

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 DEN SCHLAF VON ENURETISCHEN KINDERN UND JUGENDLICHEN, DIE MIT  
DEM TRIZYKLISCHEN ANTIDEPRESSIVUM IMIPRAMIN BEHANDELT WERDEN

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

vorgelegt von  
SÖNKE FREISCHMIDT  
aus Lübeck

Kiel 2014

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Paul Eggert

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Robert Göder

Tag der mündlichen Prüfung:

12.05.2015

Zum Druck genehmigt, Kiel, den

12.05.2015

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## Inhalt

1	Einleitung .....	6
2	Material und Methoden.....	8
2.1	Gegenstand der Untersuchungen .....	8
2.2	Probandenkollektiv.....	8
2.3	Studienverlauf.....	12
2.4	Medikamente .....	13
2.5	Schlafaufzeichnungen/ Polysomnographien.....	14
2.6	Vorbereitung / „Verkabelung“ der Patienten .....	15
2.7	Auswertung der aufgezeichneten PSG .....	17
2.8	Statistische Auswertung und Darstellung der Messungen.....	23
2.9	Votum der Ethikkommission der CAU zu Kiel.....	23
3	Ergebnisse .....	24
3.1	Probandenkollektiv.....	24
3.1.1	Gruppeneinteilung der Probanden .....	24
3.1.2	Dosierung des Imipraminpräparates.....	25
3.1.3	Geschlechterverteilung .....	25
3.1.4	Altersverteilung .....	25
3.1.5	Präpulsinhibition (PPI) der rekrutierten Teilnehmer/Innen .....	25
3.2	Anzahl der nassen und trockenen Nächte.....	27
3.2.1	Enuresis-Kalender.....	27
3.2.2	Polysomnographien .....	28
3.3	Ergebnisse der Polysomnographien.....	29
3.3.1	REM-Latenz.....	29
3.3.2	REM-Schlaf.....	30
3.3.3	Arousal-Index während des REM-Schlafes .....	31
4	Diskussion.....	32
4.1	Methodenkritik .....	33
4.1.1	Beurteilung des Probandenkollektivs.....	33
4.1.2	Beurteilung der Studiendesigns und der Polysomnographien .....	33
4.1.3	Auswertung der Polysomnographien.....	34
4.1.4	Beurteilung der statistischen Auswertung.....	35
4.1.5	Kontrollgruppe.....	36
4.2	Beurteilung der Ergebnisse und Einordnung in den aktuellen Kontext .....	36
4.2.1	Einnässzeitpunkt.....	36
4.2.2	Einnässhäufigkeit.....	36
4.2.3	Schlafparameter.....	37

4.2.4	Enuresis und Schlaf .....	38
5	Zusammenfassung.....	41
6	Literaturverzeichnis .....	43
7	Abbildungsverzeichnis.....	47
8	Anhang.....	48
8.1	Informationsschreiben zur vorliegenden Studie.....	48
8.2	Votum der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel .....	50
8.3	Einverständniserklärung der Eltern teilnehmender Probanden.....	51
8.4	Einverständniserklärung der Probanden .....	52
8.5	Einverständniserklärungen über eine Verwendung anonymisierter Lichtbilder .....	53
8.6	Informationsschreiben über Messtermine / Einnahme der Studienmedikationen...54	
8.7	Verlaufsprotokoll über die Probanden .....	55
8.8	Informationsschreiben über die Demontage des PSG-Messgerätes .....	57
8.9	Anonymisierte Originalauswertung einer Polysomnographie.....	58
9	Danksagung.....	63
10	Curriculum vitae.....	64

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AVT	Apparative Verhaltenstherapie (hier im Sinne der Klingelhose)
dDAVP	1-Desamino-6-D-Arginin-Vasopressin
FNE	First-Night Effect
ICCS	International Children's Continenence Society
KI	Konfidenzintervall / Vertrauensbereich
MNE	Monosymptomatische Enuresis nocturna
nMNE	nicht-monosymptomatische Enuresis nocturna
pMNE	primäre Monosymptomatische Enuresis nocturna
PPI	Präpulsinhibition
PSG	Polysomnographie
TCA	Trizyklische Antidepressiva

## 1 Einleitung

„Und obwohl das Bett schon wieder nass war, hat mein Kind einfach weiter geschlafen!“

Diese und ähnliche Äußerungen sind alltäglich von den Eltern der am Bettnässen leidenden Kinder in der Sprechstunde zu hören und mehrfach beschrieben (1, 2). Dass sich Enuretiker durch einen besonderen Schlaf in Bezug auf Schlaftiefe und Erweckbarkeit auszeichnen, wurde in der Vergangenheit vielfach erwähnt, konnte allerdings trotz des scheinbar offensichtlichen Zusammenhangs schwerlich bewiesen werden (3-5).

Bereits vor über 150 Jahren berichtete der französische Internist Armand Trousseau in seinen berühmten Vorlesungen am Hôtel-Dieu in Paris über die vermutete Relation zwischen nächtlichem Einnässen und Schlaf. So stellte er unter anderem eine zwanzigjährige Patientin vor, die nach wie vor in den ersten Stunden des Schlafes nächtlich einnässte, ohne dass sie eine Tagessymptomatik aufwies. Der Begriff der monosymptomatischen Enuresis nocturna bezeichnet das Leiden, welches Trousseau bereits sehr präzise beschrieb und von anderen Störungen mit ähnlicher Symptomatik wie beispielsweise einer Inkontinenz abzugrenzen wusste (6). Nachfolgend haben sich zahlreiche Forscher der Thematik des Schlafes bei einer Enuresis angenommen.

So konnte Courtin (7) in Studien über Weckversuche den Hinweis von Noeggerath (8) auf sogenannte „Tiefschlafenuretiker“ nicht bestätigen. Ebenfalls konnten Gillin et al. (9) keinen abnorm tiefen Schlaf feststellen, sondern verzeichneten im Gegenteil während trockener Nächte einen sich durch verminderten Deltaschlaf und Fragmentation auszeichnenden leichteren Schlaf. Nachdem keine wesentlichen Unterschiede in der Schlafarchitektur aufgezeigt werden konnten, wurden weitere Aspekte untersucht. So fanden Nino-Murcia et al. (10) eine gesteigerte REM-Latenz bei Enuretikern. Neveus et al. (11) postulierten, dass Bettnässer durch gestörte Arousalmechanismen schwerer erweckbar seien. Dies erscheint naheliegend, denn sowohl die mit Blasenfüllung zunehmende Wandspannung als auch das Einnässen sind starke Arousalstimuli, die normalerweise zum Erwachen führen müssten.

Erstaunlicherweise konnte bis heute eine Objektivierung abnormen Schlafverhaltens weder eindeutig bewiesen noch widerlegt werden. Somit steht ein Nachweis weiterhin aus.

Bisher unberücksichtigte Aspekte neuerer Untersuchungen ergeben möglicherweise weitere Kriterien, die Enuretiker zu differenzieren (12). In neuro-physiologischen Untersuchungen mittels akustischer Startle-Reflexmessungen wurde bei unselektierten Enuretikern eine deutlich reduzierte Präpulsinhibition (PPI) festgestellt, welche bei der üblichen Therapie mit 1-Desamino-6-D-Arginin-Vasopressin (dDAVP) verbessert werden konnte. Als Hintergrund wurde ein zentraler Pathomechanismus der Enuresis und des Wirkmechanismus von dDAVP angenommen. Nachdem diese neuen Erkenntnisse allerdings nicht bei allen Enuretikern

nachweisbar waren und sich ein kleiner Anteil durch normale PPI auszeichnet, ergibt sich die Möglichkeit zur Differenzierung unterschiedlicher Gruppen (13, 14). Mittels PPI können Betroffene einer primären monosymptomatischen Enuresis nocturna (pMNE) eingeteilt werden in:

- I) reifungsverzögerte Enuretiker mit deutlich reduzierter PPI und
- II) „normal-reife“ Enuretiker mit normaler PPI bezüglich der Altersnorm.

Auffällig ist, dass diejenigen Enuretiker, die sich durch eine gute Reflexkontrolle auszeichnen, zugleich auch nicht auf die „first-line-Therapien“ Apparative Verhaltenstherapie (z.B. Klingelhose) oder 1-Desamino-6-D-Arginin-Vasopressin (dDAVP) oder deren Kombination als „second-line-Therapie“ ansprechen. Diese Subgruppe unterscheidet sich hierdurch vom Gros der Betroffenen, welche eine schlechte Reflexkontrolle sowie ein gutes Ansprechen auf die „first-line-Therapien“ aufweist. Nachdem bis dato bei Schlafuntersuchungen eine weitere Differenzierung der Enuretiker nicht üblich war und keine eindeutigen Besonderheiten gefunden wurden, soll in der nachfolgenden Arbeit ein neuer Versuch unternommen werden, einen veränderten Schlaf unter der Berücksichtigung der Einteilung von Enuretikern nach ihrer PPI festzustellen.

Es stellt sich die Frage, ob es nicht die Subgruppe II ist, die sich neben einer normalen PPI in Bezug zur Altersnorm, dem Nichtansprechen auf die üblichen Therapien und einem guten Ansprechen auf die „third-line-Therapie“ mit Imipramin zusätzlich durch Besonderheiten im Schlaf auszeichnet.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Gegenstand der Untersuchungen**

Zur Beantwortung der Frage, ob es gerade die „normal-reifen“, bezüglich der Standardtherapien refraktären Enuretiker sind, welche sich durch einen besonderen Schlaf auszeichnen, soll dieser in der vorliegenden Studie untersucht werden. Hierzu wurde in einer klinischen prospektiven, doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten cross-over-Studie der Schlaf von mit Imipramin als „third-line“-Therapie behandelten Enuretikern zu definierten Zeitpunkten mittels polysomnographischer Untersuchungen registriert und ausgewertet. Nach Lösung der Verblindung erfolgte ein Vergleich der individuellen Ergebnisse der Probanden unter Imipramin- und Placeboeinnahme in Bezug auf Veränderungen in schlafspezifischen Parametern und Schlafarchitektur. Zusätzlich wurde die Einnässfrequenz während der Behandlung untersucht, um eine Veränderung zwischen Placebo- und Imipramin-Therapie zu quantifizieren.

### **2.2 Probandenkollektiv**

Die Probanden für die vorliegende Studie rekrutierten sich aus der Sprechstunde der nephrologischen Ambulanz in der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des UKSH, Campus Kiel.

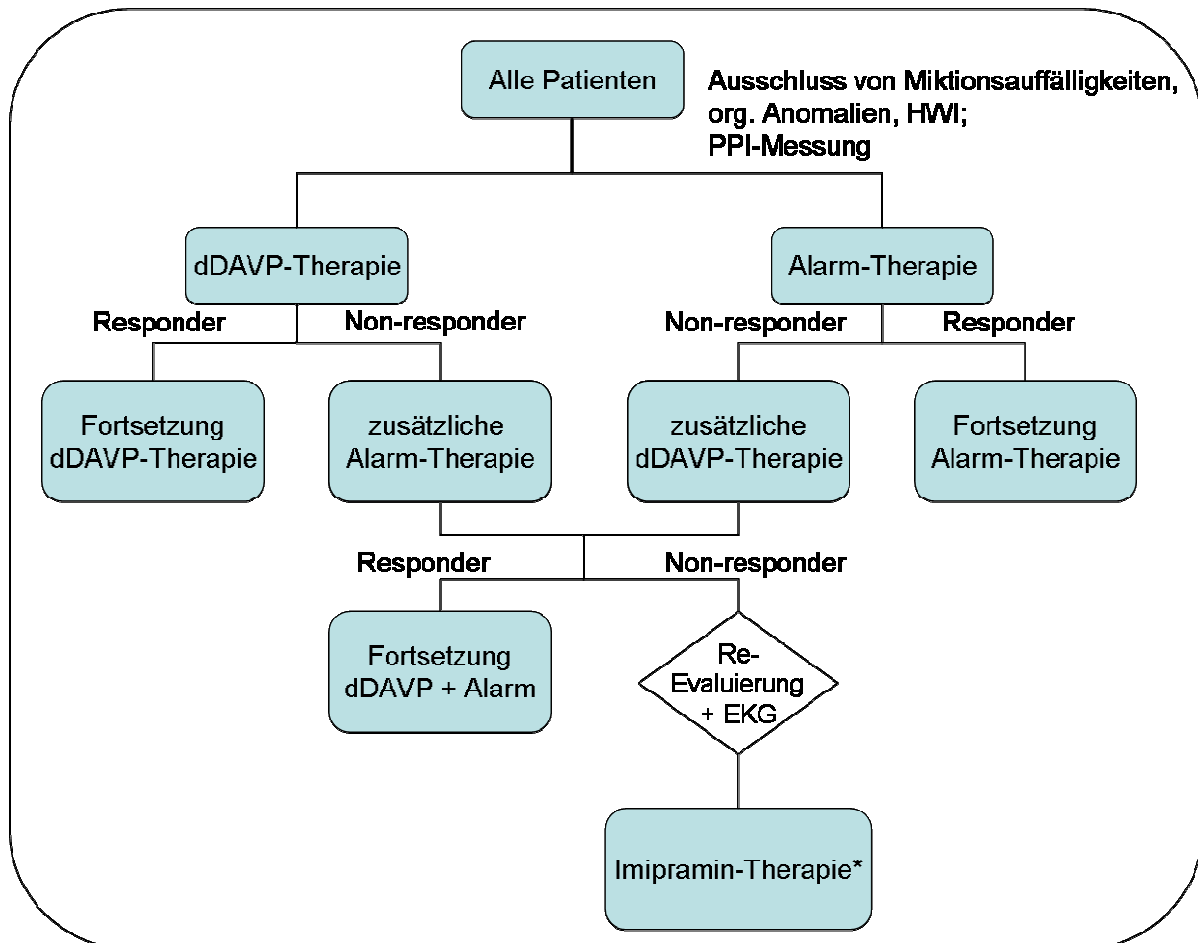
Bei allen Patienten, die sich dort aufgrund nächtlichen Einnässens vorstellten, fand vor Beginn einer Therapie eine ausführliche Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung statt. Organische Anomalien im Bereich der Nieren und ableitenden Harnwege wurden mittels Sonographie ausgeschlossen. Durch Urinstatus erfolgte der Ausschluss aktueller Harnwegsinfekte. Nach zweiwöchigem Protokoll über Einnässverhalten (vgl. Abb. 2: Beispiel eines Enuresis-Kalenders) sowie Tagesprotokoll über Trinkmenge, Häufigkeit der Miktionen, Größe der Urinvolumina und Begleitsymptomatik erfolgte die Wiedervorstellung. Auf dieser Grundlage wurden die Patienten nach Entitäten eingeteilt in: monosymptomatische Enuresis (ausschließlich nächtliches Einnässen ohne Drangsymptomatik) und nicht-monosymptomatische Enuresis (bei vorhandener Tages- und/oder Drangsymptomatik). Gemäß der International Children's Continence Society (ICCS) (15) wurde jenen Patienten, die an einer monosymptomatischen Enuresis nocturna (MNE) litten, eine primäre Therapie mittels dDAVP oder Alarmtherapie (Klingelhose) empfohlen.

Unter Berücksichtigung der Wünsche von Patienten und deren Familien wurde eine erste Behandlung mit einem der genannten Verfahren initiiert. Bestand bei den Betroffenen kein großer Leidensdruck, so konnte zunächst auch abgewartet werden. Bei allen Patienten erfolgte in einer angegliederten Startle-Reflexmessung die Bestimmung der individuellen Präpulsinhibition (PPI) unter standardisierten Bedingungen. Hierbei kam das von Meir beschrie-



bene Verfahren zur Anwendung (13, 14). Der Aufbau der Messgeräte sowie Vorbereitung der Probanden und Durchführung der Startle-Messung mit anschließender Auswertung und Berechnung der PPI erfolgten in identischer Weise. Nachfolgend wurde die im Rahmen der nephrologischen Sprechstunde etablierte Bestimmung der Präpulsinhibition des „Präpuls 60“ durchgeführt. Während der PPI-Messung sahen alle Probanden standardisiert einen stummen Ausschnitt eines Animationsfilms (12).

Bei Nichtansprechen der initialen Therapie wurde diese um dDAVP- respektive Alarmtherapie ergänzt und in Kombination fortgeführt. Ließ sich auch hierdurch keine deutliche Reduktion der Enuresis erreichen, wurden die Probanden und ihre Eltern über die Möglichkeit einer Therapie mit Imipramin informiert sowie über das sich deutlich unterscheidende Spektrum möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen aufgeklärt. Vor Beginn einer Imipramin-Therapie erfolgte der Ausschluss kardialer Vorerkrankungen als bedeutendste Kontraindikation mittels Elektrokardiographie.



**Abb. 1: Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus**

Das Flussdiagramm illustriert das Therapieregime bei monosymptomatischer Enuresis nach Eggert et al. (12). Initial wird mit einer der „1st-line-Therapien“ - dDAVP oder Alarm (=Klingelhose) - begonnen, bei Nichtansprechen eine Kombinationstherapie fortgeführt. Als letzte Option wird Imipramin als „3rd-line-Therapeutikum“ eingesetzt. Die mit (\*) gekennzeichnete Gruppe entsprach allen potentiell geeigneten Studienteilnehmern.

Kamen die Patienten für eine Therapie mit Imipramin in Frage und lagen die errechneten Präpulsinhibitionen oberhalb der Altersnorm, waren sie potenziell für die Studie geeignet. Für den Vergleich der PPI fand eine Einteilung der möglichen Teilnehmer in Anlehnung an die von Meir (13) beschriebenen altersbezogenen Normwerttabellen gesunder Kinder bzw. Jugendlicher sowie Erwachsener statt. Das jeweilige Alter der möglichen Probanden wurde hierbei vereinbarungsgemäß in vollendeten Lebensjahren angegeben. Das bedeutet, dass ein Kind von 6 <sup>1</sup>/<sub>12</sub> Jahren ebenso ein Kind im Alter von 6<sup>11</sup>/<sub>12</sub> Jahren der Gruppe der 6-jährigen zugeordnet wurde.

Trafen die zuvor genannten Kriterien für die Kinder und Jugendlichen zu, so wurden diese resp. deren Eltern zum Zeitpunkt des Beginns einer Imipraminbehandlung als neue Therapie um eine begleitende Studienteilnahme gebeten.

In der Ambulanz oder telefonisch folgte eine detaillierte Aufklärung über das Procedere, das Studienziel sowie Aufwand und Belastungen bei möglicher Studienteilnahme (Informationsschreiben, vgl. 8.1). Ebenso wurde über die Unbedenklichkeit (Votum der Ethikkommission, vgl. 8.2) informiert. Sowohl die Probanden als auch deren Eltern hatten jederzeit die Möglichkeit, die Studie zu beenden, ohne dass sich die Teilnahme oder der Abbruch auf die weitere Behandlung auswirken würde (Einverständniserklärungen vgl. 8.3 - 8.5).

