

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Schrappe)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ÜBER DIE BEDEUTUNG DER ZENTRALEN REFLEXKONTROLLE BEI KINDERN
MIT EINER ENURESIS**

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

vorgelegt von
JULIA MEIR
aus Köln

Kiel 2009

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Eggert
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Jünemann
Tag der mündlichen Prüfung:	11. August 2009
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	11. August 2009

gez.: Prof. Dr. Fickenscher
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhalt

1	Einleitung.....	1
2	Methode und Probanden	3
2.1	Physiologie des Startle-Reflex.....	3
2.2	Messung der Startle-Reaktion	5
2.2.1	Vorbereitung des Probanden	5
2.2.2	Aufbau der Messgeräte.....	6
2.2.3	Aufzeichnung des EMG-Signals	6
2.3	Durchführung der Startle-Messung.....	6
2.4	Auswertung der Startle-Messung	8
2.4.1	Auswertung des EMG-Signals und Berechnung der Startle- Reflexkontrolle (PPI).....	8
2.5	Probandenkollektive	10
2.5.1	Probandenkollektiv für die Untersuchung der Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle (PPI)	10
2.5.2	Probandenkollektiv der Enuretiker	11
2.6	Darstellung der Werte.....	15
2.7	Genehmigung durch die Ethikkommission	15
2.8	Genehmigung durch das Ministerium für Bildung und Frauen.....	15
3	Ergebnisse	16
3.1	Normalwerttabelle zur Reifung der Startle-Reflexkontrolle (PPI).....	16
3.1.1	Probandenkollektiv.....	16
3.1.2	Einfluss des Alters auf die Startle-Reflexkontrolle (PPI)	17
3.2	Die Startle-Reflexkontrolle (PPI) bei Kindern mit einer Enuresis	21
3.2.1	Probandenkollektiv.....	21
3.2.2	Startle-Reflexkontrolle (PPI) der beiden Enuretikergruppen	22
3.2.3	Startle-Reflexkontrolle (PPI) der Enuretiker im Altersvergleich.....	24
4	Diskussion	27
4.1	Methodenkritik	27
4.1.1	Einflüsse des Versuchsaufbaus und der -durchführung.....	27
4.1.2	Einflüsse der Versuchsauswertung.....	28

4.1.3	Beurteilung des Probandenkollektivs für die Untersuchung der Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle (PPI)	30
4.1.4	Beurteilung des Probandenkollektivs der Enuretiker.....	30
4.1.5	Einfluss der Habituation	31
4.1.6	Intraindividuelle Zuverlässigkeit	31
4.1.7	Einflüsse auf die Präpulsinhibition (PPI)	31
4.1.8	Beurteilung der Statistik	33
4.2	Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse.....	33
4.2.1	Reifung der Startle-Reflexkontrolle (PPI)	33
4.2.2	Die Bedeutung der reduzierten Startle-Reflexkontrolle (PPI) bei Kindern mit nicht-monosymptomatischer Enuresis	35
5	Zusammenfassung	41
6	Literaturverzeichnis	44
7	Anhang.....	49
7.1	Informationsbrief für die Eltern über die Studie zur Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle (PPI).....	49
7.2	Einverständniserklärung	51
7.3	Enuresisfragebogen	52
7.4	Informationsbrief für die Eltern über die Studie zur Startle-Reflexkontrolle (PPI) bei Kindern mit Enuresis	53
7.5	Einverständniserklärung	55
8	Danksagung	56
9	Lebenslauf.....	57

1 Einleitung

„Immer wenn ich aufwachte, war es zu spät gewesen. Ich erinnere mich, dass ich jahrelang nicht nur ins Bett gemacht habe, auch tagsüber hatte ich alle Augenblicke eine nasse Hose.“

Eindrücklich schildert der österreichische Schriftsteller Thomas Bernhard in der Autobiographie „Ein Kind“ sein Schicksal „als Bettnässer“ (Bernhard 1985). Bedrückend genau beschreibt der Autor seine Inkontinenz am Tage sowie das nächtliche Bettnässen im Schlaf. Damit litt Bernhard nach der aktuellen Nomenklatur der ICCS (International Children’s Continence Society) an einer nicht-monosymptomatischen Enuresis. Tritt hingegen das Einnässen nur im Schlaf auf, spricht man von einer monosymptomatischen Enuresis (Neveus et al. 2006). Beide Kollektive sind klinisch genau zu differenzieren. Dagegen trennen die Therapieempfehlungen der ICCS zur Behandlung einer Enuresis das Auftreten der Einnässproblematik am Tage (diurna) von dem Einnässen in der Nacht (nocturna). Denn die ICCS und pädiatrische Standardwerke (Nelson 2000; Keller 1991) gehen bei beiden Entitäten von zwei unterschiedlichen Störungen aus, für die grundsätzlich verschiedene Pathophysiologien verantwortlich gemacht werden.

Die wesentliche Ursache der Enuresis diurna soll eine geringe Blasenkapazität in Verbindung mit einem instabilen Detrusor vesicae sein, die einen unkontrollierten Harnverlust zur Folge haben soll (Hjalmas 2004). Daher werden diese Patienten typischerweise mit einem Spasmolytikum behandelt. Bei der Enuresis nocturna gibt es grundsätzlich drei pathophysiologische Erklärungsansätze (Neveus 2003). Zum einen wird eine nächtliche Polyurie durch einen partiellen ADH-Mangel für das nächtliche Einnässen verantwortlich gemacht (Rittig et al. 1989), zum anderen wird angenommen, dass die Kinder mit einer Enuresis nocturna besonders tief schlafen und deshalb durch den nächtlichen Harndrang nicht erwachen. Drittens wird eine nächtliche Detrusor-Überaktivität bei diesen Kindern angenommen. Während das ADH-Analogen 1-Desamino-8-D-Arginin (dDAVP) den vermuteten ADH-Mangel substituiert, soll die Alarmtherapie die Kinder konditionieren, den Harndrang auch im

Schlaf wahrzunehmen. Und die Kinder, die unter einer Detrusor-Überaktivität leiden, erhalten zusätzlich ein Spasmolytikum (Yeung et al. 1999).

Die pathophysiologischen Konzepte zur Enuresis, insbesondere jene zur Enuresis nocturna, sind jedoch nicht unwidersprochen. Dabei wird insbesondere die Hypothese des partiellen ADH-Mangels und der daraus resultierenden Polyurie seit langem angezweifelt. So stellte Ornitz et al bereits 1999 ein grundsätzlich anderes pathophysiologisches Konzept vor. Er folgerte aus seinen Untersuchungen, die eine schlechtere zentrale Reflexkontrolle bei Enuretikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigten, dass eine fehlende zentrale Kontrolle des Blasenreflex auf Hirnstammebene zum Auftreten des Einnässens führt (Ornitz et al. 1999). Die in diesen Untersuchungen gemessene Präpulsinhibition (PPI) des Startle-Reflex – auch Startle-Reflexkontrolle genannt – ist ein Parameter für zentrale Reflexkontrollmechanismen. Auf diesen Beobachtungen aufbauend zeigten Mitglieder der hiesigen Forschergruppe (Schulz-Juergensen et al. 2007), dass es bei Enuretikern unter dDAVP-Therapie zu einer Verbesserung der Präpulsinhibition und damit der zentralen Reflexkontrolle kommt. Die genannten Ergebnisse zur Startle-Reflexkontrolle und deren medikamentöse Beeinflussung rücken nun die Therapie der Enuresis mit dDAVP in ein anderes Licht und stellen die bisherigen pathophysiologischen Erklärungsansätze in Frage.

Es stellt sich nämlich die Frage, ob die Kinder mit einer monosymptomatischen und jene mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis durch einen Unterschied in der zentralen Reflexkontrolle zu trennen sind. Das würde nicht nur die pathophysiologischen Konzepte zur Enuresis, sondern auch die bisherigen Therapiestrategien hinterfragen, die sich danach richten, ob das Einnässen am Tage oder in der Nacht auftritt. Eine Klärung wäre von großer Bedeutung, denn Patienten wie der „Bettnässer“ Thomas Bernhard, die unter einer nicht-monosymptomatischen Enuresis leiden sind häufig und die Therapie oft wenig erfolgreich.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb untersucht, ob sich die Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis von denen mit einer monosymptomatischen in der Präpulsinhibition des Startle-Reflex unterscheiden (im Folgenden auch Startle-Reflexkontrolle oder Präpulsinhibition genannt).

2 Methode und Probanden

Vor Beschreibung der Methoden und Probanden soll zum besseren Verständnis der Arbeit an dieser Stelle auf die Physiologie des Startle-Reflex und den Zusammenhang zur Enuresis näher eingegangen werden.

2.1 Physiologie des Startle-Reflex

Der Startle-Reflex ist ein elementarer Schutzreflex. Der Körper reagiert auf plötzliche, unerwartete Stimuli mit Lidschluss, einer Flexion der Extremitäten und der Kontraktion von Schulter-, Kopf- und Nackenmuskulatur (Graham et al. 1975; Landis 1939). Der Hautwiderstand und die Herzfrequenz nehmen zu und man hält in seiner gerade ausgeführten Tätigkeit inne; der Organismus wird in eine Fight-or-Flight-Position gebracht (Koch 1999). Die Startle-Reaktion wird abgeschwächt, wenn dem Startleauslösenden Stimulus ein schwächerer, warnender sensorischer Reiz vorausgeht. Im Falle des akustisch ausgelösten Startle schwächt ein leiserer Vorton, der 30-500ms vor dem eigentlichen Startle-Stimulus zu hören ist, die motorische Antwort ab. Dieses Phänomen wird als Präpulsinhibition (PPI) oder Startle-Reflexkontrolle bezeichnet; man findet es speziesübergreifend bei Mensch und Tier und wird durch verschiedene Reizmodalitäten ausgelöst (Hoffman and Ison 1980; Graham 1975; Koch 1999; Hill and Blumenthal 2005). Der Organismus ist so in der Lage, kontrolliert und an Situationen angepasst zu reagieren.

Die PPI wird in zweierlei Hinsicht interpretiert. Zum einen wird sie als automatischer Filtermechanismus sensorischer Informationen verstanden (Swerdlow et al. 2000). Denn sie zeigt, dass in einem kleinen Zeitfenster (30-500ms), die Informationsverarbeitung weiterer Afferenzen abgeblockt wird und die eingegangene Information (Vorton) auf ihre Relevanz überprüft werden kann. Zum anderen zeigt die Abschwächung der Startle-Reaktion durch den Vorton, dass motorische Reaktionen oder Reflexe auf weitere sensorische Stimuli aktiv abgeschwächt und kontrolliert werden können (Swerdlow et al. 2000). Diese Bahnung bestimmter neuronaler Schaltkreise und gleichzeitige Hemmung der Informationsverarbeitung weiterer eingehender Reize zeigen ein grundsätzliches Prinzip neuronaler Verhaltenskontrolle (Koch 1997). Dieser Kontroll- und Filtermechanismus wird unter dem Begriff des

Senori(Präpuls)-Motor(Startle-Reaktion)-Gating zusammengefasst (Swerdlow et al. 2000).

Eine reduzierte PPI steht demnach für eine geringere Fähigkeit, Informationen zu filtern und Reflexe zu kontrollieren und anzupassen. Der neuronale Schaltkreis des Startle-Reflex und seiner Inhibition sind im Hirnstamm lokalisiert, im Übergang der Pons zur Medulla oblongata. Das Zentrum der PPI erhält seine Afferenzen über den *Nucleus colliculus inferior* und *superior* durch Parallelfasern der Hörbahn. Es befindet sich im *tegmentalen pedunculo-pontinen Nucleus*, der von der Pons bis zur Medulla oblongata reicht (Reese et al. 1995; Grofova and Keane 1991). Von diesem Kern ziehen inhibierende Neurone zum Startle-Reflexzentrum, das im *Nucleus reticularis pontis caudalis* liegt. Parallel dazu ziehen ausgehend vom *tegmentalen pedunculo-pontinen Nucleus* Fasern zum *Nucleus reticularis pontis oralis* (Grofova and Keane 1991; Reese et al. 1995). Von diesem *Nucleus reticularis pontis oralis* ziehen Neurone zum pontinen Miktionszentrum (Blasen-Reflexzentrum), die den Miktionsbeginn hemmen (Kimura 1995). Die Bedeutung für die Enuresis gewinnt die PPI durch die anatomische Nähe beider Reflexzentren, des Startle-Reflexzentrums und des Blasen-Reflexzentrums, und dadurch, dass die inhibierenden Fasern beide vom *tegmentalen pedunculo-pontinen Nucleus* ausgehen. Es wird daher angenommen, dass eine Störung im *tegmentalen pedunculo-pontinen Nucleus* sowohl für das Defizit bei der Präpulsinhibition (PPI) des Startle-Reflex als auch für das Einnässen im Schlaf verantwortlich ist, da der Blasen-Reflex nicht genügend unterdrückt wird (Ornitz et al. 1999).

Die PPI ist ein gut untersuchter Parameter. Die Startle-Reaktion und deren Inhibition werden mittels eines Elektromyogramms (EMG) des *M. orbicularis oculi* gemessen. Die Reduktion der EMG-Amplitude dient als Parameter für die Präpulsinhibition. Es ist bekannt, dass die Güte der Inhibition vielfältigen Einflüssen unterliegt. Sie ist unter anderem vom Geschlecht, von Emotionen und der Aufmerksamkeit abhängig. Aber vor allem bei Kindern hat das Alter einen entscheidenden Einfluss auf die Güte der PPI. Deshalb soll in der vorliegenden Arbeit vor der Bearbeitung der eigentlichen Fragestellung, die Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle (PPI) untersucht werden.

2.2 Messung der Startle-Reaktion

2.2.1 Vorbereitung des Probanden

Bei jedem Probanden wurde vor dem Start der Messung ein Hörtest gemacht, um eine Schwerhörigkeit auszuschließen. Es wurden die Frequenzen 0,5kHz, 1kHz und 4kHz bei 60, 40 und 30dB auf beiden Ohren getestet.

Nach Reinigung der Haut mit einer abrasiven Paste, wurden die Silber/Silber-Chlorid-Elektroden mit SYNAPSE-Elektrodengel gefüllt und auf die Haut aufgeklebt. Abbildung 1 zeigt die Position der Elektroden für die Ableitung des Elektromyogramms des *Musculus orbicularis oculi* unter dem linken Auge. Eine im Abstand von 0,5cm unter dem Unterlidrand unterhalb der Pupille, die zweite um 1cm lateral und 0,4-0,8cm kranial bogenförmig zu der ersten versetzt. Die Referenzelektrode befindet sich in der Stirnmitte. Der Elektrodendurchmesser beträgt für das Paar unter dem Auge 4mm innen und 8mm außen, für die Referenzelektrode auf der Stirn 8mm innen und 12mm außen.

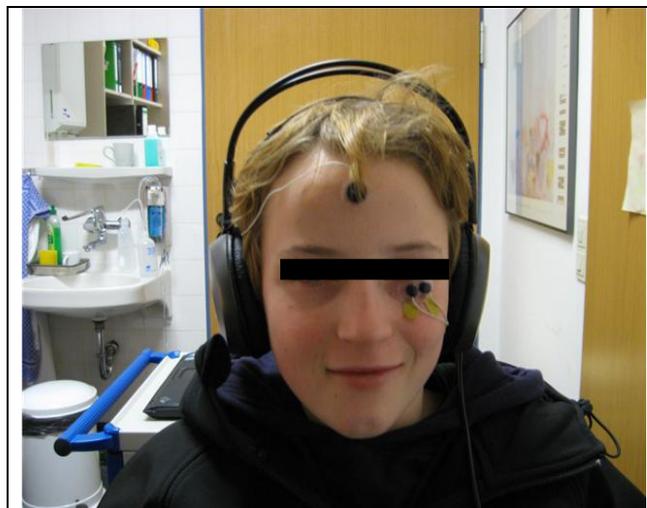


Abb. 1: Position der EMG-Elektroden.

Unter dem linken Auge kleben die beiden Elektroden zur Aufzeichnung des EMG-Signals des M. orbicularis oculi, in der Mitte der Stirn befindet sich die Referenzelektrode.

Danach wurde dem Probanden ein Kopfhörer (SONY-Kopfhörer MDR-CD470) aufgesetzt. Die Probanden erhielten keine speziellen Instruktionen. Sie wurden

darauf hingewiesen, dass sie möglichst still sitzen sollten und dass sie Geräusche und Töne über die Kopfhörer hören würden, während sie einen Filmausschnitt ohne Ton präsentiert bekämen. Die vorgespielten Filmsequenzen stammten aus einem Zeichentrickfilm und waren im Schnitt 15 Minuten lang.

2.2.2 Aufbau der Messgeräte

Die Messung fand in einem abgedunkelten Raum statt. Der Proband saß während der Untersuchung 60cm vor einem Fernsehbildschirm. Die Messgeräte für die EMG-Aufzeichnung [Firma „Contact Precision Instruments“] bestanden aus zwei Einheiten: einem Signalverstärker und einem Tongenerator. Sie standen hinter dem Probanden und waren über einen PC frei programmierbar. Der Tongenerator erzeugte die akustischen Reize, die in Frequenz, Lautstärke, Dauer und Reihenfolge über den Computer programmiert wurden. Das EMG-Signal wurde über die Verstärker-Einheit verstärkt, gefiltert und digitalisiert.

