

Genetik der Enuresis nocturna

Alexander von Gontard

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kinder- und Jugendalters der Universität zu Köln

Tab 1 Wiederholungsrisiko für Enuresis nocturna nach Bakwin (2)

Verwandtschaftsgrad	Wiederholungsrisiko
Zwilling, monozygot, mit Enuresis	68%
beide Eltern Enuresis	77%
Vater Enuresis	43%
Mutter Enuresis	44%
Zwilling, dizygot, mit Enuresis	36%
Geschwister von enuretischen Zwillingen	25%
Geschwister von nicht-enuretischen Zwillingen	9%
Kinder ohne enuretische Eltern	15%

Tab 2 Konkordanzraten bei Zwillingen mit Enuresis nocturna nach Bakwin (2)

	Monozygot	Dizygot	p
Gesamt	68% (53)	36% (42)	<.01
Jungen	70% (27)	31% (26)	<.01
Mädchen	65% (26)	44% (16)	NS

Zusammenfassung

Die Enuresis nocturna ist eine häufige, genetisch heterogene Reifungsstörung des zentralen Nervensystems, die durch psychische und somatische Umweltfaktoren moduliert wird. Empirisch findet sich eine hohe familiäre Belastung. In den meisten Mehrgenerationenfamilien liegt ein autosomal dominanter Erbgang mit reduzierter Penetranz vor, wobei der beobachtete Phänotyp in den Familien variabel ist. Molekulargenetisch findet sich eine Locus-Heterogenität mit bisher 4 identifizierten Loci. Bei einer hohen spontanen Remissionsrate und guten Therapierbarkeit durch verhaltenstherapeutische Methoden kann die Vermittlung genetischer Befunde für viele Eltern eine deutliche emotionale Entlastung von Schuldgefühlen bedeuten und damit zum Therapieerfolg beitragen.

Schlüsselwörter

Enuresis nocturna, formale Genetik, Kopplungsanalysen

Summary

Nocturnal enuresis is one of the most common disorders of childhood, affecting 10% of 7 year olds. The phenotype is heterogeneous with primary, secondary and monosymptomatic forms. In epidemiological studies, developmental variables and family history for enuresis were the most influential factors. In empirical family studies, in 60% to 80% of cases other relatives are affected. The concordance rate is significantly higher for mono-, compared to dizygotic twins. In segregation analyses, an autosomal-dominant mode of inheritance with a reduced penetrance has been suggested to account for most of the multigenerational families. A third of cases are sporadic, 9% are compatible with an autosomal-recessive mode of inheritance. Linkage analyses have demonstrated locus heterogeneity with regions on chromosomes 8, 12, 13 and 22 being linked to the disease. The causal genes have not yet been identified on the molecular level. No clear association has emerged between linked loci and clinical phenotype.

Key words

nocturnal enuresis, formal genetics, linkage studies

1. Einleitung

Enuresis nocturna wird als unwillkürliches nächtliches Einnässen ab einem Alter von 5 Jahren nach Ausschluß organischer Ursachen definiert. Es wird die primäre Enuresis nocturna ohne bisherige Trockenheit von der sekundären Enuresis nocturna unterschieden, bei der ein Rückfall nach einem trockenen Intervall von mindestens 6 Monaten auftritt. Eine monosymptomatische Enuresis nocturna bezeichnet ein nächtliches Einnässen ohne zusätzliche Miktionsauffälligkeiten, wie z.B. Drangsymptome (8).

Die Enuresis gehört zu den häufigsten Störungen des Kindesalters - so nässen 10% der 7-Jährigen, 1-2% der Jugendlichen und 1% der Erwachsenen ein. Das Geschlechtsverhältnis von Jungen zu Mädchen beträgt 1,5-2 : 1. Die spontane Remissionsrate beträgt 13% pro Jahr. Therapeutisch ist die symptomorientierte apparative Verhaltenstherapie (Klingelgerät) mit einem Behandlungserfolg von 70% am effektivsten, eine Pharmakotherapie wird erst in zweiter Linie eingesetzt (8).

Pathogenetisch sind Veränderungen der zirkadianen ADH (Antidiuretisches Hormon)-Rhythmik, Polyurie und erschwerte Erweckbarkeit am wichtigsten. Dagegen sind Schlafarchitektur und Blasenfunktion nicht gestört (10). Obwohl die Störung mit einem hohen emotionalen Leidensdruck verbunden ist, ist die psychiatrische Komorbidität bei der primären Enuresis nocturna nicht erhöht. Dagegen findet man bei

der sekundären Form sowohl erhöhte Raten von psychiatrischen Störungen als auch von belastenden Lebensereignissen (8).

Die Genetik der Enuresis wurde formalgenetisch und seit 1995 auch molekulargenetisch erforscht. Es sollen die wichtigsten Ergebnisse zusammengefaßt werden.

2. Formale Genetik

Epidemiologische Studien haben gezeigt, daß das Alter des Trockenwerdens mit der familiären Belastung und Entwicklungsparametern (Schlafdauer im 1. Lebensjahr; Denver und Vineland Skalen mit 1 und 3 Jahren), nicht mit jedoch mit einer Vielzahl von psychosozialen Faktoren zusammenhängt. Wenn zwei oder mehr Verwandte ersten Grades betroffen waren, werden Kinder erst 1 1/2 Jahre später trocken (6).