Zusammenfassend wurden folgende Einschlusskriterien für die Probanden festgelegt:

1. Mindestalter bei Studienbeginn von sechs Jahren
2. Krankheitsbild der monosymptomatischen Enuresis nocturna (MNE)
3. Anzahl der nassen Nächte vor Therapiebeginn  $\geq 2$ /Woche
4. Nonresponder bezüglich der „first-line“ Therapien dDAVP und/oder Klingelhose
5. Präpulsinhibition oberhalb der Altersnorm

Als Ausschlusskriterien galten:

1. nicht-monosymptomatische Enuresis nocturna (nMNE) mit Tagessymptomatik oder sonstigen Miktionsauffälligkeiten
2. weitere Ursachen für nächtliches Einnässen wie Anomalien der ableitenden Harnwege
3. neurologische Auffälligkeiten
4. (rezidivierende) Harnwegsinfekte vor Beginn oder während der Studie

## 2.3 Studienverlauf

Die Probanden wurden durch Wurf einer „fairen“ Münze in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gesamtstudiendauer betrug 20 Tage, aufgeteilt in zwei gleich lange Studienabschnitte zu jeweils zehn Tagen. Während des ersten Studienabschnittes erhielten die Teilnehmer der ersten Gruppe (A) zunächst das Verumpräparat Imipramin in gewichtsadaptierter Dosierung (0,5-1,0 mg/kgKG), während die Teilnehmer der zweiten Gruppe (B) das Placebopräparat bekamen. Die Einnahme erfolgte abendlich zur gewohnten Uhrzeit vor dem Schlafengehen. Der elfte Studientag markiert den Beginn des zweiten Studienabschnittes. Es erfolgte der Wechsel der Präparate, sodass die Probanden der Gruppe A das Placebopräparat und jene der Gruppe B die Verummedikation – ebenfalls gewichtsadaptiert – erhielten. Während der Studiendauer wurden die Teilnehmer respektive deren Eltern gebeten, konsequent Tagebuch über trockene und nasse Nächte zu führen. Hierzu wurde für jeden Probanden ein mit den relevanten Studiendaten (Beginn der Einnahme der jeweiligen Studienmedikation, Messtermine und Studienende) vordatierter Kalender ausgehändigt. Nach Studienende erfolgte die Auswertung der Anzahl nasser und trockener Nächte.

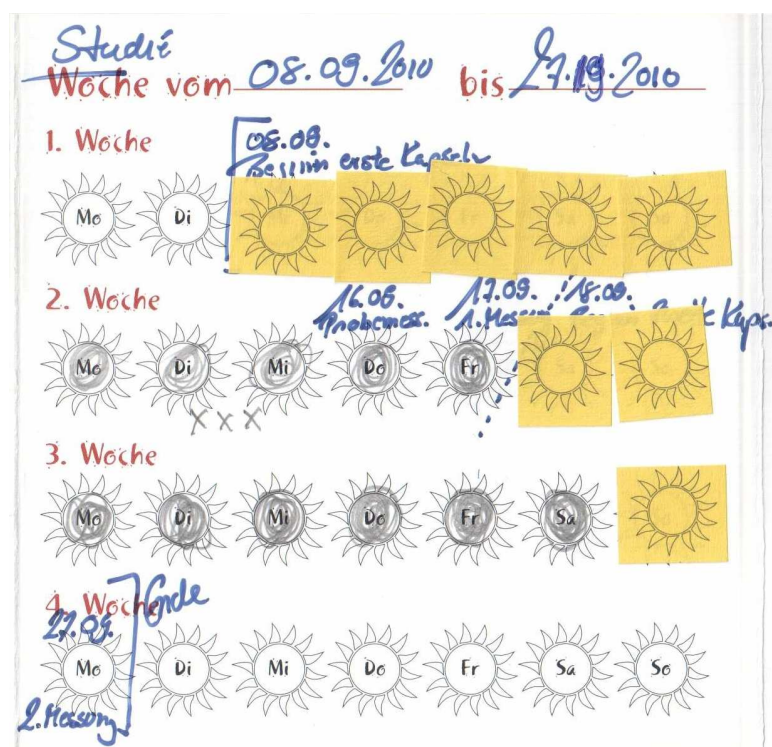
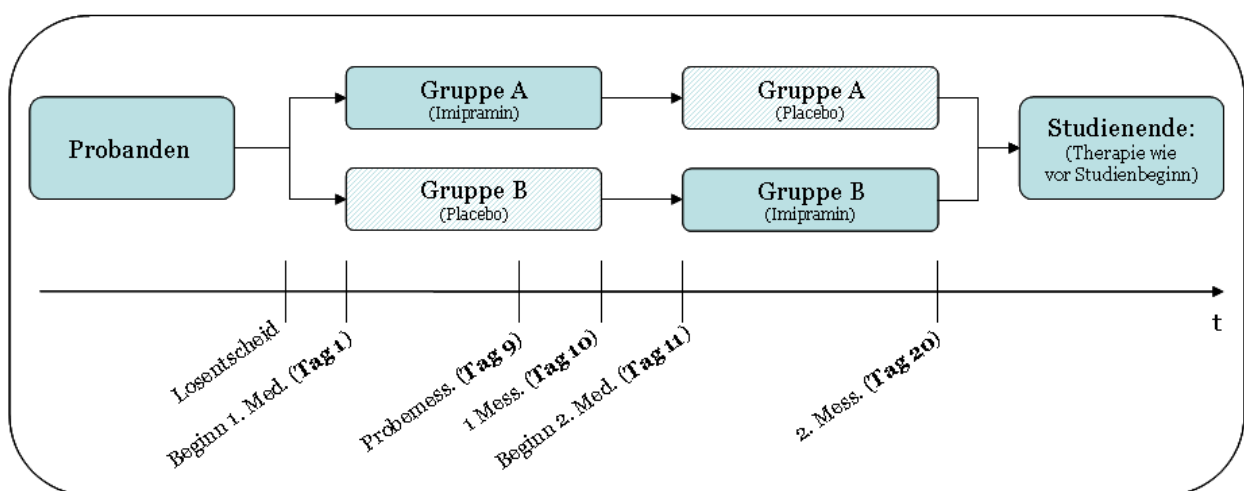


Abb. 2: Beispiel eines Enuresis-Kalenders

Die Abbildung zeigt einen Originalauszug eines Enuresis-Kalenders mit vordatierten studienrelevanten Daten. Die Kinder erhielten die Anweisung selbstständig Protokoll über trockene resp. nasse Nächte zu führen. Das Kleben eines Stickers mit einer gelben Sonne symbolisiert hierbei eine trockene Nacht, das „Schwärzen“ des Sonnenpiktogramms eine nasse Nacht.

Während der Studie wurden zu drei definierten Zeitpunkten bei allen Probanden ambulante Polysomnographien (PSG) durchgeführt. Eine Probemessung fand jeweils am neunten Studientag statt, die erste gewertete Messung wurde an Tag 10 und die zweite gewertete Messung an Tag 20 und somit letzten Studientag durchgeführt. Die Messungen wurden in den Alltag der Probanden integriert; eine Beurlaubung von Schule oder Beruf fand nicht statt, ebenso konnten Freizeitaktivitäten ohne Einschränkungen betrieben werden. Auch wurden keine Vorschriften zur Flüssigkeitsrestriktion am Abend oder Schlafenszeiten gemacht. Bei den abendlichen Zubettgehzeiten wurde empfohlen, dass diese an allen drei Messterminen gleich sein sollten. Nach Abschluss der Studienphase erfolgte die Fortsetzung der zuvor bestehenden Therapie.



**Abb. 3: Skizzierte Darstellung des Studienverlaufes**

Abgebildet sind die studienrelevanten Daten auf einer Zeitachse ( $t$ ). Hieraus wird die initiale Zulosung der Studienteilnehmer in zwei Studiengruppen A und B ersichtlich, welche sich in der Reihenfolge der Einnahme der Studienmedikationen Imipramin bzw. Placebo über einen Zeitraum von jeweils 10 Tagen unterscheiden. Gekennzeichnet sind sowohl Beginn der jeweiligen Medikamenteneinnahme, die Studientage mit nächtlicher Polysomnographie (Probemessung, 1. und 2. Messung) als auch die Rückkehr zur Ausgangsmedikation nach Beendigung der Studie am Tag 20.

## 2.4 Medikamente

Bei dem Verumpräparat handelt es sich um Imipramin, ein trizyklisches Antidepressivum, das auch für die Behandlung einer Enuresis nocturna zugelassen ist. Bei der Darreichungsform handelt es sich um rötliche Filmtabletten. Ein identisches Erscheinungsbild von Verum- und Placebomedikation wurde angestrebt. Hierzu wurden die Imipramintabletten gemörsert und in Kapseln zu je 10mg Imipramin abgefüllt. Für das Placebopräparat wurden Kapseln mit durch Lebensmittelfarbe eingefärbter Maisstärke befüllt. Durch eine codierte Ausgabe konnte eine doppelte Verblindung erreicht werden, die erst nach Beendigung der Studie aufgelöst wurde.

Vor Studienbeginn erhielten die Probanden bzw. deren Eltern die erste Studienmedikation per Post und wurden mit einem Informationsschreiben an die studienrelevanten Daten, regelmäßige Medikamenteneinnahme und das Führen der beigefügten Enuresis-Kalender erinnert (vgl. 8.6). Um einer Verwechslung der identischen erscheinenden Studienmedikationen vorzubeugen, wurde das Präparat für den zweiten Studienabschnitt erst nach Ende der ersten Messung überlassen. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte zur gleichen Zeit wie die der regulären abendlichen Medikation, etwa eine Stunde vor dem Zubettgehen. Die Anzahl der mit Scheinmedikament gefüllten Kapseln war identisch mit der Anzahl der Imipramin enthaltenen Kapseln.

## **2.5 Schlafaufzeichnungen/ Polysomnographien**

Die Polysomnographien in der vorliegenden Arbeit wurden mittels portabler Messgeräte SOMNOscreen™ PSG Tele der Firma SOMNOmedics® abgeleitet und aufgezeichnet. Für die Registrierung von Einnässereignissen und die Zuordnung zu Schlafphasen wurde eine Klingelhose der Firma Stero Enurex® in die Messungen integriert. Hierbei wurde das durch das Einnässen entstehende Signal abgegriffen. Durch die beim Urinabgang entstehende „Feuchtigkeitsbrücke“ kommt es zur Änderung des Signals im Sinne eines Kurzschlusses zwischen den beiden in der Unterhose vernähten Elektroden. Es folgt eine Einspeisung des Klingelhosensignals über den Auxiliary-Eingang mit anschließender Verstärkung, sodass die beiden Zustände „trocken“ (Extremwert in der Ableitung: -1000 Units) und „nass“ (entspricht +1000 Units) registriert werden können. Bei einem zweiten Modell erfolgte eine differenzierte Verstärkung des Einnässsignals mit dem Ziel, auch den Verlauf nach erstmaligen Einnässereignissen nachzuvollziehen und mit Intention nach einer „Abtrocknungsphase“ ein erneutes Einnässen darstellen zu können. Durch die simultane Ableitung des Klingelhosensignals und regulärer PSG sollte die zeitliche Markierung von Einnässereignissen im Kontext mit Schlafphasen sowie schlafassoziierten Ereignissen wie Arousal, Lageveränderungen etc. ermöglicht werden. Das eigentliche Alarmsignal der Klingelhose wurde jedoch ausgeschaltet, sodass die Kinder beim Einnässen nicht erweckt wurden. Die Polysomnographien fanden ambulant – in der gewohnten häuslichen Umgebung – statt. Das Messgerät sowie alle Sensoren wurden direkt am Körper getragen bzw. fixiert, sodass die Bewegungsfreiheit so wenig wie möglich eingeschränkt wurde und selbstständiges Aufstehen beispielsweise für Toilettengänge möglich war.

Für die Polysomnographie wurden die durch die American Academy of Sleep Medicine (AASM) empfohlenen Parameter gewählt. Als Vorlage diente die aktuelle Fassung des „AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen“(16).

Folgende Parameter wurden abgeleitet:

- Elektroenzephalogramm (EEG)
- Elektrooculogramm (EOG)
- Elektromyogramm (EMG) von Kinn- und Unterschenkelmuskulatur
- Atemflussparameter
- Atemanstrengungsparameter
- Sauerstoffsättigung
- Körperlage
- Zusätzlich: Einnässsignal

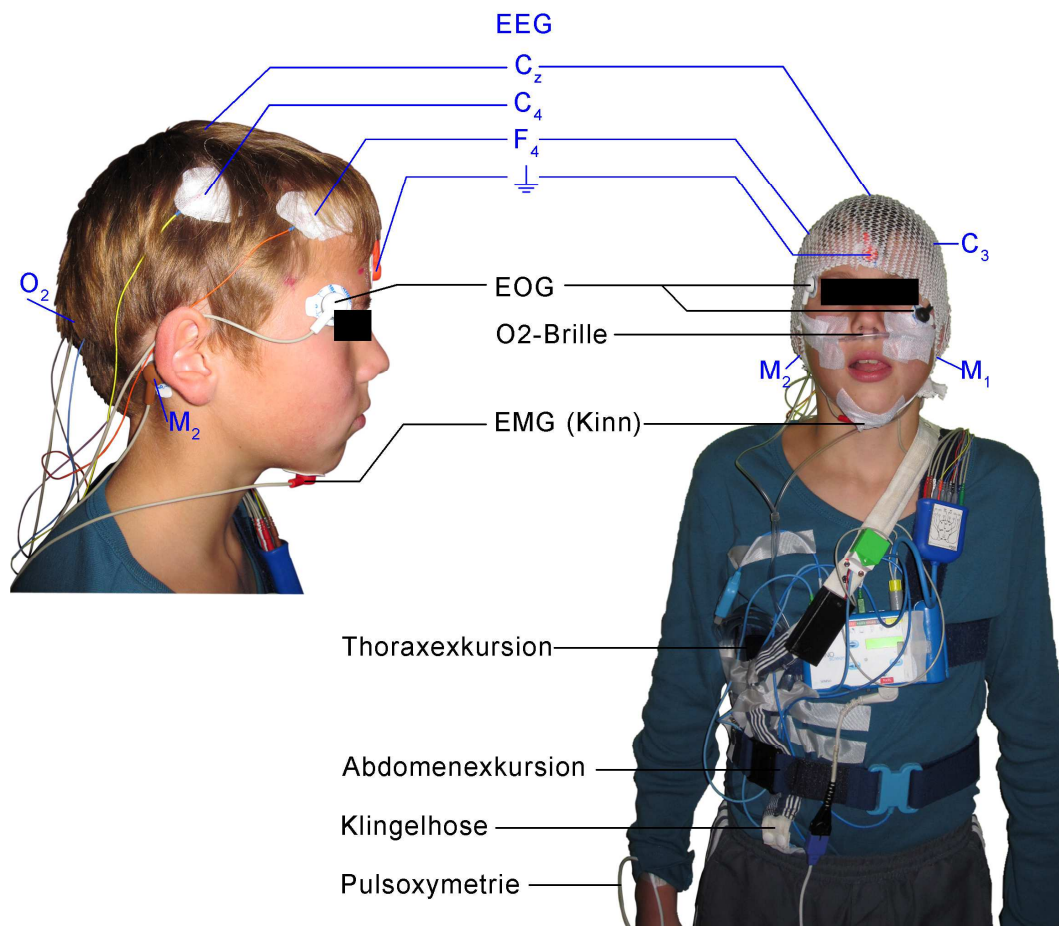
## **2.6 Vorbereitung / „Verkabelung“ der Patienten**

Für jeden Probanden wurde ein Protokollbogen über den jeweiligen Studienverlauf angelegt (vgl. 8.7). Neben den Stammdaten wurde die Anamnese unter besonderer Betrachtung der Familienanamnese sowie bisherige Therapieversuche notiert. An jedem Messtermin wurden Besonderheiten und mögliche unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen erfragt. Die Führung der Enuresis-Kalender wurde kontrolliert und aufgetretene Fragen beantwortet.

Die „Verkabelung“ der Probanden erfolgte in standardisierter Folge. Hierbei wurden die Positionen für die EEG-Elektroden individuell entsprechend dem 10/20-System ermittelt (17). Nach Reinigung der Haut mittels abrasiver Paste (EVERI abrasive paste®, spes medica) wurden auf der Kopfhaut Goldnapfelektroden (Genuine Grass Electrodes, Astro-Med) mittels leitfähiger Elektrodenpaste (Genuine Grass EC2 Electrode Cream®) aufgebracht. An der unbehaarten Haut (Mastoid und Stirn) wurden zur EEG-Ableitung Einmal-Elektroden mit Hydrogel (KENDALL™ Ag/AgCl-Sensor „H135SG“) aufgeklebt. Die für die empfohlenen EEG-Ableitungen zwingend benötigten Ableitungsorte waren die Punkte  $C_z$ ,  $C_{3+4}$ ,  $F_4$ ,  $O_2$ ,  $M_{1+2}$ , sowie eine Neutral-Elektrode an der Stirn. Letztgenannte Klebeelektrodenart wurde ebenfalls zur Ableitung des Kinn-EMG sowie der EOG verwendet.

Die zur sogenannten „Headbox“ – welche der Aufnahme von EEG, EOG, Kinn-EMG und EKG dient – führenden Kabel wurden zum einen mit Leukoplast® an der Schlafkleidung und zum anderen mittels einer „Mütze“ aus Stülpa®-fix Netzschlauchverband (HARTMANN) vor unbeabsichtigter Ablösung durch Bewegungen im Schlaf gesichert. Bei der Ableitung des EKG (hier Ableitung II nach Einthoven) sowie bei der Ableitung von EMG (M. tibialis anterior) wurden Schaumstoff-Elektroden der Firma Asmuth verwendet. Um eine Ablösung der Druckknopfelektroden bei nächtlichem Wechsel der Schlafposition zu verhindern, wurden diese durch Überklebung mit Leukoplast® gesichert.

Die Registrierung des Atemflusses erfolgte durch Verwendung einer Sauerstoffbrille (Dahlhausen®), die pulsoxymetrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung wurde durch OxiMax™-Sensoren (NELLCOR™) abgeleitet. Für die Registrierung von enuretischen Events erhielten die Probanden Unterhosen mit eingearbeitetem Feuchtigkeitssensor (STERO Enurex Klingelhose®). Vor Beginn der Messung wurden die Probanden zum Toilettengang aufgefordert. Anschließend sollte die Konnektion der Druckknopfelektroden der Klingelhose durch die Eltern überprüft und die Studienmedikation zur besprochenen Uhrzeit unter Aufsicht der Eltern eingenommen werden. Durch Druckknopfelektroden konnte die Klingelhose jederzeit abgekoppelt werden, sodass auch bis zur kompletten Demontage am nächsten Tag jederzeit ein Toilettengang möglich war. Im Gegensatz zur stationären PSG können Elektroden bei Verrutschen, Ablösen oder Artefakten bei der ambulanten PSG nicht nachjustiert werden, sodass bei der Elektrodenanlage besondere Sorgfalt erforderlich war.



**Abb. 4: Proband in Profil- und Frontalansicht**

Die Abbildung zeigt beispielhaft ein „verkabeltes“ Kind. Dargestellt ist die Platzierung einiger Elektroden von EEG, EOG und EMG (Kinn), mit den zu „Headbox“ führenden Kabeln, sowie Sauerstoffbrille, Atemanstrengungsgurte und der zur Klingelhose führende Sensor. Das PSG-Gerät selbst wurde mittels dehnbarer Klettverschlussgurte - hier am Atemanstrengungsgurt der Brust fixiert.

Nicht abgebildet sind die unter der Nachtkleidung befindlichen EKG-Elektroden, das EMG der Beine sowie der Pulsoxymetriesensor (Zeigefinger der rechten Hand).



Vor Beginn einer jeden Messung erfolgte eine standardisierte Bioeichung des Systems zur Überprüfung der Funktion und des korrekten Sitzes aller Sensoren unter besonderer Beachtung der Impedanzmessung der EEG-Elektroden.

Während der Messungen wurden die Probanden weder durch Alarme der Klingelhose noch durch Weckversuche der Eltern gestört. Im Falle eines Einnässereignisses wurden die Probanden schlafen gelassen, konnten allerdings bei Harndrang jederzeit die Toilette aufsuchen.