2.2.3 Aufzeichnung des EMG-Signals

Das EMG-Signal wurde mittels eines Signalverstärkers 20.000-fach verstärkt, mit einem Hoch- und Tiefpassfilter von 30 und 500Hz gefiltert, durch einen Analog-Digital-Wandler mit einer Abtastfrequenz von 1000Hz in ein digitales Signal umgewandelt und auf dem PC aufgezeichnet und gespeichert.

Vor Beginn der Messung musste das EMG-Signal auf dem PC-Bildschirm folgende Kriterien erfüllen: Das Signal sollte nahe der Nulllinie sein, das Blinzeln des Probanden sollte deutlich von der Nulllinie zu unterscheiden sein und es sollte kein 50Hz-Netzbrummen die Ableitung stören.

2.3 Durchführung der Startle-Messung

Nach dem Start der Messung lief das programmierte Stimulationsprogramm ab, welches dem Probanden drei verschiedene Stimulusarten in bestimmter Reihenfolge und Anzahl präsentierte. Das Programm dauerte ca. 15 Minuten, es wurden insgesamt 36 Impulse appliziert, davon waren 16 „Startle-alone“-Stimuli, zehn „Präpuls-60“- und zehn „Präpuls-120“-Stimuli. Ein „Startle-alone“-Stimulus beschreibt, dass nur ein Startle-Stimulus zu hören ist (siehe Abbildung 2).

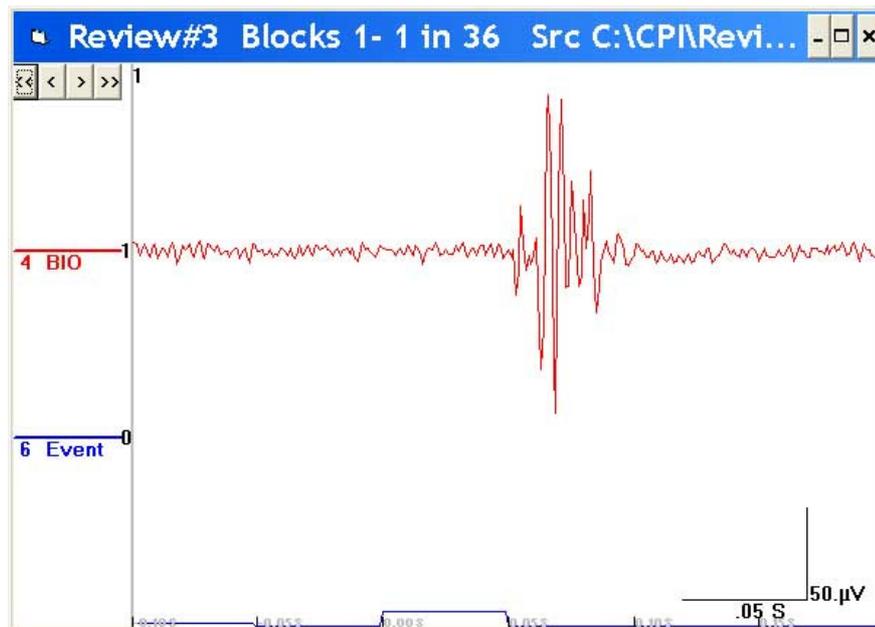


Abb. 2: EMG-Originalableitung des *M. orbicularis oculi*.

Im Event-Kanal (blau) ist ein „Startle-alone“-Stimulus abgebildet, die darauf folgende Reaktion (Lidschlag) ist in Kanal vier (rot) zu erkennen.

„Präpuls-60“ bedeutet, dass 60ms vor dem Startle-Stimulus ein leiserer Vorton (Präpuls) kommt und beim „Präpuls-120“ kommt der leisere Vorton 120ms vor dem eigentlichen Startle-Stimulus. Die Charakteristika des Startle-Stimulus und des Präpulses sind in Tabelle 1 aufgeführt. Mit Rise-and-Fall-Time (RFT) wird die Zeit bezeichnet, innerhalb der ein Ton oder Geräusch sein Maximum erreicht (Rise) und wie schnell er wieder abklingt (Fall). Die Zeit zwischen den einzelnen Impulsen (Intertrial-Intervalltime = ITI) war im Durchschnitt 20 Sekunden (16-23s) lang. In der Zeit, in der keine Impulse generiert wurden, war über die Kopfhörer ein Grundrauschen von 50dB zu hören.

Tabelle 1: Charakteristika der verwendeten Töne und Geräusche

	Lautstärke [dB]	Frequenz [Hz]	Dauer [ms]	Rise-and-Fall-Time [s]
Startle-Stimulus	105	20-20.000	40	<1
Präpuls	75	1000	25	<1

Das Stimulationsprogramm setzte sich aus vier unterschiedlichen Phasen zusammen. In den ersten zwei Minuten war über die Kopfhörer nur das Grundrauschen von 50dB zu hören. Nach dieser Adaptationsphase wurden drei „Startle-alone“-Stimuli appliziert. Danach folgten zehn „Startle-alone“-, zehn „Präpuls-

60“-und zehn „Präpuls-120“-Stimuli in pseudorandomisierter Reihenfolge. Die Reaktionen auf diese 30 Stimuli wurden zur Berechnung der jeweiligen Startle-Reflexkontrolle, die „Präpuls-60“-Stimuli für die PPI 60 und die „Präpuls-120“-Stimuli für die PPI 120, verwendet. Zum Schluss wurden nochmals drei „Startle-alone“-Stimuli appliziert, um das Habitutionsniveau des einzelnen Probanden zwischen den ersten und letzten drei „Startle-alone“-Stimuli abschätzen zu können. Das EMG-Signal des *M. orbicularis oculi* wurde während der gesamten Messdauer aufgezeichnet.

2.4 Auswertung der Startle-Messung

2.4.1 Auswertung des EMG-Signals und Berechnung der Startle-Reflexkontrolle (PPI)

Das abgeleitete Signal wurde für die Datenauswertung mittels einer Computersoftware [„PSYLAB“] gleichgerichtet und integriert. Aus dem integrierten, geglätteten EMG-Signal wurden die EMG-Grundlinie und der maximale Ausschlag nach einem Startle-Stimulus mit oder ohne Vorton bestimmt. Bevor die Daten ausgewertet werden konnten, wurden Kriterien festgelegt, die eine Startle-Reaktion und eine gültige Messung definieren sollten. Alle Messungen wurden nach diesen Kriterien beurteilt.

1. Eine Startle-Reaktion wurde definiert als Ausschlag im EMG, der zwischen 20 und 80ms nach dem Startle-Stimulus beginnt („Onset Latency“), und nicht zur Nulllinie zurückkehrt, und innerhalb von 20-120ms sein Maximum („Peak Amplitude“) erreicht. Ein Lidschluss in diesem Zeitfenster wird als Startle-Reaktion gewertet; die maximale Amplitude dieses EMG-Ausschlags wird in Mikrovolt angegeben. Enthielt eine Startle-Antwort mehrere Peaks wurde der erste Peak als Startle-Reaktion gewertet. Die maximale Amplitude wird aus der Differenz der „Peak“-Amplitude und der EMG-Grundaktivität ermittelt. Die Grundaktivität (Nulllinie) wird aus den Potentialschwankungen 200ms vor dem Startle-Stimulus berechnet (siehe Abbildung 3).

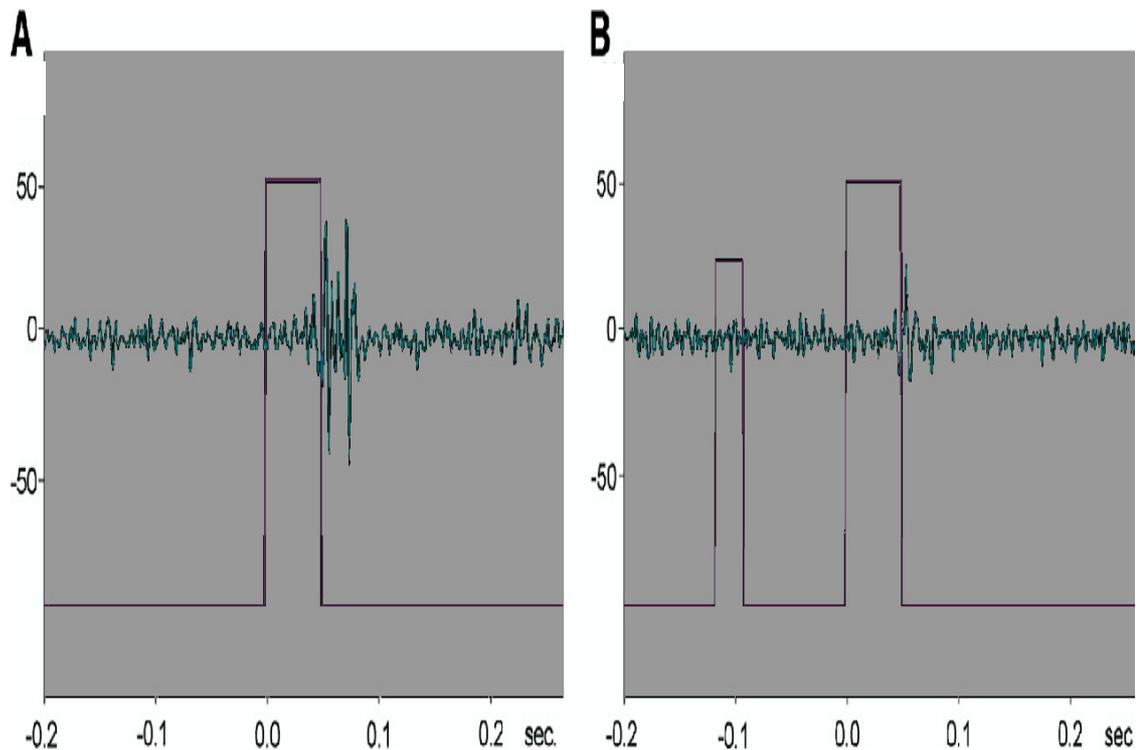


Abb. 3: Rohsignal der Startle-Reaktion mit und ohne Vorton vor Gleichrichtung und Integration.

Bild A zeigt eine Startle-Reaktion auf einen „Startle-alone“-Stimulus und Bild B die durch einen „Präpuls-120“-Stimulus abgeschwächte Reaktion. Die vertikale Achse gibt die EMG-Reaktion in Mikrovolt an, die horizontale Achse zeigt die Zeit vor und nach dem Startle-Stimulus in Sekunden an. Deutlich erkennt man die Reduktion der EMG-Startle-Reaktion durch den Präpuls.

2. Ein Proband wurde als „Responder“ gewertet, wenn eine Reaktion auf die ersten drei Startle-Stimuli über einer Standardabweichung der vorher berechneten EMG-Nulllinie lag. Konnte keine solche Startle-Reaktion verzeichnet werden, wurden die Probanden als „Non-Responder“ bezeichnet und aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

3. Eine einzelne Startle-Reaktion innerhalb einer Messung wurde nicht gewertet und für ungültig („Missing“) erklärt, wenn innerhalb der 200ms vor dem Startle-Stimulus oder in den 20ms danach eine deutliche Augenbewegung oder ein Blinzeln im EMG sichtbar war. Kamen innerhalb einer Messung mehr als drei solcher „Missing“-Reaktionen für eine Stimulusart vor, wurde die PPI für diesen Stimulus nicht berechnet. So konnte es vorkommen, dass für einen

Probanden beispielsweise nur die PPI der „Präpuls-60“- oder der „Präpuls-120“-Stimuli berechnet wurden und in die Datenanalyse eingingen. Die ungültigen Einzelreaktionen gingen nicht in die Mittelwertberechnung mit ein.

4. In den Fällen, in denen ein Proband eine negative Inhibition zeigte, also die gemittelte Reaktion auf die Präpuls- und Startle-Stimuli („Präpuls-60“ und „Präpuls-120“) größer war als auf die reinen Startle-Stimuli („Startle-alone“-Stimuli), wurde dies als keine Inhibition gewertet und gleich Null gesetzt.

Erfüllte eine Messung die oben genannten Kriterien, wurde die Präpulsinhibition berechnet. Hierzu wurden jeweils die Mittelwerte (M) der Startle-Reaktionen auf die „Startle-alone“-Stimuli und die beiden Präpuls- und Startle-Stimuli („Präpuls-60“ und „Präpuls-120“) berechnet. In die Berechnung des Mittelwerts gingen nur die gültigen Startle-Reaktionen ein. Die Reduktion der gemittelten EMG-Reaktionen durch den „Präpuls-60“ (PPI 60) und den Präpuls-120“ (PPI 120) wurde in Prozent angegeben.

Formel zur Berechnung der PPI:

$$PPI = (1 - (M(\text{„Präpuls-60/-120“-Reaktionen}) / M(\text{„Startle-alone“-Reaktionen}))) \times 100.$$

2.5 Probandenkollektive

2.5.1 Probandenkollektiv für die Untersuchung der Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle (PPI)

Zur Untersuchung der Altersabhängigkeit der Startle-Reflex-Kontrolle wurden gesunde Kinder aus Kieler Schulen und Kindergärten untersucht. Es wurden folgende Gruppen gebildet:

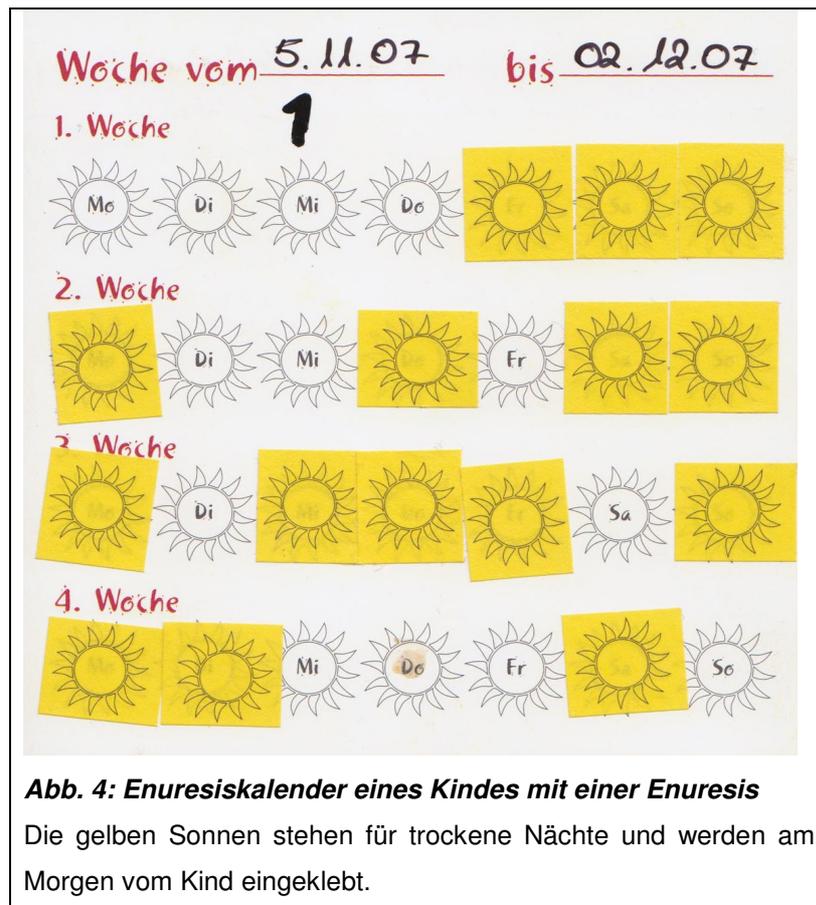
Die Probanden für das Alter zwischen **drei und sechs Jahren** wurden in Kieler Kindergärten gewonnen. Waren die Eltern nach ausführlicher Aufklärung über den Ablauf und die Hintergründe der Studie mit der Teilnahme ihrer Kinder einverstanden (siehe Anhang 7.1 und 7.2), wurden die Kinder im Kindergarten untersucht. Die Gruppe der **Sechs- bis Zehnjährigen** bestand im Wesentlichen aus Schülerinnen und Schülern Kieler Grundschulen. Die Kinder, deren Eltern mit der Untersuchung ihres Kindes einverstanden waren (siehe Anhang 7.1 und 7.2), wurden nach

Schulschluss in der Schule gemessen. Zusätzlich wurde eine geringe Anzahl von Kindern über eine Zeitungsanzeige in den Kieler Nachrichten gewonnen; weitere Kinder wurden auf den Stationen der Kinderklinik um eine Teilnahme gebeten. Die zuletzt genannten Kinder waren wegen diagnostischer Maßnahmen stationär aufgenommen worden. Die Gruppe der **Erwachsenen** bestand aus Mitarbeitern des Hauses und aus Medizinstudenten, die während der Vorlesung um eine Teilnahme gebeten wurden.

