehr

### 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 Wasser lassen?  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 Harträufeln?  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 |

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für funktionelle Obstipation. Zwei dieser Kriterien müssen wenigstens einmal pro Woche für mindestens ein Monat erfüllt sein. ....	21
Tabelle 2: Kriterien für nicht-retentive Stuhlinkontinenz. Alle Kriterien müssen erfüllt sein. ....	21
Tabelle 3: Übersicht über Befunde hinsichtlich psychischer Auffälligkeiten und geistiger Behinderung. ....	49
Tabelle 4: Prävalenz von Ausscheidungsstörungen und durchschnittlicher LUTS-Score bei Kindern mit FXS und der Kontrollgruppe. ....	51
Tabelle 5: Uroflowbefunde bei Kindern mit FXS und der Kontrollgruppe. ....	52
Tabelle 6: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung der Blase. ....	53
Tabelle 7: Ergebnisse des 48h-Miktionsprotokolls. ....	54
Tabelle 8: Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung des Rektums. ....	55
Tabelle 9: Antworten der Eltern zu Fragen über Verstopfungssymptomatik. ....	55
Tabelle 10: Vergleich der kontinenten und inkontinenten Jungen mit FXS. ....	57
Tabelle 11: Ergebnisse der körperlichen Untersuchungen. ....	59
Tabelle 12: Regelmäßig eingenommene Medikamente bei Teilnehmern mit FXS im Vergleich zur Kontrollgruppe. ....	60
Tabelle 13: Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung. ....	60

## 9. Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Alexander von Gontard, Leiter der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik des Saarlandes für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit der Durchführung der vorliegenden Studie.

Ich danke zudem Frau PD Dr. phil. Monika Equit und Frau Justine Niemczyk für die ausgezeichnete Betreuung, die fachlichen Ratschläge und die uneingeschränkte Unterstützung während der gesamten Arbeit.

Allen Mitarbeitern der Spezialambulanz für Ausscheidungsstörungen, insbesondere Frau Silke Wachs, Frau Diana El Khatib, Frau Catharina Wagner, Frau Michaela Weber und Heike Sambach möchte ich für die Anleitung zur Durchführung der verschiedenen Untersuchungen und der diagnostischen Interviews danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Interessensgemeinschaft Fragiles-X e.V. und den Probanden, die durch Ihre Teilnahme die Studie erst ermöglicht haben.

Für die Bereitstellung der finanziellen Mittel für die vorliegende Studie möchte ich mich hiermit zudem bei der Firma Novartis bedanken.

Frau Dr. Teresa Holländer danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Zuletzt gebührt ein ganz besonderer Dank meiner Familie; Dr. Reinhard Bauer, Manuela Bauer und Anna-Lena Bauer, die mir mit viel Geduld, Unterstützung und Ermutigungen stets zur Seite gestanden haben.

## Literatur

1. Abbeduto L, Warren SF, Conners FA (2007) Language development in Down syndrome. From the prelinguistic period to the acquisition of literacy. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 13(3):247–261
2. Abitbol M, Menini C, Delezoide A-L, Rhyner T, Vekemans M, Mallet J (1993) Nucleus basalis magnocellularis and hippocampus are the major sites of FMR-1 expression in the human fetal brain. *Nature Genetics* 4(2):147–153
3. Achenbach TM (1991) Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile, University of Vermont, Burlington, VT
4. Allen TD (1977) The non-neurogenic neurogenic bladder. *Journal of Urology* 117(2):232–238
5. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®), 5. ed., American Psychiatric Publishing, Washington
6. Anders D, Bölter D, Reither M, Schumacher R (1984) Approach to the dynamics of bladder dysfunction in girls with recurrent urinary tract infections. *Paediatric Nephrology*, Springer Berlin Heidelberg New York:306–312
7. Arron K, Oliver C, Moss J, Berg K, Burbidge C (2011) The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *Journal of Intellectual Disability Research* 55(2):109–120
8. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, Rittig S, Vande Walle J, von Gontard A, Wright A, Yang SS, Nevéus T (2016) 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. *Neurourology and Urodynamics* 35(4):471–481
9. Azrin NH, Sneed TJ, Foxx RM (1974) Dry-bed training: rapid elimination of childhood enuresis. *Behavior Research and Therapy* (12):147–156
10. Backes M, Genc B, Schreck J, Doerfler W, Lehmkuhl G, von Gontard A (2000) Cognitive and behavioral profile of fragile X boys. Correlations to molecular data. *American Journal of Medical Genetics Part A* 95(2):150–156
11. Backes M, Genc B, Schreck J, Doerfler W, Lehmkuhl G, von Gontard A (2000) Cognitive and behavioral profile of fragile X boys. Correlations to molecular data. *American Journal of Medical Genetics Part A* 95(2):150–156

