

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie

(Direktor: Prof. Dr. med. M. Schrappe)

im Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Über die Wirksamkeit der Alarmtherapie am Tage bei Kindern mit einer nicht -
monosymptomatischen Enuresis**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der
Christian- Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

STEPHANIE SCHMIDT

aus Issum

Kiel 2014

1. Berichterstatter Prof. Dr. Paul Eggert

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Christian Riegel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel den 6.11.15

gez.:

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhalt	Seite
1 Einleitung.....	1
2 Patienten und Methode.....	3
2.1 Patientenkollektiv.....	3
2.2 Therapieformen.....	5
2.2.1 Medikamentöse Therapie.....	5
2.2.2 Alarmtherapie.....	5
2.3 Messung der Startle-Reflexkontrolle.....	6
2.4 Ablauf der Studie.....	7
2.5 Auswertung und statisches Verfahren.....	7
2.6 Genehmigung durch die Ethikkommission.....	8
3 Ergebnisse.....	9
3.1 Probandenkollektiv.....	9
3.1.1 Probandenkollektiv zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.....	9
3.1.2 Beide Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung.....	10
3.2 Beschreibung der beiden Gruppen nach der Therapie.....	14
4 Diskussion.....	17
4.1 Methodenkritik.....	17
4.1.1 Einflüsse durch die Probandenauswahl.....	17
4.1.2 Einflüsse bei der Erhebung der Daten.....	17
4.1.3 Fehlen einer Kontrollgruppe.....	18
4.1.4 Beurteilung der Statistik.....	18

4.2	Hintergrund der Arbeit.....	18
4.2.1	Oxybutinin.....	18
4.2.2	Alarmtherapie.....	19
4.2.3	Startle-Reflex und Startle-Reflexinhibition.....	19
4.3	Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse.....	20
4.3.1	Ergebnisse der Messung der Startle-Reflexinhibition.....	20
4.3.2	Veränderung der Miktionsfrequenz.....	21
4.3.3	Veränderung des Miktionsvolumens.....	21
4.3.4	Veränderung der Drangsymptomatik.....	21
4.3.5	Veränderung der nassen Ereignisse.....	22
4.4	Die Bedeutung der Ergebnisse für den Einsatz der Alarmtherapie am Tage bei Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis.....	22
5	Zusammenfassung.....	24
6	Literaturverzeichnis.....	26
7	Anhang.....	28
7.1	Votum der Ethikkommission.....	28
7.2	Elternbrief.....	29
7.3	Einverständniserklärung.....	31
8	Danksagung.....	33
9	Lebenslauf.....	34

1 Einleitung

„A survey of potential stressful events in 2000 school children, revealed that wetting at school was the third most catastrophic event after losing a parent and going blind“.

Zu diesem erstaunlichen Ergebnis kommt die Studie der Angstforscher Ollendick, King und Frary aus dem Jahre 1989. Dieses bedeutet doch nicht weniger, als dass für Schulkinder das Einnässen am Tage zu den schrecklichsten vorstellbaren Erlebnissen zählt. Und dieses Ereignis ist relativ häufig: Nach den Untersuchungen skandinavischer und amerikanischer Autoren (Hellström et al. 1990, Bloom et al. 1993) kommt es am Tage noch bei etwa 5% der 7-jährigen Kinder zu diesem unangenehmen Ereignis. Das Einnässen in der Nacht, das Bettnässen, kommt häufiger vor und betrifft bis zu 10% der Kinder in dieser Altersgruppe (Hjälmas et al. 2004). Die Lehrbücher der Kinderheilkunde trennen daher diese Entitäten, sie unterscheiden zwischen einer Enuresis diurna, dem Einnässen hauptsächlich am Tage und der Enuresis nocturna, dem Einnässen in der Nacht (Nelson 2000, Keller and Wiskott 1991). Für beide Formen werden unterschiedliche Pathomechanismen angenommen: Bei der Enuresis nocturna, dem nächtlichen Einnässen, wird üblicherweise davon ausgegangen, dass eine multifaktorielle Pathogenese vorliegt (Deshpande and Caldwell 2012). Ein partieller, nächtlicher ADH- Mangel soll zu einer erhöhten Diurese führen (Rittig et al. 1989) und ein zu tiefer Schlaf soll ein Nichterwachen bei Harndrang zur Folge haben. Bei der Enuresis diurna dagegen, soll der unkontrollierte Harnabgang durch die Kombination aus geringer Blasenkapazität und einem instabilen Detrusor vesicae verursacht werden (Hjälmas et al. 2004). Aufgrund der vermuteten verschiedenen Pathomechanismen, werden für diese beiden Formen auch verschiedene therapeutische Ansätze verfolgt: Die Enuresis nocturna wird entweder mit dem ADH - Analogon dDAVP oder mit einer Alarmtherapie (Hjälmas et al. 2004) behandelt. Die Enuresis diurna hingegen wird mit einem Spasmolytikum therapiert, welches den Tonus der glatten Muskulatur vermindert.

Neue Erkenntnisse lassen jedoch Zweifel an der Eindeutigkeit der Trennung von Enuresis diurna und nocturna aufkommen. Ausgehend von Befunden von Ornitz, der bei Enuretikern eine verminderte Präpulsinhibition (PPI) des Startle-Reflexes beschrieb (Ornitz et al. 1999) – unter der PPI versteht man die Inhibition des akustisch induzierten Startle-Reflexes durch einen leiseren Präpuls - gelang es, eine Unterteilung der Enuresis anhand dieser PPI vorzunehmen: Es lassen sich eindeutig Enuretiker mit einer hohen PPI von solchen trennen, die sich durch eine niedrige Inhibition ihrer Startle-Reflexe auszeichnen (Meir and Eggert 2011). Dabei ergab sich eine interessante Beobachtung: Während die Kinder der ersten Gruppe in der Regel nur nachts einnässen, also eine monosymptomatische Enuresis haben, zeigen die Kinder mit der niedrigen PPI überdurchschnittlich häufig eine nicht-

monosymptomatische Enuresis. Sie fallen durch Haltemanöver und Drang auf, nässen noch am Tage ein und es kommt vor, dass sie das Einnässen nicht bemerken. Die Differenzierung der Enuresis in monosymptomatisch und nicht-monosymptomatisch stimmt also mit den Unterschieden in der Präpulsinhibition überein und nicht mit der Einordnung diurna oder nocturna. Nimmt man unterschiedliche Pathomechanismen für die monosymptomatische und nicht-monosymptomatische Enuresis an, so wäre es nur logisch, sie auch unterschiedlich zu behandeln.

Folgt man der Annahme, dass bei den am Tage einnässenden, nicht-monosymptomatischen Kindern die zentrale Kontrolle ihres Blasenentleerungsreflexes vermindert ist, liegt die Hypothese nahe, dass eine Therapie, die auf eine Verbesserung dieser zentralen Reflexkontrolle zielt, der medikamentösen Therapie, welche peripher an der Blasenmuskulatur wirkt, gleichwertig oder sogar überlegen sein müsste. Das heißt, dass die Alarmtherapie am Tage zu einer Verbesserung der Einnässsymptomatik führen müsste.

In der vorliegenden Arbeit soll daher die Hypothese geprüft werden, ob bei Kindern, die an einer nicht-monosymptomatischen Enuresis leiden, eine Alarmtherapie ebenso zu einer Reduktion der Symptome führt, wie die medikamentöse Therapie mit einem Spasmolytikum.

2 Patienten und Methode

Um die in der Einleitung beschriebene Hypothese zu prüfen, wurde eine randomisierte, prospektive klinische Untersuchung an Kindern durchgeführt, die an einer nicht-monosymptomatischen Enuresis litten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Die Gruppe „Medikamentöse Therapie“ wurde mit einem Spasmolytikum behandelt, die andere Gruppe „Alarmtherapie“ hingegen mit einer Tages-Alarmtherapie. Es sollte untersucht werden, ob die Alarmtherapie ebenso zu einer Verbesserung der Symptomatik führt wie die Therapie mit dem Spasmolytikum.

2.1 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die Enuresis-Ambulanz der Klinik für Allgemeine Pädiatrie. Es wurden Kinder in die Studie einbezogen, die an einer nicht-monosymptomatischen Enuresis litten. Die Einschlusskriterien folgten der entsprechenden Definition der International Children's Continence Society, ICCS (Nevéus et al. 2006):

- 1.) Das Kind musste mindestens 5 Jahre alt sein.
- 2.) Es sollte mindestens zweimal pro Woche einnässen, wobei eine Tages,- und Nachtsymptomatik vorliegen sollte.
- 3.) Das Kind sollte anamnestisch an einer Drangsymptomatik leiden.
- 4.) Es sollte häufige Miktionen (mindestens 5 pro Tag) zeigen und/oder
- 5.) eine reduzierte funktionelle Blasenkapazität von 30-50% der Norm haben. Die funktionelle Blasenkapazität wurde nach der Beziehung $V = \text{Alter} \times 30 + 30\text{ml}$ berechnet (Nevéus et al. 2006)

Bei einer Erstvorstellung fand eine ausführliche Anamnese statt, in der die Dauer der Symptomatik, das zeitliche Auftreten, Begleitsymptome (Drangsymptomatik und Haltemanöver), familiäre Anamnese und die allgemeine Entwicklung des Kindes erfragt wurden. Des Weiteren wurde nach bisherigen Therapieversuchen und dem Schlafverhalten gefragt. Neben der körperlichen Untersuchung fand eine Sonographie der Niere und der ableitenden Harnwege statt, um Fehlbildungen auszuschließen. Eine zusätzlich durchgeführte Streifenuntersuchung des Urins diente dem Ausschluss von Harnwegsinfektionen. Bei jedem Kind wurde im Rahmen der Diagnostik zusätzlich eine Messung der Startle-Reflexinhibition (siehe 2.3) durchgeführt. Am Ende der Erstvorstellung wurden Kinder und Eltern gebeten, bis zum nächsten Besuch ein Miktionsprotokoll (siehe Abbildung 1) und einen Enuresiskalender auszufüllen. Das über zwei Tage geführte Miktionsprotokoll diente der Erfassung der nassen Ereignisse, der Miktionsfrequenz, des

Miktionsvolumens und des Ausmaßes der Drangsymptomatik. Mittels des Enuresiskalenders wurde die nächtliche Einnässsymptomatik erfasst.

WE P2

Name: _____ Vorname: _____
 Fall-Nr.: 110007675
 KAPAD / KAPADA1
 Geb.-Datum: _____ Protokoll-Datum: _____

Uhrzeit	Urinmenge ml	Drang-Symptomatik	Stottern Pressen	Einnässen feucht/nass	Trinkmenge ml	Bemerkungen
7.30	100	x x x		nachts		nachts kein nass
8.00	125	x x			300	nachts kein nass
12.00	125	x x x		eingemäst	160	
14.00	125	x x		eingemäst	150	
15.15	75	x				
19.30	125	x x			300	nachts Wundel
6.30	125	x x x				
6.45					125	
13.30	125	x x x			400	
15.15	150	x x x				
7.30	100	x x x				nachts Wundel
8.00					250	
9.30	150	x x				
10.20	125	x x x		eingem.		
11.30	125	x x x		eingem.		
12.00					400	
14.25	120	x x x x		eingemäst		
15.10	75	x				
17.15	75	x			150	
18.00	75	x				
6.30	75	x				nachts Wundel
10.00	120	x x x		eingemäst	150	
13.55	125	x x x		eingemäst		
14.45	75	x				
15.30	100	x			250	Durchfall
17.55	125	x x			125	
19.30	125	x x				

* Durchfall

Abbildung 1: Miktionsprotokoll eines Kindes mit Drang und nassen Ereignissen

In diesem typischen Miktionsprotokoll über zwei Tage fallen häufige Miktionen (z.B. 8 Miktionen / Tag) und kleine Urinvolumina (80 ml / Miktion, verglichen mit einer normalen Blasenkapazität eines Kindes mit fünf Jahren: 180 ml, also ca. 44% der normalen Blasenkapazität) auf. In der Spalte „Drangsymptomatik“ konnten die Eltern die Drangsymptomatik des Kindes bewerten. In der Spalte „Einnässen feucht/nass“ wurden die nassen Ereignisse dokumentiert.