Von der Datenanalyse ausgeschlossen wurden jene Kinder, bei denen mittels des Hörtests eine Schwerhörigkeit festgestellt wurde.

2.5.2 Probandenkollektiv der Enuretiker

Die Kinder mit einer Enuresis wurden über die nephrologische Ambulanz der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des UK-SH rekrutiert. Wenn sich die Kinder dort wegen einer bestehenden Einnäss-Problematik vorstellten, wurde eine ausführliche Anamnese anhand eines Enuresis-Fragebogens (siehe Anhang 7.3) erhoben und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Ein aktueller Harnwegsinfekt wurde mittels einer Urinuntersuchung ausgeschlossen. Durch eine sonographische Untersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege wurden Erkrankungen in diesem Bereich ausgeschlossen. Anschließend wurden die Eltern und das Kind gebeten, sich ein bis zwei Wochen später wieder vorzustellen und bis dahin einen Enuresiskalender und ein Miktionsprotokoll über mindestens zwei Tage zu führen. In das Protokoll sollten sie Trinkmenge, Häufigkeit der Miktionen, Größe der Urinportionen und das Vorhandensein einer Drangsymptomatik eintragen. In dem Enuresiskalender dokumentierten die Kinder die nassen Nächte (siehe Abbildung 4).



Bei Wiedervorstellung konnte anhand des Enuresiskalenders beurteilt werden, ob es sich um eine behandlungsbedürftige Enuresis handelte. Eine Enuresis liegt nach den Kriterien der ICCS (International Children's Continenence Society) vor, wenn ein Kind mindestens zweimal pro Woche nachts einnässt und es mindestens fünf Jahre alt ist. Kamen die Kinder für die Studie in Frage, wurden sie über Hintergründe und Ziele aufgeklärt und um ihre Teilnahme gebeten. Sofern die Eltern und das Kind einverstanden waren, unterzeichneten die Eltern die Einverständniserklärung (siehe Anhang 7.4 und 7.5). Durch die Miktionsprotokolle und die Anamnese wurden die Kinder in die Gruppe der nicht-monosymptomatischen Enuresis (nmE) oder in die Gruppe der Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis (mE) eingeordnet. Die Untersuchung der PPI mittels der Startle-Messung erfolgte im Anschluss an den Untersuchungstermin und damit vor Beginn einer medikamentösen Therapie. Dem Untersucher war die Gruppenzuordnung des Kindes nicht bekannt.

Die Differenzierung der Kinder mit einer Enuresis in eine der beiden Gruppen erfolgte nach bestimmten Kriterien. Diese waren für die der Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis folgende:

1. Eine Drangsymptomatik in der Anamnese (z.B. „Kind verspielt sich“, „Kind merkt nicht, dass es auf Toilette muss“, „Wenn es auf Toilette muss, dann ist es sehr dringend“).
2. Miktionsprotokoll (Beispiel siehe Abbildung 5):
 - häufige Miktionen (> 6-7 Miktionen/Tag)
 - wechselnde Tagesvolumina
 - kleine Miktionsvolumina
 - Angabe einer Drangsymptomatik
3. Eine positive Familienanamnese.

Die Einteilungskriterien in die Gruppe der monosymptomatischen Enuresis waren:

1. Kein Anhalt für eine Drangsymptomatik in der Anamnese oder Vorgeschichte.
2. Miktionsprotokoll:
 - normale Miktionsfrequenz (nicht > 4 Miktionen/Tag)
 - gleiche bis leicht schwankende Tagesvolumina
 - normale Miktionsvolumina (Formel zur Berechnung des maximalen Blasenvolumens: $V = \text{Alter} \times 30 + 30 \text{ ml}$)
 - keine Angabe einer Drangsymptomatik
3. Anamnestische Angabe über einen tiefen Schlaf und Parasomnien (Schlafwandeln, Pavor nocturnus).

Name	Lorenzen, T.		Vorname:			
Geb.	19.03.2001		Protokoll-Datum:	23.8.-24.8.08		
	Fall-Nr.: 10804C019					
	KAPAD / KAPADAH					

Uhrzeit	Urinmenge	Drangsymptomatik	Stottern Pressen	Einnässen feuch/nass	Trinkmenge	Bemerkungen
8 ⁰⁰	60ml	+++			250ml	
10 ¹⁵	80ml	++				
12 ¹⁵	90ml	+ x +		f	400ml	
13 ³⁰	70ml	+ +				
14 ⁴⁵	70ml	+				
16 ⁰⁰	300ml	+++			400ml	
16 ³⁵	180ml	+++		f		
17 ³⁰	100ml	++				
18 ⁵⁰	240ml	+++				
19 ³⁰					200ml	
21 ¹⁰	170ml	++		f	50ml	
21 ⁴⁵	220ml	+++		nass		Fernsehen
3 ⁴⁵	280ml	++				
7 ⁵⁰	150ml	+++		f		
8 ³⁰					250ml	
11 ⁰⁰	100ml	+++			200ml	
12 ³⁰	90ml	+++		f	400ml	
14 ⁴⁵	130ml	+				nach Aufforderung
17 ⁵⁵	130ml	+			50ml	
18 ³⁰	200ml	++				
20 ¹⁰	110ml	+		f	30ml	
16 ³⁰	270ml	+++		f		

Abb. 5: Ein Miktionsprotokoll eines Kindes mit Drangsymptomatik.

Hierbei fallen die häufigen Miktionen (12) mit schwankenden und kleinen Urinvolumina (von 60-280 ml/Miktion) auf. Die Angabe einer Drangsymptomatik (roter Kreis) und das Einnässen tagsüber (grün) ist typisch.

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Kinder, bei denen:

1. Anamnestisch eine Angabe über eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung vorlag.
2. Mittels des FBB-HKS-Fragebogen ein Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. In diesem Fremdbeurteilungsbogen (FBB) für Hyperkinetische Störungen (HKS) werden die Eltern gebeten anhand der Beschreibung konkreter Situationen die Impulsivität, Aggressivität und Aufmerksamkeitsdefizite ihres Kindes einzuschätzen. Ein Kind wurde von der Datenanalyse ausgeschlossen, wenn in dem Test eine Punktzahl von über sieben erreicht wurde.

2.6 Darstellung der Werte

Die gesunden Probanden wurden nach dem Alter in Jahren entsprechenden Gruppen zugeordnet. Ein Kind, das zum Zeitpunkt der Messung 3 1/12 Jahre alt war, wurde zu der Gruppe der 3-Jährigen gezählt. Ein 3 12/12 Jahre altes Kind ebenso. Ein 4 1/12 Jahre altes Kind gehörte in die Gruppe der 4-Jährigen.

Zur Beschreibung der PPI-Werte diente der Median, die 10., 25., 75. und 90. Perzentile der PPI-Werte, das Minimum und Maximum, sowie der 95%-Vertrauensbereich des Median.

Für den Test auf Unterschied der beiden unabhängigen Stichproben der Enuretiker-Gruppen wurde der U-Test von Wilcoxon-Mann-und-Whitney verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 1% festgelegt.

2.7 Genehmigung durch die Ethikkommission

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt.

2.8 Genehmigung durch das Ministerium für Bildung und Frauen

Vor Beginn der Studie wurde die Genehmigung zur Durchführung der Studie an den Kieler Grundschulen vom Ministerium für Bildung und Frauen eingeholt.

3 Ergebnisse

3.1 Normalwerttabelle zur Reifung der Startle-Reflexkontrolle (PPI)

3.1.1 Probandenkollektiv

Im Zeitraum von April bis November 2008 wurden insgesamt 142 Probanden im Alter zwischen drei und zehn Jahren und zehn erwachsene Kontrollpersonen untersucht. Die Altersspanne der erwachsenen Probanden reichte von 23 bis 44 Jahren. Sieben Probanden wurden von der Berechnung der Präpulsinhibition als „Non-Responder“ ausgeschlossen (siehe Kapitel 2.4.1). Sie wurden nicht ersetzt. Jeweils vier PPI-Werte der „Präpuls-60“-Stimuli (PPI 60) und der „Präpuls-120“-Stimuli (PPI 120) konnten nicht berechnet werden, da bei den einzelnen Messungen mehr als drei ungültige Reaktionen („Missings“) vorhanden waren (siehe Kapitel 2.4.1).

Die Werte der PPI 60 beruhen auf der Untersuchung von 131 Probanden (67 weiblich und 64 männlich). Für die Berechnung der PPI 120 standen die Messwerte von 131 Probanden zur Verfügung (66 weiblich und 65 männlich). Die Anzahl der Probanden mit einer negativen Inhibition betrug insgesamt bei der PPI 60 vierzehn und bei der PPI 120 sechzehn. Die Verteilung über die einzelnen Altersgruppen ist in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt.

Tabelle 2: Probandenkollektiv der PPI 60

	Alter in Jahren									
	INSGESAMT	3	4	5	6	7	8	9	10	18+
Anzahl Probanden insgesamt	142	9	13	23	17	13	21	30	5	11
Anzahl Non-Responder	7	0	1	4	1	0	0	1	0	0
Anzahl Missings	4	0	0	1	0	0	0	2	0	1
Anzahl ohne NR und Missings	131	9	12	18	16	13	21	27	5	10
Anzahl weiblich	67	4	7	12	6	6	10	13	2	7
Anzahl männlich	64	5	5	6	10	7	11	14	3	3
Anzahl der Probanden mit negativer Inhibition	14	3	3	1	0	2	3	2	0	0

Tabelle 3: Probandenkollektiv der PPI 120

	Alter in Jahren									
	INSGESAMT	3	4	5	6	7	8	9	10	18+
Anzahl Probanden insgesamt	142	9	13	23	17	13	21	30	5	11
Anzahl Non-Responder	7	0	1	4	1	0	0	1	0	0
Anzahl Missings	4	0	0	1	1	0	0	1	0	1
Anzahl ohne NR und Missings	131	9	12	18	15	13	21	28	5	10
Anzahl weiblich	66	4	7	12	5	6	10	13	2	7
Anzahl männlich	65	5	5	6	10	7	11	15	3	3
Anzahl Probanden mit negativer Inhibition	16	2	4	3	1	2	3	1	0	0

3.1.2 Einfluss des Alters auf die Startle-Reflexkontrolle (PPI)

Die Ergebnisse zeigen, dass die Startle-Reflexkontrolle (PPI) sowohl für die PPI 60 als auch für die PPI 120 mit dem Alter zunimmt.

Die PPI-Werte der einzelnen Altersgruppen können den Tabellen 4 und 5, sowie den Abbildungen 6 und 7 entnommen werden. Generell nimmt der Median vom 3. bis zum 10. Lebensjahr zu. Er fällt bei den 7-Jährigen allerdings noch einmal auf 30% ab, dies entspricht eher dem Median der 5-Jährigen (25%). Danach erfolgt eine Zunahme auf Werte um 50% bei den 8- und 9-Jährigen. Die 10-Jährigen (Median=71%) zeigen eine Präpulsinhibition, die in der Nähe der Erwachsenenwerte (Median=85%) liegt.

Die Inhibition der Startle-Reaktion durch den „Präpuls-120“ zeigt einen sehr ähnlichen Verlauf. Bei den 4- und 7-Jährigen fallen die Werte des Medians der sonst kontinuierlich ansteigenden Präpulsinhibition ab, von 25% bei den 3-Jährigen auf 14% bei den 4-Jährigen und von 38% bei den 6-Jährigen auf 33% bei den 7-Jährigen. Auch für die PPI 120 gilt, dass der Median der 10-Jährigen in der Nähe der Werte der Erwachsenen liegt. Die Inhibitionswerte für beide Präpulse unterliegen innerhalb der einzelnen Altersgruppen interindividuellen Schwankungen.

Tabelle 4: Werte der PPI 60 verteilt auf die Altersgruppen (Angaben in Prozent).

Alter in Jahren									
	3	4	5	6	7	8	9	10	18+
Minimum	0	0	0	6	0	0	0	53	10
Maximum	66	63	88	86	74	75	90	83	95
Median	10	12	25	44	30	51	48	71	84
95%- Vertrauensbereich	0-18	0-16	18-40	26-54	8-57	13-63	40-61	53-83	55-92

Tabelle 5: Werte der PPI 120 verteilt auf die Altersgruppen (Angaben in Prozent).

Alter in Jahren									
	3	4	5	6	7	8	9	10	18+
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	58	19
Maximum	72	42	69	78	80	94	97	84	91
Median	25	14	22	38	33	50	61	73	79
95%- Vertrauensbereich	0-43	0-27	11-45	20-58	2-60	18-54	41-69	58-84	45-91

Der Anteil der Probanden mit einer negativen Inhibition auf beide Präpulse (60 und 120ms) ist bei den 4-Jährigen am höchsten und nimmt dann kontinuierlich ab. Bei den 10-Jährigen und Erwachsenen findet man keine Probanden mehr, die eine negative Inhibition zeigen (siehe Tabellen 2 und 3).

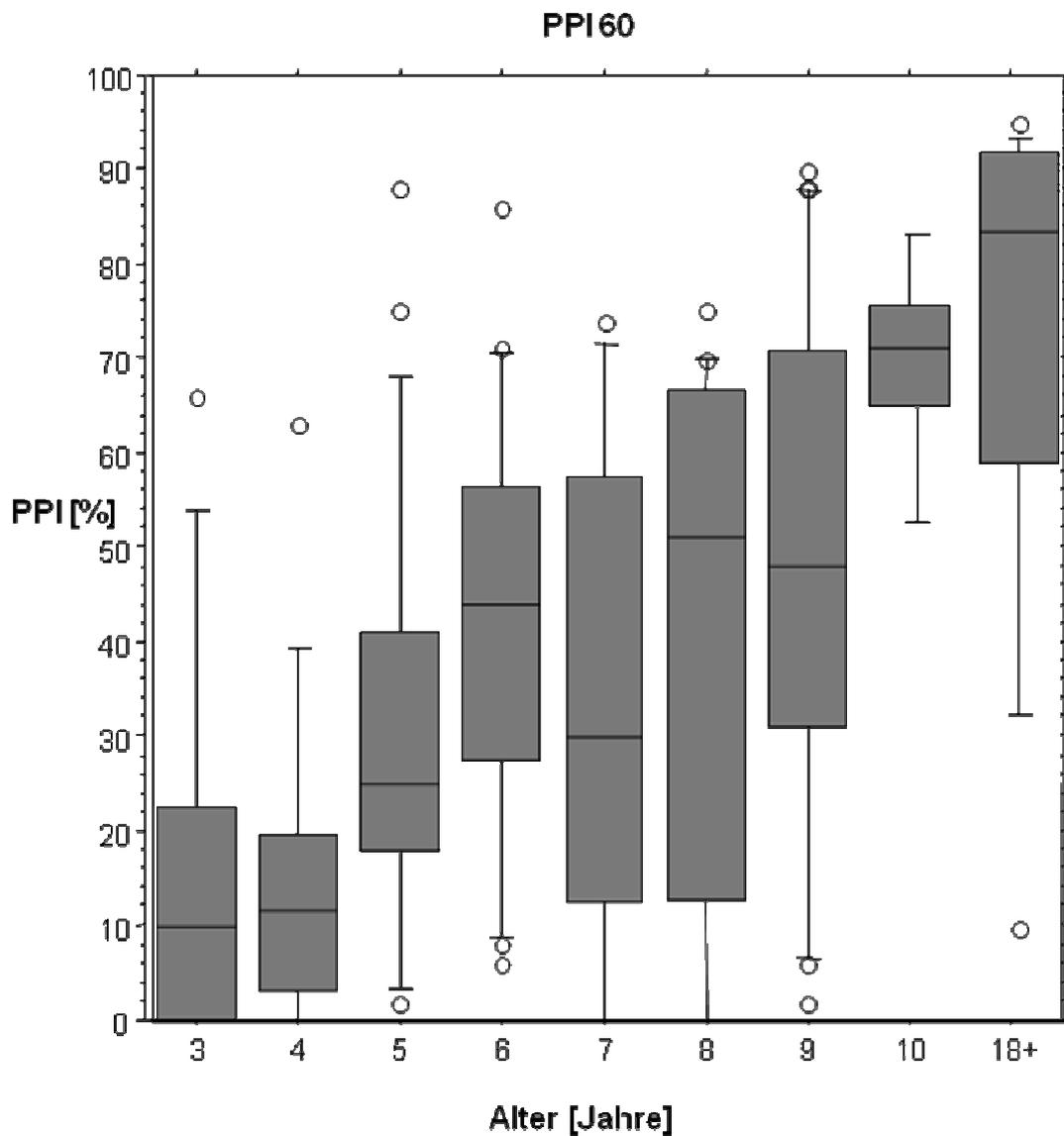


Abb. 6: Altersabhängigkeit der PPI 60.

Eine Box zeigt die PPI-Werte einer Altersgruppe. Die Queranten der „Box“ beschreiben die 25. Und 75. Perzentile, während der Querstrich in der „Box“ den Median darstellt. Die kleinen Querstriche bezeichnen die 10. und 90. Perzentile. Die Kreise stellen die PPI-Einzelwerte dar, die über der 90. und unter der 10. Perzentile liegen, sowie den Maximal- und den Minimalwert.