12. Backes M, von Gontard A (2002) Verhaltensphänotyp des Fragilen X-Syndroms. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 150(12):1486–1496
13. Bailey DB, Hatton DD, Skinner M (1998) Early Developmental Trajectories of Males With Fragile X Syndrome. *American Journal on Mental Retardation* 103(1):29–39
14. Bailey DB, Hatton DD, Skinner M, Mesibov G (2001) Autistic behavior, FMR1 protein, and developmental trajectories in young males with fragile X syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 31(2):165–174
15. Bailey DB, Roberts JE, Mirrett P, Hatton DD (2001) Identifying infants and toddlers with fragile X syndrome. Issues and recommendations. *Infants & Young Children* 14(1):24–33
16. Bailey DB, Skinner D, Hatton D, Roberts J (2000) Family experiences and factors associated with the diagnosis of fragile X syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 21(5):315–321
17. Bakwin H (1973) The genetics of enuresis. In: Kolvin I, MacKeith RC, Meadow SR (eds.) *Bladder Control and Enuresis*. William Heinemann Medical Books, London; pp. 73–77
18. Bakwin H DM (1971) Constipation in twins. *American Journal of Diseases of Children* 121(2):179–181
19. Bear MF (1998) The role of LTD and LTP in development and learning. Mechanistic relationships between development and learning, In: *Mechanistic relationships between development and learning*, Carew TJ, Menzel R, Shatz CJ (eds.), Wiley, Chichester UK, pp. 205–225
20. Bear MF, Huber KM, Warren ST (2004) The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in Neurosciences* 27(7):370–377
21. bearbeitet von Döpfner M, Plück J, Bölte S, Lenz K, Melchers P, Heim K 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. Aufl, Köln
22. Becker A, Rubly M, El Khatib D, Becker N, von Gontard A (2011) Central nervous system processing of emotions in children with faecal incontinence. *Acta Paediatrica* 100(12)
23. Bellman M (1966) Studies on encopresis. *Acta Paediatrica Scandinavica*:170 (Suppl.):1-151

24. Benninga MA, Büller HA, Heymans HS, Tytgat GN, Taminiau JA (1994) Is encopresis always the result of constipation? *Archives of Disease in Childhood* 71(3):186–193
25. Berg I, Fielding D, Meadow R (1977) Psychiatric disturbance, urgency, and bacteriuria in children with day and night wetting. *Archives of Disease in Childhood* 52(8):651
26. Berry-Kravis E (2002) Epilepsy in fragile X syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 44(11):724–728
27. Berry-Kravis E, Hessler D, Coffey S, Hervey C, Schneider A, Yuhas J, Hutchison J, Snape M, Tranfaglia M, Nguyen DV (2009) A pilot open label, single dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome. *Journal of Medical Genetics* 46(4):266–271
28. Bilousova TV, Dansie L, Ngo M, Aye J, Charles JR, Ethell DW, Ethell IM (2009) Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. *Journal of Medical Genetics* 46(2):94–102
29. Bölte S PF (2006) FSK-Fragebogen zur sozialen Kommunikation - Autismus Screening. Hans Huber, Bern
30. Bölte S, Holtmann M, Poustka F (2008) The Social Communication Questionnaire (SCQ) as a screener for autism spectrum disorders: additional evidence and cross-cultural validity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* (47):719–720
31. Borowitz SM, Sutphen J, Ling W, Cox DJ (1996) Lack of correlation of anorectal manometry with symptoms of chronic childhood constipation and encopresis. *Diseases of the Colon & Rectum* 39(4):400–405
32. Brady N, Skinner D, Roberts J, Hennon E (2006) Communication in young children with fragile X syndrome. A qualitative study of mothers' perspectives. *American Journal of Speech-Language Pathology* 15(4):353–364
33. Brown WT (1990) The fragile X. Progress toward solving the puzzle. *American Journal of Human Genetics* 47(2):175–180
34. Brown WT, Friedman E, Jenkins EC, Brooks J, Wisniewski K, Raguthu S, French JH (1982) Association of fragile X syndrome with autism. *The Lancet* 319(8263):100

