

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Heidelberg

Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin

Geschäftsführender und ärztlicher Direktor:

Prof. Dr. med., Prof. h.c mult. (RCH) Georg Friedrich Hoffmann

**Verhaltensauffälligkeiten bei Mukopolysaccharidosen Typ I-III und
Copingstrategien im Alltag**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades

an der

Medizinischen Fakultät Heidelberg

der

Rupprecht-Karls-Universität

vorgelegt von

Frederik Hoffmann

aus

Nürnberg

2020

Dekan: Herr Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich

Doktorvater: Herr Prof. Dr. Dr. Markus Ries

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellen und Abbildungen	6
1 Einleitung	7
1.1 Pathophysiologischer Hintergrund und Epidemiologie	8
1.2 Natürlicher Krankheitsverlauf neuronopathischer MPS-Typen	11
1.2.1 MPS I – Natürlicher Krankheitsverlauf	11
1.2.2 MPS II – Natürlicher Krankheitsverlauf	13
1.2.3 MPS III – Natürlicher Krankheitsverlauf	15
1.3 Diagnose	17
1.4 Therapie	18
1.5 Verhaltensauffälligkeiten bei MPS	20
1.6 Einfluss der MPS-Erkrankung auf die Familie	23
1.7 Forschungslücke und Forschungsleitfragen	24
2 Material und Methode	25
2.1 Inhalt des Fragebogens	26
2.2 Datenerhebung	28
2.3 Datenanalyse	30
2.4 Erhebung und Auswertung der Forschungsleitfragen	32
3 Ergebnisse	34
3.1 Stichprobenbeschreibung	34
3.2 Forschungsleitfrage 1. Verhaltensauffälligkeiten: Frequenz und Belastungen	36
3.3 Forschungsleitfrage 2. Copingmaßnahmen gegen Verhaltensauffälligkeiten: Nutzung und Effektivität	40

3.4	Forschungsleitfrage 3. Elterliche Krankheitsakzeptanz und Einfluss der Kindeserkrankung auf innerfamiliäre Beziehungen	43
3.5	Forschungsleitfrage 4. Copingstrategien zur Verarbeitung der Kindeserkrankung und zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen	44
4	Diskussion	45
4.1	Forschungsleitfragen 1 & 2. Welches sind relevante Verhaltensauffälligkeiten bei MPS und welche praktischen Strategien eignen sich im alltäglichen Umgang mit diesen?	46
4.2	Forschungsleitfragen 3 & 4. Wie gut können Eltern die Kindeserkrankung akzeptieren und welche Strategien eignen sich zur Krankheitsverarbeitung?	54
	Wie groß ist der Einfluss der Erkrankung auf innerfamiliäre Beziehungen und welche Strategien eignen sich zur Stärkung der Beziehungen?	56
4.3	Ausblick	58
4.4	Limitationen	59
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	64
7	Eigenanteil an Datenerhebung und -auswertung und eigene Veröffentlichungen	77
	Anhang	78
	Danksagung	115
	Eidesstattliche Versicherung	116

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
-----------	-------------

MPS	Mukopolysaccharidose(n)
MPS I	Morbus Hurler (IH), Morbus Scheie (IS), Morbus Hurler/Scheie (IH/S)
MPS II	Morbus Hunter
MPS III	Morbus Sanfilippo
MPS VII	Morbus Sly
GAG	Glykosaminoglykan(e)
(IT-)ERT	(Intrathekale) Enzyersatztherapie
HSCT	Hämatopoetische Stammzell-Transplantation
ZNS	Zentrales Nervensystem
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule – Diagnostische Beobachtungsskala für Autistische Störungen
VAS	Visuelle Analogskala
MPS e.V.	Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure – Beatmungsgerät

Statistische Parameter:

χ^2	Prüfgröße χ^2 , Parameter im χ^2 -Test
W	Teststatistik W, Parameter des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests
U	U-Wert: Parameter des Mann-Whiney-U Rangsummentests (2 Gruppen)
H	H-Wert: Parameter des Kruskall-Wallis Rangsummentests (>2 Gruppen)
rs	Spearman Rangkorrelationskoeffizient
M	Mittelwert
SD	Standardabweichung
p	Signifikanzwert, Evidenzmaß der Glaubwürdigkeit der Nullhypothese
n	Anzahl jeweiliger Individuen

Tabellen und Abbildungen

Bezeichnung	Seite	Beschreibung
Tabelle 1	9	Enzymdefekte und akkumulierende Stoffwechselprodukte neuronopathischer MPS
Abbildung 1	29	Flussdiagramm über das Erreichen der Stichprobengröße
Tabelle 2	35	Stichprobenbeschreibung (Kindes- und krankheitsbezogene Daten)
Abbildung 2	37	Symptomfrequenzen sowie Eltern- und Kindesbelastungen – stichprobenübergreifend
Abbildung 3	39	Symptomfrequenzen sowie Eltern- und Kindesbelastungen – nach MPS-Typ

1 Einleitung

Mukopolysaccharidosen (MPS) haben einen verheerenden und weitreichenden Einfluss auf das Leben betroffener Familien (Malcolm et al., 2011). Die individuellen Krankheitsverläufe dieser phänotypisch heterogenen Gruppe seltener Stoffwechselerkrankungen sind hochgradig variabel. Je nach Subtyp der Erkrankung sind äußerliche Stigmata und eine körperliche Schwerstbehinderung bereits im Kleinkindalter vorhanden (Neufeld und Muenzer, 2001). Die meisten der betroffenen Kinder zeigen einen phasenhaften Krankheitsverlauf. Nach einer zunächst unauffälligen Entwicklung treten Entwicklungsverzögerungen und -rückschritte zu Tage (Valstar et al., 2008). Nachfolgend entwickeln sich starke Verhaltensauffälligkeiten wie Schlaflosigkeit, Hyperaktivität und Aggression. Dies stellt bei den meisten Kindern die Kernsymptomatik dar und wird von den Eltern – neben der vernichtenden Prognose – als der belastendste Aspekt der Erkrankung empfunden. Die Unablässigkeit der Anforderungen führt betroffene Eltern in einen Zustand der körperlichen und mentalen Erschöpfung (Malcolm et al., 2011). In der finalen Krankheitsphase entwickelt sich durch die fortschreitende Neurodegeneration ein zunehmender Kontaktverlust, welcher in einen vegetativen Zustand mündet (Holt et al., 2011b; Valstar et al., 2008). Die Lebenszeit betroffener Kinder ist durch den progredienten Charakter der Erkrankungen meist auf die mittleren Teenagerjahre begrenzt (Neufeld und Muenzer, 2001).

Wissenschaftliche Fortschritte der letzten Jahrzehnte ermöglichen weitreichende Einblicke in die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prinzipien dieser einst rätselhaften Erkrankungen (Neufeld und Muenzer, 2001). So kann der somatische Krankheitsverlauf heute bei einigen Subtypen der MPS durch spezifische Therapieansätze deutlich gemildert werden (Clarke *et al.*, 2009; Mechler *et al.*, 2015; Muenzer *et al.*, 2011). Die Hirnschädigung jedoch, welche bei den meisten betroffenen Kindern vorliegt und deren geistige Retardierung und Verhaltensauffälligkeit bedingt, verbleibt bislang ohne die Möglichkeit einer spezifischen Therapie (Scarpa *et al.*, 2017b). Die medikamentöse Behandlung der Verhaltensauffälligkeiten ist durch hohe Nebenwirkungsraten limitiert. So kommen Anpassungen der Heimumgebung und verhaltensbezogenen Maßnahmen zentrale Rollen in der Bewältigung der Symp-

tome zu (Escolar et al., 2017; Roberts et al., 2016). Durch die Seltenheit der Erkrankungen und den daraus resultierenden geringen Erfahrungen behandelnder Ärzte sind betroffene Familien gezwungen, eigene Strategien im Umgang mit den Verhaltensauffälligkeiten ihrer Kinder zu entwickeln (Malcolm et al., 2011). Die vorliegende Studie widmet sich der Erfassung dieser elterlichen Copingstrategien, um unerfahreneren Familien diese als Unterstützung in der alltäglichen Bewältigung der weitreichenden Belastungen durch MPS anbieten zu können.

1.1 Pathophysiologischer Hintergrund und Epidemiologie

Mukopolysaccharidosen gehören zur Gruppe der lysosomalen Stoffwechselerkrankungen. Defekte im enzymatischen Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG, auch „saure Mukopolysaccharide“) bilden die pathophysiologische Grundlage aller MPS (Neufeld und Muenzer, 2001). GAG sind komplexe Moleküle, gehen jedoch auf einen relativ einfachen Grundaufbau aus gekoppelten Disacchariden zurück, welche wiederum aus einer Uronsäure und einem Aminozucker bestehen. Die Verbindung eines GAG mit einem Kernprotein wird als Proteoglykan bezeichnet. Proteoglykane kommen ubiquitär in der extrazellulären Matrix und auf der Zelloberfläche vor und sind an Regulationsprozessen wie Zellwachstum, Zellentwicklung, Koagulation und Fettstoffwechsel beteiligt. Hyaluronsäure ist das einzige GAG, welches ohne Proteinkopplung vorliegt. Durch seine wasserbindenden Eigenschaften hat es eine wichtige Funktion in der Gewebestruktur (Pomin und Mulloy, 2018).

Am sequenziellen Abbau der GAG in ihre Grundbestandteile sind zehn Enzyme beteiligt. Ein Defekt in einem dieser Enzyme führt zur Störung des GAG-Abbaus und der Akkumulation des Substrates der betroffenen enzymatischen Reaktion in den Lysosomen der Zelle. In der Folge kommt es zum Zelluntergang sowie zu Gewebe- und Organschäden. Es ergibt sich ein für den jeweiligen MPS-(Sub-)Typ charakteristisches Muster der Organbeteiligung, welches mitunter durch die chemischen Eigenschaften des akkumulierenden Stoffwechselproduktes bedingt ist. Die MPS-Typen I (Morbus Hunter/Hurler-Scheie/Scheie), -II (Morbus Hunter) -III (Morbus Sanfilippo) und -VII (Morbus Sly) zeichnen sich so durch eine primäre Schädigung des zentralen Nervensystems aus, wodurch sie sich von den übri-

gen MPS-Typen unterscheiden (Neufeld und Muenzer, 2001). Tabelle 1 stellt die neuronopathischen MPS-Typen anhand des jeweils zugrundeliegenden Enzymdefektes und konsekutiv akkumulierender Glykosaminoglykane dar.

Tabelle 1. Inzidenz, Enzymdefekte und akkumulierende Stoffwechselprodukte neuronopathischer Mucopolysaccharidosen (nach Neufeld und Muenzer, 2001 und Baehner et al., 2005)

MPS Typ Inzidenz in Deutschland	MPS-Subtyp	Enzymdefekt	Betroffene Glykosaminoglykane
I „Hurler“ 0.69/100.000	Hurler	α -L-iduronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat
	Hurler-Scheie Scheie		
II „Hunter“ 0.64/100.000	schwere Verlaufsform	Iduronat-Sulfatase	Dermatansulfat, Heparansulfat
	attenuierte Verlaufsform		
III „Sanfilippo“ 1.57/100.000	A	Heparan-N-Sulfatase	Heparansulfat
	B	α -N-Acetyl-Glucosaminidase	
	C	AcetylCoA: α -Glucosaminid Acetyl-Transferase	
	D	N-Acetyl-Glucosamin-6- Sulfatase	
VII „Sly“ 0/100.000	Fetale Verlaufsform Neonatale Verlaufsform Adulte Verlaufsform	β -Glucuronidase	Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitin-4-/6- Sulfat

Die Schwere der Symptomatik ist besonders bei den MPS-Typen I und -II hochvariabel und als Kontinuum zu verstehen. Morbus Hurler (MPS IH) bezeichnet dabei das hochsymptomatische Maximum des Kontinuums bei MPS I (Muenzer et al., 2009b; Neufeld und

Muenzer, 2001). Die Erstbeschreibung des milden Maximums dieses Kontinuums erfolgte erst später und wurde als Morbus Scheie (MPS IS) bezeichnet. Erst nachträglich konnte durch Enzymanalysen der Zusammenhang der Erkrankungen aufgezeigt werden, woraus die Bezeichnung Hurler/Scheie (MPS IH/S) für intermediäre Verlaufsformen hervorging (Muenzer, 2004). Die Variabilität der Symptomatik bei MPS II führte zur Bezeichnung schwerer und attenuierter Verlaufsformen des Morbus Hunter (Neufeld und Muenzer, 2001; Schwartz et al., 2007).

Sowohl für MPS I als auch für MPS II ist die neurologische Symptomatik Grundlage zur Abgrenzung schwerer und attenuierter Verlaufsformen (Muenzer et al., 2009a; Schwartz et al., 2007). Die unterschiedlich starken Symptomausprägungen können mitunter in einer unterschiedlich hohen Restenzymaktivität und damit einer unterschiedlich hohen Restleistungsfähigkeit im Abbau entsprechender Glykosaminoglykane begründet liegen. Prädiktionen des Krankheitsverlaufes aufgrund der Restenzymaktivität sind jedoch nicht möglich (Fuller et al., 2004; Wraith et al., 2008).

MPS III liegen verschiedene Enzymdefekte zugrunde, welche die Grundlage für die Einteilung in die Subtypen A, B, C und D sind (Valstar et al., 2008), siehe Tabelle 1. In Nordwest-Europa stellt A den häufigsten Subtyp dar, während der Subtyp B in Südost-Europa häufiger ist. Die Subtypen C und D sind insgesamt deutlich seltener (Baehner et al., 2005; Valstar et al., 2008). Auch der MPS III zeigt eine phänotypische Variabilität, jedoch in geringerem Ausmaß als die MPS-Typen I und -II (Neufeld und Muenzer, 2001). Eine verlässliche Verlaufsprognose ist weder anhand des zugrundeliegenden Enzymdefektes noch aufgrund einer Genotypanalyse möglich (Ruijter et al., 2008; van de Kamp et al., 1981).

MPS VII beruht auf einem Defekt der β -Glucosaminidase und zeigt ebenfalls ein extrem weites Spektrum der phänotypischen Ausprägung (Montano *et al.*, 2016; Neufeld und Muenzer, 2001; Zielonka *et al.*, 2017; Zielonka *et al.*, 2018). Aufgrund der extremen Seltenheit der Erkrankung (keine berichteten Fälle in Deutschland zwischen 1980 und 1995) wurde dieser Subtyp nicht in die vorliegende Studie miteinbezogen (Baehner et al., 2005).

Mukopolysaccharidosen folgen zumeist einem autosomal rezessiven Erbgang. Konsanguinität ist entsprechend bei einem Anteil der betroffenen Eltern vorzufinden (Cheema et al.,

2017). Im Gegensatz hierzu steht MPS II, von welcher aufgrund einer X-chromosomalen Vererbung fast ausschließlich männliche Kinder betroffen sind. Aufgrund eingeschränkter Reproduktion wird die Mutation nur in seltenen Fällen durch betroffene Männer weitergegeben (Neufeld und Muenzer, 2001; Wraith et al., 2008). Die den Mukopolysaccharidosen zugrundeliegenden Mutationen sind meist klein, bei MPS II sind jedoch auch größere Deletionen oder Translokationen gefunden worden (Neufeld und Muenzer, 2001).

1.2 Natürlicher Krankheitsverlauf neuronopathischer MPS-Typen

Mukopolysaccharidosen sind progrediente Erkrankungen. Erste Auffälligkeiten zeigen sich mitunter bereits pränatal. Die Lebenserwartung ist zumeist auf das erste oder zweite Lebensjahrzehnt reduziert. Die phänotypische Variabilität der MPS ist groß und erschwert die Vorhersage individueller Krankheitsverläufe (Neufeld und Muenzer, 2001; Valstar *et al.*, 2008; Wraith *et al.*, 2008). Im Folgenden werden daher die klassischen Krankheitsverläufe neuronopathischer MPS-Typen beschrieben.

1.2.1 MPS I – Natürlicher Krankheitsverlauf

Entsprechend der phänotypischen Präsentation wird MPS I historisch als Morbus Hurler, Morbus Hurler-Scheie oder Morbus Scheie bezeichnet. Heute wird diese Nomenklatur mehr und mehr zugunsten der Einteilung in schwere (zuvor MPS I/H) und attenuierte (zuvor MPS I/SH, I/S) Verlaufsformen verlassen. Diese Einteilung ist präziser und stellt eine Erleichterung für therapeutische Entscheidungen dar (Muenzer, 2004).

Die Unterscheidung milder und schwerer Verlaufsformen wird nach der Schwere der kognitiven Dysfunktion getroffen. Diese ist bei Morbus Hurler gravierend, während von Morbus Hurler/Scheie und Morbus Scheie betroffene Kinder minimale oder keine kognitive Einschränkungen aufweisen (Muenzer *et al.*, 2009b).

MPS I – Morbus Hurler

Der Morbus Hurler (MPS IH) stellt mit etwa 60% die häufigste Variante von MPS I dar, und gilt entsprechend als klassisch für diesen MPS-Typ (Beck *et al.*, 2014; Neufeld und

Muenzer, 2001). Meist fallen betroffene Kinder bereits im ersten Lebensjahr durch anatomische Auffälligkeiten sowie eine erhöhte Infektneigung der Ohren und Atemwege auf (Cleary und Wraith, 1995; Muenzer *et al.*, 2009a). Frühzeitig zeigen sich Inguinal- und Umbilikalhernien, eine Vergrößerung der Gesichtszüge, Hornhauttrübung, Hepatomegalie, Herzklappenschäden und Gelenkkontrakturen. Die in Gesamtheit als Dysostosis multiplex bezeichneten muskuloskelettalen Auffälligkeiten beinhalten unter anderem Verbreiterungen und Verformungen des Schädels, vergrößerte Interdentalabstände, Kyphose durch anteriore Hypoplasie lumbaler Wirbel, sowie Wachstumsstörungen der Rippen-, Hüft-, Becken-, Röhren- und Fingerknochen. (Beck *et al.*, 2014; Neufeld und Muenzer, 2001). Schlafstörungen entstehen auf der Basis einer Schlafapnoe, welche durch Vergrößerungen der Zunge und Adenoide begünstigt wird (Beck *et al.*, 2014). Betroffene Kinder wachsen zunächst schnell, im Alter von sechs bis 18 Monaten stagniert das Körperwachstum jedoch zunehmend, sodass die Körpergröße zumeist auf maximal 110 cm limitiert ist (Neufeld und Muenzer, 2001).

Bei einem Großteil der Kinder mit Hurler Syndrom besteht bereits im Alter von ein bis zwei Jahren ein starker geistiger Entwicklungsrückstand (Beck *et al.*, 2014), welcher in einer Restriktion des geistigen Entwicklungsalters auf zwei bis vier Jahren mündet. Die geistige Entwicklung ist im Krankheitsverlauf zunehmend regredient (Neufeld und Muenzer, 2001).

Rekurrierende Mittelohrentzündungen führen in vielen Fällen zu starker Hörminderung und tragen neben der generellen Entwicklungsstörung zu einer ausgeprägten Sprachstörung bei (Colville und Bax, 1996; Neufeld und Muenzer, 2001). Hierdurch entstehende Kommunikationsprobleme werden nicht zuletzt durch eine frühe und progrediente Kornealtrübung und Retinadegeneration sowie eine vergrößerte Zunge verstärkt (Caruso *et al.*, 1986; Neufeld und Muenzer, 2001). Oft besteht ein Hydrozephalus mit intrakranialem Druckanstieg, dessen Ausmaß jedoch nicht unbedingt mit der Symptomintensität korreliert (Matheus *et al.*, 2004; Muenzer *et al.*, 2009a; Neufeld und Muenzer, 2001).

Die Erkrankung führt unbehandelt durch muskuloskelettale, kardiorespiratorische und zentralnervöse Komplikationen zum Tod im ersten Lebensjahrzehnt (Neufeld und Muenzer, 2001).

MPS I – Attenuierte Verlaufsformen

Der Morbus Scheie bezeichnet das milde Maximum der Symptomausprägung bei MPS I. Intermediäre Verläufe werden als Morbus Hurler/Scheie bezeichnet. Erste Symptome zeigen sich im Alter von fünf bis 13 (MPS IS) bzw. von drei bis sieben Jahren (MPS IH/S). Voranstehende Merkmale beinhalten Gelenkkontrakturen, faziale Dysmorphien, Dysostosis multiplex, Hernien, Hepatomegalie und kardiale Klappenschäden. Neurologische Symptome können sekundär durch Verdickung der Dura oder der Handwurzelknochen sowie durch Spondylolisthesis auftreten. Unbehandelt ist beim Morbus Hurler/Scheie die Lebenserwartung auf das zweite bis dritte Lebensjahrzehnt reduziert, während diese beim Morbus Scheie in der Regel nicht eingeschränkt ist (Beck *et al.*, 2014; Neufeld und Muenzer, 2001).

1.2.2 MPS II – Natürlicher Krankheitsverlauf

Auch MPS II zeigt ein sehr weites Spektrum der Symptomintensität, was zur Unterscheidung attenuierter und schwerer Verlaufsformen des Morbus Hunter führte. In der Differenzierung der Subtypen kommt dem Alter beim Auftreten erster Symptome, dem Vorhandensein von Verhaltensauffälligkeiten und dem Erreichen von Entwicklungsmeilensteinen besondere Bedeutung zu (Neufeld und Muenzer, 2001; Schwartz *et al.*, 2007). Während die milde Verlaufsform von MPS II meist ohne wesentliche neurologische Beteiligung verläuft, ist die neurologische Entwicklung von Kindern mit schwerem Verlauf zumeist extrem eingeschränkt (Neufeld und Muenzer, 2001; Schwartz *et al.*, 2007; Shapiro *et al.*, 2016b; Wraith *et al.*, 2008).

MPS II – Schwere Verlaufsformen

Etwa zwei Drittel der Kinder mit MPS II zeigen schwere Verlaufsformen, bei welchen die progressiven Ausbildung somatischer und neurologischer Symptome etwa im Alter von zwei bis vier Jahren beginnt (Neufeld und Muenzer, 2001; Schwartz *et al.*, 2007; Wraith *et al.*, 2008). Die somatischen Symptome sind mit denen des Morbus Hurler vergleichbar, wobei die allgemeine Progression der Symptome bei MPS II jedoch meist langsamer verläuft

(Neufeld und Muenzer, 2001). Betroffene Kinder werden im Verlauf meist körperlich schwerstbehindert (Wraith *et al.*, 2008). Die Gesichtszüge zeigen sich vergrößert, die Körpergröße ist meist unter anderem durch Skelettdeformitäten und Gelenkkontrakturen verringert (Neufeld und Muenzer, 2001; Young *et al.*, 1982).

Nach einer altersgemäßen Entwicklung im ersten Lebensjahr kommt es zu Entwicklungsverzögerungen. Auf einen Stillstand der Entwicklung mit drei bis fünf Jahren folgt ab dem sechsten bis achten Lebensjahr eine progrediente Regression (Schwartz *et al.*, 2007; Wraith *et al.*, 2008). Betroffene Kinder entwickeln schwerste Verhaltensauffälligkeiten wie Schlafstörungen, Hyperaktivität, Aggression, Wutausbrüche und Hyperoralität, welche neben Krampfanfällen und dem Ausbleiben primärer Stuhl- und Harnkontinenz als Zeichen der primären Neurodegeneration zu werten sind (Holt *et al.*, 2011a; Schwartz *et al.*, 2007). Daneben stehen sekundär neuropathologische Prozesse wie Zervikalstenose, Karpaltunnelsyndrom sowie inflammatorische Prozesse mit der Symptomatik in Verbindung (Holt *et al.*, 2011a; Parsons *et al.*, 1996). Herzklappenfehler, Myokardverdickung, Coronararterienverschluss und/oder pulmonale Hypertension prädisponieren betroffene Kinder für Atemwegserkrankungen oder Herzversagen, aufgrund derer die meisten Kinder im Alter von 10 bis 15 Jahren versterben (Jones *et al.*, 2009; Neufeld und Muenzer, 2001; Wraith *et al.*, 2008).

MPS II – Attenuierte Verlaufsformen

Attenuierte Verlaufsformen des Morbus Hunter zeigen eine vorwiegend somatische Beteiligung sowie einen verspäteten Krankheitsbeginn (Neufeld und Muenzer, 2001; Shapiro *et al.*, 2016b; Young *et al.*, 1982). Das somatische Erscheinungsbild kann prinzipiell dem schwerer Verläufe entsprechen, die Progression der Symptomatik verläuft jedoch deutlich langsamer (Neufeld und Muenzer, 2001). Die Diagnose wird im Mittel mit 14 Jahren gestellt (Schwartz *et al.*, 2007).

Kognitive Auffälligkeiten können sich in einer verringerten Aufmerksamkeitsspanne und Lernstörungen zeigen (Wraith *et al.*, 2008; Yund *et al.*, 2015). Zu Letzteren tragen auch Beeinträchtigungen der Hör- und Sehfähigkeit bei (Neufeld und Muenzer, 2001; Wraith *et*

al., 2008). Eine psychische Belastung betroffener Jugendlicher ist häufig anzutreffen und erklärt sich in Anbetracht der somatischen Krankheitssymptomatik (Young *et al.*, 1982).

Die Lebenserwartung der Betroffenen ist meist auf das zweite bis dritte Lebensjahrzehnt vermindert, kann jedoch bei sehr milden Verläufen auch unbeeinträchtigt sein (Schwartz *et al.*, 2007; Wraith *et al.*, 2008).

1.2.3 MPS III – Natürlicher Krankheitsverlauf

Auch der Morbus Sanfilippo zeigt phänotypische Variabilität, jedoch in geringerem Ausmaß als MPS I und -II. Die Einteilung der Subtypen beruht hier auf dem zugrundeliegenden Enzymdefekt (Neufeld und Muenzer, 2001). Auch wenn dem in Nordwest-Europa häufigsten Subtyp A oftmals ein schwererer Verlauf mit früherem Beginn der Symptomatik, schnellerer Progression und stärkerer Begrenzung der Lebenszeit zugeschrieben wird (Baehner *et al.*, 2005; Valstar *et al.*, 2008), verbieten sich verbindliche Verlaufsprognosen anhand des zugrundeliegenden Enzymdefektes oder Genotypanalysen (Ruijter *et al.*, 2008; van de Kamp *et al.*, 1981).

Der Morbus Sanfilippo wird von den übrigen MPS durch eine vorwiegend neurologische Symptomatik bei gleichzeitig geringer somatischer Beteiligung abgegrenzt (Cleary und Wraith, 1993; Neufeld und Muenzer, 2001; Valstar *et al.*, 2008). In den meisten Fällen zeichnet sich die Erkrankung durch einen dreiphasigen Verlauf aus:

1. Im Alter von zwei bis vier Jahren fallen betroffene Kinder nach einer zunächst unauffälligen Entwicklung durch Einschränkungen auf, welche vor allem die Sprachentwicklung betreffen (Bax und Colville, 1995; Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Valstar *et al.*, 2010). Das Hörvermögen ist oftmals stark eingeschränkt, gleichzeitig erschwert die mentale Einschränkung eine audiometrische Sicherung dieses Befundes (Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Neufeld und Muenzer, 2001; Valstar *et al.*, 2008). Die Patienten leiden zudem unter rezidivierenden Infektionen der oberen Atemwege und Mittelohren sowie Diarrhoen durch Beteiligung des autonomen Nervensystems (Cleary und Wraith, 1993; Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Neufeld und Muenzer, 2001; Valstar *et al.*, 2008).

2. Im Alter von drei bis fünf Jahren entwickeln sich schwere Verhaltensauffälligkeiten mit zunehmend häufigen und ausgeprägten Wutausbrüchen, Unruhe, Hyperaktivität und veringertem Aufmerksamkeitsspanne. Das Verhalten der Kinder wird als chaotisch, aggressiv, zerstörerisch und unvorhersehbar geschildert (Cleary und Wraith, 1993; Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Valstar *et al.*, 2008). Der lange Erhalt der Motorik resultiert in einer erschwerten Handhabbarkeit der Verhaltensauffälligkeiten (Buhrman *et al.*, 2014; Escolar *et al.*, 2017). In den meisten Fällen bestehen ausgeprägte Schlafstörungen, wodurch die Belastung der Eltern maßgeblich gesteigert wird. (Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Malcolm *et al.*, 2011). Im Verlauf können sich typische äußerliche Merkmale wie struppiges Haar, Hirsutismus, Hypertrichose und eine Vergrößerung der Gesichtszüge entwickeln (Buhrman *et al.*, 2014; Cleary und Wraith, 1993; Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Neufeld und Muenzer, 2001).

3. Um das zehnte Lebensjahr leitet sich die dritte und finale Phase der Erkrankung ein. Bedingt durch die progrediente Neurodegeneration wird das Verhalten der Kinder zunehmend ruhiger. Es kommt zu grobmotorischer Ungeschicklichkeit mit häufigen Stürzen, Spastiken und Kontrakturen. Meist sind betroffene Kinder bereits in den frühen Teenagerjahren rollstuhlpflichtig. Schluckbeschwerden und Speichelaspiration machen in vielen Fällen die Versorgung mit einer Magensonde sowie eine medikamentöse Speichelhemmung notwendig (Cleary und Wraith, 1993; Valstar *et al.*, 2008). Durch progressive Demenz werden die Kinder zunehmend apathisch und verlieren den Kontakt zur Umwelt (Neufeld und Muenzer, 2001; Valstar *et al.*, 2008). Im Verlauf entwickeln viele Patienten epileptische Anfälle zu meist generalisiert-tonisch-klonischer Art, welche sich mithilfe gängiger Anikonvulsiva wie Valproat, Carbamazepin oder Phenobarbital in der Regel gut kontrollieren lassen (Scarpa *et al.*, 2017a). Meist ist die Lebenszeit der Kinder durch Komplikationen von Atemwegsinfektionen auf die mittleren Teenagerjahre begrenzt (Cleary und Wraith, 1993; Valstar *et al.*, 2008).

1.3 Diagnose

Dem klinischen Verdacht auf eine MPS-Erkrankung wird auf laborchemischem Wege nachgegangen. Die Erstdiagnostik stützt sich dabei auf den Nachweis einer erhöhten GAG-Ausscheidung im Urin. Die hierbei verwendeten semiquantitativen, quantitativen und qualitativen Analysen können jedoch sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Ergebnisse erbringen (Filocamo *et al.*, 2018; Neufeld und Muenzer, 2001). In Verbindung mit der zu meist milden somatischen Symptomatik sowie der Notwendigkeit obiger Spezialuntersuchungen, die im normalen Klinikalltag nicht immer zur Verfügung stehen, resultieren hieraus Fehldiagnosen von Epilepsie, idiopathischer Entwicklungsverzögerung oder Autismus-Spektrum-Störungen (Malcolm *et al.*, 2011; Wijburg *et al.*, 2013; Zielonka *et al.*, 2017; Zielonka *et al.*, 2018). Die sich hieraus ergebende Verzögerung der Diagnosestellung ist fatal, da ein frühzeitiger Therapiebeginn von grundlegender Bedeutung für den Effekt potentieller spezifischer Therapieansätze auf den neurologischen Krankheitsverlauf sein kann (Scarpa *et al.*, 2017b; Zielonka *et al.*, 2017; Zielonka *et al.*, 2018). Die Tandem-Massenspektrometrie stellt aufgrund ihrer guten Sensitivität und Spezifität, der Möglichkeit der Testung auf verschiedene GAG sowie der Verwendbarkeit von Trockenblut als Untersuchungsprobe eine potentielle zukünftige Screeningmethode dar (Filocamo *et al.*, 2018).