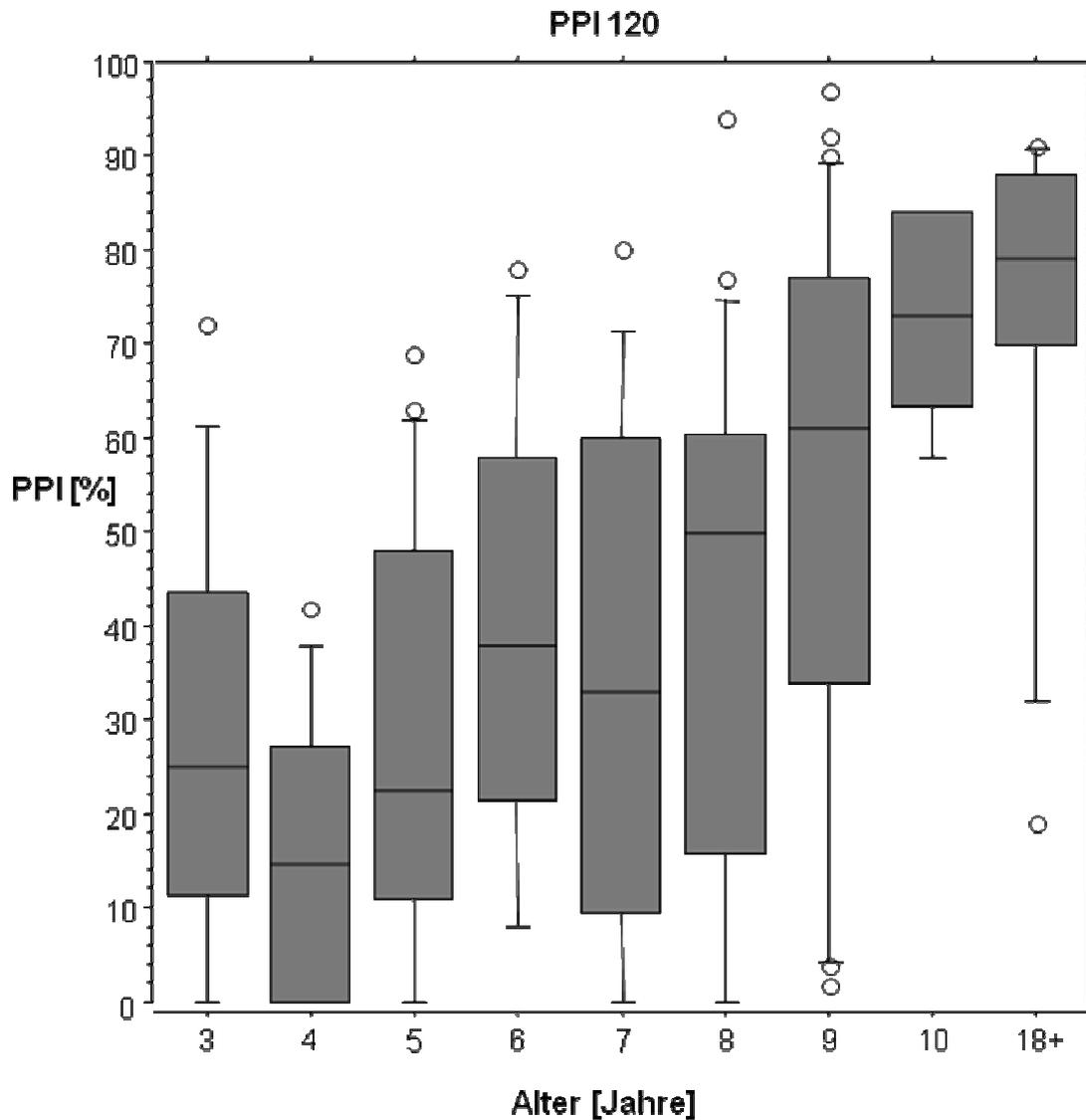


Abb. 7: Altersabhängigkeit der PPI 120.

Eine Box zeigt die PPI-Werte einer Altersgruppe. Erläuterungen zur Darstellung der Werte sind der Abbildung 6 zu entnehmen.

3.2 Die Startle-Reflexkontrolle (PPI) bei Kindern mit einer Enuresis

3.2.1 Probandenkollektiv

Im Zeitraum von Mai bis November 2008 wurden insgesamt 31 Kinder mit einer Enuresis untersucht. Ein Proband war ein „Non-Responder“ und wurde aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Daher nahmen insgesamt 30 Patienten an der Studie teil (siehe Tabelle 6 und 7). Davon zeigten 19 (fünf Mädchen und 14 Jungen) eine deutliche Drangsymptomatik und wurden aufgrund der oben genannten Kriterien (siehe Kapitel 2.5.2) in die Gruppe Enuresis vom „nicht-monosymptomatischen Typ“ (nmE) eingeordnet. Elf (zwei Mädchen und neun Jungen) der 30 Kinder wurden der Gruppe der monosymptomatischen Enuresis (mE) zugeordnet (siehe Kapitel 2.5.2). Der Altersmedian der Gruppe mit einer nmE lag bei sieben Jahren, das Altersmaximum bei 14 und das Altersminimum bei fünf Jahren. Der Altersmedian der Kinder mit einer mE war neun Jahre, das Altersmaximum lag auch bei 13 und das Altersminimum bei fünf Jahren.

Tabelle 6: Probandenkollektiv der Enuretiker für die PPI 60 nach monosymptomatischer (mE) und nicht-monosymptomatischer Enuresis (nmE) sortiert.

	nmE	mE
Anzahl Probanden insgesamt	20	11
Anzahl Non-Responder	1	0
Anzahl Missings	0	0
Anzahl ohne NR und Missings	19	11
Anzahl weiblich	5	2
Anzahl männlich	14	9
Anzahl Probanden mit negativer Inhibition	7	1
Altersmedian [Jahre]	7	9

Tabelle 7: Probandenkollektiv der Enuretiker für die PPI 120 nach monosymptomatischer (mE) und Nicht-monosymptomatischer Enuresis (nmE) sortiert.

	nmE	mE
Anzahl Probanden insgesamt	20	11
Anzahl Non-Responder	1	0
Anzahl Missings	0	0
Anzahl ohne NR und Missings	19	11
Anzahl weiblich	5	2
Anzahl männlich	14	9
Anzahl Probanden mit negativer Inhibition	2	1
Altersmedian [Jahre]	7	9

3.2.2 Startle-Reflexkontrolle (PPI) der beiden Enuretikergruppen

Der Median der Präpulsinhibition 60 (PPI 60) lag bei der Gruppe der Enuretiker vom „nicht-monosymptomatischen Typ“ (nmE) bei 10%, das 95%-Konfidenzintervall zwischen 0 und 27%. Das Maximum und das Minimum der PPI betrug 66% und 0%. Bei der Gruppe ohne eine Tagesdrangsymptomatik (mE) war der Median für die PPI 60 73%, der 95%-Vertrauensbereich des Medians lag zwischen 58 und 79%. Der Maximalwert war 89%, der Minimalwert 0%. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ($P=0,0002$).

Auch die Präpulsinhibitionswerte für die PPI 120 waren für beide Gruppen unterschiedlich. Der Median lag bei den Kindern mit einer Enuresis vom „nicht-monosymptomatischen Typ“ (nmE) bei 31%, das 95%-Konfidenzintervall des Medians zwischen 21 und 40%. Der Maximalwert betrug 80%, der Minimalwert 0%. Der Median der Kinder mit einer Enuresis vom „monosymptomatischen Typ“ (mE) lag bei 73%, der 95%-Vertrauensbereich des Medians zwischen 46 und 85%. Das Maximum betrug 90% und das Minimum 0%. Der Unterschied war ebenfalls signifikant ($P=0,003$). Die Werte der PPI 60 und der PPI 120 sind in Abbildung 8 dargestellt.

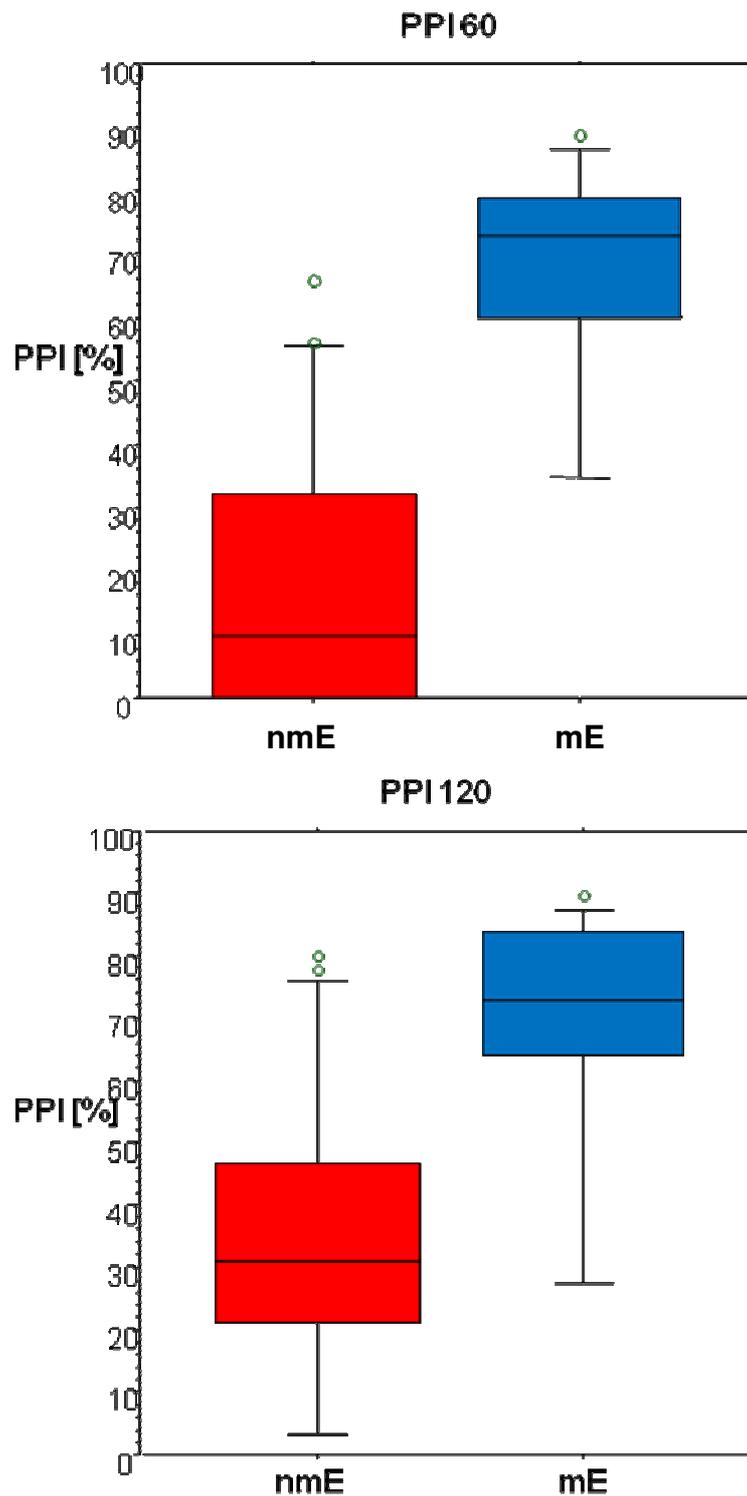


Abb. 8: PPI 60 und PPI 120 der beiden Enuretikerguppen
Die rote Box stellt die Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis (nmE) dar, die blaue Box diejenigen mit einer monosymptomatischen Enuresis (mE).

3.2.3 Startle-Reflexkontrolle (PPI) der Enuretiker im Altersvergleich

Abschließend wurden die PPI-Werte beider Enuretiker-Gruppen mit den altersentsprechenden PPI-Normalwerten verglichen. Die Enuretiker, die älter als zehn Jahre alt waren, wurden den Erwachsenenwerten zugeordnet. Die Abbildungen 9 und 10 zeigen diesen Vergleich sowohl für die PPI 60 als auch für die PPI 120. Aus der Gruppe der Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis wurden ein 5-Jähriger, vier 6-Jährige, fünf 7-Jährige, vier 8-Jährige, zwei 9-Jährige, ein 11-Jähriger und zwei 14-Jährige verglichen. Bei den Kindern mit einer monosymptomatischen Enuresis waren es zwei 5-Jährige, zwei 7-Jährige, ein 9-Jähriger, ein 10-Jähriger, ein 11-Jähriger, zwei 12-Jährige und zwei 13-Jährige, die verglichen wurden. Die Einzelwerte der Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis befanden sich mehrheitlich deutlich unterhalb des Medians der jeweiligen Altersgruppe und die Anzahl der Patienten, die keine Inhibition zeigten, war höher. Fünf (PPI 60) bzw. sechs (PPI 120) von insgesamt 19 PPI-Werten lagen über dem altersentsprechenden Median. Die Inhibitionswerte der Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis lagen für beide Präpulszeiten bis auf einen Probanden deutlich oberhalb des Altersmedians.

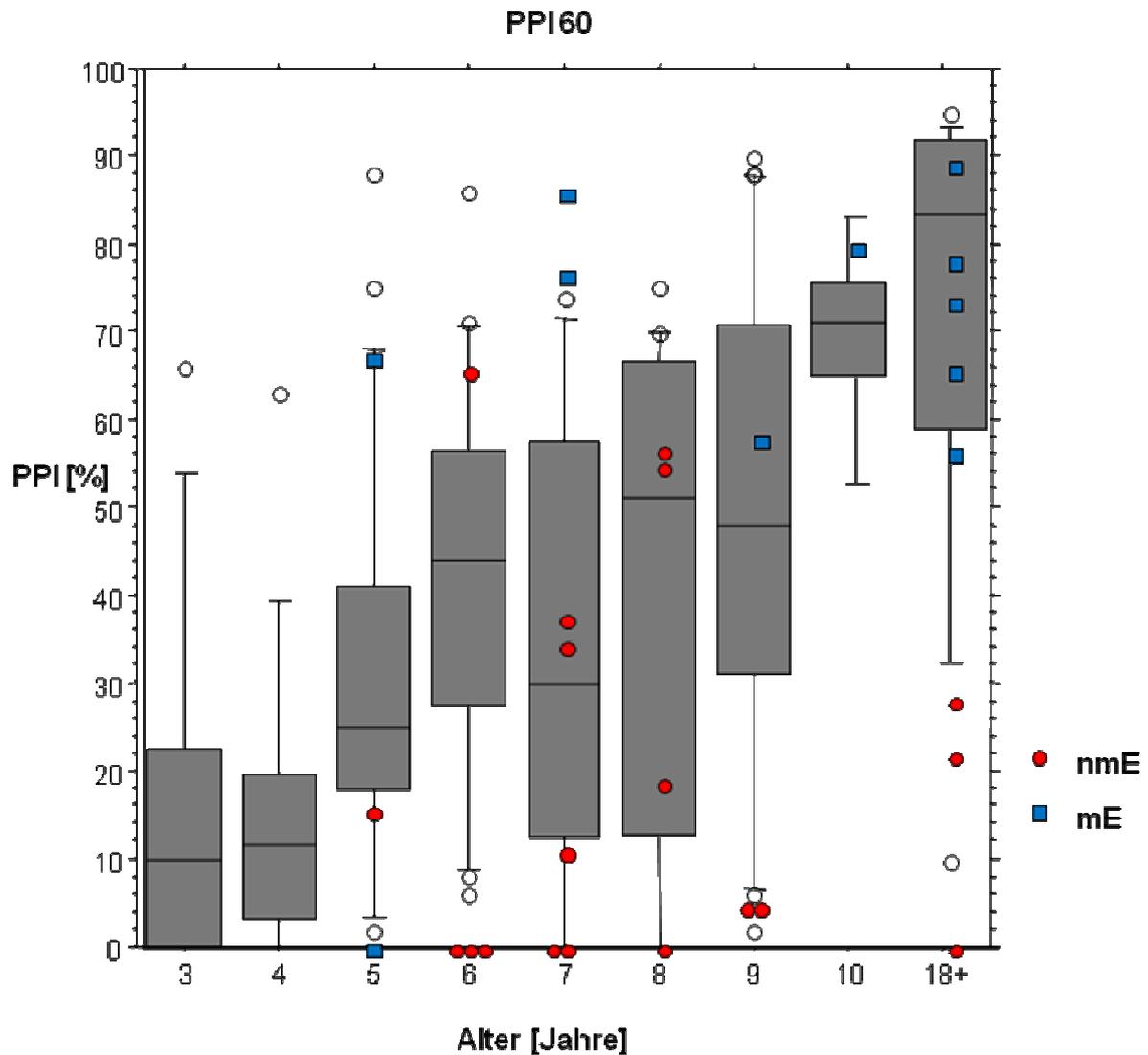


Abb. 9: Vergleich der Inhibitionswerte der Enuretiker für die PPI 60 mit den altersentsprechenden Normalwerten.