Nach jeder Polysomnographie wurde das Messgerät durch die Eltern manuell ausgeschaltet und sämtliche Elektroden/ Sensoren abgelöst. Als Anhalt hierfür diente eine schrittweise Anleitung, welche am Abend der Probemessung ausgehändigt wurde (vgl. Anhang 8.8: Informationsblatt zur Demontage des Messgerätes). Die einzelnen Schritte wurden demonstriert und durch die Eltern probiert. Die Eltern wurden darum gebeten, für jede der drei PSG folgende Punkte zu protokollieren:

- Wann ist ihr Kinder zu Bett gegangen
- Wann wurde das Licht ausgeschaltet (=“Licht-aus-Zeit“)
- Ob es während der Nacht einen Toilettengang gab (Zeitpunkt notieren und die (Re-) Konnektion der Druckknopfelektroden an der Klingelhose überprüfen)
- Wann das Kind geweckt wurde (=“Licht-an-Zeit“).

## **2.7 Auswertung der aufgezeichneten PSG**

Als Grundlage für die Anlage der Elektroden, das verwendete Equipment sowie für die Auswertung galten die 2007 überarbeiteten Kriterien nach AASM. Für die Analyse der Polysomnographien wurde die Software „DOMINO“ von SOMNOmedics™ verwendet. Sämtliche Polysomnographien wurden durch ein- und dieselbe medizinisch-technische Assistentin mit hoher Expertise auch im Bereich der pädiatrischen PSG im unabhängigen Schlaflabor im Zentrum für Integrative Psychiatrie in Kiel ausgewertet. Den AASM-Kriterien entsprechend wurde das 30-Sekunden-Intervall für die Epochenlänge gewählt. Die auswertende MTA wurde angehalten, die Auswertung sorgfältig, aber ohne Augenmerk auf besondere Aufzeichnungskanäle durchzuführen. Wie allen an der Studie beteiligten Personen war auch der MTA nicht bekannt, bei welcher Messung die Therapie mittels Verum-/ bzw. Placebopräparat behandelt wurden.

Wurden Messungen bei vergessener Medikamenteneinnahme durchgeführt oder war die Auswertung im Schlaflabor durch Artefaktüberlagerungen (z.B. durch das Lösen von Elekt-

roden, erhebliche Schwitzartefakte) oder fehlerhafte Messungen nicht auszuwerten, so wurden diese Messungen von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Die erste Polysomnographie (=Probemessung) diente einerseits der Gewöhnung der Probanden an das Messgerät und damit der Reduktion des sogenannten „First-Night Effect“ (FNE) sowie andererseits den durch die bei der Auswertung der Probemessung gewonnenen Erfahrungen, die Fixierung bestimmter Sensoren/ Ableitungen in den richtigen Messungen zu verbessern, um Fehler und Artefakte in der Aufzeichnungen zu minimieren. Die während der Studienphase geführten Enuresis-Kalender (vgl. Abb. 2) wurden bezüglich der Einnässfrequenz während Verum- und Placebogabe miteinander verglichen. Die ausgewerteten PSG der einzelnen Studienteilnehmer wurden ebenfalls intraindividuell miteinander verglichen. Folgende Parameter wurden hierbei berücksichtigt:

- Verteilung der einzelnen Schlafstadien (Wach, N1, N2, N3, REM)
- Arousal bzw. Arousalindices
- REM-Phasen und REM-Latenz
- Arousal, Schlafstadienwechsel oder Erwachen vor bzw. nach einem Enuretischen Event (Einnässereignis)

Grundlage für die Zuordnung der Schlafstadien sowie die Abgrenzung von Arousals waren die AASM-Kriterien. Für den Vergleich der erwähnten Parameter eigneten sich lediglich diejenigen PSG-Auswertungen von Probanden, welche die erste und zweite Messung absolvierten. Im Fall von unvollständigen oder fehlerhaften Messungen wurde die entsprechende PSG auch dann nicht durch die jeweilige Probemessung ersetzt, wenn diese unter gleicher Studienmedikation stattfand.

Die Definitionen der einzelnen Schlafparameter sind der entsprechenden Fachliteratur zu entnehmen. Im Folgenden werden einige in dieser Arbeit relevante Begriffe definiert sowie die groben Merkmale der unterschiedlichen Schlafstadien nach Vorlage des Handbuch Kinderschlaf von Wiater (18) und der Enzyklopädie der Schlafmedizin (19) erläutert (vgl. Tab.1). Die Vergabe von Schlafstadien und Arousals erfolgte nach den präziseren Kriterien der AASM (16). Ergänzend wurde zwecks besserer Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen aus der Arbeit von Rahm (20) der Tiefschlaf nach seinerzeit nach Rechtschaffen und Kales (21) gültigen Befundungsrichtlinien vergeben. Hierbei entspricht das den Tiefschlaf abbildende Stadium N3 nach AASM den beiden Schlafstadien NREM3 und NREM4 nach Rechtschaffen und Kales. Die Vergabekriterien für den Tiefschlaf sind dabei im Wesentlichen gleich geblieben. In der damals gültigen feineren Unterteilung des Tiefschlafes anhand der anteiligen Delta-Aktivität im EEG wurde aus heutiger Sicht kein zusätzlicher Nutzen erkannt,

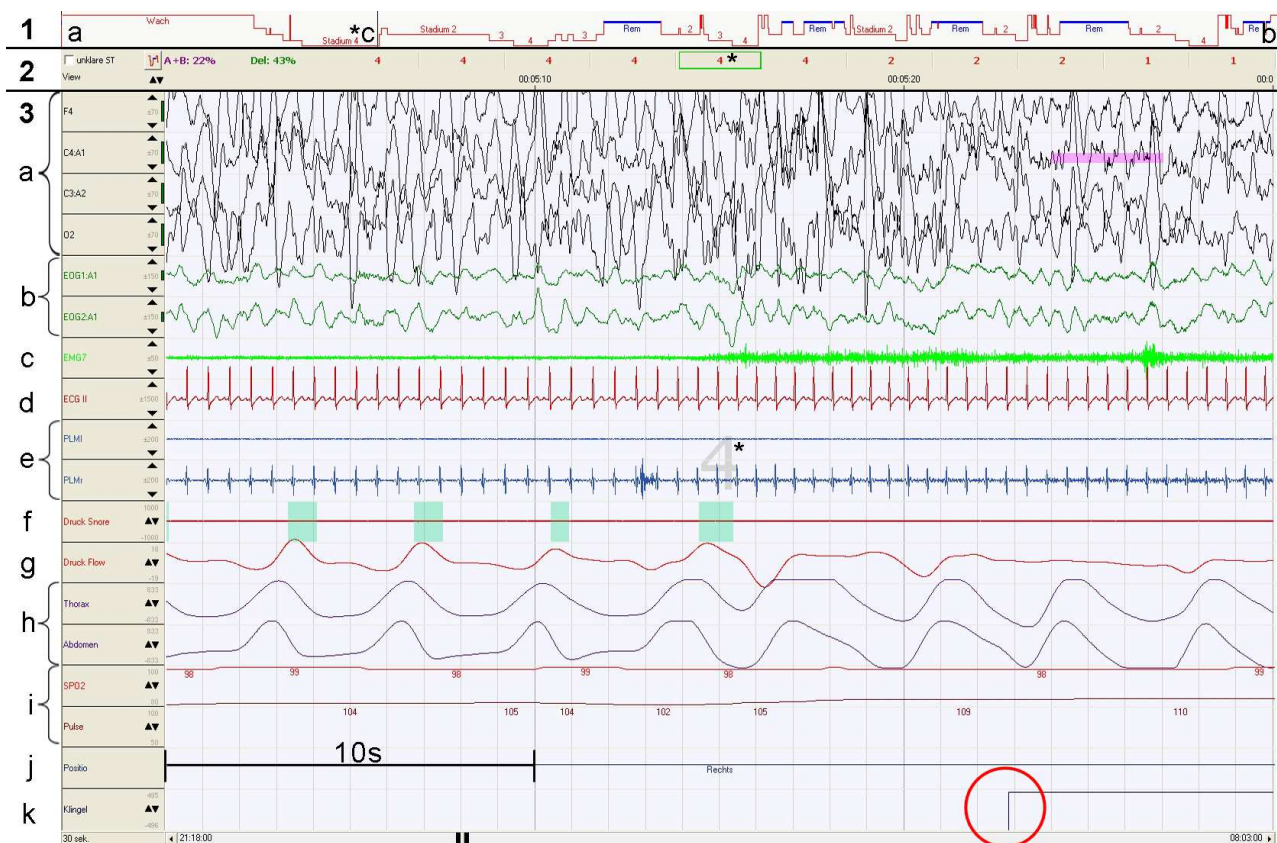
sodass beide Schlafstadien zu einem einzigen Tiefschlafstadium zusammengefügt wurden. Im Anhang (8.9.) findet sich eine anonymisierte Originalauswertung eines Probanden. Die in die weiteren statistischen Auswertungen eingegangenen Daten stammen aus diesen sogenannten „Schlafbüchern“.

**Tab. 1 Übersicht relevanter Schlafparameter nach Wiater (18) und Enzyklopädie der Schlafmedizin (19)**

Stadium Wach (W)	EEG	Dominanter posteriorer Rhythmus (okzipitaler Grundrhythmus bei geschlossenen Augen im ruhigen Wachzustand, nimmt mit zunehmendem Alter zu: 3,5-4,5Hz meist im Alter von 3-4M, 5-6Hz meist im Alter von 5-6M, 7,5-9,5Hz meist im Alter von 3J)
	EOG	Lidschlag, Leseaugenbewegungen, schnelle Augenbewegungen
	EMG	Variable Amplitude, Bewegungsartefakte, hoher Tonus
Stadium Non-REM 1 (N1)	EEG	Relativ niedrige Amplitude, gemischte Frequenz, allgemeine Verlangsamung der EEG-Grundaktivität im Vgl. zum Wachsein, Vertexwellen, rhythmische anteriore Theta-Aktivität (Folgen rhythmischer Theta-Aktivität, maximal über den frontozentralen Hirnregionen), hypnagoge Hypersynchronie (Paroxysmen mit hochamplitudigen 3-4,5Hz, Rhythmen frontozentral betont)
	EOG	Langsame, rollende Augenbewegungen (SEM)
	EMG	Abnahme des Muskeltonus im Vgl. zu W
Stadium Non-REM 2 (N2)	EEG	K-Komplexe und/oder Schlafspindeln sowie hochamplitudige Deltaaktivität in <20% der Epoche
	EOG	Keine Augenbewegungen
	EMG	Abnahme des Muskeltonus im Vgl. zu W/N1
Stadium Non-REM 3 (N3)	EEG	Hochamplitudige Deltaaktivität mit einer Frequenz von 0,5-2Hz, die in den frontalen Ableitungen eine Amplitude von mind. 75µV haben, in >20% der Epoche. Schlafspindeln können bis N3 andauern.
	EOG	Gewöhnlich keine Augenbewegungen
	EMG	Variable Amplitude, oft geringerer Muskeltonus im Vgl. zu N2
Stadium REM (R)	EEG	Niedrigamplitudige Mischaktivität, Zunahme der dominierenden Frequenzen mit zunehmendem Alter, Sägezahnwellen
	EOG	Schnelle Augenbewegungen (REM)
	EMG	Niedrige Amplitude, phasische Tonuserhöhungen distaler Muskeln (Twitches)
Arousal	Eine im Schlaf durch innere oder äußere Reize ausgelöste Aktivierung des ZNS, die mit einer partiellen oder auch vollständigen Weckreaktion verbunden sein kann.	
Arousal-Index (AI)	Beschreibt die Anzahl der Arousal pro Stunde Schlafzeit und stellt einen Parameter für die Fragmentierung des Schlafes dar.	
REM-Latenz	Beschreibt die Zeit vom Schlafbeginn bis zum ersten Auftreten einer REM-Epoche.	
Time in Bed (TIB)	Markiert den Zeitraum von „Licht aus“ am Abend bis „Licht an“ am Morgen, also der Zeit, die während der Messperiode im Bett verbracht wurde.	
Total sleep time (TST)	Gesamtschlafzeit, gleichbedeutend mit dem Zeitraum, der zwischen dem Einschlafen und dem endgültigen morgendlichen Erwachen - einschließlich nächtlicher Wachphasen – schlafend während der TIB verbracht wurde.	
Hypnogramm	Auch als Schlafprofil bezeichnet, stellt die Schlafstadien in ihrer typischen Periodizität, den so genannten Schlafzyklen, graphisch auf einer Zeitachse dar.	
Schlafzyklus	(=NREM-REM-Zyklus) Beschreibt die Abfolge der Schlafstadien vom Leichtschlaf über den Tiefschlaf zum REM-Schlaf.	

Enuretische Events wurden in einer zusätzlichen Ableitung im Befundungsmonitor angezeigt. In Analogie zur Arbeit von Rahm (22) wurden die während der PSG registrierten Einnässereignisse näher untersucht. Hierbei wurden zunächst alle Einnässereignisse betrachtet, die während der zweiten und dritten Messung auftraten; getrennt hiervon wurden die Ereignisse ausgewertet, welche während der Probemessungen auftraten.

In diese Auswertung gingen auch diejenigen Messungen von Probanden ein, bei denen eine der drei Messungen unvollständig oder fehlerhaft war.



**Abb. 5: Darstellung einer Epoche im Befundungs-Programm Domino, SOMNOmedics®**

Beispielhaft wurde aus der Original-Auswertung einer PSG eine typische Registrierung eines Einnässereignisses dargestellt. Im oberen Bereich (1) ist das sogenannte Hypnogramm der gesamten Nacht vom Zeitpunkt „Licht aus“ (1a) bis zum Aufwachen „Licht an“ (1b) am nächsten Morgen abgebildet. Die aktuelle 30-sekündige Epoche des unteren Bereichs (3) wird durch die vertikale Linie (1c) im Hypnogramm markiert. Das vergebene Schlafstadium ist durch entsprechende Markierung (\*) in der aktuellen Epoche gekennzeichnet. Die Abfolge vorheriger und nachfolgender Schlafstadien kann durch Markierung in der Verlaufsleiste (2) entnommen werden. Im unteren Bereich (3) sind die unter 2.5. (Schlafaufzeichnungen/ Polysomnographien) beschriebenen Parameter als einzelne Kurven zu erkennen. 3a: zur Bestimmung relevante EEG-Ableitungen (F4, C4:A1, C3:A2, O2), 3b: EOG des linken und rechten Auges, 3c: EMG des Kinns, 3d: EKG Ableitung II, 3e: EMG der Beine, 3f: Schnarchgeräusche, 3g: Atemfluss (registriert via O2-Brille), 3h: Exkursionen von Thorax und Abdomen, 3i: pulsoxymetrisch abgeleitete Sauerstoffsättigung und Puls, 3j: Körperlage, 3k: Feuchtigkeitssensor der Klingelhose.

Der rote Kreis in der Ableitung 3k markiert beispielhaft die Registrierung eines Einnässereignisses.

## **2.8 Statistische Auswertung und Darstellung der Messungen**

Zur Beschreibung des Probandenalters, der körperrgewichtbezogenen Imipramin- Dosierung und der Einnässhäufigkeit diente der Median  $\tilde{x}$  mit einem 95%-Vertrauensbereich, der Minimal- und Maximalwert sowie deren Spannweite.

Für die Testung der Unterschiede in Bezug auf die erhobenen Messwerte der einzelnen Schlafphasen (REM, N1, N2, N3, W) sowie von REM-Latenz, Arousal und Arousalindices zwischen den PSG unter Verum- bzw. Placebomedikation wurde der Wilcoxon-Test als nicht-parametrischer Test verbundener Stichproben angewandt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit 0,05 angenommen. Die Dauer der einzelnen Schlafphasen wurde in Stunden und Minuten (hh:mm) angegeben; die Anteile der Schlafphasen bezogen sich prozentual auf die Gesamtschlafzeit.

## **2.9 Votum der Ethikkommission der CAU zu Kiel**

Nach Abschluss der Planung wurden der Ethikkommission ein Exposé über den Ablauf und Zielsetzung der Studie sowie Informationsschreiben an die in Frage kommenden Teilnehmer respektive deren Eltern und Einverständniserklärungen eingereicht. Nach dem Votum vom 31.08.2010 lagen keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken vor (vgl. 8.2).

### **3 Ergebnisse**

Die Datenerfassung der für die Studie aufgezeichneten Polysomnographien erfolgte über 20 Monate im Zeitraum von September 2010 bis Februar 2012.

Insgesamt erfüllten 38 Enuretiker die Einschlusskriterien für die Studie. 18 mögliche Probanden wurden aufgrund unterschiedlicher Ursachen nicht in die Studie aufgenommen. Diese lagen unter anderem in der Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Imipramin, einer generellen Ablehnung durch die Probanden oder deren Eltern oder fehlender Weiterbehandlungsmöglichkeit in der Kinderklinik aufgrund Überschreitens des 18. Lebensjahres. Für die Studie konnten somit 20 Probanden rekrutiert werden. Bei jedem Teilnehmer erfolgte die Aufzeichnung von drei Polysomnographien während der definierten Studiennächte, sodass insgesamt 60 Messungen erfolgten. In einem Fall kam es während einer Messung aufgrund eines softwarebedingten Aufzeichnungsfehlers zum vollständigen Datenverlust. Weil es sich bei dieser Fehlmessung nicht um eine Probemessung, sondern um eine zu wertende Messung handelte und der Proband keiner erneuten Messung zustimmte, gingen nur 19 von 20 Messpaaren in die Auswertung der Schlafaufzeichnungen ein.

Bei einem Probanden wurde nach erfolgter Probemessung dem Wunsch nachgegangen, die Studie zu pausieren. Hier wurde aufgrund der belastenden familiären Situation und eines Umzuges nach halbjähriger Pause ein neuer Versuch initiiert. Unter besonderer Beachtung möglicher Belastung und Unbehagen des Probanden wurde die Studie bis zum Ende durchgeführt; die erhobenen Messungen konnten in die Ergebnisse einfließen. Alle 20 Probanden haben die Studie bis zum letzten Tag durchgeführt, es gab keine Studienabbrecher.

Die während des Versuchs bestehende doppelte Verblindung bei der randomisierten Auslösung der Gruppen und somit auch in der Reihenfolge der Einnahme der Studienmedikationen wurde nach der vollständigen Auswertung aufgehoben.

#### **3.1 Probandenkollektiv**

##### *3.1.1 Gruppeneinteilung der Probanden*

Durch Münzwurf wurde folgende Gruppenverteilung erreicht: 12 der 20 Probanden wurden Gruppe „A“ zugelost und erhielten zunächst die Verummedikation Imipramin. 8 Probanden erhielten im ersten Studienabschnitt das Placebopräparat und bildeten somit Gruppe „B“. Im zweiten Studienabschnitt fand der Präparatwechsel (Verum → Placebo resp. Placebo → Verum) statt.



### 3.1.2 Dosierung des Imipraminpräparates

Das Imipraminpräparat wurde mit einer mittleren Dosierung von 0,62 mg pro Kilogramm Körpergewicht (Median 0,62mg/kgKG, 95%-Konfidenzintervall des Medians 0,49 bis 0,77mg/kgKG, geringste Dosierung 0,17mg/kgKG, höchste Dosierung 1,0 mg/kgKG, Spannweite 0,83mg/kgKG) gegeben.

### 3.1.3 Geschlechterverteilung

In Gruppe A (beginnend mit Imipraminbehandlung) befanden sich neun männliche und drei weibliche Teilnehmer/-innen, in Gruppe B (beginnend mit Placebobehandlung) verteilten sich sieben männliche und eine weibliche Teilnehmer/-in. Insgesamt nahmen 16 männliche und vier weibliche Probanden/-innen an der Studie teil, sodass das Geschlechterverhältnis 4:1 (männlich zu weiblich) betrug.

