

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie,  
Psychosomatik und Psychotherapie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Alexander von Gontard

**Zentrale Emotionsverarbeitung bei Kindern mit Enuresis nocturna und einer  
Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung**

Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der medizinischen Fakultät der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Vorgelegt von Diana El Khatib  
geboren am 05. Februar 1979 in Neunkirchen/Saar  
2019

# Inhaltverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	5
<b>1. Zusammenfassung</b> .....	6
<b>Summary</b> .....	7
<b>2. Einleitung</b> .....	8
2.1    Allgemeine Einführung in die Thematik .....	8
2.1.1    Anatomie und Neuroanatomie .....	9
2.1.1.1    Anatomie des unteren Harntraktes .....	9
2.1.1.2    Neuroanatomie .....	10
2.2    Einnässen im Kindesalter .....	11
2.2.1    Definitionen .....	11
2.2.2    Unterschiede der Klassifikation in ICD-10 und DSM-5 .....	12
2.2.3    ICCS-Terminologie .....	13
2.2.4    Epidemiologie der Enuresis nocturna .....	15
2.2.5    Ätiologie und Pathophysiologie .....	16
2.2.5.1    Genetik .....	16
2.2.5.2    Neurophysiologie .....	16
2.2.5.3    Anatomischer Überblick .....	17
2.2.5.4    Endokrinologie .....	19
2.2.5.5    Urodynamik.....	20
2.2.5.6    Psychosoziale Faktoren .....	20
2.2.6    Empfohlene Basisdiagnostik bei Enuresis nocturna .....	21
2.2.7    Therapie und Verlauf der Enuresis nocturna .....	22
2.2.7.1    Baseline .....	22
2.2.7.2    Apparative Verhaltenstherapie .....	23
2.2.7.3    Medikamentöse Therapie.....	24
2.2.7.4    Therapieresistenz .....	25
2.2.7.5    Verlauf .....	26
2.3    Psychiatrische Komorbiditäten bei Enuresis nocturna.....	26
2.3.1    Enuresis nocturna und ADHS.....	27

2.3.1.1	Prävalenz von ADHS bei Kindern mit Enuresis nocturna.....	29
2.3.1.2	Neurophysiologische Studien bei Enuresis nocturna .....	29
2.3.1.3	Neuroanatomie bei Enuresis nocturna und ADHS .....	30
2.3.1.4	Neurophysiologische Studien bei ADHS und Enuresis nocturna .....	31
2.4	Emotionen und Neuroanatomie .....	32
2.5	Emotionsverarbeitung und IAPS .....	33
2.6	Ereigniskorrelierte Potentiale.....	34
2.6.1	Wichtige Komponenten der EKP .....	35
2.6.2	Akustisch evozierte Potentiale (AEP) .....	37
2.6.3	Emotionale ereigniskorrelierte Potentiale .....	38
2.7	Studien mit bildgebenden Verfahren .....	38
2.8	Neurophysiologische Studien zu Emotionsverarbeitung bei ADHS .....	38
<b>3. Fragestellung und Hypothesen .....</b>		<b>41</b>
<b>4. Material und Methoden .....</b>		<b>42</b>
4.1	Studienteilnehmer und Studiendesign .....	42
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	43
4.3	Untersuchungsmethoden .....	43
4.3.1	Anamnese .....	44
4.3.2	48-h-Miktionsprotokoll .....	45
4.3.3	Elternfragebogen.....	45
4.3.4	Körperliche Untersuchung .....	45
4.3.5	Uroflowmetrie .....	46
4.3.6	Sonographie .....	46
4.3.7	Kinder-DIPS .....	46
4.3.8	Child Behavior Checklist (CBCL).....	47
4.3.9	Intelligenztestung.....	48
4.4	Ableitung der ereigniskorrelierten Potentiale .....	49
4.4.1	Versuchsaufbau und Durchführung .....	49
4.4.2	Auswertung der ereigniskorrelierten Potentiale .....	55
4.4.3	Statistische Analyse .....	56
<b>5. Ergebnisse.....</b>		<b>58</b>
5.1	Deskriptive Angaben .....	58
5.2	Ergebnisse der ereigniskorrelierten Potentiale .....	61
5.2.1	Hypothese 1: Kinder mit EN (+/- ADHS) zeigen stärkere Reaktionen bei der zentralen Emotionsverarbeitung als gesunde Kontrollkinder .....	62

5.2.2	Hypothese 2: Kinder mit EN und ADHS zeigen stärkere Antworten als Kinder mit ADHS ohne EN .....	66
5.2.3	Hypothese 3: Kinder mit EN zeigen größere Interpeaklatenzen bei akustisch evozierten Potentialen als Kinder mit ADHS oder Kontrollen .....	69
5.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	70
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>71</b>
<b>7.</b>	<b>Stärken und Limitierungen</b> .....	<b>76</b>
<b>8.</b>	<b>Ausblick</b> .....	<b>77</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>78</b>
<b>10.</b>	<b>Publikation, Danksagung</b> .....	<b>88</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADHS, ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Attention deficit/hyperactivity disorder
CPM	Coloured Progressive Matrices
CBCL	Child Behavior Checklist
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Deutsch „Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen“
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
EN, NE	Enuresis nocturna, Nocturnal enuresis
FHI	Funktionelle Harninkontinenz
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HKS	Hyperkinetische Störung
IAPS	International Affective Picture System
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Auflage
ICCS	International Children`s Continenence Society
ICS	International Continenence Society
Kinder-DIPS	Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter
LC	Locus coeruleus
ms	Millisekunde
ODD	Oppositional Defiant Disorder
PPI	Prepulse Inhibition
PAG	Periaquäduktales Grau
PMC	Pontines Miktionszentrum
ROI	Region of Interest
SPM	Standard Progressive Matrices
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Zusammenfassung

Die Diagnosen Enuresis nocturna (EN) und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) kommen häufig im Kindesalter vor. Die vorliegende Studie untersucht die zentrale Emotionsverarbeitung bei Kindern mit nächtlichem Einnässen, mit einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und bei Kindern mit beiden Diagnosen, EN und ADHS. Es wurde angenommen, dass erstens nachts einnässende Kinder mit oder ohne ADHS stärkere Reaktionen bei der zentralen Emotionsverarbeitung zeigen als gesunde Kontrollkinder. Zweitens, dass Kinder mit nächtlichem Einnässen und ADHS stärkere Reaktionen bei der zentralen Emotionsverarbeitung zeigen als Kinder, die nur ADHS haben. Und drittens wurde die Hypothese überprüft, dass als Zeichen eines Reifungsdefizits im Hirnstamm Kinder mit nächtlichem Einnässen größere Interpeaklatenzen bei akustisch evozierten Potentialen zeigen als Kinder mit ADHS oder Kontrollen. Untersucht wurden dazu insgesamt 54 Kinder. 13 Kinder hatten die Diagnose EN, 13 Kinder hatten ein ADHS, 14 Kinder hatten EN und ADHS und 14 Kinder waren gesund (Kontrollgruppe). Akustisch-evozierte Potentiale wurden standardisiert aufgezeichnet. Den Kindern wurden während der EEG-Ableitung positive, negative und neutrale Bilder gezeigt und die ereigniskorelierten Potentiale in den Zeitintervallen 250-450, 450-650 und 650-850 ms nach Reizdarbietung gemessen. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Kinder mit EN bei den ereigniskorelierten Potentialen in der frontalen Region intensivere Reaktionen bei positiven und negativen Bildern im Vergleich zu den Kontrollkindern aufweisen. Beim Betrachten der positiven Bilder unterschieden sich Kinder mit EN+ADHS von den Kindern mit isolierter ADHS in der zentralen und parietalen Region. In der parietalen Region dagegen unterschieden sich beide Gruppen für alle Arten von Stimuli. Kinder mit EN+ADHS zeigten die stärksten Reaktionen. Kinder mit isolierter ADHS unterschieden sich nicht von den Kontrollkindern. Es zeigte sich ein unspezifischer Interaktionseffekt bei den akustisch evozierten Potentialen bei den Kindern mit EN verglichen mit den Kontrollkindern.

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass Kinder mit EN Emotionen anders als Kinder mit ADHS und Kontrollkinder verarbeiten. Kinder mit Enuresis nocturna und ADHS verarbeiten Emotionen am intensivsten. Dies lässt zentralnervöse Interaktionseffekte vermuten, die nicht durch die einzelnen Störungsbilder alleine erklärbar sind.

## Summary

Nocturnal enuresis (NE) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) are common in childhood. The central processing of emotions was analyzed in children with NE, ADHD, NE + ADHD and controls. It was hypothesized that first children with NE (with or without ADHD) show more intense reactions in central processing of emotions than healthy control children. Second, that children with NE + ADHD show more intense responses than children with isolated ADHD. And third, that as a sign of a brainstem maturation deficit, children with NE show longer interpeak latencies in acoustic evoked potentials than children with ADHD and controls.

13 children with NE, 13 with ADHD, 14 with NE + ADHD and 14 controls were examined. Acoustic evoked potentials were recorded using standardised methodology. For the event-related potentials, positive, negative and neutral pictures were presented and time intervals of 250-450, 450-650 and 650-850 msec after stimulus presentation were evaluated. In the frontal region, children with NE showed more intense responses to positive and negative pictures than controls measured with event-related potentials. Regarding positive pictures, children with NE + ADHD differed from children with ADHD in the central and parietal and for all types of stimuli in the parietal region. Children with NE + ADHD elicited the strongest responses. Children with ADHD did not differ from controls. There was an unspecific interaction effect of the acoustic evoked potentials in children with NE compared to the controls. In conclusion, children with NE process emotions differently from children with ADHD and controls. Children with NE + ADHD process emotions most intensely, displaying interaction effects of the central nervous system that cannot be explained by each disorder alone.

## 2. Einleitung

### 2.1 Allgemeine Einführung in die Thematik

Enuresis nocturna und funktionelle Harninkontinenz kommen häufig als Störung im Kindes- und Jugendalter vor. Bei den betroffenen Familien besteht oft ein großer Leidensdruck. Nachdem eine genaue Diagnostik durchgeführt wurde, können wirksame Therapien in die Wege geleitet werden. Hierbei müssen auch komorbide somatische und psychische Störungen berücksichtigt werden.

Die allgemeine Rate an klinisch relevanten psychischen Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen liegt weltweit bei 10-20% (Kieling et al., 2011). Die Rate an Komorbiditäten bei Kindern mit Enuresis nocturna ist mit 20-30% deutlich höher (von Gontard & Neveus, 2006). Die am besten erforschte psychiatrische Komorbidität bei Enuresis nocturna ist die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

Gemäß der „International Children`s Continence Society“ (ICCS, Austin et al., 2016) ist nächtliches Einnässen definiert als Verlust von Urin während des Schlafes ab einem Alter von 5 Jahren, mindestens 1x/Monat über 3 Monate, nachdem organische Ursachen ausgeschlossen wurden. 10% der 7-jährigen und 1-2% der Jugendlichen sind betroffen (von Gontard et. al., 2006). Nächtliches Einnässen ist ein hauptsächlich genetisch bedingtes Reifungsdefizit des zentralen Nervensystems, das durch psychologische Faktoren und Umweltfaktoren beeinflusst wird (von Gontard et al., 2006).

Neurobiologisch zeigen sich unspezifische Befunde bei der Enuresis nocturna. So wurden bereits feinneurologische Koordinationsstörungen und auffällige Befunde bei evozierten Potentialen gezeigt (Freitag et al., 2006). Hirnregionen, die mit Funktionsstörungen beim nächtlichen Einnässen assoziiert sind, sind das pontine Miktionszentrum und der Locus coeruleus, die beide im Hirnstamm lokalisiert und funktionell miteinander verbunden sind. Dysfunktionen in diesen Bereichen sind verantwortlich für die erschwerte Erweckbarkeit sowie die mangelnde Hemmung des Miktionsreflexes, was letztendlich zum nächtlichen Einnässen führt (Koff, 1996). Vor allem in Kombination mit psychischen Komorbiditäten wie ADHS sind auch höhere Hirnregionen wie der Frontallappen beteiligt. Kinder, die an ADHS leiden, nassen auch häufiger tags



oder nachts ein (Duel et al., 2003), daher ist eine Beteiligung höherer Hirnregionen beim Einnässen anzunehmen.

Unspezifische EEG-Befunde (von Gontard et al., 1999), reduzierte Prepulse-Inhibition (Ornitz et al., 1999; Baeyens et al., 2006) und P300 Auffälligkeiten bei nachts einnässenden Kindern, wie verlängerte P300-Latenzen (Iskan et al., 2002), unterstützen die Annahme eines Reifungsdefizits oder sogar eines Defizits bei höheren kortikalen Zentren, insbesondere im Bereich des motorischen Kortex bei nachts einnässenden Kindern. Freitag et al. (2006) konnten in einer neurophysiologischen Studie bei nachts einnässenden Kindern bereits Auffälligkeiten bei den frühen akustischen evozierten Potentialen nachweisen, was ebenfalls auf eine Störung des Hirnstammes hinweist. Späte akustisch und frühe optisch evozierte Potentiale und die Modulation des Blinkreflexes unterschieden sich jedoch nicht wesentlich voneinander.

Zusammenfassend sind Hirnregionen des Hirnstamms, aber auch höhere kortikale Strukturen beim nächtlichen Einnässen betroffen, die wiederum bei der Emotionsverarbeitung eine entscheidende Rolle spielen. Daher ist zu vermuten, dass bei Ausscheidungsstörungen diese zentralen emotionsgebundenen Verarbeitungsprozesse gestört sind.

Einige Studien haben auch gezeigt, dass die Emotionsregulation bei verschiedenen psychischen Störungen gestört ist und dass ähnliche Hirnstrukturen und Signalwege bei der Emotionsregulation beteiligt sind wie bei der Enuresis nocturna und ADHS, wie die Insula, der anteriore cinguläre Cortex und andere corticale Strukturen (präfrontaler Cortex) (Phillips et al., 2008).

## **2.1.1 Anatomie und Neuroanatomie**

### **2.1.1.1 Anatomie des unteren Harntraktes**

Der untere Harntrakt besteht aus der Harnblase und der Harnröhre. Die Harnblase liegt im kleinen Becken, sie besteht aus glatter Muskulatur und ist ein mit Urothel ausgekleidetes Hohlorgan. Das Urothel hat eine Barrierefunktion und schützt vor Infektionen und es ist Bestandteil des afferenten sensorischen Organs mit Schmerz-

und Mechanorezeptoren. Teil der Harnblasenwand ist der M. detrusor vesicae, der aus 3 Schichten besteht. Der M. sphincter vesicae internus befindet sich am Blasen Hals, quergestreifte Muskulatur bildet den M. sphincter vesicae externus (Fowler et al., 2008). In der Blase wird der Urin zwischengespeichert, bevor er ausgeschieden wird. Die Kontinenz des Menschen beruht auf der Speicherfunktion der Blase und der willkürlich gesteuerten Entleerung.

In der Blasenwand befinden sich Dehnungsrezeptoren, die durch die Blasenfüllung aktiviert werden. Dadurch werden über afferente Fasern reflektorisch parasympathische Efferenzen aktiviert. In Folge kann die Kontraktion des M. detrusor vesicae ausgelöst werden. Bei niedrigem Füllungsdruck entspannt sich die Blasenwand über sympathische Fasern und der M. sphinkter internus wird aktiviert. Zusätzlich wird der M. Spinkter vesicae externus über den N. pudendus kontrahiert. Der Muskeltonus des M. detrusor vesicae kann bei ansteigender Blasenfüllung zunächst konstant gehalten werden. Wenn ein gewisser Wert überschritten wird, wird die Miktion aktiviert (Fowler et al., 2008)

In der Harnblase wechseln sich durch ein komplexes neurologisches Kontrollsystem die Funktionen Speicherung und Entleerung infolge aufeinander abgestimmter Muskulatur ab.

#### **2.1.1.2 Neuroanatomie**

Die Speicherung des Urins in der Blase läuft über einen Reflexbogen auf Rückenmarksebene. Durch die Dehnung der Blase während der Füllungsphase werden afferente Fasern erregt, die wiederum sympathische Fasern im N. hypogastricus stimulieren, die zum Blasenaustritt verlaufen und den N. pudendus, der zum M. sphincter externus zieht. Die Entspannung des Detrusors entsteht durch das Fehlen eines exzitatorischen parasympathischen Impulses und einer aktiven sympathischen Hemmung. Eine zusätzliche Aktivierung des Schließmuskels erfolgt über das pontine Speicherzentrum (Fowler et al., 2008).

Der Reflexbogen der Miktion läuft folgendermassen ab (Fowler et al. 2008): Der steigende Füllungsgrad der Blase wird über das sakrale Rückenmark in das Mittelhirn und den Hirnstamm weitergeleitet. Efferente Fasern im periaquäduktalen Grau (PAG) werden aktiviert, sobald ein gewisser Wert des Blasenfüllungszustandes überschritten wird. Infolge kommt eine hemmende Kaskade über das pontine Miktionszentrum (Efferenz) in Gang. Daraufhin kontrahiert sich der Detrusor und der Auslasstrakt öffnet sich (Drake et al., 2010)

Die übergeordneten Zentren des Rückenmarks sind der Hirnstamm und weitere kortikale Zentren. Während die Blase sich füllt, werden die Afferenzen ins sakrale Rückenmark weitergeleitet und dann die Informationen weiter über Interneurone ins pontine Miktionszentrum (PMC) bzw. periaquäduktale Grau (PAG) weitergeleitet.

Wenn der cerebrale Cortex dann willentlich die Miktion gestattet, laufen diese Impulse wiederum über das PMC und das PAG. Vor allem das PAG hat eine zentrale Rolle, denn hier sammeln sich Informationen aus dem medianen präfrontalen Cortex (PFC), dem anterioren cingulären Cortex (ACC) und der Insula (Drake et al., 2010).

Durch die Untersuchungsmethode der funktionellen Bildgebung war es möglich die Miktionskontrolle noch genauer zu klären. PFC, PAG, Insula, Thalamus, Hypothalamus, ACC sind aktive Hirnanteile während der Blasenfüllung- und entleerung.

## **2.2 Einnässen im Kindesalter**

### **2.2.1 Definitionen**

Die beiden wichtigsten Klassifikationssysteme sind das ICD und das DSM. Das ICD, also die Internationale Klassifikation Psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation liegt aktuell in der 10. Version vor (WHO, 1993). Das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen liegt in der 5. Version (DSM-5) der American Psychiatric Association vor (WHO, 2001; APA, 2013).

Einnässen im Kindesalter (unwillkürlicher Urinverlust) wird allgemein als Harninkontinenz bezeichnet.

Bei dem Thema Ausscheidungsstörungen sind sowohl ICD-10, als auch DSM-5 nicht auf dem aktuellen Forschungsstand. Da es sich bei den Ausscheidungsstörungen aber um ein sehr gemischtes Störungsbild handelt, ist eine genaue Einteilung und Unterscheidung notwendig, um eine effektive Therapie durchzuführen (von Gontard, 2014).

Eine einheitliche und international gültige Definition und Klassifikation der Diagnose Einnässen ist im Klassifikationssystem der Internationalen Children`s Continenence Society (ICCS) zu finden (Austin et al., 2016). Von der ICCS wurden weitere Empfehlungen zu umschriebenen Störungsbildern und Fragestellungen veröffentlicht (Neveus et al. 2010, Burgers et al 2013, Franco et al 2013, Yang et al 2015). Die ICCS Kriterien haben sich als Grundlage für Veröffentlichungen und in der Praxis durchgesetzt (Austin et al., 2016).

Beim Einnässen tagsüber wird gemäß des Klassifikationssystems der International Children`s Continenence Society (ICCS) der Begriff funktionelle Harninkontinenz und nicht Enuresis diurna gebraucht (Austin et al., 2016). Funktionelle Harninkontinenz bezeichnet einen unwillkürlichen Harnabgang am Tag nach Ausschluss struktureller Anomalien des Harntraktes, Epilepsie, somatischer bzw. neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen bei Kindern ab dem Alter von 5 Jahren (Austin et al., 2016).