Eine Box zeigt die PPI-Werte einer Altersgruppe. Die Querkanten der „Box“ beschreiben die 25. und 75. Perzentile, der Querstrich in der „Box“ stellt den Median dar. Die kleinen Querstriche bezeichnen die 10. und 90. Perzentile. Die Kreise entsprechen den PPI-Einzelwerten, die über der 90. und unter der 10. Perzentile liegen, sowie dem Maximal- und dem Minimalwert. Die roten Kreise repräsentieren die PPI-Werte der Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis (nmE), die blauen Quadrate stellen die PPI-Werte derjenigen mit einer monosymptomatischen Enuresis (mE) dar.

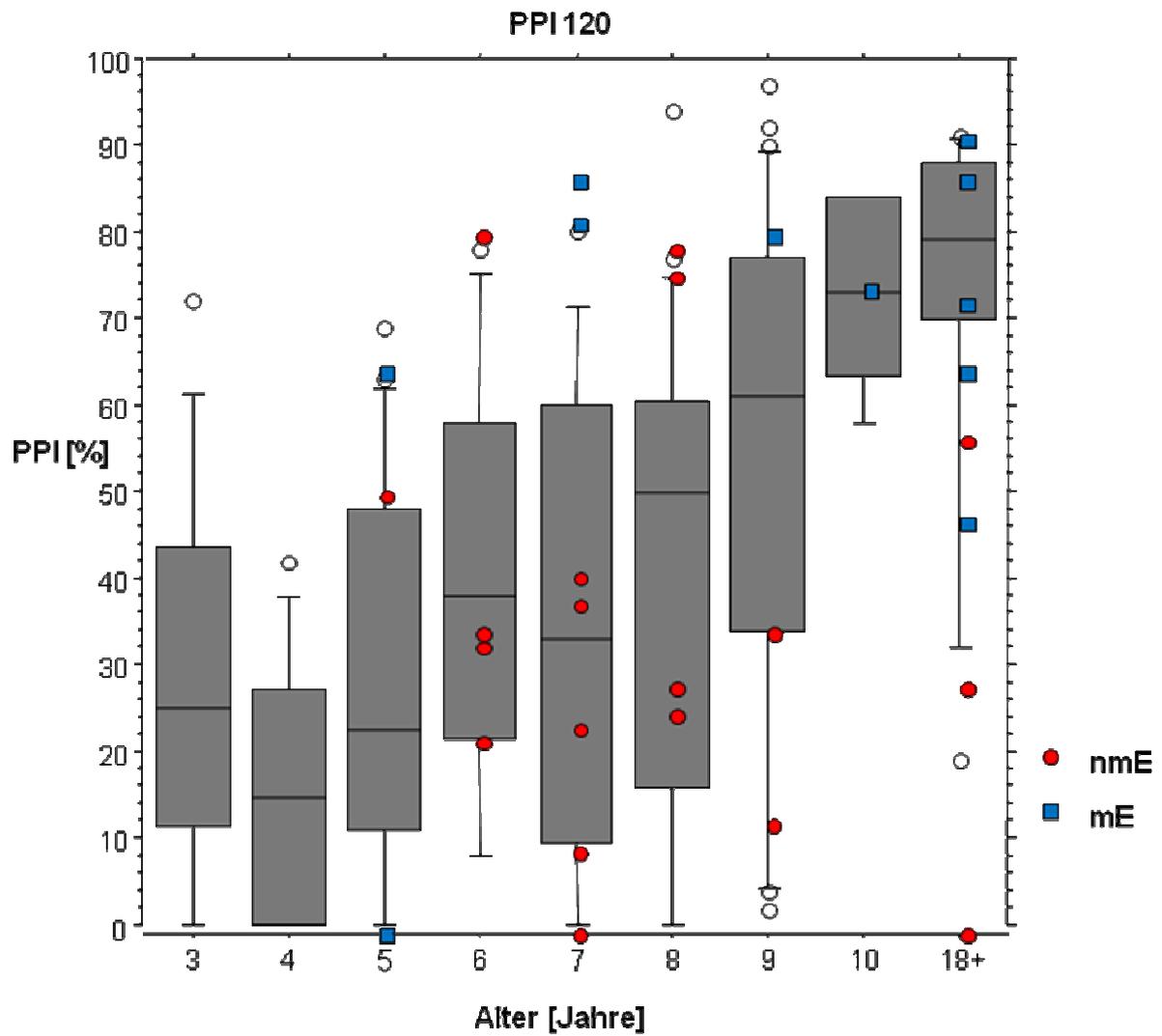


Abb. 10: Vergleich der Inhibitionswerte der Enuretiker für die PPI 120 mit den altersentsprechenden Normalwerten.

Erläuterungen zur Darstellung der Werte sind der Abbildung 9 zu entnehmen

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle (PPI) untersucht. Danach wurde die eigentliche Frage bearbeitet, ob sich Kinder mit einer Enuresis vom nicht-monosymptomatischen Typ von denen mit einer monosymptomatischen Enuresis in der Präpulsinhibition des Startle-Reflex (PPI) unterscheiden. Nach Auswertung der erhobenen Daten können folgende Aussagen getroffen werden:

1. Die Präpulsinhibition des Startle-Reflex unterliegt für beide Präpulszeiten einer altersabhängigen Zunahme.
2. Beide Enuretiker-Gruppen unterscheiden sich in der Präpulsinhibition signifikant voneinander. Die Enuretiker vom „nicht-monosymptomatischen Typ“ haben eine deutlich geringere PPI als die Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis. Dies trifft sowohl für die PPI 60 als auch für die PPI 120 zu.

Die Bedeutung dieser Ergebnisse soll im Folgenden unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur kritisch betrachtet und diskutiert werden.

4.1 Methodenkritik

Zunächst soll der Einfluss möglicher Fehlerquellen auf die Ergebnisse abgeschätzt werden.

4.1.1 Einflüsse des Versuchsaufbaus und der -durchführung

Um die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit bereits publizierten Daten zu erhöhen, wurden die Untersuchungsbedingungen in Anlehnung an die Empfehlungen mehrerer internationaler Forschergruppen ausgewählt (Blumenthal et al. 2005).

Während aller Untersuchungen wurde darauf geachtet, dass die Räumlichkeiten, sei es in der Schule, im Kindergarten oder in der Uniklinik, in ihren äußeren Rahmenbedingungen ähnlich waren. Die Räume wurden abgedunkelt und lagen so,

dass störende Geräuschquellen auf ein Minimum reduziert werden konnten. Die Lautstärke des Hintergrundrauschens (BGN) wurde so gewählt, dass sie zu einer Reizabschirmung führte, aber nicht den Inhibitionseffekt des Präpulses beeinflusste (Blumenthal et al. 2006).

Die Vorbereitung des Probanden, die Präparation der Elektroden und deren Position entsprachen den internationalen Standards (Blumenthal et al. 2005). Vor jeder Messung sollte die EMG-Grundlinie nahe Null sein. Durch die pseudorandomisierte Reihenfolge wurde gewährleistet, dass die Impulsreihenfolge für die einzelnen Probanden nicht nachvollziehbar war. Die einzelnen Stimulusarten waren über die Messdauer hinweg gleichmäßig verteilt. Die Phase der Adaptation an die Untersuchungsbedingungen entsprach mit 120 Sekunden der üblicherweise verwendeten Gewöhnungszeit. Das Interstimulus-Intervall lag im Schnitt bei 20 Sekunden. Dieses Zeitintervall wird generell empfohlen, um zu vermeiden, dass die Abschwächung der Startle-Reaktion durch refraktäre Muskelzellen (*M. orbicularis oculi*) beeinflusst werden kann. Die Lautstärke und die Dauer der Reize wurden in Anlehnung an die Untersuchungen von Ornitz et al gewählt (Ornitz et al. 1992).

4.1.2 Einflüsse der Versuchsauswertung

Die Auswertung der EMG-Messungen erfolgte nach den allgemein üblichen Kriterien für die Messung und Berechnung der Präpulsinhibition (PPI) (Blumenthal et al. 2005). Dabei ist der Umgang mit den Daten der Non-Responder und der Probanden mit einer negativen Inhibition uneinheitlich. Die Non-Responder und die Probanden, die eine negative Inhibition – also eine Mehrreaktion auf die Kombination von Präpuls- und Startle-Stimulus – zeigten, werden in der Literatur nicht immer gesondert angegeben. Beide Phänomene sind bekannt (Ornitz et al. 1986; Ornitz et al. 1991). Für das Phänomen des Non-Responders gibt es zwei verschiedene Erklärungsansätze. Blumenthal und Berg untersuchten 1986 verschiedene Stimulus-Charakteristika, die das Auslösen und das Ausmaß einer Startle-Reaktion beeinflussen. Ihre Untersuchungen zeigten, dass sich die Wahrscheinlichkeit, dass eine Startle-Reaktion nach einem Startle-Stimulus auftritt, und das Ausmaß, in welcher Stärke sie auftritt, unabhängig voneinander verhielten. Daraus folgerten sie, dass der Wahrscheinlichkeit einer Startle-Reaktion ein eigener Triggermechanismus zu Grunde liegt, der bei manchen Individuen anders oder gar nicht ausgeprägt ist

(Blumenthal and Berg 1986). Ornitz et al zeigte hingegen in Untersuchungen aus dem Jahr 2005, dass in den Fällen, in denen keine Reaktion auf den Startle-Stimulus im EMG des *M. orbicularis oculi* beobachtbar war, diese Probanden wohl aber eine Reaktion des *M. levator palpebrae* im EOG (Elektrookulogramm) zeigten. Er nahm daher an, dass ein Startle-Stimulus immer zu einer Reaktion führt, die aber in manchen Fällen unterhalb der Messschwelle des EMGs liegt (Waters and Ornitz 2005) bzw. hier ein unabhängiger Innervationsmechanismus für beide Muskeln vorliegt. Bei den Probanden mit einer negativen Inhibition ist man sich hingegen einig, dass in diesem Fall keine Inhibition vorliegt, sondern eine Verstärkung der Reaktion durch die kurze Abfolge zweier akustischer Reize hintereinander auftritt. In den hier vorliegenden Untersuchungen wurden die PPI-Werte mit einem negativen Vorzeichen gleich Null gesetzt. Der Anteil an Non-Respondern betrug bei den gesunden Probanden 4,9% und bei den Enuretikern 3,2%. Der Anteil an Probanden mit negativer Inhibition war bei den Gesunden 9,8% bzw. 11,2% (PPI 60/ PPI 120), bei den monosymptomatischen Enuretikern 9% (PPI 60 und PPI 120) und bei den nicht-monosymptomatischen Enuretikern 35 bzw. 10% (PPI 60/PPI 120). Es fehlen allerdings Vergleichswerte, da beide Phänomene in den Untersuchungen zur Startle-Reflexreife von Ornitz nicht einzeln aufgeführt wurden. Dies lässt an der Genauigkeit der Datendokumentation dieser Untersuchungen zweifeln.

Die Einteilung der Enuretiker in die beiden unterschiedlichen Gruppen erfolgte zeitlich unabhängig von der Berechnung der PPI. Zusätzlich wurden beide Vorgänge von zwei unterschiedlichen Personen durchgeführt. Die Verblindung wurde erst nach Abschluss der Datenerhebung und der Berechnungen aufgehoben.

In 2,8% der Fälle mussten die Messungen wegen Artefakten verworfen werden (siehe Kapitel 2.4.1). Der Anteil an Fehlmessungen liegt in Untersuchungen, die sowohl mit Kindern als auch mit kooperativen Erwachsenen durchgeführt wurden, zwischen 4-8% (Silverstein et al. 1981; Ornitz et al. 1992; Bohlin et al. 1981). Ein deutlich geringerer Anteil an Fehlmessungen spricht für die Durchführung der Methode in der vorliegenden Arbeit.

4.1.3 Beurteilung des Probandenkollektivs für die Untersuchung der Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle (PPI)

Zur Darstellung der Reifung der Präpulsinhibition sollte eine repräsentative Stichprobe gesunder Kinder untersucht werden. Bei den Kindergärten und Grundschulen, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben, wurde keine Vorauswahl getroffen. Die teilnehmenden Einrichtungen wiesen keine besondere Fach- oder Förderungsrichtung auf und der Migrantenanteil war nicht größer oder kleiner als an anderen Kieler Schulen.

Die teilnehmenden Kinder wurden über Erkrankungen und Medikamenteneinnahme nach Organsystemen geordnet befragt, die bekanntermaßen einen Einfluss auf die PPI haben (Epilepsie, Enuresis, Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADS) und zentralnervös wirksame Medikamente). Es ist aber nicht auszuschließen, dass unter den untersuchten Kindern in der jeweiligen Altersgruppe ein zu erwartender Anteil von Enuretikern war, der die PPI-Werte verschlechtert haben könnte. Da aber trotzdem Unterschiede im Altersvergleich zwischen den Gesunden und den Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis gefunden wurden, ist nicht anzunehmen, dass die Anzahl hoch ist.

4.1.4 Beurteilung des Probandenkollektivs der Enuretiker

In diese Studie wurden nur Kinder mit einer Enuresis aufgenommen (siehe Kapitel 2.5.2). Die Untersuchung der PPI fand vor Therapiebeginn statt, so dass ein Einfluss von Medikamenten wie beispielsweise dDAVP auf die Höhe der PPI ausgeschlossen werden konnte. Der FBB-HKS-Fragebogen diente dazu, das Vorliegen einer Aufmerksamkeits-Defizit-Störung aufzudecken. Da diese Störung oft selbst einen Einfluss auf die Höhe der PPI hat (Braff et al. 2001), sollte der Fragebogen eine Änderung der Effekte auf die PPI durch eine zusätzliche ADH-Symptomatik ausschließen.

Die Charakterisierung der beiden Patientenkollektive nach klinischen und anamnestischen Daten barg einige Unsicherheiten. Die Schwierigkeiten bestanden vor allem darin, dass die abgefragten Beurteilungskriterien über das Vorliegen einer Drangsymptomatik subjektive Kriterien waren. Es ist oft nicht sicher zu trennen, ob

das Kind habituell bedingt häufig zur Toilette geht oder ob tatsächlich eine Drangsymptomatik vorliegt. Dennoch wurde so gut als möglich versucht, anhand des Enuresis-Fragebogens mit der Abfrage konkreter Situationen (siehe Kapitel 2.5.2) eine eventuell vorliegende Drangsymptomatik zu eruieren. Das aktuell geführte Miktionsprotokoll diente der Objektivierung der anamnestischen Daten (siehe Kapitel 2.5.2). Durch die Befragung der Eltern über die Schlaftiefe, die Erweckbarkeit ihrer Kinder sowie das Vorhandensein von Schlafwandeln und Träumen über das Einnässen konnten die Kinder mit einem tiefen Schlaf und häufigen Schlafwandel-Episoden der Gruppe mit einer monosymptomatischen Enuresis zugeordnet werden.

4.1.5 Einfluss der Habituation

Da der Startle-Reflex bei wiederholter Reizdarbietung dem Phänomen der Habituation unterliegt, nimmt die Höhe der PPI mit geringerer Reaktionsantwort des Startle-Reflex ab. Untersuchungen von Blumenthal et al haben gezeigt, dass die Reaktion nach drei bis fünf Impulsen auf ein weitgehend konstantes Startle-Niveau absinkt (Blumenthal 1997). Eigene Untersuchungen zur Problematik der Habituation konnten dies bestätigen. Die drei Startle-Stimuli zu Beginn der Messung dienten daher dazu, ein annähernd konstantes Startle-Niveau für die Berechnung der PPI zu gewährleisten und den Einfluss der Habituation auf die Höhe der PPI zu minimieren.

4.1.6 Intraindividuelle Zuverlässigkeit

Die zuverlässigste Komponente des Startle-Reflex ist das Blinzeln (Landis 1939; Graham 1975). Flaten hat gezeigt, dass die PPI-Werte bei einem Probanden nach zwei-wöchiger Pause wiederholt gemessen werden konnten (Flaten 2002). Eigene Untersuchungen zu der Frage der Reproduzierbarkeit gemessener PPI-Werte zeigten, dass die PPI-Werte eines Individuums bei 20-maliger Messung zur selben Tageszeit mit einer geringen Schwankungsbreite wiederholt messbar waren. Durch die so überprüfte Zuverlässigkeit der Methode konnte die einmalige Messung der Probanden für die Datenerhebung gerechtfertigt werden.

4.1.7 Einflüsse auf die Präpulsinhibition (PPI)

Die Präpulsinhibition (PPI) des Startle-Reflex unterliegt zahlreichen bekannten Einflüssen, auf die an dieser Stelle näher eingegangen werden soll.