### 3.1.4 Altersverteilung

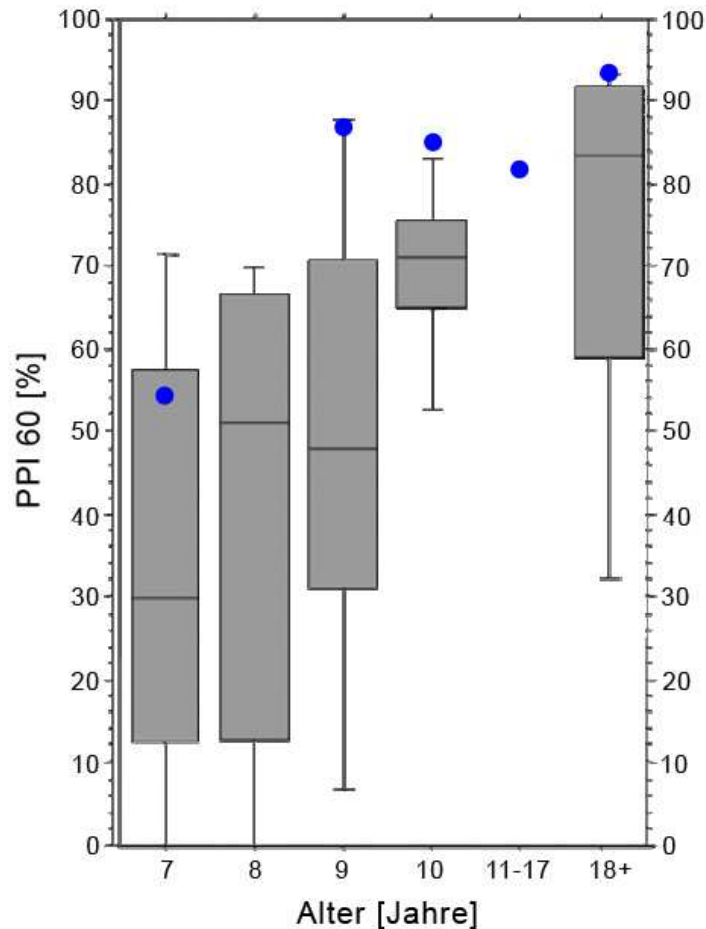
Der Altersmedian des Gesamtkollektivs lag bei 11,9 Jahren, wobei der jüngste Teilnehmer 7,5 und der älteste 24,9 Jahre alt war (Spannweite 17,4 Jahre).

### 3.1.5 Präpulsinhibition (PPI) der rekrutierten Teilnehmer/Innen

Die berechneten Präpulsinhibitionen der Probanden verteilten sich zwischen einem Minimum von 54% bei einem 7-jährigen und 98% bei einem 10-jährigen Probanden. Bei der altersgruppierten Zuordnung der 20 Studienteilnehmer ergab sich folgende Verteilung:

- ein 7-jähriger Proband mit einer PPI von 54%,
- drei 9-jährige Probanden mit einer PPI von im Median 87%,
- drei 10-Jährige Probanden mit einer PPI von im Median 85%,
- ein 24-jähriger erwachsener Proband (Gruppe 18 Jahre und älter) mit einer PPI von 93%.
- 12 der Probanden waren im Alter von 11 bis 17 Jahren und wiesen eine PPI von 81,5% im Median auf. Für diese Altersgruppe bestand kein Pendant in der Normwert-tabelle.

In der folgenden Abbildung sind die altersgruppierten Präpulsinhibitionen der vorliegenden Studie auf die durch Meir (13) aufgestellten altersnormierten PPI eingetragen.



**Abb. 6: Präpulsinhibition nach Altersgruppen gestaffelter Gesunder Probanden im Vergleich mit Inhibitionswerten von Enuretikern**

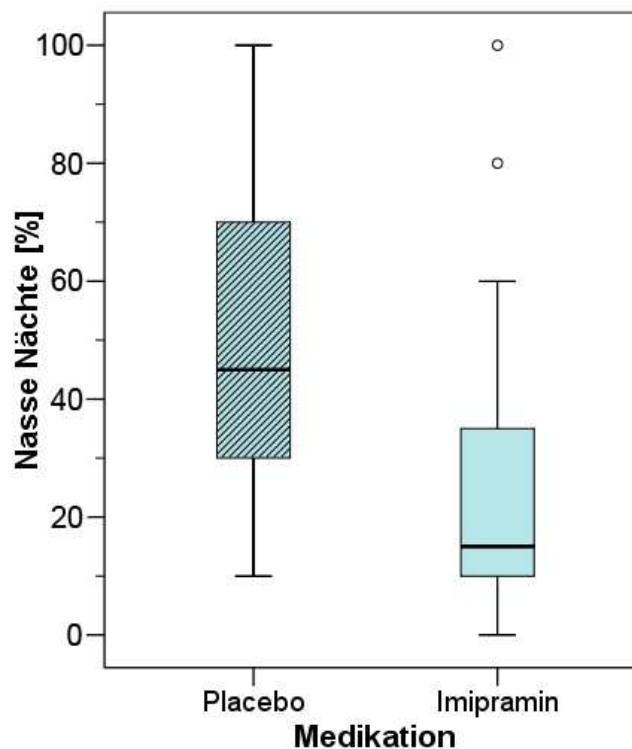
Dargestellt ist die Modifikation eines Boxplot aus der Originalarbeit von Meir (13), aus der die Altersgruppierung der Präpulsinhibition Gesunder hervorgeht. Für jede Gruppe wird die PPI 60 auf der Ordinate in Prozent aufgetragen, wobei die Querkanten jeder „Box“ das 1. und 3. Quartil, der Querstrich den Median beschreiben. Die kleinen Querstriche entsprechen den 10. bzw. 90. Perzentilen. Die blauen Punkte in jeder Altersgruppe markieren den jeweiligen Median der altersgruppierten Studienteilnehmer. Die Originalabbildung wurde um eine weitere Gruppe – die der 11 bis 17-jährigen – ergänzt, welche methodisch bedingt keine Berücksichtigung fand. Die Mediane der Probanden – alle leiden an einer MNE – übersteigen die der Gesunden. Für die Gruppe 11- bis 17-jähriger existiert kein Vergleich mit Gesunden, es lässt sich aber die gleiche Tendenz einer höheren PPI wie bei den anderen Gruppen ablesen. Die mit steigendem Lebensalter einhergehende PPI-Reifung gesunder Gleichaltriger lässt sich ebenfalls bei den Probanden feststellen.

Für die Altersgruppen der 7-jährigen, 9-jährigen, 10-jährigen und 18+ traf das Einschlusskriterium zu, dass sich die PPI oberhalb des Medians altersgleicher Gesunder befinden sollte. Für die Gruppe der 11- bis 17-jährigen konnte aufgrund des Fehlens von Normwerttabellen kein Abgleich der PPI erfolgen; der Median der in dieser Studie gemessenen Probanden sowie die individuellen Einzelwerte folgten dem von Meir beschriebenen positiven Trend und lagen zwischen dem der 10-jährigen und dem der 18+-jährigen.

## 3.2 Anzahl der nassen und trockenen Nächte

### 3.2.1 Enuresis-Kalender

Die Auswertung der durch die Probanden geführten Enuresis-Kalender sowie der Studienprotokolle ergab nachfolgende Verteilung. Alle Kalender wurden unter Erinnerung durch die Eltern vollständig geführt und konnten in die Auswertung eingehen. Kumulativ ließen sich während der gesamten Studiendauer 96 nasse Nächte bei 200 Studientagen unter Placebo resp. 51 Einnässereignisse bei 200 Studientagen unter Imipramin feststellen. Bei insgesamt 18 Patienten waren unter Imipramin-Therapie weniger oder gleich viele nasse Nächte zu verzeichnen. Bei zwei Probanden konnte keine verringerte Einnässhäufigkeit erzielt werden. Während bei den Probanden unter 10-tägiger Placebogabe im Median 4,5 nasse Nächte vorkamen (95%-KI 3 – 6) konnten unter Imipramingabe im Median 1,5 nasse Nächte pro 10 Therapietage verzeichnet werden (95%-KI 1 - 3). Insgesamt konnte eine Reduktion der Anzahl nasser Nächte unter Imipramin-Therapie festgestellt werden. Diese bedeutete im Median eine Verringerung um drei Nächte pro zehn beobachtete Nächte; dies entsprach einer Reduktion um ~47% und damit fast einer Halbierung. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,001$ ).



**Abb. 7: Anzahl nasser Nächte unter Placebo und Verum (Imipramin)**

*Im dargestellten Boxplot ist die Anzahl nasser Nächte unter Placebo- resp. Verummedikation beider Studiengruppen A und B illustriert.*

*Während es bei Placebogabe im Median (breiter Querstrich in der „Box“) zu 4,5 nassen Nächten pro 10 Nächte kam, wurden bei Verumgabe im Median 1,5 nasse Nächte pro 10 beobachtete Nächte verzeichnet. Die unteren und oberen Querkanten einer „Box“ markieren jeweils das 1. resp. 3. Quartil.*

### 3.2.2 Polysomnographien

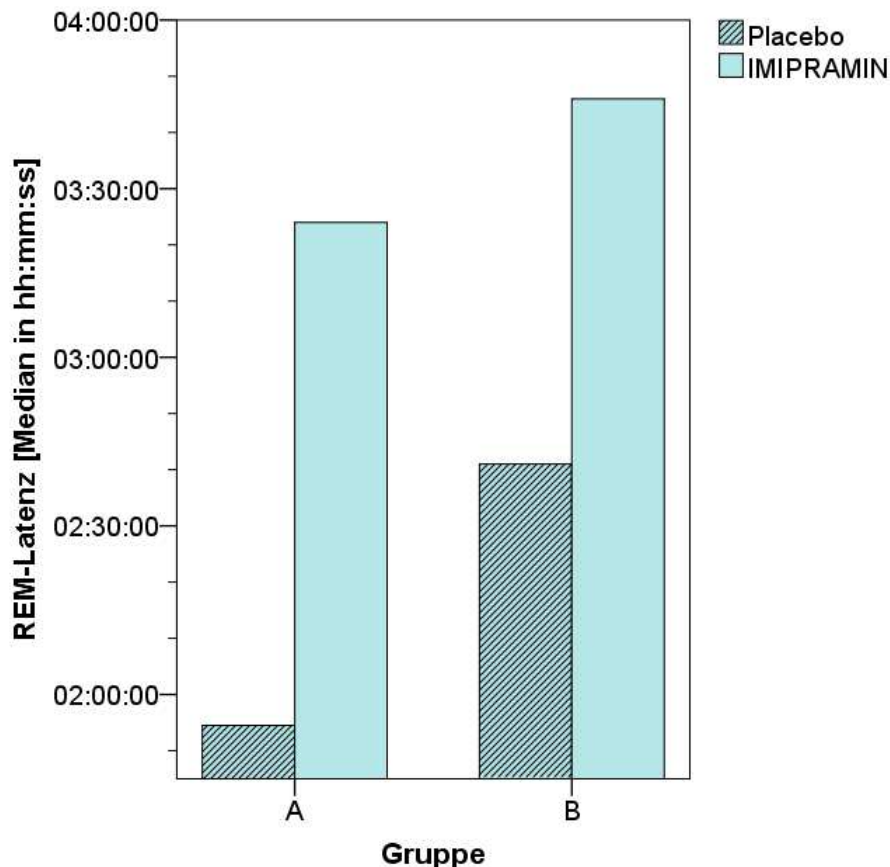
Von den insgesamt 147 nassen Nächten der 400 Nächte im Studienzeitraum (96 unter Placebo- sowie 51 unter Verummedikation) traten insgesamt 23 Einnässereignisse während der 60 Polysomnographien auf. Betrachtet man die Relation aller nassen Nächte zur Anzahl aller Nächte während der Studienphase, so machen diese rund 37% aus. Ein fast identisches Verhältnis ergibt sich bei den nassen Nächten während der Gesamtzahl aller Polysomnographien mit 38%. Von den 23 mittels Klingelhose registrierten nassen Nächten fielen 20 auf die zu wertenden Messungen, wobei diese sich auf 7 Nächte (35%) unter Imipramin- und 13 Nächte (65%) unter Placebomedikation verteilten. Während der Probemessungen war nur eine Nacht unter Imipramin und 5 Nächte unter Placebo nass. In zwei Fällen konnte trotz nachweislich nasser Nacht (die Bettwäsche war am nächsten Morgen feucht) während der PSG kein eindeutiges Signal abgeleitet werden und somit der Zeitpunkt des Einnässens zeitlich nicht zugeordnet werden. Dies betraf sowohl eine Probemessung und eine erste Messung. Während einiger Messungen kam es zum mehrfachen Einnässen während der Nacht. Eine exakte epochengenaue Zuordnung konnte hierbei methodenbedingt nicht immer erfolgen. Beispielhaft ist ein Einnässereignis in Abb. 5 markiert. Zeitnah zur Registrierung des Klingelhosensignals kann eine Tonuserhöhung des Kinn-EMG sowie eine Steigerung des Pulses festgestellt werden. In den nachfolgenden Epochen kommt es zu einer Erhöhung der EEG-Frequenz und zum Wechsel vom Schlafstadium N3 (nach Rechtschaffen und Kales Stadium 4) über ein kurzes Intervall von drei Epochen N2 zum Stadium N1.

Eine eindeutige Zuordnung der Enuresis zu spezifischen Schlafstadien konnte nicht erfolgen. Das Einnässen trat in allen Schlafstadien auf, wobei 19 von 20 Einnässereignissen im nREM-Schlaf und ein Ereignis während einer REM-Epoche stattfanden. Die Verteilung der 19 Einnässereignisse im nREM war jedoch gleichmäßig.

### 3.3 Ergebnisse der Polysomnographien

#### 3.3.1 REM-Latenz

Die REM-Latenz wies Unterschiede zwischen Placebo- und Verummedikation auf. Diese betrug bei gruppenunabhängiger Betrachtung unter Scheinmedikation im Median 2:04'. Der 95%-Vertrauensbereich des Medians lag zwischen 1:29' und 2:54', bei einem Minimum von 51' und einem Maximum von 7:15' und einer Spannweite von 6:24'. Unter Imipramingabe lag die REM-Latenz im Median um 87 Minuten höher bei 3:31' bei einem 95%-Vertrauensbereich zwischen 2:55' und 3:59' mit einem Minimalwert von 51' und einem Maximalwert von 5:20' (Spannweite 6:11'). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,009$ ). Auch bei separater Betrachtung der beiden Studiengruppen ließ sich dieser Unterschied feststellen. Abbildung 8 gibt diese Verhältnisse wieder.

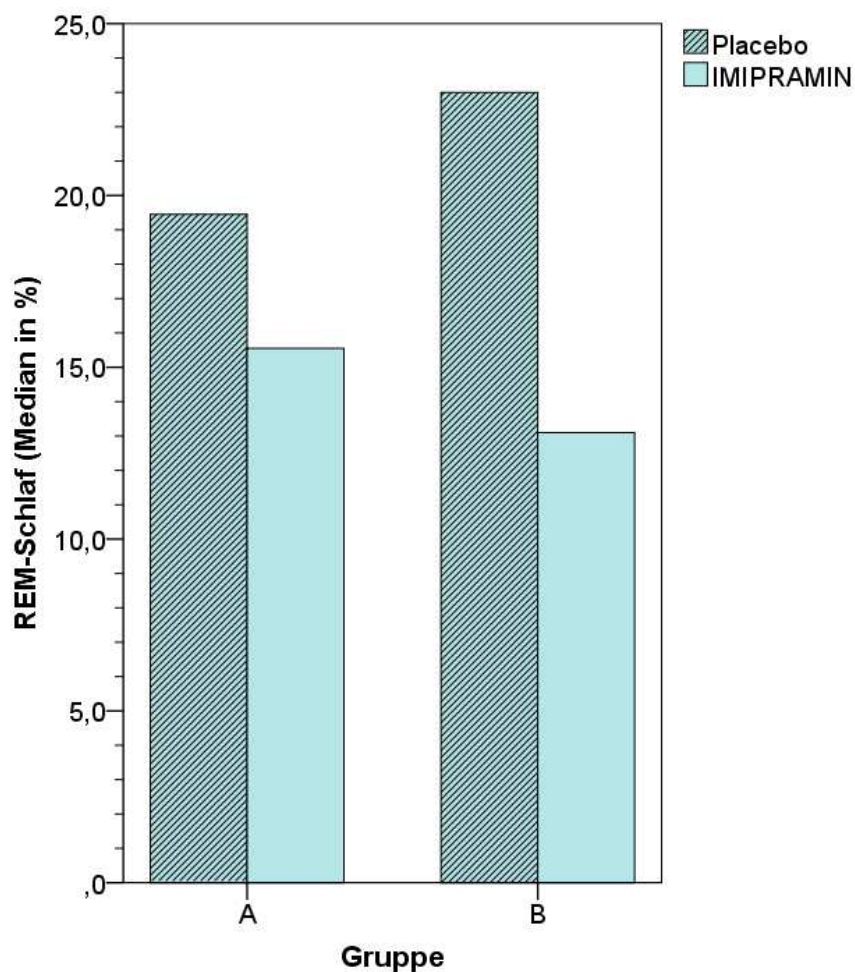


**Abb. 8: REM-Latenz unter Studienmedikation**

Das Balkendiagramm zeigt separiert den Unterschied in der REM-Latenz beider Studiengruppen während Placebo- resp. Imipramin-Therapie. Hierbei erhielt Gruppe „A“ initial das Verum- und Gruppe „B“ das Placebopräparat, bevor der Präparatwechsel in der zweiten Studienphase stattfand. Die REM-Latenz betrug im Median bei Gruppe „A“ unter Placebogabe 1:55' und verlängerte sich bei Imipramingabe auf 3:24; eine Verlängerung war auch bei Gruppe „B“ von 2:41' auf 3:46' festzustellen.

### 3.3.2 REM-Schlaf

Auch im REM-Schlaf ließen sich Unterschiede zwischen den beiden Medikationen feststellen. Während der REM-Schlaf anteilig am Gesamtschlaf unter Placebomedikation im Median 20,5% ausmachte (95%-Konfidenzintervall 15,5% bis 24,1%, Minimum 6,9%, Maximum 29,4%, Spannweite 22,5%), lag der Anteil unter Imipramin im Median bei 15,6% (95%-KI 11,8% - 18,5%, Minimalwert 5,5%, Maximalwert 25,7%, Spannweite 20,2%). Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,010$ ). In Abbildung 9 werden diese Unterschiede innerhalb der beiden Studiengruppen dargestellt.