Bei bestätigter GAG-Akkumulation im Urin folgen Enzym-Assays zum Nachweis einer verringerten Enzymfunktion in Leukozyten, Leukoblasten oder Fibroblasten (Filocamo *et al.*, 2018). Nachfolgend können Molekularanalysen zugrundeliegende genetische Mutationen aufzeigen. Dies ist für die genetische Beratung in Bezug auf die (Pränatal-)Diagnostik weiterer Familienmitglieder von Bedeutung (Filocamo *et al.*, 2018; Wraith *et al.*, 2008).

Die Seltenheit, die oft unspezifischen Symptome und die Individualität der klinischen Symptomausprägung erschweren die Einordnung des zugrundeliegenden Defektes, wodurch der Verdacht einer MPS-Erkrankung im klinischen Alltag oft nicht direkt besteht. Hier kommt der Gensequenzierung eine Schlüsselrolle zu. Unter Beachtung phänotypischer Parameter kann die Exomsequenzierung in diesen Fällen zur Diagnosestellung verhelfen. (Ziats *et al.*, 2019).

1.4 Therapie

Den Mukopolysaccharidosen liegt ein Enzymdefekt zugrunde, welcher eine Multisystemerkrankung bedingt. Während spezifische Therapieansätze zumeist auf den Ausgleich des Enzymmangels abzielen, dienen nicht-spezifische Therapieansätze der Behandlung der weitreichenden Krankheitsfolgen (Muenzer *et al.*, 2009a; Muenzer *et al.*, 2009b).

Spezifische Therapie

Spezifische Therapieansätze stützen sich auf die Prävention von Organ- und Gewebeschädigung durch Ersatz des defekten Enzyms (Neufeld und Muenzer, 2001). Eine Möglichkeit stellt dabei die regelmäßige intravenöse Enzymsubstitution (ERT) dar. Diese zeigt bei frühzeitigem Therapiebeginn weitreichend positiven Einfluss auf den *somatischen* Krankheitsverlauf bei MPS I und -II (Clarke *et al.*, 2009; Muenzer *et al.*, 2011). Durch die fehlende Passage substituierter Enzyme über die Blut-Hirn-Schranke ist die ERT jedoch nicht zur Prävention der *primären zentralnervösen Schädigung* geeignet (Begley *et al.*, 2008). Die direkte Infusion von Ersatzenzymen in den Liquor (intrathekaler Enzymersatz, IT-ERT) zeigte in Tierversuchen vielversprechende Ergebnisse. Die Implementation am Patienten ist jedoch aufgrund der kognitiven Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten problembehaftet und Gegenstand aktueller Studien (Ries, 2017; Scarpa *et al.*, 2017b). Eine weitere Möglichkeit zum Enzymersatz besteht in der Transplantation gesunder hämatopoetischer Stammzellen (HSCT). Der positive Einfluss auf den Krankheitsverlauf führte zur Implementation bei MPS I, setzt jedoch eine frühzeitige Diagnosestellung und geringe ZNS-schädigung voraus (de Ru *et al.*, 2011). Studienergebnisse bezüglich der Anwendbarkeit der HSCT bei MPS II und -III scheinen weniger erfolgsversprechend. Zudem wird der Einsatz der HSCT durch Komplikationen wie Graft-versus-Host Reaktionen, sowie die sich daraus ergebende Notwendigkeit der Immunsuppression eingeschränkt (Prasad und Kurtzberg, 2010). Ein zukunftsweisender Therapieansatz könnte in der in-vivo Genom-editierung liegen. Diese stützt sich auf den Transfer funktionaler Gene mittels Vektoren (Garbade *et al.*, 2020). In Tierversuchen konnten die positiven Auswirkungen auf somatische wie auch beha-

viorale Krankheitssymptome aufgezeigt werden. Letztere könnten in der lang anhaltenden Erhöhung des Enzymtiters begründet liegen, welche eine geringfügige aber wirkungsvolle Steigerung des Enzymübertrittes an der Blut-Hirn-Schranke bedingt (Laoharawee *et al.*, 2018; Meadows *et al.*, 2015; Ou *et al.*, 2019). Die Wirksamkeit der Genomeditierung wird durch individuelle immunologische Prozesse begrenzt (Ferla *et al.*, 2015). Im Tierversuch zeigte sich ein gutes Sicherheitsprofil der Behandlung, sodass die Genomeditierung im Rahmen aktueller Phase I Studien an MPS-Patienten geprüft wird (Laoharawee *et al.*, 2018; Meadows *et al.*, 2015; Ou *et al.*, 2019).

Weitere Ansätze zur Prävention primär neurologischer Krankheitsfolgen stützen sich auf eine Erleichterung der Passage substituierter Enzyme durch die Blut-Hirn-Schranke mittels Proteinfusion, auf die Reduktion anfallender GAG durch Hemmung deren Synthese (Substratreduktion) sowie auf eine Steigerung der Rest-Enzymaktivität durch Enzymstabilisierung mittels Chaperonen. Dem Großteil der von neuronopathischen MPS betroffenen Kindern kann aktuell keine spezifische Therapie angeboten werden (Ries, 2017; Scarpa *et al.*, 2017b).

Nicht-spezifische Therapie

Das breite Spektrum kardiovaskulärer, okulärer, muskuloskelettaler, pulmonaler, gastro-intestinaler, otorhinolaryngologischer sowie zahnmedizinischer Krankheitsfolgen verlangt vor allem bei MPS I und -II nach einem *multimodalen Behandlungskonzept* (Muenzer *et al.*, 2009b; Scarpa *et al.*, 2011; Wraith, 1995). So können beispielsweise bei Gelenkkontrakturen physiotherapeutische, orthopädisch-chirurgische und schmerzmedizinische Ansätze geboten sein (Muenzer *et al.*, 2009a). Respiratorische Probleme können chirurgische Verfahren wie Tonsillektomie, Adenotomie und Tracheostomie, sowie atmungserleichternde Maßnahmen oder die medikamentöse Therapie respiratorischer Komplikationen erfordern (Muhlebach *et al.*, 2011). In Bezug auf sekundär-neurologische Symptome kommen operative Eingriffe zur Dekompression des Wirbelkanals oder peripherer Nerven sowie das ventrikuloperitoneale Shunting zum Einsatz (Neufeld und Muenzer, 2001; Scarpa *et al.*, 2011).

In der Therapie von Verhaltensauffälligkeiten wie Schlafstörungen, Hyperaktivität oder Aggressivität müssen zunächst somatische Ursachen wie Hydrozephalus oder Schmerz-

stände abgeklärt werden (Cleary und Wraith, 1993; Robertson et al., 1998). Sind diese ausgeschlossen, kann den Verhaltensauffälligkeiten mit verschiedenen Ansätzen begegnet werden. Hierbei kommen Veränderungen der Rahmenbedingungen, operant-behaviorale Methoden, zahlreiche praktische Interventionen und auch medikamentöse Therapieansätze zur Anwendung. (Bax und Colville, 1995; Cleary und Wraith, 1993; Escolar et al., 2017; Fraser et al., 2005; Malcolm et al., 2011; Nidiffer und Kelly, 1983; Roberts et al., 2016). Der Einsatz medikamentöser Therapien muss jedoch sorgfältig gegen das Risiko häufig vorkommender Nebenwirkungen abgewogen werden (Escolar et al., 2017).

1.5 Verhaltensauffälligkeiten bei MPS

Nyhan (1972) prägte den Begriff des Verhaltens-Phänotyps („behavioral phenotype“). Nach diesem sind für Patienten mit einer bestimmten genetischen Erkrankung gewisse Verhaltensweisen so typisch, dass diese als *symptomatisch* für die Erkrankung angenommen werden können. Beispiele hierfür sind die zwanghafte Automutilation bei Patienten mit Lesch-Nyhan-Syndrom sowie die Esssucht bei Patienten mit Prader-Willi-Syndrom (Holland *et al.*, 2003; Nyhan, 1976). Auffällige Verhaltensweisen können dementsprechend als Indikator neurodegenerativer Prozesse genutzt werden. So konnten Holt et al. (2011a) zeigen, dass kognitive Entwicklungseinschränkungen, Schlafstörungen, Hyperaktivität, Verhaltensstörungen, krampfanfallsverdächtige Verhaltensweisen, Hyperoralität sowie das Ausbleiben primärer Harn- und Stuhlinkontinenz frühe Hinweise auf eine primäre zentralnervöse Schädigung bei MPS II sind. Im Folgenden wird näher auf bei MPS I, -II und -III häufig vorkommende Verhaltensauffälligkeiten eingegangen.

Schlafstörung

Schlafprobleme betreffen einen Großteil der neuronopathisch betroffenen Kinder mit MPS (I: 50%; II: 80%; III: 75-100%) und sind damit deutlich häufiger als bei gesunden Kindern oder Kindern mit anderweitiger geistiger Behinderung feststellbar (Bax und Colville, 1995; Beck *et al.*, 2014; Bharti *et al.*, 2013; Fraser *et al.*, 2005; Holt *et al.*, 2011a; Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Malcolm *et al.*, 2011). Bei MPS I treten Schlafstörungen als Folge

von Atemwegsverlegung und Schlafapnoe auf, während bei MPS III die primäre Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS) und eine gestörte zirkadiane Rhythmik in der Freisetzung des Schlafhormons Melatonin verantwortlich scheint. Bei MPS II wird beiden Prozessen eine Rolle in der Pathophysiologie der Schlafstörungen zugeschrieben (Bax und Colville, 1995; Canal *et al.*, 2010; Guerrero *et al.*, 2006; Holt *et al.*, 2011a; Leighton *et al.*, 2001). Bei MPS III konnten Veränderungen der Einschlafzeit, der Häufigkeit und Dauer nächtlichen Erwachens und damit verbundener Aktivitäten sowie ein verstärkter Tagschlaf nachgewiesen werden (Mahon *et al.*, 2014). Schlafstörungen zeigten sich in vorangegangenen Studien als eines der Symptome mit der höchsten Symptomintensität und der geringsten Handhabbarkeit (Bax und Colville, 1995; Fraser *et al.*, 2002; Malcolm *et al.*, 2011). Zudem werden die nächtlichen Schlafstörungen ursächlich in Verbindung mit Verhaltensauffälligkeiten des Kindes am Folgetag gebracht (Fraser *et al.*, 2005; Fraser *et al.*, 2002).

Hyperaktivität und Unruhe

Während Kindern mit MPS I ein eher ruhiges Temperament zugeschrieben wird (Neufeld und Muenzer, 2001), ist das Verhalten von Kindern mit MPS II und -III von Hyperaktivität und Rastlosigkeit geprägt (Holt *et al.*, 2011b; Malcolm *et al.*, 2011). In einer Studie von Kalkan Ucar *et al.* (2010) erfüllten alle untersuchten Kinder mit MPS III (n=12) die Kriterien der Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS). Die gesteigerte Aktivität scheint dabei aus dem gestörten geistigen Entwicklungsprozess bei zunächst unbeeinflusster Motorik zu resultieren und entspricht dem kognitiven Alter des Kindes (Buhrman *et al.*, 2014; Holt *et al.*, 2011a; Young und Harper, 1981). Bei MPS III bleiben motorische Fähigkeiten in der Regel besonders lange erhalten, wodurch die Handhabung der kindlichen Hyperaktivität deutlich erschwert wird (Buhrman *et al.*, 2014; Escolar *et al.*, 2017). Im Verlauf führt die progrediente Neurodegeneration zu einer zunehmenden Bewegungsunfähigkeit und geistigen Apathie der Kinder. Im Zuge dessen sind auch die Verhaltensauffälligkeiten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium rückläufig (Buhrman *et al.*, 2014; Cross *et al.*, 2014; Grant *et al.*, 2013; Young und Harper, 1981).

Aggression

Aggressives Verhalten zeigt sich häufig bei Kindern mit MPS II und -III, während von MPS I betroffene Kindern einen eher friedfertigen Charakter aufweisen (Buhrman *et al.*, 2014; Malcolm *et al.*, 2011; Neufeld und Muenzer, 2001; Young und Harper, 1981).

Aggressives Verhalten betroffener Kinder sollte differenziert betrachtet werden: So erklärt sich die Aggressionen teilweise durch die Frustration des Kindes über das Schwenden der eigenen Fähigkeiten (Holt *et al.*, 2011a). Weiterhin könnte aggressives Verhalten ein Kommunikationsmittel darstellen, dessen negative Aspekte das Kind aufgrund seiner geistigen Behinderung nicht überblicken kann (Malcolm *et al.*, 2011).

Sich wiederholende Verhaltensweisen

Repetitives Verhalten umfasst ein weites Symptomspektrum. Es stellt ein obligates Symptom der Autismus-Spektrum-Störungen dar, kann jedoch auch bei zahlreichen anderen Erkrankungen angetroffen werden (Bodfish *et al.*, 2000; Turner, 1999). Zu unterscheiden sind niedergradig und höhergradig repetitives Verhalten. Ersteres bezeichnet bewegungsbezogene Verhaltensweisen wie Dyskinesien, repetitive Manipulation von Objekten, stereotype Bewegungen und Tics. Höhergradiges repetitives Verhalten umfasst u. a. Interessensbeschränkung, ritualisierte Verhaltensweisen, Objektfixierungen, Zwänge, das Beharren auf Gleichheit und repetitive Sprachmuster (Lewis und Bodfish, 1998; Turner, 1999). Dieses höhergradig repetitive Verhalten kann auch in der Entwicklung gesunder Kinder, vorwiegend im Alter von zwei bis vier Jahren, vorkommen (Evans *et al.*, 1997).

Untersuchungen an von MPS III betroffenen Kindern mithilfe des ADOS (Autism-Diagnostic-Observation-Schedule) konnten (neben Hyperoralisationen) keine repetitiven Verhaltensweisen oder Interessensbeschränkungen im Sinne einer autistischen Definition nachweisen (Rumsey *et al.*, 2014; Shapiro *et al.*, 2016a). Jedoch wurde das Auftreten sich wiederholender Verhaltensweisen in Studien und Einzelfallberichten zu MPS beschrieben (Deshpande und Sathe, 2015; Malcolm *et al.*, 2011; Verhoeven *et al.*, 2010). Im persönlichen Gespräch des Autors mit betroffenen Eltern bestätigten diese die Neigung ihrer Kinder

zu sich wiederholenden Verhaltensweisen (wie z.B. das repetitive Betätigen von Lichtschaltern oder Öffnen und Schließen von Türen). Vor diesem Hintergrund scheinen sich wiederholende Verhaltensweisen bei MPS nicht abschließend untersucht worden zu sein.

1.6 Einfluss der MPS-Erkrankung auf die Familie

Der Einfluss lebenszeitbegrenzender Erkrankungen wie MPS auf betroffene Familien ist verheerend und erstreckt sich auf alle Lebensbereiche (Malcolm *et al.*, 2011). Die größte Belastung geht bei MPS III dabei – neben der schlechten Prognose der Erkrankung – von Verhaltensauffälligkeiten aus, deren Ausmaß mit mütterlichen Stress- und Depressionslevels korreliert (Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Malcolm *et al.*, 2011). Nicht zuletzt ist es die Unablässigkeit der Anforderungen durch die Erkrankung, welche betroffene Eltern in einen Zustand der körperlichen und mentalen Erschöpfung führt (Malcolm *et al.*, 2011).

Wie zuvor beschrieben, stellen Schlafstörungen ein häufiges Symptom bei MPS dar (Beck *et al.*, 2014; Fraser *et al.*, 2005; Leighton *et al.*, 2001). Die damit verbundene Schlaflosigkeit der Eltern erschwert die Bewältigung weiterer Verhaltensauffälligkeiten des Kindes am Folgetag (Cleary und Wraith, 1993; Malcolm *et al.*, 2011). In vielen Fällen sind Eltern gezwungen, die Kindesbetreuung Tag und Nacht in Schichten zu absolvieren. Dadurch schmälert sich die Zeit, welche Eltern zur Pflege der eigenen Beziehung zur Verfügung steht (Malcolm *et al.*, 2011). Die Auswirkungen der Erkrankung auf die elterliche Partnerbeziehung sind dabei durchaus unterschiedlich und können in der Trennung der Eltern, jedoch auch zu einer Festigung der Beziehung führen (Nidiffer und Kelly, 1983; Young und Harper, 1981).

Auch die gesunden Geschwister betroffener Kinder stehen unter dem Einfluss der Erkrankung. Einerseits besteht Sorge um das Wohlergehen des erkrankten Kindes sowie um die Belastung der Eltern, andererseits kommt es auch zu Neid auf die Aufmerksamkeit und Zuwendung, welche das erkrankte Kind erfährt (Malcolm *et al.*, 2011; Nidiffer und Kelly, 1983). Geschwister chronisch kranker Kinder entwickeln ein eher internalisierendes Verhalten, welches sich langfristig negativ auf deren psychisches Wohlbefinden auswirkt. Der negative Einfluss der Erkrankung auf das gesunde Geschwisterkind hängt dabei stark von dem

Ausmaß der elterlichen Aufmerksamkeit für das erkrankte Kind und damit verbundenen Schmälerung der Aufmerksamkeit für das Geschwisterkind Kind ab (Fleary und Heffer, 2013; Sharpe und Rossiter, 2002).

Die Unterstützung durch die Großfamilie sowie deren Inanspruchnahme ist maßgeblich durch die Qualität der Beziehungen bestimmt. So können gute Ausgangsbeziehungen Grundlage für eine verstärkte Unterstützung darstellen, vorbelastete Beziehungen jedoch auch unter der zusätzlichen Belastung durch die Erkrankung des Kindes weiteren Schaden nehmen (Malcolm *et al.*, 2011).

1.7 Forschungslücke und Forschungsleitfragen

Lehrprogramme wie das „Stepping-Stones Triple-P“ vermitteln Eltern geistig behinderter Kinder in Vorträgen, Beratungen und Praxisinterventionen Strategien zum verhaltensbezogenen Umgang mit Verhaltensproblemen (Sanders *et al.*, 2004). Jedoch bedürften diese für die Anwendbarkeit bei MPS einer Anpassung an deren besonderen Bedingungen (Escolar *et al.*, 2017; Grant *et al.*, 2013). Die Datenlage zur Effektivität spezifischer handlungsbezogener Maßnahmen gegen Verhaltensauffälligkeiten bei MPS ist karg (Cross und Hare, 2013; Roberts *et al.*, 2016). Zwar haben vorangegangene Studien über verhaltensbezogene Strategien bei MPS III berichtet, jedoch wurde deren Effektivität nur als Ganzes bewertet oder die bewerteten Maßnahmen oft nicht konkret angegeben (Cleary und Wraith, 1993; Colville *et al.*, 1996; Escolar *et al.*, 2017; Fraser *et al.*, 2005; Malcolm *et al.*, 2011; Nidiffer und Kelly, 1983).

Neben der praktischen Bewältigung von Verhaltensauffälligkeiten im Alltag sind betroffene Familien auch gefordert, die Kindeserkrankung als solches zu verarbeiten und den daraus resultierenden Belastungen für die Familie zu begegnen. Die Bedeutung von Krankheitsakzeptanz und Familienzusammenhalt für die Verarbeitung und Bewältigung von Kindeserkrankungen sind in vorangegangenen Untersuchungen betont worden (Grant *et al.*, 2013; Kandel und Merrick, 2007; Raina *et al.*, 2005).

Durch die Seltenheit der Erkrankung und den hierdurch eingeschränkten Erfahrungsschatz der Behandler sind betroffene Eltern gezwungen, eigene Bewältigungsstrategien für

den Umgang mit den besonderen Anforderungen durch MPS zu entwickeln. Sie erreichen diesbezüglich einen Expertenstatus, welcher von behandelnden Ärzten erkannt und genutzt werden sollte (Malcolm *et al.*, 2011). Diese Studie dient der Erfassung dieser elterlichen Erfahrungen und anwendungsbezogener Copingstrategien. Das Ziel ist hierbei, unerfahrenen Familien und Behandlern *konkrete Handlungsoptionen* für den Umgang mit Verhaltensauffälligkeiten und den Belastungen durch die Erkrankung anbieten zu können.

Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Forschungsleitfragen:

Forschungsleitfrage 1: Welche Verhaltensauffälligkeiten bei MPS sind relevant?

Forschungsleitfrage 2: Welche praktischen Strategien eignen sich im alltäglichen Umgang mit Verhaltensauffälligkeiten?

Forschungsleitfrage 3: Wie gut können Eltern die Kindeserkrankung akzeptieren und wie groß ist der Einfluss der Erkrankung auf innerfamiliäre Beziehungen?

Forschungsleitfrage 4: Welche Strategien eignen sich zur Krankheitsverarbeitung und zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen?

2 Material und Methode

Die Konzeption dieser Studie unterlag verschiedenen Herausforderungen. Die Seltenheit der zu untersuchenden Erkrankung, sowie das Ziel einer möglichst umfassenden Erhebung elterlicher Erfahrungen stellten besondere Anforderungen in Bezug auf Datenerhebung und -analyse. Der explorative Charakter der Studie forderte die de-novo Konzeption eines Fragebogens. Dieser sollte einen Vergleich der qualitativen Daten ermöglichen ohne dabei die Erhebung der elterlichen Erfahrungen zu verfälschen. Um diesem Ziel einer möglichst

realitätsnahen Erfassung elterlicher Erfahrung gerecht zu werden, wurden betroffene Eltern mit in die Fragebogenkonzeption einbezogen. Die beste Eignung schien demnach von einem semi-quantitativen Fragebogendesign auszugehen, welches die direkte Abfrage von Symptomen und Strategien durch offene Fragestellungen unter Zuhilfenahme von Beispielen als Orientierungshilfe ergänzt.

2.1 Inhalt des Fragebogens

Der Inhalt des Fragebogens gliederte sich in drei Abschnitte, welche im Folgenden genauer erläutert werden. Zusätzlich zu den Items enthielt jede Seite des Fragebogens ein Freifeld für Anmerkungen und Erläuterungen sowie auf der letzten Seite ein größeres Freifeld für Kommentare, Anregungen oder persönliche Schwerpunkte.

Abschnitt 1: Kindes- und Krankheitsbezogene Daten und Soziodemografie

Im ersten Abschnitt wurden kindes- und krankheitsbezogene Daten, sowie jene zur Soziodemografie erfasst. Hierzu wurden das Alter und Geschlecht des Kindes, der MPS-Typ und -Subtyp, das Alter zum Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome sowie zum Diagnosezeitpunkt, die Beschreibung erster Symptome, sowie aktuelle kindliche Entwicklungsverzögerungen und -rückschritte erhoben. Die Erfassung kindlicher Fähigkeiten in den Bereichen Motorik, Sprachfähigkeit und Nahrungsaufnahme wurde mittels dreistufiger Bewertungsskalen durchgeführt. Die soziodemografischen Daten der Familie schlossen folgende Aspekte mit ein: Ehestatus, Ausbildungsgrad und berufliche Stellung der Eltern, Anzahl der (Halb-) Geschwister und Kontakt zwischen den Geschwistern, Inanspruchnahme von Betreuungs- und Pflegediensten und deren Finanzierung durch die Kranken- oder Pflegekasse. Die elterliche Zufriedenheit mit der beruflichen und finanziellen Gesamtsituation der Familie, die Handhabbarkeit der finanziellen Zusatzbelastung durch die Erkrankung sowie die Bedeutung, welche Pflege- und Betreuungsdiensten beigemessen wird, wurden anhand von visuellen Analogskalen (VAS; Spannweite 0.00-5.00) erhoben.

Abschnitt 2: Verhaltensauffälligkeiten und praktisches Coping

Im zweiten Abschnitt des Fragebogens wurden kindliche Verhaltensauffälligkeiten sowie zugehörige elterliche Copingstrategien unter Verwendung von VAS (Spannweite 0.00-5.00) erfasst. Zu den Verhaltensauffälligkeiten wurden jeweils deren Frequenz sowie die Intensität der diesbezüglichen Belastung für die Eltern sowie für das erkrankte Kind erfragt. Vorgegebene Verhaltensauffälligkeiten beinhalteten dabei Schlafstörungen, Hyperaktivität, Aggressivität, sich wiederholende Verhaltensweisen, Unruhe, unpassende Gefühlsausbrüche und Apathie. Diese Verhaltensauffälligkeiten wurden in vorangegangenen Studien als auch im persönlichen Gespräch mit betroffenen Familien als häufige und intensive Symptome hervorgehoben (Cross und Hare, 2013; Malcolm *et al.*, 2011). Die direkte Abfrage dieser Symptome ermöglichte den Vergleich häufiger Verhaltensauffälligkeiten während drei zusätzliche Freifelder die Erfassung weiterer für die Familie bedeutsamer Symptome ermöglichten. Verhaltensauffälligkeiten wurden übersichtlich untereinander abgefragt, sodass die Studienteilnehmer die Häufigkeiten und Belastungsintensitäten der einzelnen Verhaltensauffälligkeiten intuitiv in Relation zueinander angeben konnten.

Auch in der Erfassung der angewendeten Copingstrategien kam das semi-strukturierte Fragebogendesign zum Tragen. Strategien gegen häufige Symptome (Schlafstörungen, Aggressivität, Hyperaktivität und sich wiederholenden Verhaltensweisen) wurden dabei direkt erfragt. Zur Orientierung wurden dabei zu jeder Verhaltensauffälligkeit beispielhafte Copingstrategien aufgeführt. Gleichzeitig wurden die Studienteilnehmer eingeladen, Copingstrategien gegen bis zu drei weitere Verhaltensauffälligkeiten anzugeben, welchen in den Augen der Eltern eine besondere Bedeutung zukommt.

Abschnitt 3: Psychosoziale Krankheitsaspekte und krankheitsbezogenes Coping

Der dritte Abschnitt des Fragebogens erfasste psychosoziale Aspekte der Erkrankung unter Verwendung der VAS (Spannweite 0.00-5.00). Neben der elterlichen Akzeptanz der Kindeserkrankung wurden Strategien zu deren Verarbeitung und deren jeweilige Wirksamkeit abgefragt. Zur Erfassung der Verarbeitungsstrategien wurden beispielhaft die Strategien

Sport, Ablenkung/Auszeiten durch Aktivitäten außerhalb der Familie, Austausch mit Freunden/Verwandten/Bekanntem, Psychotherapie und Homöopathie vorgegeben. Zusätzlich wurden vier Freifelder für die Angabe weiterer Bewältigungsstrategien bereitgestellt. Zudem wurde in diesem Abschnitt erfasst, welche Bedeutung einer Vernetzung mit anderen betroffenen Familien beigemessen wird.

Der Einfluss der Kindeserkrankung auf die elterliche Partnerbeziehung, die Beziehung zu weiteren (gesunden) Kindern sowie die Beziehung zur Großfamilie stützte sich auf die Verwendung zweiseitiger VAS (Spannweite -2.50 - +2.50). Bei der Erfassung alltäglicher Copingstrategien zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen wurden *Gemeinsame Ausflüge, Gegenseitige Unterstützung in der Pflege des erkrankten Kindes, Psychotherapie und Homöopathie* beispielhaft vorgegeben. Zudem wurden drei Freifelder für individuelle Strategien bereitgestellt. Den Abschluss des Fragebogens bildete eine Freitexterhebung von Ratschlägen an ‚neuerkrankte‘ Familien.

2.2 Datenerhebung

Das Forschungsvorhaben wurde vorab von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Heidelberg genehmigt (Zeichen S002/2017) sowie online zur Registrierung in der Datenbank clinicaltrials.gov angemeldet (Registrierungsnummer: NCT03161171).

In Kooperation mit der deutschen Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. (MPS e.V.) erfolgte der Versand der Fragebögen an die Eltern aller bei der MPS e.V. registrierten Kinder mit MPS I, -II oder -III und bekannter Entwicklungsverzögerung oder -regression (MPS I: n=31; MPS II: n=53; MPS III: n=184). Von diesen insgesamt n=268 versendeten Fragebögen wurden 37 ausgefüllt und mit beiliegender unterschriebener Einverständniserklärung zur Studienteilnahme an die Forschungsgruppe zurückgesendet. Somit ergab sich eine Rücklaufquote von 13.8% (MPS I: $8/31 = 25.8\%$; MPS II: $9/53 = 17.0\%$; MPS III: $20/184 = 10.9\%$).

Drei Fragebögen mussten aus der Datenanalyse ausgeschlossen werden, da sie den Inklusionskriterien der Studie widersprachen (MPS-Typ I, -II oder -III; Registrierung bei der deutschen MPS e.V.; Minderjährigkeit; vorhandene Entwicklungsverzögerung oder

-regression; unterschriebene Einverständniserklärung). Zwei dieser Fragebögen berichteten über volljährige Patienten mit MPS II bzw. MPS III, in einem weiteren Fragebogen wurde über ein Mädchen mit MPS III berichtet, dessen Erkrankung im Rahmen des Geschwister-screenings nach Diagnosestellung bei ihrem älteren Bruder nachgewiesen wurde. Das Mädchen selbst zeigte noch keinerlei Krankheitssymptome und wurde daher bei fehlender Entwicklungsverzögerung/-regression aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

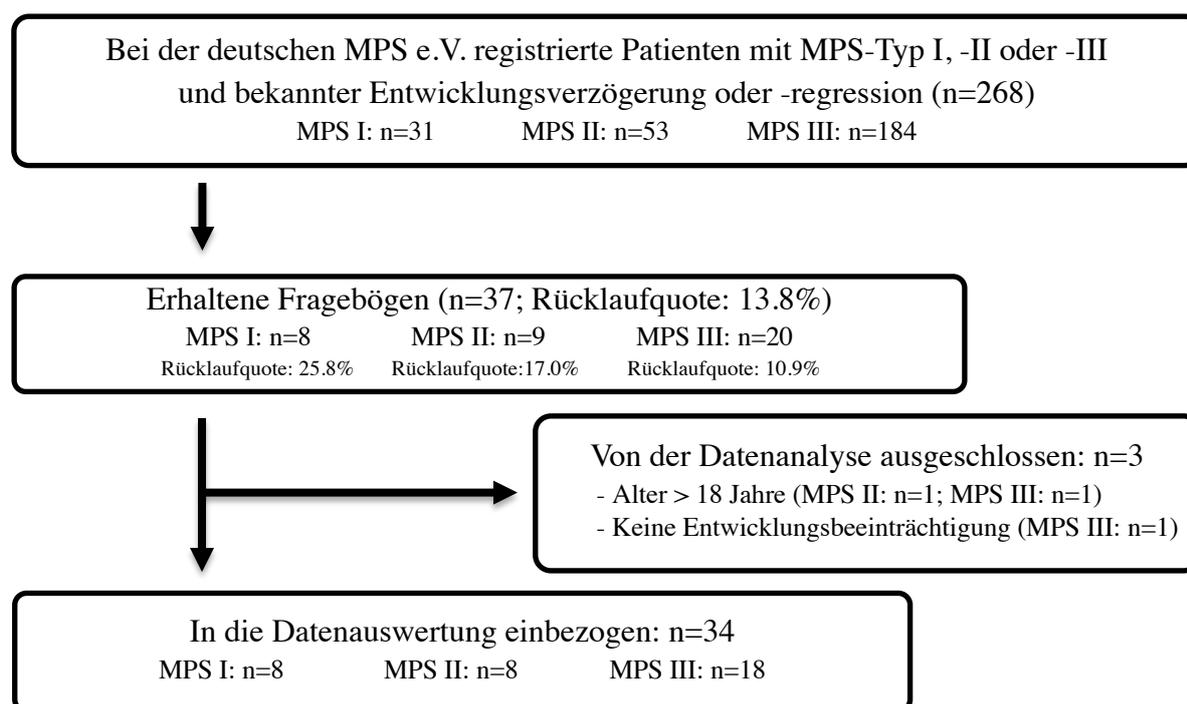


Abbildung 1. Flussdiagramm über das Erreichen der Stichprobengröße

Entsprechend der Inklusionskriterien konnten n=34 Fälle in die Auswertung der Studie aufgenommen werden (siehe Abbildung 1).