## **2.2.2 Unterschiede der Klassifikation in ICD-10 und DSM-5**

Die Enuresis nocturna wird als ein unwillkürlicher Harnabgang während des Schlafs ab einem Lebensalter von 5 Jahren definiert gemäß DSM-5 und ICD-10. Voraussetzung für diese Diagnose ist der Ausschluss von organischen Ursachen wie Anomalien des Harntraktes, somatische Ursachen wie Diabetes insipidus oder Epilepsie. Das Einnässen muss mindestens 3 Monate bestehen. Gemäß DSM-5 muss eine Einnässhäufigkeit von 2 mal pro Woche in mindestens 3 aufeinander folgenden Monaten vorkommen oder eine nachgewiesene klinische Belastung und Einschränkungen im sozialen Umfeld vorliegen. Die ICD-10 besagt dagegen, dass das Einnässen mindestens zweimal pro Monat bei den Kindern, die jünger als sieben Jahre sind und einmal pro Monat bei den Kindern, die älter als 7 Jahre sind, auftreten muss.

Tabelle 1: Klassifikation nach ICD-10 und DSM-5 (Remschmidt et al., 2001; American Psychiatric Association, 2013)

<p><u>ICD-10:</u> F98.0 Nichtorganische Enuresis (Funktionelle Enuresis/ Nichtorganische primäre oder sekundäre Enuresis/ Nichtorganische Harninkontinenz Psychogene Enuresis):</p>	<p>Diese Störung ist charakterisiert durch einen unwillkürlichen Harnabgang am Tag und in der Nacht, untypisch für das Entwicklungsalter. Sie ist nicht Folge einer mangelnden Blasenkontrolle aufgrund einer neurologischen Krankheit, epileptischer Anfälle oder einer strukturellen Anomalie der ableitenden Harnwege. Die Enuresis kann von Geburt an bestehen oder nach einer Periode bereits erworbener Blasenkontrolle aufgetreten sein. Die Enuresis kann von einer schweren emotionalen oder Verhaltensstörung begleitet werden.</p>
<p><u>DSM-5:</u> 307.6 Enuresis:</p>	<p>A. Wiederholtes Einnässen in Bett oder Kleidung (willkürlich oder unwillkürlich). B. Das wiederholte Einnässen in Bett oder Kleidung kommt mit einer Häufigkeit von mindestens 2x/ Woche in mindestens 3 aufeinander folgenden Monaten vor oder es besteht nachweisbar eine Belastung im klinischen Bereich und eine Einschränkung im sozialen Umfeld. C. Chronologisches Alter ist mindestens 5 Jahre (oder Entwicklungsstand). D. Das Verhalten ist nicht ausschließlich durch eine organische Ursache, direkten physiologischen Effekt einer Substanz (z.B. Diuretikum, Antipsychotika oder SSRl) oder Inkontinenz aufgrund einer Polyurie oder Bewusstlosigkeit, erklärbar. Subtypen: nocturna, diurna, nocturna und diurna</p>

### 2.2.3 ICCS-Terminologie

Die Enuresis nocturna ist nach den ICCS-Kriterien definiert als jede Form des Einnässens nachts im Schlaf bzw. auch während kurzer Schlafphasen am Tag (Austin et al., 2016) ab dem vollendeten 5. Lebensjahr. Frühere Einschränkungen der ICD-10 und DSM-5-Klassifikation nach Entwicklungsalter ist nicht gerechtfertigt. Kinder mit Entwicklungsstörungen oder Intelligenzminderung werden zwar oft verzögert kontinent, können aber trotzdem wie altersentsprechend entwickelte Kinder mit individuellen Therapiekonzepten behandelt werden (von Gontard, 2013). Entsprechend dem Vorliegen eines trockenen Intervalls von 6 Monaten spricht man von einer sekundären Enuresis nocturna, wenn es zu einem Rückfall gekommen ist oder von einer primären Enuresis nocturna, wenn das Kind nachts noch nie trocken war. Weiterhin wird die Enuresis nocturna in „monosymptomatisch“ und „nicht-monosymptomatisch“ unterteilt. Letzteres bedeutet, dass tagsüber noch weitere Auffälligkeiten wie Drang,

Aufschub, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination, Obstipation, Enkopresis vorliegt. "Monosymptomatisch" bedeutet dagegen, dass das Kind nur nachts einnässt ohne dass Auffälligkeiten tagsüber auftreten (Austin et al., 2016).

Tabelle 2: Einteilung der Enuresis nocturna (EN), (gemäß ICCS, Austin et al., 2016)

	Trockenes Intervall	
	< 6 Monate	> 6 Monate
Ohne Miktionsauffälligkeiten tagsüber	<b>Primäre monosymptomatische EN</b>	<b>Sekundäre monosymptomatische EN</b>
Mit Drang, Aufschub, Dyskoordination	<b>Primäre nicht-monosymptomatische EN</b>	<b>Sekundäre nicht-monosymptomatische EN</b>

Eine Unterscheidung zwischen monosymptomatischer und nicht-monosymptomatischer Enuresis nocturna ist entscheidend, weil sich sonst Komplikationen ergeben können und der Behandlungsplan entsprechend angepasst werden muss (von Gontard, 2009).

Liegt zusätzlich tagsüber eine funktionelle Blasenstörung vor, muss diese zuerst therapiert werden (AWMF-Leitlinien von Kuwertz-Bröcking und von Gontard, 2015). Kinder mit einer sekundären Enuresis nocturna haben ein erhöhtes Risiko für zusätzliche psychische Störungen (von Gontard et al., 1999). Die Therapie der primären und sekundären Enuresis nocturna unterscheidet sich dagegen nicht.

Nässt ein Kind tags und nachts ein, dann werden nach der Einteilung von ICCS je eine Diagnose für tags und eine Diagnose für nachts vergeben. Kotet ein Kind zusätzlich ein, wird diese Diagnose gesondert gestellt (Austin et al., 2016)

## 2.2.4 Epidemiologie der Enuresis nocturna

Tagsüber kommt es bei etwa 2-9% der 7-10-jährigen und 2-6% der 10-15-jährigen Kinder zum Einnässen (von Gontard & Neveus, 2006). Im Vergleich dazu kommt das Einnässen nachts 2-3-mal häufiger vor (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Jungen sind etwa zwei Mal häufiger betroffen als Mädchen (Robson und Leung 2000). Die Spontanremissionsrate liegt bei 15% pro Jahr (Forsythe et al 1974, Fergusson et al, 1986, Klackenberg 1981, Hellstroem et al 1990 und 1995, Swithinbank et al, 1994, 2010). Nach AAP (American Academy of Pediatrics) leiden 7% der 5-jährigen Jungen und 3% der 7-jährigen Mädchen an nächtlichem Einnässen. Dagegen sind es nur noch 3% der Jungen und 2% der Mädchen mit 10 Jahren. 9-18% der Kinder weisen nach epidemiologischen Studien eine Enuresis nocturna auf (Butler et al., 2005; Sureshkumar et al., 2009; von Gontard et al., 2011; Kyrklund et al., 2012a). Die meisten Kinder (82,9%) hatten in einer Studie eine Einnässfrequenz von etwa einmal pro Woche (Butler et al., 2005). Bis zum Jugendalter nimmt die Prävalenz dann auf 1-2% ab (Kyrklund et al., 2012a). Die monosymptomatische Enuresis nocturna kommt deutlich häufiger vor mit 68,5%, als die nicht-monosymptomatische Enuresis nocturna mit 31,5% (Butler et al., 2005, 2008). Es haben mit 75% deutlich mehr Kinder eine primäre Enuresis nocturna als eine sekundäre Enuresis nocturna (Voitl, 2011), wobei diese mit sieben Jahren am häufigsten vorkommt (Fergusson et al., 1986), vorher ist die Verteilung gleich. Kushnir et al. (2013) beschreibt, dass Mädchen eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, eine primäre Enuresis nocturna zu haben. Auch ergab sich hieraus, dass Mädchen seltener zusätzlich an Einnässen tagsüber leiden. Allgemein besteht bei 15-25% der Kinder mit Enuresis nocturna zusätzlich ein Einnässen tagsüber (Mark und Frank, 1995).

## **2.2.5 Ätiologie und Pathophysiologie**

Es handelt sich bei der Enuresis nocturna um eine heterogene Störung mit einer komplexen Pathophysiologie, an der viele Faktoren beteiligt sind. Zum Verständnis der Enuresis nocturna werden Befunde aus Genetik, Urologie, Endokrinologie, Schlafforschung und Kinderpsychiatrie herangezogen. So konnten Studien zeigen, dass Einnässen nicht nur eine Ursache hat und auch individuell verschiedene Pathomechanismen vorliegen. Im Folgenden sollen die beteiligten Faktoren ausführlich besprochen werden:

### **2.2.5.1 Genetik**

Bei der Enuresis nocturna handelt es sich um eine komplexe, heterogene Störung, bei der genetische Faktoren die wichtigste Rolle spielen. Die Enuresis nocturna kann als eine genetisch bedingte Reifungsverzögerung des zentralen Nervensystems gesehen werden (von Gontard, 2011). Nur ein Drittel der Fälle tritt sporadisch auf, in 60-70% sind weitere Familienmitglieder betroffen. Die Heritabilität ist 0.7 und molekulargenetische Studien haben einen hochsignifikanten Zusammenhang mit den Chromosomen 8,12,13 und 22 gefunden. Die genetische Disposition ist bei allen Arten der EN gleich und wird durch Umweltfaktoren beeinflusst.

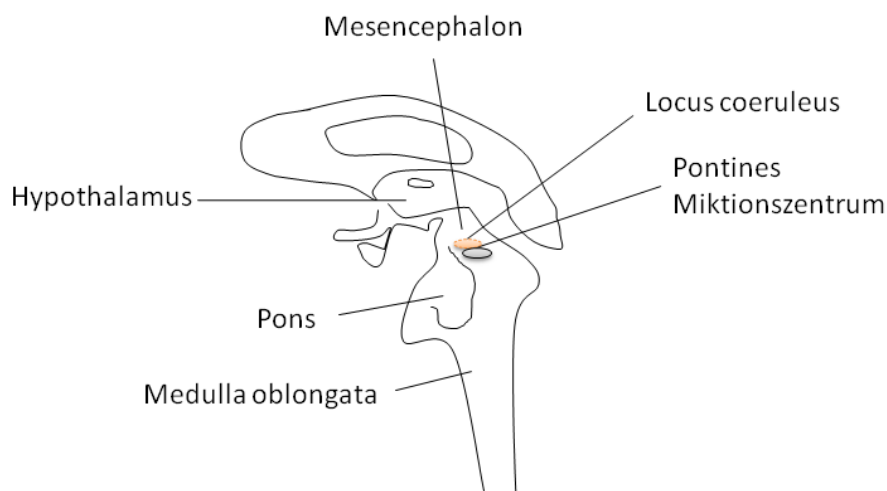
### **2.2.5.2 Neurophysiologie**

Man geht bei der Ätiologie der EN von 2 Hauptursachen im ZNS aus: Zunächst werden die Signale von der Blase während des Schlafes nicht wahrgenommen und lösen damit auch nicht die Weckreaktion aus. Diese Funktion wird vom Locus coeruleus im Hirnstamm übernommen. Weiterhin wird der Miktionsreflex während des Schlafes nicht unterdrückt und die Blasentleerung damit nicht unterdrückt. Dies wird durch ein anderes Zentrum, dem pontinen Miktionszentrum, gesteuert. Man geht dementsprechend von einer Reifungsverzögerung in diesem Bereich des Hirnstamms aus, die die beiden Kerne Locus coeruleus und pontines Miktionszentrum betrifft (Koff SA, 1996).



### 2.2.5.3 Anatomischer Überblick

Der Hirnstamm erstreckt sich zwischen Diencephalon und Medulla spinalis und besteht aus 3 Teilen: Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata (Abbildung 1). Allein die Lage des Hirnstammes sagt etwas über seine Funktion aus: Informationen, die vom Großhirn Richtung Medulla spinalis ziehen passieren zwangsläufig den Hirnstamm. Gleiches gilt für den Informationsfluss in gegensätzlicher Richtung.



**Abb.1:** Schematische Darstellung des Hirnstammes mit relevanten Strukturen (modifiziert nach von Gontard, Neveus, 2006)

#### **Pontines Miktionszentrum**

Ein wichtiges Zentrum zur Miktionskontrolle liegt in dem dorsolateralen Pons. Man unterscheidet hier eine so genannte M-Region (pontines Miktionszentrum) und eine so genannte L-Region (pontines Kontinenzzentrum). Die L-Region leitet über das Rückenmark sowohl zur M-Region, die den Sphincter urethrae externus motorisch innerviert, als auch zu den Kerngruppen in den sakralen Segmenten, die den Be-

ckenboden versorgen. Der Informationsfluss von der Peripherie läuft über ascendierende, spinale Bahnen direkt bis zum periaquäduktalen Grau (PAG). Vom PAG besteht eine Verschaltung zu präoptischen Arealen und es bestehen Verbindungen zum limbischen System und zu Arealen des Cortex, so dass das PAG eine zentrale Rolle einnimmt. Bei genügender Blasenfüllung wird der Miktionsreflex vom motorischen Cortex aus über das periaquäduktale Grau (PAG) gesteuert und von dort wird die M-Region aktiviert. Die Signale aus dieser Region werden über das Seitenhorn des Rückenmarks geleitet (Braun et al., 2007)

### **Formatio reticularis**

Die *Formatio reticularis* erstreckt sich vom Rückenmark durch die *Medulla oblongata* und der *Pons* bis ins Zwischenhirn. Die *Formatio reticularis* verbindet die Hirnnervenkerne sowohl untereinander als auch mit den Spinalnerven und dient damit hauptsächlich als Assoziationsapparat. Die Hauptaufgabe besteht in der Koordination. Hier erfolgt die Verknüpfung von motorischen, sensorischen und vegetativen Funktionen. So entsteht eine Art Nebenbahn zu den Sinnesbahnen und die Erregungen der Sinnesbahnen können auch verstärkt werden. So ist die *Formatio reticularis* maßgeblich an der Steuerung der Atmung, des Kreislaufes, des Brechreizes und auch des Weckreizes beteiligt (Reuter et al., 2015). Erwachen aus dem Schlaf wird durch das aufsteigende retikuläre aktivierende System (ARAS) und den sympathischen Teil des autonomen Nervensystems ausgelöst (Starzl, 1951, Foote et al. 1983). Beim Erwachen kommt es zu einer Steigerung der Sympathikusaktivität und einer Aktivierung des ARAS (Horner, 1996).

### **Locus coeruleus**

Bei dem eben beschriebenen Zusammenspiel spielt der *Locus coeruleus* (LC) eine wichtige Rolle. Dieser noradrenerge Kern, der als Teil der *Formatio reticularis* im *Tegmentum* der *Pons* gelegen ist, stellt sowohl einen der wichtigsten Strukturen des sympathischen Nervensystems, als auch des ARAS dar. Der LC ist entscheidend für den Vigilanzzustand (Aston-Jones et al. 1991). Blasenfüllung und Detrusorkontraktionen bewirken ebenfalls als starke Stimuli über den LC eine Weckreaktion (Kayama et al. 1998). Auch liegt der LC nahe dem pontinen Miktionszentrum, das, wie bereits beschrieben, als Teil des Hirnstamms die Blasenkontrolle regelt (Sugaya et al. 1987) und auch die Detrusoraktivität beeinflusst (Yoshimura, 1990). Weiterhin hat der Nu-

cleus coeruleus Verbindungen zum Hypothalamus, in dem die Vorstufen des Vasopressins produziert werden (Bowden et al. 1978, Sawchenko und Swanson 1982, Lightman et al. 1984). Das autonome Nervensystem hat damit durch Steuerung des Parasympathikus bzw. des Sympathikus Einfluss auf die wichtigsten pathogenetischen Faktoren der Enuresis: Polyurie durch Regulierung der ADH-Sekretion (Prosnitz und DiBona 1978), Einfluss des pontinen Miktionszentrums auf die Blasenkontraktion (De Groat, 1998) und ausbleibende Weckreaktion durch das ARAS bzw. den Locus coeruleus.

#### **2.2.5.4 Endokrinologie**

Bei gesunden Kindern sinkt nachts die Urinproduktion, da die Desmopressinausschüttung steigt. Die Wirkung des Hormons Desmopressin (antidiuretisches Hormon, ADH) besteht in der Regulierung des Wasserhaushaltes des Körpers, indem vermehrt Flüssigkeit rückresorbiert wird und damit die Urinausscheidung reduziert wird. Bei einer Subgruppe der einnässenden Kindern findet sich eine nächtliche Polyurie. Dies ist mit einer Veränderung der zirkadianen Rhythmik des antidiuretischen Hormons (ADH) verbunden (Vande Walle et al. 2007, Dehoorne et al. 2006, van Hoeke et al. 2007). In den ersten Arbeiten (Hunsballe et al. 1985, Rittig et al. 1989) zeigten Kinder nachts eine vermehrte Urinproduktion mit erniedrigter Urinosmolalität. Es fand sich bei den Kindern keine zirkadiane Rhythmik der ADH-Sekretion. Auf dieser so genannten „ADH-Mangel-Hypothese“ als Ursache für die Enuresis nocturna begründete sich der Therapieansatz mittels Desmopressin (Rittig et al. 1989). Diese Befunde konnten mittlerweile repliziert (Aikawa et al. 1998, Hunsballe et al. 1998, Vurgun et al. 1998), aber auch widerlegt (Steffens et al. 1993, Eggert und Kühn, 1995, Hunsballe et al. 1995, Nevéus et al. 1999) werden. Es konnte gezeigt werden, dass auch 12% der nicht einnässenden Kinder nachts eine Polyurie aufweisen (Mattson, 1994). Auch liegt bei einer Subgruppe der betroffenen Kinder eine vermehrte nächtliche Ausscheidung von Natrium und Harnstoff (Kamperis et al. 2006, 2008), erhöhte nächtliche Blutdruckwerte (Kruse et al 2009) und eine Hypercalciurie (Raes et al., 2010, Nikibakhsh et al 2012, Civilibal et al 2014, Korzeniecka – Kozerska et. al 2014). Weiterhin finden sich bei einnässenden Kindern eine inter- und intraindividuelle Variabilität der ADH-Sekretion, die sich jedoch im Verlauf von Reifungsprozessen verändert (Hunsballe et al. 1995). Es gibt demnach eine Untergruppe der einnässenden Kinder mit nächtlicher Polyurie, jedoch ist dies nicht bei allen der Fall. Genauso

haben nicht alle Patienten mit einer Polyurie eine veränderte zirkadiane Rhythmik der ADH-Freisetzung (Neveus, 2000).

#### **2.2.5.5 Urodynamik**

Bei der Urodynamik werden die funktionellen Abläufe im Harntrakt untersucht und gemessen. Es kann so die Harnspeicherfunktion und die Entleerung der Blase beurteilt werden. Eine wichtige, nicht invasive Untersuchung ist die Uroflowmetrie (von Gontard, Lehmkuhl, 2009). Hierbei wird das Urinvolumen, die Miktionsdauer und die maximale Harnflussgeschwindigkeit gemessen. Entscheidend ist die qualitative Beurteilung der Harnflusskurve. Als Normalbefund gilt eine „Glockenform“ (Segura et al., 1997). Es kommt zu einem raschen Anstieg der Harnflussgeschwindigkeit bis zu einem Maximum und einem ähnlich kontinuierlichen Abfall, nachdem das Maximum erreicht wurde. Bei der primären monosymptomatischen EN besteht keine periphere Störung der Blase, daher sind die Befunde der Urodynamik unauffällig (von Gontard et al., 1999). Bei der primären nicht-monosymptomatischen Enuresis nocturna zeigen die Kinder tagsüber ähnliche Probleme wie tagsüber einnässende Kinder. Daher zeigen diese Kinder oft auch auffällige Uroflowbefunde. Bei der sekundären Enuresis nocturna zeigen die Kinder ähnliche Auffälligkeiten wie die Kinder mit primärer Enuresis nocturna, jeweils abhängig, ob sie eine monosymptomatische oder nicht-monosymptomatische Form haben.