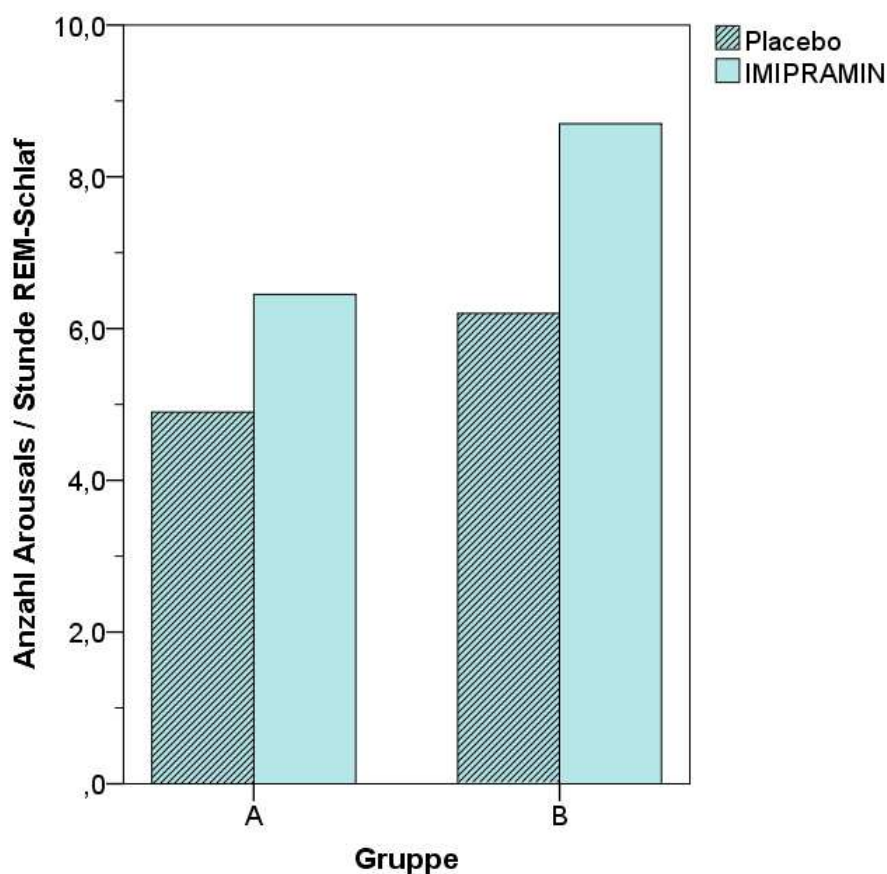


**Abb. 9: Gruppenspezifischer REM-Schlaf bezogen auf den Gesamtschlaf**

Der unter 3.3.2 beschriebene Unterschied zeigt sich auch in den Einzeldarstellungen beider Gruppen. In Gruppe „A“ fällt der REM-Anteil von im Median 19,5% unter Placebo um 3,9% auf 15,6% bei Imipramingabe. In Gruppe B ist dieser Trend mit einer Verringerung um 9,9% von 23,0% (Placebo) auf 13,1% (Imipramin) wesentlich deutlicher.

### 3.3.3 Arousal-Index während des REM-Schlafes

Auch beim Arousal-Index (AI) ergab sich ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsformen. Im Median kam es unter Scheinmedikation zu 5,2 Arousals pro Stunde REM-Schlaf. Die untere Schranke des 95%-Vertrauensbereichs lag bei einem AI von 3,7, die obere Schranke bei 10,6 mit einer Spannweite von 0,0 bis 19,3. Unter Imipramin zeigte sich eine Erhöhung des Medians auf 8,5 Arousals/ Stunde REM-Schlaf (95%-KI von 2,2 bis 6,3, Spannweite 0,0 bis 14,5). Auch dieser Unterschied ist nicht mit dem Zufall zu vereinbaren ( $p=0,020$ ). Abbildung 10 verdeutlicht ebenfalls diesen Unterschied in der Betrachtung der beiden Probandengruppen.



**Abb. 10: Arousal-Index im REM-Schlaf**

Dargestellt ist der Median der Arousal-Indices im REM-Schlaf unter Placebo resp. Imipramin der beiden Studiengruppen A und B. Während sich in Gruppe „A“ ein Anstieg des Arousal-Index von 4,9 unter Placebomedikation auf 6,45 unter Imipramin-Therapie beobachten lässt, findet sich gleichfalls ein Anstieg in der Gruppe „B“. Bei letzterer lässt sich unter Placebogabe ein Arousal-Index von 6,2 verzeichnen, der bei Imipramingabe auf 8,7 ansteigt.

#### **4 Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob sich der Schlaf einer Subgruppe von Enuretikern, die eine hohe Präpulsinhibition und ein fehlendes Ansprechen gegenüber den „first-line-Therapien“ aufweist, durch Besonderheiten auszeichnet. Hierbei wurden die Aspekte Schlafarchitektur, Schlafstadien und deren Veränderung sowie Arousal von monosymptomatischen Enuretikern unter Imipramin- und Placebobehandlung untersucht und miteinander verglichen. Als weiterer Gesichtspunkt wurde die Effektivität der Imipramin-Therapie in Bezug auf die Reduktion des nächtlichen Einnässens untersucht und der Versuch unternommen, das Einnässen spezifischen Schlafstadien zuzuordnen.

Nach Abschluss der Arbeit und Auswertung der aufgezeichneten Daten können folgende Aussagen getroffen werden:

- Das nächtliche Einnässen findet in praktisch allen Schlafstadien statt. Eine Häufung der Einnässereignisse findet sich im nREM-Schlaf, wobei hier kein bevorzugtes Schlafstadium bezüglich des Einnässens ausgemacht werden kann.
- Die Wirksamkeit von Imipramin in der Behandlung einer Enuresis nocturna konnte bestätigt werden. Es kam auch bei niedriger Dosierung zur signifikanten Reduktion der Einnässhäufigkeit.
- Als wesentliches Ergebnis konnte gezeigt werden, dass der Schlaf monosymptomatischer Enuretiker mit einer hohen Präpulsinhibition im Vergleich zu altersgleichen Gesunden während einer Imipramin-Therapie Besonderheiten hinsichtlich der Parameter REM-Schlaf, REM-Latenz sowie Arousal-Index (im REM-Schlaf) aufweist.



## 4.1 Methodenkritik

Bevor auf die Ergebnisse und deren Relevanz unter Berücksichtigung der aktuell bestehenden Literatur eingegangen wird, sollen zunächst mögliche methodische Einflüsse erörtert werden.

### 4.1.1 Beurteilung des Probandenkollektivs

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte unter strikter Einhaltung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Bei der untersuchten Subgruppe handelte es sich um (primäre) monosymptomatische Enuretiker ohne organische oder neurologische Auffälligkeiten, welche sich durch Resistenz bezüglich der üblichen Therapien auszeichnen. Der Altersmedian des Probandenkollektivs ist in Bezug auf das durchschnittliche Alter bei Erstvorstellung vergleichsweise „alt“. Berücksichtigt man die verstrichene Zeitspanne während der frustranen Therapieversuche bis zum Erfolg unter Imipramin sowie die epidemiologischen Daten und die jährliche Spontanheilungsquote (23), so erklärt sich das höhere Alter der Probandengruppe. Es handelt sich somit keinesfalls um Ausnahmen. Ebenso repräsentiert der mit 24 Jahren älteste Studienteilnehmer „Ausreißer“ den Anteil erwachsener Enuretiker in der Bevölkerung (24). Das Verhältnis der Geschlechter entsprach mit vier männlichen zu einer weiblichen Teilnehmer/in der in der Literatur beschriebenen Verteilung (25-27).

### 4.1.2 Beurteilung der Studiendesigns und der Polysomnographien

In der Studienplanung und –durchführung wurden verschiedene Aspekte berücksichtigt. Die durch Münzwurf ausgeloste Gruppenzuordnung der Probanden ist zufällig. Das gewählte Studiendesign (doppelblind, randomisiert, placebo-kontrolliert, cross-over) stellt eine belastbare Methodik dar. Dieser Ablauf konnte nur deshalb erfolgen, weil es sich bei Imipramin um ein für die Behandlung einer Enuresis nocturna zugelassenes Medikament handelt, welches bei der Anwendung in empfohlener Dosierung mit überschaubarem Nebenwirkungsspektrum zur Verfügung steht. Das temporäre Auslassen bedeutet zwar, dass eine möglicherweise wirksame Therapie kurzzeitig vorenthalten wird, allerdings ist lediglich mit einer gesteigerten Einnässfrequenz als Nebenwirkung zu rechnen. Angesichts der jahrelangen frustranen Therapieversuche bei allen Probanden ist dieser Umstand vertretbar und wurde hingenommen.

Bei dem Vergleich der gemessenen Schlafparameter mussten gleichfalls einige Punkte berücksichtigt werden. Aufgrund des individuellen Schlafmusters jedes Menschen, welches insbesondere im Kindesalter und der Adoleszenz gravierenden Reifungsprozessen unterliegt (vgl. 4.2.4), stellt jeder Proband die optimale Kontrolle gegenüber sich selbst dar. So kann auch bei Übereinstimmung in mehreren Parametern nicht von einem gleichen Schlafmuster ausgegangen werden.

Die ambulante Durchführung der Polysomnographien bot gegenüber der stationären Messung entscheidende Vorteile. Durch die Messungen im gewohnten Milieu unter Alltagsbedingungen – ohne Beurlaubung von Schule oder Beruf – wurden die Belastungen der Familien minimiert. Es konnte eine größere Compliance und Beteiligung erwartet werden. Ein methodischer Aspekt ist, dass die gewonnenen Daten repräsentativer sind als unter stationären Bedingungen, denn es muss von einem veränderten Schlafverhalten in fremder Umgebung ausgegangen werden. Darüber hinaus wird häufig von Eltern berichtet, dass die Einnässhäufigkeit in unvertrauter Umgebung geringer wird. Gleiche Feststellungen wurden unter anderem von Butler beschrieben (28). Durch die gewählte Versuchsanordnung – ambulante Datenerhebung sowie die Durchführung von Probemessungen – sollte der sogenannte „First Night Effect“ (FNE) reduziert werden. Hierunter versteht man das Phänomen, dass sich die während einer ersten PSG erhobenen Daten wesentlich von den in der Folgenacht erhobenen Daten unterscheiden (29, 30). Dies zeigte sich auch bei der spezifischen Betrachtung des Schlafes von Kindern mit einer Enuresis (11).

Durch die technisch ausgereiften portablen PSG-Geräte ist mittlerweile die Erstellung hochwertiger ambulanter Polysomnographien möglich. Die Aufzeichnungen sind qualitativ vergleichbar mit stationären PSG (31). Mögliche Fehlerquellen konnten in einer intensiven Vorbereitung mit dem Erlernen der „Verkabelung“ im Schlaflabor und einer Probephase an freiwilligen Studierenden detektiert und minimiert werden. Durch die entwickelten „Sicherungen“ (vgl. 2.6) wurden die schwierigen Ableitbedingungen (verrutschende Elektroden, Schwitzartefakte, durch Körperlage bedingte schlechte Ableitungen) bestmöglich kontrolliert. Die Rahmenbedingungen waren mit denen bei stationärer Durchführung vergleichbar. Bei den 60 durchgeführten ambulanten Polysomnographien kam es während der Studie lediglich zu einer unbrauchbaren Aufzeichnung, wobei hierbei ein softwarebedingten Fehler im Messgerät die fehlerhafte Messung bedingte.

#### *4.1.3 Auswertung der Polysomnographien*

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte manuell nach den AASM-Kriterien. Die Auswirkungen von befunderspezifischen Varianzen, welche sich beispielsweise bei der exakten Abgrenzung zweier Schlafstadien in geringem Maße ergeben, konnten dadurch reduziert werden, dass alle Messungen durch dieselbe Person ausgewertet wurden. Diese zeichnete sich durch eine große Expertise auch bei pädiatrischen PSG aus. Durch die fortbestehende Verblindung konnte eine Erwartungshaltung ausgeschlossen werden. Zur besseren Vergleichbarkeit mit vorherigen Arbeiten, insbesondere im Hinblick auf die Ermittlung eines präferierten Einnässstadiums, erfolgte eine zusätzliche Aufteilung des Tiefschlafes nach den überarbeiteten Richtlinien von Rechtschaffen und Kales. Auffällig war eine Häufung sog-

nannter „Schwitzartefakte“ (19) in den Auswertungen. Durch Losung der Probanden und gleiche Verteilung über einen Zeitraum von 20 Monaten konnte ein systematischer Fehler eliminiert werden.

Das Einnässen ließ sich meist epochengenau bestimmen. In einigen PSG war dieses jedoch nicht eindeutig möglich, was vermutlich der Funktionsweise der Klingelhose geschuldet war. So kam es beispielsweise durch Artefakte wie vermehrtes Schwitzen oder bewegungsbedingtes Abknicken der Elektroden zur irrtümlichen oder durch Schlafpositionswechsel (Rückenlage) zur verzögerten Auslösung eines Signals. Im Studienverlauf kamen zwei verschiedene Klingelhosen zur Anwendung. Nach dem Defekt des ersten Modells nach der Hälfte aller PSG, bei dem lediglich zwischen den Signalen „trocken“ und „nass“ unterschieden werden konnte, erfolgte die Herstellung eines neuen Modells nach Konzept des Studienleiters. Eine präzisere Abstufung sollte Übergänge zwischen den Extremen darstellen. Diese hat sich allerdings als vergleichsweise störungsanfällig herausgestellt. Es konnte kein weiterer Nutzen wie beispielsweise die Registrierung mehrerer Einnässereignisse erzielt werden.

#### *4.1.4 Beurteilung der statistischen Auswertung*

In der betrachteten Stichprobe betroffener Enuretiker stellen sowohl das Alter als auch die gewichtsabhängige Dosierung des Imipramin innerhalb des empfohlenen Bereichs eine äußerst heterogene Verteilung dar. Zur Beschreibung der zentralen Tendenz wurde der Median als Lagemaß verwendet. Aufgrund der Robustheit gegen Extremwerte wurde das 50%-Quantil gegenüber arithmetischem Mittel und Modalwert bevorzugt, da zur Bestimmung nicht die absoluten Ausprägungen der Beobachtungen, sondern nur deren Ränge berücksichtigt werden.

Weil sich die Wirksamkeit von Imipramin vermutlich intraindividuell unterscheidet, erfolgt die Dosierung bis zum Erreichen des gewünschten Effektes innerhalb der beschriebenen Grenzen. Es kann hierbei nicht zwingend von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Bei Beschreibung der sich verändernden Schlafparameter kam der Wilcoxon-Test als nicht-parametrischer Rangtest zur Anwendung. Hierdurch konnte überprüft werden, ob die zentrale Tendenz der verbundenen Stichproben (Placebo- bzw. Verum-Messung bei jedem Probanden) signifikant unterschiedlich ist (32). Falls dennoch Normalität bestünde, bedeutete die nicht-parametrische gegenüber der parametrischen Testung einen Verlust von nur 5% der Power (33).

#### 4.1.5 *Kontrollgruppe*

Das schwerwiegendste Problem der vorliegenden Untersuchung ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Bei Erwachsenen sind Veränderungen der Schlafarchitektur bei wesentlich höheren Imipramindosierungen zwar bekannt, sodass es sich bei den ermittelten Unterschieden im Schlaf möglicherweise auch um Medikamenteneffekte handeln kann. Allerdings ist dieser bei den hier gewählten niedrigen körperrgewichtsadaptierten Dosierungen unwahrscheinlich. Auf eine Kontrollgruppe muss verzichtet werden, da es ethisch nicht vertretbar wäre, gesunde Probanden zu Studienzwecken mit einem Trizyklischen Antidepressivum zu behandeln. In dieser Arbeit stellt jeder Proband hinsichtlich der Schlafparameter seine eigene Kontrolle dar. Durch die Individualität des Schlafes, der insbesondere im Kindes- und Jugendalter einer enormen Reifung unterliegt, ist ein besseres „matching“ schwerlich vorstellbar.

Zusammenfassend kann die angewandte Methodik als sehr stabil betrachtet werden. Bei der angewandten Statistik handelt es sich um äußerst konservative Testverfahren, bei denen möglicherweise tatsächliche Ergebnisse geschmälert wurden, sodass man insgesamt nicht von methodisch bedingten, sondern tatsächlichen Unterschieden ausgehen muss.

## 4.2 **Beurteilung der Ergebnisse und Einordnung in den aktuellen Kontext**

### 4.2.1 *Einnässzeitpunkt*

Bei der aufwändigen Versuchsanordnung sollte mittels der simultanen Ableitung von modifizierter Klingelhose und Polysomnographie ein bevorzugtes Schlafstadium für die Einnässerereignisse bestimmt werden. Nach der Auswertung wurde festgestellt, dass das nächtliche Einnässen in praktisch allen Schlafstadien stattfindet. Zu dem gleichen Ergebnis kam auch Rahm in der 2007 erstellten Arbeit (20). Beide Ergebnisse bestätigen die Aussage, dass das Entleeren der Blase nicht an spezifische Schlafstadien gekoppelt ist (34, 35). Selbst bei der Beachtung der gewählten strengen Ein- und Ausschlusskriterien konnte kein „Enuresis-Schlafstadium“ gefunden werden.

### 4.2.2 *Einnässhäufigkeit*

Auch das Ergebnis, dass es unter Imipramingabe zu einer Reduktion der Enuresis kam, überrascht nicht, denn der eindeutige antienuretische Effekt des Imipramin ist bereits lange bekannt (36-38). Glazener et al. verglichen zahlreiche Studien und beschrieben eine mittlere Reduktion um etwa eine nasse Nacht pro Woche unter der Therapie mit Trizyklischen Antidepressiva im Vergleich zur Placebogabe, wobei sich Imipramin als besonders wirksam herausstellte (39). Es fällt allerdings auf, dass bei den meisten der betrachteten Studien die Gruppe der Enuretiker teilweise sehr heterogen war und keine Differenzierung zwischen pri-

märer/ sekundärer sowie monosymptomatischer und nicht-monosymptomatischer Entität stattfand. Auch unterschieden sich die Studiendesigns stark voneinander, da unterschiedliche Dosierungen, keine doppelte Verblindung oder randomisiertes cross-over Design etc. berücksichtigt wurden, sodass ein direkter Vergleich schwierig ist. Ein weiterer Unterschied (zu dieser Studie) besteht in der stationären Beobachtung der Probanden bei den zitierten Untersuchungen. Trotz der in bisherigen Untersuchungen aufgezeigten vergleichsweise geringen Effizienz wird Imipramin nach AWMF-Leitlinien Grad I klassifiziert.

Die Besonderheit dieser Arbeit liegt in der hohen Erfolgsquote von Imipramin, selbst bei der gewählten niedrigen Dosierung. So konnte hier eine Reduktion um drei nasse Nächte bezogen auf zehn Nächte (0,30) erreicht werden, was bezogen auf die zuvor beschriebene Verbesserung um eine Nacht pro Woche (~0,14) einer Verdopplung des Therapieerfolgs entspricht. Ursachen hierfür liegen vermutlich in der Wahl der hier rekrutierten Subgruppe der Enuretiker. Berücksichtigt man, dass bei Übernachtungen in einer ungewohnten Umgebung die Einnässereignisse seltener auftreten (28), kann gemutmaßt werden, dass die Erfolgsquote noch höher ausgefallen wäre, wenn die Studie unter stationären Bedingungen stattgefunden hätte, wie es bei den meisten Arbeiten, welche die Imipramin-Wirkung beschreiben, der Fall war.

#### *4.2.3 Schlafparameter*

Die Unterschiede der Schlafparameter (REM-Latenz, REM-Schlaf-Anteil und Arousal-Index im REM) zwischen Verum und Placebo sind deutlich. Diese Veränderungen finden sich sowohl bei der kumulativen Betrachtung aller Probanden, d.h. gruppenunabhängig, als auch bei der Betrachtung der beiden Gruppen „A“ und „B“

Hierbei zeigen sich zwar die gleichen Tendenzen in Bezug auf die einzelnen Parameter, allerdings sind diese unterschiedlich stark ausgeprägt.

In Gruppe „B“ nimmt die REM-Latenz zwar ebenfalls wie in Gruppe „A“ unter Imipramin zu, jedoch um einen niedrigeren Betrag. Andererseits ist die Veränderung des anteiligen REM-Schlafes bei Gruppe „A“ weniger ausgeprägt als bei Gruppe „B“. Ebenso verhält es sich mit der Differenz des Arousal-Index im REM. Ursächlich für diese Unterschiede kann der methodisch bedingte Kompromiss im Studienverlauf sein, dass auf eine Ein- und Auswaschphase zum Erreichen eines konstanten Wirkspiegels für jeden Studienabschnitt verzichtet wurde, weil hierdurch eine deutlich geringere Bereitschaft zur Studienteilnahme und Compliance erwartet wurde.