Die neurologische Beteiligung stellt ein Kernkriterium in der Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei MPS I und -II dar (Muenzer *et al.*, 2009b; Schwartz *et al.*, 2007). Durch die Vorauswahl entwicklungsverzögerter oder -rückschrittiger Kinder gemäß der Inklusionskriterien der vorliegenden Studie, wurde ein Fokus auf schwerere Krankheitsverläufe gelegt. Von 8 Fällen mit MPS I fand sich neben 7 Kindern mit berichtetem Subtyp IH (Hurler, schwere Verlaufsform), auch ein Kind mit berichtetem Subtyp IS (Scheie, attenuierte Verlaufsform).

Von 8 Fragebögen zu MPS II (Hunter) berichteten 5 Fragebögen über eine schwere Verlaufsform, daneben fand sich ein Fragebogen zu einem Kind mit milder Verlaufsform, während in zwei Fragebögen keine Angabe zur Verlaufsform gemacht werden konnte. Da auch in diesen Fragebögen jeweils Entwicklungsverzögerungen oder -rückschritte angegeben wurden, sind betreffende Fälle entsprechend der Inklusionskriterien in die Datenerhebung eingeschlossen worden.

Achtzehn Fälle von MPS III (Sanfilippo) teilten sich auf in 11 Fälle von MPS IIIA sowie 7 Fälle von MPS IIIB, während Fälle von MPS IIIC oder -IIID in der Stichprobe nicht vorlagen. Unter den Fällen zu MPS IIIA befand sich ein Geschwisterpaar. Familienbezogene Angaben wurden hier nur einfach berücksichtigt, um einer Verzerrung der Daten entgegenzuwirken. Ein Kind hatte in der Vorgeschichte MPS-spezifische Therapien erhalten. Dem Wunsch der Mutter um Geheimhaltung der empfangenen Therapiemaßnahmen wurde entsprochen.

Fragebögen wurden von der Mutter (n=28; 84.4%), von Mutter und Vater gemeinsam (n=3; 9.1%), vom Vater, von der Großmutter oder von der Schwester (je n=1; 3.0%) des betroffenen Kindes ausgefüllt. Unter den Wohnorten der teilnehmenden Familien sind alle deutschen Postleitzonen vertreten.

2.3 Datenanalyse

Die meisten untersuchten Konstrukte wurden unter Verwendung von VAS abgefragt. Zur Interpretation der VAS-Werte wurde deren Spannweite in drei Bereiche aufsteigender Intensität unterteilt (0.00-1.66, 1.67-3.33 und 3.34-5.00).

Zum Zweck des Vergleichs des Gesundheitszustandes der Kinder wurde ein Abilityscore entwickelt, welcher das Erkrankungsstadium grob abbildet. Hierzu wurden den Angaben zu Mobilität, Nahrungsaufnahme und Sprachfähigkeit des Kindes Punktwerte zugeordnet und diese summiert, wobei die Kategorien gleich gewichtet wurden. Es ergab sich ein Score mit Spannweite 0 (stark eingeschränkt) bis 6 (wenig eingeschränkt). Die erreichten Punktwerte der MPS-Typen sind in Tabelle 2 aufzeigt, nähere Angaben zu der Kalkulation

des Abilityscores sowie dem Vergleich der (Sub-)Scores der MPS-Typen finden sich im Anhang (Tabelle A1).

Vor dem Hintergrund der Seltenheit der untersuchten Erkrankungen sowie des explorativen Fragebogendesigns unter Verwendung offener Fragestellungen, fokussiert sich die Studie auf die deskriptiv-statistische Auswertung der Daten. Inferenzstatistische Auswertungen beinhalteten Gruppenvergleiche und Korrelationsanalysen. Hierbei wurde ein Konfidenzintervall von 95% angesetzt. Gruppenvergleiche nominaler Daten stützten sich auf χ^2 -Testungen (χ^2 -Wert), während ordinale Daten mittels Rangsummentestungen bewertet wurden. Hierbei kam der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest (W-Wert) bei abhängigen Variablen zum Einsatz. Für unabhängige Variablen wurden der Mann-Whitney-U-Test (2 Gruppen; U-Wert) sowie der Kruskal-Wallis-Test (3 Gruppen; H-Wert) verwendet. Korrelationsanalysen stützen sich auf den Spearman-Rangkorrelationstest (r_s -Wert). Mittelwerte werden durch „M“, die Anzahl jeweiliger Fälle durch „n“ bezeichnet, die Standardabweichung wird als „SD“ angegeben. Veränderungen der Grundgesamtheit werden an gegebener Stelle aufgezeigt, weshalb von einer Imputation fehlender Daten abgesehen wurde. Ausreißeranalysen stützten sich auf die Bewertung mittels Scatterplots. Aus mathematischen Gründen ergibt sich bei multipler Testung derselben Stichprobe eine Häufung falsch-positiver Ergebnisse (Fehler 1. Art), welcher im Rahmen confirmatorischer Studien mittels Bonferroni-Korrektur der Daten entgegengewirkt werden sollte. Diese bringt jedoch eine Häufung falsch-negativer Ergebnisse (Fehler 2. Art), also eine mögliche Verschleierung bestehender Effekte mit sich. Angesichts des explorativen Charakters der Studie ist eine Bonferroni-Korrektur der Daten daher nicht zielführend und wurde im Konsensus mit einem statistischen Experten abgelehnt (Armstrong, 2014; Perneger, 1998; Rothman, 1990). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die statistische Möglichkeit falsch-positiver Ergebnisse toleriert wurde, um mögliche Effekte innerhalb der Daten nicht zu übersehen.

2.4 Erhebung und Auswertung der Forschungsleitfragen

Forschungsleitfrage 1. Relevante Verhaltensauffälligkeiten: Frequenz und Belastungen

Die Beurteilung der Relevanz von Symptomen stützt sich auf die berichtete Symptomfrequenz sowie die symptombezogene Eltern- und geschätzte Kindesbelastung (Collins *et al.*, 2002). Die durchschnittlichen Symptomfrequenzen wurden in Bezug auf die gesamte Stichprobe bewertet. Dagegen wurden in die Darstellung der durchschnittlichen Belastungen durch ein Symptom nur jene Fälle eingeschlossen, welche von dem jeweiligen Symptom betroffen waren (dieses also in mindestens mittelgradiger Frequenz berichteten). Korrelations- und Vergleichsberechnungen schlossen stets alle Fälle ein.

Forschungsleitfrage 2. Copingmaßnahmen gegen Verhaltensauffälligkeiten: Nutzung und Effektivität

Praktische Copingmaßnahmen wurden offen erhoben, wodurch eine Vielzahl unterschiedlicher Angaben generiert wurde. Zur Operationalisierung der Daten wurden angegebene Maßnahmen mithilfe dreier betroffener Mütter nachträglich wie folgt kategorisiert:

- *Ablenkung/Beschäftigung*: Maßnahmen, welche das unerwünschte Verhalten durch Ablenkung auf eine andere Tätigkeit vermindern sollen.
- *Entspannung/Sicherheit*: Maßnahmen, welche dem Kind ein Gefühl von Entspannung und Sicherheit geben sollen, um so das unerwünschte Verhalten zu vermindern.
- *Rahmenbedingungen*: Maßnahmen, welche die Rahmenbedingungen der Situation so verändern sollen, dass das unerwünschte Verhalten gemindert wird.
- *Operante Verfahren*: Maßnahmen, welche über positive oder negative Verstärkung einen Lerneffekt bei dem Kind auslösen sollen und so das unerwünschte Verhalten mindern.
- *Professionelle Therapeutische Interventionen*: Therapeutische Interventionen wie Musiktherapie oder Reittherapie zur Minderung des unerwünschten Verhaltens.
- *Atmungserleichterung*: Maßnahmen, welche das Verhalten mittels Atmungserleichterung mindern sollen (nur zu Schlafstörungen berichtet).

- *Medikamentöse Therapie*: Medikamente, welche zur Minderung des unerwünschten Verhaltens beitragen sollen.

Für einen Vergleich mit *Medikamentöse Therapie* wurden alle Maßnahmen, welche nicht dieser Kategorie zugerechnet wurden, unter *Nichtmedikamentöse Therapie* subsumiert. Angesichts der Vielzahl der Angaben werden im Folgenden nur diejenigen Maßnahmen berichtet, welche aufgrund ihrer Häufigkeit (Angabe in $\geq 50\%$ betreffender Fälle) oder ihrer hohen Effektivität (Effektivität ≥ 3.34 und Angabe in $\geq 33.3\%$ betreffender Fälle) hervortraten. Alle angegebenen Copingmaßnahmen sowie deren Kategorisierung sind im Anhang (Tabelle A3) aufgeführt. Um im Ergebnisteil dieses Manuskriptes unter den Punkten 2.1 (Abschnitt 3), 3.3 sowie 3.5 die Unterscheidung berichteter „konkreter Copingstrategien“ von *nachträglich zugeordneten Kategorien* zu erleichtern wurden hier Anführungsstriche bzw. Kursivschrift verwendet. Gleichermaßen weist die Kursivschrift unter Punkt 3.5 die *Kategorisierung der Ratschläge für ‚neuerkrankte‘ Familien* aus. In allen anderen Abschnitten des Manuskriptes dient die Kursivschrift der Hervorhebung relevanter Begriffe.

Ein Vergleich angegebener Maßnahmen in Form einer finanziellen und zeitlichen Kosten/Nutzen-Analyse war laut Studienprotokoll vorgesehen, stellte sich jedoch aufgrund der Vielfältigkeit der Daten als nicht zielführend heraus.

Forschungsleitfrage 3. Elterliche Krankheitsakzeptanz und Einfluss der Kindeserkrankung auf innerfamiliäre Beziehungen

Die Akzeptanz der Kindeserkrankung zum Zeitpunkt der Erhebung sowie der subjektive Einfluss der Kindeserkrankung auf die Beziehung zum Partner, zu gesunden Geschwisterkindern sowie zur Großfamilie wurden auf Unterschiede zwischen den MPS-Typen geprüft. Zudem wurde ein Zusammenhang mit krankheitsbezogenen und soziodemografischen Aspekten untersucht.

Forschungsleitfrage 4. Copingstrategien zur Verarbeitung der Kindeserkrankung und zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen

Die Analyse der Nutzung vorgegebener und frei erhobener Copingstrategien beinhaltete den Vergleich deren angegebener Effektivität. Zudem wurden die in der Freitexterhebung angegebenen Ratschläge für ‚neuerkrankte‘ Familien inhaltlich ausgewertet und kategorisiert.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die erhobenen Daten stichprobenübergreifend dargestellt. Unterschiede zwischen den MPS-Typen werden an gegebener Stelle aufgezeigt. Eine Erläuterung der angegebenen Parameter findet sich unter Punkt 2.3 (Datenanalyse) sowie im Abkürzungsverzeichnis.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt umfasste die Stichprobe je 8 Kinder (23.5%) mit MPS I (MPS IH: n=7, MPS IS: n=1) oder MPS II (schwere (n=5); unbekannte (n=2); leichte Verlaufsform (n=1)), sowie 18 Kinder (52.9%) mit MPS III (MPS IIIA: n=11; MPS IIIB: n=7) im Alter von 2.3 bis 17.5 Jahren. Die Stichprobe bildet somit die relative Häufigkeitsverteilung der neuronopathischen MPS-Typen in Deutschland ab (Baehner *et al.*, 2005). Kindes- und Erkrankungsbezogene Angaben sind stichprobenübergreifend sowie für die einzelnen MPS-Typen in Tabelle 2 dargestellt. Der Abilityscore zeigte sich bei MPS I am größten und bei MPS III am geringsten, was einer umfassenderen Fähigkeitseinschränkung der Kinder mit MPS III entspricht. Die Signifikanz dieser Unterschiede ($H=7.45$; $p=.024$) konnte anhand von Post-hoc-Testungen auf Ungleichheit der MPS-Typen I und -III, zurückgeführt werden ($U=22.50$, $p=.007$). Hierbei schien der größte Einfluss von der stärkeren Beeinträchtigung der Sprachfähigkeit bei MPS III auszugehen ($H=11.35$, $p=.003$ – Post-hoc: I vs. III: $U=16.50$, $p=.001$).

Zudem konnte über die Gesamtheit der Stichprobe hinweg eine signifikant negative Korrelation des Abilityscore mit dem Alter des Kindes gefunden werden ($r_s = -.40$, $p = .020$). Diese repräsentiert den progredient degenerativen Charakter der Erkrankung. Detaillierte Informationen zum Abilityscore und Subscores sind in Tabelle 2 sowie dem Anhang (Tabelle A1) aufgeführt.

Tabelle 2. Stichprobenbeschreibung (Kindes- und krankheitsbezogene Daten)

		MPS-I		MPS-II		MPS-III		Gesamt	
		(n=8)		(n=8)		(n=18)		(n=34)	
		<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
		<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
Alter		8.2	4.0	6.8	4.5	9.8	4.1	8.7	4.2
Geschlecht	w	6	(75.0)	0	(0.0)	10	(55.6)	16	(47.1)
	m	2	(25.0)	8	(100)	8	(44.4)	18	(52.9)
Alter bei Erstsymptomatik (J)		0.5	0.4	0.9	0.6	2.0	2.1	1.4	1.7
Alter bei Diagnosestellung (J)		1.8	2.0	2.2	0.9	4.5	2.4	3.3	2.3
Entwicklungsverzögerung		8	(100)	8	(100)	18	(100)	34	(100)
Entwicklungsregression		4	(50.0)	4	(50.0)	15	(83.3)	23	(67.6)
Abiliy-Score		5.4	0.5	4.5	2.1	3.4	1.9	4.2	1.9
Bewegung		1.5	0.5	1.6	0.7	1.2	0.9	1.4	0.8
Sprache		1.9	0.4	1.3	0.9	0.7	0.8	1.1	0.9
Nahrungsaufnahme		2.0	0.0	1.6	0.7	1.6	0.6	1.7	0.6

Die Kinder hatten im Mittel 1.2 (SD=1.4) Geschwister, zu welchen in 86.4% (n=19) ein regelmäßiger Kontakt angegeben wurde. Bei zwei der untersuchten Kinder handelt es sich um Geschwister. In 72.2% (n=24) der Familien wurde angegeben, dass die Eltern in Bezie-

lung lebten. Eltern gaben an, externe Unterstützung in der Betreuung (n=19, 57.6%) und Pflege (n=7, 21.2%) zu erhalten.

Die Inanspruchnahme einer Betreuungshilfe wurde bei MPS III (n=14, 82.3%) häufiger berichtet als bei MPS II (n=4, 50%) und MPS I (n=1, 12.5%). Diese Unterschiede zeigten sich signifikant für MPS III versus MPS I ($\chi^2=11.06$, $p=.002$). Die Zufriedenheit mit der aktuellen beruflichen (n=33, M=2.6, SD=1.1) und finanziellen (n=33, M=2.7, SD=1.2) Situation der Familie sowie die Handhabbarkeit der finanziellen Zusatzbelastung durch die Erkrankung (n=33, M=2.9, SD=1.2) wurden jeweils als mittelgradig bewertet und unterschieden sich nur geringfügig zwischen den MPS-Typen.

3.2 Forschungsleitfrage 1. Verhaltensauffälligkeiten: Frequenz und Belastungen

Insgesamt zeigten sich Schlafstörungen, Hyperaktivität und Unruhe aufgrund ihrer berichteten Frequenz und Elternbelastung als relevante Symptome. Schlafstörungen waren zudem mit der höchsten berichteten Kindesbelastung verbunden. Weiterhin schienen Aggression und Hyperoralität, also die pathologische Neigung des Kindes, sich Gegenstände in den Mund zu stecken, vor dem Hintergrund hoher berichteter Elternbelastung bedeutsam zu sein. Sich wiederholende Verhaltensweisen, unpassende Gefühlsausbrüche und Apathie schienen anhand deren als gering bis moderat bewerteten Frequenz und Elternbelastung vergleichsweise weniger wichtig. Berichtete Elternbelastungen überstiegen die geschätzten Kindesbelastungen in allen Symptomen. Entsprechend der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtestung unterschieden sich die berichtete elterliche und geschätzte kindliche Belastung signifikant in allen Symptomen bis auf Schlafstörungen. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die berichteten Symptomfrequenzen. In die hier grafisch dargestellte Belastung für Eltern und Kinder sind nur diejenigen Fälle einbezogen, welche das jeweilige Symptom auch (in mindestens mittlerer Frequenz) berichteten. Insgesamt wurde für Schlafstörungen eine mittlere Symptomfrequenz angegeben (n=34, M=2.2, SD=2.0). Schlafstörungen waren das Symptom mit der höchsten berichteten Eltern- und Kindesbelastung unter allen direkt abgefragten Symptomen.

Für Hyperaktivität wurde im Mittel eine moderate Symptomfrequenz (n=34, M=2.1, SD=2.0), sowie Eltern- und Kindesbelastung berichtet. Unruhe wurde mit der durchschnittlich höchsten Symptomfrequenz bewertet (n=34, M=2.4, SD=1.9) und war mit hoher Eltern- und moderater Kindesbelastung verbunden. Trotz der niedrigen berichteten Symptomfrequenz aggressiven Verhaltens (n=31, M=1.2, SD=1.4) wurde die damit verbundene Elternbelastung als hoch, die Kindesbelastung als mittelgradig eingestuft. Obwohl Hyperoralität nicht direkt abgefragt wurde, fanden sich Angaben hierzu in n=7/34 Fragebögen (20.6%), wobei die Symptomfrequenz (n=7, M=4.9, SD=0.3) als hoch eingestuft wurde.

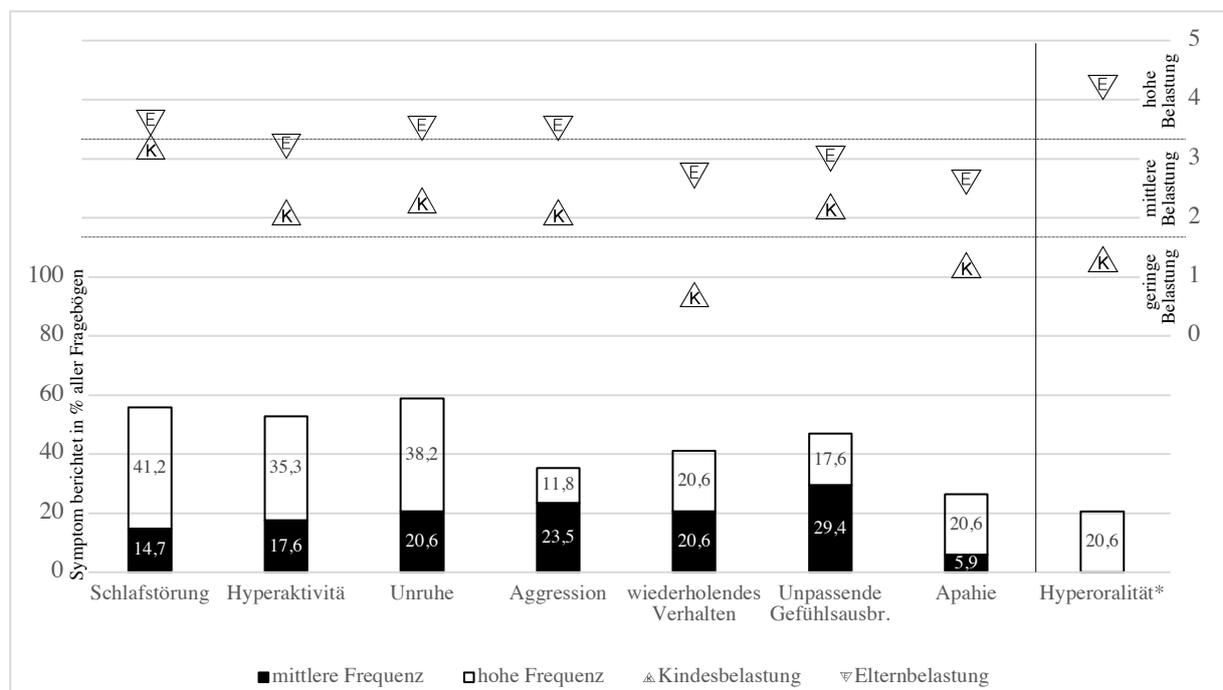


Abbildung 2. Symptomfrequenzen sowie Eltern- und Kindesbelastung (stichprobenübergreifend) Symptomfrequenz in % aller Fragebögen (n=34); laut Elternbericht anhand VAS mit Spannweite 0.0 (selten) bis 5.0 (sehr oft); Mittlere Frequenz: VAS=1.66-3.33 Punkte; hohe Frequenz: VAS= 3.34-5.00 Punkte. Mittlere Eltern- (E) und Kindesbelastung (K): beinhaltet nur jene Fälle, welche von dem jeweiligen Symptom (in mindestens mittlerer Symptomfrequenz) betroffen sind

Hyperoralität war mit einer hohen Elternbelastung bei geringer Kindesbelastung verbunden. Für sich wiederholende Verhaltensweisen wurde insgesamt eine niedrige Frequenz angegeben (n=34, M=1.6, SD=1.9) wobei Kinder mit MPS I nicht betroffen waren. Die Elternbelastung durch dieses Verhalten wurde als mittelgradig eingeschätzt, die Kindesbelastung als gering. In 14 Fragebögen fanden sich Beschreibungen sich wiederholender Verhaltenswei-

sen, unter anderem als das repetitive Betätigen von Lichtschaltern, das Öffnen und Schließen von Türen, Fenstern, Jalousien, Kühlschränken und Klodeckeln, sowie das Werfen von Objekten und Aktivieren von Wasserhähnen oder Toilettenspülungen. Unpassende Gefühlsausbrüche wurden insgesamt mit einer mittelgradigen Frequenz ($n=34$, $M=1.7$, $SD=1.8$) sowie diesbezüglichen Eltern- und Kindesbelastung bewertet. In drei Fragebögen wurde das Symptom als Jammern oder Schreien beschrieben. Apathie wurde insgesamt mit geringer Frequenz ($n=31$, $M=1.3$, $SD=1.9$) und Kindesbelastung angegeben, die diesbezügliche Elternbelastung wurde als mittelgradig bewertet. Korrelationen der berichteten Apathie mit dem Kindesalter ($r_s=.01$, $p=.951$) oder Abilityscore ($r_s=-.258$, $p=.161$) waren nicht signifikant.

Symptomfrequenzen wurden in Fällen von MPS I generell als geringer eingestuft als in den anderen untersuchten MPS-Typen. Signifikant zeigten sich diese Unterschiede in Bezug auf Hyperaktivität ($H=7.57$, $p=.023$), Unruhe ($H=10.45$, $p=.005$) und sich wiederholende Verhaltensweisen ($H=8.89$, $p=.012$). Post-Hoc-Analysen führten diese Signifikanz auf Unterschiede von MPS I versus -II bezüglich Hyperaktivität ($U=6.0$, $p=.004$), Unruhe ($U=9.0$, $p=.014$) und sich wiederholende Verhaltensweisen ($U=11.5$, $p=.023$) sowie von MPS I versus -III in Bezug auf Unruhe ($U=16.0$, $p=.001$) und sich wiederholende Verhaltensweisen ($U=21.0$, $p=.002$) zurück.

Bei MPS I wurden Schlafstörungen ($n=8$, $M=1.4$, $SD=2.0$) und Aggression ($n=8$, $M=1.0$, $SD=1.4$) als einzige Symptome mehrfach in mindestens mittelgradiger Frequenz berichtet. Die Elternbelastung wurde in diesen Fällen (je $n=3$) als moderat berichtet und unterschritt die jeweilige geschätzte Kindesbelastung (Schlafstörung: $M=2.6$, $SD=2.2$ vs. $M=3.2$, $SD=0.9$ und Aggression: $M=3.0$, $SD=2.5$ vs. $M=3.2$, $SD=1.0$). Unter den untersuchten MPS-Typen wurde für MPS II die höchste Symptomfrequenz für Hyperaktivität ($n=8$, $M=3.5$, $SD=1.7$), Aggression ($n=7$, $M=1.7$, $SD=1.7$), sich wiederholende Verhaltensweisen ($n=8$, $M=2.1$, $SD=2.0$), unpassende Gefühlsausbrüche ($n=8$, $M=2.1$, $SD=2.3$) und Hyperoralität ($n=3$, $M=5.0$, $SD=0.0$) berichtet. Eine hohe Elternbelastung bei MPS II wurde für Schlafstörungen ($n=5$, $M=3.8$, $SD=0.9$), Aggression ($n=4$, $M=3.9$, $SD=1.1$) und Hyperoralität ($n=3$, $M=5.0$, $SD=1.5$) angegeben.

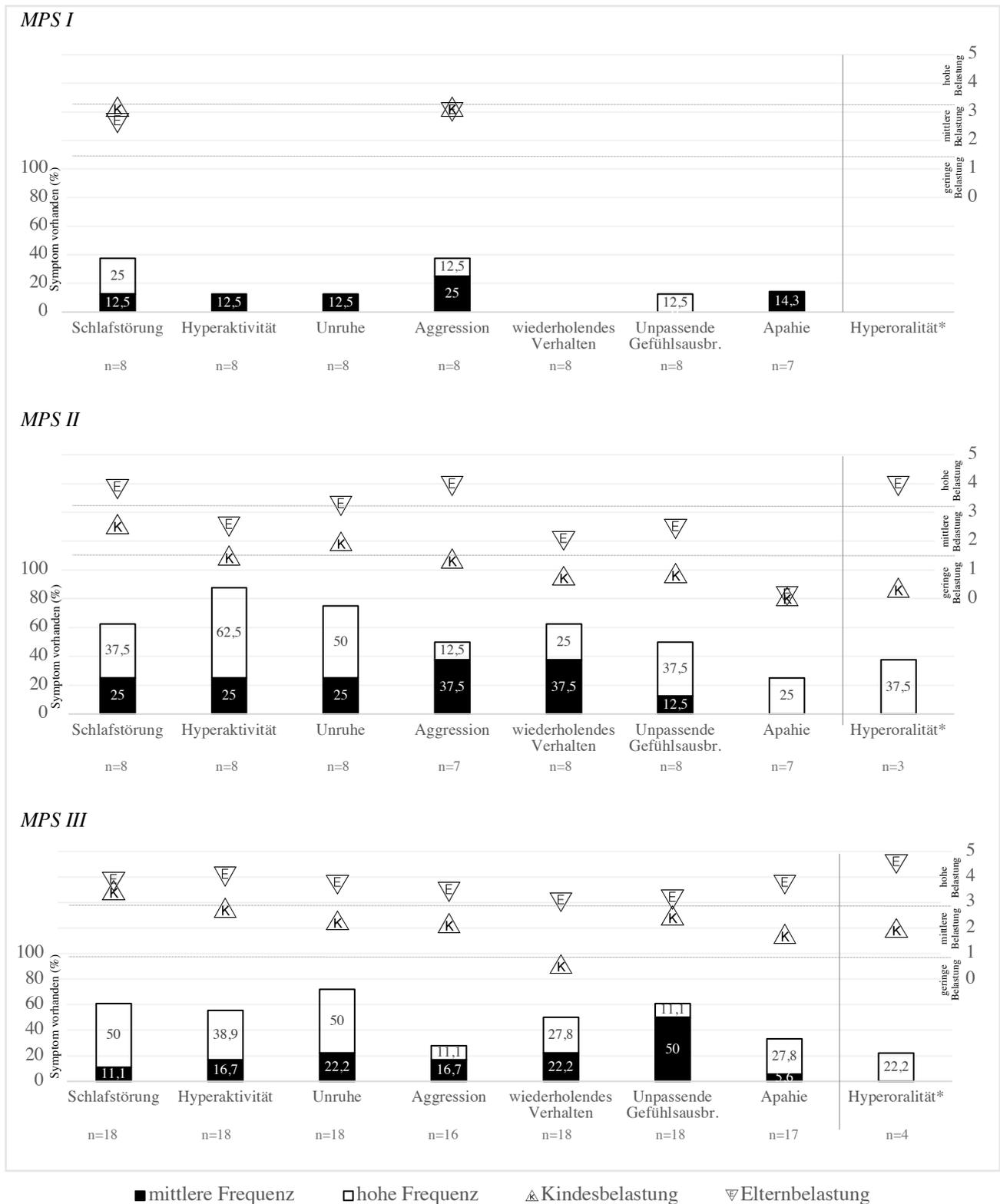


Abbildung 3. Symptomfrequenzen sowie Eltern- und Kindesbelastung – nach MPS-Typ
 Symptomfrequenz in % aller Fragebögen (MPS I, -II: je n=8; MPS III: n=18); laut Elternbericht anhand VAS mit
 Spannweite 0.0 (selten) bis 5.0 (sehr oft)
 Mittlere Frequenz: VAS=1.66-3.33 Punkte; hohe Frequenz: VAS=3.34-5.00 Punkte.
 Mittlere Eltern- (E) und Kindesbelastung (K): beinhaltet nur jene Fälle, welche von dem jeweiligen Symptom (in
 mindestens mittlerer Symptomfrequenz) betroffen sind
 * Hyperoralität wurde nicht explizit abgefragt, ein Vergleich zu anderen Symptomen ist nur vorbehaltlich möglich.

MPS III wurde unter den untersuchten MPS-Typen mit der höchsten Symptomfrequenz von Schlafstörungen (n=18, M=2.5, SD=2.0) und Apathie (n=17, M=1.6, SD=2.0) bewertet. Eine hohe Elternbelastung wurde für Schlafstörungen (n=11, M=3.8, SD=1.5), Hyperaktivität (n=10, M=4.0, SD=1.5), Unruhe (n=13, M=3.7, SD=1.6), Aggression (n=5, M=3.4, SD=1.3), Apathie (n=6, M=3.7, SD=0.9) und Hyperoralität (n=4, M=4.5, SD=0.6) angegeben. Weitere Informationen zur Symptomfrequenz sowie Eltern- und Kindsbelastung sind in den Abbildungen 2 und 3 sowie im Anhang (Tabelle A2) dargestellt.

Zwischen den Subtypen von MPS II sowie von MPS III konnten, mit einer Ausnahme, keine signifikanten Unterschiede in der Symptomfrequenz oder diesbezüglicher Belastungen erhoben werden. Nur die durch Unruhe, bedingte Elternbelastung (n=7, M=4.4, SD=0.8 vs. n=11, M=2.3, SD=2.0; H=5.83, p=.014) und Kindesbelastung (n=7, M=3.0, SD=1.7 vs. n=11, M=1.1, SD=1.5; H=5.89, p=.013) wurde bei MPS IIIB signifikant höher bewertet als bei MPS IIIA. Für den Scheie-Patienten wie auch für das Kind mit spezifischer Therapie in der Vorgeschichte wurden durchweg geringe Symptomfrequenzen sowie symptombezogene Eltern- und Kindesbelastungen angegeben.

3.3 Forschungsleitfrage 2. Copingmaßnahmen gegen Verhaltensauffälligkeiten: Nutzung und Effektivität

Zu Schlafstörungen, Hyperaktivität, Aggression und sich wiederholenden Verhaltensweisen wurde eine Vielzahl an Copingmaßnahmen berichtet. Trotz offener Abfrage wurden auch Strategien gegen Hyperoralität mehrfach angegeben. Angaben zu Maßnahmen gegen Unruhe, unpassende Gefühlsausbrüche, Apathie oder weitere berichtete Symptome waren seltener und werden daher nicht näher beleuchtet. Alle berichteten Maßnahmen sind im Anhang (Tabelle A3) aufgeführt.