#### **2.2.5.6 Psychosoziale Faktoren**

Komorbide psychische Faktoren haben bei der primären monosymptomatischen Enuresis nocturna nur ein geringes Gewicht. Eine größere Rolle spielt dies bei der sekundären und nicht-monosymptomatischen Enuresis nocturna (von Gontard et al. 1999, 2011, Robson et al 2005). Nach entscheidenden Lebensereignissen (z.B. Trennung der Eltern) kann es zu Rückfällen kommen (Järvelin et al., 1990). Bei Kindern mit Enuresis nocturna findet man häufig auch als Folge subklinische Symptome wie niedriges Selbstwertgefühl und beeinträchtigte Lebensqualität. Wenn die Kinder trocken sind, bilden sich diese Symptome zurück. Für Eltern bedeutet das nächtliche Einnässen eine große Belastung (Redsell und Collier 2001, von Gontard et al 2011, Meydan et al 2012, Kilicoglu et al 2014).

## 2.2.6 Empfohlene Basisdiagnostik bei Enuresis nocturna

Mit Hilfe der Basisdiagnostik gemäß der Leitlinien (Kuwertz-Bröcking, von Gontard, 2015) bei einem Kind mit Harninkontinenz sollten die häufigsten Ursachen einer Harninkontinenz tags und/oder nachts zuverlässig erfasst werden. Zusätzlich sollten wichtige Komorbiditäten erfasst werden.

Die Basisdiagnostik umfasst folgende Punkte:

1. Anamnesefragebogen über Enuresis nocturna und mögliche Komorbiditäten
2. Fragebogenscreening für psychische Symptome und Störungen
3. Miktions- und Trinkprotokoll über mindestens 48 Stunden mit Bestimmung der Volumina
4. Dokumentation von Harninkontinenz nachts und gegebenenfalls auch tagsüber sowie Darmentleerung über 14 Tage
5. Anamnesegespräch bei Erstvorstellung
6. Komplette körperliche Untersuchung
7. Urindiagnostik
8. Sonographie von Nieren und Harntrakt mit Erfassung von Blasenwanddicke und Rektumdurchmesser, sowie Restharnbestimmung.

## 2.2.7 Therapie und Verlauf der Enuresis nocturna

Die Therapie der primären und sekundären Enuresis nocturna unterscheidet sich nicht und ist gut erforscht. Bei der sekundären Enuresis nocturna liegt im Vergleich zur primären Form eine höhere psychische Komorbidität vor (von Gontard & Lehmkuhl, 2009). Wenn das Kind tagsüber noch einnässt, sollte zunächst die Symptomatik tagsüber behandelt werden.

### 2.2.7.1 Baseline

Am Anfang jeder Therapie steht eine Baseline, bei der zunächst eine ausführliche Beratung der Eltern und Kinder bezüglich der Ursachen, aber auch zur Steigerung der Therapiemotivation und gleichzeitig Entlastung der Familie erfolgt. Den Kindern wird ein Kalender mitgegeben, in dem sie trockene und nasse Nächte eintragen. 15-20% der Kinder, die einen Kalender führen, werden nachts trocken (Devlin et al. 1990, Glazener et al. 2004). 4 Wochen reichen dazu meist aus. Bei nur nassen Nächten sollte abgebrochen werden, bei sichtbarer Verbesserung kann die Durchführung auch verlängert werden. So wird einerseits die Selbstwahrnehmung der Kinder verstärkt, andererseits erhält der Therapeut eine Rückmeldung über die Frequenz der nassen Nächte. Abends sollte keine exzessive Flüssigkeitsaufnahme erfolgen (Hjalmas et al., 2004) und auch nur wenig salzhaltig gegessen werden (Vande Walle et al., 2007). Der letzte Toilettengang sollte möglichst vor dem zu Bett gehen erfolgen (Vande Walle et al., 2012). Gemäß den Empfehlungen der ICCS, den britischen NICE-Guidelines und dem aktuellen Cochrane Review sollen diese einfachen Interventionen zuerst versucht werden (Neveus et al., 2010, Nunes et al., 2010, Caldwell et al., 2013). Bleibt der gewünschte Erfolg aus, gibt es 2 wichtige Therapiealternativen: Mittel der ersten Wahl ist die apparative Verhaltenstherapie mittels Klingelgerät. Mittel der 2. Wahl ist die medikamentöse Therapie mittels dem synthetischen Arginin-Vasopressin-Analagon Desmopressin. Beide Therapiemöglichkeiten sind nach der ICCS und der International Continence Society (ICS) evidenzbasierte wirksame Therapien (Neveus et al., 2010; Vande Walle et al., 2012). Zu beiden Therapieverfahren sind viele Arbeiten veröffentlicht worden (Läckgren et al., 1999; Evans et al., 2001; Glazener et al., 2002, 2005; Robson et al., 2009; Neveus et al., 2009; Neveus et al., 2010, Nunes et al., 2010; Aloussi et al. 2011; Vande Walle et al. 2012; Caldwell et al., 2013; Perrin et al., 2013; Maternik et al., 2015). Bei beiden Behand-

lungsmöglichkeiten sollten die Familien eine ausreichende Bereitschaft zur Mitarbeit zeigen. Wichtig ist daher vor Therapiebeginn eine gute Aufklärung über beide Verfahren.

Ist zum Zeitpunkt der Vorstellung noch keine Therapie gewünscht, kann in Hinsicht auf die jährliche Spontanheilungsrate von 15 % auch abgewartet werden (Kuwertz-Bröcking, von Gontard, 2015)

### **2.2.7.2 Apparative Verhaltenstherapie**

Mittel der ersten Wahl bei der Therapie der Enuresis nocturna ist die apparative Verhaltenstherapie. Diese Therapieform ist bei 77,9% der Patienten wirksam (Mellon McGrath, 2000) und zeigt gute Langzeiterfolge (Moffat, 1997). Bei einem Klingelgerät handelt es sich um ein System, das aus einem Feuchtigkeitsfühler besteht. Bei Kontakt mit Flüssigkeit bzw. Urin schliesst sich ein spannungsarmer elektrischer Kreislauf und es wird ein Wecksignal ausgelöst. Je nach System ist es laut genug um die Kinder aufzuwecken (Friman, 2008), doch oftmals müssen auch die Eltern die Kinder zusätzlich wecken. Durch Auslösen einer Schreckreaktion kommt es zu einer Muskelkontraktion und der Harnfluss wird unterbrochen (Brown et al., 2010). Die verschiedenen Geräte unterscheiden sich nicht in ihrer Effektivität (Glazener & Evans, 2002). Je länger die Therapie durchgeführt wird, desto effektiver ist sie. Der Therapieerfolg stellt sich nach einigen Wochen bis Monaten ein und ist daher nicht für alle Familien die richtige Therapiemethode (Evans, 2001). Günstige Faktoren bei der Durchführung einer Klingeltherapie sind eine hohe Motivation bei den Kindern und ihren Eltern und das Fehlen von weiteren emotionalen Störungen und Verhaltensauffälligkeiten bei den Patienten (Hjälmas et. al., 2004). Weiterhin gelten als positive Faktoren ein altersentsprechendes Blasenvolumen und eine hohe Einnässfrequenz mit größer gleich 4 nassen Nächten pro Woche als günstige Faktoren (Kristensen & Jensen, 2003). Mit Hilfe der Klingeltherapie soll das Kind komplett trocken werden. Von einem initialen Erfolg kann gesprochen werden, wenn innerhalb von maximal 16 Wochen mindestens 14 aufeinanderfolgende trockene Nächte zu verzeichnen sind (Butler, 1991). 50-80 % der Kinder sind nach 8-10 Wochen trocken (Butler and Stenberg 2001, Glazener et al., 2005, Neveus 2009, Tekguel et al., 2013). Die Rückfallrate liegt bei ungefähr 15-30 % in den ersten Monaten nach Behandlung (van Londen 1995, Butler and Stenberg, 2001). Bis 14 trockene Nächte in Folge eingetreten sind sollte die Klingeltherapie weitergeführt werden (Neveus, 2011).

### **2.2.7.3 Medikamentöse Therapie**

Wenn eine apparative Verhaltenstherapie keine Verbesserung der Einnässsymptomatik gezeigt hat oder das Kind kurzfristig trocken sein soll, ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Sind die Kinder nur wenig für eine aufwendige Therapie wie eine Klingeltherapie motiviert oder gibt es verschiedene andere Gründe und Stressfaktoren innerhalb der Familien, die eine Klingeltherapie schwierig machen, ist es ebenfalls sinnvoll zu überlegen ob zunächst eine medikamentöse Therapie versucht wird (Kuwertz-Bröcking, von Gontard, 2015).

Desmopressin ist das künstlich hergestellte körpereigene Vasopressin (ADH, antidiuretisches Hormon). Das Medikament wird in Tabletten oder Schmelztablettenform eingenommen. Der positive Effekt auf das Einnässen tritt kurzfristig ein. Eine erfolgreiche Behandlung mit Desmopressin vermindert Intoleranz auf Seiten der Eltern und stärkt gleichzeitig das Selbstwertgefühl auf Seiten des Kindes (Hagglof et al., 1997).

Bei einer langfristigen Therapie sollte nach 3 Monaten jeweils eine Medikamentenpause gemacht werden um dem Risiko einer Toleranzentwicklung vorzubeugen (Neveus, 2011). Gleichzeitig zeigt sich, ob die Medikation noch notwendig ist oder ob das Kind spontan trocken geworden ist (von Gontard & Lehmkuhl, 2009b). Um der Nebenwirkung einer Hyponatriämie (Wasserintoxikation) vorzubeugen, ist es wichtig, dass die Kinder ihre Flüssigkeitszufuhr abends bis zum nächsten Morgen einschränken (Neveus, 2011).

24,5% wurden unter Desmopressin komplett trocken, bei 70% der Kinder zeigte sich unter Desmopressin eine Zunahme der trockenen Nächte (Moffat et al., 1993). Eine neuere Studie hat gezeigt, dass 70% der Kinder schnell auf eine Behandlung ansprechen, 30% waren volle Responder, 40% partielle Responder und 30% Non-Responder (Neveus 2010). Falls sich ein Erfolg zeigt, sollte Desmopressin maximal 3 Monate täglich eingenommen werden. Danach sollte die Einnahme beendet oder schrittweise verringert werden (Kuwertz-Bröcking, von Gontard, 2015). Kinder haben nach einer Desmopressintherapie ein 9-fach erhöhtes Risiko einen Rückfall zu erleiden im Vergleich zu einer Klingeltherapie (Lister-Sharp et al., 1997). Wird die Medikation jedoch ausgeschlichen, dann ist die Langzeiterfolgsrate signifikant höher und die Rückfallrate geringer (Alloussi et al., 2011). Verglichen mit einer Spontanremission von 15% pro Jahr, werden 8-38% der Kinder nach Ansetzen bei dieser Therapie langfristig trocken (Glazener et al., 2004).



Daher wird diese Therapieform von der ICCS als nicht-kurativ bezeichnet (Neveus, 2010). Eine schrittweise Dosisreduktion kann den Behandlungserfolg aber deutlich verbessern (Marshall-Kehrel 2009). Nässen die Kinder dann wieder ein, sollte die vorherige Dosis wieder angesetzt werden (Riccabona et al. 1998; Snajderova et al. 2001; van Kerrebroek 2002; Marshall-Kehrel et al. 2009; Aloussi et al. 2011; Gökce et al. 2014).

Therapie der 3. Wahl stellen trizyklische Antidepressiva dar. Aus dieser Gruppe wird beim nächtlichen Einnässen hauptsächlich Imipramin eingesetzt. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass unter Imipramin 43% der Patienten trocken waren (Gepertz, Neveus, 2004). Der Wirkmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Eine Erklärung könnte sein, dass die Medikamente stimulierend wirken und so einen leichteren Schlaf zur Folge haben. Dadurch ist es wahrscheinlicher, dass die Kinder durch die volle Blasenfüllung aufwachen (Moffat, 1997). Weiterhin besteht eine hohe Affinität des aktiven Metaboliten des Imipramins zum Locus coeruleus (Biegon & Rainbow, 1983), der für das Auslösen der Weckreaktion verantwortlich ist (Kayama Koyama, 1998). Da trizyklische Antidepressiva auch einen anticholinergen Effekt haben, werden auch parasympathische Impulse gehemmt und in Folge Kontraktionen der glatten Blasenmuskulatur vermindert (Brown et al., 2010). Die Wahrscheinlichkeit für 14 aufeinanderfolgende, trockene Nächte ist gegenüber Kontrollkindern ohne Therapie vierfach erhöht (Lister-Sharp et al., 1997).

Aufgrund von kardialen Nebenwirkungen (Qtc-Zeitverlängerung) wird die Indikation streng gestellt (Kuwertz-Bröcking, von Gontard, 2015).

#### **2.2.7.4 Therapieresistenz**

Gemäß den Leitlinien (Kuwertz-Bröcking, von Gontard, 2015) sollte bei erfolgloser Therapie nochmal eine detaillierte Diagnostik durchgeführt werden. Eine organische Diagnostik sollte nur durchgeführt werden, wenn es Hinweise auf urologische, nephrologische oder neurologische Erkrankungen gibt. Eine Obstipation sollte ausgeschlossen werden und eine psychiatrische Diagnostik erfolgen (Neveus et al., 2008, 2011). Auch sollte überlegt werden, ob ein erneuter Therapieversuch teilstationär oder vollstationär durchgeführt werden sollte, vorallem bei zusätzlichen Begleitstörungen. Auch sollte an eine Detrusorinstabilität gedacht werden, mit resultierender Drangsymptomatik. Die Kombination von Klingeltherapie und Anticholinergikum kann dann bei gezielter Indikation wirksam sein (Franco et al., 2013). Auch Reboxetin, ein

selektiver Noradrenalin Reuptake-Hemmer, zeigt gute Effekte bei therapieresistenter EN (Lundmark, Neveus, 2009)

Auch kann eine ambulante Gruppenschulung eine Verbesserung bringen bei Kindern mit einer nicht-monosymptomatischen Enuresis nocturna (Sambach et al., 2011; Equit et al. 2013; Kuwertz-Bröcking, von Gontard, 2015).

#### **2.2.7.5 Verlauf**

Die Enuresis hat eine spontane Remissionsrate von 15% pro Jahr (Forsythe et al 1974; Fergusson et al., 1986; Klackenberg 1981; Hellstroem et al., 1990 und 1995, Swithinbank et al., 1994, 2010). Bereits unspezifische Therapieinterventionen führen bei 15-20% der Kinder zu einer Remission. 50-80% der Kinder werden nach 8-10 Wochen durch AVT trocken (Butler, Stensberg 2001; Glazener et al., 2005; Neveus 2009; Tekguel et al., 2013). 15-30% der Kinder haben einen Rückfall in den ersten 6 Monaten nach der Klingeltherapie (van Londen 1995; Butler und Stenberg 2001).

### **2.3 Psychiatrische Komorbiditäten bei Enuresis nocturna**

Die allgemeine Rate an klinisch relevanten psychischen Komorbiditäten bei Kindern und Jugendlichen liegt bei 10-15% (Kieling et al., 2011). Die Rate an Komorbiditäten bei Kindern mit Enuresis nocturna ist signifikant erhöht und liegt bei ca. 20-30 % (von Gontard & Neveus, 2006). Viele klinische und epidemiologische Studien haben einen Zusammenhang zwischen ADHS und nächtlichem Einnässen gezeigt. Eine populationsbasierte Studie mit 6-jährigen Kindern zeigte, dass bei 3,4 % der trockenen Kinder ein ADHS vorliegt. Weiterhin bei 9,6 % der Kinder mit nächtlichem Einnässen und sogar bei 36,7% der Kinder mit Einnässen tagsüber (von Gontard et al., 2011). Umgekehrt zeigte Okur et al. (2012) höhere Raten von ADHS (53,2%) bei Kindern mit monosymptomatischer EN im Vergleich zur Kontrollgruppe (12%).

Weil all diese Studien Querschnittsstudien waren, konnten diese die kausalen Zusammenhänge zwischen Enuresis nocturna und ADHS nicht beschreiben. Die Einteilung in primäre und sekundäre bzw. monosymptomatische und nicht-monosymptomatische Enuresis nocturna ist nicht nur aus urologischer Sicht bezüglich medikamentöser Therapie und Langzeitprognose sondern auch bezüglich psy-

chologischer Aspekte relevant. Die Rate an komorbiden Störungen ist erhöht bei der sekundären nicht-monosymptomatischen Enuresis nocturna, bei höherem Alter, männlichem Geschlecht, niedrigem sozioökonomischem Status und bei Vorstellung in spezialisierten Kliniken (Bayens et al., 2005). Kinder mit einer primären Enuresis nocturna unterscheiden sich in epidemiologischen Studien nicht von Kontrollgruppen (von Gontard & Neveus, 2006). Im Vergleich dazu ist die sekundäre Enuresis nocturna häufiger mit einer hohen Rate von schwerwiegenden Lebensereignissen und psychischen Problemen assoziiert (von Gontard & Neveus, 2006). Kinder mit monosymptomatischer Enuresis nocturna haben weniger Verhaltensauffälligkeiten wie insbesondere Angst, als Kinder mit nicht-monosymptomatischer Enuresis nocturna (Butler et al., 2006).

### **2.3.1 Enuresis nocturna und ADHS**

Die am besten erforschte psychiatrische Komorbidität bei Enuresis nocturna ist eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Kinder mit Enuresis nocturna und zusätzlichem ADHS sind schwieriger zu therapieren (Crimmins et al., 2003)

ADHS ist charakterisiert durch die Kardinalsymptome Ablenkbarkeit, Hyperaktivität und Impulsivität (DSM-5). Gemäß DSM-5 müssen diese Symptome vor dem 12. Lebensjahr bereits vorhanden sein. Die Prävalenz im Kindesalter beträgt 5,29% (Biedermann et al., 2000) mit einem größeren Risiko für Jungs (APA). Es werden 3 Subtypen unterschieden: der hauptsächlich unaufmerksame Typ, der überwiegend hyperaktive/impulsive Typ und der kombinierte Typ (APA, DSM-5, gemäss vorherigem DSM-IV). Die ICD-10 Diagnose der Hyperkinetischen Störung (HKS) hat strengere Kriterien, denn es müssen Symptome aller 3 Merkmale (Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität, Impulsivität) vorliegen. Die Ätiologie ist multifaktoriell mit einer hohen genetischen Komponente. Zusätzlich spielen Umweltfaktoren, soziale und biologische Faktoren eine große Rolle (Moriyama, 2012). Die Problematik wird meist im Grundschulalter deutlich und bedeutet oft eine funktionale Einschränkung im Verlauf. Nur bei weniger als 10% der jungen Erwachsenen kommt es zu einer Remission (Polanczyk et al., 2007). Genetische Faktoren, Umweltfaktoren und deren Interaktion miteinander sind maßgeblich an der Ätiologie von ADHS beteiligt.