#### 4.2.4 *Enuresis und Schlaf*

Wie einleitend beschrieben, wird seit langem ein Zusammenhang zwischen nächtlichem Bettnässen und Schlaf vermutet. Doch trotz zahlreicher Anstrengungen, diese Assoziation aufzudecken, werden die Ergebnisse widersprüchlich diskutiert.

Mehrere Untersucher fanden eine Korrelation zwischen abnormen Schlaf und nächtlichem Einnässen. So beschrieb Trousseau 1862 in seinen Vorlesungen präzise Formen des Einnässens und unterschied unter anderem – parallel zur heutigen Einteilung der Enuresis – zwischen primärer und sekundärer Form. Weiter unterschied er nach dem Auftreten in der Nacht und/oder am Tage, was partiell der heutigen Unterscheidung zwischen monosymptomatischer und nicht-monosymptomatischer Form entspräche (40). Weiter beschreibt Trousseau das gemeinsame Auftreten von Bettnässen und Alpträumen, die nach heutiger Sicht als an den REM-Schlaf gebundene Parasomnien angesehen werden (19).

Im Verlauf wurden verschiedene Besonderheiten im Schlaf von Enuretikern aufgedeckt. Braithwaite beschrieb 1955 ebenfalls Unterschiede. Er bestätigte Trousseaus Beobachtung, dass Enuretiker einen tieferen Schlaf haben als eine Kontrollgruppe unselektierter Nicht-Enuretiker (68% vs. 23%), was auch fremdanamnestic durch deren Eltern bestätigt wurde (41). Wolfish untersuchte 1997 unter stationären Bedingungen Enuretiker und gesunde Kontrollpersonen, wobei es sich ausschließlich um männliche Probanden handelte und er nicht zwischen primärer und sekundärer Enuresis unterschied (5). Während vier aufeinander folgender Nächte – die ersten beiden dienten zur Adaptation – wurden EEG, EMG und EOG sowie Enuretische Episoden registriert und das Urinvolumen bestimmt. Während der Messungen wurde die Arousschwelle zu bestimmten Zeitpunkten durch Einspielen definierter akustischer Signale als starker Arousalstimulus bestimmt. Während die Kontrollen in 39,7% der Fälle erwachten, wurden Enuretiker nur in 9,3% der Fälle wach. Wolfish beschrieb ebenfalls, dass Kinder mit Enuresis von ihren Eltern schwerer erweckbar seien als Gesunde – insbesondere im ersten und zweiten Drittel der Nacht. Weil sowohl Enuretiker als auch Kontrollgruppe mit zunehmender Dauer bzw. Fortschreiten der Nacht immer leichter erweckbar sind, scheint auch die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Blasenentleerung gegen Ende der Nacht zu sinken. Dass Kinder im Allgemeinen eine höhere Arousschwelle haben als Erwachsene (42) wurde zwar bereits nachgewiesen. Unklar ist aber dennoch, warum Enuretiker nicht auf die starken internen Stimuli von Blasenfüllung und -entleerung sowie externen Stimulus der nassen Bettwäsche erwachen.

Diesen Untersuchern, die Zusammenhänge herausgefunden haben, stand eine andere Gruppe gegenüber, die diese Unterschiede nicht bestätigen konnte.

So versuchte Courtin 1923 Enuretiker und Nichtenuretiker im Vergleich mit abgestuften Reizen zu definierten Zeitpunkten während des Schlafes zu erwecken. Er kommt zu dem Schluss, dass die Enuretiker zumindest nicht tiefer schlafen als Gesunde. In seinen Ergebnissen beschreibt er, dass der Zeitpunkt des Einnässens eher in die zweite Nachthälfte verlagert sei. Weil die Schlaftiefe keinen Einfluss auf die Enuresis zu nehmen schien, sprach er von einer „Halbschlafenuresis“ (7). Diese Ergebnisse sprachen gegen den von Noeggerath geprägten Begriff einer „Tiefschlafenuresis“ (8). Neveus vermutete gestörte Arousalmechanismen, die auch pathogenetisch der Enuresis zugrunde liegen (2). Er postulierte, dass die Priorität der Integrität des Schlafes möglicherweise so hoch sei, dass die Arouschwelle trotz der starken Weckstimuli ansteigt, statt zu fallen (43). Insgesamt komme es bei einer geringen Prävalenz nächtlicher Probleme wie Alpträume oder Ängsten und einer hohen Arouschwelle zu einem tiefen, erholsamen Schlaf, wobei es aber zeitgleich zum Verlust der Blasenkontrolle komme (44).

Ein Grund für diese wesentlichen unvereinbaren Befunde könnte möglicherweise sein, dass es sich um unterschiedliche Gruppen handelte. So wurde häufig nicht zwischen monosymptomatischer und nicht-monosymptomatischer Form unterscheiden. Auch fand keine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Enuresis statt. Zusätzlich wurden die Enuretiker meist unter stationären Bedingungen beobachtet.

Ein anderer Grund, warum bislang kein gemeinsamer Unterschied gefunden werden konnte, mag in der Nichtbeachtung der Reifung des Schlafes liegen. Diese war bereits lange bekannt. So sollte bei dem Vergleich des Schlafes das Alter der Probanden berücksichtigt werden, da der Schlaf während der Entwicklung – insbesondere im Kindes- und Jugendalter – gravierenden individuellen Reifungsprozessen und Veränderungen unterliegt. Bei Neugeborenen wird zunächst zwischen „aktivem Schlaf“ (AS) – einer unreifen Form des späteren REM-Schlafes – und „ruhigem Schlaf“ (QS) – der dem späteren Tiefschlaf ähnlich ist – unterschieden. Kann nicht zwischen diesen beiden Phasen unterschieden werden, wird von „indeterminiertem Schlaf“ gesprochen, der umso ausgeprägter ist, je unreifer das Kind ist (45). Auch fand die von Roffwarg beschriebene altersabhängige Dauer des Schlafes und der Anteile der einzelnen Schlafphasen, welche insbesondere im Kindes- und Jugendalter gravierende Veränderungen durchläuft (46), keine weitere Berücksichtigung.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass noch eine weitere Differenzierung der Enuretiker sinnvoll erscheint. Hiernach können mittels neuro-physiologischer Messungen der Präpulsinhibition generell zwei verschiedene Gruppen unterschieden werden (12). Während die meisten (ca. 80%) monosymptomatischen Enuretiker eine geringe PPI aufweisen und als

vergleichsweise „unreif“ angesehen werden, so gibt es eine kleinere Anzahl Betroffener, die sich durch eine deutlich höhere PPI auszeichnen, die vergleichbar mit der PPI altersgleicher Gesunder ist. Bei letzterer Gruppe kann eine normale Reifung angenommen werden. Diese Gruppe zeichnet sich dadurch aus, dass sie nicht auf die first- und second-line Therapien dDAVP und/ oder AVT ansprechen. Auffällig ist zudem, dass sich diese Gruppe durch die im Rahmen der Enuresis-Sprechstunde gewonnenen Fremdanamnesen einer schweren Erweckbarkeit auszeichnet. Als weitere Gemeinsamkeit kann das vergleichsweise sehr gute Ansprechen auf eine Therapie mittels Imipramin gesehen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde genau eine solche Differenzierung anhand der Präpulsinhibition durchgeführt und damit erstmalig gezeigt, dass die Gruppe mit hoher PPI Besonderheiten im Schlaf aufweist.

In Analogie zu den Therapien mittels Trizyklischer Antidepressiva in der Behandlung von Parasomnien und der langjährigen Uneinigkeit, ob das nächtliche Einnässen als Parasomnie gewertet werden sollte, könnte es sich vielleicht um diese eigenständige Entität von Enuretikern handeln, welche in das Schema der „anderen Parasomnien“ passt (47). Auch, dass das Einnässen wie in vorangegangenen Studien ebenfalls in dieser Arbeit keinem Schlafstadium eindeutig zuzuordnen ist, insbesondere aber keine Häufung im REM-Schlaf stattfindet, spricht für diese Einteilung (19).

Generell versteht man unter Parasomnien unerwünschte und unangemessene Verhaltensauffälligkeiten, die überwiegend oder fast ausschließlich aus dem Schlaf heraus auftreten. Durch Aktivierung von Motorik oder des autonomen Nervensystems treten diese in bestimmten Schlafstadien oder deren Wechsel auf. Man geht davon aus, dass das Auftreten mit der Reorganisation des Gehirns, welche beim Wechsel von Wachsein und Schlaf stattfindet, assoziiert ist. Berücksichtigt man die Erkenntnisse von Broughton, Kawachi und Neveus, dass unter anderem auch pathologische Arousalmechanismen für die Enuresis nocturna ursächlich sein können (48-50), so mag eine Einordnung dieser speziellen Subgruppe von Kindern und Jugendlichen, die an einer Enuresis leiden, als Parasomnie sinnvoll erscheinen. Neben weiteren Arousal-Störungen wie Parasomnien aus dem nREM-Schlaf (Schlaftrunkenheit, Schlafwandeln oder Nachtterror) könnte das nächtliche Einnässen bei primären monosymptomatischen Enuretikern mit normaler Präpulsinhibition auch als solche gelten. Eine solche Einordnung der Enuresis als nREM-Parasomnie ist nicht neu, kann aber durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gestützt werden.



## **5 Zusammenfassung**

Seit langem wird ein Zusammenhang zwischen nächtlichem Bettnässen und Schlaf vermutet. Innerhalb der letzten 150 Jahre entstanden zahlreiche Arbeiten über den Schlaf von Kindern mit einer Enuresis nocturna. Bis heute sind die Ergebnisse diskrepant und werden kontrovers diskutiert. Häufig wurden in der Vergangenheit keine klaren Ein- bzw. Ausschlusskriterien definiert bzw. befolgt; eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Entitäten, deren Behandlungsformen oder Begleiterkrankungen fand häufig nicht statt.

Aktuelle Ergebnisse haben gezeigt, dass sich die Betroffenen einer primären monosymptomatischen Enuresis nocturna (pMNE) mittels nichtinvasiver neuro-physiologischer Untersuchungen des Startle-Reflexes in zwei grundverschiedene Gruppen aufteilen. Während die Mehrzahl eine deutlich reduzierte Präpulsinhibition (PPI) als Pendant für eine Reifungsverzögerung des Startle-Reflexes aufweist, gibt es eine kleine Gruppe, welche sich durch eine im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden normale PPI auszeichnet.

Auffällig ist das gute Ansprechen auf die „Standardtherapien“ derjenigen Enuretiker mit reduzierter PPI, wohingegen die Betroffenen mit normaler PPI in Bezug auf diese Therapieformen refraktär sind und bislang nicht suffizient behandelt werden konnten.

In der vorliegenden Arbeit wurden die aktuellen Erkenntnisse zur möglichen Unterscheidung der pMNE berücksichtigt und der Frage nachgegangen, ob es gerade diejenigen Enuretiker mit guter Reflexkontrolle sind, welche zusätzlich refraktär gegenüber den üblichen Therapien sind, die sich durch Besonderheiten im Schlaf auszeichnen.

Hierzu wurde der Schlaf von 20 primären monosymptomatischen Enuretikern im Alter von 7 bis 24 Jahren, welche in Bezug auf die Standardtherapien mittels 1-Desamino-6-D-Arginin-Vasopressin (dDAVP), der Alarmtherapie oder der Kombination beider resistent sind und sich zusätzlich durch eine PPI oberhalb der Altersnorm auszeichnen, untersucht. In einem doppelblinden, randomisierten, Cross-over-Design fanden dreimalig ambulante Polysomnographien zu definierten Zeitpunkten statt, wobei jeweils eine Probemessung sowie eine Messung unter Imipramin- resp. Placebo-Therapie stattfand. Neben der Schlafarchitektur und spezifischer Parameter wurde der Therapieerfolg unter Imipramin durch das Führen von Enuresis-Kalendern im Sinne der Reduktion nasser Nächte gemessen.

Die Ergebnisse unterstreichen teilweise bekannte Beobachtungen:

Das Einnässen findet nur ausnahmsweise im REM-Schlaf statt. Im nREM verteilen sich die Einnässereignisse in praktisch allen Schlafstadien.

Die Reduktion der nassen Nächte unter Imipraminbehandlung wurde ebenfalls beschrieben. Bemerkenswert ist allerdings, dass es im Rahmen dieser Studie zu einer Verdopplung des bekannten Erfolgs kam. So kam es statt zur Verbesserung um eine trockene Nacht pro Woche ( $\sim 0,14$ ) zur Verbesserung um 3 trockene Nächte pro 10 Tage (0,3) – selbst unter einer sehr niedrig gewählten Dosierung. Unter Imipramingabe zeigen sich eine Verlängerung der REM-Latenz, eine Reduktion der REM-Schlaf-Anteile sowie eine Steigerung des Arousal-Index im REM-Schlaf. Auffällig ist die Häufung der von den Eltern berichteten schlechten Erweckbarkeit ihrer Kinder bei Einnässereignissen und in den Morgenstunden.

Erstmalig ist damit eine Darstellung des unterschiedlichen Schlafes von Enuretikern gelungen. Allerdings kann nicht mit letzter Sicherheit ein Medikamenteneffekt durch Imipramin ausgeschlossen werden kann, weil die Testung an einer Kontrollgruppe ethisch nicht vertretbar ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bringen sowohl einen theoretischen Aspekt als auch einen praktischen Nutzen mit sich. Nachdem bei Enuretikern bislang zwischen einer primären und sekundären Form sowie zwischen monosymptomatischer und nicht-monosymptomatischer Entität unterschieden wurde, kann eine differenziertere Betrachtung erfolgen. Das Gros der Enuretiker – Betroffene mit primärer monosymptomatischen Enuresis – kann in zwei Entitäten unterschieden werden. Eine Gruppe zeichnet sich durch eine niedrige Präpulsinhibition (PPI) aus und kann erfolgreich mit den „Standardtherapien“ dDAVP und/oder Alarmtherapie behandelt werden. Eine weitere Gruppe fällt durch eine normale PPI auf und entspricht jenen vorher als therapieresistent eingestuften Enuretikern. Der praktische Nutzen liegt in der Möglichkeit, Betroffene letzterer Gruppe frühzeitig mittels PPI-Messung als nichtinvasives Verfahren zu selektieren und gezielter zu therapieren.

## **6 Literaturverzeichnis**

1. Wille S. Nocturnal enuresis: sleep disturbance and behavioural patterns. *Acta Paediatr.* 1994 Jul;83(7):772-4.
2. Neveus T, Hetta J, Cnattingius S, Tuvemo T, Lackgren G, Olsson U, et al. Depth of sleep and sleep habits among enuretic and incontinent children. *Acta Paediatr.* 1999 Jul;88(7):748-52.
3. Boyd MM. The depth of sleep in enuretic school-children and in non-enuretic controls. *J Psychosom Res.* 1960 Jul;4:274-81.
4. Bostock J. Exterior gestation, primitive sleep, enuresis and asthma: a study in aetiology. II. *Med J Aust.* 1958 Aug 9;45(6):185-8.
5. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr.* 1997 Apr;86(4):381-4.
6. Trousseau A. *Clinique médicale de l'hôtel-dieu de Paris*, Tome second 1862.
7. Courtin W. Die Beziehungen der Enuresis nocturna zum Schlaf. *Arch Kinderheilk.* 1923;73:40-50.
8. Noeggerath C. *Arch f Kinderheilkunde.* 1922;(Referat der Tagung südwestdeutscher Kinderärzte).
9. Gillin JC, Rapoport JL, Mikkelsen EJ, Langer D, Vanskiver C, Mendelson W. EEG sleep patterns in enuresis: a further analysis and comparison with normal controls. *Biol Psychiatry.* 1982 Aug;17(8):947-53.
10. Nino-Murcia G, Keenan SA. Enuresis and Sleep. *Sleep and its Disorders in Children.* 1987.
11. Neveus T, Stenberg A, Lackgren G, Tuvemo T, Hetta J. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics.* 1999 Jun;103(6 Pt 1):1193-7.
12. Eggert P, Freischmidt S, Bismarck PV, Schulz-Jurgensen S. Differentiation of subgroups of monosymptomatic enuresis according to prepulse inhibition of the startle reflex. *Acta Paediatr.* 2012 Jul;101(7):e304-8.
13. Meir J. Über die Bedeutung der zentralen Reflexkontrolle bei Kindern mit einer Enuresis. Kiel2009.
14. Meir J, Eggert P. Prepulse inhibition of the startle reflex for differentiation of enuresis in children. *Pediatr Nephrol.* 2011 Jun;26(6):939-43.
15. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006 Jul;176(1):314-24.

16. Iber C, Sonia Ancoli-Israel PD. Das AASM-Manual Zum Scoring Von Schlaf und Assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und Technische Spezifikationen: Dietrich Steinkopff; 2008.
17. Jasper H. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1958;10:370-5.
18. Wiater A. Handbuch Kinderschlaf: Grundlagen, Diagnostik und Therapie organischer und nichtorganischer Schlafstörungen: Schattauer GmbH; 2011.
19. Peter H, Penzel T. Enzyklopädie Der Schlafmedizin: Springer-Medizin-Verlag; 2007.
20. Rahm C. Über die Beeinflussung des Schlafes enuretischer Kinder durch das Vasopressinanalogen dDAVP: CAU Kiel; 2007.
21. Rechtschaffen A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects: National Inst. of Health; 1968.
22. Rahm C, Schulz-Juergensen S, Eggert P. Effects of desmopressin on the sleep of children suffering from enuresis. *Acta Paediatr.* Jul;99(7):1037-41.
23. Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Child.* 1974 Apr;49(4):259-63.
24. Yeung CK, Sihoe JD, Sit FK, Bower W, Sreedhar B, Lau J. Characteristics of primary nocturnal enuresis in adults: an epidemiological study. *BJU Int.* 2004 Feb;93(3):341-5.
25. Moll G, Wicker M, A R. Zentralnervöse Regulationsmechanismen bei isolierter Enuresis nocturna. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1999;147:90-8.
26. Bower WF, Moore KH, Shepherd RB, Adams RD. The epidemiology of childhood enuresis in Australia. *Br J Urol.* 1996 Oct;78(4):602-6.
27. Neveus T. Nocturnal enuresis-theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2011 Aug;26(8):1207-14.
28. Butler RJ. Nocturnal enuresis: Psychological perspectives. Wright, Bristol. 1987.
29. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology.* 1966 Jan;2(3):263-6.
30. Mendels J, Hawkins DR. Sleep laboratory adaptation in normal subjects and depressed patients ("first night effect"). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1967 Jun;22(6):556-8.
31. Fry JM, DiPhillipo MA, Curran K, Goldberg R, Baran AS. Full polysomnography in the home. *Sleep.* 1998 Sep 15;21(6):635-42.
32. Sachs L. Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden ; mit 317 Tabellen: Springer; 2004.
33. Caliebe A, Freitag S, Fritzer E, Neumann P, Hedderich J, Krawczak M. Vorlesungsskript Methodik des wissenschaftlichen Arbeitens. 2008:420.