Empirische Familienuntersuchungen zeigen, daß bei 60 bis 80% der einnässenden Kinder weitere Verwandte betroffen sind (2, 7). In eigenen Untersuchungen hatten 108 nachts einnässende Kinder: 63% mindestens einen erst- oder zweitgradigen Verwandten, 22% eine Mutter, 23% einen Vater und 18% Geschwister mit Enuresis. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den primären und den sekundären Enuretikern (7).

Das Wiederholungsrisiko für die Enuresis nocturna liegt bei 44%, wenn ein Elternteil, bei 77%, wenn beide Eltern erkrankt haben (2) (siehe Tabelle 1). In einer Zwillingsuntersuchung von 338 Zwillingen fand Bakwin (2) fast doppelt so hohe, signifikant unterschiedliche Konkordanzraten für monozygote im Vergleich zu dizygoten Zwillingen mit Enuresis nocturna (siehe Tabelle 2). Studien über getrennt aufgewachsene Zwillinge und Adoptionsstudien wurden bisher nicht durchgeführt.

Segregationsanalysen von Mehrgenerationenfamilien mit Enuresis sprechen für einen autosomal-dominanten Erbgang mit reduzierter Penetranz von 90% (3). In einer schwedischen Studie

von 392 Kindern mit primärer Enuresis nocturna waren 9,4% (37) der Familien mit einem autosomal-rezessiven und 43% (168) mit einem autosomal-dominanten Erbgang vereinbar (1). 48% (187) wurden als sporadisch eingeschätzt (Eltern und Geschwister nicht betroffen). Wirklich sporadisch, d.h. ohne irgendeinen weiteren Verwandten mit Enuresis, waren nur 33% (130), vergleichbar mit den 37% in eigenen Untersuchungen (1, 7).

Schon die formalgenetischen Untersuchungen weisen auf eine genetische Heterogenität hin, die durch molekulargenetische Kopplungsanalysen bestätigt wurde.

3. Molekulargenetik

In dänischen Mehrgenerationenfamilien mit Enuresis ergaben die ersten Kopplungsanalysen durch Eiberg und Mitarbeiter hochsignifikante Lod-scores (>5) mit Markern vom langen Arm des Chromosoms 13 zwischen 13q13 und 13q14.2 (3, 4). In der Zwischenzeit konnten weitere Loci auf Chromosom 12q13-q21 (1), Chromosom 8q (11) und zuletzt auf Chromosom 22 (22q.11) (5) identifiziert werden. Die Befunde wurden mehrfach an Familien aus Dänemark, Schweden und Deutschland bestätigt.

Bislang konnte keine eindeutige Beziehung zwischen Genlokus und beobachtetem Phänotyp in gekoppelten Familien hergestellt werden. So finden sich in den an verschiedene Genorte gekoppelten Familien neben Betroffenen mit monosymptomatischer Enuresis nocturna, auch Betroffene mit sekundärer Enuresis nocturna und sogar tags und nachts einnässende Kinder (9). Die beobachtete klinische Variabilität innerhalb von Familien deutet möglicherweise auf einen modulierenden Einfluß von Umweltfaktoren hin.

An Kandidatengenomen konnte mit Sicherheit das Gen für das Antidiuretische Hormon ausgeschlossen werden, das auf Chromosom 20p13 lokalisiert ist. Weitere Kandidatengene werden z. Zt. für die Loci auf Chromosomen 12, 13 und 22 überprüft.

Literatur

1. Arnell H, Hjalmas M, Jägervall G et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet* 1997; 34: 360-365.
2. Bakwin H. The genetics of enuresis. In: Kolvin I, MacKeith RC, Meadow SR, eds. *Bladder control and enuresis*. London: William Heinemann Medical Books, 1973: 73-77.
3. Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nat Genet* 1995; 10: 354-356.
4. Eiberg H. Nocturnal enuresis is linked to a specific gene. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 173: 15-17.
5. Eiberg, H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis (PNE). Evidence for a new locus (ENUR 3) for PNE on chromosome 22q.11. *European Journal of Urology* 33 (suppl. 3): 34-36, 1998
6. Fergusson, D.M., Horwood, L.J., Shannon, F.T.: Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control. *Pediatrics* 1986; 78: 884-890.
7. von Gontard, A.; Hollmann, E.; Benden, B.; Eiberg, H.; Rittig, S.; Lehmkuhl, G.: Clinical enuresis phenotypes in familial nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 1997; 31, Suppl. 183: 11-16
8. von Gontard, A. Annotation: day and night wetting in children - a paediatric and child psychiatric perspective. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39, 439-451, 1998
9. von Gontard, A.; Eiberg, H.; Hollmann, E.; Rittig, S.; Lehmkuhl, G.: Molecular genetics of nocturnal enuresis: clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatrica* 87, 571-578, 1998
10. Norgaard, J.P.: Pathophysiology of nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, Suppl.* 140, 1991
11. Eiberg, H., von Gontard, A., Hollmann, E.: Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis to chromosome 13q. Evidence of genetic heterogeneity. *Human Genome Meeting Heidelberg* 1996; Poster abstract 121.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Alexander von Gontard
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie
 und Psychotherapie des Kinder- und
 Jugendalters der Universität zu Köln
 Robert-Koch-Str. 10
 50931 Köln
 Tel 0221-478-6102 oder 0221-478-5337
 Fax 0221-478-6104