In einem zweiten Besuch wurde anhand der Auswertung des Miktionsprotokolls, des Enuresiskalenders und der Anamnese, die generelle Eignung für die Studie festgestellt: Wenn ein Kind anhand der Einschlusskriterien für die Untersuchung in Frage kam, wurden Kinder und Eltern über die klassische und über die experimentelle Therapie aufgeklärt und gefragt, ob sie sich einer Randomisierung (Münzwurf) unterwerfen würden. Nachdem den Kindern und den Eltern der Aufklärungsbogen (siehe Anhang) und die Einverständniserklärung (siehe Anhang) ausgehändigt wurden und sie nach genügend langer Bedenkzeit zur Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, wurden die Kinder mit

dem Münzwurf den zwei Gruppen zugeordnet. Anschließend wurde die entsprechende Therapie begonnen. Die Eltern und die Kinder wussten, dass sie jederzeit die Studie beenden können. Die Studie sollte nach spätestens drei Monaten für den Patienten beendet sein.

2.2 Therapieformen

2.2.1 Medikamentöse Therapie

Zur medikamentösen Therapie wurde Oxybutinin in der für diese Indikation üblichen Dosierung von 0,3- 0,4 mg/kg KG verteilt auf drei Tagesdosen verwendet (Hjälmas et al. 2004).

2.2.2 Alarmtherapie

Zur Alarmtherapie am Tage wurde das Malem Ultimate® (Malem Medical, Großbritannien) Gerät verwendet, es besteht aus einer Zentraleinheit und einem Feuchtigkeitssensor, der an der Unterhose der Patienten befestigt werden kann (siehe Abbildung 2). Beim Anbringen dieses Fühlers wurde auf die anatomischen Unterschiede von Jungen und Mädchen geachtet. Im Gegensatz zu den für die Nacht üblichen Alarmgeräten lässt sich an dem hier verwendeten ein Vibrationsalarm einstellen und die Zentraleinheit kann, von außen nicht sichtbar, in der Hose der Kinder getragen werden. Die Kinder sollten das Gerät nach der Schule anlegen und so oft tragen, wie es der Tagesablauf zuließ.



Abbildung 2: Befestigung des Alarmgerätes

Auf dem Bild kann man den gelben Feuchtigkeitssensor erkennen, welcher an der Unterhose befestigt wird. Er ist verbunden mit der Zentraleinheit, welches zum Beispiel in die Hosentasche gesteckt werden kann. Oder wie hier, oben aus dem Kleidungsstück ausgeleitet werden kann.

2.3 Messung der Startle-Reflexkontrolle

Zur Messung der Startle-Reflexkontrolle wurden bei den Kindern zwei Silber/Silber-Chlorid-Elektroden neben und unterhalb des linken Auges geklebt, um die elektromyographische Aktivität des M. orbicularis oculi abzuleiten. Die Referenzelektrode befand sich in der Mitte der Stirn. Den Probanden wurde ein Kopfhörer aufgesetzt und sie begannen, einen Filmausschnitt (Zeichentrickfilm, ca. 15 Minuten lang) ohne Ton zu gucken. Das EMG-Signal des M. orbicularis oculi wurde über eine Verstärker - Einheit 20.000-fach verstärkt und mittels eines Hoch- und Tiefpassfilters von 30 und 500 Hz gefiltert. Während das Kind auf dem Bildschirm den Filmausschnitt ohne Ton verfolgte, wurden in einer festgelegten Reihenfolge verschiedene Stimulusarten von einem Stimulationsprogramm abgespielt. Dieses Programm dauerte 15 Minuten und insgesamt wurden 36 verschiedene Impulse appliziert. Es gibt den „Startle alone“-Stimulus, bei dem ausschließlich ein Startle-Stimulus zu hören ist und den „Präpuls-Stimulus“. Beim „Präpuls-Stimulus“ hört der Proband

zunächst einen Präpuls (= Vorton) und einen, in einem definierten Zeitabstand folgenden, „Startle-Stimulus“. Dieser Vorton wird 60 ms vor dem Startle-Stimulus appliziert.

Tabelle 1 : Charakteristika der verwendeten Töne und Geräusche

	Lautstärke (dB)	Frequenz (Hz)	Dauer (ms)
Startle-Stimulus	105	20-20.000	40
Präpuls	75	1000	25

Während des Stimulationsprogrammes wird die elektromyographische Aktivität des M. orbicularis abgeleitet. Als Startle-Reaktion wurde ein EMG-Ausschlag, der ein Augenblinzeln abbildet, bewertet. Die Abschwächung des EMG-Signals nach einem Vorton wird als Reflexinhibition bezeichnet. Diese Reduktion der EMG-Aktivität wurde in Prozent angegeben.

Der PPI-Wert eines Probanden ergibt sich aus der Differenz der jeweiligen Mittelwerte mit und ohne Präpuls-Inhibition.

2.4 Ablauf der Studie

Mit dem Einschluss in die Studie war das erste Protokoll des Kindes vorhanden. Wenn das Kind mit der entsprechenden Therapie startete, sollte ein zweites Protokoll vier Wochen nach Therapiebeginn und ein drittes Protokoll nach acht Wochen ausgefüllt werden. Den Kindern und den Eltern wurden Protokollformulare und ein frankierter Rückumschlag ausgehändigt. Um eine hohe Rücklaufquote zu erreichen, wurden die Familien in regelmäßigen Abständen angerufen und an das Ausfüllen und Zurücksenden der Protokolle erinnert.

2.5 Auswertung und statistisches Verfahren

Das Alter der Kinder wird in ganzen Jahren angegeben. Ein Kind welches zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie 6 1/12 alt war, wurde zur Gruppe der 6-jährigen gezählt. Ein Kind das 6 12/12 alt war, ebenso. Zur Beschreibung der Daten wurden der Median, die Spannweite und der 95%-Vertrauensbereich des Medians angegeben. Lediglich bei der Miktionsfrequenz wurde das arithmetische Mittel aus beiden Tagen verwendet, dadurch kommt z.B. eine Miktionsfrequenz von 10,5 zustande. Für die graphische Darstellung wurden die Werte ab 0,5 aufgerundet. Für die Miktionsfrequenz pro Gruppe wurde wieder der

Median verwendet. Nach Abschluss der Untersuchung wurde geprüft, ob es in den einzelnen Gruppen zur Besserung der Variablen „Miktionsfrequenz“, „Miktionsvolumen“ und „nasse Ereignisse“ kommt. Ob es einen Unterschied innerhalb einer Gruppe vor und nach Therapie gibt, wurde mit dem Vorzeichentest getestet (Sachs 1997). Dazu wird ein Gleichbleiben oder Verschlechtern der Symptome nach acht Wochen als „-“ gewertet, eine Verbesserung als „+“. Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

2.6 Genehmigung durch die Ethikkommission

Nach dem Votum der Ethikkommission bestand kein ethischer oder berufsrechtlicher Grund gegen die Durchführung der Studie (siehe Anhang).

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

3.1.1 Probandenkollektiv zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Im Zeitraum von Februar 2009 bis Oktober 2011 nahmen 24 Kinder im Alter von 5 bis 13 Jahren entsprechend den Einschlusskriterien an der Untersuchung teil (siehe 2.1). Zunächst verteilten sich 13 Kinder auf die Gruppe „Medikamentöse Therapie“ und elf Kinder auf die Gruppe „Alarmtherapie“. Jedoch mussten zwei Probanden aus der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ ausgeschlossen werden, da jeweils am Ende des Auswertungszeitraumes das 2. und 3. Protokoll fehlte. Die Rücklaufquote betrug somit 91,7% und für die Auswertung standen die Daten von insgesamt 22 Probanden - elf pro Gruppe – zur Verfügung. Der Altersmedian der Kinder lag bei sechs Jahren. Der Median der Miktionsfrequenz betrug sechs Miktionen pro Kind pro Tag, bei einer Spannweite zwischen 2 und 10,5 Miktionen pro Tag. Das Miktionsvolumen-Minimum lag bei 20ml, das Maximum bei 400ml. Der Median betrug 90ml, dies entspricht etwa 43% der funktionellen Blasenkapazität von Kindern im Alter von sechs Jahren. Von 12 Kindern lagen die PPI-Werte vor, von den anderen zehn Kindern wurden sie nicht dokumentiert. Bei einigen Kindern wurde die PPI-Messung versäumt und in den anderen Fällen war den Kindern der Kopfhörer zu laut. Abbildung 3 zeigt die PPI Werte der gemessenen Probanden.

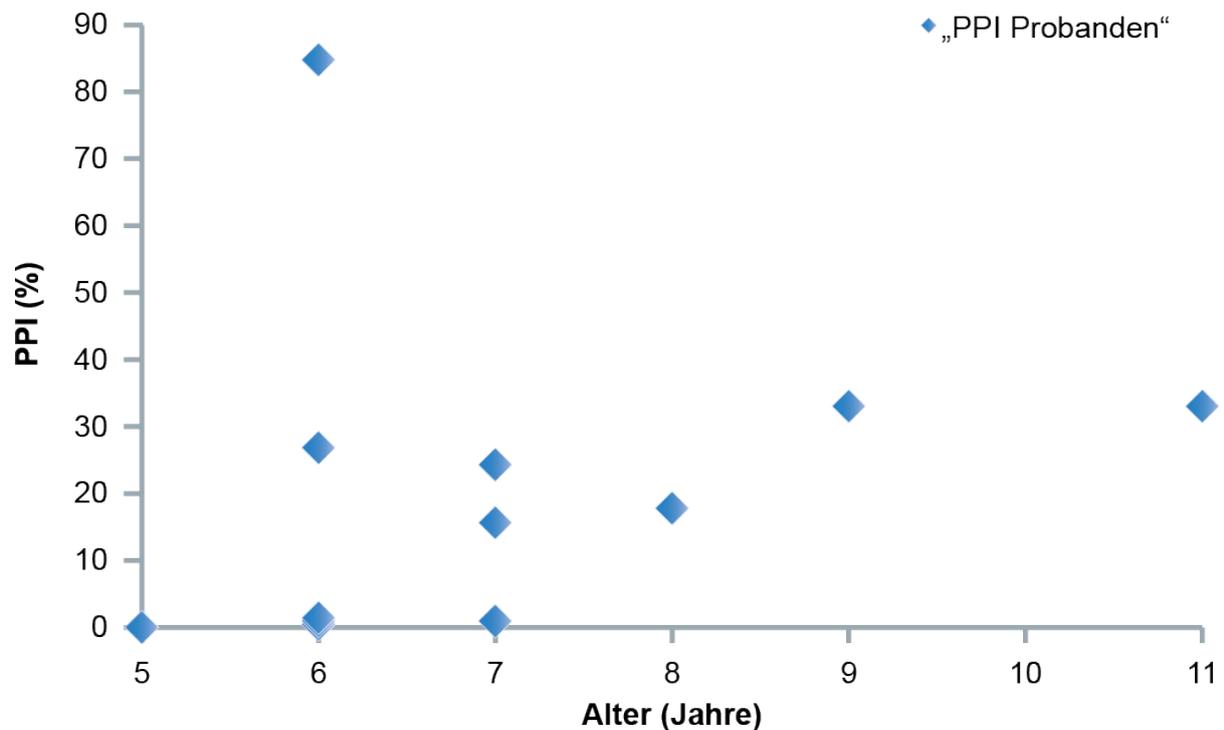


Abbildung 3: PPI Werte der Probanden

Die untere, blaue Raute bei 6 Jahren entspricht 3 Kindern mit einer PPI = 0%

Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Drangsymptome des gesamten Kollektivs über zwei Protokolltage. Die Auswertung bezieht sich auf die Spalte „Drangsymptomatik“ im Miktionsprotokoll (siehe 2.1). Der leichte Drang wurde am häufigsten angegeben. Die Tabelle 3 zeigt, wie häufig die „nassen Ereignisse“ in den zwei Protokolltagen zum Zeitpunkt der Diagnose bei allen Probanden angegeben wurden. Die Auswertung basiert auf der Spalte „Einnässen/feucht/nass“ im Miktionsprotokoll (siehe 2.1). Die verschiedenen Kategorien der nassen Ereignisse waren annähernd gleich verteilt, dass die Hose feucht war, wurde jedoch am häufigsten angegeben.