34. Mikkelsen EJ, Rapoport JL. Enuresis: psychopathology, sleep stage, and drug response. *Urol Clin North Am.* 1980 Jun;7(2):361-77.
35. Bader G, Neveus T, Kruse S, Sillen U. Sleep of primary enuretic children and controls. *Sleep.* 2002 Aug 1;25(5):579-83.
36. Maclean RE. Imipramine hydrochloride (Tofranil) and enuresis. *Am J Psychiatry.* 1960 Dec;117:551.
37. Blackwell B, Currah J. The psychopharmacology of nocturnal enuresis. *Bladder control and enuresis.* 1973:231 - 57.
38. Houts AC, Berman JS, Abramson H. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for nocturnal enuresis. *J Consult Clin Psychol.* 1994 Aug;62(4):737-45.
39. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(3):CD002117.
40. Trousseau A. *Lectures on Clinical Medicine delivered at the Hôtel-Dieu, Paris,* translated by Cormack 1868.
41. Braithwaite JV. Some problems connected with enuresis. *Proc R Soc Med.* 1956 Jan;49(1):33-8.
42. Busby KA, Mercier L, Pivik RT. Ontogenetic variations in auditory arousal threshold during sleep. *Psychophysiology.* 1994 Mar;31(2):182-8.
43. Chugh DK, Weaver TE, Dinges DF. Neurobehavioral consequences of arousals. *Sleep.* 1996 Dec;19(10 Suppl):S198-201.
44. Neveus T, Lackgren G, Stenberg A, Tuvemo T, Hetta J. Sleep and night-time behaviour of enuretics and non-enuretics. *Br J Urol.* 1998 May;81 Suppl 3:67-71.
45. Anders TF, Emde RN, Parmelee AH. *A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants: UCLA Brain Information Service/BRI Publications Office, NINDS Neurological Information Network; 1971.*
46. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science.* 1966 Apr 29;152(3722):604-19.
47. Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, et al. *S 3-Leitlinie. Nicht erholsamer Schlaf - Schlafstörungen: Springer; 2009.*
48. Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep". *Science.* 1968 Mar 8;159(819):1070-8.
49. Kawauchi A, Imada N, Tanaka Y, Minami M, Watanabe H, Shirakawa S. Changes in the structure of sleep spindles and delta waves on electroencephalography in patients with nocturnal enuresis. *Br J Urol.* 1998 May;81 Suppl 3:72-5.

50. Neveus T. The role of sleep and arousal in nocturnal enuresis. *Acta Paediatr.* 2003 Oct;92(10):1118-23.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Diagnostischer und therapeutischer Algorithmus.....	10
Abb. 2: Beispiel eines Enuresis-Kalenders .....	12
Abb. 3: Skizzierte Darstellung des Studienverlaufes.....	13
Abb. 4: Proband in Profil- und Frontalansicht .....	16
Abb. 5: Darstellung einer Epoche im Befundungs-Programm Domino, SOMNOmedics®.....	22
Abb. 6: Präpulsinhibition nach Altersgruppen gestaffelter Gesunder Probanden im Vergleich mit Inhibitionswerten von Enuretikern .....	26
Abb. 7: Anzahl nasser Nächte unter Placebo und Verum (Imipramin) .....	27
Abb. 8: REM-Latenz unter Studienmedikation .....	29
Abb. 9: Gruppenspezifischer REM-Schlaf bezogen auf den Gesamtschlaf .....	30
Abb. 10: Arousal-Index im REM-Schlaf .....	31

## 8 Anhang

### 8.1 Informationsschreiben zur vorliegenden Studie



UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
Schleswig-Holstein

**Campus Kiel**  
**Klinik für Allgemeine Pädiatrie**  
**Direktor: Prof. Dr. Martin**  
**Schrappé**  
**Nephrologische Ambulanz**  
**Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul**  
**Eggert**  
**Tel:** 0431 / 597-1652  
**Fax:** 0431 / 597-2025  
**Internet:** www.uk-s-h.de

Liebe Eltern!

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

---

#### **Zum Einfluss von Imipramin auf den Schlaf von Kindern, die unter einer monosymptomatischen Enuresis leiden**

zu helfen, indem Sie uns gestatten, Ihr Kind als Probanden an unserem Versuch teilnehmen zu lassen.

Der Hintergrund unserer Studie ist folgender: Wir behandeln Kinder mit nächtlichem Bettnässen zwar ausschließlich mit Therapien, die eine nachgewiesene Wirkung haben, oft jedoch dauert es lange, bis das richtige Behandlungskonzept gefunden wurde. Nachdem sowohl die Klingelhose als auch der Einsatz von Desmopressin (Desmogalen®, Minirin®, Nocutil®) bei Ihrem Kind nicht erfolgreich war, wird es zurzeit mit Imipramin (Tofranil®) behandelt. Die Wirkung ist bisher zufriedenstellend und besser als üblicherweise erwartet. Möglicherweise weil Ihr Kind zu den Kindern mit nächtlichem Einnässen gehört, die sich durch eine besondere Schlafstruktur auszeichnen, die durch das Medikament günstig beeinflusst wird. Deshalb planen wir die Untersuchung der Wirkung des Imipramins auf den Schlaf bei Kindern, die gut darauf ansprechen und versprechen uns dadurch neue Erkenntnisse über das Entstehen des nächtlichen Bettnässens. Diese Erkenntnis könnte betroffenen Kindern in Zukunft helfen, noch besser und gezielter behandelt zu werden.

Die Studie dauert zwei Wochen. Im Zuge der Studie würde Ihr Kind jeden Abend statt des gewohnten Medikaments eine Studienmedikation einnehmen. Der Unterschied zur normalen Behandlung besteht darin, dass eine Woche der gewohnte Wirkstoff in den Kapseln ist und in der anderen Woche ein sog. Placebo, ein Scheinmedikament. Weder Sie noch wir werden zu





diesem Zeitpunkt wissen, welches Medikament ihr Kind in welcher Woche bekommt. Am Ende einer jeden Woche wird bei Ihnen zu Hause eine so genannte Polysomnographie, eine Schlafuntersuchung, durchgeführt. Dabei wird das Kind am Abend zum Schlafengehen mit einem Gerät verbunden, welches Hirnströme, Atembewegungen, Herzfrequenz und das mögliche Einnässen registriert.

Das für diese Aufzeichnungen zugelassene Gerät (Somnomedics® Somnoscreen™ PSG Tele CE0494) ist klein, wird am Körper getragen und behindert den Schlaf in der Regel nicht. Es wurde bereits häufig bei vorherigen Studien nicht nur in Kiel angewandt. Um sich daran zu gewöhnen, werden wir vor der ersten Messung eine sogenannte Probenacht durchführen, in der sich Ihr Kind an das Gerät gewöhnen kann. Durch das Ersetzen der Medikation für eine Woche durch ein Placebo wird Ihrem Kind bis auf eine möglicherweise wieder erhöhte Anzahl an „nassen“ Nächten kein Nachteil in der Behandlung entstehen.

**Sie und Ihr Kind haben jederzeit ohne Angabe von Gründen die Möglichkeit, die Teilnahme an der Untersuchung zu beenden und dann die vertraute, wirksame Therapie fortzusetzen.**

Die während der Studie gewonnenen Daten werden anonymisiert und nur für die beschriebene Studie genutzt und nicht an Dritte weitergegeben.

Zugang zu den personenbezogenen Daten haben neben dem Versuchsleiter und dessen betreuende Ärzte die in die Studie involvierten Ärzte der Nierensprechstunde sowie – in anonymisierter Form – die Person, welche die Polysomnographien auswertet.

Die Daten werden auch nur in anonymisierter Form in die Veröffentlichung übernommen; ein Rückschluss auf die Probanden ist nicht möglich.

Es würde uns sehr freuen, wenn Sie und Ihr Kind an der Studie teilnehmen würden. Sie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian Albrechts Universität geprüft und zustimmend bewertet.

Vielen Dank!

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

Cand. med. Sönke Freischmidt

## 8.2 Votum der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. Paul Eggert  
Klinik für Allgemeine Pädiatrie  
Schwanenweg 20  
24105 Kiel

Schwanenweg 20  
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum:

31.08.2010

**AZ.: A 142/10**

**Studienplan:** Zum Einfluss von Imipramin auf den Schlaf von Kindern, die unter einer monosymptomatischen Enuresis leiden  
Studienplan, Patienteninformation und Einverständniserklärungen-überarbeitete Version mit Schreiben vom 27.8.2010

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

**Datum des Erstantrages:** 01.07.2010  
**Datum des überarb. Antrages:** 27.8.2010

### 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.

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

  
Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

  
Dr. med. Christine Glinicke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

### 8.3 Einverständniserklärung der Eltern teilnehmender Probanden



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.uk-s-h.de

#### Einverständniserklärung

Als Eltern/ Sorgeberechtigte des Kindes \_\_\_\_\_ wurden wir über die Untersuchung

#### **„ Zum Einfluss von Imipramin auf den Schlaf von Kindern, die unter einer monosymptomatischen Enuresis leiden“**

informiert, die an der Kinderklinik durchgeführt wird. Wir wurden darum gebeten, einer Teilnahme unseres Kindes zuzustimmen.

Unser Kind leidet an nächtlichem Bettnässen und nimmt zurzeit ein Medikament (Tofranil®), welches nach Therapieversuchen mit Klingelhose und einem anderen Medikament (Minirin®, Nocutil®, Desmogalen®) und der Klingelhose gut hilft. In der Untersuchung, soll geprüft werden, ob der Schlaf unseres Kindes durch das neu eingeführte Medikament verändert wird und dadurch der Therapieerfolg zu erklären ist. Um das zu prüfen, soll je eine Schlafuntersuchung unter Verum - und Placebobedingungen stattfinden. Weder wir, unser Kind noch der Arzt wissen, ob bei den beiden Untersuchungen das Medikament oder das Placebo verwendet wird. Wir erklären uns damit einverstanden und haben keine Bedenken, unser Kind an der Untersuchung teilnehmen zu lassen.

Die Daten werden anonymisiert ausgewertet und können nach Abschluss der Untersuchungen erfahren werden. Personenbezogene Daten zu unserem Kind werden in gleicher Weise wie alle medizinischen Daten für Diagnostik und Therapie behandelt und sind somit auch für die weitere Therapie nutzbar.

Wir sind ausdrücklich darauf hingewiesen worden, dass wir jederzeit unsere Zustimmung ohne Angabe von Gründen zurücknehmen können und unser Kind ohne geringste Nachteile wieder die „normale“ Behandlung erfahren kann.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift Mutter (Sorgeberechtigte)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift Vater (Sorgeberechtigter)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum Unterschrift Arzt/ Versuchsleiter



## 8.4 Einverständniserklärung der Probanden



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](http://www.uni-kiel.de/pediatrics)

### Einverständniserklärung

Ich, \_\_\_\_\_, wurde ich über die Untersuchung

„**Zum Einfluss von Imipramin auf den Schlaf von Kindern, die unter einer monosymptomatischen Enuresis leiden**“

informiert, die an der Kinderklinik durchgeführt wird. Ich wurde darum gebeten, daran teilzunehmen.

Ich leide an nächtlichem Bettnässen und nehme zurzeit ein Medikament, welches mir gut hilft. In der Untersuchung, soll geprüft werden, ob mein Schlaf durch dieses Medikament so verändert wird, dass ich trocken bleibe. Um das zu prüfen, soll mein Schlaf mit dem tatsächlichen Medikament untersucht werden und mit einer Untersuchung verglichen werden, in der ich ein Scheinmedikament erhalte. Dazu ist es notwendig, dass weder ich, meine Eltern noch der Arzt wissen, ob ich das richtige Medikament nehme oder das Scheinmedikament. Ich erkläre mich damit einverstanden und möchte an der Untersuchung teilnehmen.

Ich bin ausdrücklich darauf hingewiesen worden, dass ich jederzeit meine Zustimmung ohne Angabe von Gründen zurücknehmen kann und ohne geringste Nachteile die „normale“ Behandlung erfahren kann.  
Nach der Studie bekomme ich wieder das gewohnte Medikament Imipramin (Tofranil®)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Versuchsteilnehmer

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Arzt/ Versuchsleiter



## 8.5 Einverständniserklärungen über eine Verwendung anonymisierter Lichtbilder

### Einverständniserklärung

Als Eltern/ Sorgeberechtigte des Kindes \_\_\_\_\_ wurden wir über die Untersuchung

**„ Zum Einfluss von Imipramin auf den Schlaf von Kindern, die unter einer monosymptomatischen Enuresis leiden“**

informiert, die an der Kinderklinik durchgeführt wird und haben bereits der Teilnahme unseres Kindes zugestimmt.

Wir stimmen auch der möglichen Verwendung eines Fotos unseres Kindes in der Dissertation/ Publikation zu, die aus den während der Studie gewonnenen Daten erstellt wird, welche die Montage des Messgerätes (Somnomedics® Somnoscreen™ PSG Tele CE0494) verdeutlichen soll. Hierbei wird der Versuchsteilnehmer/ die Versuchsteilnehmerin durch einen „Schwarzen Balken“ vor der Augenpartie anonymisiert.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift Mutter (Sorgeberechtigte)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift Vater (Sorgeberechtigter)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum, Unterschrift Arzt/ Versuchsleiter

### Einverständniserklärung

Ich, \_\_\_\_\_, wurde ich über die Untersuchung

**„ Zum Einfluss von Imipramin auf den Schlaf von Kindern, die unter einer monosymptomatischen Enuresis leiden“**

informiert, die an der Kinderklinik durchgeführt wird informiert und bereits der Teilnahme zugestimmt.

Ich stimme auch der möglichen Verwendung eines Fotos von mit in der Dissertation/ Publikation zu, die aus den während der Studie gewonnenen Daten erstellt wird, welche die Montage des Messgerätes (Somnomedics® Somnoscreen™ PSG Tele CE0494) verdeutlichen soll. Hierbei wird meine Person durch einen „Schwarzen Balken“ vor der Augenpartie anonymisiert.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum Unterschrift Versuchsteilnehmer/In

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum Unterschrift Arzt/ Versuchsleiter

## 8.6 Informationsschreiben über Messtermine / Einnahme der Studienmedikationen



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.uk-s-h.de](http://www.uk-s-h.de)

<Adresse>

Kiel, xx. xx. 201x

Liebe Familie xxx,

wir freuen uns, dass Sie und Ihr Kind uns bei der Studie unterstützen wollen!

Heute erhalten Sie, wie telefonisch besprochen, die Studienmedikation für die erste Woche.

Geben Sie bitte Ihrer Tochter / Ihrem Sohn xxx

vom xx.xx.201x bis zum vereinbarten ersten Messtermin am xx.xx.201x

diese Kapseln *anstelle* der bisherigen Tofranil- bzw. Imipramintabletten in der gleichen Dosierung zur gewohnten Zeit (xxx Kapseln abends).

Eine Kapsel der Studienmedikation entspricht 1 Tabl. der bisherigen Medikation.

Über den Zeitraum der Studie möchten wir Sie bitten, Protokoll über trockene und nasse Nächte zu führen

(ein Enuresiskalender wie aus der Sprechstunde bekannt liegt anbei).

Anschließend wird eine **Testmessung** am xx.xx.201x durchgeführt, damit sich Ihr Kind an die „Verkabelung“ gewöhnen kann und in der Folgenacht, in der die erste gewertete Messung aufgezeichnet wird, einen besseren Schlaf hat.

Am Abend der **1. Messung** am xx.xx.201x soll das letzte Mal die erste Studienmedikation zur gewohnten Zeit genommen werden.

Ich überlasse Ihnen dann die zweite Studienmedikation, die von Ihrem Kind

vom xx.xx.201x bis zum Abend der **2. Messung** am xx.xx.201x

genommen werden soll.

Bei Fragen wenden Sie sich gerne an folgende Email-Adresse:

[soenke.freischmidt@stu.uni-kiel.de](mailto:soenke.freischmidt@stu.uni-kiel.de)

Vielen Dank!

Cand. med. Sönke Freischmidt

Prof. Dr. med. Paul Eggert



## 8.7 Verlaufsprotokoll über die Probanden

### Verlaufsprotokoll Imipramin-PSG-Studie zur primären Enuresis nocturna

Codierung

SF-imi-[01 bis 20]

Datum: \_\_\_\_\_

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_

Geburtstag: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Schuljahr: \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm; Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Tofranil (Imipramin) seit: \_\_\_\_\_

Aktuelle Dosierung: \_\_\_\_\_ (= \_\_\_\_\_ mg/kgKG)

Vorherige Therapie(n): Klingelhose?

Minirin?

Spasyt?

Sonstiges:

Erste Studienmedikation erhalten?

Einverständniserklärung Kind?

Einverständniserklärung Eltern?

Erinnerung an Protokollheftchen

Infoblatt „Gerät demontieren“

Infoblatt „Störeinflüsse“

Sonstiges:

Geschwister? \_\_\_\_\_

Enuresis familiär bekannt? \_\_\_\_\_

(Vor-)Erkrankungen? \_\_\_\_\_

Bedenken/ Fragen? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Dosierung „1“ + „2“ \_\_\_\_\_  
Beginn Einnahme „1“: \_\_\_\_\_

Datum Testmessung: \_\_\_\_\_ trocken / nass !  
Licht aus: \_\_\_\_\_

Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Datum 1. Messung: \_\_\_\_\_ trocken / nass !  
Licht aus: \_\_\_\_\_

Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Zweite Studienmedikation überlassen?

Beginn Einnahme „2“ \_\_\_\_\_

Datum 2. Messung: \_\_\_\_\_ trocken / nass !  
Licht aus: \_\_\_\_\_

Bemerkungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Ende der Studie: \_\_\_\_\_

**Bemerkungen:**

Erster Abschnitt:

- Häufigkeit Einnässen: \_\_\_\_\_ mal in 10 Tagen
- Wenn Einnässen anders als vorher?
- Besonderheiten
- UAW?

Zweiter Abschnitt:

- Häufigkeit Einnässen: \_\_\_\_\_ mal in 10 Tagen
- Wenn Einnässen anders als vorher?
- Besonderheiten
- UAW?

Tagebuch mitgenommen zum einscannen?



## 8.8 Informationsschreiben über die Demontage des PSG-Messgerätes

### Informationsblatt zur Demontage des Messgerätes

Damit die Daten auf dem Gerät erfolgreich gespeichert werden und das Equipment für die nächste Messung wieder einsatzfähig ist, möchte ich Ihnen einige Hinweise zum Abbau der „Verkabelung“ geben.

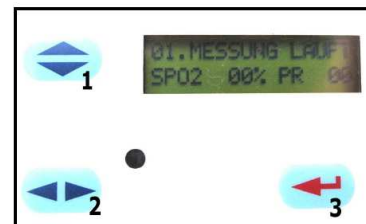
Bitte gehen Sie nach jeder (Probe)Messung folgendermaßen vor:

- 1) Ausschalten des Messgerätes
  - a. Das Gerät hat sich bereits ausgeschaltet (in diesem Fall zeigt das Display nichts an)  
→ Schritt 1 überspringen.
  - b. Das Gerät befindet sich noch in der Aufzeichnung:

Das zweizeilige Display zeigt:  
„01.Messung läuft, SPO2 ... PR ...“

Drücken Sie alle 3 Tasten (Pfeile) gleichzeitig

Das Display zeigt nun in der 2. Zeile:  
„ZURÜCK ABBRUCH“



Mit der Taste 2 „Abbruch“ auswählen und mit Taste 3 bestätigen

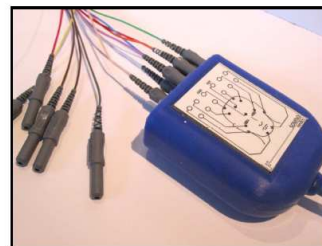
In der folgenden Anzeige „ZURÜCK SICHER!“ ebenfalls mit Taste 2 nach rechts scrollen und „SICHER!“ mit Taste 3 auswählen

Anzeige: „Messung beendet! Bitte Warten“ danach „Abschaltvorgang Bitte warten“  
Das Display schaltet sich aus, das Gerät ist nun ausgeschaltet.