35. 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. *American Journal of Neuroradiology* 23(10):1757–1766
36. Bruschini H, Faria N, Garcez E, Srougi M (2003) Development of bladder control in mentally handicapped children. *International Brazilian Journal of Urology*. 29(5):455–458.
37. Butler MG, Brunschwig A, Miller LK, Hagerman RJ (1992) Standards for selected anthropometric measurements in males with the fragile X syndrome. *Pediatrics* 89(6):1059–1062
38. Butler R HJ (2006) Exploring the differences between mono-and polysymptomatic nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 40(4):313–319
39. Butler RJ, Golding J, Northstone K (2005) Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU International* 96(3):404–410
40. Chase J, Austin P, Hoebeke P, McKenna P (2010) The Management of Dysfunctional Voiding in Children. A Report From the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *Journal of Urology* 183(4):1296–1302
41. Claßen M (2007) Darmentleerung, Sauberkeitsentwicklung bei Kindern und ihre Störungen (Obstipation und Enkopresis). *Kindheit und Entwicklung* 16(1):50–61
42. Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessel D (2010) Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome. Prevalence and characterization. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 3(1):57
43. Cornish K, Kogan C, Turk J, Manly T, James N, Mills A, Dalton A (2005) The emerging fragile X premutation phenotype. Evidence from the domain of social cognition. *Brain and Cognition* 57(1):53–60
44. 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. *Annals of Behavioral Medicine* 20(2):70–76
45. Crabbe LS, Hornstein L, Bensky AS, Schwartz DC (1993) Cardiovascular abnormalities in children with fragile X syndrome. *Pediatrics* 91(4):714–715

46. de Carvalho Mrad FC, de Bessa J, de Rezende Duarte AMB, Vieira AAP, Araujo FC C, de Sá Camargo ML, Bastos Netto JM (2014) Prevalence of lower urinary tract symptoms in individuals with Down syndrome. *Journal of Pediatric Urology* 10(5):844–849
47. 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. *Journal of Urology* 184(4 Suppl):1662–1667
48. Desantis DJ, Leonard MP, Preston MA, Barrowman NJ, Guerra LA (2011) Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics. A systematic review. *Journal of Pediatric Urology* 7(3):342–348
49. 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), 3. Aufl. Deutscher Ärzte Verlag, Köln
50. Devlin JB O'CC (1990) Predicting treatment outcome in nocturnal enuresis. *Archives of Disease in Childhood* 65(10):1158–1161
51. D'Hulst C, De Geest N, Reeve SP, Van Dam D, De Deyn PP, Hassan BA, Kooy RF (2006) Decreased expression of the GABA A receptor in fragile X syndrome. *Brain Research* 1121(1):238–245
52. Di Nardo P, Barlow DH (1983) Anxiety Disorders Interview Shedule (ADIS)
53. Dilling H (Hrsg) (2005) Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien, 5. Aufl. Huber, Bern
54. Eiberg H, Shaumburg H, von Gontard A, Rittig S (2001) Linkage study of a large Danish 4-generation family with urge incontinence and nocturnal enuresis. *Journal of Urology*, 166(6):2401–2403
55. Equit M, Klein A-M, Braun-Bither K, Gräber S, von Gontard A (2014) Elimination disorders and anxious-depressed symptoms in preschool children. A population-based study. *European Child & Adolescent Psychiatry* 23(6):417–423
56. Equit M, Piro-Hussong A, Niemczyk J, Curfs L, von Gontard A (2013) Elimination disorders in persons with Prader–Willi and Fragile-X syndromes. *Neurourology and Urodynamics* 32(7):986–992

57. Equit M, Sambach H, Niemczyk J, von Gontard A (2013) Ausscheidungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen. Ein Therapieprogramm zur Blasen-und Darmschulung. Hogrefe Verlag, Göttingen
58. Equit M, Sambach H, von Gontard A (2011) Fragile x syndrome and elimination disorders in a 6-year-old girl. *Klinische Pädiatrie* 223(7):430–433.
59. Essen J PC (1976) Nocturnal enuresis in childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology* 18(5):577–589
60. Feehan M, Mc Gee R, Stanton W, Silva PA A 6 year follow-up of childhood enuresis: prevalence in adolescence and consequences for mental health. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1990(26):75–79
61. Felt B, Wise CG, Olson A, Kochhar P, Marcus S, Coran A (1999) Guideline for the management of pediatric idiopathic constipation and soiling. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 153(4):380–385
62. Fernandez-Carvajal I, Walichiewicz P, Xiaosen X, Pan R, Hagerman PJ, Tassone F (2009) Screening for Expanded Alleles of the FMR1 Gene in Blood Spots from Newborn Males in a Spanish Population. *The Journal of Molecular Diagnostics* 11(4):324–329.
63. Fiedorek SC, Pumphrey CL, Casteel HB (1990) Breath methane production in children with constipation and encopresis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 10(4):473–477
64. Fisch GS, Simensen R, Tarleton J, Chalifoux M, Holden JJA, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Maddalena A (1996) Longitudinal study of cognitive abilities and adaptive behavior levels in fragile X males. A prospective multicenter analysis. *American Journal of Medical Genetics Part A* 64(2):356–361
65. Foxx RM ANH Dry pants: a rapid method of toilet training children. *Behavior Research and Therapy* 1973(11):435–442
66. Franco I, Austin PF, Bauer SB, von Gontard A, Homsy Y (Hrsg) (2015) *Pediatric incontinence*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK
67. Freund LS RAL (1991) Cognitive profiles associated with the fra (X) syndrome in males and females. *American Journal of Medical Genetics Part A* 38(4):542–547
68. Fryns JP, Haspeslagh M, Dereymaeker AM, Volcke P, Van den Berghe H (1987) A peculiar subphenotype in the fra (X) syndrome. Extreme obesity-short stature-stubby hands and feet-diffuse hyperpigmentation. Further evidence of disturbed hypothalamic function in the fra (X) syndrome? *Clinical Genetics* 32(6):388–392