Familien-, Zwillings-, und Adoptionsstudien zeigen eine Heritabilität von 0.6-0.9 (Thapar et al., 2007; Faraone et al., 2005). Molekulargenetische Studien zeigen einen komplexen Vererbungsmodus von ADHS. Eine Verbindung zu den Chromosomen 2q24, 5q13,6q12, 14q13, 17q11 konnte gezeigt werden (Ogdie et al., 2004), aber die Ergebnisse waren sehr heterogen (Faraone et al., 2005). Verschiedene Kandidatengene (Dopaminerge Gene: DRD4, DRD5, DAT1 und serotonerge Gene: 5HTT, HTR1B; weitere Gene: SNAP-25) sind wahrscheinlich beteiligt. Jedoch sind die Effektstärken für jedes Kandidatengen klein (Thapar et al., 2013). Stimulanzien sind die effektivste pharmakologische Therapieoption bei ADHS mit Effektstärken von 1.0 oder mehr (Pliszka, 2007).

1999 untersuchten Bailey et al. die Vererbung von primärer Enuresis nocturna bei Verwandten von nachts einnässenden Kindern und bei Kontrollkindern mit oder ohne ADHS, um herauszufinden, ob primäre Enuresis nocturna und ADHS eine gleiche genetische Ursache haben. Enuresis nocturna kam hierbei familiär gehäuft vor. Die Häufigkeit von primärer Enuresis nocturna bei Verwandten 1. Grades war unabhängig von einem komorbiden ADHS. Daraus folgerten die Autoren, dass primäre Enuresis nocturna und ADHS unabhängig voneinander vererbt werden und nicht den gleichen genetischen Ursprung haben. Es könnte angenommen werden, dass aufgrund der Heterogenität von Enuresis nocturna und ADHS mit ihren verschiedenen Subtypen, eine mögliche gemeinsame genetische Basis dieser Störungen noch nicht gefunden werden konnte (Elia et al., 2009).

### **2.3.1.1 Prävalenz von ADHS bei Kindern mit Enuresis nocturna**

In klinischen Studien schwankt die Rate von ADHS bei Kindern mit EN zwischen 9,1 und 53,2% (von Gontard et al., 1999; Baeyens et al., 2004; Gor et al., 2012; Okur et al., 2012). Bayens et al. beschrieb in seiner Studie erhöhte Raten von ADHS bei 6-12-jährigen Kindern mit EN (Bayens et al., 2004). Insgesamt hatten 40 % der Kinder noch zusätzlich ein ADHS. In der großen Stichprobe der „Avon Longitudinal Study of Parent and Children“ (ALSPAC) war die Prävalenz von EN 15.5% bei 8269 7 ½-jährigen Kindern (Golding et al., 2001). ADHS war die häufigste durch Eltern berichtete Störung mit einer Prävalenz von 17.6% bei Kindern, die nur nachts eingenässt haben und sogar 23.1% bei Kindern die unter EN und einer funktionellen Harninkontinenz tagsüber litten, verglichen mit 11.9% bei trockenen Kindern (Joinson et al., 2007). Ähnliche Ergebnisse fanden von Gontard et al. bei der Untersuchung von 1379 6-jähriger Kinder. Die Rate von ADHS-Symptomen lag bei 9.4% der Kinder mit EN verglichen mit 3.4% der trockenen Kinder (von Gontard, 2011). Klinische Studien zeigten Prävalenzraten von 16.9-28.3% für Enuresis nocturna bei Kindern mit ADHS (Elia et al., 2009; Yang et al., 2013).

### **2.3.1.2 Neurophysiologische Studien bei Enuresis nocturna**

Viele Studien unterstützen die Vermutungen einer Entwicklungsverzögerung im Hirnstamm. In einer Studie wurden 37 Kinder mit EN und 40 Kontrollkinder untersucht. Kinder mit EN zeigten längere Interpeak-Latenzen I-III und I-V bei akustisch evozierten Potentialen (Freitag et al., 2006). Die Studie von Wolfish et al. belegte klar ein Arousaldefizit. Nur 9.3% der Kinder mit EN (verglichen mit 39.7% der gesunden Kontrollkinder) konnten erfolgreich mit einer Lautstärke von 120 dB geweckt werden (Wolfish et al., 1997). Ferner zeigten sich in einer Studie von Iscan et al. P300-Veränderungen bei nachts einnässenden Kindern in Form längerer P300-Latenzen (Iscan et al., 2002). Eine weitere Studie zeigte eine verringerte P300-Amplitude auf der parietal abgeleiteten Seite (Pz) (Karlidag et al., 2004). Hieraus lässt sich auf ein Reifungsdefizit selbst bei höheren kortikalen Strukturen schließen, vor allem im Bereich des Motokortex bei EN. Freitag et al. konnten diese Ergebnisse nicht replizieren. Sie zeigten in Ihrer Studie (2006), die evozierte Potentiale bei einnässenden Kindern untersuchte, eine Veränderungen der frühen akustisch evozierten Potentiale (FAEP) als Ausdruck einer weitreichenderen Störung im Hirnstamm. Es gab keine Unterschiede der visuell evozierten Potentiale (VEP) zwischen Patienten mit Enure-

sis nocturna und Kontrollkindern. Jedoch waren bei Patienten mit positiver Familienanamnese kürzere Latenzen zwischen N75 und P100 zu sehen. Es gab keinen Unterschied zwischen P300 und Prepulse-Inhibition (PPI). Das Prinzip der PPI besteht darin, dass die Schreckreaktion abgeschwächt wird, wenn einem Schreckreiz ein Präpuls von geringerer Intensität vorausgeht (Braff et al, 2001). Die Unterschiede der FAEP unterstützen damit die Hypothese, dass die Arousalreaktion infolge einer Reifungsverzögerung der Hirnstammfunktionen gestört ist. Die Unterschiede der VEP-Latenzen deuten auf kortikale Unterschiede bei den Kindern mit einer positiven Familienanamnese hin (Freitag et al., 2006).

Einige Studien zeigten eine Modulation des Blinkreflexes, eine verringerte Prepulse-Inhibition (PPI) bei Kindern mit EN (Bayens et al., 2007; Eggert et al., 2012). Eine neuere Studie von 2013 bei der PPI und fMRT kombiniert wurde, zeigte sich eine ausgeprägte präfrontale Aktivität bei gesunden Kontrollen im Vergleich zu Kindern mit monosymptomatischer EN (Schulz-Juergensen et al., 2013). Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass höhere kortikale Mechanismen relevant bei PPI sind und damit auch eine Rolle bei der Pathogenese von EN hat.

### **2.3.1.3 Neuroanatomie bei Enuresis nocturna und ADHS**

Es gibt keine bildgebenden Studien, die die Konzentration bei ADHS und EN untersuchen. Dagegen zeigten Studien bei ADHS Veränderungen in folgenden Bereichen: dorsal-anteriorer midcingulärer Cortex, dorsolateraler präfrontaler Kortex, ventrolateraler präfrontaler Kortex, parietaler Kortex, Striatum, prämotorische Areale, Thalamus, Cerebellum (Bush 2011).

Es gibt eine große Überlappung der Gehirnareale, die bei ADHS und EN beteiligt sind und die auch in der Emotionsverarbeitung involviert sind:

PAG, Insula, PMC sind bei der Unterdrückung des Miktionsreflexes und der Blasenkontrolle beteiligt. Der Locus coeruleus ist bei Arousal-Prozessen beteiligt, die bei der EN eine Rolle spielen. Weiterhin sind der ACC und Regionen des präfrontalen Cortex verantwortlich für Kontrollfunktionen, Emotionsregulation und bewusste Wahrnehmung. Diese Regionen sind bei ADHS und EN beteiligt. Dysfunktionen des präfrontalen und parietalen Cortex spielen bei ADHS eine Rolle und sind bei exekutiven Funktionen und Integrität von sensorischen Reizen wichtig.

Veränderungen im Bereich von Thalamus und Cerebellum spielen bei ADHS und EN eine Rolle. Der Thalamus leitet die sensorischen und motorischen Signale zu Cortex weiter und reguliert Bewusstsein, Schlaf und Wachheit. Das Cerebellum empfängt Signale vom Rückenmark und wandelte diese in motorische Aktivität um.

#### **2.3.1.4 Neurophysiologische Studien bei ADHS und Enuresis nocturna**

Störungen der exekutiven Funktionen wie motorische Unruhe, Konzentrationsstörungen und Impulsivität sind die Kernsymptome von ADHS. Daneben sind auch die Regelung von Emotionen und Motivation betroffen (Huang-Pollock et al., 2006). Studien mit bildgebenden Verfahren zeigten bei ADHS Veränderungen im dorsoanterioren midcingulären Cortex, im dorsolateralen präfrontalen Cortex, im ventrolateralen präfrontalen Cortex, im parietalen Cortex, im Striatum, prämotorischen Arealen, Thalamus und Cerebellum (Bush et al., 2011)

In einigen Studien wurde bei Kindern mit ADHS die Hirnaktivität als Reaktion auf akustische oder visuelle Reize mit ereignis-evozierten Potentialen beurteilt. Im „Continuous performance test“ (computergestütztes Verfahren zur Erfassung des impulsiven Verhaltens, der Daueraufmerksamkeit und der selektiven Aufmerksamkeit), zeigten Kinder mit ADHS kleinere P300-Amplituden verglichen zu den Kontrollkindern (Brandeis et al., 2002). Einige Studien beschäftigen sich mit den zentralnervösen Prozessen bei Kindern mit EN und ADHS. So fanden sich in einer Studie größere Auffälligkeiten bei der PPI bei Kindern mit EN und ADHS (Ornitz et al., 1999). Durch das Vorliegen beider Diagnosen wuchs das PPI-Defizit. Diese Befunde konnten von Bayens et al. (2007) nicht belegt werden: Nachts einnässende Kinder hatten eine auffälligere PPI als Kontrollkinder und Kinder mit ADHS, während Kinder mit EN und ADHS keine größeren Auffälligkeiten zeigten. Zu beachten ist dabei, dass die PPI keine zuverlässige, elektrophysiologische Messmethode für EN oder ADHS ist (Schulz-Juergense et al., 2014).

Weitere Studien haben Kinder mit EN und ADHS genauer untersucht. Yang et al. (2013) untersuchten die Konzentrationsleistung von Kindern mit ADHS und EN im Vergleich zu Kindern nur mit ADHS. Hierbei wurden verschiedene Aspekte getestet wie Aufmerksamkeit, auditive Wahrnehmung und Inhibitionskontrolle. Die Ergebnisse zeigten geringere Reaktionszeiten bei Kindern mit EN und ADHS verglichen mit Kindern, die nur ADHS hatten, die Fehlerfreiheit war ähnlich in beiden Gruppen.

## 2.4 Emotionen und Neuroanatomie

Für den Begriff Emotionen gibt es keine einheitliche Definition, die allen Bereichen gerecht wird. Es handelt sich dabei vielmehr um ein komplexes Konstrukt.

Zunächst wird angenommen, dass Emotionen vom ZNS gesendet werden, als Reaktion auf einen Reiz mit der Aufgabe der Regulation. Sie setzen sich aus vielfältigen neuronalen und chemischen Reaktionen zusammen. Damit verbundene physiologische Veränderungen (Herzfrequenz, Blutdruck) und Verhaltensweisen (Gesichtsausdruck, Körpersprache) werden sichtbar und sind messbar. Das individuelle Empfinden ist dagegen deutlich schwieriger einzuordnen.

Lang beschrieb 1994 die James-Lange-Theorie. Hierbei wird der sensorische Kortex durch einen äußeren Reiz stimuliert. Nachfolgend wird demnach dann ein bestimmtes Reizmuster über den motorischen Kortex und den Hypothalamus abgerufen. In diesem Sinne entsprechen dann die Emotion der Wahrnehmung dieser Veränderung. Bei dieser Theorie laufen die beschriebenen Abläufe hintereinander geschaltet ab (Lang et al., 1994). Heute geht man davon aus, dass verschiedene Hirnregionen beteiligt sind und die Abläufe parallel verlaufen (Ledoux, 1995, 1998). In einer neueren Studie wird nochmal der vielschichtige Prozesscharakter beschrieben (Frijda, 2016).

Ein alter Erklärungsansatz geht auf James Papez zurück, der 1937 den Papez-Kreis beschrieb, in dem er Strukturen benannte, von denen er glaubte, sie seien an der Emotionsbildung beteiligt. Dieser wurde dann zum limbischen System weiterentwickelt. Auch durch neuere Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung des ZNS konnte gezeigt werden, dass u.a. folgende Strukturen beteiligt sind: Hippocampus, Fornix, Corpus mamillare, Nuclei anterioventralis des Thalamus, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Septum pellucidum, Amygdala (Ledoux, 2012).

Emotionen können nach Dimensionen (Basisemotionen z. B. Freude, Wut) unterschieden werden. Die untersuchten Hirnregionen unterschieden sich in Abhängigkeit davon, welcher Aspekt untersucht wurde (Ekman, 1992).

Eine Hypothese von Ledoux (2000) geht davon aus, dass unterschiedliche Emotionen durch unterschiedliche neuronale Systeme entstehen.



PFC, ACC, Amygdala und Hippocampus sind Strukturen, die wiederholt mit Emotionsverarbeitung assoziiert wurden (Davidson, 2000). In einer neueren Übersichtsarbeit von Lindquist et al. (2012) über beteiligte Hirnregionen bei der Emotionserarbeitung wurden folgende Strukturen erwähnt: PFC, Amygdala, ACC, ventrales Striatum, Insula, periaquäduktales Grau und visueller Cortex.

## **2.5 Emotionsverarbeitung und IAPS**

Lang et al. teilten 1995 Emotionen ein in Valence und Arousal, wobei Valence beinhaltet, wie angenehm ein Gefühl ist (mit der Konsequenz der Annäherung oder Vermeidung) und Arousal steht für den Erregungsgrad (Stärke und Intensität des Gefühls)

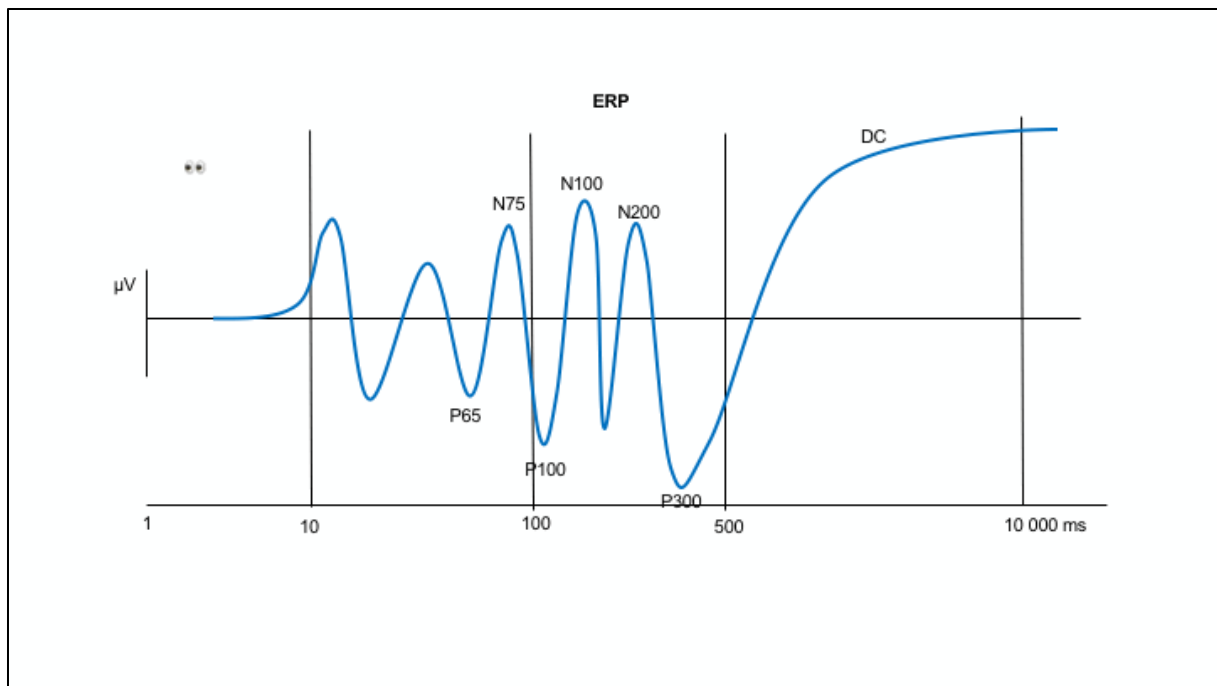
Das „International affective picture system“ (IAPS) ist eine Bildersammlung, die jeweils Emotionen auslösen und sich auf diese beiden Dimensionen bezieht. Die Bilder wurden anhand von 100 Probanden bewertet. Das IAPS ist in der Emotionsforschung ein häufig eingesetztes Instrument (Lang et al., 1995).

Lane et al. untersuchten mittels Positronen-Emissions-Tomographie den cerebralen Blutfluss bei weiblichen Probanden, denen positive, negative und neutrale Bilder des IAPS gezeigt wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass negative und positive Stimuli gemeinsame neuronale Strukturen aktivieren oder diese wahrscheinlich eng miteinander verbunden sind. So zeigten sich Unterschiede zwischen negativen und positiven Stimuli im Vergleich zu neutralen im präfrontalen Cortex, Thalamus, Hypothalamus und Mittelhirn (Lane et al., 1997).

## 2.6 Ereigniskorrelierte Potentiale

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) spielen in der Neurowissenschaft eine große Rolle zur Untersuchung der neurophysiologischen Mechanismen emotionaler und kognitiver Hirnprozesse. EKPs repräsentieren den Anteil der auf der Kopfhaut messbaren elektrischen Spannungsschwankungen, der vor, während und nach einem sensorischen, motorischen oder sonstigen mentalen Ereignis zeitsynchron auftritt. Das EKP wird über Mittelung (Averaging) von Zeitabschnitten des Elektroenzephalogramms (EEG) gewonnen, denen äquivalente Ereignisse zugrunde liegen. Dadurch können die auf das Ereignis bezogenen systematischen Spannungsveränderungen über die Zeit hinweg abgebildet werden (Peper, 2014). Sofern interindividuelle Unterschiede der EKP innerhalb der Probanden wichtig sind, werden die Daten der gemittelten EKP der einzelnen Individuen nochmals über ein weiteres Verfahren zu einem Grand-Average berechnet. Die Nomenklatur der EKP richtet sich nach der Polarität der Komponenten bezogen auf einen Referenzpunkt. Hierbei wird der Buchstabe P für positiv und der Buchstabe N für negativ gebraucht (Gerloff, 2005, S. 501). Weiterhin wird die Latenz zum Zeitpunkt des Auftretens beschrieben, die Einheit wird in ms angegeben (siehe Abbildung 2). Bei dem letzten Aspekt findet man in der Literatur aber auch oft eine Durchnummerierung der einzelnen positiven bzw. negativen Komponenten (Peper, 2014). So stellt die P300 (oder P3) einen positiven Kurvenverlauf mit einem Peak ca. 300 ms nach dem Reiz da.

Abzugrenzen sind die EKP von den evozierten Potentialen von kurzen Latenzen bis ca. 100 ms. Zu den evozierten Potentialen zählen visuell evozierte Potentiale (VEP) und auch akustisch evozierte Potentiale (AEHP). Diese evozierten Potentiale stehen mit physikalischen Reizen in Zusammenhang und werden daher auch *exogene* Potentiale mit kürzeren Latenzen genannt. Die EKP werden durch komplexere Verarbeitungsprozesse des Kortex verursacht und werden daher auch *endogene* Potentiale genannt (Gerloff, 2005, S. 502).



**Abb. 2:** Ereignis korrelierte Potentiale (aus [Gerloff, 2005](#))

## 2.6.1 Wichtige Komponenten der EKP

### N100

Die N100 (N1) ist eine negative Welle. Sie zeigt Ihren Peak zwischen 90 und 200 ms nach Beginn des Reizes. Meist folgt eine positive Welle (P2) und eine weitere negative Welle (N2). Sie kann als „Orientierungsreaktion“ gesehen werden (Sokolov 1975). Sie repräsentiert am ehesten die Analyse der physikalischen Reizeigenschaften und wird durch jeden neuen Reiz ausgelöst. Dies ist unabhängig davon, ob dem Reiz Aufmerksamkeit geschenkt wird oder nicht. Selektive Aufmerksamkeitszuwendung hat eine Zunahme der Amplitude zur Folge, eine Reizwiederholung bewirkt eine Amplitudenabnahme (Gerloff, 2005, S 504-505).