Tabelle 2: Drangereignisse in beiden Gruppen

Drang	„leicht“	„mittel“	„schwer“
Häufigkeit	48	35	9

Die Anzahl der Ereignisse in dieser Tabelle gibt die gesamte Häufigkeit aller Drangereignisse von den Probanden über zwei Tage wider.

Tabelle 3: Nasse Ereignisse in beiden Gruppen

Nasse Ereignisse	„Tropfen“	„feucht“	„nass“
Häufigkeit	25	33	30

Die Anzahl der Ereignisse in dieser Tabelle gibt die gesamte Häufigkeit aller nassen Ereignissen von allen Probanden über zwei Tage wider.

3.1.2 Beide Gruppen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Nach der Randomisierung ergab sich folgende Verteilung der Patienten: Die Gruppe „Medikamentöse Therapie“ bestand aus vier Mädchen und sieben Jungen. Das Altersminimum lag bei fünf Jahren und das Maximum bei 13 Jahren. Der Altersmedian

betrug sieben Jahre. In der Gruppe „Alarm Therapie“ befanden sich zwei Mädchen und neun Jungen im Alter von sechs bis elf Jahren. Der Median lag bei sechs Jahren.

Die Miktionsfrequenz lag in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ zwischen 2¹ und 10,5 Miktionen. Der Median betrug 6 Miktionen und der 95% - Vertrauensbereich lag zwischen 2,5 und 7,5 Miktionen pro Tag. In der Gruppe „Alarmtherapie“ lag die Spanne der Miktionsfrequenz zwischen 4,5 und 9,5 Miktionen. Der Median betrug ebenfalls sechs Miktionen pro Tag und der 95 %-Vertrauensbereich lag zwischen 4,5 und 8,0. Abbildung 4 zeigt die Miktionsfrequenzen beider Gruppen pro Tag.

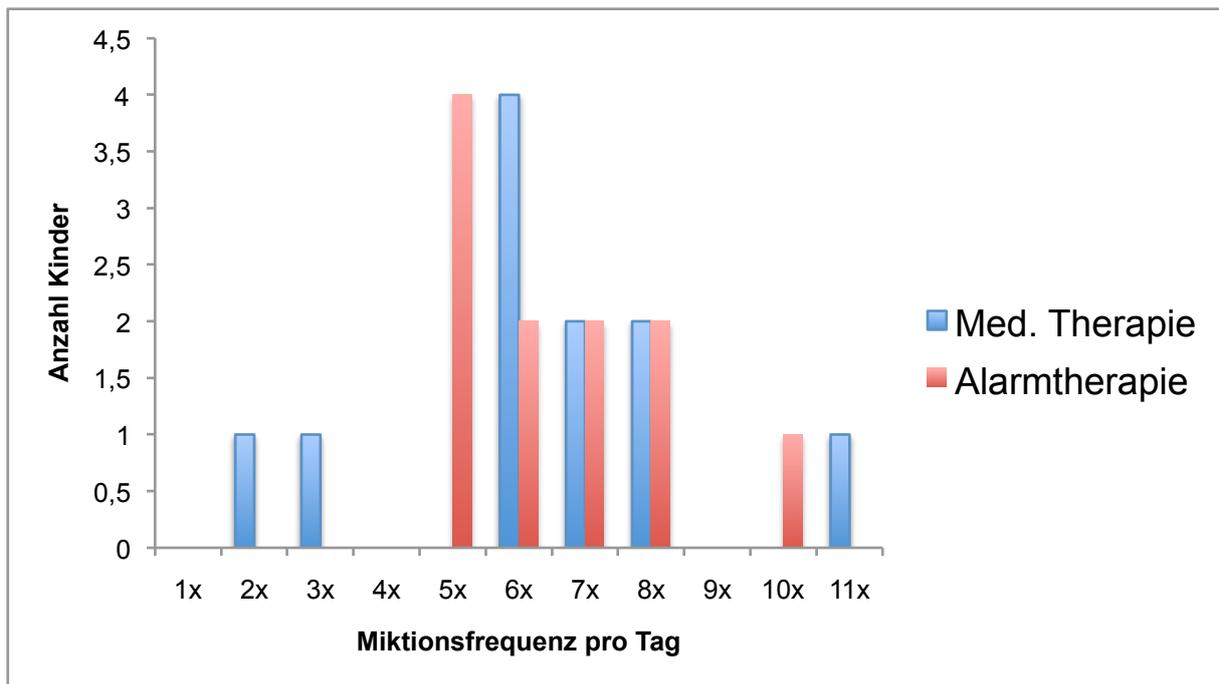


Abbildung 4: Miktionsfrequenz pro Tag in beiden Gruppen vor Therapiebeginn

Man kann hier die häufigen Miktionen der Probanden erkennen. Außerdem zeigt sich, dass auch Kinder mit niedrigeren Frequenzen miteinbezogen wurden. Die restlichen Daten dieser Probanden waren glaubhaft, so dass von einem Dokumentationsfehler ausgegangen wurde.

Die Abbildung 5 zeigt die Verteilung der einzelnen Miktionsvolumina in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ und in der Gruppe „Alarmtherapie“ zu Beginn der Therapie. Die Spannweite der Miktionsvolumina in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ reichte von 50 bis 400ml, der Median lag bei 80ml. Der 95% - Vertrauensbereich lag zwischen 70 und 180ml. In der Gruppe „Alarmtherapie“ betrug die Spannweite 20 - 200ml und der Median lag bei 90ml. Der 95%-Vertrauensbereich lag zwischen 60 und 110ml. Gemäß der Einschlusskriterien lagen die funktionellen Blasenkapazitäten der meisten Kinder zwischen

¹ Erläuterungen zu den niedrigen Miktionsfrequenzen folgen in der Methodenkritik

4% und 45% ihrer entsprechenden Altersnorm, lediglich drei Kinder hatten eine altersbezogen nur leicht erniedrigte Blasenkapazität; bei fünf oder mehr Miktionen pro Tag erfüllten sie dennoch die Einschlusskriterien.

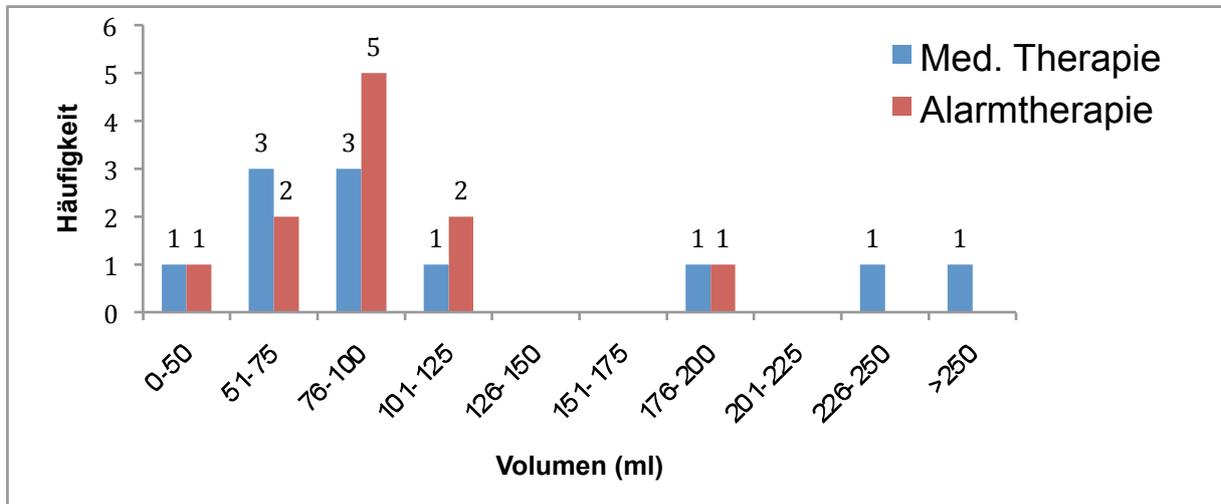


Abbildung 5: Miktioniertes Volumen pro Miktion in beiden Gruppen vor Therapiebeginn

Hier erkennt man die kleinen Miktionsvolumina. Die zwei Volumina über 225 ml sind von den ältesten Kindern des Patientenkollektivs.

Die Auswertung der Drangsymptomatik zeigt, dass die Kinder der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ häufiger „schwachen“ Drang verspürten. In der Kategorie „mittel“ sind die Häufigkeitsangaben annähernd gleich zwischen den beiden Gruppen verteilt. Der „starke“ Drang wurde in der Gruppe „Alarmtherapie“ nicht angegeben. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Drangsymptome in beiden Gruppen.