69. Gabis LV, Baruch YK, Jokel A, Raz R (2011) Psychiatric and autistic comorbidity in fragile X syndrome across ages. *Journal of Child Neurology* 26(8):940–948
70. Gallagher A HB (2012) Fragile X-associated disorders. A clinical overview. *Journal of Neurology* 259(3):401–413
71. García-Nonell C, Ratera ER, Harris S, Hessler D, Ono MY, Tartaglia N, Marvin E, Tassone F, Hagerman RJ (2008) Secondary medical diagnosis in fragile X syndrome with and without autism spectrum disorder. *American Journal of Medical Genetics Part A* 146(15):1911–1916
72. von Gontard A, Niemczyk J, Borggreffe-Moussavian S, Wagner C, Curfs L, Equit M (2016) Incontinence in children, adolescents and adults with Williams syndrome. *Neurourology and Urodynamics* 35(8):1000–1005
73. Haas BW, Barnea-Goraly N, Lightbody AA, Patnaik SS, Hoeft F, Hazlett H, Piven J, Reiss AL (2009) Early white-matter abnormalities of the ventral frontostriatal pathway in fragile X syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 51(8):593–599
74. Hagerman PJ HRJ (2004) Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Developmental Disabilities Research Reviews* 10(1):25–30
75. Hagerman RJ HPJ (2002) Fragile X syndrome. Diagnosis, treatment, and research, 3. Aufl. Johns Hopkins University Press, Baltimore
76. Hagerman RJ HPJ (2002) The fragile X premutation. Into the phenotypic fold. *Current Opinion in Genetics & Development* 12(3):278–283
77. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, Kronk R, Delahunty C, Hessler D, Visootsak J (2009) Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 123(1):378–390
78. Hagerman RJ, Hull CE, Safanda JF, Carpenter I, Staley LW, O'Connor RA, Seydel C, Mazzocco MM, Snow K, Thibodeau SN (1994) High functioning fragile X males. Demonstration of an unmethylated fully expanded FMR-1 mutation associated with protein expression. *American Journal of Medical Genetics* 51(4):298–308
79. Hagstroem S, Rittig S, Kamperis K, Djurhuus JC (2010) Timer watch assisted urotherapy in children. A randomized controlled trial. *Journal of Urology* 184(4):1482–1488

80. Hall SS, Lightbody AA, Hirt M, Rezvani A, Reiss AL (2010) Autism in fragile X syndrome. A category mistake? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 49(9):921–933
81. Hansson S, Hjälmås K, Jodal U, Sixt R (1990) Lower urinary tract dysfunction in girls with untreated asymptomatic or covert bacteriuria. *Journal of Urology* 143(2):333–335
82. Hasan ST, Robson WA, Pridie AK, Neal DE (1996) Transcutaneous electrical nerve stimulation and temporary S3 neuromodulation in idiopathic detrusor instability. *Journal of Urology* 155(6):2005–2011
83. Hatton DD, Buckley E, Lachiewicz A, Roberts J (1998) Ocular status of boys with fragile X syndrome. A prospective study. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2(5):298–302
84. Hellström A-L, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U (1990) Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *European Journal of Pediatrics* 149(6):434–437
85. 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. *Journal of Urology* 179(5):1970–1975
86. Hessler D, Nguyen DV, Green C, Chavez A, Tassone F, Hagerman RJ, Senturk D, Schneider A, Lightbody A, Reiss AL (2008) A solution to limitations of cognitive testing in children with intellectual disabilities. The case of fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 1(1):33
87. 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 38(1):184–189
88. Hjälmås K (1988) Urodynamics in normal infants and children. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology Supplement* 114:20–27
89. Hjälmås K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, Han SW, Husman DA, Kawauchi A, Läckgren G, Lottmann H, Mark S, Rittig S, Robson L, Walle JV, Yeung CK (2004) Nocturnal Enuresis. An international evidence based management strategy. *Journal of Urology* 171(6):2545–2561