### P300

Die P300-Welle (P3) wurde erstmals 1965 von Sutton et al. beschrieben. Damit wird eine Welle mit positivem Peak beschrieben, die mit einer Latenz von etwa 350 ms auftritt, wenn in gleichförmige Hintergrundreize „oddballs“ eingestreut werden, auf die die Probanden ihre Aufmerksamkeit richten sollen. Die Amplitude der P300 hängt davon ab, wie wahrscheinlich ein Zielreiz auftritt. Die Amplitude der P300 nimmt mit

abnehmender Auftretenswahrscheinlichkeit des Reizes meist zu (Gerloff, 2005, S514). Die P300-Welle entsteht als Summationspotenzial von Aktivität an unterschiedlichen Orten (Frodl-Bauch et al. 1999).

Unterschieden werden drei positive Komponenten (P3a, P3b, „slow wave“). Die **P3b** ist mit der klassischen P300 identisch und wird durch das „Zwei-Stimulusdiskriminationsparadigma („oddball-paradigma“) ausgelöst. Sie erscheint nach einer Latenz von 340-700 ms, über dem zentroparietalen Kortex hat sie ihre maximale Amplitude. Vorausgesetzt ist die Aufmerksamkeitszuwendung auf den Zielreiz im Oddball-Paradigma.

Die **P3a**-Komponente wird generiert, wenn jeder Zielreiz neue Merkmale hat (Squire et al., 1975). Die Latenz liegt zwischen 250 und 350 ms. Topographisch befindet sich ihr Maximum frontozentral. Die P3a-Welle tritt auch auf, wenn den Zielreizen keine Aufmerksamkeit gegeben wird, daher ist sie eher als automatisierte Orientierungsreaktion gewertet. Nach mehreren Versuchsdurchläufen kommt es zu einer Habituation.

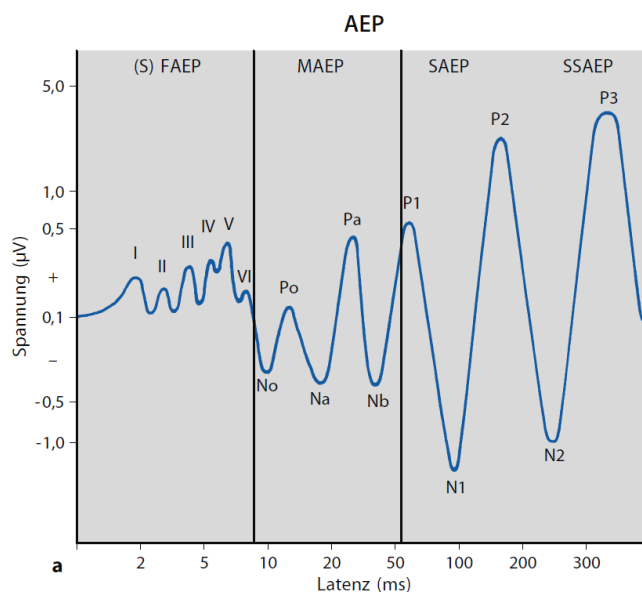
Das typische Oddball-Paradigma für die P300 ist meist auditorisch. Die P300 ist Folge einer Abweichung bezüglich Tonhöhe oder Lautstärke des Zielreizes vom Hintergrundreiz. Bei visuellen Reizen zeigen sich längere Latenzen bei ähnlicher Potenzialkonfiguration (Gerloff, 2005, S.515).

### **Slow-wave-Komponente**

Nach einer Latenz von 600-1400 ms folgt eine positive „slow wave“. Diese positive Welle hängt nicht nur von einer Zwei- oder Drei-Stimulusdiskriminationsaufgabe ab. Diese Welle ist auch zu sehen, wenn generell präsentierte Reize für das Lösen einer komplexen Aufgabe wichtig ist. Die Abgrenzung zwischen der „slow-wave“-Komponente und weiteren Formen langsamer Hirnpotenziale als Korrelat komplexer kognitiver Prozesse ist nicht klar zu treffen (Gerloff, 2005, S 514).

## 2.6.2 Akustisch evozierte Potentiale (AEP)

Bei Beschallung eines oder beider Ohren lassen sich akustisch evozierte Potentiale (AEP) im Bereich des äußeren Gehörgangs und in der Scheitelregion ableiten. Sie bilden eine heterogene Gruppe von ca. 30 positiven und negativen Potentialschwankungen (Maurer et al., 2005, S.65). Die AEPs (Abbildung 3) können eingeteilt werden in die frühen AEP (FAEP mit Latenzen bis 10 ms), mit den Wellen I-V. Weiterhin unterscheidet man die AEP mittlerer Latenz (MAEP mit Latenzen von 10-50 ms) und die späten Komponenten der AEP (SAEP, SSAEP mit Latenzen von 50-1000 ms). Im Bereich der Hörbahn werden die FAEP hervorgerufen. Die wichtigen Teile der Hörbahn bilden die Cochlea, den VIII. Hirnnerven mit Eintritt in den Hirnstamm an der pontomedullären Übergangszone, das Cochlearis- Kerngebiet im unteren Pons, den oberen Olivenkern, die Kerne und Bahnen des lateralen Lemniskus im mittleren und oberen Pons, die unteren Vierhügel im Mittelhirn und das Corpus geniculatum mediale im Thalamus. Die FAEP erlauben einen Überblick über die „physiologische Anatomie“ der Hörbahn und angrenzender Strukturen (Chiappa 1990). Hierbei können Veränderungen der FAEP aber keine ätiologischen Rückschlüsse geben, sondern nur Hinweise auf die Lokalisation geben. Die Indikation zur Ableitung der FAEP ergibt sich bei Verdacht auf Erkrankungen der Cochlea, des Hörnerven und des Hirnstamms.



**Abb. 3:** Abbildung der postsynaptischen Anteile der AEP mit den frühen (FAEP), mittleren (MAEP) und späten AEP (SAEP, SSAEP) (aus Maurer, 2005, S. 66)

### **2.6.3 Emotionale ereigniskorrelierte Potentiale**

Mit Hilfe von EKPs können im Millisekundenbereich neuronale Antworten auf emotionale Ereignisse bewertet werden. Unter Beachtung von Amplitudengröße und Latenz kann die Emotionsverarbeitung ausgewertet werden (Olofsson et al., 2008).

Eine besondere Bedeutung hat die LPP (late positive potential), die mit einer Latenz von 300-400 ms auftritt und die ganze Dauer der Bildschirmpräsentation zu sehen sein kann (Cuthbert et al., 2000). Mit Hilfe von EKPs lassen sich schnelle Phasen der Emotionsverarbeitung darstellen und auswerten. Dies zeigten auch mehrere Studien, die mit Kindern durchgeführt wurden, bei denen man größere Amplituden bei emotionalen Stimuli beschrieb (Hajcak et al., 2009; Solomon et al., 2012; Hua et al., 2014).

## **2.7 Studien mit bildgebenden Verfahren**

Es liegen nur wenige Studien mit bildgebenden Verfahren zur Erforschung der Blasenkontrolle vor, v.a. für Kindern. Die Studien zeigen verschiedene mikrostrukturelle kortikale Veränderungen bei EN (Yu et al., 2011; Lei et al., 2012) die ein Hinweis auf eine Entwicklungsverzögerung bei nachts einnässenden Kindern sein könnten.

In einer aktuellen fMRT-Studie (Wang et al., 2018) wurden Kinder mit Primärer monosymptomatischer Enuresis nocturna und gesunde Kontrollkinder Bilder mit emotionalem Inhalt gezeigt. Kinder mit einer Enuresis nocturna zeigten dabei bei Betrachten der negativen vs. der positiven Bilder eine erhöhte Aktivität im medialen präfrontalen Cortex und im anterioren cingulären Cortex.

## **2.8 Neurophysiologische Studien zu Emotionsverarbeitung bei ADHS**

In einer Studie wurde bei 51 Kindern und Jugendlichen, die die Diagnose ADHS hatten und bei 51 Kontrollkindern EKPs abgeleitet (Williams et al., 2008). Den Kindern

wurden Bilder von Gesichtern gezeigt, die positive, negative oder neutrale Emotionen ausdrückten. Die ADHS-Kinder zeigten Auffälligkeiten bei den ereigniskorrelierten Potentialen, aus denen eine Störung der Emotionsverarbeitung bei ADHS geschlossen wurde. Es zeigte sich eine verminderte Amplitude bei frühen evozierten Potentialen (P120) okzipital. Die P300-Komponente hatte rechts-temporal eine verminderte Amplitude. Temporal beidseits zeigte sich gleichzeitig eine spätere Generierung. Die N170-Komponente zeigte eine erhöhte Aktivität. Wurden die ADHS-Kinder nun mit Methylphenidat behandelt kam es zu einer Angleichung zu den Ergebnissen der gesunden Kontrollkinder. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass MPH bei Kindern mit ADHS die Emotionsverarbeitung verbessern kann.

In einer Studie von Shaw et al. (2014) fassten die Autoren Befunde zur Emotionsverarbeitung bei ADHS zusammen. Bei Patienten mit ADHS wurden Veränderungen im orbitofrontalen Cortex, der Amygdala und des ventralen Striatums gefunden. Plessen et al. (2016) gaben dem limbischen System eine zentrale Bedeutung bei der Pathophysiologie der ADHS, weil sie in einer fMRI-Studie eine mit ADHS assoziierte Vergrößerung des Hippocampus und eine veränderte neuronale Verbindung zwischen präfrontalem Kortex und Amygdala aufzeigten. Eine andere Studie zeigte Veränderungen in Teilen des Gehirns, die massgeblich bei der Kognition eine Rolle spielen (Phillips et al., 2008). Es spielen somit Amygdala, orbitofrontaler Kortex und ventrales Striatum eine entscheidende Rolle in der Emotionsverarbeitung bei ADHS. Shaw et al (2014) schlussfolgerte, dass aufgrund der Veränderungen im präfrontalen, parietalen und anterioren cingulären Kortex, der an Kognitionen und Emotionen beteiligt ist, eben diese beiden Bereiche, aber auch die ADHS-Symptomatik und die Veränderungen der Emotionsverarbeitung stark miteinander korrelieren.

Bei ADHS geht man aktuell davon aus, dass das posteriore bzw. noradrenerge und das anteriore bzw. noradrenerge Aufmerksamkeitssystem verändert ist (Banaschewski et al., 2004). Das fronto-striatale Netzwerk wird durch Dopamin beeinflusst und ist bei ADHS verändert (Durston et al., 2003, Konrad et al., 2006). Bei ADHS vermutet man eine Dopamintransporterstörung. Mittels SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) konnten Krause et al. (2000) bei ADHS-Patienten verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte Dichte an striatären Dopamintransportern an der Präsynapse nachweisen. Hierauf begründet sich auch die Dopamin-Mangelhypothese bei ADHS: Es wird wieder mehr Dopamin von der Präsynapse

aufgenommen, so dass die Konzentration von Dopamin im synaptischen Spalt geringer ist und letztendlich weniger Dopamin für die Signaltransduktion zur Verfügung steht. Weiterhin konnte eine kortikale Dichteabnahme frontal bei ADHS beschrieben werden (Shaw et al., 2007).

Auch Noradrenalin spielt eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie des ADHS. Der Locus coeruleus, könnte eine wichtige Rolle in der Ätiologie des ADHS spielen, zumal der Locus coeruleus Noradrenalin produziert. Aston-Jones et al. (2000) schlussfolgerten, dass der Locus coeruleus eine erhöhte Grundaktivität hat bei ADHS. Nieuwenhuis schloss dann 2011 dass der Locus coeruleus dann eine verminderte Aktivität hat bei emotionalem Arousal. Es besteht also schon eine erhöhte Konzentration von Noradrenalin, so dass dann weniger Noradrenalin ausgeschüttet wird im Vergleich zu Gesunden. Daraus ergibt sich eine verminderte Aktivität der P3 (Nieuwenhuis, 2011).

Auch die Wirksamkeit von Methylphenidat und Atomoxetin bei ADHS unterstützt die Hypothese, dass Noradrenalin maßgeblich an der Pathogenese von ADHS beteiligt ist. Atomoxetin ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Pliszka, 2005). Bei geringer Dosierung von Methylphenidat ließ sich ein Anstieg von Noradrenalin im Hippocampus nachweisen (Kuczenski, 2002). Weiterhin hemmt Methylphenidat den Noradrenalin-Transporter (Somkuwar et al., 2015).



### 3. Fragestellung und Hypothesen

Ziel dieser Studie ist, die zentrale Emotionsverarbeitung neurophysiologisch bei Kindern mit Enuresis nocturna und/oder ADHS im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern zu untersuchen. Durch frühe akustisch evozierte Potentiale soll bei der Enuresis nocturna, bei der eine starke Hirnstammeteiligung vorliegt, Auffälligkeiten in den entsprechenden Bereichen untersucht werden. Durch die Präsentation von visuellen emotionalen Reizen werden Verarbeitungsprozesse in höheren kortikalen Strukturen untersucht.

Folgende Hypothesen werden überprüft:

1. Kinder mit EN (+/- ADHS) zeigen stärkere Reaktionen bei der zentralen Emotionsverarbeitung als gesunde Kontrollkinder
2. Kinder mit EN und ADHS zeigen stärkere Antworten als Kinder mit ADHS ohne EN.
3. Als Zeichen eines Reifungsdefizits im Hirnstamm zeigen Kinder mit EN größere Interpeaklatenzen bei akustisch evozierten Potentialen als Kinder mit ADHS oder Kontrollen.

## **4. Material und Methoden**

### **4.1 Studienteilnehmer und Studiendesign**

Es wurden insgesamt 13 Kinder mit Enuresis nocturna, 13 Kinder mit ADHS, 14 Kinder mit ADHS und Enuresis nocturna, sowie 14 Kontrollkinder ohne ADHS und ohne Ausscheidungsstörung untersucht.

Die Kinder mit einer Enuresis nocturna ohne oder mit zusätzlicher Diagnose ADHS wurden aus der Spezialambulanz für Ausscheidungsstörungen der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes für die Studie gewonnen. Die Kinder wurden hier im Zeitraum 2008-2009 ambulant aufgrund der Ausscheidungsstörung vorgestellt. Die Kinder nur mit ADHS wurden in diesem Zeitraum aus der Allgemeinambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes rekrutiert. Die Diagnose wurde gemäß den DSM-IV-Kriterien gestellt. Die Bewilligung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes lag vor. Kinder in der Kontrollgruppe hatten keine Ausscheidungsstörung und kein ADHS, dies wurde mittels Kinder-DIPS überprüft. Die Kinder der Kontrollgruppe waren im Alter und in der Geschlechtsverteilung äquivalent zur Probandengruppe und wurden aus umliegenden Sportvereinen, durch lokalen Zeitungsannoncen und durch Aushänge geworben. Sie erhielten die gleiche Diagnostik wie die Experimentalgruppe. Die Kinder konnten freiwillig teilnehmen und bekamen für ihre Teilnahme eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 15 Euro. Die Familien wurden vor Studienbeginn detailliert über die Inhalte der Studie aufgeklärt und hatten die Gelegenheit, ungeklärte Fragen zu stellen. Die Teilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen abgelehnt werden. Wenn die sorgeberechtigten Eltern und die Kinder zustimmten, an der Studie teilzunehmen, wurden neben der bei der Erstvorstellung routinemäßig durchgeführten Standarduntersuchungen gemäß ICCS noch folgende zusätzliche diagnostische Untersuchungen durchgeführt: Es wurden zusätzlich EKPs abgeleitet, ein eindimensionaler Intelligenztest und ein kurzes Elterninterview zur Erfassung psychiatrischer Komorbiditäten durchgeführt.

## **4.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

### **Einschlusskriterien**

In den Patientengruppen mussten die Kriterien zur Erfüllung der Diagnosen Enuresis nocturna bzw. ADHS gegeben sein. Die Kinder der Kontrollgruppe durften weder die Diagnose Enuresis nocturna, noch ADHS haben. Die Diagnose Enuresis nocturna und ADHS wurden ambulant in der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie gestellt und bei allen Kindern wurde nochmal der Kinder-DIPS durchgeführt.

### **Ausschlusskriterien**

In allen Gruppen wurden Kinder mit einem IQ kleiner 70 und mit schweren körperlichen Erkrankungen ausgeschlossen. Ebenso wurden Kinder mit einer Enkopresis und einer funktionellen Harninkontinenz tagsüber ausgeschlossen.

## **4.3 Untersuchungsmethoden**

Alle Kinder wurden klinisch-internistisch und psychiatrisch untersucht. Die pädiatrische Untersuchung wurde von den behandelnden Ärzten der Spezialambulanz für Ausscheidungsstörungen oder der Allgemeinambulanz durchgeführt. Die psychiatrischen Untersuchungen wurden vom Arzt am Tag der Studiendurchführung gemacht.

Es folgt zunächst eine Auflistung der angewandten Fragebögen, Interviews und Untersuchungen. Anschließend folgt eine ausführliche Erläuterung.

Bei der Erstvorstellung wurde ein ausführliches Anamnesegespräch mit den Familien geführt. Die bereits vor dieser Vorstellung an die Familie geschickten Fragebögen (Elternfragebogen und Anamnesefragebogen) zur Enuresis nocturna (Beetz et al., 1995) wurden von den Familien zu diesem Termin mitgebracht und bereits ausgewertet.

Folgende somatischen Untersuchungen wurden durchgeführt:

- Körperliche Untersuchung (pädiatrisch, neurologisch)
- 48-h-Miktionsprotokoll
- Uroflowmetrie mit voller Blase
- Sonographie zur Beurteilung der ableitenden Harnwege: Nieren beidseits, Einschätzung der Blasenwanddicke bei gefüllter Blase, Kontrolle des Restharns direkt nach Miktion

Des Weiteren erfolgten folgende psychologischen Untersuchungen:

- Child-Behaviour-Checklist (CBCL) (Achenbach, 1991)
- Testung der Intelligenz mittels Coloured Progressive Matrices (CPM) (Bulheller & Häcker, 2002) bzw. Standard Progressive Matrices (SPM) (Heller et al., 1998; Horn, 2009)
- Elternversion des diagnostischen Interviews bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter (Kinder-DIPS; Schneider et al., 2009)

### **4.3.1 Anamnese**

Bei der Erstvorstellung der Patienten mit Enuresis nocturna in der Spezialambulanz für Ausscheidungsstörungen der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie erfolgte ein ausführliches Anamnesegespräch durch den behandelnden Arzt oder Psychologen. Hierbei wurde der genaue Vorstellungsgrund genau erfragt. Es folgten störungsspezifische Fragen, um die Art und die Dauer der Ausscheidungsstörung, bisher erfolgte Therapien, weitere Miktionsauffälligkeiten, medizinische Komplikationen und mögliche kinder- und jugendpsychiatrische Komorbiditäten zu erfassen. Weiterhin wurde eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese erfragt und die Protokolle und Fragebögen ausgewertet.