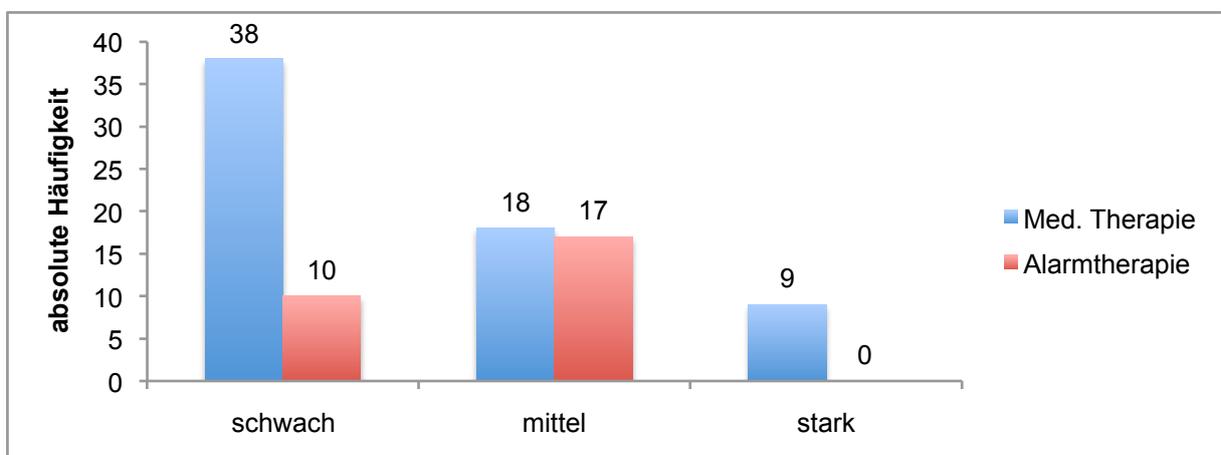


Abbildung 6: Drangsymptome in beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnose

Auch die „nassen Ereignisse“ hatten sich durch die Zuteilung auf beide Gruppen nicht ganz gleichmäßig verteilt: In der Gruppe „Alarmtherapie“ hatten mehr Kinder eine „feuchte Hose“. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der nassen Ereignisse:

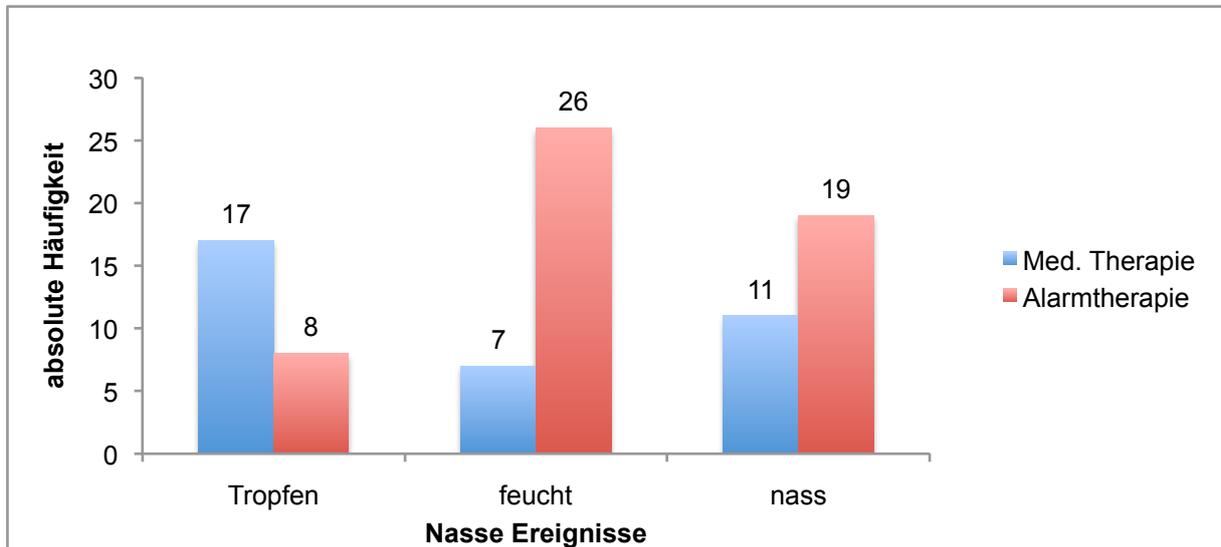


Abbildung 7: „Nasse Ereignisse“ in beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Diagnose

Die Abbildung bezieht sich auf die Spalte „Einnässen/feucht/nass“ im Miktionsprotokoll.

3.2 Beschreibung der beiden Gruppen nach der Therapie

Es werden nun die Merkmale „Miktionsfrequenz“, „Miktionsvolumen“, „Drangsymptomatik“ und „Nasse Ereignisse“ nach vier Wochen und nach acht Wochen betrachtet: Die Miktionsfrequenz pro Tag sinkt in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ um eine Miktion pro Tag, in der Gruppe „Alarmtherapie“ zeigt sich keine Veränderung. Die Veränderung in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ ist nicht signifikant. Abbildung 8 zeigt den Verlauf:

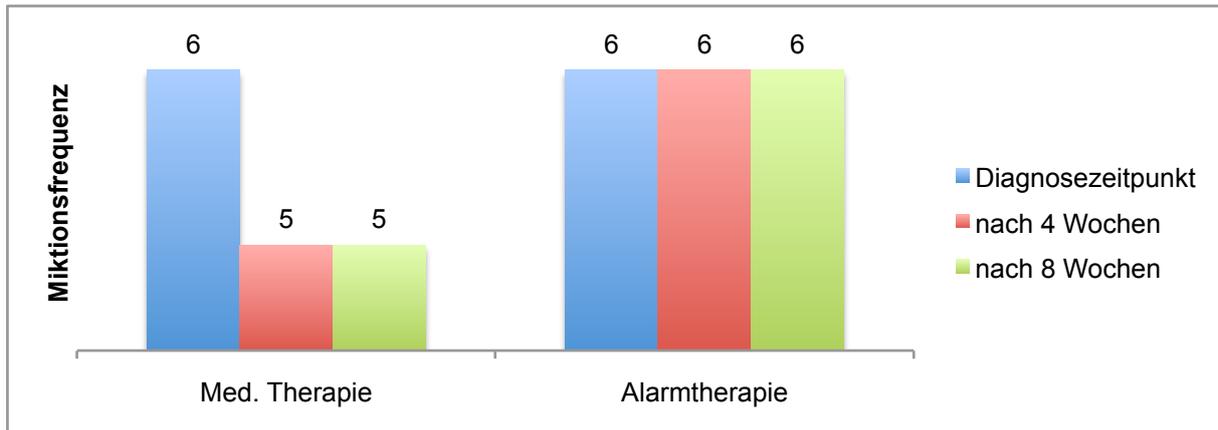


Abbildung 8: Veränderung der Miktionsfrequenz in beiden Gruppen

Abbildung 9 stellt das Miktionsvolumen unter der Therapie dar. Das Miktionsvolumen steigt in beiden Gruppen nach vier und nach acht Wochen an. Es ist jeweils der Median der beiden Gruppen zum jeweiligen Zeitpunkt angegeben. In der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ ist ein Anstieg des Miktionsvolumens von 80 ml auf 120 ml vom Zeitraum vor Therapiebeginn bis acht Wochen nach Therapiebeginn signifikant ($p = 0,05$). Bei der Alarmtherapie ist der Anstieg nicht signifikant.

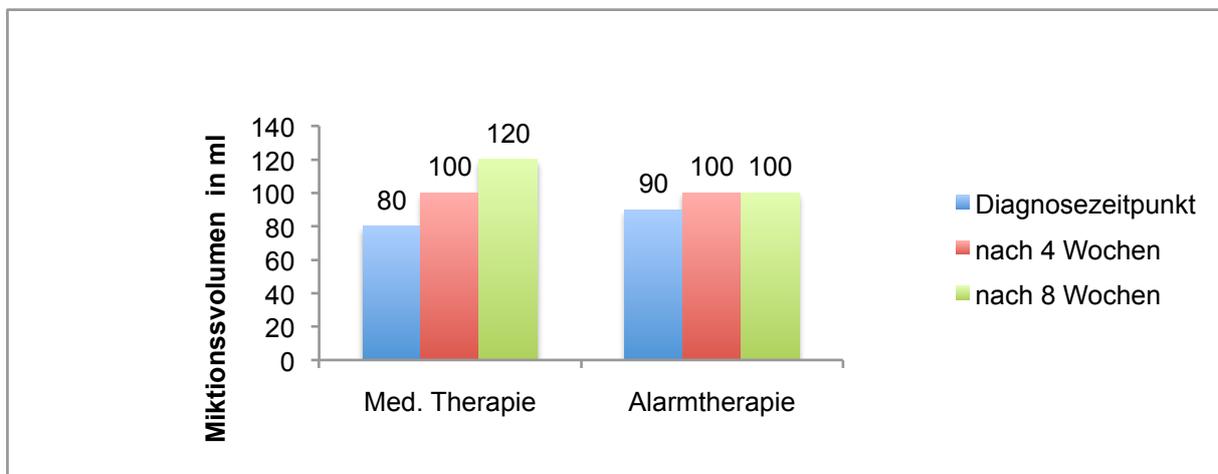


Abbildung 9: Veränderung des Miktionsvolumens in beiden Gruppen Der Anstieg des Miktionsvolumens nach acht Wochen mit der medikamentösen Therapie ist signifikant.

Die Abbildungen 10 und 11 beschreiben die Drangsymptomatik in beiden Gruppen im Therapieverlauf. Es fällt auf, dass die Drangsymptomatik unter der medikamentösen Therapie in allen Kategorien abnimmt:

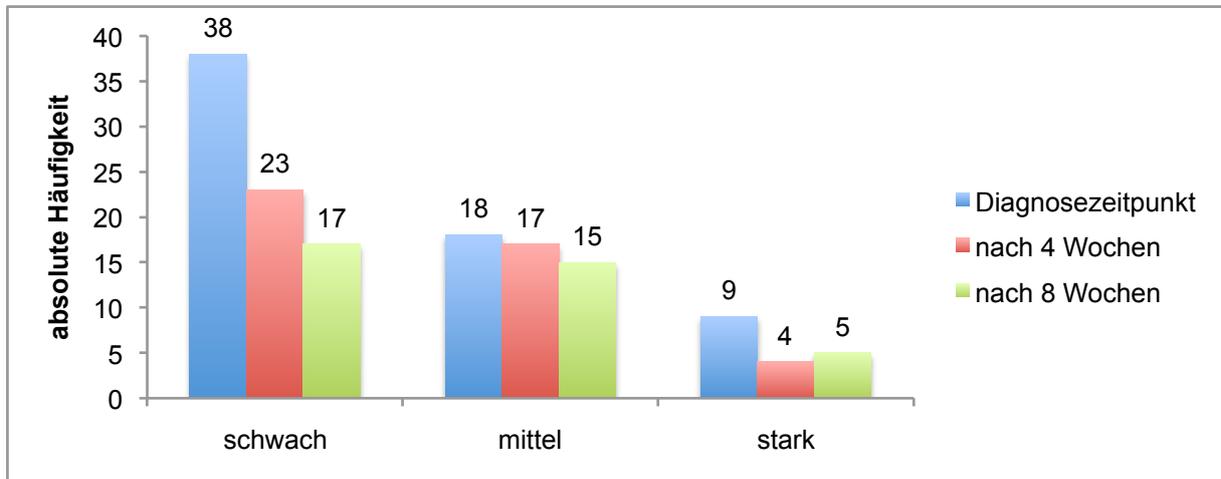


Abbildung 10: Drangsymptomatik in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“

In der Gruppe „Alarmtherapie“ ist die Kategorie „stark“ auch nach vier und nach acht Wochen nicht vertreten ist. In der Kategorie „mittel“ nimmt die Häufigkeit der Nennungen stark ab - von 17 auf 0 Nennungen. Der „schwache“ Drang nimmt hingegen auffallend zu - von 10 auf 18 Nennungen.