90. Hoebeke P, van Laecke E, van Camp C, Raes A, van de Walle J (2001) One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU international* 87(6):575–580
91. Hoefft F, Carter JC, Lightbody AA, Cody Hazlett H, Piven J, Reiss AL (2010) Region-specific alterations in brain development in one- to three-year-old boys with fragile X syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(20):9335
92. Holländer TE (2016) Ausscheidungsstörungen und psychische Auffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen mit Fragilem-X-Syndrom, Dissertation, Universität des Saarlandes
93. Houts AC, Berman JS, Abramson H Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for nocturnal enuresis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1994(62):737–745
94. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Van Tilburg M (2016) Childhood Functional Gastrointestinal Disorders. *Child/Adolescent. Gastroenterology* 150(6):1456-1468
95. Jacquemont S, Curie A, Des Portes V, Torrioli MG, Berry-Kravis E, Hagerman RJ, Ramos FJ, Cornish K, He Y, Paulding C (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(64):64ra1-64ra1
96. Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grigsby J, Zhang L, Brunberg JA, Greco C, Des Portes V, Jardini T, Levine 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. *American Journal of Human Genetics* 72(4):869–878
97. Jarvelin MR, Huttunen NP, Seppanen J, Seppanen U, Moilanen I (1990) Screening of urinary tract abnormalities among day and nightwetting children. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* (24):181–189
98. Jarvelin MR, Vikevainen-Tervonen L, Moilanen I, Huttunen N (1988) Enuresis in seven-year-old children. *Acta Paediatrica Scandinavica* (77):148–153
99. 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(2):e308-e316

100. 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(5):1575–1584
101. 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(5):995–1005
102. Kitamura A, Kondoh T, Noguchi M, Hatada T, Tohbu S, Mori K-I, Matsuo M, Kunitsugu I, Kanetake H, Moriuchi H (2014) Assessment of lower urinary tract function in children with Down syndrome. *Pediatrics International* 56(6):902–908
103. Koff S (1996) Cure of nocturnal enuresis: why isn't desmopressin very effective? *Pediatric Nephrology* 10(5):667–670
104. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL (2002) 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital & Health Statistics* 11 (246):1–190
105. Kuhn S, Natale N, Siemer S, Stoeckle M, von Gontard A (2009) Clinical differences in daytime wetting subtypes. Urge incontinence and postponed voiding. *Journal of Urology* 182(4):1967–1972
106. Largo RH SA (1985) Developmental and behavioural disturbances in 13 boys with fragile X syndrome. *European Journal of Pediatrics* 143(4):269–275
107. Largo RH, Molinari L, von Siebenthal K, Wolfensberger U (1996) Does a profound change in toilet-training affect development of bowel and bladder control? *Developmental Medicine and Child Neurology* 38(12):1106–1116
108. Lehmkuhl G, Poustka F, Holtmann M, Steiner H (Hrsg) (2013) *Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie*. Hogrefe, Göttingen
109. Levy Y, Gottesman R, Borochowitz Z, Frydman M, Sagi M (2006) Language in boys with fragile X syndrome. *Journal of Child Language* 33(1):125–144
110. Loehr JP, Synhorst DP, Wolfe RR, Hagerman RJ, Opitz JM, Reynolds JF (1986) Aortic root dilatation and mitral valve prolapse in the fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 23(1-2):189–194
111. Loening-Baucke VA (1995) Biofeedback treatment for chronic constipation and encopresis in childhood. Long-term outcome. *Pediatrics* 96(1):105–110

112. Loening-Baucke VA (1996) Biofeedback training in children with functional constipation. *Digestive Diseases and Sciences* 41(1):65–71
113. Loening-Baucke VA (1997) Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 100(2):228–232
114. Loesch DZ, Huggins RM, Hoang NH (1995) Growth in stature in fragile X families. A mixed longitudinal study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 58(3):249–256
115. Mayo ME, BMW (1990) Urodynamic studies in children who wet. *BJU international* 65(6):641–645
116. McBride SMJ, Choi CH, Wang Y, Liebelt D, Braunstein E, Ferreiro D, Sehgal A, Siwicki KK, Dockendorff TC, Nguyen HT (2005) Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior, and mushroom body defects in a *Drosophila* model of fragile X syndrome. *Neuron* 45(5):753–764
117. McLennan Y, Polussa J, Tassone F, Hagerman R (2011) Fragile x syndrome. *Current Genomics* 12(3):216–224.
118. 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. *International Journal of Special Education* (18):73–79
119. Mimouni M, Shuper A, Mimouni F, Grünebaum M, Varsano I (1985) Retarded skeletal maturation in children with primary enuresis. *European Journal of Pediatrics* 144(3):234–235
120. Moeschler JB, SM (2006) Clinical Genetic Evaluation of the Child With Mental Retardation or Developmental Delays. *Pediatrics* 117(6):2304.
121. Moore SW (2008) Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatric Surgery International* 24(8):873–883
122. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL (1988) Natural history of Williams syndrome. Physical characteristics. *The Journal of Pediatrics* 113(2):318–326
123. Moskowitz LJ, Carr EG, Durand VM (2011) Behavioral Intervention for Problem Behavior in Children With Fragile X Syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities* 116(6):457–478
124. Nevéus T (2011) Nocturnal enuresis—theoretic background and practical guidelines. *Pediatric Nephrology* 26(8):1207–1214