Maßnahmen gegen Schlafstörungen fanden sich in 85% der Fragebögen und wurden insgesamt als mittelgradig effektiv bewertet (n=29, M=3.3, SD=1.2). Zumeist bezogen sich die Strategien auf eine Anpassung der *Rahmenbedingungen* (n=24/29, M=3.2, SD=1.3). Häufige Maßnahmen dieser Kategorie waren „Bewegung am Tage“ (n=13/29, M=2.7,

SD=1.7) oder „Veränderungen des Bettes“ (n=12/29, M=3.7, SD=1.4), wobei letztere mit der höchsten Effektivität aller Maßnahmen gegen Schlafstörungen bewertet wurde. Strategien welche der *Entspannung/Sicherheit* des Kindes dienten wurden in n=17/29 Fragebögen genannt und mit mittelgradigem Effekt bewertet (M=3.0, SD=1.6). „Kind schläft im Elternbett“ (n=11/29, M=2.7, SD=1.6) war die häufigste Einzelmaßnahme dieser Kategorie. *Medikamentöse Therapie* (n=14/29, M=3.4, SD=1.5) wurde als sehr effektiv gegen Schlafstörungen bewertet, wobei „Melatonin“ die häufigste Einzelmaßnahme war, welcher jedoch unter den berichteten Medikamenten die geringste Effektivität zugeschrieben wurde (n=8/29, M=2.1, SD=1.7). Maßnahmen zur *Atmungserleichterung* wie „CPAP-Beatmung“ (continuous positive airway pressure, Beatmungsgerät) n=2/29, M=5.0, SD=0.0), „Sauerstoff“ (n=1/29, M=5.0) und „Inhalieren“ (n=1/29, M=2.9) wurden ausschließlich in Fällen von MPS I angegeben und insgesamt als sehr effektiv bewertet (n=2/29, M=4.7, SD=0.5).

Achtundsechzig Prozent der Fragebögen (n=23) beinhalteten Maßnahmen gegen Hyperaktivität, deren Effektivität insgesamt als hoch (M=3.4, SD=0.8) bewertet wurde. Die meisten Einzelmaßnahmen beinhalteten die *Ablenkung/Beschäftigung* des Kindes (n=22/23, M=3.3, SD=0.9), wie „Bewegung“ (n=16/23, M=3.3, SD=0.8) und „Singen“ (n=8, M=3.4, SD=1.1). Maßnahmen in *Entspannung/Sicherheit* (n=10/23, M=3.9, SD=0.9) wurden durchschnittlich mit der höchsten Effektivität bewertet, wobei die Nutzung eines „Sitzgurtes“ (n=6/23, M=4.5, SD=0.4) die am häufigsten genannte Einzelmaßnahme war. Anpassungen der *Rahmenbedingungen* (n=14/23, M=3.4, SD=1.3) wurden als sehr effektiv bewertet, wobei „Geregelte Tagesabläufe“ (n=14/23, M=3.4, SD=1.4) die häufigste Einzelmaßnahme darstellte.

Maßnahmen gegen aggressives Verhalten fanden sich in 47.1% der Fragebögen (n=16) und wurden unter allen Symptomen mit der geringsten Gesamteffektivität bewertet (M=3.0, SD=1.2). Drei Kategorien wurden hierbei gleich häufig berichtet (je n=12/16): *Ablenkung/Beschäftigung* (M=3.4, SD=1.3) mit „Bewegung“ (n=6/16, M=2.6, SD=1.8), *Entspannung/Sicherheit* (M=3.0, SD=1.4) mit „Beruhigen“ (n=9/16, M=2.7, SD=1.4) und *Operante Verfahren* (M=2.4, SD=1.6) mit „Ablehnen der Aggression“ (n=8/16, M=2.4, SD=1.7) als jeweils häufigste Einzelmaßnahmen.

In 44.1% der Fragebögen wurde von Maßnahmen gegen sich wiederholende Verhaltensweisen berichtet. Diese wurden unter allen Symptomen mit der höchsten Gesamteffektivität ($M=3.6$, $SD=1.2$) bewertet. Maßnahmen zur Anpassung der *Rahmenbedingungen* wurde eine hohe Effektivität ($n=11/15$, $M=4.0$, $SD=0.9$) zugesprochen. Die meisten Einzelmaßnahmen in dieser Kategorie zielten auf das Verhindern des Verhaltens ($n=9/15$) ab, so beispielsweise das „Abschließen von Türen“ ($n=3/15$, $M=4.6$, $SD=0.1$), oder das „Abkleben von Lichtschaltern“ ($n=2$, $M=4.8$, $SD=0.3$). *Ablenkung/Beschäftigung* des Kindes wurde als mittelgradig effektiv bewertet ($n=10/15$, $M=3.2$, $SD=1.2$), wobei „Beschäftigung“ ($n=7/15$; $M=3.5$, $SD=0.9$) die häufigste Einzelmaßnahme in dieser Kategorie war.

Fünf der sieben Fragebögen, welche Hyperoralität als Symptom berichtet hatten, enthielten auch diesbezügliche Copingstrategien, welchen eine insgesamt mittelgradige Effektivität ($M=3.1$, $SD=0.7$) zugesprochen wurde. *Ablenkung/Beschäftigung* wurde als sehr effektiv bewertet ($n=4/5$; $M=3.4$, $SD=0.9$), wobei der Einsatz von „Beißringen“ ($n=3/5$; $M=3.8$, $SD=0.4$) die häufigste Einzelmaßnahme darstellte.

Nur wenige Fragebögen enthielten Angaben zu Maßnahmen gegen Unruhe ($n=2$; 5.9%) oder unpassende Gefühlsausbrüche ($n=4$; 11.8%). Maßnahmen gegen Apathie wurden in keinem der Fragebögen berichtet. Einige Fragebögen enthielten Maßnahmen zu verschiedenen weiteren Symptomen. Eine detaillierte Aufstellung aller berichteten Maßnahmen sowie ihrer Kategorisierung findet sich im Anhang (Tabelle A3).

In Fällen von MPS I wurden die symptombezogenen Maßnahmen im Durchschnitt stets als sehr effektiv bewertet. In Fällen von MPS II wurde den Maßnahmen durchschnittlich eine mittelgradige bis hohe, bei MPS III stets eine mittelgradige Effektivität zugeschrieben.

Der Einsatz *medikamentöser Therapien* gegen Verhaltensauffälligkeiten wurde in 47.1% der Fragebögen ($n=16$) berichtet und bezog sich vorwiegend auf die Therapie von Schlafstörungen und Hyperaktivität. Zur Behandlung von Schlafstörungen wurde die Effektivität von *Medikamentöse Therapie* ($n=14/29$, $M=3.4$, $SD=1.5$) geringfügig besser bewertet als jene von *Nicht-Medikamentöse Therapie* ($n=28/29$, $M=3.2$, $SD=1.3$). „Melatonin“ ($n=8/29$, $M=2.1$, $SD=1.7$) war das am häufigsten gegen Schlafstörungen angeführte Medikament, wurde jedoch mit der geringsten Effektivität unter allen angegebenen Medikamenten bewer-

tet. Dagegen wurde für die berichteten Antipsychotika ($n=8/29$, $M=4.5$, $SD=0.4$) durchschnittlich eine hohe Effektivität angegeben. In Bezug auf Hyperaktivität wurden *Medikamentöse Therapie* ($n=3/23$, $M=3.4$, $SD=0.6$) und *Nicht-Medikamentöse Therapie* ($n=23/23$, $M=3.4$, $SD=0.8$) gleichsam als sehr effektiv bewertet. Eine Symptombezogene Aufstellung berichteter *medikamentöser Therapien* und deren Vergleich zur durchschnittlich berichteten Effektivität *nicht-medikamentöser Therapien* ist im Anhang (Tabelle A4) aufgeführt.

3.4 Forschungsleitfrage 3. Elterliche Krankheitsakzeptanz und Einfluss der Kindererkrankung auf innerfamiliäre Beziehungen

Insgesamt wurde eine mittelgradige *elterliche Krankheitsakzeptanz* angegeben ($n=33$, $M=2.7$, $SD=1.4$). Diese unterschied sich nicht zwischen den MPS-Typen ($H=16.1$; $p=.872$). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zum Kindesalter ($r_s=.507$; $p=.003$) sowie der Zeitspanne seit Diagnosestellung ($r_s=.55$; $p<.001$). Korrelationen zur durchschnittlich angegebenen Symptomfrequenz ($r_s=-.10$; $p=.575$), sowie zur symptombezogenen Eltern- ($r_s=-.08$; $p=.653$) oder Kindesbelastung ($r_s=-.05$; $p=.767$) waren nicht signifikant. In Bezug auf den Abilityscore zeigte sich eine signifikant negative Korrelation zur Krankheitsakzeptanz bei MPS III ($r_s=-.65$; $p=.003$), welche einer Zunahme der Krankheitsakzeptanz mit schwindenden kindlichen Fähigkeiten entspricht. In der Populationsübergreifenden Betrachtung war diese Signifikanz nur für das Subitem der kindlichen Mobilität gegeben ($r_s=-.40$; $p=.020$). Korrelationen zur Handhabbarkeit der finanziellen Zusatzbelastung durch MPS ($r_s=.10$; $p=.571$) sowie Unterschiede in Bezug auf den elterlichen Beziehungsstatus ($U=83.0$; $p=.738$) zeigen sich nicht signifikant. Der im Mittel angegebene *Einfluss der Erkrankung auf die Beziehung zum Partner* ($n=31$, $M=+0.2$, $SD=1.3$) war gering. Die Trennung der Eltern wurde in sieben Fragebögen (21,2%) angegeben. Anmerkungen zur Partnerbeziehungen waren sowohl positiver („Wir sind an der Erkrankung gewachsen“) als auch negativer Natur („Die Beziehung besteht nur noch wegen unserem Sohn“). Auch der *Einfluss der Erkrankung auf die Beziehung zu gesunden Geschwisterkindern* ($n=20$, $M=-.04$, $SD=1.2$) und der *Großfamilie* ($n=32$, $M=+0.2$, $SD=1.2$) war gering und unterschied sich nur unwesentlich zwischen den MPS-Typen.

3.5 Forschungsleitfrage 4. Copingstrategien zur Verarbeitung der Kindeserkrankung und zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen

Unter den häufig berichteten *Strategien zur Krankheitsverarbeitung* wurde der „Austausch mit Freunden, Verwandten und Bekannten“ (n=26, M=3.4, SD=1.5) mit der höchsten Effektivität bewertet. „Auszeiten für sich selbst“ wurden als sehr wichtig eingestuft (n=26, M=4.5, SD=0.9) und „Ablenkung/Auszeiten durch Aktivitäten außerhalb der Familie“ (n=28; M=3.3, SD=1.6) als mittelgradig effektiv in der Krankheitsverarbeitung bewertet. „Psychotherapie“ (n=13, M=1.5, SD=1.8) und „Homöopathie“ (n=8, M=0.0, SD=0.1) wurden dagegen als wenig effektiv eingeschätzt. Trotz offener Erhebung wurde der „Austausch mit anderen betroffenen Familien“ (n=4, M=4.2, SD=1.3) die „Information über MPS“ (n=3, M=4.1, SD=1.1) und „Hospizaufenthalte“ (n=3, M=4.5, SD=0.4) mehrfach berichtet und als sehr effektiv bewertet. Teilnehmer betonten in Anmerkungen, dass die Krankheitsbewältigung durch den Zeitmangel aufgrund der hohen Betreuungsanforderungen wesentlich eingeschränkt wird.

Bezüglich der *Strategien zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen* wurden die „gegenseitige Unterstützung in der Pflege des erkrankten Kindes“ (n=24, M=3.9, SD=0.9) sowie „gemeinsame Ausflüge“ (n=20, M=4.0, SD=0.9) am häufigsten genannt und als sehr effektiv bewertet. Die Effektivität von „Homöopathie“ (n=3, M=0.0, SD=0.0) wurde als gering, jene von „Psychotherapie“ (n=7, M=2.1, SD=2.0) als mittelgradig zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen eingeschätzt. Unter den frei erhobenen Strategien wurden „Schaffen von Freiräumen für Partnerschaft“ (n=8, M=4.0, SD=0.8), „Auszeiten alleine“ (n=3, M=4.3, SD=0.6), „offene Kommunikation“ (n=3, M=3.5, SD=0.9) „gemeinsame Ausflüge ohne –“, (n=2, M=5.0, SD=0.0) sowie „– mit dem erkrankten Kind“ (n=2, M=4.2, SD=0.5) als sehr effektiv, und „Zeit für jedes Familienmitglied nehmen“ (n=2, M=2.3, SD=0.4) als mittelgradig effektiv bewertet.

Die Freitexterhebung zu Ratschlägen für ‚neuerkrankte‘ Familien wurde von 93.9% (n=31) der Teilnehmer genutzt. Die Ratschläge gliedern sich nach inhaltlicher Kategorisierung wie folgt: Die Empfehlung einer *Vernetzung mit anderen betroffenen Familien* (n=17;

54.8%) war der häufigste Ratschlag wobei in einigen Fällen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Kontaktaufnahme betont wurde. Auf direkte Abfrage wurde die Vernetzung mit anderen betroffenen Familien durchschnittlich als sehr wichtig eingestuft (n=27, M=3.6, SD=1.3). In 41.9% (n=13) der Fragebögen wurde die *Akzeptanz* bzw. ein *offener Umgang mit der Kindserkrankung* angeraten. Weiterhin bezogen sich Ratschläge auf die *Kommunikation und Stärkung innerfamiliärer Beziehungen* (n=6, 19.6%), den *Umgang mit dem erkrankten Kind* (n=6, 19.6%), und das *Aufsuchen psychotherapeutischer oder psychiatrischer Hilfe* (n=5, 16.1%). Alle Strategien, welche zur Krankheitsverarbeitung und zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen berichtet wurden, sind neben den angegebenen Ratschlägen für ‚neuerkrankte‘ Familien im Anhang (Tabelle A6) aufgeführt.

4 Diskussion

Verhaltensauffälligkeiten sind als Kernsymptom neuronopathischer Mukopolysaccharidosen bekannt und stellen für betroffene Familien einen der belastendsten Aspekte der Erkrankung dar. (Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Malcolm *et al.*, 2011; Nidiffer und Kelly, 1983; Somanadhan und Larkin, 2016; Valstar *et al.*, 2008). Verhaltensbezogene Ansätze könnten einen vielversprechenden Beitrag leisten, jedoch ist die Datenlage hierzu unzulänglich. (Roberts *et al.*, 2016). Die Dringlichkeit einer Evaluation der Effektivität verhaltensbezogener Ansätze wurde in vorangegangenen Studien betont (Cross und Hare, 2013). Mit dem Ziel, betroffenen Familien in diesen komplexen Situationen konkrete Handlungsmöglichkeiten anbieten zu können, wurden in der vorliegenden Studie elterliche Erfahrungen im täglichen Umgang mit Verhaltensauffälligkeiten bei MPS sowie in der Bewältigung der Kindserkrankung selbst untersucht.

4.1 Forschungsleitfragen 1 & 2. Welches sind relevante Verhaltensauffälligkeiten bei MPS und welche praktischen Strategien eignen sich im alltäglichen Umgang mit diesen?

Die Relevanz von *Schlafstörungen*, *Hyperaktivität* und *Unruhe* wird hinsichtlich ihrer berichteten Frequenz und Elternbelastung deutlich. Zudem scheinen *Aggression* und *Hyperoralität* aufgrund der hohen damit verbundenen Elternbelastung bedeutsam. Die Elternbelastung aller untersuchten Symptome übersteigt den Ergebnissen nach die jeweilige geschätzte Kindesbelastung. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die untersuchten Symptome vorwiegend externalisierender Art sind und so eine größere Umfeldbelastung bedingen. Eine Untersuchung internalisierender Symptome wie Depression oder Angst hätte womöglich eine höhere Kindesbelastung ergeben (Myschker, 2008 S. 55-56). Praktische Copingstrategien gegen Verhaltensauffälligkeiten wurden insgesamt als mittelgradig bis hochgradig effektiv bewertet. Die größte Wirksamkeit scheint dabei von Maßnahmen gegen sich wiederholende Verhaltensweisen auszugehen.

Die berichtete Symptomfrequenz unterschied sich deutlich zwischen den MPS-Typen. In Fällen von MPS I wurden deutlich geringere Symptomfrequenzen sowie diesbezügliche Eltern- und Kindesbelastungen angegeben. MPS I war der einzige MPS-Typ bei dem die berichteten Elternbelastungen die jeweiligen Kindesbelastungen durch ein Symptom unterschritten. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl in dieser Subgruppe (n=3) ist dieses Ergebnis nur eingeschränkt interpretierbar. Die Effektivität berichteter Copingmaßnahmen lässt auf eine bessere Handhabbarkeit der Symptome bei MPS I schließen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Literatur, welche dem Morbus Hurler ein eher freundliches und ruhiges Temperament zuspricht (Neufeld und Muenzer, 2001). Unterschiede in der berichteten Effektivität von Copingmaßnahmen könnten in der unterschiedlichen Intensität der verschiedenen Verhaltensauffälligkeiten begründet liegen. Zudem sind auch Abweichungen in der Auffassung oder Durchführung von Maßnahmen zu bedenken (Roberts *et al.*, 2016).

Innerhalb der MPS-Typen zeigten sich kaum signifikante Unterschiede bezüglich der berichteten Symptomfrequenzen und diesbezüglicher Belastungen. Einzig die dem Symptom

Unruhe zugeschriebene Eltern- und Kindesbelastung wurde in Fällen von MPS IIIB signifikant höher bewertet als in Fällen von MPS IIIA. Dies könnte für einen belastenderen Charakter der Unruhe bei MPS IIIB sprechen. Jedoch wurde die Frequenz von Unruhe bei beiden Subtypen etwa gleich hoch angegeben. Auch schreiben vorangegangene Studien MPS IIIA einen vergleichsweise schwereren Krankheitsverlauf zu, sodass die erhobenen Unterschiede eher als Zufallsereignis gewertet werden müssen (Valstar *et al.*, 2008).

Sowohl für den Scheie-Patienten als auch für den vortherapierten Patienten in der Stichprobe wurden durchweg geringe Symptomfrequenzen und symptombezogene Belastungen angegeben. Dies ist durch eine geringgradige Ausprägung behavioraler Symptome bei MPS IS beziehungsweise für einen hohen Effekt der Therapien erklärlich, welche der vortherapierte Patient vor Studienbeginn erhalten hatte. Aufgrund der geringen Subgruppenpopulation (je n=1) muss eine solche inhaltliche Ableitung jedoch unter deutlichem Vorbehalt erfolgen.

Schlafstörungen

Schlafstörungen sind als zentrales Symptom von MPS I, -II und -III bekannt und stellen eine besondere Herausforderung für betroffene Eltern dar (Bax und Colville, 1995; Colville *et al.*, 1996; Fraser *et al.*, 2005; Malcolm *et al.*, 2011; Roberts *et al.*, 2016). Obwohl die angegebene Frequenz von Schlafstörungen jene vorangegangener Studien unterschritt, wurden sie mit der größten *Eltern- und Kindesbelastung* unter allen abgefragten Symptomen bewertet. (Bax und Colville, 1995; Beck *et al.*, 2014; Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Malcolm *et al.*, 2011). Dies steht im Einklang mit früheren Erhebungen, welche Schlafstörungen als eines der problematischsten Symptome neuronopathischer MPS aufzeigen (Bax und Colville, 1995; Fraser *et al.*, 2002).

Die hohe symptombezogene Belastung könnte mitunter zu der außerordentlichen Vielzahl angegebener praktischer Copingstrategien gegen Schlafstörungen beigetragen haben. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit jenen von Fraser *et al.* (2005), nach welchen der Effekt von Maßnahmen gegen Schlafstörungen insgesamt akzeptabel bis sehr akzeptabel ist. Die berichteten Maßnahmen zielen zumeist auf eine *Anpassung der Rahmenbedingungen*

und die *Förderung von Entspannung und Sicherheitsgefühl* des Kindes ab. Insgesamt wurden diese Strategien als mittelgradig effektiv bewertet, wobei Veränderungen des Bettes im Sinne von Bettgittern oder Pflegebetten der größte Effekt beigemessen wurde. Weiterhin wurden Bewegung am Tage sowie das Schlafen des Kindes im Elternbett häufig genannt. Letzteres wurde jedoch von Fraser et al. (2005) kritisch hinterfragt, da getrenntes Schlafen dem Elternschlaf zuträglicher sei und Eltern dadurch besser für die Verhaltensauffälligkeiten des Kindes am Folgetag gewappnet seien. Schlafstörungen sind bei MPS I vorwiegend auf Atemwegsobstruktion und Schlafapnoe zurückzuführen, während bei MPS III eine primäre Schädigung des ZNS und eine gestörte circadiane Rhythmik der Melatoninfreisetzung verantwortlich zu sein scheint. Bei MPS II scheinen beide Mechanismen eine Rolle zu spielen (Bax und Colville, 1995; Canal et al., 2010; Guerrero et al., 2006; Holt et al., 2011a; Leighton et al., 2001). Strategien zur Atmungserleichterung fanden sich entsprechend ausschließlich in Fällen von MPS I und wurden als sehr effektiv bewertet.

Eine gute Wirksamkeit in der Therapie von Schlafstörungen scheint von *medikamentösen Ansätzen* auszugehen. Antipsychotika wurden hierbei häufig genannt und mit einer hohen Effektivität bewertet. Jedoch erfordert diese Medikamentengruppe angesichts hoher Raten an Nebenwirkungen wie Übersedierung oder Wirkungsüberhang am Folgetag eine kritische individuelle Abwägung (Cleary und Wraith, 1993; Escolar et al., 2017; Kalkan Ucar et al., 2010; Roberts et al., 2016). Obwohl Melatonin das am häufigsten berichtete Einzelmedikament darstellt, wurde es unter allen Medikamenten mit der geringsten Effektivität bewertet. Vorgegangene Studien haben die Substitution von Melatonin aufgrund ihres Ansatzes in der gestörten circadianen Rhythmik dieses Schlafhormons sowie des relativ verträglichen Nebenwirkungsprofils hervorgehoben (Fraser et al., 2005; Guerrero et al., 2006; Jan und O'Donnell, 1996).

Angesichts der ähnlich bewerteten Effektivität medikamentöser und nichtmedikamentöser Ansätze könnten diese als zwei *gleichwertige Säulen* in der Therapie von Schlafstörungen angesehen werden. Potentielle Nebenwirkungen medikamentöser Therapien sprechen weiterhin dafür, das Potential nichtmedikamentöser Behandlungsansätze vollständig auszuschöpfen.

Hyperaktivität

In Einklang mit vorangegangenen Studien wurde Hyperaktivität in Fällen von MPS I selten berichtet, während diese in Fällen von MPS II und -III sehr häufig zu sein schien (Buhrman *et al.*, 2014; Kalkan Ucar *et al.*, 2010; Malcolm *et al.*, 2011; Neufeld und Muenzer, 2001; Young und Harper, 1983). Die Bedeutsamkeit dieses Symptoms zeigte sich bei MPS II anhand der berichteten *Frequenz*, bei MPS III war sie durch die hohe berichtete *Elternbelastung* gegeben. Der erschöpfende Charakter hyperaktiven Verhaltens bei MPS III ist bekannt und könnte in dem vergleichsweise langen Erhalt motorischer Fähigkeiten begründet liegen (Buhrman *et al.*, 2014; Escolar *et al.*, 2017; Malcolm *et al.*, 2011). Diesem Erklärungsansatz widersprechend, lag die berichtete Fähigkeit zur Mobilität bei MPS III unter derjenigen von Fällen mit MPS II. Um vermittelnde Faktoren für den Zusammenhang zwischen Hyperaktivität und diesbezüglichen Elternstresses bei MPS tiefer zu ergründen, sind weitere Untersuchungen notwendig. Das Krankheitsstadium des Kindes muss hierbei in die Evaluation einbezogen werden.

Insgesamt schienen Eltern effektive Copingstrategien gegen Hyperaktivität entwickelt zu haben. Malcolm *et al.* (2011) berichteten neben *medikamentösen Ansätzen* von Maßnahmen, welche auf die *Ablenkung*, *Beschäftigung* oder *Entspannung* des Kindes abzielen, jedoch wurde Effektivität der Maßnahmen gegen Hyperaktivität hierbei nur insgesamt bewertet. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine detaillierte Untersuchung praktischer Copingstrategien vorgenommen, welche die *Anpassung der Rahmenbedingungen* als zusätzliche effektive Strategie herausstellte. Einzelmaßnahmen wie Beschäftigung, Singen, geregelte Tagesabläufe, sowie ein großes Maß an Bewegung scheinen besonders zielführend zur Minderung hyperaktiven Verhaltens zu sein.

Berichtete Maßnahmen gegen Hyperaktivität waren vorwiegend nichtmedikamentöser Natur, und wurden gleichsam wie auch medikamentöse Ansätze mit einer hohen Effektivität bewertet. Dies steht im Gegensatz zu vorangegangenen Studien, welche Verhaltensbezogenen Maßnahmen eine geringe Wirksamkeit auf Hyperaktivität bei MPS zusprechen (Cleary und Wraith, 1993). Die Ergebnisse dieser Studie könnten Anstoß geben, nichtmedikamentö-

sen Ansätzen zur Therapie von Hyperaktivität bei MPS mehr Gewicht beizumessen. Nicht zuletzt sollten diese vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen medikamentöser Therapien als Handlungsalternative bedacht werden (Cleary und Wraith, 1993; Wraith *et al.*, 2008).

Unruhe

Die Bedeutsamkeit von Unruhe wird anhand der berichteten hohen *Frequenz* und *Elternbelastung* dieses Symptoms deutlich. Jedoch spiegelt sie sich nicht in der Anzahl berichteter Copingstrategien wider, welche hier sehr gering ausfiel. Dies könnte als Hinweis auf fehlende elterliche Strategien gedeutet werden, ist jedoch wohl eher dem Umstand zuzuschreiben, dass Maßnahmen gegen Unruhe nicht direkt abgefragt wurden. Zudem könnten Überschneidungen zur Hyperaktivität – sowohl in der Auffassung der Symptome als auch in der Art effektiver Maßnahmen – zu einer verminderten Angabe von Strategien beigetragen haben. Zukünftige Erhebungen sollten möglichen Beeinflussungen durch detaillierte Abgrenzungen der Begrifflichkeiten entgegenwirken.

Aggression

Angaben zur Frequenz von Aggression sowie der damit verbundenen Belastung wurden überdurchschnittlich häufig übergangen. Dies könnte mit der gesellschaftlichen Stigmatisierung aggressiven Verhaltens zusammenhängen, mag jedoch auch ein Anzeichen für die untenstehend beschriebene *Komplexität* dieses Symptoms sein.

Die Relevanz aggressiven Verhaltens zeigt sich in der diesbezüglichen berichteten hohen *Elternbelastung*: Trotz geringer Symptommfrequenz war Aggression in Fällen von MPS I und -II unter allen abgefragten Symptomen mit der höchsten Elternbelastung verbunden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass sich die kindliche Aggression oft gegen die Eltern selbst richtet. Jedoch ist die Eltern-Kind-Interaktion in Bezug auf aggressives Verhalten in besonderem Maße komplex, wie Malcolm *et al.* (2011) berichteten. So wissen Eltern um die erkrankungsbedingt geminderten Kommunikationsfähigkeiten und das eingeschränkte Vermögen des Kindes, die negativen Aspekte des aggressiven Verhaltens zu begreifen.

Die Betrachtung der Aggression als Symptom der Erkrankung kann einerseits ein Weg sein, mit dieser umzugehen. Jedoch sind Eltern hierdurch andererseits auch gefordert, im Umgang mit der Aggression stets ihre eigenen Gefühle von Traurigkeit oder Wut zu unterdrücken. Wird die elterliche Toleranz einmal überschritten, kann dies in nachträglichen Schuldgefühlen resultieren. Die Komplexität dieser Interaktion könnte zu der hohen berichteten Elternbelastung beigetragen haben.

Dem oben beschriebenen Hintergrund aggressiven Verhaltens bei MPS folgend, ist dieses oft Mittel zur Kommunikation von Schmerzen, Erregung oder dem Wunsch nach Aufmerksamkeit (Malcolm *et al.*, 2011). Dies wird auch bei Betrachtung der berichteten praktischen Copingstrategien deutlich: Während Strategien, die auf die Ablenkung oder Beschäftigung des Kindes sowie die Förderung von kindlicher Entspannung und Sicherheitsgefühl abzielen, den größten Effekt zu haben scheinen, sind lerntheoretische Herangehensweisen im Sinne einer operanten Konditionierung als mittelgradig effektiv bewertet worden.

Insgesamt wurde die Wirksamkeit von Maßnahmen gegen aggressives Verhalten jedoch unter allen Symptomen am schlechtesten bewertet, was auf eine *eingeschränkte Handhabbarkeit* aggressiven Verhaltens hinweist. Nicht zuletzt könnte auch dies zu der angegebenen hohen Elternbelastung durch Aggression beigetragen haben. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um betroffene Eltern im Umgang mit diesem belastenden Symptom zu unterstützen.

Hyperoralität

Hyperoralität ist als Symptom neuronopathischer MPS bekannt und wird in der Literatur zum Teil als niedergradiges repetitives Verhalten betrachtet (Holt *et al.*, 2011a; Shapiro *et al.*, 2015; Turner, 1999). Trotz freier Erhebung wurde Hyperoralität in der Studie mehrfach genannt. Die beispielhafte Verwendung des Symptoms in den Fragebogen-Instruktionen könnte dessen Nennung im Sinne eines Priming-Effektes begünstigt haben. Hyperoralität wurde ausschließlich in Fällen von MPS II und -III berichtet und mit einer hohen *Symptomenfrequenz* und *Elternbelastung* bewertet. Somit wurde Hyperoralität mit der höchsten Frequenz und Elternbelastung aller Symptome bewertet, jedoch muss ein direkter Vergleich zu

explizit abgefragten Symptomen vorbehaltlich erfolgen: Da die offene Erhebung nach ‚weiteren wichtigen Symptomen‘ fragte, ist es wahrscheinlich, dass eine Selektion schwer betroffener Fälle begünstigt und die durchschnittliche Frequenz und Elternbelastung durch Hyperoralität somit überschätzt wurde. Insgesamt schien von Maßnahmen gegen Hyperoralität eine mittelgradige Effektivität auszugehen, wobei die Verwendung von Beißringen die häufigste und wirksamste Maßnahme war.

Sich wiederholende Verhaltensweisen

Sich wiederholende Verhaltensweisen wurden in keinem der Fälle von MPS I berichtet. Dagegen bestanden diese laut Elternbericht in über 50% der Fälle von MPS II und -III und beinhalteten das repetitive Betätigen von Lichtschaltern, Türen, Fenstern, Toilettenspülungen etc. Hierbei wurde Hyperoralität nicht als sich wiederholendes Verhalten gewertet, dessen Einbezug hätte eine noch höhere Prävalenz sich wiederholender Verhaltensweisen ergeben. Wie auch die Symptomfrequenz wurde die Elternbelastung durch sich wiederholende Verhaltensweisen als mittelgradig bewertet. Dies mag mitunter auf elterliche praktische Copingstrategien zurückzuführen sein, welche zahlreich waren und mit der *höchsten Effektivität* unter allen Symptomen bewertet wurden. Die häufigste und effektivste Einzelmaßnahme war dabei die *Beschäftigung* des Kindes. Eine gute Wirksamkeit wurde auch Strategien zugesprochen, welche auf Veränderungen der *Rahmenbedingungen* abzielten. Diese beinhalteten Maßnahmen zur Verhinderung des Verhaltens wie das Abkleben von Lichtschaltern oder Absperrern von Türen.