### **4.3.2 48-h-Miktionsprotokoll**

Das 48-h Miktionsprotokoll ist ein wichtiges Instrument in der Diagnostik. Das Protokoll wurde vor der Erstvorstellung an die Familien geschickt und sollte ausgefüllt zum Termin mitgebracht werden. Es sollte an 2 aufeinanderfolgenden Tagen ausgefüllt werden, um zu verhindern, dass das Ergebnis durch einen Neuheitseffekt verfälscht wird. Erfasst wurden die Miktionsmengen, zeitliche Abstände der Miktionen, Miktionsauffälligkeiten (Drang, Stottern, Pressen), Einnässen, Trinkmengen, Art der Getränke. Die Kinder sollten in diesen 48 h weder zum Trinken noch zum Toilettengang aufgefordert werden (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

### **4.3.3 Elternfragebogen**

Bei der Studiendurchführung wurde der Anamnesefragebogen zur EN und FHI (Beetz et al., 1995) benutzt, damit die Bezugspersonen bereits vor dem Gespräch schon einige wichtige Dinge dokumentieren konnten und die Therapeuten die Anamnese aufgrund dessen vertiefen und ergänzen konnten. Der Fragebogen erfasst valide die Symptome der Ausscheidungsstörungen (EN und FHI), wie aktuell in einer Validierungsstudie gezeigt werden konnte (Niemczyk et al., 2018).

### **4.3.4 Körperliche Untersuchung**

Bei allen Patienten, die erstmals in der Spezialambulanz für Ausscheidungsstörungen oder in der Allgemeinambulanz vorstellig waren, wurden komplett pädiatrisch-neurologisch untersucht. Bei den Kindern mit EN gehört auch die äußere Untersuchung der Genitalien, des unteren Rückens und ggf. der Analregion, um entzündliche Prozesse, mögliche Hinweise auf neurologische Ursachen (z. B. Spina bifida) und Fehlbildungen zu erkennen. In der neurologischen Untersuchung wird besonders die Grob- und Feinmotorik beurteilt, da es hierdurch erste Hinweise auf den Entwicklungsstand eines Kindes gibt (von Gontard & Lehmkuhl, 2009).

### **4.3.5 Uroflowmetrie**

Eine weitere wichtige Untersuchungsmethode ist die Uroflowmetrie. Benutzt wurde das Gerät „Kopernikus“ der Firma „Tic Medizintechnik“. Die Uroflowmetrie ist eine nicht-invasive Untersuchung. Die Kinder setzen sich dabei entspannt mit gefüllter Blase auf die Toilette des Gerätes und sollen Wasser lassen. Die Untersuchung dient zur Diagnostik von Blasenentleerungsstörungen. Von dem Messcomputer werden die wichtigen Werte Miktionsvolumen, mittlere Harnflussrate und Miktionszeit erfasst. Ein altersentsprechender Befund ist dabei ein schneller kontinuierlicher Anstieg der Harnflussgeschwindigkeit und einem darauf folgenden ähnlichen Abfall (Glockenform) (von Gontard & Lehmkuhl 2009).

### **4.3.6 Sonographie**

Mittels der nicht-invasiven Ultraschalluntersuchung wurden beide Nieren und die Blase mit den ableitenden Harnwegen untersucht. Die Messungen wurden mit dem Gerät „128 BW Prime“ der Firma SonoAce durchgeführt. Die Nieren wurden in Bauchlage beurteilt. Dabei wurden die Nieren längs und quer gemessen, das Parenchym und die Lage bewertet und weitere Auffälligkeiten festgehalten. Die Blase selbst wurde vor dem Wasser lassen und nach dem Wasser lassen dargestellt und auf Resturin untersucht. Die Blasenwanddicke wurde bei voller Blase gemessen, um eine Veränderung gut darstellen zu können.

### **4.3.7 Kinder-DIPS**

Um komorbide psychische Störungen bei den Kindern zu erfassen, wurde das Kinder-DIPS (Diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes- und Jugendalter) angewandt (Unnewehr et al., 1998). In dieses erste deutschsprachige Interview besteht aus einem Teil für die Eltern und einem Teil für die Kinder. Es wurde 2009 nochmal weiterentwickelt. Mit Hilfe dieses Interviews ist eine Diagnostik gemäß der Kriterien für ICD-10 (WHO,1993) und nach DSM-IV (APA, 1994) möglich und es weist eine zufriedenstellende Reliabilität und Validität auf (Unnewehr et al., 1998).

Bei Kindern im Alter von 6-18 Jahren können so aktuelle und zurückliegende psychische Störungen die auf Achse I des Multiaxialen Systems kodiert werden, erfasst werden. In der vorliegenden Studie wurde nur der Elternteil durchgeführt, die Dauer war ca. 60 min. Sowohl die Elternversion, als auch die Kinderversion weisen einen Interviewleitfaden auf. In diesem sind Anweisungen für den Interviewer und die jeweiligen Interviewfragen enthalten. Es existiert zu jeder Version ein gesonderter Protokollbogen, auf dem die Antworten dokumentiert werden. Hier wird schließlich auch die Diagnose kodiert. Dieses Instrument gibt neben Hinweisen auf aktuelle Probleme und belastende Lebensereignisse auch Hinweise auf verschiedene psychische Störungen wie Angststörungen, Essstörungen, expansive Verhaltensauffälligkeiten, affektive Störungen, Teilleistungsstörungen, Psychosen, Substanzmissbrauch- bzw. abhängigkeit.

#### **4.3.8 Child Behavior Checklist (CBCL)**

Die Arbeitsgruppe „Deutsche Child Behavior Checklist“ hat 1998 die deutsche Übersetzung der Child Behavior Checklist for ages 4-18 (Achenbach, 1991) veröffentlicht. Es handelt sich hierbei um einen Elternfragebogen mit 118 Items, mit denen Verhaltensauffälligkeiten und Verhaltenskompetenzen von Kinder- und Jugendlichen erfasst werden. Der Fragebogen besteht aus 2 Teilen. Im ersten Teil beurteilen die Eltern psychosoziale Kompetenzen (soziale Kompetenz, Schule, Aktivitäten) ihres Kindes. Im zweiten Teil beurteilen die Eltern Verhaltensauffälligkeiten, emotionale Auffälligkeiten und somatische Beschwerden, die in acht Problemskalen aufgeteilt sind, die wiederum zwei übergeordneten Skalen zugeordnet werden. Dissoziales Verhalten und aggressives Verhalten zählen zu der Skala externalisierende Störungen. Zu der Skala der internalisierenden Störungen zählen sozialer Rückzug, körperliche Beschwerden und die Skala ängstlich/depressiv. Zu den gemischten Auffälligkeiten zählen soziale Probleme, schizoid/zwanghaft und Aufmerksamkeitsprobleme. Die Eltern können die Items mit den Antwortmöglichkeiten „nicht zutreffend“ (=0), „manchmal zutreffend“ (=1) und „häufig zutreffend“ (=2) beantworten. Aus diesen Werten wird ein Gesamtwert ermittelt. Die einzelnen Werte sind jeweils einem T-Wert zugeordnet. Für Jungen und Mädchen gibt es zwei Altersgruppen (4-11 und 12-18) für die es getrennte Normen gibt. Diese Werte wurden in einer deutschen repräsentativen

tiven Normstichprobe entwickelt. Für die Unterskalen wird ein T-Wert  $> 70$  (Grenzbereich 67-70) als klinisch auffällig bewertet. Für die übergeordneten Skalen (internalisierende Störungen, externalisierende Störungen, Gesamtwert) wird ein Grenzwert von T-Wert  $> 63$  (Grenzbereich 60-63) festgelegt. Die Erfassung und die Anleitung erfolgen über den Fragebogen, daher können Durchführung und Auswertung als objektiv gelten. Die interne Konsistenz (Cronbach's Alpha) für die Syndromskalen konnten zwischen .58 und .92 ermittelt werden und sind somit zufriedenstellend. Interne Konsistenzen wurden für die Feld- und die Klinikstichprobe ermittelt (Döpfner et al., 1994). Der Fragebogen konnte sowohl auf den Skalen 1. Ordnung als auch auf den Skalen 2. Ordnung hochsignifikant zwischen 375 Kindern mit Angststörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, beiden Störungen oder keiner Störung unterscheiden (Steinhausen et al., 1997). Es konnte eine sehr gute externe Validität in einer Studie mit zwei großen Stichproben von 4116 Kindern gezeigt werden (Schmeck et al., 2001).

### 4.3.9 Intelligenztestung

#### **Coloured Progressive Matrices (CPM) und Standard Progressive Matrices (SPM)**

Bei der vorliegenden Studie wurden zwei von John C. Raven (1936) entwickelten Intelligenztests verwendet. Beide Tests dienen der Messung des logischen Schlussfolgerns. Die Matrizen wurden entwickelt, um das allgemeine Intelligenzpotenzial (analog zu dem sog. "g"-Faktor nach Spearman) weitgehend sprachfrei zu messen. Während der Testung soll das Kind die logische Abfolge eines Musters erkennen und ein fehlendes Teil zur Vervollständigung des Musters auswählen. In unserer Studie wurden für Kinder unter 8 Jahren die Coloured Progressive Matrices (CPM) und für Kinder über 8 Jahren die Standard Progressive Matrices (SPM) verwendet (Raven, 2000).

**CPM:** Die Testhalbierungsreliabilität des CPM lag in verschiedenen Untersuchungen zwischen .65 und .97 und damit gut bis sehr gut. Es wurden zahlreiche Validierungsstudien aus verschiedenen Kulturkreisen durchgeführt, diese belegen Zusammenhänge mittlerer Größenordnung mit anderen (v.a. weitgehend sprachunabhängigen)



Leistungs- und Intelligenztests (z.B. HAWIK). Zudem haben sich die CPM als brauchbar zur Unterscheidung klinischer und nicht-klinischer Gruppen erwiesen. Aus zwei Normierungsstudien, die in den Jahren 1998 und 1999 in Deutschland und Frankreich durchgeführt wurden, liegen Prozentrangnormen für N = 1218 Kinder im Alter von 3;9 bis 11;8 Jahren vor. In den Normtabellen wurde eine Altersnormierung in Halbjahresabständen vorgenommen.

**SPM:** Die internen Konsistenzen (Cronbachs Alpha) für die Normierungsstichproben liegen für die Gesamtwerte überwiegend im hohen Bereich (.73-.94), die Koeffizienten der Subskalen fallen etwas geringer aus. Auch die Retest-Reliabilität nach drei Monaten zeigte sich mit .90 gut. Die SPM sind somit als Verfahren mit guter bis sehr guter Reliabilität einzuschätzen. Zur Überprüfung der Zusammenhänge der SPM mit allgemeiner Intelligenz wurden verschiedene Testverfahren und Schulnoten herangezogen. Die SPM korrelierten relativ hoch mit Tests zur Erfassung allgemeiner Intelligenz (WISC-R: .70 in chinesischer Stichprobe, .42 bei 59 amerikanischen Schulkindern). Für die Normierung stehen nicht nur deutsche Altersnormen zur Verfügung, sondern auch schultypspezifische Klassenstufennormen. Die Normdaten wurden 1996/97 in Bayern und Baden-Württemberg an Grund-, Haupt-, und Realschulen sowie Gymnasien erhoben und durch Daten aus anderen Bundesländern ergänzt (Raven, 2009).

## **4.4 Ableitung der ereigniskorrelierten Potentiale**

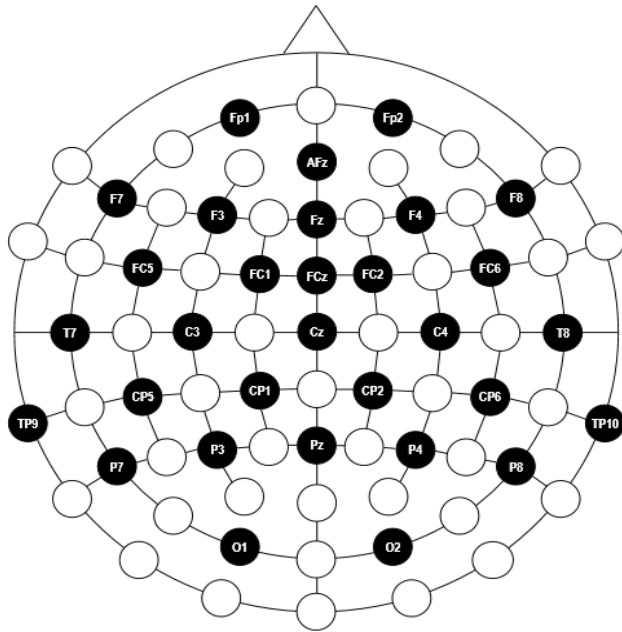
### **4.4.1 Versuchsaufbau und Durchführung**

Die Ableitung der EKPs erfolgte in einem voll ausgestatteten EEG-Labor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Den Kindern wurden 160 negative, neutrale und positive Bilder aus dem International affective Picture System (IAPS) (Lang, Bradley & Cuthbert, 1995) gezeigt. Diese Bilder unterschieden sich signifikant bezüglich ihres emotionalen Inhaltes und ihrer hervorgerufenen Erregungsmuster. Die Bilder wurden als ein Oddball-Paradigma mit Standardbild (Bilder mit neutralem Stimulus), Novelbilder (Bilder mit positivem oder negativem Stimulus) und Targetbild (Standardbild um 10 Grad rotiert) in 3 Blöcken in randomisierter Reihenfolge gezeigt. 1,5 m vom 19

Zoll großen Bildschirm saßen die Kinder dabei auf einem bequemen Stuhl (Abbildung 5). Die Stoffhaube mit den EEG-Elektroden wurde zunächst in der passenden Größe (gemäß Kopfumfang 52, 54, 56, 58 cm) den Kindern angezogen (Abbildung 4). An der entsprechenden Elektrodenposition wurden zunächst die Kopfhaare etwas bei Seite geschoben und dann mit einer abrasiven Reinigungscreme entfettet. Schließlich wurde das Elektrolytgel mit einer Einmalspritze auf die Haut aufgebracht und so ein Kontakt zwischen Haut und Elektrode hergestellt (Tabelle 3). Ziel war es ein EEG mit maximalen Widerständen bis 10 Kiloohm aufzuzeichnen. 5 Elektroden waren nicht in der Stoffhaube vorhanden. Jeweils eine Elektrode wurde sowohl links als auch rechts mit einem Klebering am Mastoid befestigt (TP 9 und TP 10). Die Elektrode EOG wurde mittels Klebering unter dem rechten Auge befestigt und jeweils eine Elektrode links und rechts lateral des rechten Augenwinkels. Sowohl die Eltern als auch der Versuchsleiter befanden sich hinter einer Trennwand, so dass die Kinder keinen Sichtkontakt hatten, aber jederzeit verbal Kontakt aufnehmen konnten (Abbildung 5). Nachdem die Kinder dann die Instruktionen erhalten haben, wurde der Versuch gestartet und ein EEG mittels des BrainVision Recorder aufgezeichnet (Tabelle 4). Die drei Bilderblöcke zu je ca. 6 Minuten wurden nun randomisiert über die Probanden abgespielt.

Die 40 Targetbilder bestanden aus neutralen Bildern, die um 10 Grad gedreht waren. Die Standardbilder bestanden aus 80 neutralen Bildern und die Novelbilder aus 40 positiven und 40 negativen Bildern (Abbildung 6).

Zunächst sahen die Kinder für 300 ms ein Fixationskreuz auf dem Bildschirm. Dann wurde der Bildschirm für 300 ms schwarz. Dann wurden die Bilder in der Mitte des Monitors vor schwarzem Hintergrund für 300 msec gezeigt. Jeder Sequenz folgte eine Pause von 1100 msec (Abbildung 8). Damit die Kinder aufmerksam bleiben, bekamen sie die Aufgabe die rechte Maustaste möglichst schnell zu drücken, sobald sie ein rotiertes Bild sehen. Die ereigniskorrelierten Potentiale wurden mit dem Brain Vision Recorder 1.03.0003 (Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland) aufgezeichnet. Die 27 Ag/AgCl-Elektroden wurden gemäß dem 10-20 Standard-System mittels Stoffhaube angelegt. Die Groundelektrode wurde über AFz, die Referenzelektrode über FCz platziert. Die Referenzelektrode wurde über dem linken und rechten Mastoid angelegt (Abbildung 4)



**Abb. 4:** Schematischer Aufbau der EasyCap®29-Ch Montage No. 22; 10/20-System: AFz fungiert als Ground, FCz als Reference. Die Elektroden für TP9 und TP10 werden nicht an der EasyCap® selbst befestigt sondern separat über den Adapter mittels eines Washers® (kleiner ringförmiger doppelseitiger Klebestreifen) auf der Haut über dem Mastoid. *Quelle:* <http://www.easycap.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/02/Easycap-10-based-electrode-layouts.pdf> (letzter Besuch: 12.04.2018)

Tabelle 3: Auflistung der verwendeten Materialien

	Hersteller	Funktion
Skin Pure, abrasive Reinigungspaste	Nihon Kohden	Zur Verbesserung der elektrischen Eigenschaften an der gereinigten und angerauten Haut
Brain Cap 32-Channel, Ag/AgCl- Kopfelektroden-Kappe	Easycap	Elektrodenhaube im 10/20 System angeordnet mit Silber/Silberchloridelektroden und Elektrodenanschlussbox und Vorverstärker
Abralyt 2000	Easycap	Abrasives Elektrolytgel, durch das Verbindung zwischen Elektrode und Haut hergestellt wird
Einwegspritzen aus Plastik ohne Nadel		Zum Einbringen des abrasiven Elektrolytgel in die Elektroden
Washer		Kleiner ringförmiger doppelseitiger Klebestreifen

Tabelle 4: Auflistung der verwendeten Hardware und Software

	Hersteller	Funktion
BrainAMP DC	Brain products	Verstärker und Filter mit 30 Hz (Hardware)
Brain Vision Recorder und Analyser	Brain products	Aufzeichnung der EEG-Daten und Auswertung