1. Untersuchungen von Bradley et al. über den Einfluss von Emotionen auf die PPI zeigten, dass die Startle-Reaktion beispielsweise durch eine unangenehme Untersuchungssituation verstärkt wird (Bradley et al. 1993). Den Kindern wurde der Ablauf der Untersuchung in Anwesenheit der Eltern genau erklärt und sie hatten die Möglichkeit, sich mit der Umgebung vertraut zu machen und Fragen zu stellen. Und es sind emotional „neutrale“ Flimsequenzen gewählt worden, die ohne Ton abgespielt wurden, um den Einfluss der Emotionen auf die Startle-Reaktion zu minimieren. Wenn es für das Wohlbefinden und die Teilnahmebereitschaft des Kindes wichtig war, konnte ein Elternteil während der Untersuchung im Raum bleiben. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich die Beteiligten ruhig verhielten und während der Messung keinen Kontakt zu dem Kind aufnahmen.
2. Ashare et al zeigten, dass Probanden eine höhere PPI in jenen Versuchsreihen hatten, in denen die Impulse an eine Aufgabe mit Aussicht auf eine Belohnung gekoppelt waren (Ashare et al. 2007). Um diesen Einfluss auszuschließen, wurde den Kindern vor der Messung keine Belohnung zugesagt. Die Kinder erhielten ohne besondere Ankündigung vor der Untersuchung ein kleines Anerkennungsgeschenk für die Teilnahme.
3. Die PPI des Startle-Reflex ist auch durch eine gerichtete Aufmerksamkeit beeinflussbar. Untersuchungen haben gezeigt, dass die PPI höher war, wenn die Probanden aufgefordert wurden, auf die Präpulse zu achten (Acocella and Blumenthal 1990). Dieser Einfluss der gerichteten Aufmerksamkeit gilt für Präpulse ab 50ms. Die gleiche Erhöhung der PPI tritt auf, wenn die Impulse mit Präpulsen an eine Aufgabe gekoppelt wurden (Filion and Poje 2003; Thorne et al. 2005). Um den Einfluss der Aufmerksamkeit auf die Höhe der PPI zu vermeiden, wurde den Probanden in der hier vorliegenden Untersuchung mitgeteilt, dass sie sich nur den Film anzusehen bräuchten, dabei über die Kopfhörer immer wieder Geräusche zu hören seien und keine besonderen Aufgaben zu lösen wären.

Durch die beschriebene Messanordnung und das genannte Vorgehen wurde versucht, die bekannten Effekte auf die Präpulsinhibition (PPI) soweit wie möglich zu minimieren.

4.1.8 Beurteilung der Statistik

Da nicht von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden konnte, wurde für den Vergleich der Enuretikergruppen der U-Test von Wilcoxon-Mann-und-Whitney verwandt.

Nach Prüfung des Studienaufbaus, der Datenerhebung und -analyse und der Probandenkollektive scheint die Annahme berechtigt, dass systematische Fehler keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt haben.

4.2 Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse

4.2.1 Reifung der Startle-Reflexkontrolle (PPI)

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass die Startle-Reflexkontrolle (PPI) im Alter von drei bis zehn Jahren stetig zunimmt. Sie reift im Kindesalter bis zum Alter von zehn Jahren und zunehmend. Diese Entwicklung gilt für beide Präpuls-Intervallzeiten von 60 und 120ms.

Diese Abhängigkeit ist nicht unbekannt. So beschrieben Ornitz et al 1986 in seinen Untersuchungen bei Jungen und 1991 bei Mädchen zwischen drei und acht Jahren einen ähnlichen Einfluss des Alters auf die Startle-Reflexkontrolle (Ornitz et al. 1986; Ornitz et al. 1991). Untersuchungen von Hoffmann, Graham und Marsh mit Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern zeigten, dass die Inhibition des Startle-Reflex bereits bei Neugeborenen vorhanden ist und bis zum Kleinkindalter zunimmt (Hoffman et al. 1987; Balaban et al. 1989; Anthony and Graham 1983; Marsh et al. 1978). Doch die bisherigen Daten sind sehr bruchstückhaft. Bei Ornitz betrug die Probandenzahl 45 bei den Jungen und 33 bei den untersuchten Mädchen. Darüberhinaus wurden diese Kinder zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht, nämlich um fünf Jahre versetzt. Und auch die anderen Daten sind nur an einzelnen

Altersgruppen erhoben worden mit einer Probandenanzahl von maximal 32. Eine breite Querschnittsstudie über die Startle-Reflexkontrolle und ihre altersabhängige Entwicklung fehlt bisher.

Die vorliegende Arbeit ist die erste systematische Untersuchung der Präpulsinhibition des Startle-Reflex im Alter zwischen drei und zehn Jahren. Neu ist auch, dass die Zunahme der Startle-Reflexkontrolle nicht im Alter von acht Jahren aufhört, wie es Ornitz aufgrund seiner Untersuchungen von 1986 und 1991 annahm (Ornitz et al. 1986; Ornitz et al. 1991). Denn zwischen den Werten im achten und zehnten Lebensjahr gibt es einen deutlichen Unterschied. Erst die Werte der Zehnjährigen haben sich an die Erwachsenenwerte angenähert. Die Ergebnisse zeigen auch, dass der Einfluss des Alters für beide Präpulszeiten vergleichbar deutlich ist, so dass für zukünftige Fragestellungen die Untersuchung einer Zeit ausreicht. Die Abnahme der Inhibition bei den Vierjährigen bei der PPI 120 ist vergleichbar mit der, die in den publizierten Daten von Ornitz beschrieben wurde. Zusätzlich ist eine Abnahme der PPI 60 und 120 bei den Siebenjährigen zu beobachten. Eine Interpretation der zunehmenden Reifung und der beobachteten Abnahmen im Zusammenhang mit anderen Merkmalen der Hirnentwicklung wie der genannte Autor sie diskutiert hat, erscheint selbst bei einer Probandenanzahl von insgesamt 131 nicht angebracht. Ornitz beschreibt in seinen Untersuchungen, dass die achtjährigen Mädchen eine geringere Präpulsinhibition als die gleichaltrigen Jungen hatten (Ornitz et al. 1991). In der vorliegenden Untersuchung konnte dieser Geschlechterunterschied nicht gefunden werden.

Die Untersuchung des genauen Verlaufs der Präpulsinhibition ist von großer praktischer Bedeutung, weil sie erstmalig eine altersabhängige Einordnung von bereits erhobenen PPI-Werten ermöglicht. Dabei muss jedoch einschränkend betont werden, dass es dazu wichtig ist, die Messungen immer auf die gleiche Art und Weise durchzuführen.

4.2.2 Die Bedeutung der reduzierten Startle-Reflexkontrolle (PPI) bei Kindern mit nicht-monosymptomatischer Enuresis

Der Vergleich der Präpulsinhibition (PPI) von Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis, also jenen, die tags und nachts einnässen, mit denen, die eine monosymptomatische Enuresis haben und nur nachts einnässen, zeigt, dass erstere eine geringere Startle-Reflexkontrolle (PPI) haben und auch im Altersvergleich eine niedrigere PPI aufweisen.

Diese Ergebnisse werfen ein völlig neues Licht auf die Einteilung der Enuresis. Sie bestätigen die Beobachtung der reduzierten PPI bei Enuretikern, wie sie Ornitz et al 1992 in seinen Untersuchungen entdeckte und wie sie auch danach reproduziert wurde (Baeyens et al. 2007a; Freitag et al. 2006). Darüberhinaus zeigen sie aber, dass die bisherige Trennung des Einnässens am Tage von dem in der Nacht nicht sinnvoll ist.

Das bei den nicht-monosymptomatischen Enuretikern gefundene PPI-Defizit, bestärkt die von Ornitz 1999 postulierte Hypothese, dass bei diesem Teil der Enuretiker der Blasenreflex im Schlaf ungenügend unterdrückt wird und eine gefüllte Blase bei reduzierten zentralen Inhibitionsmechanismen automatisch zur Miktion führt (Ornitz et al. 1999). Bisher war nicht klar, warum die Kinder durch eine volle Blase in der Nacht nicht aufwachen. Die angenommene nächtliche Polyurie kann dieses Phänomen nämlich nicht erklären. Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Information über die volle Blase nicht das Bewusstsein erreicht, da die Verarbeitung der Information bei diesen Kindern schlechter ist. Durch die abgeschwächte Reizverarbeitung bzw. schlechtere Reizdiskrimination, die bei einer reduzierten PPI angenommen wird, ist aber auch die Einnässproblematik am Tage plausibel. Es erklärt auch, warum die Kinder häufig angeben, dass sie ihren Harndrang nicht bemerken: In der Fülle der einströmenden Informationen geht die Information über den Harndrang verloren, da die Reize nicht nach ihrer Wichtigkeit geordnet werden. Die Information über die volle Blase erreicht erst dann die notwendige Beachtung, wenn der Drang sehr stark zunimmt oder es schon zu spät ist und die nasse Hose auf das Problem aufmerksam macht.

Der in dieser Arbeit gefundene Unterschied in der PPI innerhalb der Enuretiker lässt neue und weiter führende Überlegungen über die Pathophysiologie und die Therapiestrategien zu. Denn dadurch, dass die Kinder mit einer zusätzlichen Einnässproblematik am Tage diejenigen sind, die sich durch eine reduzierte zentrale Reflexkontrolle auszeichnen, legen die Ergebnisse die Vermutung nahe, dass hier nicht zwei verschiedene Störungen vorliegen, sondern, dass das Einnässen sowohl zur Tages- als auch zur Nachtzeit auf eine reduzierte Reflexkontrolle bzw. Informationsverarbeitung zurückzuführen ist. Die Daten legen nahe, die klassische Einteilung der Enuretiker in eine Enuresis diurna und nocturna, wie man sie in pädiatrischen Standardwerken (Nelson 2000; Keller 1991) findet, aufzugeben. Es wird vielmehr die klinische Einteilung in eine nicht-monosymptomatische und monosymptomatische Enuresis bestätigt.

Diese Hypothese wird dadurch bestärkt, dass sich der Unterschied zwischen beiden Kollektiven auch im Vergleich mit den altersentsprechenden Normwerten wiederfindet. Die nicht-monosymptomatischen Kinder liegen mehrheitlich unter dem Altersgruppenmedian, während die monosymptomatischen Kinder darüber liegen. Das zeigt, dass der Unterschied nicht durch den vorhandenen Altersunterschied zu erklären ist, sondern es sich um zwei unterschiedliche Kollektive handelt. Darüberhinaus lässt diese Beobachtung vermuten, dass es besonders die Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis sind, die von dem Älterwerden profitieren. Denn die Reifung der Reflexkontroll-Mechanismen wird mit zunehmendem Alter dazu führen, dass das Einnässen sistiert. Damit wäre die Startle-Reflexkontrolle stellvertretend für die zentrale Blasenreflexkontrolle das Korrelat, welches sich mit zunehmendem Alter verbessert und so die kontinuierliche Abnahme des Anteils der Enuretiker über das Alter erklären würde. Unter den Kindern im Alter von fünf Jahren findet man noch 10% Enuretiker, im Alter von zehn Jahren sind es noch 5% (Petermann 2000). Diese Annahme wird durch Untersuchungen von Baeyens et al in Frage gestellt, da in dieser Untersuchung in einer 2-Jahres-Verlaufsstudie mit Enuretikern kein Zusammenhang zwischen einer gesteigerten Reflexkontrolle und dem Sistieren des Einnässens gezeigt werden konnte (Baeyens et al. 2007a). Die in der genannten Untersuchung erhobenen Werte konnten nicht mit altersentsprechenden Normwerten verglichen werden. Damit bleibt unklar, auf welchem Niveau sich die PPI-Werte vor und nach den zwei Jahren

befanden und zu welchem der beiden hier genannten Kollektive die untersuchten Kinder gehörten. Die Tatsache, dass die bettnässenden Kinder mit einer guten Reflexkontrolle im Durchschnitt älter sind als diejenigen mit einer schlechten Kontrolle, deutet darauf hin, dass diese Kinder nicht oder später „reifen“ und die Ursache für das Einnässen eine andere sein wird.

Die üblichen Therapiestrategien zur Behandlung der Enuresis sind zwar erfolgreich, jedoch nicht immer, zudem müssen häufig unterschiedliche Methoden verwendet werden, um die richtige Therapie herauszufinden. Die angenommene Detrusor-Überaktivität am Tage wird in der Regel bei der Diagnosestellung einer Enuresis nicht überprüft. Die Hypothese über den Wirk- und Pathomechanismus wird oft allein durch den Therapieerfolg aufrechtgehalten (Lee et al. 2005). Aus der Beobachtung, dass bei den untersuchten Kindern mit einer monosymptomatischen Enuresis ein Spasmolytikum statt dDAVP die nächtliche Einnässfrequenz besserte, nahmen Neveus et al. an, dass eine nächtliche Detrusoraktivität vorliegt, ohne diese zu überprüfen (Neveus et al. 1999). Dennoch ist anzuzweifeln, dass der Therapieerfolg am Tage und in der Nacht bei den Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis mit der Gabe eines Spasmolytikums allein auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass dadurch eine vermutete Detrusor-Überaktivität unterbunden wird. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist eher davon auszugehen, dass durch die Vergrößerung der Blasenkapazität das Defizit in der sensorischen Informationsverarbeitung überbrückt wird. Das erhöhte Fassungsvermögen der Blase führt dazu, dass die Kinder seltener einen Harndrang verspüren. Es ist nicht völlig auszuschließen, dass die Beta-2-Mimetika zusätzlich einen zentralen Effekt haben, dieses müsste in einer zukünftigen Studie jedoch erst geprüft werden. Die Anwendung des bewährten Therapieprinzips der Klingelhose (Hjalmas 2004) wäre bei den Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis zu überlegen. Denn vor dem Hintergrund der vorliegenden Befunde erscheint es sinnvoll, die Anwendung der Alarmtherapie auf den Tag auszuweiten. Die Kinder würden durch die Koppelung des Harndrangs bzw. des ersten Tropfen Urins mit einem starken Reiz im Sinne einer Konditionierung lernen, welchem Reiz sie die meiste Beachtung schenken müssen. Ein Sensor mit einem Vibrationsalarm wäre ein Reiz, der ausreichend Beachtung fordert und gleichzeitig den Tagesablauf nicht beeinträchtigt.

Die Tatsache, dass diese Kinder wie im Miktionsprotokoll gezeigt, häufig kleine Urinportionen entleeren, könnte ein Ausdruck einer funktionell reduzierten Blasenkapazität sein, die durch eine überschießende Blasenaktivität verursacht sein könnte. Dennoch zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass dies eher als Zeichen einer zentralen Enthemmung zu verstehen ist: Die Blase entleert sich unwillkürlich ab einem bestimmten Volumen. Also bessern die Spasmolytika zwar das Symptom nicht aber die Ursache des Einnässens, die reduzierte zentrale Reflexkontrolle. Andere Therapiestrategien werden durch die alleinige Betrachtung der Ursache der Enuresis auf Blasenebene nicht bedacht. Aufbauend auf den Ergebnissen der hiesigen Forschergruppe, die eine Verbesserung der PPI unter dDAVP-Therapie bei Enuretikern zeigten (Schulz-Juergensen et al. 2007), scheint es so zu sein, dass besonders die Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis jene sind, die von einer dDAVP-Therapie profitieren. Eine weitere Untersuchung zeigte zusätzlich, dass dDAVP die zentrale Informationsverarbeitung verbessert (Muller et al. 2001). Daher ließe sich mit einer dDAVP-Therapie am Tage und in der Nacht auf diesem Weg das Defizit in der Reflexkontrolle und der Informationsverarbeitung verbessern, das zum Einnässen am Tage und in der Nacht führt. Der Einfluss des ADH-Analogons (dDAVP) auf den Wasserhaushalt verbietet allerdings den Einsatz am Tage.

Das Defizit in der Reizverarbeitung, das bei den Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis gefunden wurde, könnte auch erklären, weshalb die Enuresis gehäuft mit dem Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADS) zusammen auftritt (Baeyens et al. 2007b; Ornitz et al. 1992). Das ADS ist ein Symptomenkomplex, der mit einer vermehrten Impulsivität und Aggressivität einher geht und auch Defizite in der Reizdiskrimination aufweist. Die Kinder sind leicht ablenkbar und haben eine kurze Aufmerksamkeitsspanne. Vorangegangene Untersuchungen stellten bei diesen Kindern ein Defizit in der PPI fest (Braff et al. 2001). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die reduzierte Reizdiskrimination beiden Entitäten gemein ist. Beim Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom scheint das Diskriminationsdefizit aber noch ausgeprägter zu sein als bei den Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis.

Bei Betrachtung der Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis fällt auf, dass die Eltern über einen besonderen Schlaf dieser Kinder mit häufigen Schlafwandelerepisoden berichten. Tagsüber haben diese Patienten aber nie Probleme. Dies deutet daraufhin, dass die Genese dieser Enuresis mit dem Schlaf zusammenhängt. Bereits Trousseau stellte in einer seiner Vorlesungen am Hotel de Dieu in Paris eine junge Frau vor, die so tief schlief, dass sie das Einnässen nicht bemerkte. Er ordnete daher das Erscheinungsbild der Enuresis unter die Parasomnien ein (Trousseau 1870). In bisherigen Untersuchungen bezüglich des Schlafes mit und ohne Zystometrien (Neveus et al. 2002; Norgaard 1989) bei Kindern mit einer Enuresis nocturna wurden teilweise erhöhte Arouschwellen gefunden, aber Auffälligkeiten der Schlafarchitektur konnten nicht gezeigt werden und auch die nächtliche Detrusor-Aktivität unterlag stark interindividuellen Schwankungen (Watanabe 1995).