Repetitive oder sich wiederholender Verhaltensweisen bei MPS wurden in vorangegangenen Studien und Einzelfallberichten sowie im persönlichen Gespräch des Autors mit betroffenen Eltern geschildert (Deshpande und Sathe, 2015; Malcolm *et al.*, 2011; Verhoeven *et al.*, 2010). Autistisches Verhalten konnte unter Verwendung des ADOS-Scores – dem Standard zur Erfassung autistischer Symptome – bei Kindern mit MPS III nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich dieses eher im sozialen und affektiven Bereich als in Form von Interessensbeschränkungen oder repetitivem Verhalten (Rumsey *et al.*, 2014; Shapiro *et al.*, 2016a).

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studie und vorangegangener Erhebungen zeigt sich eine *Diskrepanz* zwischen der elterlichen Empfindung repetitiven bzw. sich wiederholenden Verhaltens und der Definition im Sinne der Autismus-Spektrum-Störungen wie sie im ADOS-Score zum Tragen kommt. Die Vielzahl sowie die hohe Effektivität angegebener Maßnahmen sind Hinweise darauf, dass Eltern funktionale Strategien zum Umgang mit dem beschriebenen Verhalten ihrer Kinder entwickelt haben. Die Weitergabe dieses Expertenwissens an andere betroffene Eltern setzt eine Anerkennung des von den Eltern beschriebenen Verhaltens als *Symptom der Grunderkrankung* voraus. In diesem Sinne könnten betroffene Familien von weiteren Untersuchungen zur Differenzierung repetitiven/sich wiederholenden Verhaltens bei MPS profitieren.

Weitere Symptome

Unpassende Gefühlsausbrüche und Apathie scheinen angesichts der berichteten Symptomfrequenz sowie Eltern- und Kindesbelastung in der untersuchten Stichprobe weniger relevant zu sein. Obwohl der fortschreitende kognitive und moto-neurale Abbau in den späten Krankheitsphasen bei MPS II und -III oft in einem vegetativen Status resultieren, zeigte die berichtete Apathie keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Kindesalter oder der Abnahme kindlicher Fähigkeiten (Holt *et al.*, 2011b; Neufeld und Muenzer, 2001; Valstar *et al.*, 2008). Dies mag mitunter in dem vergleichsweise guten Gesundheitszustand der beobachteten Studienpopulation begründet liegen. Die offene Abfrage erbrachte eine Reihe weiterer Verhaltensauffälligkeiten und somatischer Symptome sowie diesbezüglicher Copingstrategien. Diese sind im Anhang (Tabelle A3) aufgeführt.

4.2 Forschungsleitfragen 3 & 4.

Wie gut können Eltern die Kindeserkrankung akzeptieren und welche Strategien eignen sich zur Krankheitsverarbeitung?

Die Diagnose MPS birgt weitreichende Konsequenzen für betroffene Eltern und Familien. Vorangehende Studien haben die komplexen elterlichen Gefühle von Angst, Wut, Unsicherheit, Aufgewühltheit, Verwirrung, Schuld, Frustration und Erschöpfung beschrieben, welche mit der Erkrankung in Verbindung stehen (Grant *et al.*, 2013; Malcolm *et al.*, 2011; Somanadhan und Larkin, 2016). Neben der psychischen Belastung entsteht unter anderem durch Medikamente, Betreuung und Pflege des Kindes, Transport und notwendige Anpassungen in der Wohnung, eine zusätzliche finanzielle Belastung der Familien (Nidiffer und Kelly, 1983). Die Handhabbarkeit dieser finanziellen Zusatzbelastung wurde in der untersuchten Stichprobe als mittelgradig berichtet. Dies könnte darauf hinweisen, dass betroffene Familien die zusätzlichen Finanzbelastungen durch MPS gut kompensieren können. Jedoch mag es auch auf die Auswahl der Stichprobe zurückzuführen sein, welche eine ebenfalls mittelgradige Zufriedenheit mit der finanziellen Gesamtsituation der Familie angegeben hatte.

Die Fragebögen der vorliegenden Studie wurden zum überwiegenden Teil von der Mutter des erkrankten Kindes ausgefüllt. Diese Beobachtung steht in Einklang mit vorangegangenen Erhebungen, nach welchen die Pflege an MPS erkrankter Kinder vorwiegend den Müttern zukommt (Somanadhan und Larkin, 2016). Das Ausmaß von Pflegeanforderungen und Verhaltensauffälligkeiten wirkt sich direkt und indirekt auf die elterliche psychische und körperliche Gesundheit aus (Raina *et al.*, 2005). Durch die intensivere Beteiligung an der Kindspflege sind somit die Mütter erkrankter Kinder meist stärker von den entstehenden Belastungen betroffen als die Väter (Tehee *et al.*, 2009).

Die Bedeutung der Entwicklung einer Krankheitsakzeptanz für das elterliche Wohlbefinden wurde in vorangegangenen Untersuchungen betont (Grant *et al.*, 2013; Kandel und Merrick, 2007). In der vorliegenden Studie wurde eine mittelgradige Krankheitsakzeptanz berichtet. Diese schien nicht durch soziodemografische Aspekte wie der zusätzlichen Fi-

nanzbelastung durch die Erkrankung oder dem Beziehungsstatus der Eltern des Kindes bestimmt zu sein. Baker et al. (2005) konnten bei Eltern geistig behinderter Kinder eine Steigerung von Symptomen der Depression durch kindliche Verhaltensauffälligkeiten nachweisen. Die in der vorliegenden Studie berichtete Krankheitsakzeptanz zeigte jedoch keinen Zusammenhang mit krankheitsbezogenen Aspekten wie dem MPS-Typ, der Frequenz berichteter Verhaltensauffälligkeiten oder der damit verbundenen Eltern- oder Kindesbelastung. Paradoxerweise nahm die berichtete Krankheitsakzeptanz mit abnehmenden kindlichen Fähigkeiten sogar insignifikant zu. Ein grundlegender Zusammenhang der berichteten Akzeptanz schien dagegen mit dem Kindesalter sowie der Zeitspanne seit Diagnosestellung zu bestehen. Dies könnte darauf hinweisen, dass Eltern, weitgehend unabhängig von soziodemografischen oder krankheitsbezogenen Aspekten, mit der Zeit in die Akzeptanz, ein von MPS-betroffenes Kind zu haben, *hineinwachsen*. Das Bewusstsein dessen könnte betroffene Eltern in der Verarbeitung der Kindserkrankung und dem Umgang mit dieser stützen. Die Bedeutung der Krankheitsakzeptanz spiegelt sich auch in den frei erhobenen Ratschlägen für ‚neuerkrankte‘ Familien wider, bei der die Entwicklung einer Krankheitsakzeptanz und der offene Umgang mit der Kindserkrankung der zweithäufigste Ratschlag war.

Sozialer Austausch und *persönliche Auszeiten* schienen von grundlegender Relevanz für die elterliche Verarbeitung der Kindserkrankung zu sein. Die Bedeutung sozialer Ressourcen als protektiver Faktor im Umgang mit den Belastungen durch MPS wurde in vorangegangenen Studien betont (Grant *et al.*, 2013). Der Austausch mit Freunden, Verwandten und Bekannten wurde mit der besten Wirksamkeit zur Krankheitsverarbeitung bewertet. Jedoch können Verhaltensauffälligkeiten des Kindes zu einem Rückzugsverhalten betroffener Familien führen, welches deren soziale Anbindung und den damit verbundenen Rückhalt mindern kann (Bax und Colville, 1995; Grant *et al.*, 2013; Nidiffer und Kelly, 1983). Die *Vernetzung* mit anderen von MPS betroffenen Familien mittels Internet oder Vereinigungen bietet neben sozialen Aspekten die Möglichkeit, sich über den praktischen Umgang mit den Anforderungen der Erkrankung auszutauschen (Bax und Colville, 1995; Nidiffer und Kelly, 1983). Diese Vernetzung war der häufigste Ratschlag für ‚neuerkrankte‘ Familien und wurde als sehr wichtig und wirksam zur Krankheitsverarbeitung bewertet. Neben sozialem Austausch wur-

de auch persönlichen Auszeiten eine große Wirksamkeit zur Krankheitsverarbeitung zugeschrieben. Aus den Anmerkungen der Eltern in den Fragebögen geht hervor, dass durch den erhöhten Betreuungsaufwand, der mit MPS verbunden ist, häufig keine ausreichenden Auszeiten möglich sind. Dies schränkt in Folge auch die persönliche Krankheitsverarbeitung der Bezugspersonen ein. Persönliche Auszeiten wie beispielsweise durch die zeitweise *externe Betreuung* des Kindes wurden dementsprechend als sehr wichtig bewertet. Während dem Ausüben von Sport eine mittelgradige Wirksamkeit zur Krankheitsverarbeitung zugeschrieben wurde, schienen Psychotherapie und Homöopathie laut Elternbericht weniger geeignet zu sein.

Wie groß ist der Einfluss der Erkrankung auf innerfamiliäre Beziehungen und welche Strategien eignen sich zur Stärkung der Beziehungen?

Die MPS-Erkrankung stellt eine immense Belastung für innerfamiliäre Beziehungen dar (Malcolm *et al.*, 2011; Nidiffer und Kelly, 1983; Somanadhan und Larkin, 2016). Die konstanten Anforderungen durch die Erkrankung verlangen oft die schichtweise Betreuung und Pflege des Kindes, wodurch der Raum für die elterliche Partnerbeziehung eingeschränkt wird (Malcolm *et al.*, 2011). Daneben entstehen Gefühle von Hilflosigkeit, Wut und Schuld, welche eine bedeutende Belastung für die elterliche Partnerbeziehung darstellen können (Nidiffer und Kelly, 1983). Die hohe Expertise in der Handhabung der Kindeserkrankung isoliert betroffene Eltern vor externer Hilfestellung und schafft eine gegenseitige Abhängigkeit, welche die Partnerbeziehung belasten kann (Malcolm *et al.*, 2011). Jedoch kann die Erkrankung durch das gemeinsame Durchleben der extremen Situation auch zu einer Festigung der Partnerschaft führen, wie in einer Studie von Nidiffer und Kelly (1983) aufgezeigt und in einem Fragebogen zu MPS I betont wurde. In der untersuchten Stichprobe wurde ein mittelgradiger Einfluss der Erkrankung auf die Partnerbeziehung angegeben. Von Trennung oder Scheidung der Eltern wurde in sieben der 33 Familien (21.2%) berichtet. Hartley *et al.* (2010) verglichen die Scheidungsrate in Familien autistischer Kinder mit jener in der Normalbevölkerung. Die Autoren konnten aufzeigen, dass die anfänglich hohe Trennungsrate in der Normalbevölkerung im Verlauf der ersten Jahre als Eltern abnahm, während die Eltern

autistischer Kinder eine anhaltend hohe Trennungsneigung aufwiesen. Diese Unterschiede wurden auf die Erkrankung als langandauernden Stressor für die elterliche Beziehung zurückgeführt. Der Anteil an Trennungen in der vorliegenden Stichprobe entspricht in etwa dem Anteil an Scheidungen in Familien mit autistischen Kindern in der Untersuchung von Hartley et al. (2010). Der Vergleich muss jedoch vorbehaltlich erfolgen, da in der vorliegenden Studie keine differenzierte Betrachtung der Beziehungsform oder deren Dauer vorgenommen wurde.

Auch gesunde Geschwisterkinder stehen unter dem Einfluss der Erkrankung. Der frühzeitige Einbezug der Geschwisterkinder in die Versorgung des erkrankten Kindes führt zu deren früher Selbstständigkeit und Reife (Malcolm *et al.*, 2011). Neben Gefühlen der Empathie und Sorge um das erkrankte Geschwister entstehen auch Gefühle der Wut aufgrund der Belastung der Familie sowie Neid auf die Fürsorge, welches das erkrankte Kind erfährt (Kiburz, 1994; Somanadhan und Larkin, 2016). Bei Geschwistern chronisch kranker Kinder konnte ein erhöhter Grad an Gefühlen der Sorge und Depression nachgewiesen werden. Sie entwickeln ein internalisierendes Verhalten, welches sich langfristig negativ auf deren psychische Gesundheit auswirkt (Sharpe und Rossiter, 2002). Das Ausmaß dieser negativen Auswirkungen hängt dabei neben dem Umfang, mit dem Eltern sich dem erkrankten Kind widmen müssen, von der Beziehung und dem Austausch zwischen Eltern und Geschwisterkind ab (Fleary und Heffer, 2013; Sharpe und Rossiter, 2002; Taylor *et al.*, 2001). In der vorliegenden Studie wurde der Erkrankung ein mittelgradiger Einfluss auf die Beziehung der Eltern zu gesunden Geschwisterkindern sowie zur Großfamilie zugeschrieben.

Ein bedeutender Aspekt der oben geschilderten Belastungen innerfamiliärer Beziehungen resultiert aus dem eingeschränkten Raum für Beziehungspflege, sei es in der Partnerschaft oder in der Eltern-Kind-Beziehung zu weiteren, gesunden Kindern. Vor diesem Hintergrund scheint es plausibel, dass Maßnahmen, welche diesen *Beziehungen Raum geben* (gemeinsame Ausflüge, Schaffen von Freiräumen für Partnerschaft u. A.), eine hohe Wirksamkeit für deren Stärkung zugesprochen wurde. Raina et al. (2005) haben einen guten Familienzusammenhalt als Schlüsselmechanismus für die Gesundheit von Familien von Kindern mit infantiler Zerebralparese aufgezeigt. In diesem Sinne erklärt sich die berichtete hohe

Effektivität von Maßnahmen wie der gegenseitigen Unterstützung in der Kindspflege sowie einer offenen Kommunikation. Womöglich ist es elterlichen Copingstrategien zuzuschreiben, dass der Kinderkrankung ein geringer Einfluss auf die Beziehungen im engen und erweiterten Familienkreis zugeschrieben wurde.

4.3 Ausblick

Da den meisten Familien aktuell keine spezifischen Therapien für die neurologischen und verhaltensbezogenen Symptome angeboten werden können (Scarpa *et al.*, 2017b), bedarf es einer frühzeitigen und intensiven Begleitung betroffener Familien. Den Ergebnissen dieser Studie folgend, könnten von MPS betroffene Eltern hierbei von einem *multimodalen Beratungskonzept* profitieren, welches folgende Punkte einschließt:

Erstens: Praktische Copingstrategien für den alltäglichen Umgang mit den kindlichen Verhaltensauffälligkeiten. Im Dialog sollte Problemverhalten eruiert und mögliche spezifische Handlungsoptionen besprochen werden. Ein Inventar konkreter Maßnahmen könnte betroffenen Familien in der alltäglichen Bewältigung der Verhaltensauffälligkeiten unterstützen. Für die gemeinschaftliche Evaluation des Behandlungserfolgs zwischen Eltern und Behandler könnte die Dokumentation der Maßnahmen mithilfe eines Tagebuchs von Nutzen sein.

Zweitens: Evaluation medikamentöser Therapien für Verhaltensauffälligkeiten wie Schlafstörung und Hyperaktivität. Ein Schwerpunkt diesbezüglicher Beratung sollte auf dem Spektrum potentieller Nebenwirkungen und einer individuellen Kosten/Nutzen-Analyse liegen.

Drittens: Unterstützung der familiären Resilienz. Durch die gezielte Förderung persönlicher und innerfamiliärer Freiräume und der Motivation zum sozialen Austausch können wesentliche protektive Faktoren betroffener Familien gestärkt werden. Besondere Bedeutung kommt der Vernetzung mit anderen betroffenen Familien zu. Diese kann vor allem in den frühen Zeiträumen nach der Diagnosestellung eine wichtige Quelle von Informationen und Rückhalt darstellen.

Des Weiteren könnten die Studienergebnisse zur Anpassung von Elternschulungsprogrammen für den Umgang mit Verhaltensauffälligkeiten beitragen, wie sie für Eltern von Kindern mit geistiger Behinderung bereits angeboten werden (Sanders *et al.*, 2004). Durch eine Adaption an die besonderen Bedingungen bei MPS könnten betroffenen Familien in Beratungsgesprächen und Praxisinterventionen spezifische effektive Handlungsstrategien vermittelt werden.

Auch in vielen anderen syndromalen Erkrankungen wie dem z. B. dem Fragilen-X Syndrom, Prader-Willi-Syndrom oder Erkrankungen des autistischen Formenkreises führen therapieschwierige Verhaltensauffälligkeiten zu einer hohen familiären Belastung. Eine praxisbezogene Herangehensweise in der Problembewältigung sowie das Zurückgreifen auf elterliche Erfahrungen könnten auch für diese Erkrankungen von großem Wert sein. Die Übertragbarkeit des Studiendesigns wie auch konkreter Studienergebnisse auf diese Populationen ist prinzipiell interessant, sollte aber in Folgestudien geprüft werden.

4.4 Limitationen

Diese Studie unterlag verschiedenen methodischen Hindernissen. So war die Stichprobengröße durch die Seltenheit der Erkrankung sowie die für die Datenerhebung notwendige Registrierung der Studienteilnehmer bei der deutschen MPS-Gesellschaft e.V. limitiert, wodurch die statistische Analysierbarkeit der Daten eingeschränkt war.

Nicht auszuschließen ist eine Positivverzerrung der Daten im Sinne eines Selection Bias. Die Qualität des elterlichen Copingmanagements könnte sich auf die Bereitschaft zur Studienteilnahme ausgewirkt haben. So könnten sich Eltern, welche alltäglichen Copingmaßnahmen aufgrund positiver Erfahrungen einen höheren Stellenwert zuschreiben, durch die Erhebung eher angesprochen gefühlt haben. Zudem könnten geringere Copingerfolge zu einer schwerwiegenderen zeitlichen und psychischen Belastung führen, welche sich negativ auf die Bereitschaft zur Teilnahme an der Erhebung ausgewirkt haben könnte.

Die neuartige Fragestellung nach der Effektivität elterlicher Copingstrategien erforderte einen offenen Fragebogen, welcher de-novo konzipiert werden musste. Zur Untersuchung psychologischer Fragestellungen ist die Nutzung standardisierter und validierter Messinstrumente von besonderer Bedeutung für die Sicherstellung valider Messergebnisse. Ein solches Messinstrument wurde für die Quantifizierung der Häufigkeit und Intensität von Verhaltensauffälligkeiten bei MPS III generiert (Escolar *et al.*, 2017), jedoch wurde in der vorliegenden Studie von dessen Verwendung abgesehen. Das sehr zeitintensive Messinstrument hätte sich negativ auf den Fragebogenumfang und somit auch die Rücklaufquote ausgewirkt, ohne dabei einen wesentlichen inhaltlichen Mehrwert zu liefern, da es nur einen Teilaspekt der eigentlichen Fragestellungen abdeckt. Die Validität des Fragebogens sollte in Folgestudien bestätigt werden. Der Einbezug betroffener Eltern in die Fragebogenkonzeption und -auswertung stellt in den Augen des Autors eine besondere Stärke dieser Erhebung dar (Scharpen und Stille, 2018). Um dem explorativen Charakter der Studie zu entsprechen, war zunächst die ausschließliche Verwendung offener Fragestellungen angedacht. Jedoch zeigte sich, dass ein semi-strukturiertes Fragebogendesign mit sowohl direkter Abfrage als auch offenen Fragestellungen unter der Verwendung von Beispielen der Exploration elterlicher Erfahrungen dienlicher war. Diese Herangehensweise könnte die Angabe direkt abgefragter oder beispielhaft vorgegebener Antworten gefördert und so die erhobenen Daten beeinflusst haben. Die Studie stützte sich auf die Erhebung subjektiver elterlicher Erfahrungen. Die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse sollte in Folgestudien geprüft werden. Anhand des Fragebogens konnte ein breites Spektrum elterlicher Erfahrungen gesammelt werden. Jedoch führte dies in Verbindung mit der geringen Stichprobengröße teilweise zu kleinen Subgruppen, welche sich einer inferenzstatistischen Analyse entziehen. Die Auswertung bezog alle zur Verfügung stehenden Daten mit ein. Dieser sogenannte ‚paarweise Fallausschluss‘ geht von einer Zufallsverteilung fehlender Daten aus. Mittels multipler Imputation könnte in zukünftigen Studien einer Beeinflussung durch mögliche nicht-zufällig fehlende Werte entgegengewirkt werden (Enders, 2010; Enders, 2017; Newman, 2014). Die Reliabilität berichteter Ergebnisse muss vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Einschränkungen betrachtet werden. Aufgrund der Vielfältigkeit berichteter praktischer Copingstrategien zum Um-

gang mit Verhaltensauffälligkeiten mussten diese nachträglich kategorisiert werden, um eine Interpretation zu ermöglichen. Diese Kategorisierung wurde mithilfe dreier betroffener Mütter durchgeführt und stützt sich auf deren subjektive Bewertung der Maßnahmen, wodurch ein Einfluss auf die Studienergebnisse nicht auszuschließen ist. Ein wichtiger Faktor für die Validität der erhobenen Daten ist der Umfang, in welchem der Fragebogen elterliche Erfahrungen erfasst. Diesem Umstand wurde durch ein semistrukturiertes Fragebogendesign Rechnung getragen, welches die individuelle Erhebung elterlicher Erfahrungen ermöglichte. Daneben bot die Erhebung mittels Frageboten die Vorteile standardisierter Umfragemodalitäten bei vergleichsweise geringem logistischem Aufwand. Eine noch individuellere Datenerhebung könnte mittels Interview- oder Beobachtungsstudien gelingen, jedoch bedürfen diese Konzepte breiter Ressourcen.

Diese Studie versteht sich als Exploration elterlicher Strategien im Umgang mit Verhaltensauffälligkeiten und der Bewältigung der Kindeserkrankung. Die oben geschilderten Limitationen resultieren in einer Einschränkung der internen und externen Validität erhobener Daten. Um eine Implementierung der erhobenen Strategien in den Alltag betroffener Familien zu ermöglichen sollten die Ergebnisse im Rahmen konfirmatorischer Erhebungen eruiert werden.

5 Zusammenfassung

Verhaltensauffälligkeiten stellen ein Kernsymptom neuronopathischer Mukopolysaccharidosen dar und haben weitreichende Auswirkungen auf betroffene Familien. Den meisten Patienten kann bislang keine spezifische Therapie zur Behandlung primär neurodegenerativer Prozesse angeboten werden. Vorausgegangene Studien betonten die Notwendigkeit der Untersuchung verhaltensbezogener Handlungsansätze für Verhaltensauffälligkeiten. Dieser Forschungslücke widmete sich die vorliegende Arbeit.

Im Einklang mit vorangegangenen Erhebungen zeigten sich Verhaltensauffälligkeiten bei MPS II und -III in dieser Studie mit einer deutlich höheren Frequenz sowie einer geringeren Handhabbarkeit, als bei MPS I. Schlafstörungen, Hyperaktivität und Unruhe stellten häufige und belastende Symptome dar. Zudem schienen Aggression und Hyperoralität aufgrund der hohen Belastung für betroffene Eltern von Bedeutung zu sein.

Vielversprechende Ansätze zur alltäglichen Bewältigung von Schlafstörung und Hyperaktivität bei MPS scheinen in der Ablenkung und Entspannung des Kindes, der Anpassung situativer Rahmenbedingungen sowie der medikamentösen Behandlung zu liegen. Eltern bewerteten nichtmedikamentöse Maßnahmen mit ähnlicher Effektivität wie medikamentöse Therapieansätze. Dieses Ergebnis scheint vor allem vor dem Hintergrund hoher Nebenwirkungsraten medikamentöser Therapien von Bedeutung zu sein. Die Handhabbarkeit aggressiven Verhaltens erscheint eingeschränkt, was zu der berichteten hohen Elternbelastung durch dieses Symptom beigetragen haben könnte. Ansätze welche der Ablenkung oder Entspannung des Kindes dienen, scheinen hierbei wirkungsvoller zu sein, als lerntheoretische Herangehensweisen im Sinne einer operanten Konditionierung. Obwohl repetitives Verhalten in der Literatur nicht als Symptom der Mukopolysaccharidosen angesehen wird, wurden sich wiederholende Verhaltensweisen sehr häufig berichtet. Eltern scheinen dabei sehr wirksame Strategien im Umgang mit diesen entwickelt zu haben. Nachfolgende Untersuchungen könnten zu einer Differenzierung sich wiederholender/repetitiver Verhaltensweisen bei MPS beitragen und so die Weitergabe elterlicher Strategien an unerfahrene Familien ermöglichen.

Die Ergebnisse stützen vorangegangene Studien, welche die Wichtigkeit elterlicher Krankheitsakzeptanz für die Verarbeitung der Kindeserkrankung betonen. Die Akzeptanz scheint sich weitgehend unabhängig von soziodemografischen oder krankheitsbezogenen Aspekten zu entwickeln und sich im Verlauf der Zeit zu verstärken. Diese Erkenntnis könnte betroffene Familien in der Verarbeitung der Kindeserkrankung stützen. Sozialer Austausch und das Schaffen von Freiräumen für sich selbst sowie für die Beziehung zu weiteren gesunden Familienangehörigen scheint von großer Bedeutung für die Krankheitsverarbeitung und die Stärkung innerfamiliärer Beziehungen zu sein. Der frühzeitigen Vernetzung mit anderen betroffenen Familien kommt vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung eine besonderer Relevanz zu.

Die Diagnose MPS ist für betroffene Familien mit Gefühlen der Überforderung und Unsicherheit verbunden. Um Eltern bei der Entwicklung ihrer persönlichen Expertise in der alltäglichen Bewältigung der komplexen Anforderungen durch die Erkrankung unterstützen zu können, bedarf es einer frühzeitigen Beratung und intensiven Begleitung. Die vorliegende Studie konnte einen ersten Schritt zu der hierfür notwendigen Exploration elterlicher Erfahrungen im Umgang mit MPS beitragen. Grundlegende Bausteine einer zielgerichteten Beratung könnten demnach in *anwendungsbezogenen Verhaltensmaßnahmen, medikamentösen Therapieansätzen* sowie der *Unterstützung der familiären Resilienz* liegen.

Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse müssen vor dem Hintergrund der Einschränkungen betrachtet werden, welchen die Erhebung aufgrund der Seltenheit der Erkrankung sowie der spezifischen Fragestellung unterliegt. Die Validität und Generalisierbarkeit der explorierten Ansätze sollten in zukünftigen Erhebungen überprüft werden. Dies könnte eine Implementierung in den Alltag betroffener Familien ermöglichen und diese somit in der Bewältigung der Kindeserkrankung unterstützen.

6 Literaturverzeichnis

Armstrong, R. A. (2014). **When to use the Bonferroni correction**. *Ophthalmic Physiol Opt* 34, 502-508, doi: 10.1111/opo.12131.

Baehner, F., Schmiedeskamp, C., Krummenauer, F., Miebach, E., Bajbouj, M., Whybra, C., Kohlschutter, A., Kampmann, C. und Beck, M. (2005). **Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany**. *J Inherit Metab Dis* 28, 1011-1017, doi: 10.1007/s10545-005-0112-z.

Baker, B. L., Blacher, J. und Olsson, M. B. (2005). **Preschool children with and without developmental delay: behaviour problems, parents' optimism and well-being**. *J Intellect Disabil Res* 49, 575-590, doi: 10.1111/j.1365-2788.2005.00691.x.

Bax, M. C. und Colville, G. A. (1995). **Behaviour in mucopolysaccharide disorders**. *Arch Dis Child* 73, 77-81, doi: 10.1136/adc.73.1.77.

Beck, M., Arn, P., Giugliani, R., Muenzer, J., Okuyama, T., Taylor, J. und Fallet, S. (2014). **The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry**. *Genet Med* 16, 759-765, doi: 10.1038/gim.2014.25.

Begley, D. J., Pontikis, C. C. und Scarpa, M. (2008). **Lysosomal storage diseases and the blood-brain barrier**. *Curr Pharm Des* 14, 1566-1580, doi: 10.2174/138161208784705504.

Bharti, B., Mehta, A. und Malhi, P. (2013). **Sleep Problems in Children: A Guide for Primary Care Physicians**. *Indian J Pediatr* 80, 492-498, doi: 10.1007/s12098-012-0960-0.

Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E. und Lewis, M. H. (2000). **Varieties of repetitive behavior in autism: Comparisons to mental retardation**. *J Autism Dev Disord* 30, 237-243, doi: 10.1023/A:1005596502855.

Buhrman, D., Thakkar, K., Poe, M. und Escolar, M. L. (2014). **Natural history of Sanfilippo syndrome type A**. *J Inherit Metab Dis* 37, 431-437, doi: 10.1007/s10545-013-9661-8.

Canal, M. M., Wilkinson, F. L., Cooper, J. D., Wraith, J. E., Wynn, R. und Bigger, B. W. (2010). **Circadian rhythm and suprachiasmatic nucleus alterations in the mouse model of mucopolysaccharidosis IIIB**. *Behav Brain Res* 209, 212-220, doi: 10.1016/j.bbr.2010.01.045.

Caruso, R. C., Kaiser-Kupfer, M. I., Muenzer, J., Ludwig, I. H., Zasloff, M. A. und Mercer, P. A. (1986). **Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses**. *Ophthalmology* 93, 1612-1616, doi: 10.1016/s0161-6420(86)33537-1.

Cheema, H. A., Malik, H. S., Hashmi, M. A., Fayyaz, Z., Mushtaq, I. und Shahzadi, N. (2017). **Mucopolysaccharidoses - Clinical Spectrum and Frequency of Different Types**. *J Coll Physicians Surg Pak* 27, 80-83.

Clarke, L. A., Wraith, J. E., Beck, M., Kolodny, E. H., Pastores, G. M., Muenzer, J., Rapoport, D. M., Berger, K. I., Sidman, M., Kakkis, E. D. und Cox, G. F. (2009). **Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I**. *Pediatrics* 123, 229-240, doi: 10.1542/peds.2007-3847.

Cleary, M. A. und Wraith, J. E. (1993). **Management of mucopolysaccharidosis type III**. *Arch Dis Child* 69, 403-406, doi: 10.1136/adc.69.3.403.

Cleary, M. A. und Wraith, J. E. (1995). **The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome)**. *Acta Paediatr* 84, 337-339, doi: 10.1111/j.1651-2227.1995.tb13640.x.

Collins, J. J., Devine, T. D., Dick, G. S., Johnson, E. A., Kilham, H. A., Pinkerton, C. R., Stevens, M. M., Thaler, H. T. und Portenoy, R. K. (2002). **The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the Memorial Symptom Assessment Scale in children aged 7-12**. *J Pain Symptom Manage* 23, 10-16, doi: 10.1016/s0885-3924(01)00375-x.

Colville, G. A. und Bax, M. A. (1996). **Early presentation in the mucopolysaccharide disorders**. *Child Care Health Dev* 22, 31-36, doi: 10.1111/j.1365-2214.1996.tb00420.x.

Colville, G. A., Watters, J. P., Yule, W. und Bax, M. (1996). **Sleep problems in children with Sanfilippo syndrome**. *Dev Med Child Neurol* 38, 538-544, doi: 10.1111/j.1469-8749.1996.tb12114.x.

Cross, E. M., Grant, S., Jones, S., Bigger, B. W., Wraith, J. E., Mahon, L. V., Lomax, M. und Hare, D. J. (2014). **An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type-III**. *J Neurodev Disord* 6, 46, doi: 10.1186/1866-1955-6-46.

Cross, E. M. und Hare, D. J. (2013). **Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive, motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders**. *J Inherit Metab Dis* 36, 189-200, doi: 10.1007/s10545-012-9572-0.

de Ru, M. H., Boelens, J. J., Das, A. M., Jones, S. A., van der Lee, J. H., Mahlaoui, N., Mengel, E., Offringa, M., O'Meara, A., Parini, R., Rovelli, A., Sykora, K. W., Valayannopoulos, V., Vellodi, A., Wynn, R. F. und Wijburg, F. A. (2011). **Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure**. *Orphanet J Rare Dis* 6, 55, doi: 10.1186/1750-1172-6-55.