125. Nevéus T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Läckgren G, Olsson U, Stenberg A (1999) Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatrica* 88(7):748–752
126. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmsås K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung C-K, Djurhuus JC (2006) The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *Journal of Urology* 176(1):314–324
127. Niemczyk J, Equit M, Borggreffe-Moussavian S, Curfs L, Gontard A von (2015) Incontinence in persons with Noonan Syndrome. *Journal of Pediatric Urology* 11(4):201.e1-5.
128. Niemczyk J, von Gontard A, Equit M, Medoff D, Wagner C, Curfs L (2017) Incontinence in persons with Down Syndrome. *Neurourology and Urodynamics* 36(6):1550–1556
129. Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, Ferranti J, Croquette MF, Goodlin-Jones B, Hagerman RJ (2007) The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 28(2):133–138
130. Olbing H (Hrsg) (1993) *Enuresis und Harninkontinenz bei Kindern*. Marseille, München
131. Oostra BA VAJ (1992) The fragile X syndrome. Isolation of the FMR-1 gene and characterization of the fragile X mutation. *Chromosoma* 101(7):381–387
132. Opitz JM, Westphal JM, Daniel A (1984) Discovery of a connective tissue dysplasia in the Martin-Bell syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 17(1):101–109
133. Power C MO (1995) Asthma, enuresis, and chronic illness: long term impact on height. *Archives of Disease in Childhood* 73(4):298–304
134. Prouty LA, Rogers RC, Stevenson RE, Dean JH, Palmer KK, Simensen RJ, Coston GN, Schwartz CE (1988) Fragile X syndrome. Growth, development, and intellectual function. *American Journal of Medical Genetics Part A* 30(1-2):123–142
135. 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. *Research in Developmental Disabilities* 34(11):4184–4193

136. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS (2006) Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 130(5):1527–1537
137. Raven J, Raven JC, Court J (2006) Raven's progressive matrices und vocabulary scales. Harcourt Test Services, Frankfurt
138. Raven JC (1998) Standard progressive matrices. Beltz-Test, Göttingen
139. Remschmidt H, Schmidt MH, Poustka F (2001) Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD-10 der WHO, 4. Aufl. Huber, Bern
140. Rittig S, Knudsen U, Norgaard J, Pedersen E, Djurhuus J (1989) Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 256(4):F664-F671
141. Roberts JE, Bailey DB, Mankowski J, Ford A, Sideris J, Weisenfeld LA, Heath TM, Golden RN (2009) Mood and anxiety disorders in females with the FMR1 premutation. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 150(1):130–139
142. Roberts JE, Hatton DD, Bailey Jr, Donald B (2001) Development and behavior of male toddlers with fragile X syndrome. *Journal of Early Intervention* 24(3):207–223
143. Rogers J (2010) One step at a time. How to toilet train children with learning disabilities. *Nursing Times* 106(47):19–20
144. Sabaratnam M, Murthy NV, Wijeratne A, Buckingham A, Payne S (2003) Autistic-like behaviour profile and psychiatric morbidity in Fragile X Syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry* 12(4):172–177
145. Sambach H, Equit M, El Khatib D, Schreiner-Zink S, von Gontard A (2011) Therapieresistente Harninkontinenz und Enuresis. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 159(6):565–571
146. Sarimski K (1997) Entwicklungspsychologie genetischer Syndrome. Hogrefe, Göttingen
147. Schaeffer C, Beaulande M, Ehresmann C, Ehresmann B, Moine H (2003) The RNA binding protein FMRP. New connections and missing links. *Biology of the Cell* 95(3-4):221–228

148. Schäfer SK, Niemczyk J, von Gontard A, Pospeschill M, Becker N, Equit M (2017) Standard urotherapy as first-line intervention for daytime incontinence. A meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*.
149. Schneider S, Margraf J, Unnewehr S (1995) *Kinder-DIPS: Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter*. Springer, Berlin
150. Schreiner-Zink S, Fuhrmann P, von Gontard A Enuresis und Enkopresis In Schneider S. und Margraf J. (Hrsg.), *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*, Bd. 3, *Störungen des Kindes und Jugendalter* 2009, S 381–394
151. Sherman SL (2000) Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am Journal of Medical Genetics* 97(3):189–194
152. Shevell MI, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, Majnemer A, Noetzel M, Sheth RD (2003) Practice parameter. Evaluation of the child with global developmental delay Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 60(3):367–380
153. Shreeram S, He J-P, 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. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 48(1):35–41
154. Smith L, Smith P, Lee SK (2000) Behavioural treatment of urinary incontinence and encopresis in children with learning disabilities. Transfer of stimulus control. *Developmental Medicine and Child Neurology* 42(4):276–279
155. Spearman C (1915) The measurement of intelligence. *The Eugenics Review* (6):312–313
156. 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(1):111–117
157. Sullivan PB (2008) Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopmental disabilities. *Developmental Disabilities Research Reviews* 14(2):128–136