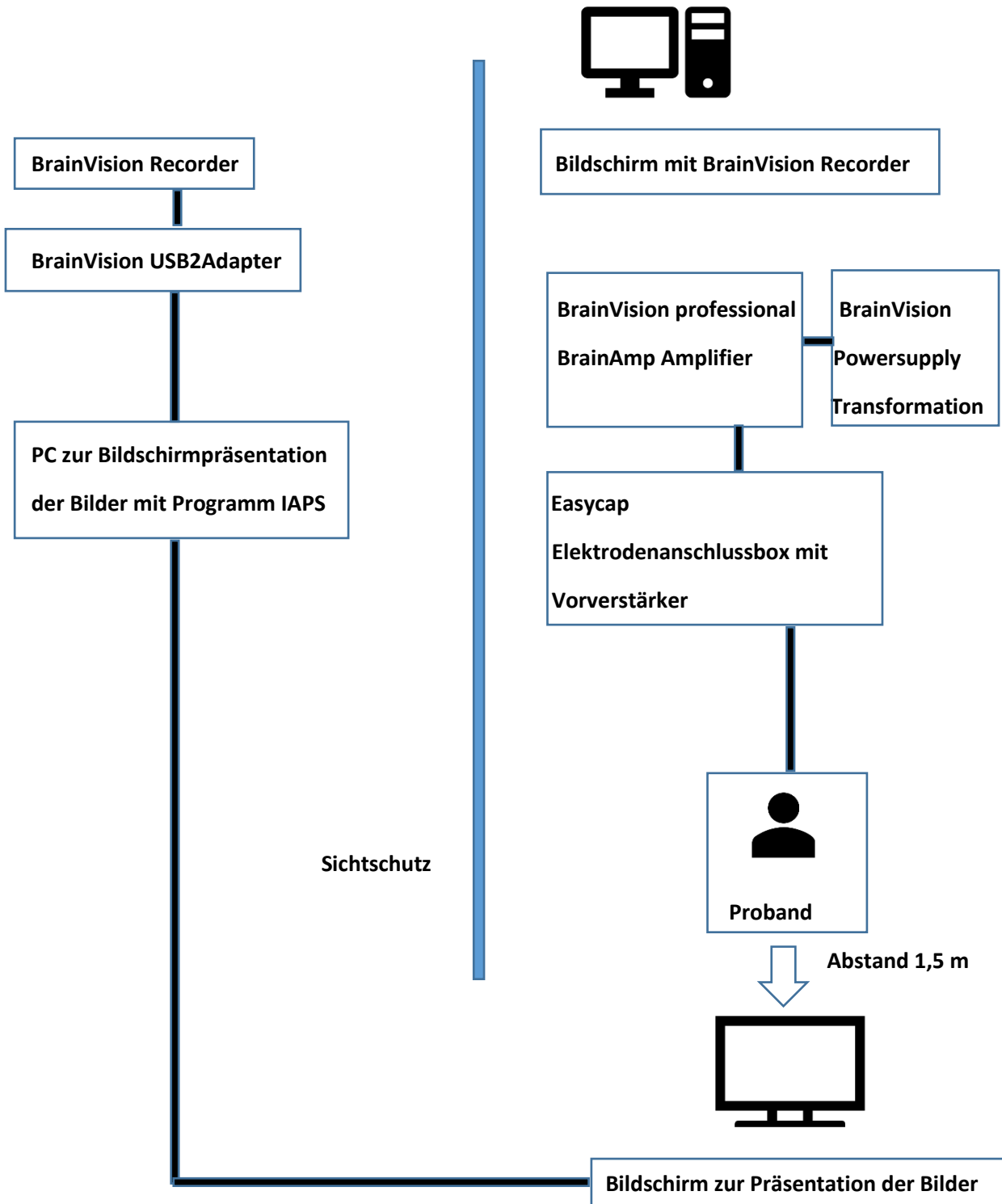


Abb. 5: Versuchsaufbau

**Abb. 6:** Bilderbeispiele

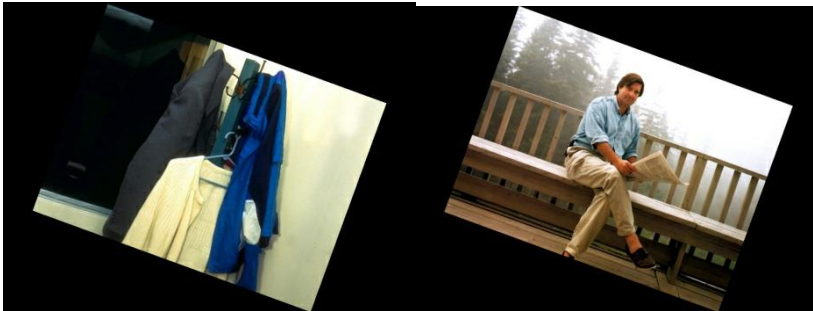


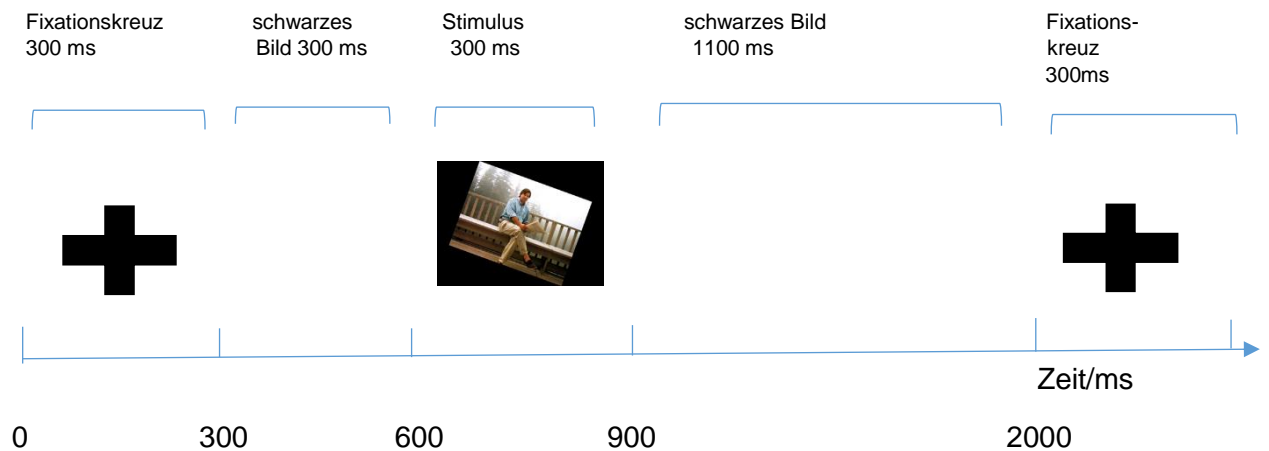
Abb. 6.1: neutrale Stimuli um 10° gedreht (Targetbilder)



Abb. 6.2: positive Stimuli



Abb. 6.3: negative Stimuli



**Abb. 7 :** Versuchsaufbau mit Zeitintervallen

## 4.4.2 Auswertung der ereigniskorrelierten Potentiale

Die Hardware bestand zunächst aus der Stoffhaube inklusive der Elektroden, Elektrodenanschlussbox und einem direkt im Anschluss geschalteten Verstärker. Dieser verstärkte die abgeleiteten Spannungen aus dem  $\mu$ Volt-Bereich in den Volt-Bereich. Zudem befand sich in der Haube bereits ein Filter der im Bereich von 30 Hz filterte. Der nun folgende BrainVision Recorder zeichnete die ankommenden EEG-Daten auf. Relevant für die Auswertung waren neun Elektrodenpositionen F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4. Die weitere Aufbereitung erfolgte mit der Software BrainVision Analyzer 2, der die notwendigen Schritte der Aufbereitung der EEG-Rohdaten durchführen kann. Diese Schritte sind Filtering, Raw Data Inspector, Independent Komponent Analysis, Average, Grand Average. Zunächst wurde das EEG entsprechend der Präsentation auch in drei Blöcke segmentiert. Mit dem Raw Data Inspector wurden nun manuell Sequenzen, die durch Artefakte (insbesondere Bewegungsartefakte) nicht auswertbar waren, herausgeschnitten. In dieser Software wurde nun ein weiterer Filter mit 35 Hz angewandt. Dieser war notwendig, da der Filter der Hardware die Frequenzen im Grenzbereich nur abschwächt. Da Frequenzen oberhalb von 35 Hz ausgeschlossen wurden, stellte man sicher, dass Muskelartefakte, die sich in höheren Frequenzbereichen befanden, ausgeschlossen waren (Filtering). Mit Hilfe des Independent Component Analysis (ICA), einem statistischen Verfahren, wurden die EEG-

Daten in verschiedene, unabhängige Komponenten zerlegt. In einem ersten Analyseschritt wurden die verschiedenen Komponenten berechnet. Nun war es notwendig, Komponenten, die offensichtlich durch Augenbewegungen, Lidschlag, Muskeln oder EKG entstammten zu identifizieren. In einem nächsten Syntheseschritt wurden genau diese Komponenten ausgeschlossen und die Daten neu berechnet. Nun wurden die EEG-Daten in Segmente geschnitten. Die Segmente begannen jeweils 500 ms vor und endeten 1000 ms nach jedem Stimulus. Durch Mittelung erhielt man nun EKPs für positive, negative und neutrale Stimuli. Hiermit konnte das Rauschen des Spontan-EEGs eliminiert werden (Average). Ein Grand Average entstand schließlich durch Zusammenfügen der Averages der einzelnen Probanden.

### **4.4.3 Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mit den Programmen PASW statistics Version 18 und Statistica 8.0 (Statasoft, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

Bei der Berechnung der deskriptiven Daten wurden Student`s t-Test für unabhängige Stichproben, Welch-Test (wenn Varianz-Homogenität nicht gegeben war) und Chi-Quadrat-Tests berechnet um die Gruppen bezüglich Geschlecht, Alter, IQ und psychologische Komorbiditäten zu vergleichen.

Um die Unterschiede in den Skalen „Externalisierend“, „Internalisierend“ und „Total Score“ des CBCL-Fragebogen zu analysieren, wurde die gesunde Gruppe mit jeder anderen Gruppe verglichen (nur nächtliches Einnässen, nächtliches Einnässen + ADHS, nächtliches Einnässen gesamt (also Kinder, mit nur nächtlichem Einnässen und Kinder mit nächtliches Einnässen+ ADHS) und nur ADHS).

Zusätzlich wurden die Kinder, die nur ADHS haben mit den Kindern die nächtliches Einnässen und ADHS haben verglichen. Um eine Alpha-Fehler-Akkumulierung zu vermeiden, wurde das Alpha-Fehler-Level gemäß Bonferroni-Korrektur auf  $p=0.0033$  ( $p=0,05/15$ ) reduziert.

Die Hauptaktivität der ereignis-evozierten Potentiale in den Zeitintervallen 250-450 ms, 450-650 ms und 650-850 ms wurden berechnet.



Folgende „Regions of Interest“ wurden festgelegt: frontal (F3, Fz, F4), central (C3, Cz, C4) und parietal (P3, Pz, P4).

Die Hypothesen bezüglich der ereignis-korrelierten Potentiale wurden getestet mit ANOVAs.

Der Zwischensubjektfaktor war Gruppe (EN isoliert vs. Kontrollen; EN+ADHS vs. Kontrollen; EN total vs. Kontrollen; EN+ADHS vs. ADHS; ADHS vs. Kontrollen).

Der Zwischensubjektfaktor war Region of Interest (frontal, central, parietal) und Stimulus (positive, negative, neutral).

Alter und Geschlecht wurden als Kovariaten einbezogen. Effekte wurden spezifiziert mit unkorrigierten one-way ANOVAs und geplanten paarweisen Vergleichen. Die Verletzung der Sphärizität wurde anhand der Greenhouse-Geisser Formel angepasst.

Die Hypothese bezüglich der akustisch evozierten Potentiale wurde ebenfalls mit ANOVAs berechnet.

Der Zwischensubjektfaktor war Gruppe und Innersubjektfaktoren waren Hirnhälfte (links und rechts) und Interpeak-Latenzen (I-III, III-V). Alter und Geschlecht waren Kovariaten. Aufgrund von gerichteten Hypothesen, wurden alle Tests einseitig berechnet. Die Verletzung der Sphärizität wurde anhand der Greenhouse-Geisser Formel angepasst.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Deskriptive Angaben

Die deskriptiven Angaben der fünf Subgruppen (EN Gesamt (setzt sich zusammen aus EN isoliert und EN+ADHS), ADHS, Kontrollgruppe) sind in Tabelle 5 und 6 dargestellt.

Tabelle 5: Deskriptive Stichprobenbeschreibung der Untersuchungsgruppe mit Enuresis nocturna, sowie der Subgruppen mit isolierter Enuresis nocturna und komorbider ADHS, der Untersuchungsgruppe mit ADHS und der Kontrollgruppe

	EN			ADHS	KG
	EN Gesamt	EN isoliert	EN+ADHS		
N	27	13	14	13	14
<b>Alter in Jahren</b>					
M (SD)	8,45 (1,82)	8,4 (2,1)	8,5 (1,7)	9,6 (1,5)	9,2 (1,8)
Spanne	6,0-11,4	6,0-11,4	6,0-11,1	7,4-11,9	6,1-12,1
<b>Geschlecht</b>					
Männlich, n	27	13	14	9	12
Weiblich, n	0	0	0	4	2
<b>IQ</b>					
M (SD)	99,08 (13,22)	97,8 (14,5)	100,3 (12,4)	108,2 (17,2)	107,8 (9,2)
Spanne	75-126	75-118	81-126	74-140	85-122
<b>komorbide Störungen</b>					
SSV (F91.3), n	1	0	1	2	0

*Anmerkung.* ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; EN = Enuresis nocturna; KG = Kontrollgruppe; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SSV = Störung des Sozialverhaltens mit oppositionell, verweigerndem Verhalten

Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich Geschlecht (Fisher's Exact Test:  $\chi^2=5,30$ ;  $p=0,087$ ), Alter ( $F(3;50)=1,52$ ;  $p=0,221$ ) und IQ ( $F(3;47)=1,93$ ;  $p=0,138$ ).

Alle Kinder mit isolierter EN hatten eine primäre EN, 76,9% (10/13) hatten eine nicht-monosymptomatische EN und 23,1% (3/13) hatten eine monosymptomatische EN. In der Gruppe EN+ADHS hatten 78,6% (11/14) eine primäre und 21,4% (3/14) eine sekundäre EN. Auch hier waren die meisten Kinder von einer nicht-

monosymptomatischen EN betroffen (78,5% (11/13) vs. 21,5% (2/13) monosymptomatische EN). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieser Subtypen zwischen den Kindern mit isolierter EN und den Kindern mit EN+ADHS.

Von den Kindern mit ADHS (ohne EN) hatten nur 21,5% (2/13) den unaufmerksamen Typ gemäß den DSM-IV-Kriterien. Die restlichen 78,5% (11/13) und alle Kinder der Gruppe EN+ADHS hatten den kombinierten Subtyp. Auch hier gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 6: Vergleich der Verhaltensauffälligkeiten zwischen der Untersuchungsgruppe mit Enuresis nocturna, sowie der Subgruppen mit isolierter Enuresis nocturna und komorbider ADHS, der Untersuchungsgruppe mit ADHS und der gesunden Kontrollgruppe

	EN			ADHS	KG
	EN Gesamt	EN isoliert	EN+ADHS		
	27	13	14	13	14
<b>CBCL Gesamt<sup>1</sup></b>					
M (SD)	61,62 (12,54)	55,2 (14,4)	66,4 (8,8)	66,2 (7,0)	49,0 (6,9)
Spanne	45-92	45-92	46-76	52-80	39-68
> T=63, n (%)	9 (33,3)	1 (11,1)	8 (66,7)	8 (72,7)	1 (7,1)
<b>CBCL int.<sup>1</sup></b>					
M (SD)	57,29 (12,65)	52,4 (14,8)	61,0 (9,9)	63,9 (11,6)	52,6 (6,3)
Spanne	38-88	38-88	38-73	49-89	38-63
> T=63, n (%)	6 (22,2)	1 (11,1)	5 (41,7)	5 (45,5)	0 (0)
<b>CBCL ext.<sup>1</sup></b>					
M (SD)	59,57 (13,38)	51,9 (14,0)	65,3 (9,9)	64,6 (4,6)	48,1 (6,1)
Spanne	35-85	35-85	46-79	56-73	41-63
> T=63, n (%)	8 (29,6)	1 (11,1)	7 (58,3)	7 (63,6)	0 (0)

*Anmerkung.* ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; CBCL = Child behavior Checklist; EN = Enuresis nocturna; ext. = externalisierende Verhaltensauffälligkeiten; int. = internalisierende Verhaltensauffälligkeiten; M = Mittelwert.

<sup>1</sup>Werte entsprechen den durchschnittlichen T-Werten der übergeordneten Skalenwerte von internalisierenden, externalisierenden Verhaltensauffälligkeiten oder dem Gesamtwert der CBCL; Skalenwerte von T-Wert >63 gelten als klinisch auffällig.

Kinder der ADHS-Gruppe hatten signifikant höhere T-Werte für externalisierende Verhaltensauffälligkeiten und den Gesamt-T-Wert als gesunde Kontrollkinder (externalisierend:  $t=7,4$ ;  $p<0,001$ ; Gesamt:  $t=6,2$ ;  $p<0,001$ ). Kinder mit EN+ADHS zeigten

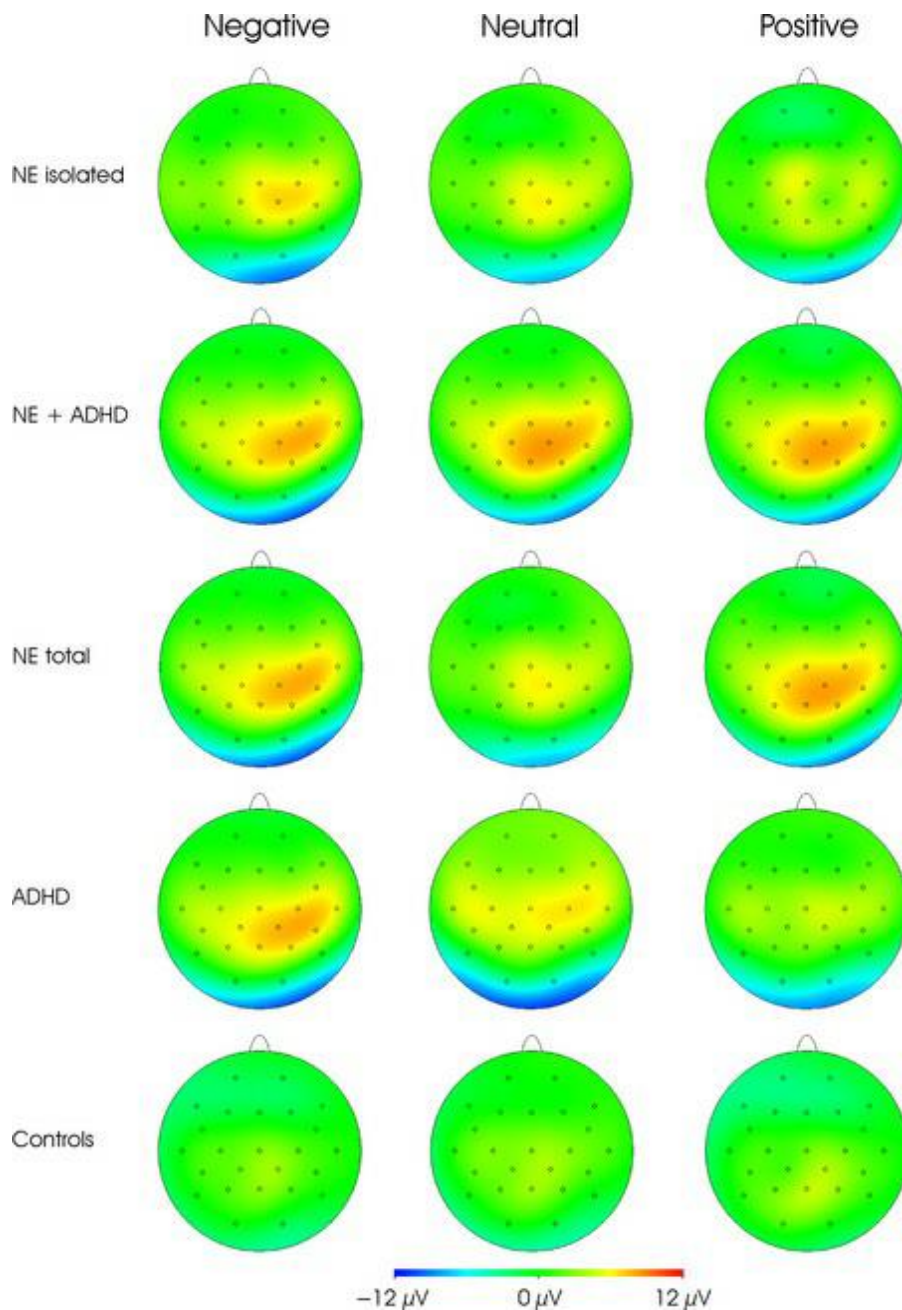
ebenfalls signifikant höhere T-Werte für externalisierende Störungen und im Gesamtwert (externalisierend:  $t=5,3$ ;  $p<0.001$ ; Gesamt:  $t=5,7$ ;  $p<0.001$ ) als Kontrollkinder. Kinder mit EN isoliert unterschieden sich signifikant von den Kindern mit ADHS im T-Wert für externalisierende Störungen ( $t=-2,84$ ;  $p=0,011$ ).

7,1% (1/14) der Kontrollkinder und 11,1% (1/13) der Kinder mit EN zeigten klinisch relevante psychologische Probleme und Verhaltensauffälligkeiten (CBCL Gesamtwert: T-Wert  $\geq 63$ ).

In den Gruppen der Kinder mit ADHS und EN+ADHS, waren diese Raten wesentlich höher (66,7% (8/14) und 72,7% (8/13)), ohne statistischen Unterschied zwischen den Kindern mit ADHS und EN+ADHS. 7,1% (1/14) von den Kindern mit EN+ADHS und 15,4% (2/13) der Kinder mit ADHS hatten komorbid eine Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem Verhalten. Kinder, die nur nachts eingenässt haben und Kontrollkinder hatten keine komorbide Diagnose.