Deshpande, S. und Sathe, K. (2015). **A child with advanced mucopolysaccharidosis presenting with severe behavioural problems**. *ASEAN Journal of Psychiatry* 16, 127-130.

Enders, C. K. (2010). **Applied missing data analysis**, Guilford Press, New York, NY, US.

Enders, C. K. (2017). **Multiple imputation as a flexible tool for missing data handling in clinical research**. *Behav Res Ther* 98, 4-18, doi: 10.1016/j.brat.2016.11.008.

Escolar, M. L., Jones, S. A., Shapiro, E. G., Horovitz, D. D. G., Lampe, C. und Amartino, H. (2017). **Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders**. *Mol Genet Metab* 122, 35-40, doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.010.

Evans, D. W., Leckman, J. F., Carter, A., Reznick, J. S., Henshaw, D., King, R. A. und Pauls, D. (1997). **Ritual, habit, and perfectionism: the prevalence and development of**

compulsive-like behavior in normal young children. *Child Dev* 68, 58-68, doi: 10.2307/1131925.

Ferla, R., Claudiani, P., Savarese, M., Kozarsky, K., Parini, R., Scarpa, M., Donati, M. A., Sorge, G., Hopwood, J. J., Parenti, G., Fecarotta, S., Nigro, V., Sivri, H. S., Van Der Ploeg, A., Andria, G., Brunetti-Pierri, N. und Auricchio, A. (2015). **Prevalence of anti-adenovirus serotype 8 neutralizing antibodies and arylsulfatase B cross-reactive immunologic material in mucopolysaccharidosis VI patient candidates for a gene therapy trial.** *Hum Gene Ther* 26, 145-152, doi: 10.1089/hum.2014.109.

Filocamo, M., Tomanin, R., Bertola, F. und Morrone, A. (2018). **Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know.** *Ital J Pediatr* 44, 129, doi: 10.1186/s13052-018-0553-2.

Fleary, S. A. und Heffer, R. W. (2013). **Impact of growing up with a chronically ill sibling on well siblings' late adolescent functioning.** *International Scholarly Research Network Family Med* 2013, doi: 10.5402/2013/737356.

Fraser, J., Gason, A. A., Wraith, J. E. und Delatycki, M. B. (2005). **Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study.** *Arch Dis Child* 90, 1239-1242, doi: 10.1136/adc.2004.065482.

Fraser, J., Wraith, J. E. und Delatycki, M. B. (2002). **Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians.** *Clin Genet* 62, 418-421, doi: 10.1034/j.1399-0004.2002.620512.x.

Fuller, M., Rozaklis, T., Ramsay, S. L., Hopwood, J. J. und Meikle, P. J. (2004). **Disease-specific markers for the mucopolysaccharidoses.** *Pediatr Res* 56, 733-738, doi: 10.1203/01.PDR.0000141987.69757.DD.

Garbade, S. F., Zielonka, M., Mechler, K., Kolker, S., Hoffmann, G. F., Staufner, C., Mengel, E. und Ries, M. (2020). **FDA orphan drug designations for lysosomal storage disorders - a cross-sectional analysis.** *PLoS One* 15, e0230898, doi: 10.1371/journal.pone.0230898.

Grant, S., Cross, E., Wraith, J. E., Jones, S., Mahon, L., Lomax, M., Bigger, B. und Hare, D. (2013). **Parental social support, coping strategies, resilience factors, stress, anxiety and depression levels in parents of children with MPS III (Sanfilippo syndrome) or children with intellectual disabilities (ID)**. *J Inherit Metab Dis* 36, 281-291, doi: 10.1007/s10545-012-9558-y.

Guerrero, J. M., Pozo, D., Diaz-Rodriguez, J. L., Martinez-Cruz, F. und Vela-Campos, F. (2006). **Impairment of the melatonin rhythm in children with Sanfilippo syndrome**. *J Pineal Res* 40, 192-193, doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00294.x.

Hartley, S. L., Barker, E. T., Seltzer, M. M., Floyd, F., Greenberg, J., Orsmond, G. und Bolt, D. (2010). **The relative risk and timing of divorce in families of children with an autism spectrum disorder**. *J Fam Psychol* 24, 449-457, doi: 10.1037/a0019847.

Holland, A. J., Whittington, J. E., Butler, J., Webb, T., Boer, H. und Clarke, D. (2003). **Behavioural phenotypes associated with specific genetic disorders: evidence from a population-based study of people with Prader-Willi syndrome**. *Psychol Med* 33, 141-153, doi: 10.1017/s0033291702006736.

Holt, J., Poe, M. D. und Escolar, M. L. (2011a). **Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II**. *J Pediatr* 159, 320-326, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.019.

Holt, J. B., Poe, M. D. und Escolar, M. L. (2011b). **Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II**. *Pediatrics* 127, e1258-1265, doi: 10.1542/peds.2010-1274.

Jan, J. E. und O'Donnell, M. E. (1996). **Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders**. *J Pineal Res* 21, 193-199, doi: 10.1111/j.1600-079x.1996.tb00286.x.

Jones, S. A., Almassy, Z., Beck, M., Burt, K., Clarke, J. T., Giugliani, R., Hendriksz, C., Kroepfl, T., Lavery, L., Lin, S. P., Malm, G., Ramaswami, U., Tincheva, R. und Wraith, J. E. (2009). **Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II-a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS)**. *J Inherit Metab Dis* 32, 534-543, doi: 10.1007/s10545-009-1119-7.

Kalkan Ucar, S., Ozbaran, B., Demiral, N., Yuncu, Z., Erermis, S. und Coker, M. (2010). **Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type III A and effect of Risperidone treatment on children and their mothers psychological status.** *Brain Dev* 32, 156-161, doi: 10.1016/j.braindev.2008.12.010.

Kandel, I. und Merrick, J. (2007). **The child with a disability: parental acceptance, management and coping.** *Sci. World J.* 7, 1799-1809, doi: 10.1100/tsw.2007.265.

Kiburz, J. A. (1994). **Perceptions and concerns of the school-age siblings of children with myelomeningocele.** *Issues Compr Pediatr Nurs* 17, 223-231.

Laoharawee, K., DeKolver, R. C., Podetz-Pedersen, K. M., Rohde, M., Sproul, S., Nguyen, H. O., Nguyen, T., St Martin, S. J., Ou, L., Tom, S., Radeke, R., Meyer, K. E., Holmes, M. C., Whitley, C. B., Wechsler, T. und McIvor, R. S. (2018). **Dose-Dependent Prevention of Metabolic and Neurologic Disease in Murine MPS II by ZFN-Mediated In Vivo Genome Editing.** *Mol Ther* 26, 1127-1136, doi: 10.1016/j.ymthe.2018.03.002.

Leighton, S. E., Papsin, B., Vellodi, A., Dinwiddie, R. und Lane, R. (2001). **Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses.** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 58, 127-138, doi: 10.1016/s0165-5876(01)00417-7.

Lewis, M. H. und Bodfish, J. W. (1998). **Repetitive behavior disorders in autism.** *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 4, 80-89, doi: 10.1002/(Sici)1098-2779(1998)4:2<80::Aid-Mrdd4>3.0.Co;2-0.

Mahon, L. V., Lomax, M., Grant, S., Cross, E., Hare, D. J., Wraith, J. E., Jones, S., Bigger, B., Langford-Smith, K. und Canal, M. (2014). **Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III.** *PLoS One* 9, e84128, doi: 10.1371/journal.pone.0084128.

Malcolm, C., Adams, S., Anderson, G., Gibson, F., Hain, R., Morley, A. und Forbat, L. (2011). **The symptom profile and experience of children with rare life-limiting conditions: Perspectives of their families and key health professionals.** In: Faculty of Health Sciences and Sport Research Reports. Hrsg. University of Stirling, Cancer Care Research Centre: <http://hdl.handle.net/1893/12772> [05.10.2020]

Matheus, M. G., Castillo, M., Smith, J. K., Armao, D., Towle, D. und Muenzer, J. (2004). **Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation.** *Neuroradiology* 46, 666-672, doi: 10.1007/s00234-004-1215-1.

Meadows, A. S., Duncan, F. J., Camboni, M., Waligura, K., Montgomery, C., Zaraspe, K., Naughton, B. J., Bremer, W. G., Shilling, C., Walker, C. M., Bolon, B., Flanigan, K. M., McBride, K. L., McCarty, D. M. und Fu, H. (2015). **A GLP-Compliant Toxicology and Biodistribution Study: Systemic Delivery of an rAAV9 Vector for the Treatment of Mucopolysaccharidosis IIIB.** *Hum Gene Ther Clin Dev* 26, 228-242, doi: 10.1089/humc.2015.132.

Mechler, K., Mountford, W. K., Hoffmann, G. F. und Ries, M. (2015). **Pressure for drug development in lysosomal storage disorders - a quantitative analysis thirty years beyond the US orphan drug act.** *Orphanet J Rare Dis* 10, 46, doi: 10.1186/s13023-015-0262-5.

Montano, A. M., Lock-Hock, N., Steiner, R. D., Graham, B. H., Szlago, M., Greenstein, R., Pineda, M., Gonzalez-Meneses, A., Coker, M., Bartholomew, D., Sands, M. S., Wang, R., Giugliani, R., Macaya, A., Pastores, G., Ketko, A. K., Ezgu, F., Tanaka, A., Arash, L., Beck, M., Falk, R. E., Bhattacharya, K., Franco, J., White, K. K., Mitchell, G. A., Cimbalistiene, L., Holtz, M. und Sly, W. S. (2016). **Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII).** *J Med Genet* 53, 403-418, doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103322.

Muenzer, J. (2004). **The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations.** *J Pediatr* 144, S27-34, doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052.

Muenzer, J., Beck, M., Eng, C. M., Escolar, M. L., Giugliani, R., Guffon, N. H., Harmatz, P., Kamin, W., Kampmann, C., Koseoglu, S. T., Link, B., Martin, R. A., Molter, D. W., Munoz Rojas, M. V., Ogilvie, J. W., Parini, R., Ramaswami, U., Scarpa, M., Schwartz, I. V., Wood, R. E. und Wraith, E. (2009a). **Multidisciplinary management of Hunter syndrome.** *Pediatrics* 124, e1228-1239, doi: 10.1542/peds.2008-0999.

Muenzer, J., Beck, M., Eng, C. M., Giugliani, R., Harmatz, P., Martin, R., Ramaswami, U., Vellodi, A., Wraith, J. E., Cleary, M., Gucevas-Calikoglu, M., Puga, A. C., Shinawi, M., Ulbrich, B., Vijayaraghavan, S., Wendt, S., Conway, A. M., Rossi, A., Whiteman, D. A. und Kimura, A. (2011). **Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome.** *Genet Med* 13, 95-101, doi: 10.1097/GIM.0b013e3181fea459.

Muenzer, J., Wraith, J. E., Clarke, L. A. und International Consensus Panel on the Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I (2009b). **Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines.** *Pediatrics* 123, 19-29, doi: 10.1542/peds.2008-0416.

Muhlebach, M. S., Wooten, W. und Muenzer, J. (2011). **Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses.** *Paediatr Respir Rev* 12, 133-138, doi: 10.1016/j.prrv.2010.10.005.

Myschker, N. (2008). **Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen: Erscheinungsformen - Ursachen - Hilfreiche Maßnahmen**, Bd. 6, Kohlhammer, Stuttgart.

Neufeld, E. F. und Muenzer, J. (2001). **The Mucopolysaccharidoses.** *Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 3421-3454, doi: 10.1036/ommbid.165.

Newman, D. A. (2014). **Missing data: Five practical guidelines.** *Organizational Research Methods* 17, 372-411, doi: 10.1177/1094428114548590.

Nidiffer, F. D. und Kelly, T. E. (1983). **Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the Sanfilippo syndrome: an epidemiological study.** *J. Ment. Defic. Res.* 27, 185-203, doi: 10.1111/j.1365-2788.1983.tb00291.x.

Nyhan, W. L. (1972). **Behavioral phenotypes in organic genetic disease. Presidential address to the Society for Pediatric Research, May 1, 1971.** *Pediatr Res* 6, 1-9, doi: 10.1203/00006450-197201000-00001.

Nyhan, W. L. (1976). **Behavior in the Lesch-Nyhan syndrome.** *J Autism Child Schizophr* 6, 235-252.

Ou, L., DeKolver, R. C., Rohde, M., Tom, S., Radeke, R., St Martin, S. J., Santiago, Y., Sproul, S., Przybilla, M. J., Koniar, B. L., Podetz-Pedersen, K. M., Laoharawee, K., Cooksley, R. D., Meyer, K. E., Holmes, M. C., McIvor, R. S., Wechsler, T. und Whitley, C. B. (2019). **ZFN-Mediated In Vivo Genome Editing Corrects Murine Hurler Syndrome**. *Mol Ther* 27, 178-187, doi: 10.1016/j.ymthe.2018.10.018.

Parsons, V. J., Hughes, D. G. und Wraith, J. E. (1996). **Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidoses type II)**. *Clin Radiol* 51, 719-723, doi: 10.1016/s0009-9260(96)80246-7.

Perneger, T. V. (1998). **What's wrong with Bonferroni adjustments**. *Br Med J* 316, 1236-1238, doi: 10.1136/bmj.316.7139.1236.

Pomin, V. H. und Mulloy, B. (2018). **Glycosaminoglycans and Proteoglycans**. *Pharmaceuticals (Basel)* 11, doi: 10.3390/ph11010027.

Prasad, V. K. und Kurtzberg, J. (2010). **Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses**. *Semin Hematol* 47, 59-69, doi: 10.1053/j.seminhematol.2009.10.008.

Raina, P., O'Donnell, M., Rosenbaum, P., Brehaut, J., Walter, S. D., Russell, D., Swinton, M., Zhu, B. und Wood, E. (2005). **The health and well-being of caregivers of children with cerebral palsy**. *Pediatrics* 115, e626-636, doi: 10.1542/peds.2004-1689.

Ries, M. (2017). **Enzyme replacement therapy and beyond-in memoriam Roscoe O. Brady, M.D. (1923-2016)**. *J Inherit Metab Dis* 40, 343-356, doi: 10.1007/s10545-017-0032-8.

Roberts, J., Stewart, C. und Kearney, S. (2016). **Management of the behavioural manifestations of Hunter syndrome**. *Br J Nurs* 25, 22-30, doi: 10.12968/bjon.2016.25.1.22.

Robertson, S. P., Klug, G. L. und Rogers, J. G. (1998). **Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III)**. *Eur J Pediatr* 157, 653-655, doi: 10.1007/s004310050904.

Rothman, K. J. (1990). **No adjustments are needed for multiple comparisons**. *Epidemiology* 1, 43-46.

Ruijter, G. J. G., Valstar, M. J., de Kamp, J. M. V., van der Helm, R. M., Durand, S., van Diggelen, O. P., Wevers, R. A., Poorthuis, B. J., Pshezhetsky, A. V. und Wijburg, F. A. (2008). **Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands.** *Mol Genet Metab* 93, 104-111, doi: 10.1016/j.ymgme.2007.09.011.

Rumsey, R. K., Rudser, K., Delaney, K., Potegal, M., Whitley, C. B. und Shapiro, E. (2014). **Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA.** *J Pediatr* 164, 1147-1151, doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.007.

Sanders, M., Mazzucchelli, T. und Studman, L. (2004). **Stepping Stones Triple P: The theoretical basis and development of an evidence-based positive parenting program for families with a child who has a disability.** *J Intellect Dev Disabil* 29, 265-283, doi: 10.1080/13668250412331285127.

Scarpa, M., Almassy, Z., Beck, M., Bodamer, O., Bruce, I. A., De Meirleir, L., Guffon, N., Guillen-Navarro, E., Hensman, P., Jones, S., Kamin, W., Kampmann, C., Lampe, C., Lavery, C. A., Teles, E. L., Link, B., Lund, A. M., Malm, G., Pitz, S., Rothera, M., Stewart, C., Tytki-Szymanska, A., van der Ploeg, A., Walker, R., Zeman, J. und Wraith, J. E. (2011). **Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease.** *Orphanet J Rare Dis* 6, 72, doi: 10.1186/1750-1172-6-72.

Scarpa, M., Lourenco, C. M. und Amartino, H. (2017a). **Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders.** *Mol Genet Metab* 122S, 55-61, doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.006.

Scarpa, M., Orchard, P. J., Schulz, A., Dickson, P. I., Haskins, M. E., Escolar, M. L. und Giugliani, R. (2017b). **Treatment of brain disease in the mucopolysaccharidoses.** *Mol Genet Metab* 122, 25-34, doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.007.

Scharpen, A. L. und Stille, C. J. (2018). **From Strangers in a Foreign Land to Active, Engaged Citizens.** *Pediatrics* 141, doi: 10.1542/peds.2017-1845.

Schwartz, I. V., Ribeiro, M. G., Mota, J. G., Toralles, M. B., Correia, P., Horovitz, D., Santos, E. S., Monlleo, I. L., Fett-Conte, A. C., Sobrinho, R. P., Norato, D. Y., Paula, A. C.,

Kim, C. A., Duarte, A. R., Boy, R., Valadares, E., De Michelena, M., Mabe, P., Martinhago, C. D., Pina-Neto, J. M., Kok, F., Leistner-Segal, S., Burin, M. G. und Giugliani, R. (2007). **A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II.** *Acta Paediatr* 96, 63-70, doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00212.x.

Shapiro, E., King, K., Ahmed, A., Rudser, K., Rumsey, R., Yund, B., Delaney, K., Nestrasil, I., Whitley, C. und Potegal, M. (2016a). **The Neurobehavioral Phenotype in Mucopolysaccharidosis Type IIIB: an Exploratory Study.** *Mol Genet Metab Rep* 6, 41-47, doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.01.003.

Shapiro, E. G., Nestrasil, I., Ahmed, A., Wey, A., Rudser, K. R., Delaney, K. A., Rumsey, R. K., Haslett, P. A., Whitley, C. B. und Potegal, M. (2015). **Quantifying behaviors of children with Sanfilippo syndrome: the Sanfilippo Behavior Rating Scale.** *Mol Genet Metab* 114, 594-598, doi: 10.1016/j.ymgme.2015.02.008.

Shapiro, E. G., Rudser, K., Ahmed, A., Steiner, R. D., Delaney, K. A., Yund, B., King, K., Kunin-Batson, A., Eisengart, J. und Whitley, C. B. (2016b). **A longitudinal study of emotional adjustment, quality of life and adaptive function in attenuated MPS II.** *Mol Genet Metab Rep* 7, 32-39, doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.03.005.

Sharpe, D. und Rossiter, L. (2002). **Siblings of children with a chronic illness: a meta-analysis.** *J Pediatr Psychol* 27, 699-710, doi: 10.1093/jpepsy/27.8.699.

Somanadhan, S. und Larkin, P. J. (2016). **Parents' experiences of living with, and caring for children, adolescents and young adults with Mucopolysaccharidosis (MPS).** *Orphanet J Rare Dis* 11, 138, doi: 10.1186/s13023-016-0521-0.

Taylor, Fuggle, P. und Charman, T. (2001). **Well sibling psychological adjustment to chronic physical disorder in a sibling: how important is maternal awareness of their illness attitudes and perceptions?** *J Child Psychol Psychiatry* 42, 953-962, doi: 10.1111/1469-7610.00791.

Tehee, E., Honan, R. und Hevey, D. (2009). **Factors Contributing to Stress in Parents of Individuals with Autistic Spectrum Disorders.** *J Appl Res Intellect Disabil* 22, 34-42, doi: 10.1111/j.1468-3148.2008.00437.x.

Turner, M. (1999). **Annotation: Repetitive behaviour in autism: a review of psychological research.** *J Child Psychol Psychiatry* 40, 839-849, doi: 10.1111/1469-7610.00502.

Valstar, M. J., Bruggenwirth, H. T., Olmer, R., Wevers, R. A., Verheijen, F. W., Poorthuis, B. J., Halley, D. J. und Wijburg, F. A. (2010). **Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype.** *J Inherit Metab Dis* 33, 759-767, doi: 10.1007/s10545-010-9199-y.

Valstar, M. J., Ruijter, G. J., van Diggelen, O. P., Poorthuis, B. J. und Wijburg, F. A. (2008). **Sanfilippo syndrome: a mini-review.** *J Inherit Metab Dis* 31, 240-252, doi: 10.1007/s10545-008-0838-5.

van de Kamp, J. J., Niermeijer, M. F., von Figura, K. und Giesberts, M. A. (1981). **Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C).** *Clin Genet* 20, 152-160.

Verhoeven, W. M., Csepan, R., Marcelis, C. L., Lefeber, D. J., Egger, J. I. und Tuinier, S. (2010). **Sanfilippo B in an elderly female psychiatric patient: a rare but relevant diagnosis in presenile dementia.** *Acta Psychiatr Scand* 122, 162-165, doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01521.x.

Wijburg, F. A., Wegrzyn, G., Burton, B. K. und Tylki-Szymanska, A. (2013). **Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder.** *Acta Paediatr* 102, 462-470, doi: 10.1111/apa.12169.

Wraith, J. E. (1995). **The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management.** *Arch Dis Child* 72, 263-267, doi: 10.1136/adc.72.3.263.

Wraith, J. E., Scarpa, M., Beck, M., Bodamer, O. A., De Meirleir, L., Guffon, N., Meldgaard Lund, A., Malm, G., Van der Ploeg, A. T. und Zeman, J. (2008). **Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy.** *Eur J Pediatr* 167, 267-277, doi: 10.1007/s00431-007-0635-4.

Young, I. D. und Harper, P. S. (1981). **Psychosocial problems in Hunter's syndrome.** *Child Care Health Dev* 7, 201-209.

Young, I. D. und Harper, P. S. (1983). **The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases.** *Dev Med Child Neurol* 25, 481-489, doi: 10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x.

Young, I. D., Harper, P. S., Newcombe, R. G. und Archer, I. M. (1982). **A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms.** *J Med Genet* 19, 408-411, doi: 10.1136/jmg.19.6.408.

Yund, B., Rudser, K., Ahmed, A., Kovac, V., Nestrasil, I., Raiman, J., Mamak, E., Harmatz, P., Steiner, R., Lau, H., Vekaria, P., Wozniak, J. R., Lim, K. O., Delaney, K., Whitley, C. und Shapiro, E. G. (2015). **Cognitive, medical, and neuroimaging characteristics of attenuated mucopolysaccharidosis type II.** *Mol Genet Metab* 114, 170-177, doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.299.

Ziats, M. N., Ahmad, A., Bernat, J. A., Fisher, R., Glassford, M., Hannibal, M. C., Jacher, J. E., Weiser, N., Keegan, C. E., Lee, K. N., Marzulla, T. B., O'Connor, B. C., Quinonez, S. C., Seemann, L., Turner, L., Bielas, S., Harris, N. L., Ogle, J. D., Innis, J. W. und Martin, D. M. (2019). **Genotype-phenotype analysis of 523 patients by genetics evaluation and clinical exome sequencing.** *Pediatr Res*, doi: 10.1038/s41390-019-0611-5.

Zielonka, M., Garbade, S. F., Kolker, S., Hoffmann, G. F. und Ries, M. (2017). **Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis.** *Genetics in Medicine* 19, 983-988, doi: 10.1038/gim.2017.10.

Zielonka, M., Garbade, S. F., Kolker, S., Hoffmann, G. F. und Ries, M. (2018). **Corrigendum: Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis.** *Genet Med* 20, 474, doi: 10.1038/gim.2017.87.

7 Eigenanteil an Datenerhebung und -auswertung und eigene Veröffentlichungen

Die vorliegende Arbeit wurde in allen Teilen von mir, Frederik Hoffmann, entworfen und durchgeführt. Insbesondere habe ich mich für die Literaturrecherche, Austausch mit der MPS-Gesellschaft-e.V. und betroffenen Familien, Planung und Gestaltung des Fragebogens, der Datenauswertung sowie der Verschriftlichung der Arbeit engagiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab unter meiner Erstautorenschaft publiziert:

Hoffmann, F., Hoffmann, S., Kunzmann, K. und Ries, M. (2020). **Challenging behavior in mucopolysaccharidoses types I–III and day-to-day coping strategies: a cross sectional explorative study**. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15, 275, doi: 10.1186/s13023-020-01548-9.

Mein Eigenanteil an dieser Publikation umfasst die Recherche, die Konzeption und den Entwurf der Studie, die Fragebogenkonzeption, Datenerhebung und -auswertung sowie die Verschriftlichung und kritische Revision des Manuskripts.

Anhang

	Seite
Anhang A1: Abilityscore	79
Anhang A2: Symptomfrequenzen und symptombezogene Belastungen	80
Anhang A3: Angegebene Einzelmaßnahmen zum praktischen Umgang mit Verhaltens- auffälligkeiten und deren Kategorisierung	82
Anhang A4: Gegen Verhaltensauffälligkeiten berichtete medikamentöse Therapien	91
Anhang A5: Persönliche und innerfamiliäre Krankheitsbewältigung	92
Anhang A6: Ratschläge für ‚neuerkrankte‘ Familien	94
Anhang A7: Fragebogen	98

Anhang A1: Abilityscore

Tabelle A1a: Berechnung des Abilityscore

Zur Berechnung wird der Punktwert der jeweils bestmöglichen kindlichen Fähigkeit aller 3 Kategorien (Mobilität, Sprachfähigkeit, Nahrungsaufnahme) zum Gesamtscore addiert.

Beste Fähigkeit bezüglich		Mögliche Punkte	Erreichter Punktwert
Mobilität	Ohne Hilfsmittel	(2)	
	Nur mit Hilfsmittel	(1)	_____
	Rollstuhlpflichtig	(0)	
Sprachfähigkeit	Leicht/nicht eingeschränkt	(2)	
	Wenige Worte	(1)	_____
	Nicht sprachfähig	(0)	
Nahrungsaufnahme	Eigenständig	(2)	
	Muss gefüttert werden	(1)	_____
	Magensonde	(0)	

Gesamt: Abilityscore (Summe) = _____

Tabelle A1b: Abilityscore: Erreichte Punktwerte der MPS-Typen und der Gesamtstichprobe

(M= Durchschnittswert des Abilityscores und seiner Subscores; SD = Standardabweichung; H = H-Wert (Kruskall-Wallis-Rangsummentest für 2 Gruppen); U= U-Wert (Mann-Whitney-U-Test für >2 Gruppen) p= Signifikanzniveau, ns = nicht signifikant)

	MPS I (n=8)	MPS II (n=8)	MPS III (n=18)	Gesamt (n=34)	H	p	Post Hoc		
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD			MPS	U	p
Mobilität	1.5 ± 0.5	1.6 ± 0.7	1.2 ± 0.9	1.4 ± 0.8	1.54	.454			
Sprachfähigkeit	1.9 ± 0.4	1.3 ± 0.9	0.7 ± 0.8	1.1 ± 0.9	11.35	.002	I:II	-	ns
							I:III	16.5	.001
							II:III	-	ns
Nahrungsaufnahme	2.0 ± 0.0	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.6	1.7 ± 0.6	3.94	.150			
Ability-score	5.4 ± 0.5	4.5 ± 2.1	3.4 ± 1.9	4.2 ± 1.9	7.45	0.24	I:II	-	ns
							I:III	22.5	.007
							II:III	-	ns

Anhang A2: Symptomfrequenzen und symptombezogene Belastungen

Tabelle A2a: Symptomfrequenzen

* Hyperoralität wurde nicht direkt abgefragt, Vergleiche berichteter Frequenz sind nur vorbehaltlich möglich (n=Anzahl; M= Durchschnittliche Symptomfrequenz laut Elternbericht anhand VAS mit Spannweite 0.0 (selten) bis 5.0 (sehr oft); SD = Standardabweichung; H = H-Wert (Kruskall-Wallis-Rangsummentest für 2 Gruppen); U= U-Wert (Mann-Whitney-U-Test für >2 Gruppen); p= Signifikanzniveau; ns= nicht signifikant)

	MPS I	MPS II	MPS III	Gesamt	H	p	Post Hoc	
	(n=8) n; M ± SD	(n=8) n; M ± SD	(n=18) n; M ± SD	(n=34) n; M ± SD			U	p
Schlafstörung	8; 1.4 ± 2.0	8; 2.3 ± 1.9	18; 2.5 ± 2.0	34; 2.2 ± 2.0	1.75	.416		
Hyperaktivität	8; 0.4 ± 0.8	8; 3.5 ± 1.7	18; 2.2 ± 2.1	34; 2.1 ± 2.0	7.57	.023	I:II I:III II:III	6.0 - - .004 ns ns
Unruhe	8; 0.5 ± 0.9	8; 3.2 ± 2.1	18; 2.9 ± 1.7	34; 2.4 ± 1.9	10.45	.005	I:II I:III II:III	9.0 16.0 - .014 .001 ns
Aggression	8; 1.0 ± 1.4	7; 1.7 ± 1.7	16; 1.0 ± 1.4	31; 1.2 ± 1.4	0.32	.851		
s. wiederhol. Verhalten	8; 0.0 ± 0.0	8; 2.1 ± 2.0	18; 2.0 ± 1.9	34; 1.6 ± 1.9	8.89	.012	I:II I:III II:III	11.5 21.0 - .023 .002 ns
Unpassende Gefühlsausbrüche	8; 0.7 ± 1.3	8; 2.1 ± 2.3	18; 1.9 ± 1.6	34; 1.7 ± 1.8	2.46	.292		
Apathie	7; 0.3 ± 0.7	7; 1.5 ± 2.3	17; 1.6 ± 2.0	31; 1.3 ± 1.9	2.87	.238		
Hyperoralität*	-	3; 5.0 ± 0.0	4; 4.8 ± 0.4	7; 4.9 ± 0.3				
Mittlere berichtete Symptomfrequenz	8; 0.7 ± 0.5	8; 2.5 ± 1.4	18; 2.2 ± 1.1	34; 1.9 ± 1.3	10.97	.004	I:II I:III II:III	8.0 15.0 - .010 .001 ns

Tabelle A2b: Berichtete Elternbelastung in betreffenden¹ Fällen

¹: Bezieht sich auf Fragebögen, in denen das Symptom in mindestens mittlerer Frequenz berichtet wurde
 Gruppenvergleiche werden aufgrund unterschiedlicher Stichprobengrößen nicht dargestellt

* Hyperoralität wurde nicht direkt abgefragt, Vergleiche berichteter Belastung sind nur vorbehaltlich möglich
 (n = Anzahl; M= Durchschnittliche Elternbelastung laut Elternbericht anhand VAS mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.0 (außerordentlich); SD = Standardabweichung)

	MPS I (n=8)	MPS II (n=8)	MPS III (n=18)	all (n=34)
	n; M ± SD	n; M ± SD	n; M ± SD	n; M ± SD
Schlafstörung	3; 2.63 ± 2.20	5; 3.84 ± 0.85	11; 3.8 ± 1.5	19; 3.6 ± 1.5
Hyperaktivität	1; 0.2 ± /	7; 2.47 ± 1.44	10; 4.0 ± 1.5	18; 3.2 ± 1.7
Unruhe	1; 2.70 ± /	6; 3.23 ± 1.46	13; 3.7 ± 1.6	20; 3.5 ± 1.5
Aggression	3; 3.00 ± 2.46	4; 3.85 ± 1.11	5; 3.4 ± 1.3	12; 3.5 ± 1.5
s. wiederhol. Verhalten	-	5; 2.02 ± 1.62	9; 3.0 ± 2.2	14; 2.7 ± 2.0
Unpassende Gefühlsausbrüche	1; 5.0 ± /	4; 2.4 ± 0.2	11; 3.1 ± 1.6	16; 3.0 ± 1.5
Apathie	1; 1.40 ± /	2; 0.1 ± .0	6; 3.7 ± 0.9	9; 2.6 ± 1.8
Hyperoralität*	-	3; 3.87 ± 1.47	4; 4.5 ± 0.6	7; 4.2 ± 1.0