- 2) Die Druckknopfkontakte an der Unterhose lösen.  
Ich möchte Sie bitten, die Unterhose für die Klingelhose nach jeder (Probe)Messung – auch wenn Ihr Kind nicht eingenässt hat – auszuwaschen (handwarme Waschpulverlauge, bitte nicht in der Waschmaschine), damit sie für die nächste Messung wieder bereit ist.
- 3) Die Klettgurte (Bauch und Brust) entfernen.
- 4) Demontage der „Verkabelung“  
Alle Kabel mit Druckknöpfen können einfach abgelöst werden; die Klebepads können entsorgt werden.

Die EEG-Kabel, die mit der sog. Headbox (Bild) verbunden sind, können einfach abgezogen werden.  
Alle Kontakte, die mit der weißen Leitpaste auf dem Kopf befestigt wurden können vorsichtig gelöst werden.  
(!!! Tipp: durch Befeuchten der Haare löst sich die Paste besser und es zieht weniger!!!)

Bitte die Kontakte (nicht die Stecker) in einen Becher/Glas mit Wasser eintauchen; so trocknet die Paste nicht an!



- 5) Die Nasenbrille kann nach der Probemessung für die beiden weiteren Messtermine wieder verwendet werden.

*Info „Demontage der Messapparatur“ im Rahmen der Studie über den Schlaf von Kindern und Jugendlichen, die an einer Enuresis leiden und mit Imipramin behandelt werden.  
2010-2012, © S.F.*

## 8.9 Anonymisierte Originalauswertung einer Polysomnographie

### Zentrum für Integrative Psychiatrie Kiel

#### Schlaflabor

Allgemeinarzt:

Adresse:

Facharzt:

Somnologe:

Ausw. erter:

Tel.:

E-Mail:

Internet:

Nachtwache:

Fax:

#### Patientendaten

Name:

ID:

Grösse:

Vorname:

Krit. 1:

Gewicht:

geboren:

Krit. 2:

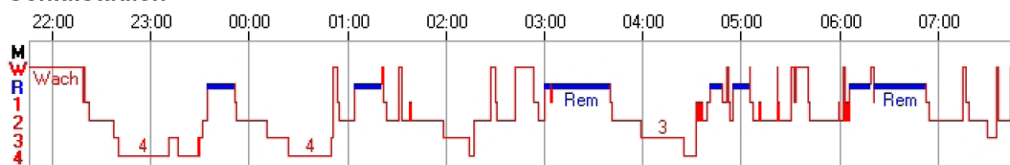
BMI:

Montagename:

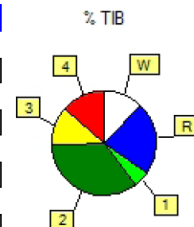
Beschreibung:

	von	bis	Artefakt	Dauer
Registrierzeit	13.11.2010 20:53:00	14.11.2010 07:50:00		10:57:00
TIB	13.11.2010 21:45:34	14.11.2010 07:49:13	-	10:03:38

#### Schlafstadien



		Schlafstadium	Dauer	(%) TIB	(%) Schlafzeit
Gesamtschlafzeit (TST)	08:52:00				
Schlafeffizienz [%]	88,1				
Schlafhaltungseffizienz [%]	93,2	Artefakt	-	-	-
Einschlafzeit Stadium 1	00:32:55	Movement	-	-	-
Einschlafzeit Stadium 2	00:36:55	Wach	01:11:38	11,9	-
Tiefschlafzeit	00:51:25	REM	02:16:30	22,6	25,7
REM Latenz	01:16:00	Stadium 1	00:32:30	5,4	6,1
Totale Schlafperiode (SPT)	09:22:00	Stadium 2	03:30:00	34,8	39,5
Schlafstadienwechsel (Index)	97 (9,6)	Stadium 3	01:12:30	12,0	13,6
Wach Anzahl (Index)	17 (1,9)	Stadium 4	01:20:30	13,3	15,1
		Leichtschlaf	04:02:30	40,2	45,6
		Tiefschlaf	02:33:00	25,3	28,8



#### Respiratorische Analyse

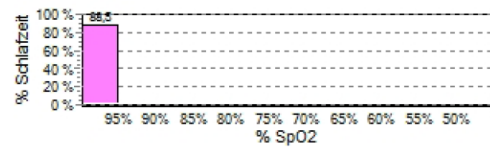
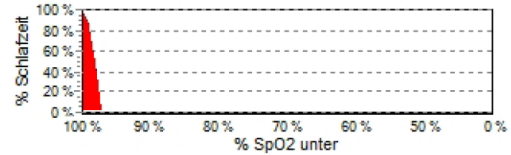
	Anzahl (Index)	REM	Non-REM	Schlaf
Obstruktive	2 (0,2)			
Gemischte	2 (0,2)			
Zentrale	-			
Undef. A.	-			
Summe A.	4 (0,5)			
Hypopnoen	-			
A+H	4 (0,5)			
Limitations	1 (0,1)			
RERAs	-			
RDI	5 (0,6)			
Apnoen (Index)	-	-	4 (0,7)	4 (0,5)
Hypopnoen (Index)	-	-	-	-
AHI [1/h]	-	-	0,7	0,5
Flusslimitationen (Index)	-	1 (0,4)	-	1 (0,1)
RERAs (Index)	-	-	-	-
Max. Apnoe-Dauer [s]	-	-	33	33
Max. Hypopnoe-Dauer [s]	-	-	-	-
Durch. Apnoe-Dauer [s]	-	-	20,0	20,0
Durch. Hypopnoe-Dauer [s]	-	-	-	-
Artefakt [min]	-	-	49,9 (12,6%)	49,9 (9,4%)

Hypopnoe-Regel 1: Entsättigung 4 %, Schwelle 70 %.

Körperlage	Rücken	nicht Rücken	Links	Rechts	Bauch	Aufrecht
Anteil an Schlafzeit [%]	54,1	45,9	20,0	25,9	0,0	-
Gesamtereignisse (Index)	4 (0,8)	1 (0,2)	1 (0,6)	-	-	-
Obstr. Apnoen (Index)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,6)	-	-	-
Zentrale Apnoen (Index)	-	-	-	-	-	-
Gemischte Apnoen (Index)	2 (0,4)	-	-	-	-	-
Hypopnoen (Index)	-	-	-	-	-	-
Flusslimitationen (Index)	1 (0,2)	-	-	-	-	-
RERAs (Index)	-	-	-	-	-	-

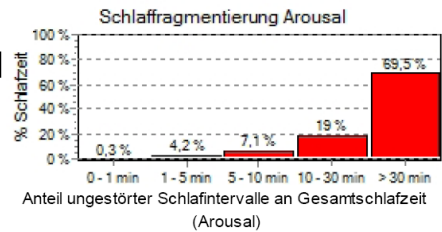
### Sauerstoffsättigung

	Anzahl (Index)	Zeit
Entsättigungen (Index)	-	-
Minimale SpO2 [%]	96	22:38:58
Basale SpO2 [%]	99	-
Mittlere SpO2 [%]	99	-
Anzahl Entsättigungen < 90 %	-	0,0 %
Anzahl Entsättigungen < 80 %	-	0,0 %
Zeit SpO2 < 90 %	-	-
Größte Entsättigung [%]	-	-
Durch. Entsättigung [%]	-	-
Längste Entsättigung [s]	-	-
Mittlere min. Sättigung [%]	-	-
Tiefste Entsättigung [%]	-	-
Summe aller Entsättigungen	-	-
Durch. SpO2-Verzögerung [s]	-	-
Artefakt [min]	176,2 (33,1%)	-



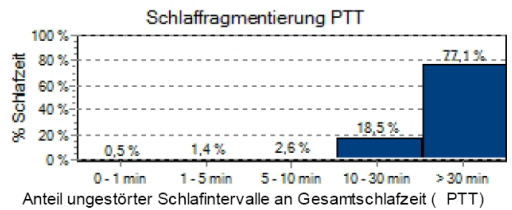
### Arousal

	REM	Non-REM	Schlaf	%
Gesamt	14 (6,2)	22 (3,3)	36 (4,1)	100
Respiratorische A.	-	-	-	-
Flusslimitationen A.	-	-	-	-
Entsättigung A.	-	-	-	-
PLMA.	6 (2,6)	3 (0,5)	9 (1,0)	25,0
Schnarchen A.	1 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,2)	5,6
Herzfrequenz A.	2 (0,9)	8 (1,2)	10 (1,1)	27,8
Spontane A.	5 (2,2)	10 (1,5)	15 (1,7)	41,7
Artefakt [min]	-	-	-	-

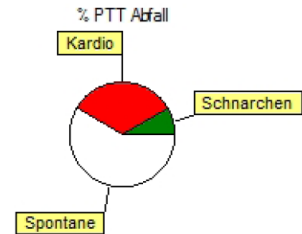


### Pulse Transit Time

	Anzahl (Index)	Zeitpunkt
Abfall (Index)	12 (2,1)	-
Maximaler Abfall [ms]	30	23:28:21
Maximale PTT [ms]	304	06:00:36
Minimale PTT [ms]	250	22:31:32
Mittlere PTT [ms]	265	-
Artefakt [min]	184,3 (34,6%)	-



PTT-Abfall - Klassifikation	Anzahl (Index)	%
Gesamt	12 (2,1)	100,0
Respiratorische	-	-
Flusslimitationen	-	-
PLM	-	-
Schnarchen	1 (0,2)	8,3
Herzfrequenz	4 (0,7)	33,3
Körperlage	-	-
Spontane	7 (1,2)	58,3



## Schnarchen

	Alle	Bauch	Rücken	Links	Rechts	Aufrecht
Schnarchen (Index)	115 (13,0)	1 (228,6)	22 (4,6)	16 (9,0)	76 (33,2)	-
Schnarchen absolut [min]	1,0	0,0	0,2	0,2	0,6	-
Schnarchen episodisch [min]	4,0	-	0,5	0,5	3,0	-

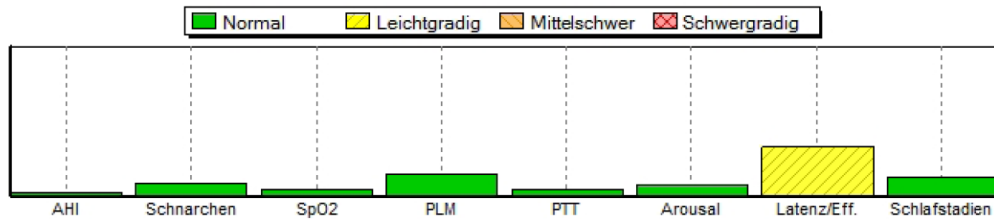
Schnarchen epis. [% Schlafzeit] 0,8

## Körperlage

	Alle	Bauch	Rücken	Links	Rechts	Aufrecht	nicht Rücken
Anteil an Schlafzeit [%]	100	0,0	54,1	20,0	25,9	-	45,9
Dauer im Schlaf	08:52:00	00:00:15	04:47:46	01:46:24	02:17:32	-	04:04:13
Dauer in REM	02:16:30	-	01:44:00	00:07:30	00:24:59	-	00:32:29
Dauer in Non-REM	03:31:44	00:00:15	03:03:46	01:38:54	01:52:33	LageAufrec	-
Dauer im Wachzeitraum	01:11:38	00:03:55	00:37:54	00:05:06	00:08:06	00:16:35	00:33:44

Körperlagewechsel (Index) 60 (6,8)

## Zusammenfassung



## Anamnese

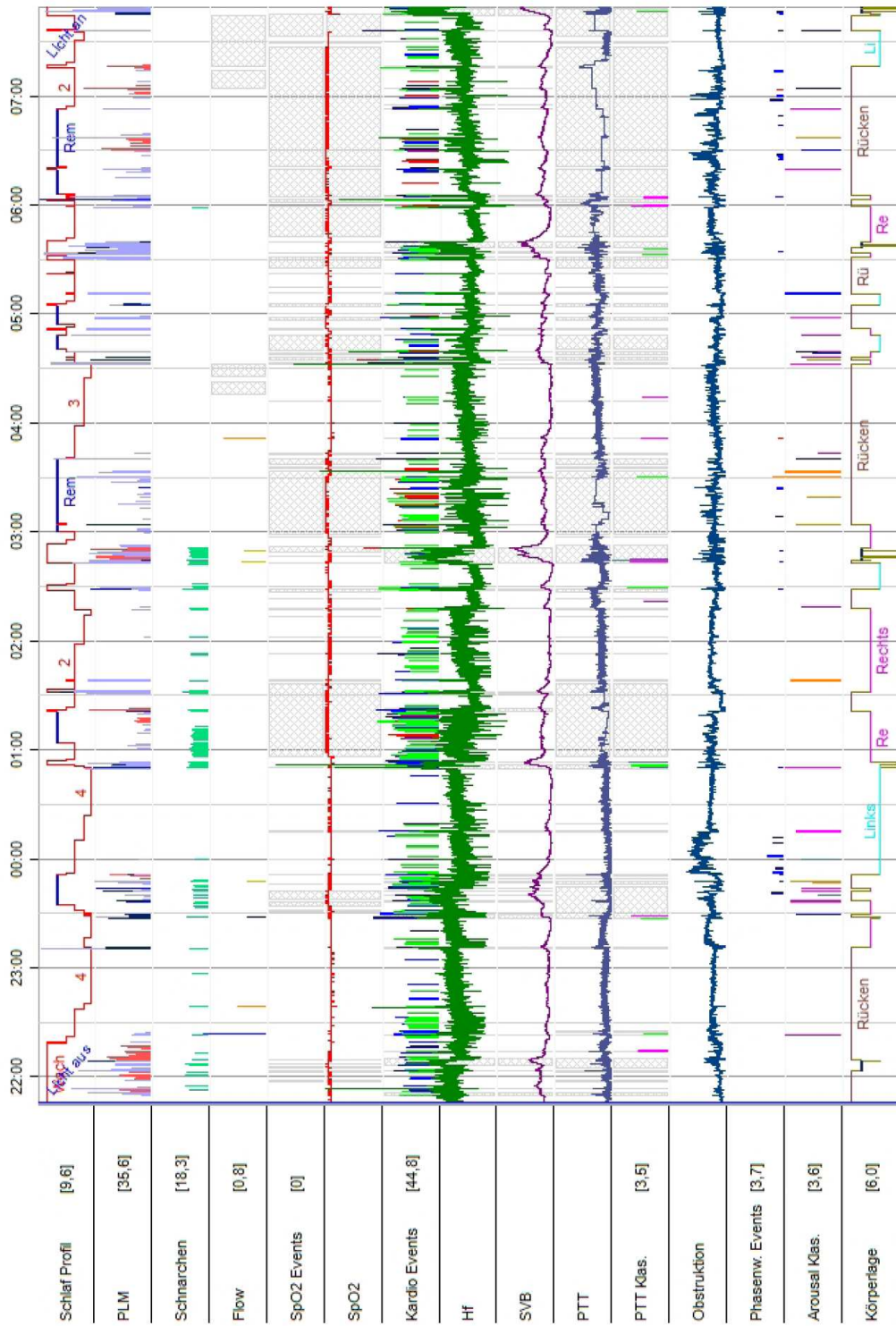
## Befund

## Diagnose

**Phasenwinkel Analyse**

	Anzahl (Index)		REM	Non-REM	Schlaf
Obstruktive	28 (3,2)	Apnoen (Index)	11 (4,8)	19 (2,9)	30 (3,4)
Zentrale	2 (0,2)	Max. Apnoe-Dauer [s]	37	49	49
Summe A.	30 (3,4)	Durch. Apnoe-Dauer [s]	17,3	21,9	20,2
Mittlerer Obstruktionsgrad [Grad]	37	Mittlerer Obstruktionsgrad [Grad]	36	38	37

Körperlage	Rücken	nicht Rücken	Links	Rechts	Bauch	Aufrecht
Anteil an Schlafzeit [%]	54,1	45,9	20,0	25,9	0,0	-
Gesamtereignisse (Index)	17 (3,5)	GesamtNotRu	12 (6,8)	1 (0,4)	-	-
Obstr. Apnoen (Index)	15 (3,1)	13 (3,2)	12 (6,8)	1 (0,4)	-	-
Zentrale Apnoen (Index)	2 (0,4)	-	-	-	-	-
Mittlerer Obstruktionsgrad [Grad]	33	43	43	43	48	-



## **9 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. med. P. Eggert für die Überlassung des Themas und die stetige Unterstützung und Geduld in der Betreuung während der gesamten Zeit meiner Dissertation. Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Schulz-Jürgensen und Herrn Dr. med. Philipp von Bismarck für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung in der Enuresis-Sprechstunde der Kinderklinik im UKSH Kiel und dafür, dass sie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Hilfe standen. Herrn Ralf Berger danke ich für die schnelle und hervorragende Unterstützung in allen technischen Belangen.

Mein weiterer Dank gilt Frau Nicola Wendisch, die mir den Einstieg in die Welt der Polysomnographie ermöglichte und die kompetent und gewissenhaft die Auswertung der erhobenen Datensätze durchführte, welches einen großen Bestandteil dieser Arbeit darstellte. Ebenso möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. R. Göder bedanken, welcher mir in allen schlafmedizinischen Fragen zur Seite stand und die stationären Polysomnographien im Schlaflabor des Zentrum für Integrative Psychiatrie ermöglichte.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Vielen Dank an meine Eltern, dass sie mir das Studium ermöglichten, mich selbstlos in jeder Situation unterstützen und so viele Lasten abnahmen. Danke auch an meine liebe Schwester, die immer für mich da war und mir stets Mut zusprach.

Ebenso danke ich meinen Freunden für ihre Unterstützung, die aufgebrachte Geduld und das Verständnis für meine eingeschränkte Zeit für gemeinsame Aktivitäten vor allem während der Durchführung der Polysomnographien.

Selbstverständlich gebührt mein Dank allen kleinen und großen Kindern sowie deren Familien, die an der Studie teilgenommen haben und ohne deren Mitarbeit diese überhaupt nicht möglich gewesen wäre.

## **10 Curriculum vitae**

Persönliches	Sönke Freischmidt
01.09.1984	Geburt in Lübeck Staatsangehörigkeit: deutsch Familienstand: ledig
Schulbildung	
1991 – 1995	Grundschule Kiel-Russee
1995 – 2003	Max-Planck Schule Kiel
2003	Halbjähriger Besuch der Mount Everett Regional High School in Sheffield, Massachusetts, USA
2003 – 2005	Integrierte Gesamtschule Friedrichsort
06/ 2005	Allgemeine Hochschulreife
Hochschulstudium	
2005 – 2012	Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/ 2008	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/ 2011 – 08/ 2012	Praktisches Jahr in Rendsburg, Kiel und Heide
11/ 2012	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/ 2012	Approbation als Arzt
Promotion	
09/ 2010 – 02/ 2012	Datenerhebung für die vorliegende Dissertation
03/ 2012 – dato	Auswertung und Verfassung der vorliegenden Arbeit
Berufsweg	
seit 11/ 2013	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Schmerzlinik Kiel
Veröffentlichungen	
11/ 2010	Freischmidt S., Eggert P. Über die Schlafstruktur von Kindern mit einer Enuresis nocturna, die mit Imipramin behandelt werden, Somnologie Bd 15, p33
03/ 2012	Eggert P., Freischmidt S., Bismarck P.V., Schulz-Jürgensen S. Differentiation of subgroups of monosymptomatic enuresis according to prepulse inhibition of the startle reflex, Acta Paediatr 2012.