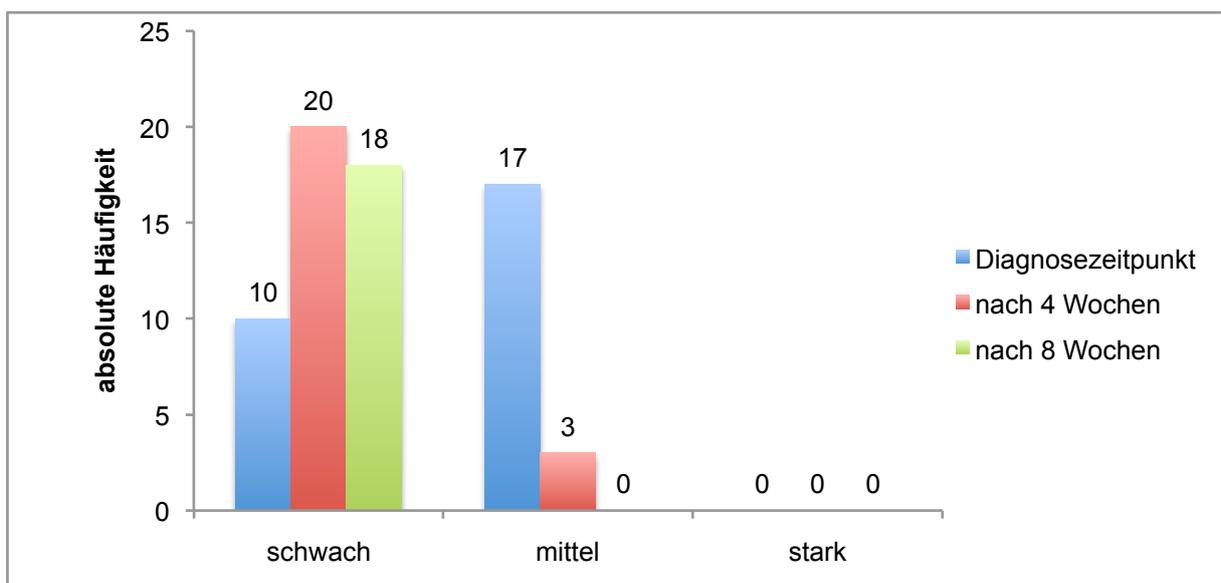


Abbildung 11: Drangsymptomatik in der Gruppe „Alarmtherapie“

Die Häufigkeit der „nassen Ereignisse“ nimmt unter der medikamentösen Therapie in den Kategorien „Tropfen“ und „nass“ ab, die Veränderungen sind nicht signifikant. In der Kategorie „feucht“ hingegen, kann nach acht Wochen ein minimaler Anstieg von sieben auf acht Ereignisse festgestellt werden.

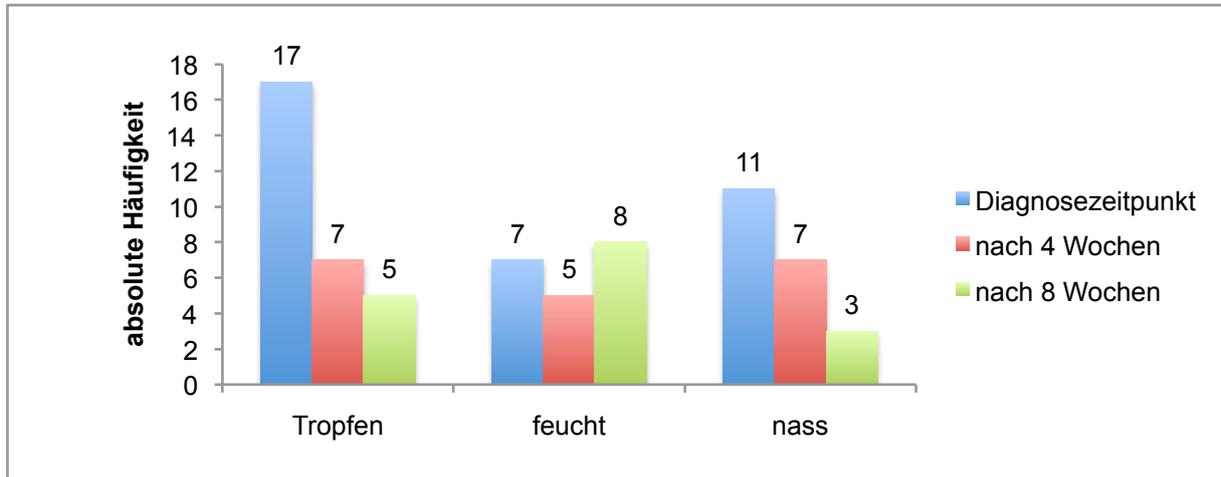


Abbildung 12: „Nasse Ereignisse“ in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“

Die nassen Ereignisse nehmen in den Kategorien „Tropfen“ und „nass“ ab.

In der Gruppe „Alarmtherapie“ zeigt sich nach acht Wochen eine deutliche Reduktion der nassen Ereignisse in den Kategorien „feucht“ und „nass“. Die Veränderungen sind signifikant ($p=0,05$). Auch in der Kategorie „Tropfen“ nehmen die Ereignisse ab, jedoch ist die Veränderung nicht signifikant.

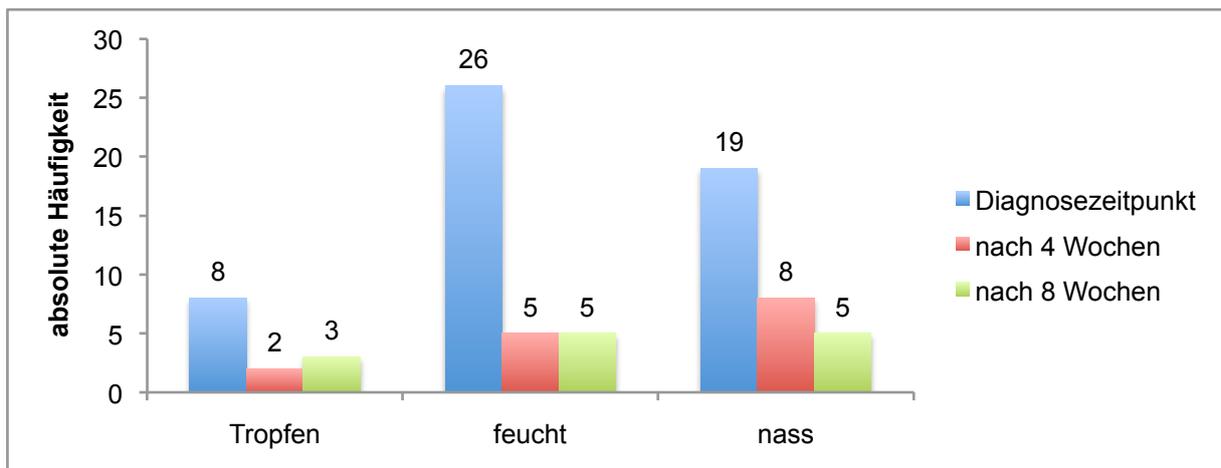


Abbildung 13: „Nasse Ereignisse“ in der Gruppe „Alarmtherapie“

Hier nehmen die Ereignisse in allen Kategorien ab.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Therapieformen – die medikamentöse Therapie mit Oxybutinin und die Alarmtherapie am Tage - bei der Behandlung von vergleichbaren Kindern mit nicht-monosymptomatischer Enuresis angewendet. Es sollte untersucht werden, ob die Alarmtherapie am Tage eine Wirkung erzielen kann. Nach Auswertung der erhobenen Daten kann folgende Aussage getroffen werden: Die Hypothese bestätigt sich, dass auch die Tages-Alarmtherapie bei Kindern mit nicht-monosymptomatischer Enuresis wirksam ist. Zwar nimmt in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ die Miktionsfrequenz ab und es kommt es zu einem signifikanten Anstieg des funktionellen Miktionsvolumens, in Bezug auf den wichtigsten Parameter jedoch, der Häufigkeit der nassen Ereignisse am Tage, zeigt sich, dass die Alarmtherapie wirksam ist. In den Kategorien „feucht“ und „nass“ reduzieren sich nach acht Wochen Therapie die Nennungen signifikant.

4.1 Methodenkritik

Bevor die Ergebnisse genau kommentiert und unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur auf ihre klinische Relevanz diskutiert werden, sollen sie kritisch auf mögliche Fehlerquellen betrachtet werden.

4.1.1 Einflüsse durch die Probandenauswahl

Der Stichprobenumfang dieser Studie beträgt nur 22 Kinder. Auf Grund der engen Einschlusskriterien konnten nur wenige Kinder im Untersuchungszeitraum in die Studie eingeschlossen werden. Auf der anderen Seite waren die Kinder beider Gruppen dadurch gut vergleichbar und da die Randomisierung nach Ausschluss von zwei Kindern eine Verteilung von je elf Kindern pro Gruppe ergab, können die Unterschiede zwischen den Gruppen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die verschiedenen Therapieformen zurückgeführt werden.

4.1.2 Einflüsse bei der Erhebung der Daten

Zur Datenerhebung diente in der hier vorliegenden Arbeit ein Miktionsprotokoll, in dem die Miktionsfrequenz, das miktionierte Volumen, der Drang und die nassen Ereignisse dokumentiert wurden. Um das Miktionsprotokoll möglichst genau auszufüllen, wurde den Eltern nahegelegt, die Trinkmenge mit einem Glas oder einer Tasse abzuschätzen. Für das miktionierte Volumen sollte neben der Toilette ein Messbecher deponiert werden, in den die Kinder miktionieren konnten. Es ist dennoch fraglich, ob ein Kind bei jeder Miktions daran gedacht hat, in den dafür vorgesehenen Becher zu miktionieren. Dieser „Pipibecher“ könnte aber auch eine besondere Motivation für das Aufsuchen der Toilette gewesen sein, so dass

atypisch häufige Miktionen registriert wurden. Außerdem ist fraglich, ob die Eltern jede Miktion erfasst und dokumentiert haben. So sind wir bei dem Probanden mit durchschnittlich zwei Miktionen pro Tag von einem Dokumentationsfehler ausgegangen, da die restlichen Daten glaubhaft waren. Eine weitere Schwierigkeit bestand in der Einschätzung der Drangsymptomatik durch die Eltern. Auch wenn der Parameter „Drang“ nur aus Sicht der Eltern bewertet werden kann und eine Einteilung in „+“, „++“ und „+++“ einer subjektiven Einschätzung unterliegt, ist davon auszugehen, dass Eltern die Situationen erkennen, in denen ihr Kind Drang verspürt.

Die in diesem Kapitel erwähnten Schwächen und Probleme beim Ausfüllen der Protokolle gelten jedoch für beide Gruppen in gleichem Maße, so dass es unwahrscheinlich ist, dass Probleme in der Datenerfassung für die beschriebenen Unterschiede zwischen den Gruppen verantwortlich sind.

4.1.3 Fehlen einer Kontrollgruppe

Um eine Aussage zu treffen, ob die beschriebenen Effekte der beiden Therapieformen in ähnlichem Ausmaß (nach acht Wochen) auch ohne Therapie auftreten können, wäre eine Kontrollgruppe wünschenswert gewesen. Bei dem hohen Leidensdruck und starkem Therapiewunsch der Kinder und Eltern hätten jedoch nur wenige Familien der Teilnahme an der Kontrollgruppe zugestimmt. Aus diesem Grund wurde auf den Vergleich mit einer Kontrollgruppe verzichtet.

4.1.4 Beurteilung der Statistik

Ein Vergleich zwischen den beiden Therapieformen, das heißt, welche besser wirkt, wurde nicht durchgeführt. Denn nicht die Frage, welche der beiden Therapieformen überlegen ist sollte beantwortet werden, sondern jene, ob die Alarmtherapie am Tage überhaupt wirkt, stand im Vordergrund.

Trotz aller aufgeführten Einflüsse auf die Ergebnisse und Fehlerquellen der vorliegenden Arbeit scheint es berechtigt, die Befunde im Hinblick auf die Pathogenese der nicht-monosymptomatischen Enuresis zu diskutieren und Schlüsse für neue Patienten abzuleiten.