Tabelle 4c: Berichtete Kindesbelastung in betreffenden¹ Fällen

¹: Bezieht sich auf Fragebögen, in denen das Symptom in mindestens mittlerer Frequenz berichtet wurde
 Gruppenvergleiche werden aufgrund unterschiedlicher Stichprobengrößen nicht dargestellt

¹ Kindesbelastung laut Elternbericht anhand VAS mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.0 (außerordentlich)

* Hyperoralität wurde nicht direkt abgefragt, Vergleiche berichteter Belastung sind nur vorbehaltlich möglich
 (n = Anzahl; M= Mittelwert; SD = Standardabweichung)

	MPS I (n=8)	MPS II (n=8)	MPS III (n=18)	all (n=34)
	n; M ± SD	n; M ± SD	n; M ± SD	n; M ± SD
Schlafstörung	3; 3.2 ± 0.9	5; 2.6 ± 1.4	11; 3.5 ± 1.5	19; 3.2 ± 1.4
Hyperaktivität	1; 0.4 ± /	7; 1.5 ± 1.3	10; 2.8 ± 1.7	18; 2.1 ± 1.7
Unruhe	1; 4.0 ± /	6; 2.0 ± 1.8	13; 2.3 ± 1.8	20; 2.3 ± 1.8
Aggression	2; 3.2 ± 1.0	4; 1.4 ± 2.2	5; 2.2 ± 0.9	11; 2.1 ± 1.5
s. wiederhol. Verhalten	-	5; 0.8 ± 0.9	9; 0.6 ± 1.0	14; 0.7 ± 1.0
Unpassende Gefühlsausbrüche	1; 4.8 ± /	4; 0.9 ± 1.1	11; 2.5 ± 1.6	16; 2.2 ± 1.7
Apathie	1; 0.3 ± /	2; 0.1 ± 0.0	5; 1.8 ± 1.9	8; 1.2 ± 1.7
Hyperoralität*	-	3; 0.4 ± 1.5	4; 2.0 ± 1.9	7; 1.3 ± 1.9

Anhang A3: Angegebene Einzelmaßnahmen zum praktischen Umgang mit Verhaltensauffälligkeiten und deren Kategorisierung

Primärsortierung: Kategorie; Sekundärsortierung: Häufigkeit der Angabe; Tertiärsortierung: angegebener Effektivität der Einzelmaßnahme

Tabelle A3a: Schlafstörung:

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zu Schlafstörungen beinhalteten (n=29))

Kategorie	Effekt (M)	SD	n	%	%C	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Ablenkung/ Beschäftigung	3.4	0.7	5	14.7	17.2	Fernsehen	4.1	0.1	2	5.9	6.9
						Musik hören	2.8	0.2	2	5.9	6.9
						Frische Luft	3.3	-	1	2.9	3.4
						Sternenprojektor	3.3	-	1	2.9	3.4
						Hörspiel hören	2.6	-	1	2.9	3.4
Entspannung/ Sicherheit	3.0	1.6	17	50.0	58.6	Elternbett	2.7	1.6	11	32.4	37.9
						Baden	1.7	2.1	5	14.7	17.2
						Schnuller	5.0	-	1	2.9	3.4
						Schlafbar zum Kauen	4.4	-	1	2.9	3.4
						abends Ruhe	4.1	-	1	2.9	3.4
						Stete Wiederholung, gleiche Geschichte, CD, Rituale	4.0	-	1	2.9	3.4
						Viel Körperkontakt	2.9	-	1	2.9	3.4
						Mit im Kinderzimmer schlafen	2.5	-	1	2.9	3.4
Rahmenbedingungen	3.2	1.3	24	70.6	82.8	Bewegung am Tage	2.7	1.7	13	38.2	44.8
						Veränderungen des Bettes (Pflegebett/Bettgitter)	3.7	1.4	12	35.3	41.4
						Bettzeitroutine	2.6	1.2	11	32.4	37.9
						Zimmer (komplett) abdunkeln	3.8	1.1	7	20.6	24.1
						Geregelte Tagesabläufe	4.0	0.9	2	5.9	6.9
						Feste Schlafenszeiten	1.6	0.6	2	5.9	6.9
						Abends wenig essen	5.0	-	1	2.9	3.4
						Kein Mittagsschlaf	3.9	-	1	2.9	3.4
						Zimmer absichern	3.7	-	1	2.9	3.4
						Wechsel von Bewegung und Ruhepausen	3.3	-	1	2.9	3.4
						Flexible Schlafenszeiten	2.4	-	1	2.9	3.4
						Operante Konditionierung	4.2	-	1	2.9	3.4
Professionelle Therapien	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Atmung	4.7	1.5	2	5.9	6.9	CPAP	5.0	0.0	2	5.9	6.9
						O2	5.0	-	1	2.9	3.4
						Inhalieren	2.9	-	1	2.9	3.4
Medikamente	3.4	1.5	14	41.2	48.3	Melatonin	2.1	1.7	8	23.5	27.6
						Pipamperon	4.2	0.5	3	8.8	10.3
						Risperidon	4.8	0.1	2	5.9	6.9
						Promethazin	4.5	0.5	2	5.9	6.9
						Guanfacin	4.9	-	1	2.9	3.4
						Levomepromazin	4.8	-	1	2.9	3.4
						Chloralhydrat	4.4	-	1	2.9	3.4
Homöopathie	4.4	-	1	2.9	3.4						
Gesamt	3.2	1.2	29	85.3	100						

Tabelle A3b: Hyperaktivität:

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zu Hyperaktivität beinhalteten (n=23))

Kategorie	Effekt (M)	SD	n	%	%C	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Ablenkung/ Beschäftigung	3.3	0.9	22	64.7	95.7	Bewegung	3.3	0.8	16	47.1	69.6
						Beschäftigung	3.3	1.1	10	29.4	43.5
						Singen	3.4	1.1	8	23.5	34.8
						Fernsehen	3.7	1.5	6	17.6	26.1
						Spaziergang	2.8	1.2	3	8.8	13.0
						Musik hören	4.1	0.0	2	5.9	8.7
						Ablenkung	2.8	0.6	2	5.9	8.7
						Raus in den Garten	3.5	-	1	2.9	4.3
Entspannung/ Sicherheit	3.9	0.9	10	29.4	43.5	Sitzgurt	4.5	0.4	6	17.6	26.1
						Fixieren im Buggy	3.7	0.5	3	8.8	13.0
						Beruhigen	3.3	1.7	2	5.9	8.7
						Gitterbett	5.0	-	1	2.9	4.3
						Kinderlaufstall	4.7	-	1	2.9	4.3
						Auto fahren	4.1	-	1	2.9	4.3
						Innere Ruhe	2.4	-	1	2.9	4.3
Rahmenbedingungen	3.4	1.3	14	41.2	60.9	Geregelte Tagesabläufe	3.4	1.4	14	41.2	60.9
						Absicherung von Schränken & Räumen	4.4	-	1	2.9	4.3
						Türen abschließen	4.0	-	1	2.9	4.3
						Reizüberflutung vermeiden	3.6	-	1	2.9	4.3
Operante Konditionierung	2.0	1.4	4	11.8	17.4	Festhalten	2.0	1.4	4	11.8	17.4
Professionelle Therapien	2.5	1.7	4	11.8	17.4	Krankengymnastik	3.3	1.5	2	5.9	8.7
						Musiktherapie	3.1	1.3	2	5.9	8.7
						Reittherapie	1.2	1.4	2	5.9	8.7
Medikamente	3.4	0.6	3	8.8	13.0	Risperidon	4.0	-	1	2.9	4.3
						Guanfacin	4.0	-	1	2.9	4.3
						Pipamperon	3.5	-	1	2.9	4.3
						Sertralin	2.8	-	1	2.9	4.3
						Homöopathie	2.5	-	1	2.9	4.3
Gesamt	3.4	0.8	23	67.6	100						

Tabelle A3c: Aggression:

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zu Aggression beinhalteten (n=16))

Kategorie	Effekt (M)	SD	n	%	%C	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Ablenkung/ Beschäftigung	3.4	1.3	12	35.3	75.0	Bewegung	2.6	1.8	6	17.6	37.5
						Singen	3.6	1.3	5	14.7	31.3
						Malen	4.0	0.1	2	5.9	12.5
						Ablenkung	3.7	0.2	2	5.9	12.5
						Beschäftigung	3.3	1.6	2	5.9	12.5
						Musik	3.9	-	1	2.9	6.3
						Abwechslung	2.2	-	1	2.9	6.3
Entspannung/ Sicherheit	3.0	1.4	12	35.3	75.0	Beruhigen	2.7	1.4	9	26.5	56.3
						Aufmerksamkeit geben	4.2	1.0	2	5.9	12.5
						Keine Hektik, Zeit lassen	4.9	-	1	2.9	6.3
						Körperkontakt	4.9	-	1	2.9	6.3
						Ruhig bleiben	4.8	-	1	2.9	6.3
						Eigenen Rhythmus zulassen	4.8	-	1	2.9	6.3
						Hinlegen, ausruhen lassen	2.7	-	1	2.9	6.3
						Festhalten	2.3	-	1	2.9	6.3
Rahmenbedingungen	4.0	1.3	2	5.9	12.5	Respekt, Würde, Liebe	4.9	-	1	2.9	6.3
						Zuvorkommen (Situation vermeiden)	3.1	-	1	2.9	6.3
Operante Konditionierung	2.4	1.6	12	35.3	75.0	Ablehnen d Aggressivität	2.4	1.7	8	23.5	50.0
						Ignorieren	2.4	2.0	6	17.6	37.5
						Loben/Strafen/Schimpfen	2.0	2.0	4	11.8	25.0
Professionelle Therapien	2.4	0.1	3	8.8	18.8	Reittherapie	2.4	0.0	2	5.9	12.5
						Musiktherapie	2.4	-	1	2.9	6.3
						Therapien	2.3	-	1	2.9	6.3
Medikamente	4.6	-	1	2.9	6.3	Promethazin	4.6	-	1	2.9	6.3
Gesamt	3.0	1.2	16	47.1	100						

Tabelle A3d: Sich wiederholende Verhaltensweisen:

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zu sich wiederholenden Verhaltensweisen beinhalteten (n=15))

Kategorie	Effekt (M)	SD	n	%	%C	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C						
Ablenkung/ Beschäftigung	3.2	1.2	10	29.4	66.7	Beschäftigung	3.5	0.9	7	20.6	46.7						
						Bewegung	3.3	0.7	4	11.8	26.7						
						Singen	4.1	0.3	3	8.8	20.0						
						Ablenkung	2.5	2.9	2	5.9	13.3						
						Sitzen auf Ballkissen	2.7	-	1	2.9	6.7						
Entspannung/ Sicherheit	3.0	2.7	2	5.9	13.3	Körperkontakt	4.9	-	1	2.9	6.7						
						Festhalten	1.1	-	1	2.9	6.7						
Rahmenbedingungen	4.0	0.9	11	32.4	73.3	*Türen abschließen	4.6	0.1	3	8.8	20.0						
						*Lichtschalter abkleben	4.8	0.4	2	5.9	13.3						
						*Kühlschrank sichern	3.5	0.6	2	5.9	13.3						
						*Schlüssel abziehen	5.0	-	1	2.9	6.7						
						*Jalousien festgestellt	5.0	-	1	2.9	6.7						
						*Wasserhahn abdrehen	5.0	-	1	2.9	6.7						
						*Türgriffe zum Drehen	5.0	-	1	2.9	6.7						
						*Wohnung sichern	5.0	-	1	2.9	6.7						
						Gefahrenfreies Zimmer	5.0	-	1	2.9	6.7						
						*Verhindern – Gruppe	3,8	1.0	9	26.5	60.0	1:1-Betreuung	4.9	-	1	2.9	6.7
						Geregelte Tagesabläufe	4.8	-	1	2.9	6.7						
						Zimmer kompl. Abdunkeln	4.1	-	1	2.9	6.7						
						*Handy verstecken	3.7	-	1	2.9	6.7						
*Gegenstände wegräumen	2.5	-	1	2.9	6.7												
*Gittertore zu Geschwisterzimmern	2.4	-	1	2.9	6.7												
*Strom abschalten	0.1	-	1	2.9	6.7												
Operante Konditionierung	1.2	1.7	2	5.9	13.3	Auf Kind einreden	2.4	-	1	2.9	6.7						
						Rückgängig machen (Licht aus)	0.0	-	1	2.9	6.7						
Professionelle Therapien	3.9	1.0	3	8.8	20.0	Krankengymnastik	4.6	-	1	2.9	6.7						
						Festhaltetherapie	4.2	-	1	2.9	6.7						
						Reittherapie	2.8	-	1	2.9	6.7						
Medikamente	4.2	-	1	2.9	6.7	Homöopathie	4.2	-	1	2.9	6.7						
						Promethazin	4.2	-	1	2.9	6.7						
Gesamt	3.5	1.2	15	44.1	100												

Tabelle A3e: Unruhe:

Copingstrategien zu Unruhe wurden nicht direkt abgefragt

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zu Unruhe beinhalteten (n=2))

Kategorie	Effekt (M)	SD	n	%	%C	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Ablenkung/ Beschäftigung	2.4	-	1	2.9	50	Bewegung	2.4	-	1	2.9	50.0
Entspannung/ Sicherheit	2.7	1.2	2	5.8	100	In Rehabuggy setzen	4.6	-	1	2.9	50.0
						Schnuller	2.4	-	1	2.9	50.0
						Fixierung, Rolli	1.8	-	1	2.9	50.0
Rahmenbedingungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Operante Konditionierung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Professionelle Therapien	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Medikamente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	2.5	0.9	2	5.8	100		2.4	-	1	2.9	50.0

Tabelle A3f: Unpassende Gefühlsausbrüche:

Copingstrategien zu unpassenden Gefühlsausbrüchen wurden nicht direkt abgefragt

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zu unpassenden Gefühlsausbrüchen beinhalteten (n=4))

Kategorie	Effekt (M)	SD	n	%	%C	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Ablenkung/ Beschäftigung	1.7	2.3	2	5.8	50	Singen	1.7	2.3	2	5.9	50.0
						Fernsehen	0.0	-	1	2.9	25.0
Entspannung/ Sicherheit	2.6	-	1	2.9	25	Verständnis zeigen	2.6	-	1	2.9	25.0
Rahmenbedingungen	2.0	-	1	2.9	25	potentielle Schmerzen suchen	2.0	-	1	2.9	25.0
Operante Konditionierung	2.6	0.1	2	5.8	50	Ignorieren	2.7	-	1	2.9	25.0
						Bestimmendes Einreden	2.5	-	1	2.9	25.0

Professionelle Therapien	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Medikamente	3.6	-	1	3.6	25	Medikamente (nicht spezifiziert)	3,8	-	1	2.9	25.0
						Levomepromazin	3,3	-	1	2.9	25.0
Gesamt	2.2	1.5	4	11.8	100						

Tabelle A3g: Hyperoralität:

Copingstrategien zu Hyperoralität wurden nicht direkt abgefragt

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zu Hyperoralität beinhalteten (n=5))

Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Ablenkung/ Beschäftigung	3.4	0.9	4	11.8	80	Beißringe	3.8	0.4	3	8.8	60.0
						Essen	3.0	-	1	2.9	20.0
						Ablenkung	1.1	-	1	2.9	20.0
Entspannung/ Sicherheit	3.1	-	1	2.9	20	Schnuller	3.1	-	1	2.9	20.0
Rahmenbedingungen	3.0	0.7	2	5.8	40	Gefährliche Gegenstände wegschließen	3.5	-	1	2.9	20.0
						Spartanisch eingerichtete Wohnung, Wegräumen, Objekte entfernen	2.5	-	1	2.9	20.0
Operante Konditionierung	2.3	-	1	2.9	20	Loben/Strafen	2.3	-	1	2.9	20.0
Professionelle Therapien	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Medikamente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	3.1	0.7	5	14.7	100						

Tabelle A3h: Weitere offen berichtete Verhaltensauffälligkeiten und diesbezügliche Copingstrategien:

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zum jeweiligen Symptom berichteten (siehe n zweite Spalte)

Symptom	n	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Kann nicht allein sein, muss immer beschäftigt werden	1	-	-	-	-	-	-
Schwierigkeiten Gefahren zu erkennen	2	-	-	-	-	-	-
Kognitive Rückschritte	1	Bewegung, Trampolin	4.3	-	1	2.9	100
		Kind zum Lachen bringen	4.3	-	1	2.9	100
		Wiederholung von (Lern-)Inhalten	2.2	-	1	2.9	100
		Kind fördern und fordern	2.2	-	1	2.9	100
Destruktives Verhalten	1	-	-	-	-	-	
Besondere Ängste	1	Beim Kind sein	2.5	-	1	2.9	100
Kind besteht darauf, dass alle Fenster geschlossen werden	1	-	-	-	-	-	
Kind ist unkooperativ beim Essen	1	Hände fixieren	4.0	-	1	2.9	100
Kind erkennt seine Andersartigkeit	1	Kind akzeptieren wie es ist	4.8	-	1	2.9	100
		Lob/Anerkennung	4.8	-	1	2.9	100
		Intensiver Augen- und Körperkontakt	3.5	-	1	2.9	100
Sturheit/Dickköpfigkeit	1	Liebevolles Zureden	0.9	-	1	2.9	100
		Loben und Strafen	0.4	-	1	2.9	100
Panikattacken	1	Wiederholtes Heranführen	3.7	-	1	2.9	100
Weglaufftendenz	2	Sicherung der Wohnung	5.0	-	1	2.9	50.0
		1:1-Betreuung	4.9	-	1	2.9	50.0
		Ritualisierter Tagesablauf	4.9	-	1	2.9	50.0
		Im Rolli anschnallen	4.1	-	1	2.9	50.0
Kind kratzt sich selbst	2	Finger und Kratzstellen abkleben	3.8	-	1	2.9	50.0
		Nägel kurz halten	2.9	-	1	2.9	50.0
		Hände „beschäftigen“	2.6	-	1	2.9	50.0
Lärmempfindlichkeit	1	Meiden lärmintensiver Umgebungen	5.0	-	1	2.9	100
Schüchternheit	1	Wiederkehrende Tätigkeiten	3.6	-	1	2.9	100
		Vertraute Gruppen	2.7	-	1	2.9	100
		Aufmuntern	2.5	-	1	2.9	100
Sprachstörung	1	Nachfragen	2.4	-	1	2.9	100
		Gebärdensunterstützte Kommunikation (GuK)	2.1	-	1	2.9	100

Tabelle A3i: Offen berichtete somatische Symptome und diesbezügliche Copingstrategien:

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung, % = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen (n=34), %C = Nennung der Kategorie/Maßnahme in % aller Fragebögen, welche Copingstrategien zum jeweiligen Symptom berichteten (siehe n zweite Spalte)

Symptom	n	Maßnahme	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Absenzen	1	Valproat	4.5	-	1	2.9	100
		Kind ins Bett legen	3.4	-	1	2.9	100
		Spazierenfahren in Buggy/Rollfiets etc.	3.2	-	1	2.9	100
Kann nicht ohne Hilfe sitzen	1	Stabiler Sessel	3.5	-	1	2.9	100
		Begleitperson	4.2	-	1	2.9	100
Durchfall	1	Probiotika	2.5	-	1	2.9	100
Schluckstörung	1	-	-	-	-	-	-
Inkontinenz	2	Toilettentraining	2.5	-	1	2.9	100
		Belohnung	3.2	-	1	2.9	100
Multifokale Anfälle	1	Medikamente	0.1	-	1	2.9	100
		1:1 Betreuung	0.1	-	1	2.9	100
Verstopfung	1	Laxantien	2.3	-	1	2.9	100
		Klistier	0.0	-	1	2.9	100
		Kind viel trinken lassen	0.0	-	1	2.9	100
Kann nicht richtig laufen	1	-	-	-	-	-	

Anhang - Tabelle A4: Gegen Verhaltensauffälligkeiten berichtete medikamentöse Therapien

(n = Anzahl; M = mittlere Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (gar nicht) bis 5.00 (außerordentlich); SD = Standardabweichung)

Medikament	Schlafstörungen			Hyperaktivität			Aggression			Sich wiederholende Verhaltensweisen			Unpassende Gefühlsausbrüche		
	n	M	SD	n	M	SD	n	M	SD	n	M	SD	n	M	SD
Melatonin	8	2.1	1.7												
Antipsychotika (kumuliert)	8	4.5	0.4												
Risperidon	2	4.8	0.1	1	4.0	-									
Levomepromazin	1	4.8	-										1	3.3	-
Pipamperon	3	4.2	0.5	1	3.5	-									
Promethazin	2	4.5	0.5				1	4.6	-	1	4.2	-			
Antisymphotonika Guanfacin	1	4.9	-	1	4.0	-									
Chloralhydrat	1	4.4	-												
Antidepressiva Sertralin				1	2.8	-									
Homöopathie	1	4.4	-	1	2.5	-				1	4.2	-			
Nicht spezifiziert													1	3.8	-
Gesamt	14	3.4	1.5	3	3.4	0.6	1	4.6	-	2	4.2	0.0	2	3.6	0.4
Vergleich: nichtmedikamentöse Maßnahmen (Gesamt)	28	3.2	1.3	23	3.4	0.8	16	3.0	1.2	15	3.5	1.2	4	2.0	1.3

Anhang A5: Persönliche und innerfamiliäre Krankheitsbewältigung

Tabelle A5a: Krankheitsakzeptanz und Strategien zur Krankheitsbewältigung

* Strategie wurde offen berichtet

(M = Krankheitsakzeptanz bzw. Effektivität bzw. Wichtigkeit laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (sehr niedrig/nicht effektiv/nicht wichtig) bis 5.00 (sehr hoch/sehr effektiv/sehr wichtig);

SD = Standardabweichung; n = Anzahl; % = Nennung/Bewertung in % aller Fragebögen (n=34),

%C = Nennung/Bewertung % aller Fragebögen, welche Angaben zu Strategien zur Krankheitsbewältigung berichteten (n=32)

Strategie		Wert/ Effekt (M)	SD	n	%	%C
Krankheitsakzeptanz		2.7	1.4	33	100	-
	Ablenkung/Auszeiten durch Aktivitäten außerhalb der Familie	3.3	1.6	28	84.8	87.5
	Austausch mit Freunden, Verwandten oder Bekannten	3.4	1.5	26	78.8	81.3
	Sport	2.6	1.8	19	57.6	59.4
	Psychotherapie	1.5	1.8	14	42.2	43.8
	Homöopathie	0.0	0.1	8	24.2	25.0
	Austausch mit anderen MPS-Familien*	4.2	1.1	4	12.1	12.5
Strategien zur Krankheitsbewältigung	Hospizaufenthalte*	4.5	0.4	3	9.1	9.4
	Selbstinformation über MPS*	4.1	1.1	3	9.1	9.4
	Arbeiten*	4.6	0.2	2	6.1	6.3
	Tagesablauf auf Kind abstimmen*	5	-	1	3.0	3.1
	Tagebuch schreiben*	4.6	-	1	3.0	3.1
	Familienzusammenhalt stärken*	4.4	-	1	3.0	3.1
	Das Kind statt der Krankheit sehen*	4.4	-	1	3.0	3.1
	Musik*	4.1	-	1	3.0	3.1
	Offener, selbstverständlicher Umgang mit der Erkrankung*	1.3	-	1	3.0	3.1
	Wichtigkeit von...	.. Auszeiten allein	4.5	0.9	27	81.8
	.. Vernetzung mit anderen MPS-Familien	3.6	1.3	31	93.9	-

Tabelle A5b: Einfluss der Erkrankung auf innerfamiliäre Beziehungen und Strategien zu deren Stärkung
(M = Einfluss laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite -2.50 (sehr negativ) bis +2.50 (sehr positiv); SD = Standardabweichung; n = Anzahl; % = Angabe in % aller Fragebögen (n=34))

	Strategie	Einfluss (M)	SD	n	%
Einfluss der Erkrankung auf die Beziehung zu...	.. Lebenspartner	-0.2	1.3	31	93.9
	(Eltern haben sich getrennt	-	-	6	18.2)
	.. Gesunden Geschwisterkindern	-0.4	1.2	20	60.6
	.. Großfamilie	+0.19	1.2	32	97.0

Tabelle A5c: Strategien zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen

* Strategie wurde offen berichtet

(M = Effektivität laut Elternbericht anhand visueller Analogskalen mit Spannweite 0.0 (nicht effektiv) bis 5.00 (sehr effektiv); SD = Spannweite; n= Anzahl; % = Angabe in % aller Fragebögen (n=34); %C = Angabe in % aller Fragebögen, welche Strategien zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen berichteten (n=26))

	Strategie	Effekt (M)	SD	n	%	%C
Strategien zur Stärkung innerfamiliärer Beziehungen	Gegenseitige Unterstützung in Pflege des erkrankten Kindes	3.9	0.9	24	72.7	92.3
	Gemeinsame Ausflüge	4.0	0.9	20	60.6	76.9
	Schaffen von Freiräumen für Partnerschaft*	4.0	0.8	8	24.2	30.8
	Psychotherapie	2.1	2.0	7	21.2	26.9
	Offene Kommunikation*	3.5	0.9	3	9.1	11.5
	Auszeiten alleine*	4.3	0.6	3	9.1	11.5
	Homöopathie	0.0	0.0	3	9.1	11.5
	Ausflüge mit MPS-Kind*	5.0	0.0	2	6.1	7.7
	Ausflüge ohne MPS-Kind*	4.2	0.5	2	6.1	7.7
	Zeit für jedes Familienmitglied nehmen*	2.3	0.4	2	6.1	7.7
	Hospizaufenthalte*	4.2	-	1	3.0	3.8
	Geschwisterkinder aus ihrer MPS-bezogenen Position freigeben*	2.4	-	1	3.0	3.8

Anhang A6: Ratschläge für ‚neuerkrankte‘ Familien

Tabelle A6a: Ratschläge nach inhaltlicher Kategorisierung

(n= Anzahl; % = Angabe in % aller Fragebögen (n=34); %C = Angabe in % aller Fragebögen, welche Ratschläge für ‚neuerkrankte‘ Familien berichteten (n=31))

	Art	n	%	%C
Ratschläge	Vernetzung mit anderen betroffenen Familien	17	51.5	54.8
	Akzeptanz/offener Umgang mit der Erkrankung	13	39.4	41.9
	Spezialisten aufsuchen, Ressourcenaktivierung	13	39.4	41.9
	Mutzuspruch/Verarbeitung	7	21.2	22.6
	Umgang mit dem Kind	7	21.2	22.6
	Kommunikation und Stärkung innerfamiliärer Strukturen	6	18.2	19.4
	Professionelle Psychotherapeutische/Psychiatrische Unterstützung suchen	5	15.2	16.1
	Sonstiges	3	9.1	9.7

Tabelle A6b: Elterliche Ratschläge für ‚neuerkrankte‘ Familien

Vernetzung mit anderen betroffenen Familien	„Austausch mit anderen betroffenen Familien“ (4x genannt)
	„Zeitnaher Austausch mit anderen Familien ist in der neuen Situation extrem wichtig“
	„Kommunikation: Austausch untereinander (auch Facebook) [...]“
	„Viel Austausch mit anderen betroffenen Familien. Dies hat mir in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung sehr viel bedeutet. Inzwischen ist das in den Hintergrund getreten, weil jeder anders ist und auch unterschiedlich mit diesem Schicksal umgeht“
	„Kontakt zu anderen Familien suchen“
	„Kontakt zum MPS-Verein aufnehmen - Austausch mit ebenfalls betroffenen Familien (wichtig: PERSÖNLICH treffen oder telefonieren und nicht nur über soziale Netzwerke)“
	„Letztendlich können wir nur wärmstens die MPS-e.V. für den Anfang ans Herz legen. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass jeder anders mit der Behinderung umgeht. Der eine mit intensiver Auseinandersetzung der Erkrankung, der andere nur mit dem Notwendigsten. - Wichtig finde ich möglichst mit anderen ins Gespräch zu kommen um Erfahrungen sei es wegen der Therapie der Anforderung von Hilfsmitteln usw. auszutauschen“
	„Mit anderen betroffenen Austauschen“
	„MPS Selbsthilfegruppe aufsuchen - Familien in nächster Nähe mit MPS Kind treffen“
	„Sich bei Facebook MPS Community Deutschland Melden, andere betroffene Familien kontaktieren/treffen“
	„Sich mit anderen betroffenen Familien vernetzen (Internet)“
	„Unbedingt Mitglied in der MPS-Gesellschaft werden, Anschluss an Selbsthilfe suchen - So viel wie möglich mit betroffenen (erfahreneren) Familien [...] kommunizieren“
	„[...] betroffene Eltern kontaktieren“
„Den Kontakt zu anderen betroffenen Familien suchen“	

„Das Beste daraus machen, ändern kann man es eh nicht! - Mit einer positiven Grundeinstellung kommt man am weitesten“

„Zu versuchen, die Krankheit zu akzeptieren - sich nicht ‚verstecken‘ -offen darüber zu reden, damit die Umgebung die Krankheit versteht und das Verhalten/Aussehen/Wesen des Kindes akzeptiert“

„Die Rückschritte zu akzeptieren und vieles auszuprobieren aber auch die Grenzen zu akzeptieren“

„Jede Bewegung und jedes Verhalten genießen (bevor es zu Rückschritten kommt)“

„Akzeptieren lernen, dass das Kind für alles länger braucht und die benötigte Zeit im Tagesablauf mit einplanen“

„Das Kind so nehmen wie es ist - Sich nicht andauernd fragen warum (ändert nichts daran)“

„Das Beste daraus machen, ändern kann man es eh nicht!“

„Offen über die Erkrankung mit der Umgebung umgehen“

**Akzeptanz
/ offener Umgang
mit der Erkrankung**

„sich mit der Krankheit auseinandersetzen“

„Kein Hadern mit dem Schicksal - Schlimmer geht immer“ (auch Mutzuspruch)

„Für uns ist es sehr wichtig, dass sich unser Sohn nicht als defizitär erlebt, sondern möglichst immer die Botschaft bekommt ‚Du bist richtig, so, wie du bist!‘ [...]“ (auch Umgang mit dem Kind)

„Wenn der erste Schock überwunden ist, versuchen dem Kind ein schönes Leben zu bereiten. Liebe und Unternehmungen sind wichtiger als Medikamente und Geld. Nichts auf später verschieben, sondern jetzt aktiv leben!“

„Leuten nicht böse nehmen, dass sie nicht wissen wie sie reagieren sollen auf die Diagnose“

„Trauern um das "verlorene gesunde Leben", dann aber nach vorne schauen, unpacken , dem "neuen anderen Leben" positiv entgegensehen“

„Das Kind sehen, nicht die Krankheit sehen (bzw. nicht nur)“

„Für uns warlist ein sehr offener Umgang mit der Krankheit sehr hilfreich“

„Da es bisher keine Heilung gibt, muss man die kurze ‚gute‘ Zeit so gut wie möglich nutzen (Urlaub, Ausflüge). Man wächst als Eltern in die Krankheit hinein - Man muss lernen, sich auch über kleine Dinge zu freuen (Entwicklung, Durchschlafen..)“

„Auf jeden Fall an ein MPS-Zentrum wenden und sofort Kontakt mit den Spezialisten aufnehmen“

„Man sollte sich Therapeuten (Physio, Logo, Ergo) suchen, die liebevoll im Umgang mit dem Kind sind. Wenn das Kind Spaß bei der Therapie hat freut das auch die Eltern! :)“

**Spezialisten
aufsuchen,
Reccourcen-
aktivierung**

„Kinderhospize, Reha Kliniken, Ehrenamtliche Helfer, zusätzliche Betreuungsmöglichkeiten nutzen; Hilfsmittel besorgen“