158. Sutherland GR (1977) Fragile sites on human chromosomes. Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 197(4300):265–266
159. Swithinbank LV, Heron J, von Gontard A, Abrams P (2010) The natural history of daytime urinary incontinence in children. A large British cohort. *Acta Paediatrica* 99(7):1031–1036
160. 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 Medical Genetics* 13(1):13
161. Tewes U, Schallberger P, Rossmann U (1998) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder III (HAWIK-III). Verlag Hans Huber
162. Tirosh E BZ (1992) Sleep apnea in fragile X syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 43(1-2):124–127
163. Tranfaglia MR (2011) The psychiatric presentation of fragile x. Evolution of the diagnosis and treatment of the psychiatric comorbidities of fragile X syndrome. *Developmental Neuroscience* 33(5):337–348
164. Turner G, Daniel A, Frost M (1980) X-linked mental retardation, macroorchidism, and the Xq27 fragile site. *The Journal of Pediatrics* 96(5):837–841
165. Utari A, Adams E, Berry-Kravis E, Chavez A, Scaggs F, Ngotran L, Boyd A, Hessel D, Gane LW, Tassone F (2010) Aging in fragile X syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2(2):70
166. 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. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities* 115(5):433–443
167. van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C (2006) Epidemiology of childhood constipation. A systematic review. *American Journal of Gastroenterology* 101(10):2401–2409
168. van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing RA (2005) The prevalence of encopresis in a multicultural population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40(3):345–348
169. van Kerrebroeck PEV (2002) Experience with the long-term use of desmopressin for nocturnal enuresis in children and adolescents. *BJU International* 89(4):420–425

170. van Laecke E, Golinveaux LUC, Goossens LUC, Raes ANN, Hoebeke P, Vande Walle J (2001) Voiding disorders in severely mentally and motor disabled children. *Journal of Urology* 166(6):2404–2406
171. van Laecke E, Raes A, Vande Walle J, Hoebeke P (2009) Adequate Fluid Intake, Urinary Incontinence, and Physical and/or Intellectual Disability. *Journal of Urology* 182(4, Supplement):2079–2084
172. van Londen A, van Londen-Barentsen MW, van Son MJ, Mulder GA Arousal training for children suffering from nocturnal enuresis: a 2 1/2 year follow-up. *Behavior Research and Therapy* 1993(31):613–615
173. van Londen A, van Londen-Barentsen MW, van Son MJ, Mulder GA Relapse rate and subsequent parental reaction after successful treatment of children suffering from nocturnal enuresis: a 2 1/2 year follow-up of bibliotherapy. *Behavior Research and Therapy* 1995(33):309–311
174. Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu Y-H, Kuhl DPA, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP (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(5):905–914
175. Vijverberg MA, Elzinga-Plomp A, Messer AP, van Gool JD, Jong TP (1997) Bladder rehabilitation, the effect of a cognitive training programme on urge incontinence. *European Urology* 31(1):68–72
176. von Gontard A (2004) Psychologisch-psychiatrische Aspekte der Enuresis nocturna und der funktionellen Harninkontinenz. *Urologe* (43):787–794
177. von Gontard A (2001) Einnässen im Kindesalter: Erscheinungsformen-Diagnostik-Therapie, 1. Aufl. THIEME, Stuttgart
178. von Gontard A (Hrsg) (2007) Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie, Vandenhoeck&Ruprecht 56, 493-510, Göttingen
179. von Gontard A (2010) Enkopresis. Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Bd 15. Hogrefe, Göttingen
180. von Gontard A ((2010)) Leitfaden Kinder- und Jugendpsychiatrie, Enkopresis, 15. Aufl, Hogrefe, Göttingen
181. von Gontard A (2012) Encopresis. In: J. M. Rey, ed. IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Geneva