4.2 Hintergrund der Arbeit

4.2.1 Oxybutinin

Oxybutinin findet klassischerweise Verwendung bei der Therapie der nicht-monosymptomatischen Enuresis mit Tagessymptomatik. Die Effektivität ist unbestritten und man kann auf eine lange Erfahrung mit dem Medikament zurückblicken (Robson and Leung

2006). Oxybutinin wird verwendet, weil bei den Kindern unter anderem zu viele und zu kleine Miktionsvolumina die Symptomatik bestimmen und Oxybutinin durch die Relaxierung der Blasenmuskulatur das Blasenvolumen steigern kann. Dabei ist ein Vorteil der Therapie mit Oxybutinin der rasche Wirkungseintritt. Die anticholinerge Therapie mit Oxybutinin hat jedoch auch Nebenwirkungen zu verzeichnen: Mundtrockenheit, Flushsymptomatik, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen und Obstipation (Deshpande and Caldwell 2012). Bei einer transdermalen Anwendung treten weniger Nebenwirkungen auf (Humphreys 2005).

4.2.2 Alarmtherapie

Die Alarmtherapie ist bei der Therapie der Enuresis nocturna ein wichtiger Baustein (Hjalmas et al. 2004). Die Vorteile der Alarmtherapie sind die, dass sie ein kuratives Potential hat, keine Nebenwirkungen zeigt und günstig ist. Nachteile liegen darin, dass es längere Zeit dauert, bis eine Wirkung eintritt und dass für den Erfolg eine hohe Motivation beim Kind und bei den Eltern vorliegen muss. In dem Standardisierungsdokument der ICCS kommt man zu dem Ergebnis, dass der beste Erfolg in motivierten Familien erzielt wird. Damit die Alarmtherapie zum Erfolg führt, müssen der Patient und die Eltern gut aufgeklärt und informiert werden. Des Weiteren muss das Alarm-Gerät regelmäßig getragen werden und es sollten frühzeitig Nachuntersuchungen stattfinden (Nevéus et al. 2010). Ein weiterer Vorteil der Alarmtherapie ist eine niedrigere Rezidivrate. Es kann festgestellt werden, dass es eine schrittweise, aber dafür länger anhaltende Verbesserung der Einnässsymptomatik in der Nacht durch die Alarmtherapie geben kann (Glazener et al. 2005). Für die Probanden dieser Studie war die Alarmtherapie bisher nicht indiziert.

4.2.3 Startle-Reflex und Startle–Reflexinhibition

Der Startle-Reflex ist ein natürlicher, angeborener Reflex, der den Organismus auf unerwartete Stimuli aus der Umwelt reagieren lässt. Nach einer Definition von Koch (Koch 1999) ist der Startle-Reflex eine schnelle Muskelkontraktion von Gesichts- oder Körpermuskulatur, die von einem plötzlich eintretenden Reiz herbeigerufen wird. Dieser Reiz kann taktiler, visueller oder akustischer Natur sein. Der Körper wird in eine Fight-or-Flight-Situation versetzt und reagiert dabei mit Lidschluss und der Kontraktion von Gesichts-, Hals-, und Skelettmuskulatur. Umgangssprachlich wird diese Reaktion als Erschrecken bezeichnet. Die genannten Reaktionen können durch einen vorangehenden, schwächeren Reiz, einen Präpuls, moduliert, bzw. abgeschwächt werden. Dieses Phänomen wird als Präpulsinhibition (PPI) bezeichnet. Sie geht einher mit einer Abschwächung der elektromyographischen Aktivität der Muskeln, die auf den Reiz reagieren. Die PPI macht es dem Organismus möglich, adäquat zu reagieren und sich an immer wiederkehrende Reize zu gewöhnen. Die Präpulsinhibition ist ein Maß für einen Prozess, der als „sensorimotor gating“ bezeichnet

wird. Der Begriff „sensorimotor gating“ wurde von Braff und Geyer geprägt und bedeutet, dass die Informationen aus der Umwelt gefiltert werden, so dass sich das Individuum auf die wesentlichen Eindrücke konzentrieren kann (Braff and Geyer 1990).

4.3 Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse

4.3.1 Ergebnisse der Messung der Startle - Reflexinhibition

Bei den an nicht-monosymptomatischer Enuresis leidenden Kindern, die an der Studie teilgenommen haben und deren PPI gemessen wurde, zeigen sich deutlich niedrige PPI-Werte. Auch Meir und Eggert zeigen dies: „Almost without exception, children with nmE had low PPI, while those suffering from mE had high PPI“ (Meir and Eggert 2011). Abbildung 14 zeigt die Verteilung der PPI-Werte von 12 Kindern im Vergleich zu den von Gebhardt gemessenen Normwerten für die entsprechende Altersgruppe (Gebhardt et al. 2011).

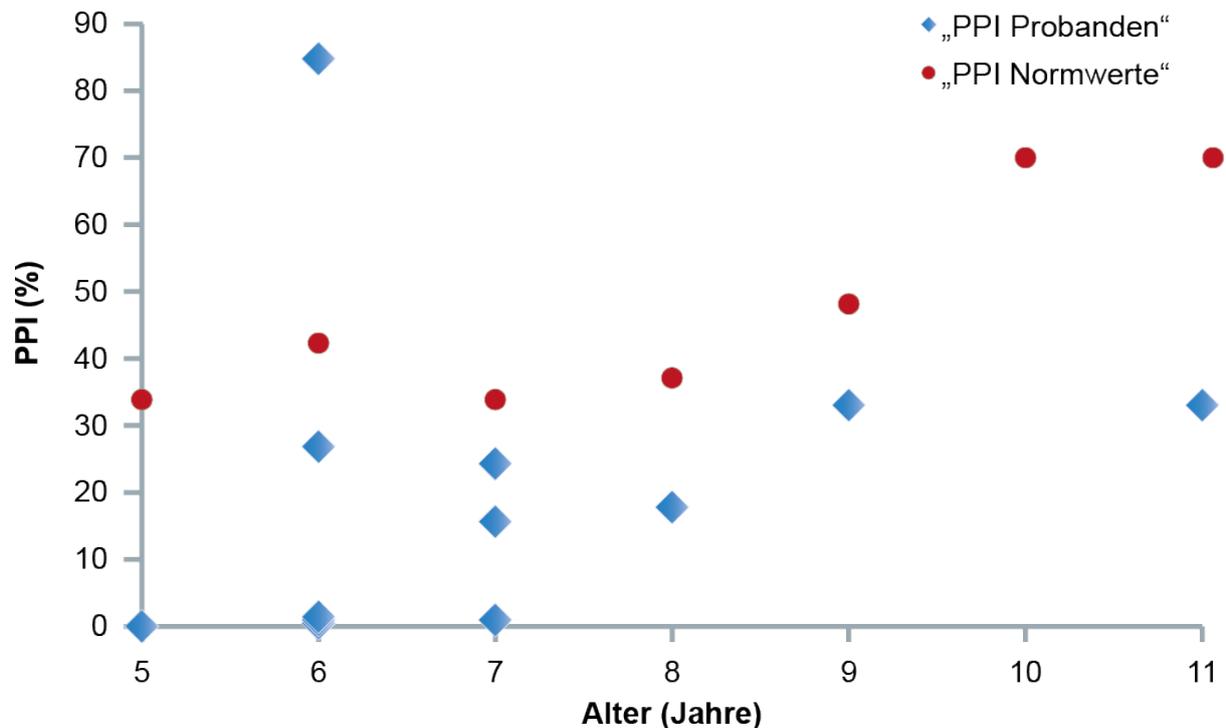


Abbildung 14: PPI-Werte der Probanden im Vergleich zu den PPI-Normwerten (Gebhardt et al. 2011)

Alle Probanden - bis auf ein Kind (sechs Jahre alt) – haben eine deutlich unterhalb der Norm liegende PPI. Die untere, blaue Raute bei sechs Jahren entspricht drei Kindern mit einer PPI = 0%. In der Arbeit von Gebhardt et al. liegt kein Normwert für das Alter elf Jahre vor, jedoch für 18 Jahre. Der Normwert von elf Jahren wurde geschätzt.

4.3.2 Veränderungen der Miktionsfrequenz

In der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ sinkt die Miktionsfrequenz von sechs auf fünf Miktionen pro Tag, in der Gruppe „Alarm Therapie“ bleibt sie unverändert– nach jeweils acht Wochen.

4.3.3 Veränderungen des Miktionsvolumens

Zu Beginn der Untersuchung stimmen Mediane und Vertrauensbereiche des Median in beiden Gruppen weitgehend überein und nur die Probanden aus der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ haben ein signifikant steigendes Miktionsvolumen von 80ml auf 120ml nach acht Wochen. Dieses Ergebnis ist nicht erstaunlich, es zeigt den bereits bekannten Effekt des Oxybutinins (Deshpande and Caldwell 2012). Eine Erklärung dafür könnte sein, dass der Effekt des Medikamentes Oxybutinin schneller eintritt, als der der Alarmtherapie. Oxybutinin bewirkt eine Erhöhung der funktionellen Blasenkapazität und kann somit direkt das Miktionsvolumen erhöhen. Eine Aussage darüber, ob auch die Alarmtherapie einen Einfluss auf das Miktionsvolumen hat, kann anhand der vorliegenden Daten nicht getroffen werden. Zwar steigt das Miktionsvolumen von 90ml auf 100ml an, diese Veränderung ist jedoch nicht signifikant. Möglicherweise ist ein Effekt der Alarmtherapie auf das Miktionsvolumen erst nach einem längeren Zeitraum erkennbar.

4.3.4 Veränderung der Drangsymptomatik

In der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ kommt es in allen Kategorien zu einer Verbesserung der Drangsymptomatik: In allen drei Kategorien sinken die Drangereignisse - „schwach“: von 38 auf 17, „mittel“: von 18 auf 15, „stark“: von 9 auf 5. Auch dieses Ergebnis erklärt sich mit der Erhöhung der Blasenkapazität (Senkung des Muskeltonus) durch das Oxybutinin. Steigt die Blasenkapazität, sinkt das Drangempfinden des Kindes. In der Gruppe „Alarmtherapie“ sinken in der Kategorie „mittel“ die absoluten Zähler von 17 auf 0, welches eine Symptomverbesserung anzeigt. Wohingegen in der Kategorie „schwach“ die Nennungen von 10 über 20 auf 18 steigen. Die Kategorie „stark“ war nicht vorhanden. Ein Ansteigen des „schwachen“ Dranges bei der Alarmtherapie scheint zunächst verwunderlich und man ist geneigt, diese Änderung als Hinweis auf eine „Verschlechterung“ zu interpretieren. Jedoch könnte es ein Anzeichen dafür sein, dass das Kind mit Hilfe des Alarms seinen Miktionsreflex trainiert und im Sinne eines Lerneffektes einen schwachen Drang spürt.

4.3.5 Veränderung der nassen Ereignisse

Am bemerkenswertesten ist der Befund, dass mit beiden Therapieoptionen die Anzahl der „nassen Ereignisse“ abnimmt. Es besteht jedoch ein entscheidender Unterschied: In der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ nehmen die Ereignisse in den Kategorien „Tropfen“ und „nass“ ab, in der Kategorie „feucht“ jedoch zu. Bei der Gruppe „Alarmtherapie“ hingegen, nimmt die Symptomatik in allen drei Kategorien ab. In den Kategorien „feucht“ und „nass“ sind die Veränderungen signifikant. Die Alarmtherapie scheint in diesem Bereich wirksam zu sein. Die Ergebnisse zeigen nicht nur, dass die „Alarmtherapie“ für die Kinder mit nicht-monosymptomatischer Enuresis genauso gut ist, wie die medikamentöse Therapie, sie zeigen sogar, dass sich mit der Alarmtherapie die Einnässsymptomatik, im Gegensatz zur medikamentösen Therapie, in allen Kategorien verbessert. Die Variable „Nasse Ereignisse“ ist für die Patienten und Eltern von besonderer Bedeutung, denn das Einnässen ist mit einer Stigmatisierung der Kinder verbunden.