Allerdings ist unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Ergebnisse zu überlegen, ob die bisher bezüglich ihres Schlafverhaltens untersuchten Enuretiker nach den richtigen Kriterien ausgewählt wurden. Oder ob nicht eher die widersprüchlichen Ergebnisse darauf zurückzuführen sind, dass sich die hier herausgearbeiteten Kollektive in den bisherigen Untersuchungen vermischt haben und deshalb auch keine einheitlichen Ergebnisse gefunden werden konnten. Bei der Untersuchung des Schlafverhaltens von Enuretikern sollte nach den vorliegenden Erkenntnissen zunächst die Startle-Reflexkontrolle gemessen werden, um ein geeigneteres Patientenkollektiv zusammen zu stellen. Die Kinder mit einer guten PPI wären jene, bei denen ein auffälliger Schlaf zu vermuten wäre und deren Schlafarchitektur untersucht werden sollte.

Die überwiegend mäßigen Therapieerfolge mit dDAVP in der Vergangenheit bei den Kindern mit einer monosymptomatischen Enuresis sind am ehesten auf den antidiuretischen Effekt des Medikaments zurückzuführen. Bei einem anderen Teil dieser Kinder mit einer guten Reflexkontrolle könnte es sich um die in der Literatur beschriebenen Fälle einer therapierefraktären Enuresis handeln (Neveus 2008). Therapierefraktär bedeutet in diesem Zusammenhang weder eine ausreichende Abnahme der Einnässfrequenz unter dDAVP-Therapie noch unter einer Alarmtherapie oder der Kombination von beidem (Neveus 2008). Untersuchungen

zur therapierefraktären Enuresis nocturna haben gezeigt, dass die Einnässfrequenz dieser Kinder durch die Gabe eines Antidepressivums (Imipramin) signifikant reduziert werden konnte (Neveus and Tullus 2008). Die hier vorliegenden Ergebnisse zur zentralen Reflexkontrolle könnten daher für die Therapiestrategieplanung bedeuten, dass man bei den Enuretikern mit einer guten Inhibition nicht erst den Umweg über erfolglose Therapieversuche machen müsste, sondern vielmehr von Beginn an ein Antidepressivum einsetzen könnte.

Bezieht man die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auf den in der Einleitung vorgestellten Fall des Thomas Bernhard, würde man nun nicht mehr von zwei verschiedenen Störungen sprechen, die für sein Einnässen am Tage und in der Nacht verantwortlich sind. Denn die Beschreibung seiner Problematik am Tage und in der Nacht ordnet ihn eindeutig den Patienten mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis zu, bei denen eine reduzierte zentrale Reflexkontrolle für die Enuresis am Tage und in der Nacht verantwortlich ist. Man müsste bei ihm, genauso wenig wie bei allen anderen Kindern mit einer Enuresis, nicht zwingend die Startle-Reflexkontrolle messen, um über die Einordnung und Therapiestrategie zu entscheiden. Denn die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass die anamnestischen und klinischen Daten für die richtige Zuordnung der Kinder zu einer der beiden Gruppen völlig ausreichen. Und neben den neuen Erkenntnissen über die Entstehung der Enuresis erlauben neue Therapiestrategien, die Kinder besser zu behandeln. Für das Kind Thomas Bernhard wäre eine Alarmtherapie mit Vibrationsalarm und dDAVP zur Nacht am besten geeignet gewesen.

5 Zusammenfassung

Die Enuresis ist ein häufiges Problem im Kindesalter, ungefähr 10% aller 5-6-Jährigen sind davon betroffen. Das Problem des Bettnässens kann die weitere Entwicklung der Kinder beeinträchtigen, deshalb ist ein therapeutisches Eingreifen ab dem sechsten Lebensjahr empfohlen. Klinisch unterscheidet man die Kinder, die nur nachts einnässen und unter einer monosymptomatischen Enuresis leiden, von denen, die zusätzlich am Tage über eine Einnässproblematik berichten und eine nicht-monosymptomatische Enuresis haben. Die Therapieempfehlungen hingegen unterscheiden genau zwischen dem Einnässen am Tage und dem Bettnässen in der Nacht. Diese strikte Trennung geht davon aus, dass beiden Entitäten jeweils eine grundsätzlich verschiedene Pathophysiologie zu Grunde liegt. Für das Auftreten der Enuresis nocturna werden verschiedene Faktoren diskutiert, als Ursache der Enuresis diurna wird eine reduzierte Blasenkapazität und ein instabiler Detrusor vesicae angesehen. Dagegen ist die Hypothese über die reduzierte zentrale Reflexkontrolle, die bei Enuretikern im Schlaf zum Einnässen führen soll, bisher in den Diskussionen weitgehend unbeachtet geblieben. Ornitz stellte diese Hypothese 1999 auf, da seine Untersuchungen eine reduzierte zentrale Reflexkontrolle bei Enuretikern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zeigten. Jüngste Untersuchungen demonstrierten, dass das ADH-Analogon dDAVP, nicht wie bisher angenommen renal, sondern über eine Zunahme der zentralen Blasenreflexkontrolle die Einnässfrequenz reduziert. Daher stellt sich nun die Frage, ob die beiden klinisch sehr gut unterscheidbaren Kollektive der Enuretiker durch einen Unterschied in der zentralen Reflexkontrolle zu trennen sind. Die vorliegende Arbeit untersucht deshalb, ob sich die Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis von denen mit einer nicht-monosymptomatischen in der zentralen Reflexkontrolle unterscheiden. Zur Untersuchung der zentralen Reflexkontrolle dient die Startle-Reflexkontrolle. Durch die anatomische Nähe des Startle-Reflexzentrums zum Miktionszentrum im Hirnstamm ist die Startle-Reflexkontrolle ein gut untersuchter Parameter, der stellvertretend für Mechanismen der zentralen Reflexkontrolle steht. Er unterliegt vielen bekannten Einflüssen: Bei Kindern spielt vor allem das Alter einen entscheidenden Einfluss auf die Güte der Kontrolle. Deshalb soll in einer parallelen Untersuchung die Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle untersucht werden.

Die Messung der akustisch ausgelösten Startle-Reaktion erfolgte mittels einer EMG-Ableitung des *M. orbicularis oculi*. Die Reduktion der EMG-Amplitude der Startle-Reaktion, die durch einen kurz vorher applizierten, warnenden Vorton (Präpulsinhibition = PPI) ausgelöst wird, wurde in Prozent ausgedrückt. Für die Untersuchung der Altersabhängigkeit der PPI wurden Kinder aus Kieler Kindergärten und Grundschulen im Alter von drei bis zehn Jahren untersucht, sowie gesunde Erwachsene. Die Kinder mit einer Enuresis wurden anhand von anamnestischen und klinischen Daten in zwei Gruppen eingeteilt und ihre PPI untersucht: Die Kinder mit einer zusätzlichen Tagessymptomatik wurden in die Gruppe der nicht-monosymptomatischen Enuresis, die Kinder, die nur nachts einnässten, in die der monosymptomatischen Enuresis eingeordnet. Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Daten der beiden Enuretikergruppen miteinander und mit den altersentsprechenden Normalwerten verglichen.

Die Messungen zeigten, dass die Startle-Reflexkontrolle im Alter zwischen drei und zehn Jahren zunimmt und sie dann ungefähr der Kontrolle der Erwachsenen entspricht. Das wesentliche Ergebnis ist jedoch, dass sich die beiden Kollektive signifikant in der PPI voneinander unterscheiden ($p=0,0002$; $p=0,003$). Die Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis (nmE) zeigen eine deutlich niedrigere Startle-Reflexkontrolle (PPI) als die Kinder mit einer monosymptomatischen Enuresis. Auch im Vergleich mit den altersentsprechenden Normalwerten liegen die Werte der Kinder mit einer nmE unter dem Altersmedian, und die Kinder mit einer mE darüber.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass sich Enuretiker in der zentralen Reflexkontrolle von den Gesunden unterscheiden. Neu ist dabei, dass dieses PPI-Defizit nur für eines der beiden klinischen Kollektive gilt, nämlich für die Kinder mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis. Dies zeigt deutlich: Die klinische Einteilung der Enuretiker nach anamnestischen und klinischen Daten ist sehr sinnvoll. Denn die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass dem Einnässen am Tage und in der Nacht nicht wie bisher angenommen zwei verschiedene Pathomechanismen zu Grunde liegen, sondern die reduzierte zentrale Reflexkontrolle für das Einnässen verantwortlich ist. Die gute Reflexkontrolle bei den

Kindern mit einer monosymptomatischen Enuresis weist auf einen anderen zu Grunde liegenden Pathomechanismus hin. Das gehäufte Auftreten von Schlafwandelerepisoden bei diesen Kindern lässt vermuten, dass diese Form der Enuresis eher den Parasomnien zuzurechnen ist, schlafbezogene Störungen, die mit einem veränderten Arousal einhergehen, und dass damit die Ursache im Schlaf dieser Kinder liegen könnte. Aufgrund der neuen Erkenntnisse müssen die Therapiestrategien für die beiden Enuretikergruppen überdacht werden. Die Kinder mit der nmE würden durch dDAVP am Tage und in der Nacht profitieren, was aber durch den Einfluss des Medikaments auf den Wasserhaushalt nicht durchführbar ist. Dagegen erscheint die bisher nur nachts bewährte Alarmtherapie (z.B. mit Vibrationsalarm) bei diesen Kindern auch am Tage sinnvoll. Die Therapie der Kinder, die nur nachts einnässen, gestaltet sich etwas schwieriger. Hier wäre zu überlegen, ob nicht der Einsatz eines Antidepressivums sinnvoll wäre, wie es auch beim Pavor nocturnus empfohlen wird, einer anderen Störung, die zu den Parasomnien gezählt wird. Vielleicht könnten so jahrelange Umwege mit erfolglosen Therapieversuchen umgangen werden.

6 Literaturverzeichnis

- Acocella, C. M., and T. D. Blumenthal. 1990. Directed attention influences the modification of startle reflex probability. *Psychol Rep* 66 (1):275-285.
- Anthony, B. J., and F. K. Graham. 1983. Evidence for sensory-selective set in young infants. *Science* 220 (4598):742-744.
- Ashare, R. L., L. W. Hawk, Jr., and R. J. Mazzullo. 2007. Motivated attention: incentive effects on attentional modification of prepulse inhibition. *Psychophysiology* 44 (6):839-845.
- Baeyens, D., H. Roeyers, S. Naert, P. Hoebeke, and J. Vande Walle. 2007a. The impact of maturation of brainstem inhibition on enuresis: a startle eye blink modification study with 2-year followup. *J Urol* 178 (6):2621-2625.
- Baeyens, D., H. Roeyers, S. Van Erdeghem, P. Hoebeke, and J. Vande Walle. 2007b. The prevalence of attention deficit-hyperactivity disorder in children with nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a 4-year followup study. *J Urol* 178 (6):2616-2620.
- Balaban, M. T., B. J. Anthony, and F. K. Graham. 1989. Prestimulation effects on blink and cardiac reflexes of 15-month human infants. *Dev Psychobiol* 22 (2):115-127.
- Bernhard, T. 1985. *Ein Kind*. München: Deutscher Taschenbuchverlag.
- Blumenthal, T. D. 1997. Prepulse inhibition decreases as startle reactivity habituates. *Psychophysiology* 34 (4):446-450.
- Blumenthal, T. D., and W. K. Berg. 1986. Stimulus rise time, intensity, and bandwidth effects on acoustic startle amplitude and probability. *Psychophysiology* 23 (6):635-641.
- Blumenthal, T. D., B. N. Cuthbert, D. L. Filion, S. Hackley, O. V. Lipp, and A. van Boxtel. 2005. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology* 42 (1):1-15.
- Blumenthal, T. D., J. V. Noto, M. A. Fox, and J. C. Franklin. 2006. Background noise decreases both prepulse elicitation and inhibition of acoustic startle blink responding. *Biol Psychol* 72 (2):173-179.

- Bohlin, G., F. K. Graham, L. D. Silverstein, and S. A. Hackley. 1981. Cardiac orienting and startle blink modification in novel and signal situations. *Psychophysiology* 18 (5):603-611.
- Bradley, M. M., P. J. Lang, and B. N. Cuthbert. 1993. Emotion, Novelty and the Startle Reflex: Habituation in Humans. *Behavioral Neuroscience* 107 (6):670-980.
- Braff, D. L., M. A. Geyer, and N. R. Swerdlow. 2001. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)* 156 (2-3):234-258.
- Filion, D. L., and A. B. Poje. 2003. Selective and nonselective attention effects on prepulse inhibition of startle: a comparison of task and no-task protocols. *Biol Psychol* 64 (3):283-296.
- Flaten, M. A. 2002. Test-retest reliability of the somatosensory blink reflex and its inhibition. *Int J Psychophysiol* 45 (3):261-265.
- Freitag, C. M., D. Rohling, S. Seifen, R. Pukrop, and A. von Gontard. 2006. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol* 48 (4):278-284.
- Graham, F. K. 1975. Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12 (3):238-248.
- Graham, F. K., L. E. Putnam, and L. A. Leavitt. 1975. Lead-stimulation effects of human cardiac orienting and blink reflexes. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 104 (2):175-182.
- Grofova, I., and S. Keane. 1991. Descending brainstem projections of the pedunclopontine tegmental nucleus in the rat. *Anat Embryol (Berl)* 184 (3):275-290.
- Hill, B. D., and T. D. Blumenthal. 2005. Inhibition of acoustic startle using different mechanoreceptive channels. *Percept Psychophys* 67 (4):741-747.
- Hjalmas, K. A., T.; Bower, W.; Caione, P.; Chiozza, L.M.; von Gontard, A.; Han, S.W.; Husman, D.A.; Kawauchi, A.; Lackgren, G.; Lottmann, H.; Mark, S.; Rittig, S; Robson, L.; Walle, J.V.; Yeung, C.K. 2004. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *Journal of Urology* 171:2545-2561.

- Hoffman, H. S., M. E. Cohen, and E. K. Anday. 1987. Inhibition of the eyeblink reflex in the human infant. *Dev Psychobiol* 20 (3):277-283.
- Hoffman, H. S., and J. R. Ison. 1980. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev* 87 (2):175-189.
- Keller, W. 1991. *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Edited by W. K. Klaus Betke, Jürgen Schaub. Vol. 6. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Kimura, Y. U., Y.; Kimura, K., Sugaya, K.; Nishizawa, O., . 1995. Inhibitory influence from the nucleus reticularis pontis oralis on the micturition reflex induced by electrical stimulation of the pontine micturition center in cats. *Neurosci Lett* 195 (214-216).
- Koch, M. 1999. The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* 59 (2):107-128.
- Koch, M. S., H.-U. 1997. The acoustic startle response in rats-circuit mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioural Brain Research* 89:35-49.
- Landis, C. H., W.A. 1939. The startle pattern. *Farrar & Rinehart, New York*.
- Lee, T., H. J. Suh, H. J. Lee, and J. E. Lee. 2005. Comparison of effects of treatment of primary nocturnal enuresis with oxybutynin plus desmopressin, desmopressin alone or imipramine alone: a randomized controlled clinical trial. *J Urol* 174 (3):1084-1087.
- Marsh, R. R., H. S. Hoffman, and C. L. Stitt. 1978. Reflex inhibition audiometry. A new objective technique. *Acta Otolaryngol* 85 (5-6):336-341.
- Muller, D., H. Florkowski, K. Chavez-Kattau, G. Carlsson, and P. Eggert. 2001. The effect of desmopressin on short-term memory in children with primary nocturnal enuresis. *J Urol* 166 (6):2432-2434.
- Nelson. 2000. *Textbook of Pediatrics*. Edited by K. Behrman, Jenson. Vol. 16. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company.
- Neveus, T. 2003. The role of sleep and arousal in nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 92 (10):1118-1123.
- Neveus, T. 2008. The dilemmas of refractory nocturnal enuresis. *J Urol* 179 (3):817-818.
- Neveus, T., G. Bader, and U. Sillen. 2002. Enuresis, sleep and desmopressin treatment. *Acta Paediatr* 91 (10):1121-1125.