182. 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, Geneva
183. von Gontard A (2013) Urinary incontinence in children with special needs. *Nature Reviews of Urology* 10(11):667–674
184. von Gontard A, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Lehmkuhl G, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S (2002) Psychopathology and familial stress—comparison of boys with fragile X syndrome and spinal muscular atrophy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 43(7):949–957
185. von Gontard A, Baeyens Dieter, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C (2011) Psychological and Psychiatric Issues in Urinary and Fecal Incontinence. *Journal of Urology* 185(4):1432–1437
186. von Gontard A, Equit M (2015) Comorbidity of ADHD and incontinence in children. *European Child & Adolescent Psychiatry* 24(2):127–140
187. von Gontard A, Lehmkuhl G (2009) Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Band 4, Enuresis (2., überarbeitete Auflage), 2. Aufl. Leitfaden Kinder- und Jugendpsychotherapie, Bd 4. Hogrefe, Göttingen
188. von Gontard A, Mauer-Mucke K, Pluck J, Berner W, Lehmkuhl G (1999) Clinical behavioral problems in day- and night-wetting children. *Pediatric Nephrology* (13):662–667
189. von Gontard A, Moritz A, Thome-Granz S, Freitag C (2011) Association of attention deficit and elimination disorders at school entry: a population based study. *Journal of Urology* 186(5):2027–2032
190. 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. *Journal of Urology* (186):2027–2032
191. von Gontard A, Nevéus T (2006) The management of disorders of bladder and bowel control in childhood, Mac Keith Press, London
192. von Gontard A, Niemczyk J, Wagner C, Equit M (2016) Voiding postponement in children—a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry* 25(8):809–820
193. von Gontard A, Niemczyk J, Weber M, Equit M (2015) Specific behavioral comorbidity in a large sample of children with functional incontinence. Report of 1,001 cases. *Neurourology and Urodynamics* 34(8):763–768

194. von Gontard A, Pirrung M, Niemczyk J, Equit M (2015) Incontinence in children with autism spectrum disorder. *Journal of Pediatric Urology* 11(5):264.e1-7.
195. von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E, Eiberg H, Rittig S (2001) The genetics of enuresis: a review. *Journal of Urology* 166(6):2438–2443
196. von Wendt Lennart, Similä S, Niskanen P, Järvelin M-R (1990) Development of bowel and bladder control in the mentally retarded. *Developmental Medicine & Child Neurology* 32(6):515–518
197. Voskuijl WP, van Ginkel R, Benninga MA, Hart GA, Taminiou JAJM, Boeckxstaens GE (2006) New insight into rectal function in pediatric defecation disorders. Disturbed rectal compliance is an essential mechanism in pediatric constipation. *The Journal of Pediatrics* 148(1):62–67
198. Wagner C, Niemczyk J, Equit M, Curfs L, von Gontard A (2017) Incontinence in persons with Angelman syndrome. *European Journal of Pediatrics* 176(2):225–232
199. Wagner C, Equit M, Niemczyk J, von Gontard A (2015) Obesity, overweight, and eating problems in children with incontinence. *Journal of Pediatric Urology* 11(4):202–207
200. Wahlström J, Gillberg C, Gustavson K-H, Holmgren G, Opitz JM, Reynolds JF (1986) Infantile autism and the fragile X. A Swedish multicenter study. *American Journal of Medical Genetics Part A* 23(1-2):403–408
201. Waldstein G, Mierau G, Ahmad R, Thibodeau SN, Hagerman RJ, Caldwell S (1986) Fragile X syndrome. Skin elastin abnormalities. *Birth Defects Original Article Series* 23(1):103–114
202. Wille S (1994) Nocturnal enuresis: sleep disturbance and behavioural patterns. *Acta Paediatrica* 83(7):772–774
203. Wisniewski KE, Segan SM, Miezieski CM, Sersen EA, Rudelli RD (1991) The Fra (X) syndrome. Neurological, electrophysiological, and neuropathological abnormalities. *American Journal of Medical Genetics Part A* 38(2-3):476–480
204. Wolfish N, Pivik R, Busby K (1997) Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatrica* 86(4):381–384
205. Yang P-Y, Meng N-H, Chou EC (2010) Voiding dysfunctions in children with mental retardation. *Neurourology and Urodynamics* 29(7):1272–1275

206. Yazbeck S, Schick E, O'Regan S (1987) Relevance of constipation to enuresis, urinary tract infection and reflux. *European Urology* 13:318–321
207. Yeung CK, Sreedhar B, Leung VT, Metreweli C (2004) Ultrasound bladder measurements in patients with primary nocturnal enuresis. A urodynamic and treatment outcome correlation. *Journal of Urology* 171(6 Pt 2):2589–2594
208. Yeung CK, Sreedhar B, Leung YFV, Sit KYF (2007) Correlation between ultrasonographic bladder measurements and urodynamic findings in children with recurrent urinary tract infection. *BJU International* 99(3):651–655.
209. Zellweger H (1968) Syndrome of Hypotonia-Hypomentia-Hypogonadism-Obesity (HHHO) or Prader-Willi Syndrome. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 115(5):588
210. Zink S, Freitag CM, von Gontard A (2008) Behavioral comorbidity differs in subtypes of enuresis and urinary incontinence. *Journal of Urology* 179(1):295–298