4.4 Bedeutung der Ergebnisse für den Einsatz der Alarm Therapie am Tage bei Kindern mit einer nicht - monosymptomatischen Enuresis

Ausgangspunkt dieser Arbeit war eine Untersuchung, die zeigte, dass eine Unterteilung der Enuresis in Anlehnung an die Startle-Reflexinhibition sinnvoll ist. Kinder, die tags und nachts einnässen und der nicht-monosymptomatischen Enuresis zugeordnet werden können, haben eine schlechtere Startle-Reflexinhibition als Kinder, die der monosymptomatischen Enuresis zugeordnet werden können (Meir and Eggert 2011). So wurde ein neuer Pathomechanismus für die nicht – monosymptomatische Enuresis angenommen: Kinder, die an eben dieser Form der Enuresis leiden, haben eine verminderte Reflexkontrolle, die sich in der verminderten Startle-Reflexinhibition und in der verminderten Blasenkontrolle zeigt. Der Startle-Reflex und seine Inhibition ist ein bereits gut untersuchter Parameter, der stellvertretend für die Mechanismen auf Hirnstammebene steht (Koch 1999).

In der vorliegenden Arbeit sollte demnach untersucht werden, ob eine Tages-Alarmtherapie bei den Kindern ebenso zu einer Reduktion der Einnässsymptomatik führen kann, wie die medikamentöse Therapie mit Oxybutinin. Man kann feststellen, dass mit der medikamentösen Therapie die Miktionsvolumina ansteigen und die Drangsymptomatik abnimmt. Auch in zwei von drei Kategorien werden die „nassen Ereignisse“ weniger. Dies ist nicht verwunderlich, denn das Spasmolytikum Oxybutinin erhöht das Blasenvolumen und führt somit zu dem gewünschten Therapieerfolg. Betrachtet man die Ergebnisse der Alarmtherapie, so nimmt das Miktionsvolumen nur gering zu und die Drangsymptomatik verbessert sich nicht in dem Umfang wie bei der medikamentösen Therapie. Jedoch nehmen in allen Kategorien die „nassen Ereignisse“ ab.

Das Ergebnis bestärkt somit die Hypothese, dass der nicht-monosymptomatischen Enuresis eine verminderte Reflexkontrolle als Pathomechanismus zu Grunde liegt. Die Annahme, dass mit der Alarmtherapie ein Training der Reflexkontrolle und somit auch des Miktionsreflexes bewirkt wird, scheint wahrscheinlich.

Während beim Säugling die Blasenentleerung keiner willkürlichen Kontrolle unterliegt, übernimmt mit dem Älterwerden das Großhirn die Kontrolle über die Blasenentleerung. Wenn diese Kontrolle nicht zeitgerecht entwickelt ist, kommt es zur spontanen Blasenentleerung. Dies zeigen Kinder, die der nicht-monosymptomatischen Enuresis zugeordnet werden können und eine verminderte Startle-Reflexinhibition und Blasenkontrolle vorweisen. In Bezug auf den Begriff des „sensorimotor - gatings“ (Braff and Geyer 1990), hilft die Alarmtherapie, den Fokus des Kindes auf die Blase zu lenken. Der in dem Moment wichtigere Reiz – der Miktionsdrang – rückt in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit des Kindes. Den betroffenen Kindern fällt es häufig schwer, zum Beispiel zwischen Fernsehen und Video- Spielen dem Harndrang genügend Aufmerksamkeit zu schenken. Die Kinder „verspielen“ sich und merken nicht, dass sie auf die Toilette müssen. Die Kontrolle des Miktionsreflexes ist noch nicht ausgereift. Die Alarmtherapie macht das Kind auf den Harndrang aufmerksam und es kann somit die Blasenkontrolle halten. Im Verlauf der Therapie soll das Kind lernen, den Miktionsdrang wahrzunehmen und rechtzeitig zu miktionieren. Mit Hilfe der Alarmtherapie kann im Moment des ersten Harnabgangs mit dem gekoppelten Alarm die Aufmerksamkeit auf die Kontrolle des Miktionsgeschehens gelenkt werden.

Auch das in der vorliegenden Arbeit verwendete Oxybutinin kann den Pathomechanismus bestätigen, wenn man davon ausgeht, dass die Erweiterung der Blasenkapazität das Defizit der sensorischen Informationsverarbeitung überbrückt. Es verschafft dem Kind sozusagen ein etwas größeres Zeitfenster, um auf den Reiz zu reagieren.

Im ersten Satz der vorliegenden Arbeit wird darauf hingewiesen, wie gravierend die Kinder ihre Einnässsymptomatik in der Schule, also am Tage, bewerten. Das Einnässen ist auf Platz drei hinter dem Verlust eines Elternteils und dem Erblinden. Dieser Wertung sollte Beachtung geschenkt werden. Es erscheint klar, dass das Selbstwertgefühl der Kinder unter einer solchen Symptomatik leiden kann. So beschrieb Theunis 2002, dass Kinder, die unter einer Enuresis nocturna leiden, ein signifikant niedrigeres Selbstwertgefühl haben als gesunde Kinder. Auch wenn sich diese Untersuchung auf Kinder bezieht, die nachts einnässen, ist es leicht nachzuvollziehen, dass ein Einnässen in der Schule, also am Tage, in gleicher oder gar gravierender Weise zu einer Reduktion des Selbstwertgefühls führen kann. Theunis zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen

Selbstbewusstsein der Kinder und der Anzahl frustrierender Therapieversuche (Theunis et al. 2002).

5 Zusammenfassung

Das Einnässen am Tage wird von den Kindern als ein sehr unangenehmes Erlebnis empfunden und ist dabei ein relativ häufiges Problem im Kindesalter: Tagsüber nassen 5% der 7-jährigen Kinder ein. Da eine bestehende Einnässsymptomatik – am Tage und in der Nacht - das Selbstbewusstsein der Kinder herabsetzen kann, ist es von großer Bedeutung eine adäquate Therapie zu finden. Bisher wurde die Enuresis in eine monosymptomatische und eine nicht-monosymptomatische Enuresis unterteilt. Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis nassen nachts ein. Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis nassen tags und nachts ein und zeigen Nebensymptome wie zum Beispiel Drang. Bisher wurden diese beiden Entitäten streng getrennt, da für beide Formen unterschiedliche Pathomechanismen angenommen wurden. In früheren Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass die Enuretiker auf Grund ihrer Startle-Reflexinhibition, bzw. ihrer Reflexkontrolle, in zwei verschiedene Gruppen zu unterteilen sind: Solche mit guter und solche mit schlechter Reflexkontrolle. Bei den Kindern mit nicht-monosymptomatischer Enuresis zeigte sich eine verminderte Reflexinhibition und somit eine schlechtere Blasenkontrolle. Es wurde nun angenommen, dass die Alarmtherapie bei Kindern mit nicht-monosymptomatischer Enuresis zu einem Therapieerfolg führen kann, da diese Therapieform als eine Art Reflextraining wirkt. Demnach wurde in dieser Arbeit zum ersten Mal die Alarmtherapie bei Kindern mit nicht-monosymptomatischer Enuresis angewendet und dabei untersucht, ob ebendiese genau so gute Erfolge in der Behandlung der nicht-monosymptomatischen Enuresis verzeichnen kann, wie die medikamentöse Therapie mit Oxybutinin.

Die Untersuchung wurde als randomisierte, prospektive klinische Untersuchung durchgeführt. Im Zeitraum von Februar 2009 bis Oktober 2011 nahmen 24 Kinder im Alter von 5 bis 13 Jahren, die an einer nicht-monosymptomatischen Enuresis litten, an der Untersuchung teil. Für die Probanden wurde ein Los gezogen und somit festgelegt, ob sie mit der medikamentösen Therapie mit Oxybutinin oder mit einer Tages-Alarmtherapie behandelt wurden. Über einen Gesamtzeitraum von acht Wochen wurden drei Miktionsprotokolle von jedem Probanden eingesammelt. Darauf wurden die Miktionsfrequenz, die Miktionsvolumina, die Drangsymptomatik und die nassen Ereignisse dokumentiert. Die Protokolle wurden ausgewertet und es wurden für alle Werte die Spannweite, der Median und der 95%-Vertrauensbereich des Median angegeben. Für die Prüfung auf Signifikanz wurde der Vorzeichentest verwendet.

Zu den wesentlichen Ergebnissen zählt, dass es in der Gruppe „Medikamentöse Therapie“ zu einem signifikanten Anstieg des funktionellen Blasenvolumens (Miktionsvolumens) kommt. Bezüglich des Parameters „nasse Ereignisse“ gab es drei Kategorien („nass“, „feucht“, „Tropfen“). Die medikamentöse Therapie bewirkt eine Reduktion der nassen Ereignisse in zwei Kategorien, die Alarmtherapie hingegen eine Reduktion in allen drei Kategorien, wobei die Abnahme der Ereignisse „nass“ und „feucht“ signifikant waren. Die Alarmtherapie scheint demnach ebenfalls eine geeignete Therapie für die Behandlung der nicht-monosymptomatischen Enuresis zu sein. Gleichzeitig stützen die Ergebnisse den eingangs angenommenen Pathomechanismus der nicht-monosymptomatischen Enuresis, da mit der Tages- Alarmtherapie der Miktionsreflex trainiert wurde.

Die Ergebnisse dieser Arbeit werfen zum einen ein neues Licht auf die pathophysiologischen Vorstellungen, zum anderen damit aber auch auf die bisherigen Therapieempfehlungen. Verfolgt man den Gedanken der verminderten Reflexkontrolle als neuen Pathomechanismus, so kann man annehmen, dass sich die Startle-Reflexinhibition durch eine Alarmtherapie verbessert. Ist die nötige Motivation bei Kind und Eltern vorhanden, kann man nun den Kindern, die an nicht-monosymptomatischer Enuresis leiden, eine Alarmtherapie anbieten.

6 Literaturverzeichnis

Bloom, D.A., W.W. Seeley, M.L. Ritchey, E.J. McGuire. 1993. Toilet habits and continence in children: an opportunity sampling in search of normal parameters. *J.Urol* 150 (6):403-7.

Braff, D.L., and M.A. Geyer. 1990. Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47:181-188.

Deshpande, A.V., and P.H.Y Caldwell. 2012. Medical Management of Primary Nocturnal Enuresis. *Paediatr Drugs* 14 (2):71-7.

Gebhardt, J., S. Schulz-Juergensen, P. Eggert. 2011. Maturation of prepulse inhibition (PPI) in childhood. *Psychophysiology* 49 (4):484-8.

Glazener, C.M.A., J.H.C Evans, R.E. Peto. 2005. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD002911

Hellström, A.L., E. Hanson, S. Hansson, K. Hjälmås, U. Jodal. 1990. Micturition habits and incontinence in 7-year old swedish school entrants. *Eur J Pediatr* 149 (6):434-7

Hjälmås, K., T. Arnold, W. Bower, P. Caione, L.M. Chiozza, A. von Gontard, S.W. Han, D.A. Husman, A. Kawauchi, G. Lackgren, H. Lottmann, S. Mark, S. Rittig, L. Robson, J.V. Walle, C.K. Yeung. 2004. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J. Urol* 171:2545-2561.