„Adresse der Stoffwechszentren die mit MPS Kindern arbeiten (z.B. Hamburg, Mainz, Wiesbaden) bei MPS e.V. anfordern“

„Spezialisten besuchen und nach klinischen Studien fragen“

[...] Beratungsstelle [...] kontaktieren“

„Nicht einlesen bzw. googlen sondern sich direkt an ein medizinisches Zentrum wenden (z.B. Mainz) und einen Termin vereinbaren“

„Erfahrene Therapeuten (Krankengymnastik & Logopädie) suchen“

Spezialisten aufsuchen, Reccourcen- aktivierung	<p>„Mit erfahrenen Zentren in Verbindung bleiben um bei kommenden Studien ggf. berücksichtigt zu werden“</p> <p>„sich nach der Möglichkeit einer Knochenmarkstransplantation erkundigen, Chance und massiven Risiken abwägen (abhängig von Alter, Gesundheitszustand..)“</p> <p>„Gut informieren, sachlich mehrere Meinungen einholen bzgl. Therapie“</p> <p>„Auf ein Zentrum mit Erfahrung zurückgreifen, damit man nicht den Ärzten alles erklären muss“</p> <p>„[...] so viel wie möglich mit Fachleuten (Ärzte, Beratung, Spezialisten) kommunizieren“</p> <p>„Informieren (!!!) hilft und in MPS-Zentrum gehen (UKE, Mainz)“</p> <p>„Familientlastende Dienste annehmen“</p> <p>„Kindergarten informieren“</p> <p>„Wenn man den Brocken halbwegs verdaut hat Freunde und Familie über die Krankheit aufklären.“</p>
Mutzuspruch, Verarbeitungstipps	<p>„Kein Hadern mit dem Schicksal - Schlimmer geht immer!“ (auch Akzeptanz der Erkrankung)</p> <p>„Obwohl sich viele ähneln, was das Krankheitsbild betrifft, verläuft MPS bei jedem Kind individuell und sehr unvorhersehbar, daher würde ich anderen Eltern Mut machen, gerade weil die Forschung vorangetrieben wird, nie den Mut zu verlieren und an sich zu glauben. Es scheint im ersten Moment unerträglich und nicht zu bewältigen, aber man wächst mit seinen Aufgaben und so seltsam es klingt, man gewöhnt sich an vieles und die Liebe zu seinem Kind kann Bäume versetzen“</p> <p>„Ausgleich suchen“</p> <p>„Erstmal alles sacken lassen [...]“</p> <p>„Nicht verrückt machen und jeden Schritt nacheinander gehen“</p> <p>„Sich eine Auszeit nehmen“</p> <p>„Nicht so viel überlegen was wird sondern das Hier & Jetzt genießen“</p>
Umgang mit dem Kind	<p>„Jeder Tag sollte dem Kind so angenehm wie möglich gemacht werden“</p> <p>„Nicht im Beisein des Kindes über die Krankheit und deren Folgen sprechen. Die Kinder sind sehr feinfühlig und reagieren auf Veränderungen in ihrem Umfeld (Trauer, Angst, Sorge, Hilflosigkeit..)“</p> <p>„Wie bisher mit dem Kind umgehen und ihm möglichst viel Lebensfreude geben“</p> <p>„Viel Anerkennung für neue Dinge, die das Kind erlernt“</p> <p>„Alles tun, um dem Kind das Leben lebenswert zu gestalten: -> es fordern so weit es geht, Autonomie stärken., Therapien. -> Liebe entgegenbringen“</p> <p>„Ich glaube dass viele Veraltensauffälligkeiten durch die Reaktionen/das Unverständnis der Umgebung verstärkt werden. Insbesondere vor der Diagnose erleben Kinder im Abbauprozess sicherlich oft negatives Feedback im Sinne von ‚Das konntest du doch schon!‘, ‚Mach das mal richtig!‘, ‚Spiel nicht Baby!‘ etc. Auch die Unruhe / Aggressionen‘ wird sicherlich oft sanktioniert, statt andere Wege des Umgangs damit zu finden.“</p>

Umgang mit dem Kind	<p>„Für uns ist es sehr wichtig, dass sich unser Sohn nicht als defizitär erlebt, sondern möglichst immer die Botschaft bekommt ‚Du bist richtig, so, wie du bist!‘“ (auch Akzeptanz der Erkrankung) „Das heißt für uns auch, jegliche Therapieangebote genau zu hinterfragen, denn auch ein krankes Kind ist in 1. Linie ein Kind mit ganz normalen Bedürfnissen. Keine Überforderung, kein Stress! Lieber soll er weniger ‚können‘ und sich dafür wohl in seiner Haut fühlen. Er muss nichts erreichen, er soll Freude an der Bewegung, am Essen, an der Kommunikation und am Kontakt zu anderen haben. Unser Spruch auf seiner Geburtskarte ist immernoch gültig – ‚Lass mich sein der ich bin und zu dem werden, der ich sein kann‘“</p>
	<p>„Immer versuchen, dass er Alltag nicht zu sehr verändert wird!“</p>
	<p>„Sehr viel Zeit investieren“</p>
	<p>„Raus aus dem Alltag!“</p>
Kommunikation und Stärkung innerfamiliärer Strukturen	<p>„Konsequent auf Lebensqualität ALLER Familienmitglieder achten“</p>
	<p>„Immer wieder Probleme, Belastungen offen ansprechen“</p>
	<p>„Darüber sprechen, nie schweigen“</p>
	<p>„Viel reden, reden, reden..“</p>
	<p>„Nicht nur von einem Arzt zum anderen jagen, die Erkrankung darf NICHT das Leben der restlichen Familie bestimmen“</p>
	<p>„Familie stärken“</p>
	<p>„Keine Schuldzuweisung an Partner“</p>
Professionelle Psychotherapeutische/ Psychiatrische Unterstützung suchen	<p>„Notfalls psychologische Unterstützung suchen“</p>
	<p>„Fachlichen seelischen Beistand suchen“</p>
	<p>„sich Hilfe holen (Psychiater) wenn man es braucht“</p>
	<p>„Psychologische Hilfe suchen“</p>
	<p>„spezialisierte Paar- und Familienberatung“</p>
Sonstiges	<p>„Wir haben selbst erst kürzlich erfahren, dass unser Kind an MPS erkrankt ist und müssen uns erst mal selbst in unserem Alltag zurechtfinden. Dank unseres Arztes haben wir anfänglich eine riesige Informationsflut bekommen“</p>
	<p>„MPS kennen die meisten nicht. Die Hyperaktivität führt dazu, dass andere einem an den Kopf knallen man könne sein Kind nicht erziehen. Wir haben spät die Diagnose bekommen, als der Abbau schon im Gange war.“</p>
	<p>„Es gibt nicht den einen ‚richtigen‘ Weg, mit der Erkrankung zu leben, jeder muss seinen eigenen Weg finden“</p>



UNIVERSITÄT
HEIDELBERG
ZUKUNFT
SEIT 1386

WAS HILFT IM
ALLTAG?

Studie zum Umgang mit Verhaltensauffälligkeiten bei MPS I, II und III

Ein Forschungsprojekt der Universität Heidelberg
und der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.



Keine Panik!

Dieser Fragebogen wirkt erst einmal mächtig, er ist jedoch so konzipiert, dass er intuitiv und schnell ausgefüllt werden kann. Nach kurzer Eingewöhnungsphase werden Sie ihn daher recht schnell ausfüllen können. Wir schätzen die Ausfüllzeit auf etwa 25 Minuten.

Zur besseren Orientierung ist dieser Fragebogen in drei farblich markierte Abschnitte gegliedert:

1. Krankheitsbezogene und Soziodemografische Daten

Im **grünen** Abschnitt geht es um die genaue Erfassung der Erkrankung Ihres Kindes und Ihrer Familie. Dies ist wichtig für die Auswertung der Ergebnisse.



2. Verhaltensauffälligkeiten und Bewältigungsstrategien

Im **blauen** Abschnitt wollen wir erfassen, welche Verhaltensauffälligkeiten auftreten und wie belastend diese für Ihr Kind und Sie als Eltern sind. Außerdem wollen wir hier erfahren, wie sie im Alltag mit den Verhaltensauffälligkeiten umgehen.



3. Psychosoziale Belastung und Bewältigungsstrategien

Der **orange** Abschnitt erfasst die psychische Belastung, der Sie als Eltern ausgesetzt sind. Hier wollen wir erfahren, wie Sie mit der Belastung umgehen und was Ihnen dabei hilft, die Erkrankung Ihres Kindes zu bewältigen.

Erläuterung der Messinstrumente

Zur Erfassung Ihrer Erfahrungen verwenden wir die sogenannte **Visuelle Analogskala**.

Hier soll die jeweils abgefragte Bewertung durch einen Strich auf der blauen Linie eingezeichnet werden.

Umso mehr sie der Aussage zustimmen, desto weiter rechts auf der Linie sollten Sie den Strich einzeichnen, wie im folgenden **Beispiel** zu sehen:

Wie gern isst ihr Kind Eiscreme?

Gar nicht

Außerordentlich



Ein Strich im mittleren Bereich der blauen Linie zeigt an, dass Ihr Kind mittelmäßig gern Eiscreme isst.

Wie gern isst ihr Kind Eiscreme?

Gar nicht

Außerordentlich



Ein Strich im rechten Bereich der blauen Linie zeigt an, dass Ihr Kind gerne Eiscreme isst.

Wie gern isst ihr Kind Eiscreme?

Gar nicht

Außerordentlich



Ein Strich ganz rechts in der blauen Linie zeigt an, dass Ihr Kind Eiscreme ganz besonders gerne mag.



Angaben zur Familie:

Wie viele Geschwister (incl. Halbgeschwister) hat das Kind? _____

Wie viele dieser (Halb-)Geschwister sind insgesamt ebenfalls an MPS erkrankt? _____

Mit wie vielen dieser (Halb-)Geschwister lebt das Kind regelmäßig zusammen? _____

Die Eltern sind verheiratet/in einer Beziehung

Die Eltern sind geschieden/getrennt

Mutter

Vater

Andere:

Andere:

Bitte angeben

Bitte angeben

An der Erziehung des Kindes maßgeblich beteiligt sind:

Höchster Ausbildungsabschluss:

- keine Ausbildung
- Lehre/ Berufsschule
- Fach- /Meisterschule
- Universität
- Andere (bitte angeben)

Berufliche Stellung:

- In Ausbildung
- Angestellt oder Verbeamtet
- Selbstständig
- offiz. Arbeitslos/ Vollzeitpflege des Kindes*
- In Rente
- Andere (bitte angeben)

*„Arbeitslos“ ist hier ganz ohne Wertung zu verstehen, wir wissen sehr wohl, dass die Vollzeitpflege eines behinderten Kindes sehr viel Arbeit bedeutet! Bei dieser Frage wird jedoch die offizielle berufliche Stellung erfragt.

Wie zufrieden sind Sie aktuell mit der gesamten beruflichen Situation Ihrer Familie?

(Stress, Urlaube, Berücksichtigung der Kinderkrankung etc)

Gar nicht

Außerordentlich



Wie zufrieden sind Sie aktuell mit der gesamten finanziellen Situation Ihrer Familie?

(unabhängig von der Erkrankung ihres Kindes)

Gar nicht

Außerordentlich



Wie gut kommen Sie mit der zusätzlichen finanziellen Belastung durch die Erkrankung Ihres Kindes zurecht ?

Gar nicht

Außerordentlich





Folgende Fragen beziehen sich auf **professionelle Unterstützung**, die Sie erhalten:

Erhalten sie professionelle Unterstützung bei der **Betreuung des Kindes außerhalb der Schule/Kindergarten?**

z.B. häusliche Betreuungsdienste, Nachmittagsbetreuung, Wohnheime ...

Ja, nämlich durch _____ Nein

• **wenn ja: wie häufig?**

an _____ Tagen in der Woche

- ganztags
- halbtags
- _____ Stunden/Tag

• **wenn ja: wird diese professionelle Unterstützung von der Kranken-/Pflegekasse bezahlt?**

Ja Nein Anteilig zu etwa _____ %

Für wie wichtig halten Sie „Auszeiten“ für sich selbst wie z.B. wenn sie das Kind in Betreuung geben?

Gar
nicht

Außer-
ordentlich



Erhalten sie professionelle Unterstützung bei **Pflege des Kindes?**

z.B. häusliche Pflegedienste, Pflegeheime ...

Ja, nämlich durch _____ Nein

wenn ja: wie häufig?

an _____ Tagen in der Woche

- ganztags
- halbtags
- _____ Stunden/Tag

wenn ja: wird diese professionelle Unterstützung von der Kranken-/Pflegekasse bezahlt?

Ja Nein Anteilig zu etwa _____ %

Für wie wichtig halten Sie diese Pflegeunterstützung?

Gar
nicht

Außer-
ordentlich



Anmerkungen:

Bitte geben Sie zu jeder Verhaltensauffälligkeit (= Symptom) an, wie häufig und wie stark Ihr Kind und Sie selbst unter dem Symptom leiden!
 Nennen Sie bitte auch **eigene Symptome**, die Ihnen wichtig erscheinen!



	Wie häufig zeigt Ihr Kind das Symptom?			Wie stark ist Ihr Kind durch das Symptom belastet?		Wie sehr sind Sie selbst durch das Symptom Ihres Kindes belastet?	
	Selten (Weniger als 2x/Woche)	Manchmal (ca. Jeden 2. Tag)	Sehr oft (mind. 1x/Tag)	Gar nicht	Außer- ordentlich	Gar nicht	Außer- ordentlich
Ein Beispiel: Oralisieren (alles in den Mund stecken)							
Schlafstörungen							
Hyperaktivität (Herumlaufen/rennen etc.) (scheinbare) Aggressivität							
Sich wiederholende Verhaltensweisen (z.B. Lichtschalter an/aus etc),							
Unruhe (z.B. nicht ruhig sitzen können)							
Unpassende Gefühlsausbrüche (Lachen, Weinen, Schreien)							
Apathie (Geistige Abwesenheit)							
Weitere: bitte angeben							

Weitere: bitte angeben							

Weitere: bitte angeben							

Anmerkungen: (z.B. Beschreibung des Verhaltens)							

Schlafstörungen: Bitte nennen Sie Maßnahmen, die sie gegen die Schlafstörungen angewendet haben und geben Sie an, wie erfolgreich, teuer und zeitaufwändig diese Maßnahmen waren/sind!

Zur Orientierung sind hier einige **Beispiele** aufgeführt:

- Im Elternbett schlafen
- Medikamente (Melatonin; Risperidon, Homöopathie)
- Loben & Strafen
- Baden
- Zimmer frühzeitig abdunkeln
- Sport/Bewegung am Tage
- Zimmer absichern/absperren
- Bettgitter
- Bettzeitroutine (Gute-Nacht-Geschichte, am Bett sitzen)
- Musik-/Reit-/Gesprächstherapie

Geben Sie bitte **möglichst drei Maßnahmen oder Medikamente** an, denen Sie die **größte Bedeutung** zuschreiben!

Wie gut hat die Maßnahme gegen die Schlafstörungen geholfen?

Gar nicht

Außerordentlich

Als wie teuer empfinden Sie die Maßnahme? *

Gar nicht

Außerordentlich

Als wie zeitaufwändig empfinden Sie die Maßnahme?

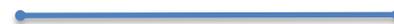
Gar nicht

Außerordentlich

ein Beispiel:
viel Bewegung am Tage











Anmerkungen: (Erläuterung der Maßnahme, besondere Schwierigkeiten bei der Ausführung, Vergleich der Wirksamkeit von Medikamenten und o.g. Maßnahmen etc.)

*mit „wie teuer“ ist hier die finanzielle Belastung für Sie selbst gemeint, Kosten die von der Kranken-/Pflegekasse übernommen werden sind hier also außer Acht zu lassen.

Aggressivität: Bitte nennen Sie **Maßnahmen**, die sie gegen die Aggressivität angewendet haben und geben Sie an, wie erfolgreich, teuer und zeitaufwändig diese Maßnahmen waren/sind!

Zur Orientierung sind hier einige **Beispiele für Maßnahmen** aufgeführt.

- Konsequentes Verneinen und Ablehnen der Aggressivität
- Konsequentes Loben & Strafen
- Beruhigendes Einreden
- Medikamente (zB. Risperidon)
- Musik- oder Reit-, Gesprächstherapie
- Krankengymnastik
- Ignorieren d. Aggressivität
- Sport, Bewegung
- Beschäftigung (Malen, Singen, Spiele..)

Geben Sie bitte **möglichst drei Maßnahmen oder Medikamente** an, denen Sie die **größte Bedeutung** zuschreiben!

Wie gut hat die Maßnahme gegen die Aggressivität geholfen?

Als wie teuer empfinden Sie die Maßnahme? *

Als wie zeitaufwändig empfinden Sie die Maßnahme?

Gar nicht

Außer-ordentlich

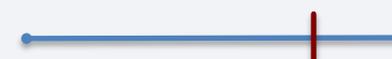
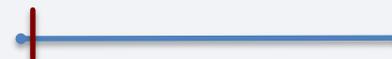
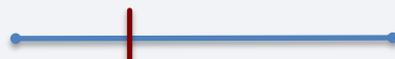
Gar nicht

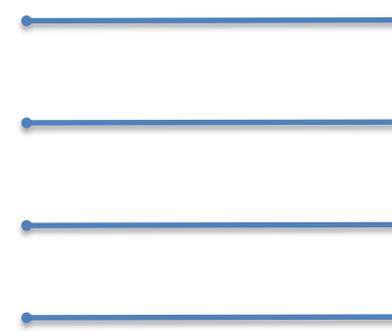
Außer-ordentlich

Gar nicht

Außer-ordentlich

ein Beispiel:
Ablenken des Kindes





Anmerkungen: (Erläuterung der Maßnahme, besondere Schwierigkeiten bei der Ausführung, Vergleich der Wirksamkeit von Medikamenten und o.g. Maßnahmen etc.)

*mit „wie teuer“ ist hier die finanzielle Belastung für Sie selbst gemeint, Kosten die von der Kranken-/Pflegekasse übernommen werden sind hier also außer Acht zu lassen.

Hyperaktivität: Bitte nennen Sie Maßnahmen, die sie gegen die Hyperaktivität angewendet haben und geben Sie an, wie erfolgreich, teuer und zeitaufwändig diese Maßnahmen waren/sind!



Zur Orientierung sind hier einige **Beispiele für Maßnahmen** aufgeführt:

Beruhigendes Einreden
Festhalten

Krankengymnastik
Ablenkung

Singen
Homöopathie

Geregelte Tagesabläufe
Sport, Bewegung

Musik-/ Reit-/ Gesprächstherapie
Beschäftigung (Malen, Singen, Fernsehen..)

Geben Sie bitte **möglichst drei Maßnahmen oder Medikamente** an, denen Sie die **größte Bedeutung** zuschreiben!

Wie gut hat die Maßnahme gegen die Hyperaktivität geholfen?

Als wie teuer empfinden Sie die Maßnahme? *

Als wie zeitaufwändig empfinden Sie die Maßnahme?

Gar nicht

Außer-
ordentlich

Gar nicht

Außer-
ordentlich

Gar nicht

Außer-
ordentlich

ein Beispiel:
Sitzgurt am Rollstuhl











Anmerkungen: (Erläuterung der Maßnahme, besondere Schwierigkeiten bei der Ausführung, Vergleich der Wirksamkeit von Medikamenten und o.g. Maßnahmen etc.)

*mit „wie teuer“ ist hier die finanzielle Belastung für Sie selbst gemeint, Kosten die von der Kranken-/Pflegekasse übernommen werden sind hier also außer Acht zu lassen.

Sich wiederholende Verhaltensweisen: Bitte nennen Sie Maßnahmen die Sie angewendet haben und geben Sie an, wie erfolgreich, teuer und zeitaufwändig diese Maßnahmen waren/sind!

Zur Orientierung sind hier einige Beispiele aufgeführt:

Beruhigendes Einreden
Festhalten

Krankengymnastik
Ablenkung

Singen
Homöopathie

Geregelte Tagesabläufe
Sport, Bewegung

Musik-/ Reit-/ Gesprächstherapie
Beschäftigung (Malen, Singen, Fernsehen..)

Bitte beschreiben sie kurz die sich wiederholenden Verhaltensweisen die Ihr Kind zeigt: (z.B Licht an/aus schalten) _____

Geben Sie bitte **möglichst drei Maßnahmen oder Medikamente** an, denen Sie die **größte Bedeutung** zuschreiben!

Wie gut hat die Maßnahme dagegen geholfen?

Als wie teuer empfinden Sie die Maßnahme? *

Als wie zeitaufwändig empfinden Sie die Maßnahme?

Gar nicht

Außer-ordentlich

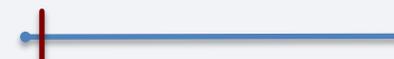
Gar nicht

Außer-ordentlich

Gar nicht

Außer-ordentlich

ein Beispiel:
Lichtschalter abkleben











Anmerkungen: (Erläuterung der Maßnahme, besondere Schwierigkeiten bei der Ausführung, Vergleich der Wirksamkeit von Medikamenten und o.g. Maßnahmen etc.)

*mit „wie teuer“ ist hier die finanzielle Belastung für Sie selbst gemeint, Kosten die von der Kranken-/Pflegekasse übernommen werden sind hier also außer Acht zu lassen.

Als Eltern/Erziehungsberechtigte eines Kindes mit MPS wissen Sie am besten welche weitere Verhaltensauffälligkeit im Vordergrund steht.



Welche weitere Verhaltensauffälligkeit ist für Sie und/oder das Kind besonders belastend?

Auffälligkeit: _____

Neben den bereits genauer betrachteten häufigen Auffälligkeiten
(Schlafstörungen, Aggressivität, Hyperaktivität, sich wiederholende Verhaltensweisen)
z.B. die Verhaltensauffälligkeiten die Sie auf Seite 4 zusätzlich angegeben haben

Welche Maßnahmen sind bei der soeben angegebenen Auffälligkeit hilfreich?

Geben Sie bitte **möglichst 3 Maßnahmen oder Medikamente** an, denen Sie die **größte Bedeutung** zuschreiben!

Maßnahme	Wie gut hat die Maßnahme gegen die Symptome geholfen?		Als wie teuer empfinden Sie die Maßnahme? *		Als wie zeitaufwändig empfinden Sie die Maßnahme?	
	Gar nicht	Außer-ordentlich	Gar nicht	Außer-ordentlich	Gar nicht	Außer-ordentlich
_____	<input type="range"/>		<input type="range"/>		<input type="range"/>	
_____	<input type="range"/>		<input type="range"/>		<input type="range"/>	
_____	<input type="range"/>		<input type="range"/>		<input type="range"/>	
_____	<input type="range"/>		<input type="range"/>		<input type="range"/>	
_____	<input type="range"/>		<input type="range"/>		<input type="range"/>	

Anmerkungen: (Erläuterung der Maßnahme, besondere Schwierigkeiten bei der Ausführung, Vergleich der Wirksamkeit von Medikamenten und o.g. Maßnahmen etc.)

*mit „wie teuer“ ist hier die finanzielle Belastung für Sie selbst gemeint, Kosten die von der Kranken-/Pflegekasse übernommen werden sind hier also außer Acht zu lassen.

Als Eltern/Erziehungsberechtigte eines Kindes mit MPS wissen Sie am besten welche weitere Verhaltensauffälligkeit im Vordergrund steht.

Welche weitere Verhaltensauffälligkeit ist für Sie und/oder das Kind besonders belastend?

Auffälligkeit: _____

Neben den bereits genauer betrachteten häufigen Auffälligkeiten
(Schlafstörungen, Aggressivität, Hyperaktivität, sich wiederholende Verhaltensweisen)
z.B. die Verhaltensauffälligkeiten die Sie auf Seite 4 zusätzlich angegeben haben

Welche Maßnahmen sind bei der soeben angegebenen Auffälligkeit hilfreich?

Geben Sie bitte **möglichst 3 Maßnahmen oder Medikamente** an, denen Sie die **größte Bedeutung** zuschreiben!

Maßnahme

Wie gut hat die Maßnahme gegen die Symptome geholfen?

Gar nicht

Außer-ordentlich

Als wie teuer empfinden Sie die Maßnahme? *

Gar nicht

Außer-ordentlich

Als wie zeitaufwändig empfinden Sie die Maßnahme?

Gar nicht

Außer-ordentlich

Anmerkungen: (Erläuterung der Maßnahme, besondere Schwierigkeiten bei der Ausführung, Vergleich der Wirksamkeit von Medikamenten und o.g. Maßnahmen etc.)

*mit „wie teuer“ ist hier die finanzielle Belastung für Sie selbst gemeint, Kosten die von der Kranken-/Pflegekasse übernommen werden sind hier also außer Acht zu lassen.

Als Eltern/Erziehungsberechtigte eines Kindes mit MPS wissen Sie am besten welche weitere Verhaltensauffälligkeit im Vordergrund steht.



Welche weitere Verhaltensauffälligkeit ist für Sie und/oder das Kind besonders belastend?

Auffälligkeit: _____

Neben den bereits genauer betrachteten häufigen Auffälligkeiten
(Schlafstörungen, Aggressivität, Hyperaktivität, sich wiederholende Verhaltensweisen)
z.B. die Verhaltensauffälligkeiten die Sie auf Seite 4 zusätzlich angegeben haben

Welche Maßnahmen sind bei der soeben angegebenen Auffälligkeit hilfreich?
Geben Sie bitte **möglichst 3 Maßnahmen** an, denen Sie die **größte Bedeutung** zuschreiben!

Maßnahme	Wie gut hat die Maßnahme gegen die Symptome geholfen?		Als wie teuer empfinden Sie die Maßnahme? *		Als wie zeitaufwändig empfinden Sie die Maßnahme?	
	Gar nicht	Außer-ordentlich	Gar nicht	Außer-ordentlich	Gar nicht	Außer-ordentlich

Anmerkungen: (Erläuterung der Maßnahme, besondere Schwierigkeiten bei der Ausführung, Vergleich der Wirksamkeit von Medikamenten und o.g. Maßnahmen etc.)

*mit „wie teuer“ ist hier die finanzielle Belastung für Sie selbst gemeint, Kosten die von der Kranken-/Pflegekasse übernommen werden sind hier also außer Acht zu lassen.

Bitte beantworten Sie folgende Fragen zu Ihrem Umgang mit den Belastungen durch die Erkrankung ihres Kindes:



Wie gut können Sie die Erkrankung Ihres Kindes heute akzeptieren?

Gar nicht

Außerordentlich



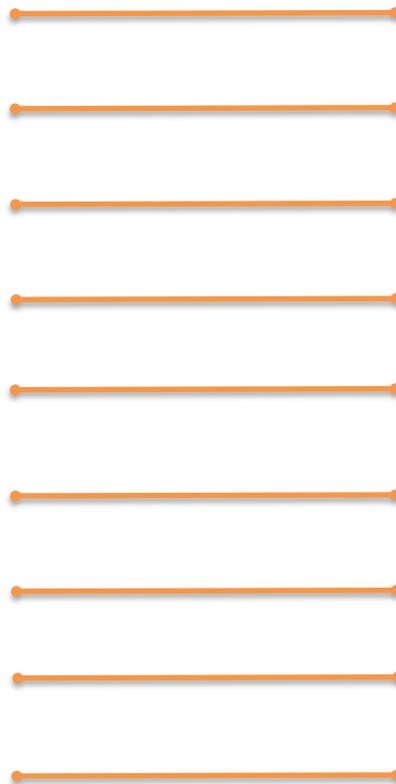
Was tun Sie für sich selbst, um die Belastungen durch die Erkrankung Ihres Kindes zu verarbeiten und wie erfolgreich sind diese Methoden?

(bitte alle zutreffenden angeben)

Gar nicht

Außerordentlich

- Sport
- Ablenkung/Auszeiten durch Aktivitäten außerhalb der Familie
- Austausch mit Freunden, Verwandten oder Bekannten
- Psychotherapie
- Homöopathische Behandlung
- Weitere: _____
bitte angeben



Wie wichtig ist in Ihren Augen die Vernetzung mit anderen betroffenen Familien?

Gar nicht

Außerordentlich



Anmerkungen:



Wie hat sich die Beziehung zu Ihrem (damaligen) Lebenspartner **durch die Erkrankung Ihres gemeinsamen Kindes** verändert?

- Wir haben uns getrennt.

sehr negativ Unverändert sehr positiv



Wie hat sich die Beziehung zu ihren weiteren gesunden Kindern **durch die Erkrankung** verändert?

- Ich habe keine weiteren Kinder

sehr negativ Unverändert sehr positiv



Wie hat sich die Beziehung zu ihrer Großfamilie (Großeltern, Tanten des Kindes) **durch die Erkrankung Ihres Kindes** verändert?

sehr negativ Unverändert sehr positiv



Was tun Sie, um die Beziehung zu Ihrem Lebenspartner und Ihren nichterkrankten Kindern zu stärken und **wie erfolgreich** sind diese Methoden?

(bitte alle zutreffenden angeben)

Gar nicht Außerordentlich

- Gemeinsame Ausflüge
- Gegenseitige Unterstützung in der Pflege des erkrankten Kindes
- Psychotherapie
- Homöopathische Behandlung
- Weitere: _____
bitte angeben
- Weitere: _____
bitte angeben
- Weitere: _____
n bitte angeben
a



Anmerkungen:

Wir möchten diesen Fragebogen mit einer offenen Frage abschließen:



Welchen Rat würden Sie einer Familie geben, deren Kind erst kürzlich die Diagnose MPS erhalten hat?

Wir danken Ihnen vielmals für Ihre Unterstützung!

Gemeinsam können wir hoffentlich sowohl „neuerkrankten“ als auch erfahreneren Familien um Umgang mit MPS helfen!

Wir werden Ihnen in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V. baldmöglichst die Ergebnisse dieser Studie zur Verfügung stellen!

Platz für Kommentare, Anregungen oder persönliche Schwerpunkte

Danksagung

Ohne die Beteiligung betroffener Familien an der Datenerhebung und -analyse wäre die vorliegende Studie nicht möglich gewesen. Die hierfür notwendige Auseinandersetzung mit sensiblen und belastenden Fragen erkenne ich allen teilnehmenden Familien dankend an und wünsche ihnen von Herzen viel Kraft für ihre Zukunft. Auch der MPS-Gesellschaft, insbesondere Frau Carmen Kunkel und Frau Brigitte Baum danke ich für die enge Zusammenarbeit im Rahmen der Erhebung.

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Dr. Markus Ries danke ich herzlich für die enge Zusammenarbeit auf Augenhöhe, seine beständige und umfassende Unterstützung und allzeit gute Erreichbarkeit.

Mein Dank gilt Frau Prof. Heidrun Gerzymisch, die diese Arbeit und Publikation der Studienergebnisse in sprachlichen aber auch inhaltlich-ethischen Fragestellungen unterstützte. Herrn Kevin Kunzmann danke ich für seinen Rat in mathematisch-statistischen Angelegenheiten. Meinen Schwiegereltern Vera und Hannes Ostermayer danke ich für die kritische inhaltliche und grammatikalische Revision dieser Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich von Herzen meiner Ehefrau Sanne für ihren fachlichen Beitrag in dieser psychologisch-medizinischen Erhebung, vor allem jedoch für ihren unermüdlichen Beistand in allen Höhen und Tiefen, die das Projekt „Dissertation“ mit sich brachte.

Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema

Verhaltensauffälligkeiten bei Mukopolysaccharidosen Typ I-III und Copingstrategien im Alltag

handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.

2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.

3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.

4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.

5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erkläre und nichts verschwiegen habe.

Heidelberg, den 12.10.2020 Frederik Hoffmann