- Neveus, T., G. Lackgren, T. Tuvemo, U. Olsson, and A. Stenberg. 1999. Desmopressin resistant enuresis: pathogenetic and therapeutic considerations. *J Urol* 162 (6):2136-2140.
- Neveus, T., and K. Tullus. 2008. Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. *Pediatr Nephrol* 23 (2):263-267.
- Neveus, T., A. von Gontard, P. Hoebeke, K. Hjalmas, S. Bauer, W. Bower, T. M. Jorgensen, S. Rittig, J. V. Walle, C. K. Yeung, and J. C. Djurhuus. 2006. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 176 (1):314-324.
- Norgaard, J. P., Hansen J.H., Wildschniotz, G. et al. 1989. Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 141:1156.
- Ornitz, E. M., D. Guthrie, A. R. Kaplan, S. J. Lane, and R. J. Norman. 1986. Maturation of startle modulation. *Psychophysiology* 23 (6):624-634.
- Ornitz, E. M., D. Guthrie, M. Sadeghpour, and T. Sugiyama. 1991. Maturation of prestimulation-induced startle modulation in girls. *Psychophysiology* 28 (1):11-20.
- Ornitz, E. M., G. L. Hanna, and J. de Traversay. 1992. Prestimulation-induced startle modulation in attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal enuresis. *Psychophysiology* 29 (4):437-451.
- Ornitz, E. M., A. T. Russell, G. L. Hanna, P. Gabikian, J. G. Gehricke, D. Song, and D. Guthrie. 1999. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 45 (11):1455-1466.
- Petermann, F. 2000. *Lehrbuch der Klinischen Kinderpsychologie und Kinderpsychotherapie*. Göttingen: Petermann, F.
- Reese, N. B., E. Garcia-Rill, and R. D. Skinner. 1995. The pedunculopontine nucleus--auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol* 47 (2):105-133.
- Rittig, S., U. B. Knudsen, J. P. Norgaard, E. B. Pedersen, and J. C. Djurhuus. 1989. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 256 (4 Pt 2):F664-671.
- Schulz-Juergensen, S., M. Rieger, J. Schaefer, A. Neusuess, and P. Eggert. 2007. Effect of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle

- supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr* 151 (6):571-574.
- Silverstein, L. D., F. K. Graham, and G. Bohlin. 1981. Selective attention effects on the reflex blink. *Psychophysiology* 18 (3):240-247.
- Swerdlow, N. R., D. L. Braff, and M. A. Geyer. 2000. Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav Pharmacol* 11 (3-4):185-204.
- Thorne, G. L., M. E. Dawson, and A. M. Schell. 2005. Attention and prepulse inhibition: the effects of task-relevant, irrelevant, and no-task conditions. *Int J Psychophysiol* 56 (2):121-128.
- Trousseau, A. 1870. *Lectures on clinical medicine delivered at the Hotel Dieu, Paris, translated by Cormack, J.R. and Bazire, P.V.*
- Watanabe, H. 1995. Sleep patterns in children with nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 173:55-56; discussion 56-57.
- Waters, A. M., and E. M. Ornitz. 2005. When the orbicularis oculi response to a startling stimulus is zero, the vertical EOG may reveal that a blink has occurred. *Clin Neurophysiol* 116 (9):2110-2120.
- Yeung, C. K., H. N. Chiu, and F. K. Sit. 1999. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 162 (3 Pt 2):1049-1054; discussion 1054-1045.

7 Anhang

7.1 Informationsbrief für die Eltern über die Studie zur Altersabhängigkeit der Startle-Reflexkontrolle (PPI)



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe
Nephrologische Ambulanz
Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul Eggert
Tel: 0431 / 597-1652
Fax: 0431 / 597-2025
Internet: www.uni-kiel.de/pediatrics

Liebe Eltern!

Als Universitätsklinik beschäftigen wir uns außer mit der Behandlung unserer kleinen Patienten natürlich auch mit der Erforschung der Reifung und Entwicklung eines Kindes.

Deshalb möchten wir Sie und Ihr Kind fragen, ob Sie uns bei einer wissenschaftlichen Untersuchung über „Die Reifung der Startle-Reflexhemmung“ helfen würden, indem Sie uns gestatten, Ihr Kind zu untersuchen.

Der Hintergrund unserer Studien ist folgender:

Als Eltern kennen Sie noch die Neugeborenenreflexe, die der Kinderarzt bei den U – Untersuchungen getestet hat, um den Reifungs- und Entwicklungszustand Ihres Kindes zu beurteilen.

Und jedes Kind entwickelt sich ständig weiter und auch die Reflexe reifen mit dem Alter werden und stehen zunehmend unter bewusster Kontrolle.

So kann unser Gehirn bestimmte reflexartige Reaktionen so kontrollieren, dass sie gehemmt werden, wenn sie nicht nötig sind. So sind wir in der Lage, unsere Aufmerksamkeit gezielt Dingen zuzuwenden und von anderen abzuwenden.

In dieser Untersuchung geht es um die Kontrolle des Startlereflexes. Der Startlereflex (Blinzelreflex) bezeichnet die Orientierungsreaktion auf neue Umweltreize wie z.B. ein lautes Geräusch.

Wir gehen davon aus, dass Kinder nicht direkt nach der Neugeborenenperiode dieselbe Hemmung und Kontrolle aufweisen wie Erwachsene. Diese Reflexkontrolle reift mit zunehmendem Alter des Kindes. Und die Fähigkeit diesen Reflex zu kontrollieren, ist bei Kindern, die an bestimmten Erkrankungen wie zum Beispiel dem Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom leiden, geringer als bei gesunden Kindern.

In dieser größeren Untersuchung wollen wir nun herausfinden, wie und ab wann die Reflexreife abgeschlossen ist. Um sie so zukünftig auch bei erkrankten Kindern besser beurteilen zu können.

Die Untersuchung ist für Ihr Kind völlig unbelastend, absolut frei von unerwünschten Nebenwirkungen und sie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian Albrechts Universität als ethisch völlig unbedenklich beurteilt.

Der Versuchsablauf ist folgender:

Wir führen an einem vereinbarten Termin die Messung einmalig durch. Bei dieser Untersuchung werden über kleine Klebeelektroden, Muskelaktivitäten unter dem Auge

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

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

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



gemessen. Während dieser Messung hört Ihr Kind über einen Kopfhörer Töne und guckt einen Ausschnitt aus einem Zeichentrickfilm (ohne Ton). Die ganze Prozedur ist für Ihr Kind völlig schmerzlos und dauert ungefähr 15 Minuten.

Wir würden uns freuen, wenn Sie und Ihr Kind uns unterstützen würden. Als Dankeschön für die Teilnahme erhält jedes Kind eine kleine Anerkennung. Sofern Sie mit der Untersuchung Ihres Kindes einverstanden sind, bringen Sie bitte die unterschriebene Einverständniserklärung zur Untersuchung mit. Bei Fragen können Sie Frau Meir, die die Untersuchung durchführt, unter der Telefonnummer 0431 / 597-1734 oder per Email julia.meir@uk-sh.de erreichen.

Vielen Dank!

Julia Meir, Assistenzärztin
Dr. med. S. Schulz-Jürgensen
Prof. Dr. med. Paul Eggert

7.2 Einverständniserklärung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe
Nephrologische Ambulanz
Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul Eggert
Tel: 0431 / 597-1652
Fax: 0431 / 597-2025
Internet: www.uni-kiel.de/pediatrics

Einverständniserklärung

Als Elternteil des Kindes _____ wurde ich über die Studie „Die Reifung der Startle - Reflexhemmung“ informiert, die an der Kinderklinik durchgeführt wird.

Ich wurde darum gebeten, dass mein Kind untersucht werden darf. Die einmalige Untersuchung erfolgt durch die Messung von Muskelaktivitäten und Augenbewegungen. Diese Messungen werden durch auf die Haut aufgeklebte Elektroden gemacht und sind nicht schmerzhaft. Als Stimulationsreize werden kurze Töne über Kopfhörer vorgespielt. Die Daten werden später in anonymisierter Form ausgewertet, alle Teilnehmer werden die Ergebnisse nach Abschluss der Auswertungen erfahren.

Ich bin darüber aufgeklärt, dass ich jederzeit meine Zustimmung zur Teilnahme meines Kindes an der Untersuchung zurücknehmen kann. Des Weiteren wurde ich darüber informiert, dass für den Weg von und zur Universitätsklinik keine Wegeversicherung abgeschlossen ist.

Ich bin mit der Teilnahme meines Kindes an der o.g. Studie sowie mit der Durchführung der Messungen einverstanden.

Kiel, den _____

Unterschrift der Eltern

Unterschrift des/r aufklärenden Arztes/Ärztin

Kontaktadresse:

Name, Vorname: _____

Straße, Hausnr.: _____

PLZ, Wohnort: _____

Telefonnummer: _____

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

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

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



7.3 Enuresisfragebogen

Enuresis-Fragebogen

Name des Patienten: _____
Alter: _____

Zur Enuresis:

Enuresis-freies Intervall: _____ Wochen, _____ Monate

Stuhlkontinenz mit welchem Alter: _____ Jahren

Häufigkeit des nächtlichen Einnässens (2-Wochen-Protokoll): _____ / Woche

Ablauf der Miktion tagsüber: _____

Miktionsprotokoll: Trinkmenge _____ ml; Urinmenge: insgesamt _____ ml, einzelne

Portionen: Max. _____ ml, Min. _____ ml; Anzahl der Miktionen: _____

Anamnestische Drangsymptomatik: ja nein

Mehr als 1 HWI: ja nein

Familienanamnese: _____

Vortherapien:

Welche? 1. _____ 2. _____

Erfolg? _____

Aktuell? Welche? Wieviel? _____

Sonstige Medikation: _____

Entwicklung

Schulbesuch und „-leistungen“? _____

Elternfragebogen ADHS

Hinweise auf seelische Belastung? _____

Ausschluss anderer Störungen

Schlafauffälligkeiten (Schnarchen, Pavor nocturnus, Schlafwandeln):

Besonders tiefer Schlaf? _____ Schwer erweckbar? _____

Frage an Kind oder Mutter nach Traum: geträumt auf der Toilette zu sitzen, dann aufgewacht und man saß gar nicht auf der Toilette? _____

7.4 Informationsbrief für die Eltern über die Studie zur Startle-Reflexkontrolle (PPI) bei Kindern mit Enuresis



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe
Nephrologische Ambulanz
Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul Eggert
Tel: 0431 / 597-1652
Fax: 0431 / 597-2025
Internet: www.uni-kiel.de/pediatrics

Liebe Eltern!

Vor einiger Zeit waren Sie, oder sind es noch, mit Ihrem Kind wegen nächtlichen Einnässens in Behandlung.

Als Universitätsklinik beschäftigen wir uns außer mit der Behandlung unserer kleinen Patienten natürlich auch mit den Ursachen von Störungen wie dem nächtlichen Einnässen. Deshalb möchten wir Sie und Ihr Kind bitten, uns bei einer wissenschaftlichen Untersuchung über „**Die Rolle der Drangsymptomatik bei primärer Enuresis nocturna**“ zu helfen, indem Sie uns gestatten, Ihr Kind zu untersuchen.

Der Hintergrund unserer Studien ist folgender: Wie sie ja bereits wissen, werden Kinder mit unterschiedlichen Methoden an nächtlichem Bett nässen behandelt. Dennoch ist die eigentliche Ursache dieser Störung nicht gänzlich geklärt. Zum einen wird angenommen, dass die betroffenen Kinder einnässen, weil sie nachts zuviel Urin produzieren. Doch zunehmend kommen Zweifel auf, ob dies die alleinige Ursache ist. Es mehren sich nämlich Hinweise, dass die Reflexkontrolle im Stammhirn, das Schlafverhalten und das Vorhandensein von einer Drangsymptomatik eine wesentliche Rolle bei dieser Störung spielen.

Um dieses noch genauer zu verstehen und Kinder, die nachts einnässen, in Zukunft noch besser und gezielter behandeln zu können, führen wir zur Zeit eine Untersuchung mit betroffenen Kindern durch.

Das Ziel ist es, die Kinder mit und ohne Drangsymptomatik mit dieser Untersuchung besser als bisher voneinander unterscheiden zu können und sie so zukünftig gezielter einer Behandlung zuführen zu können.

Die Untersuchung ist für Ihr Kind völlig unbelastend, absolut frei von unerwünschten Nebenwirkungen; sie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian Albrechts Universität geprüft und als ethisch völlig unbedenklich beurteilt.

Der Versuchsablauf ist folgender:

Sie und Ihr Kind kommen zu einem vereinbarten Termin in die Kinderklinik und wir führen die Messung durch. Bei dieser Untersuchung werden über kleine Klebeelektroden, Muskelaktivitäten unter dem Auge gemessen. Während dieser Messung hört Ihr Kind über einen Kopfhörer Töne und guckt einen Ausschnitt aus

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

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

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



einem Zeichentrickfilm. Die ganze Prozedur ist für Ihr Kind völlig schmerzlos und dauert ungefähr 15 Minuten.

Wir würden uns freuen, wenn Sie und Ihr Kind uns unterstützen würden.
Die Kinder erhalten für die Teilnahme eine kleine Anerkennung.

Bei Fragen melden Sie sich gerne bei Frau Meir unter der Telefonnummer 0431 / 597-1734 oder per Email julia.meir@uk-sh.de.

Vielen Dank!

Julia Meir, Assistenzärztin (0431/ 597-1734)
Dr. med. S. Schulz-Jürgensen
Prof. Dr. med. Paul Eggert

7.5 Einverständniserklärung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

Campus Kiel
Klinik für Allgemeine Pädiatrie
Direktor: Prof. Dr. Martin Schrappe
Nephrologische Ambulanz
Ansprechpartner: Prof. Dr. Paul Eggert
Tel: 0431 / 597-1652
Fax: 0431 / 597-2025
Internet: www.uni-kiel.de/pediatrics

Einverständniserklärung

Als Elternteil des Kindes _____ wurde ich über die Studie „Die Rolle der Drangsymptomatik bei primärer Enuresis nocturna“ informiert, die an der Kinderklinik durchgeführt wird.

Ich wurde darum gebeten, dass mein Kind untersucht werden darf. Die einmalige Untersuchung erfolgt durch die Messung von Muskelaktivitäten und Augenbewegungen. Diese Messungen werden durch auf die Haut aufgeklebter Elektroden gemacht und sind nicht schmerzhaft. Als Stimulationsreize werden kurze Töne über Kopfhörer vorgespielt. Die Daten werden später in anonymisierter Form ausgewertet, alle Teilnehmer werden die Ergebnisse nach Abschluss der Auswertungen erfahren.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit meine Zustimmung über die Teilnahme meines Kindes an der Untersuchung zurücknehmen kann.

Des Weiteren wurde ich darüber informiert, dass für den Weg zur Universitätsklinik zur Teilnahme an der Messung keine Wegeversicherung abgeschlossen ist.

Ich bin mit der Teilnahme meines Kindes an der o.g. Studie sowie mit der Durchführung der Messungen einverstanden.

Kiel, den _____

Unterschrift der Eltern

Unterschrift des/r aufklärenden Arztes/Ärztin

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

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

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



8 Danksagung

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

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Eggert für die Überlassung des Themas und die lehrreiche, geduldige und engagierte Betreuung während der gesamten Zeit, in der diese Arbeit entstanden ist.

Herrn Dr. Schulz-Jürgensen danke ich sehr, dass er mir trotz Klinikalltag und Familie jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand. Frau Dr. Schniewind danke ich dafür, dass sie trotz einer stets gut besuchten Sprechstunde die Zeit fand, Kinder und Eltern für die Studie zu interessieren. Ich danke Herrn Berger für die klaglose Unterstützung bei der Lösung technischer Probleme und die geduldigen Bemühungen bei auftauchenden Computerproblemen. Frau Wulf danke ich für ihre nie nachlassende Bereitschaft, bei der Probandensuche zu helfen. An dieser Stelle danke ich auch Frau Dr. Weike, Frau Dr. Kask und Herrn Prof. Blumenthal für die Einführung in die Welt der Startle-Untersuchung und dafür, dass sie nie müde wurden, meine Fragen zu beantworten. Für den reibungslosen Ablauf der Untersuchungen zur Altersabhängigkeit möchte ich den Schulen und Kindergärten herzlich danken.

Ganz besonders möchte ich allen Kindern und Eltern danken, die an diesen Untersuchungen teilgenommen haben, denn ohne sie, wären weitere Überlegungen gar nicht möglich gewesen.

Meinen Freunden und auch meiner Familie möchte ich dafür danken, dass sie mir Mut zugesprochen haben und mir dabei geholfen haben, mein Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

9 Lebenslauf

		Julia Meir * 02.04.1980 in Köln
		Familienstand ledig
		Staatsangehörigkeit deutsch
Schulbildung		
	1990 - 1996	St.Ursula Gymnasium, Brühl (Rheinland)
	1996 - 1999	Johanneum, Homburg (Saar)
	1999	Allgemeine Hochschulreife
Hochschulstudium		
	1999 - 2000	Universität des Saarlandes <i>Magisterstudium der Germanistik, Anglistik, BWL</i>
	2000 - 2007	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel <i>Studium der Humanmedizin</i>
	08/2002	Physikum
	2002/2003	Università degli Studi di Roma „Tor Vergata“, Rom, Italien; Auslandsstudium im Rahmen des Erasmus-Sokrates-Programms
	2006 - 2007	Praktisches Jahr
	11/2007	Ärztliche Prüfung
Promotion		
	seit 01/2008	Datenerhebung und –auswertung, Verfassen der vorliegenden Dissertation
Berufsweg		
	seit 01/2008	Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des UK-SH, Campus Kiel