Humphreys, M.R., and Y.E. Reinberg. 2005. Contemporary and emerging drug treatments for urinary incontinence in children. *Paediatr drugs* (3):151-162.

Keller, W., and A. Wiskott. 1991. *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Edited by W.K. Klaus Betke, Jürgen Schaub. Vol.6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag

Koch, M.1999. The Neurobiology of startle, *Prog Neurobiology* 59 (2):107-128.

Meir, J., and P. Eggert. 2011. Prepulse inhibition of the startle reflex for differentiation of enuresis in children. *Pediatr Nephrol* 26 (6):939-943.

Nelson. 2000. *Textbook of pediatrics*. Edited by K. Behrman, Jenson. Vol.16. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company

Nevéus, T., A. von Gontard, P. Hoebeke, K. Hjälmås., S. Bauer, W. Bower. 2006. The standardisation of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardisation committee of the International Children's Continence Society

(ICCS). *J Urol* 176 (1): 314-24.

Nevéus, T., P. Eggert, J. Evans, A. Macedo, S. Rittig, S. Tekgül, J. Vande Walle, C.K. Yeung, L. Robson. 2010. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J Urol* 183(2):441-7.

Ollendick, T.H., N.J. King, F.B. Frary. 1989. Fears in children and adolescents: reliability and generalizability across gender, age and nationality. *Behav Res Ther* 27:19-26.

Ornitz, E.M., A.T. Russell, G.L. Hanna, P. Gabikian, J.G. Gehricke, D.Song, and D. Guthrie. 1999. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 45(11):1455-1466.

Rittig, S., U.B. Knudsen, J.P. Norgaard, E.B. Pedersen, and J.C. Djurhuus. 1989. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 256 (4 Pt2): F664-671.

Robson, L.M., and A.K.C. Leung. 2006. An Approach to Daytime Wetting in Children. *Adv Pediatr* 53:323-365.

Sachs, Lothar. 1997. *Angewandte Statistik*. 8. Auflage, Berlin Heidelberg: Springer Verlag

Theunis M., E. van Hoecke, S. Paesbrugge, P. Hoebeke, J. Vande Walle. 2002. Self-image and performance in children with nocturnal enuresis. *Eur Urol* 41(6):660-667.

Bildnachweis:

Internetseite Malem Ultimate: <http://www.malem.co.uk/> (zugegriffen am 03.09.2010)

7 Anhang

7.1 Votum der Ethikkommission

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel
Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31
Datum: 13.5.2009

Prof. Dr. med. P. Eggert
UKSH, Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Schwanenweg 20
24105 Kiel

AZ.: A 109/09 (bitte stets angeben)
Studienplan: **Vergleich der Tages-Alarm-Therapie und der medikamentösen Therapie bei Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis**
Studienprotokoll mit Eltern-/Patienteninformation und Einverständniserklärung – überarbeitete Versionen

Antragsteller: **Prof. Dr. Paul Eggert, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UKSH, Campus Kiel**

Datum des Erstantrages: **16.2.2009**
Datum des überarb. Antrages: **13.5.2009 (Eingang)**

V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, dass gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, dass künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

J. Schaub
Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission

C. Glinicke
Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

7.2 Elternbrief



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Kiel

Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe

Nephrologische Ambulanz

Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul Eggert

Tel: 0431 / 597-1652

Fax: 0431 / 597-2025

Internet: www.uni-kiel.de/pediatrics

Liebe Eltern!

Wir möchten Sie und Ihr Kind bitten, uns bei der wissenschaftlichen Untersuchung

Vergleich der Tagesalarm - Therapie und der medikamentösen Therapie bei Kindern mit einer nicht - monosymptomatischen Enuresis

zu helfen, indem Sie uns gestatten, Ihr Kind als Probanden an unserem Untersuchung teilnehmen zu lassen. Der Hintergrund unserer Studie ist folgender: Seit vielen Jahren werden Kinder die sowohl am Tage als auch in der Nacht einnässen in der Regel mit einem Medikament behandelt, welches das Blasenvolumen erhöht. Die Wirkung beruht auf einer Entspannung der Blasenmuskulatur, wodurch diese mehr Urin fasst und es nicht so schnell zum Einnässen kommt. Es ist also eine Behandlung der Symptome. Nach unseren bisherigen Untersuchungen käme diese Therapie auch für Ihr Kind in Frage.

Nach unseren bisherigen Forschungen wird der eigentliche Ursprung des Einnässens jedoch im Hirnstamm vermutet, wo die Reflexkontrolle der Blaseentleerung gestört ist. Wenn das so wäre, könnte eine mögliche Behandlung des Einnässens am Tage auch in der Behandlung durch eine Alarmtherapie erfolgen. Beim nächtlichen Einnässen ist diese "Klingelhosen" - Behandlung ja bereits seit langem üblich. Wenn Sie und Ihr Kind sich also bereit erklären würden, an unserer Untersuchung teilzunehmen, würden wir durch das Los entscheiden, ob wir die traditionelle oder aber die neue Therapieform anwenden. Ihr Kind würde aber keine „Klingelhose“ erhalten sondern ein Gerät, welches sich beim Einnässen durch Vibrieren bemerkbar macht und ihr Kind dadurch beim Erlernen der Blasenkontrolle helfen soll. Das Losen ist notwendig um die Aussagekraft der Untersuchung zu erhöhen und einen echten Vergleich mit der „Standart“ - Methode zu erreichen. Im Verlauf der Behandlung würden

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. Dr. Dieter
Jocham, Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte

Bankverbindungen:
Sparkasse Kiel, Kto-Nr. 100206, BLZ 21050170
Dresdner Bank Lübeck, Kto-Nr. 300041200
BLZ 23080040



wir wie bei uns üblich nach vier und acht Wochen den Erfolg der Behandlung durch ein Tagesprotokoll überprüfen. Es entspricht genau dem, welches Sie bereits anlässlich der ersten Vorstellung bei uns ausgefüllt haben. Danach wäre die Untersuchung beendet und wir würden die bessere Therapie weiterführen. In keinem Falle entsteht Ihrem Kind jedoch ein Nachteil; ungünstigsten Falls, also bei einer Wirkungslosigkeit der neuen Alarmbehandlung, würde Ihr Kind die übliche Therapie erst nach Abschluss der Versuchsphase erhalten. Sie und Ihr Kind können natürlich jederzeit die Studie beenden und die „normale“ Behandlung beanspruchen!

Wir würden uns freuen, wenn Sie und Ihr Kind uns unterstützen
Vielen Dank!

cand. med. Stephanie Fuchs
Prof. Dr. med. Paul Eggert (Tel. 0431/597-1810)

7.3 Einverständniserklärung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe
Nephrologische Ambulanz
Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul Eggert
Tel: 0431 / 597-1810
Fax: 0431 / 597-5107
Internet: www.uni-kiel.de/pediatrics

Einverständniserklärung

Ich _____ bin Elternteil/ Erziehungsberechtigte Person des Kindes _____ und wurde, über die Studie „**Vergleich der Tages Alarm Therapie und der medikamentösen Therapie bei Kindern mit einer nicht monosymptomatischen Enuresis**“, die an der Kinderklinik durchgeführt wird, durch _____ informiert.

Ich leide an nächtlichem Einnässen, aber auch am Tage gehe ich relativ häufig zur Toilette. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die übliche Behandlung in diesem Fall ein Medikament ist, welches die Blasenkapazität erhöht. In der Untersuchung soll geprüft werden, ob ein Alarm Gerät, welches sowohl am Tage als auch in der Nacht getragen wird, ebenfalls als Therapie geeignet ist. Um die neue Behandlung mit der traditionellen vergleichen zu können, ist es notwendig, ein Los zu ziehen. Ich erkläre mich damit einverstanden.

Ich bin ausdrücklich darauf hingewiesen worden, dass ich jederzeit die Studie „verlassen“ kann und ohne geringste Nachteile die „normale“ Behandlung erfahren kann.

Ich bin damit einverstanden, dass der behandelnde Kinderarzt/Hausarzt über die Teilnahme an der Studie und somit über die Therapie informiert wird. Das Informationsblatt zu dieser Studie habe ich genau gelesen und verstanden. Mir ist bekannt, dass alle Ergebnisse der Untersuchung sowie personenbezogene Daten sowohl gemäß den Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht als auch

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. Dr. Dieter
Jocham, Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte

Bankverbindungen:
Sparkasse Kiel, Kto-Nr. 100206, BLZ 21050170
Dresdner Bank Lübeck, Kto-Nr. 300041200
BLZ 23080040



denen des Landesdatenschutzgesetzes Schleswig Holstein verarbeitet werden.
Die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten werden ohne Gebrauch des
Namens ausgewertet und in einer wissenschaftlichen Arbeit verwendet.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass ich jederzeit meine Einwilligung jeder Zeit
und ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann und dass für mein Kind
keinerlei Nachteil in der Behandlung entsteht. Ich bin mit der Teilnahme meines
Kindes an der o.g. Studie einverstanden.

Kiel, den

Unterschrift der Eltern

Kiel, den

Unterschrift des aufklärenden
Arztes

8. Danksagung

Ich danke Herrn Professor Schrappe, Direktor der Klinik für Allgemeine Pädiatrie am Klinikum der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, für die Möglichkeit, diese Dissertation an seiner Klinik durchführen zu können.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. Eggert für die Überlassung des Themas und den stetigen Beistand, der aus Rat, Tat, Geduld und der nötigen Prise Humor bestand.

Den Kindern und Eltern, die an dieser Studie teilgenommen haben, gebührt ebenfalls ein großes Dankeschön, da ohne sie die Untersuchung nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke den Schwestern der Ambulanz, die mir bei der Rekrutierung der Kinder geholfen haben.

An dieser Stelle möchte ich meiner lieben Mama, meinem Vater, Oma Dela und Opa Paul und Onkel Tüdi danken, dass sie mir dieses Studium ermöglichten und mich immer unterstützen. Meiner Schwester Niki danke ich für ihre aufmunternden Worte, sowohl in Bezug auf die Doktorarbeit, als auch in Bezug auf die Arbeit als Ärztin. Meinem Bruder Ferdi danke ich für die Erinnerung daran, dass man auch „mal chillen“ muss.

Zu guter Letzt danke ich meinem lieben Ehemann Jonas für seine immerwährende und liebevolle Unterstützung.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stephanie Schmidt, geb. Fuchs
Geburtsdatum/ort	16.09.1983 in Geldern
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1990-1994	St.Nikolaus Grundschule, Issum
1994-2003	Lise- Meitner Gymnasium, Geldern

Hochschulbildung

2003-2006	Soziologie, Politik und Medien, & Kommunikationswissenschaften, Düsseldorf, Bachelor
10/06-03/07	1. Semester Humanmedizin, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf
03-07-08/08	Vorklinischer Teil mit Physikum, Christian Albrechts Universität, Kiel
10/08-08/11	Klinischer Teil des Humanmedizin- Studiums
08/11-07/12	Praktisches Jahr, absolviert in Kiel Rendsburg und Neumünster
10/12	Staatsexamen Humanmedizin
01/13 - 03/14	Assistenzärztin Gynäkologie und Geburtshilfe, Städtisches Kranken- haus, Kiel
seit 05/14	Assistenzärztin Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinik Preetz

Promotion

02/09 – 08/14	Durchführung der Untersuchung & Niederschrift
---------------	--