## 5.2 Ergebnisse der ereigniskorrelierten Potentiale

Abbildung 8 zeigt die topographischen Karten der ereigniskorrelierten Potentiale in den Gruppen EN Gesamt, EN isoliert, EN+ADHS, ADHS und der Kontrollgruppe.



**Abb. 8:** Topographische Karte der ereignis-evozierten Potentiale während der Zeitintervalle 450-650 ms: Vergleich der Kinder mit nur nächtlichem Einnässen (EN), EN+ADHS, EN gesamt, ADHS und Kontrollkinder, Anmerkung: NE isolated=EN isoliert, NE=EN, ADHD=ADHS, Controls= Kontrollen, negative=negativ, positive=positiv

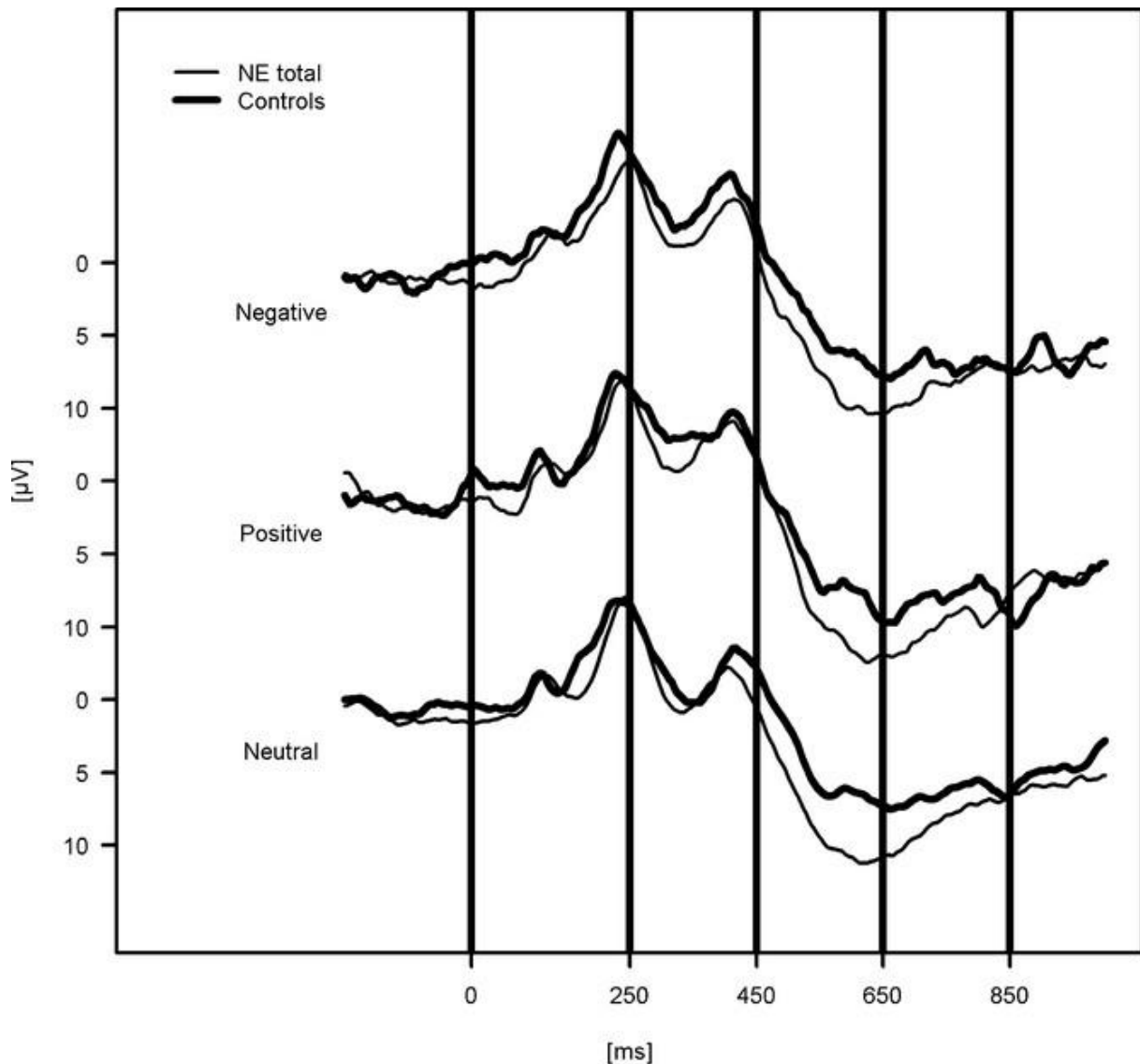
## 5.2.1 Hypothese 1: Kinder mit EN (+/- ADHS) zeigen stärkere Reaktionen bei der zentralen Emotionsverarbeitung als gesunde Kontrollkinder

### a) *Gruppenvergleich EN Gesamt vs. Kontrollgruppe*

Im Zeitintervall 250-450 ms gab es signifikante Interaktionseffekte, einmal für Stimulus (negativ, neutral, positiv) x Gruppe (EN Gesamt vs. Kontrollen) ( $F(2;74)=2,8$ ;  $p=0,034$ ) und für ROI (frontal, central, parietal) x Stimulus x Gruppe ( $F(4;148)=3,0$ ;  $p=0,001$ ). Zusätzlich zeigte sich ein Haupteffekt für die Kovariate Alter ( $F(1;37)=4,0$ ;  $p=0,026$ ). Weitere Analysen mit geplanten paarweisen Vergleichen zeigten einen signifikanten Gruppenunterschied in der frontalen Region für den Vergleich zwischen neutralen vs. positiven und negativen Stimuli ( $F(1;37)=7,0$ ;  $p<0,001$ ). D. h., die Kinder mit EN Gesamt zeigten eine stärkere Reaktion auf positive und negative Stimuli als Kontrollkinder im Zeitintervall 250-450 ms nach Reizdarbietung.

Für das Zeitintervall 450-650 ms zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt für ROI x Stimulus x Gruppe ( $F(4;148)=2,9$ ;  $p=0,013$ ). In den geplanten paarweisen Vergleichen zeigten Kinder mit EN signifikant stärkere Reaktionen für neutrale Stimuli parietal als Kontrollen (mittlerer Grand Average = 6,89 (SD=6,05) für EN Gesamt vs. 2,90 (SD=6,59) für Kontrollen; ( $F(1;37)=4,2$ ;  $p=0,024$ )). Zudem, ähnlich wie im Zeitintervall 250-450 ms, gibt es einen signifikanten Gruppenunterschied in der frontalen Region beim Vergleich zwischen neutralen vs. positiven und negativen Stimuli ( $F(1;37)=6,8$ ;  $p=0,007$ ). Auch hier zeigen Kinder mit EN stärkere Reaktionen auf positive und negative Stimuli als gesunde Kontrollen.

Im Zeitintervall 650-850 ms gab es keine signifikanten Unterschiede in den Ableitungen. Abb. 9 zeigt die Grand Averages für alle Stimuli (negativ, neutral und positiv) für die Gruppen EN Gesamt vs. Kontrollen in der parietalen Region.

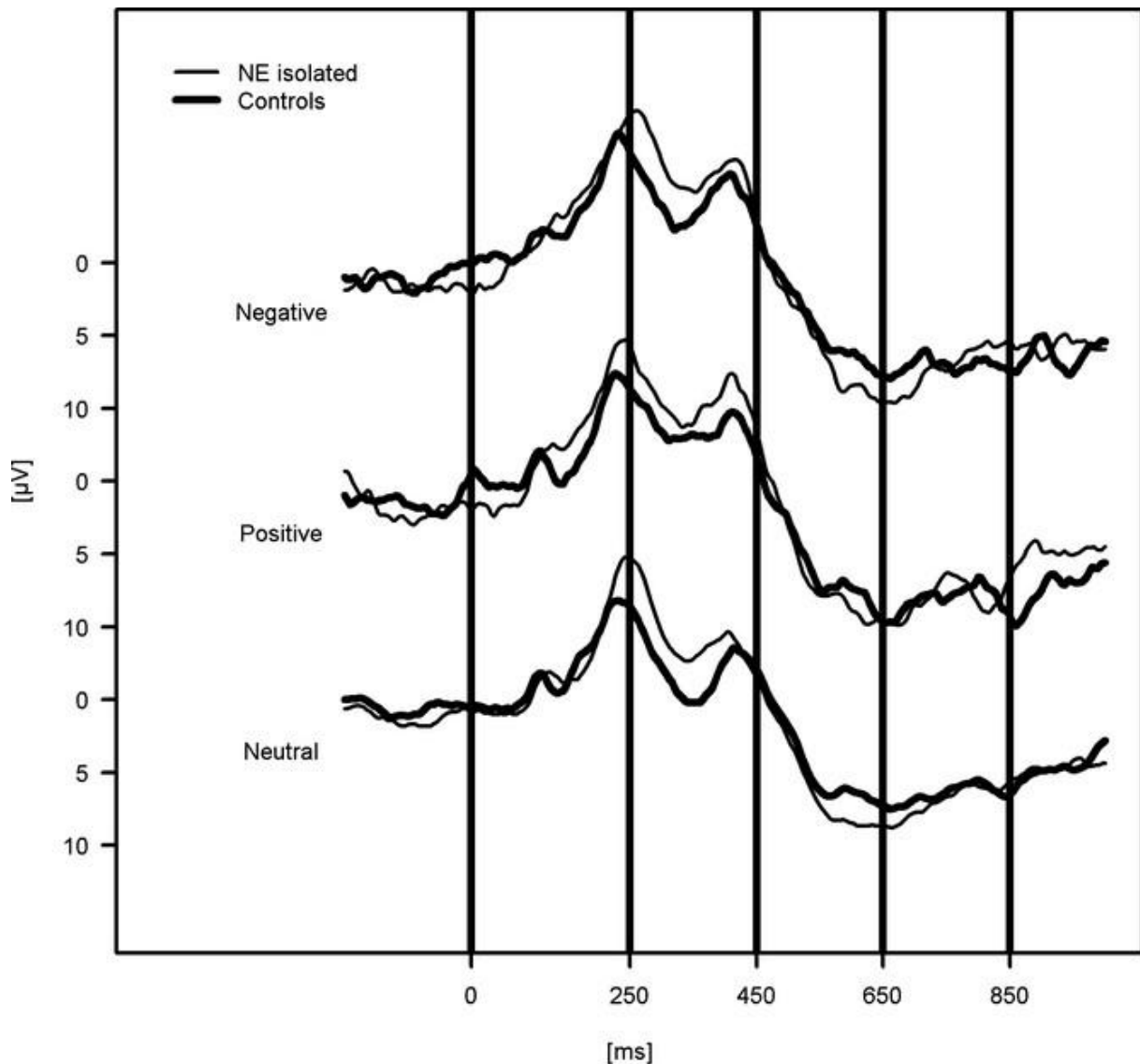


**Abb. 9:** Ereignis-evozierte Potentiale: Grand Averages der drei Stimuli (positiv, negativ, neutral) für EN Gesamt verglichen mit der Kontrollgruppe (parietale Region), Anmerkung: NE total= EN Gesamt, positive=positiv, negative=negativ, Controls=Kontrollen

*b) Gruppenvergleich EN isoliert vs. Kontrollgruppe*

Die Grand Averages von Kindern mit EN isoliert und der Kontrollgruppe für die parietale Region stellt Abb. 10 dar.

Ähnlich wie beim Vergleich EN Gesamt vs. Kontrollgruppe, zeigt sich im Zeitintervall 450-650 ms auch hier ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen ROI x Stimulus x Gruppe ( $F(4;92)=2,7; p=0,017$ ). Geplante paarweise Vergleiche ergeben einen signifikanten Gruppenunterschied in der frontalen Region für den Vergleich zwischen neutralen Reizen vs. positiven und negativen Reizen ( $F(1;24)=6,6; p=0,01$ ). In den Zeitintervallen 250-450 ms und 650-850 ms gab es keine signifikanten Unterschiede.



**Abb. 10:** Ereignis-evozierte Potentiale: Grand Averages für 3 Stimuli (positiv, negativ, neutral) für Kinder EN isoliert verglichen mit der Kontrollgruppe (parietale Region), Anmerkung: NE isolated= EN isoliert, Controls=Kontrollen, positive=positiv, negative=negativ

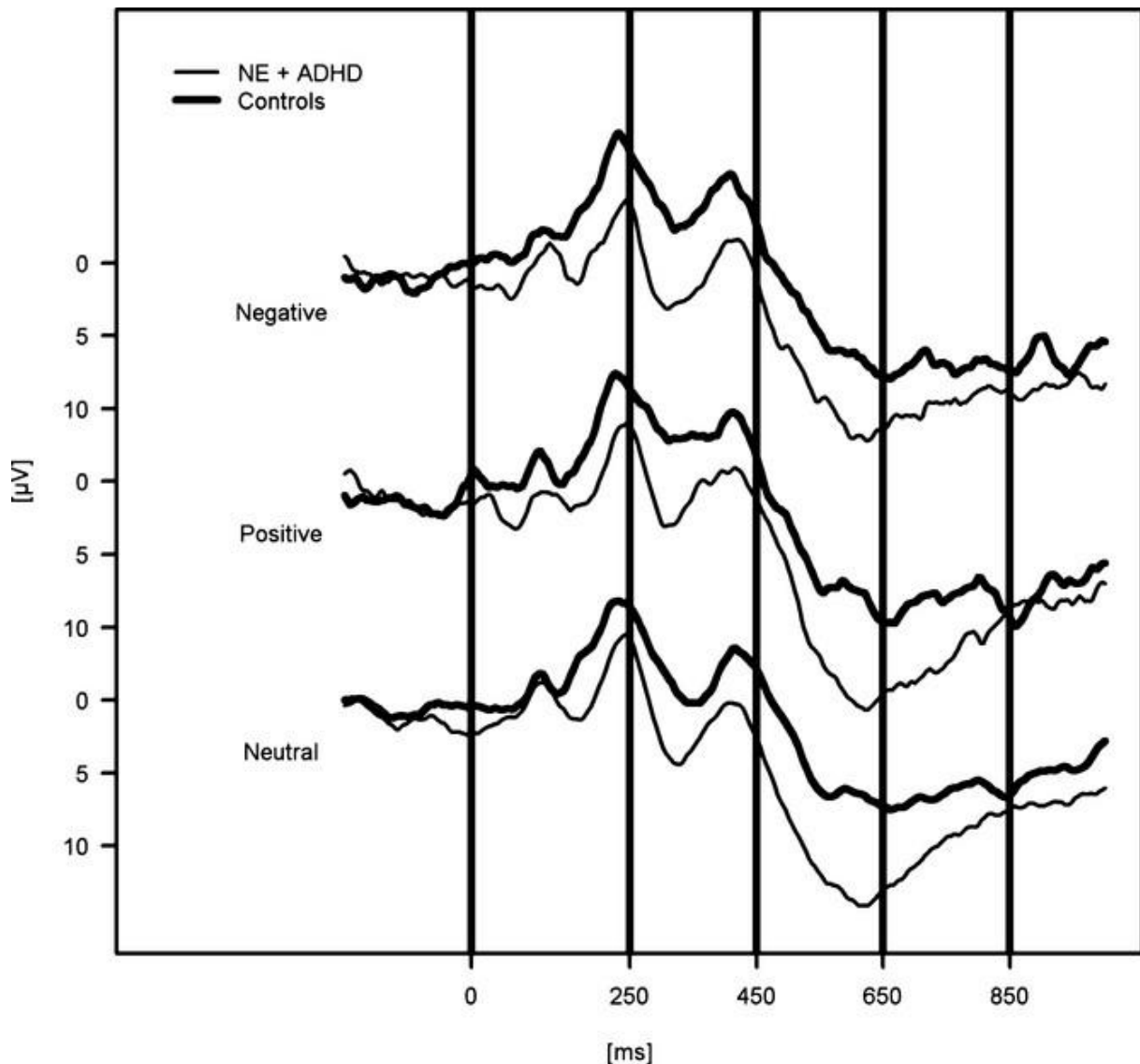
*c) Gruppenvergleich EN+ADHS vs. Kontrollgruppe*

Für den Gruppenvergleich zwischen EN+ADHS und Kontrollen zeigten sich signifikante Haupteffekte in den Zeitintervallen 250-450 ms ( $F(1;24)=3,4$ ;  $p=0,038$ ) und 450-650 ms ( $F(1;24)=4,3$ ;  $p=0,025$ ). Zusätzlich wurde ein Haupteffekt für die Kovariate Alter ( $F(1;24)=4,8$ ;  $p=0,019$ ) und ein Interaktionseffekt für ROI x Stimulus x Gruppe ( $F(4;96)=2,4$ ;  $p=0,027$ ) im Zeitintervall 250-450 ms gefunden. Geplante paarweise Vergleiche zeigen, dass Gruppenunterschiede in der parietalen Region für alle Stimulusqualitäten (negativ:  $F(1;24)=4,4$ ;  $p=0,023$ ; positiv:  $F(1;24)=3,8$ ;  $p=0,03$ ; neutral:  $F(1;24)=3,9$ ;  $p=0,03$ ) und in der frontalen Region bei dem Vergleich zwischen negativen und positiven Stimuli vs. neutrale Stimuli ( $F(1;24)=6,7$ ;  $p=0,008$ ) vorliegen.



In den Zeitintervallen 450-650 ms und 650-850 ms wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden.

Die Grand Averages der parietalen Region für die Gruppen EN+ADHS und Kontrollen sind in Abb. 11 dargestellt.



**Abb. 11:** Ereignis-evozierte Potentiale: Grand Averages der 3 Stimuli (positiv, negativ, neutral) für Kinder mit EN+ADHS verglichen mit der Kontrollgruppe (parietale Region), Anmerkung NE+ADHD=EN+ADHS, Controls =Kontrollen, positive=positiv, negative=negativ

## 5.2.2 Hypothese 2: Kinder mit EN und ADHS zeigen stärkere Antworten als Kinder mit ADHS ohne EN

### a) Gruppenvergleich EN+ADHS vs. ADHS

Die Kinder mit EN+ADHS wurden mit den Kindern mit ADHS ohne EN verglichen.

Im Zeitintervall 250-450 ms zeigten sich Interaktionseffekte für Stimulus x Alter ( $F(2;46)=2,6$ ;  $p=0,041$ ) und Stimulus x Gruppe ( $F(2;46)=6,0$ ;  $p=0,003$ ). Die Ergebnisse der geplanten paarweisen Vergleiche zeigen Gruppenunterschiede in den positiven Reizen parietal ( $F(1;23)=5,7$ ;  $p=0,013$ ). Tabelle 7 zeigt die zusätzliche Berechnung für one-way ANOVAs im Zeitintervall 250-450 ms.

Tabelle 7: Ergebnisse der paarweisen Kontraste der einfaktoriellem Varianzanalyse während des Zeitfensters von 250-450 ms

Stimuli	EN+ADHS	ADHS	$F(1,36)$	$p$ -Niveau
<b>Frontal</b>				
Negativ	-8,21 (8,60)	-7,48 (6,99)		n.s.
Positiv	-7,47 (8,85)	-10,35 (8,20)		n.s.
Neutral	-7,65 (7,88)	-7,76 (6,64)		n.s.
<b>Zentral</b>				
Negativ	-6,37 (6,49)	-7,21 (8,09)		n.s.
Positiv	-6,11 (6,65)	-9,36 (9,33)		n.s.
Neutral	-5,69 (6,65)	-6,83 (7,82)		n.s.
<b>Parietal</b>				
Negativ	2,16 (6,20)	-1,55 (5,34)		n.s.
Positiv	1,97 (7,10)	-3,21 (4,61)	6,7	.020
Neutral	2,64 (5,81)	-0,76 (3,90)		n.s.

*Anmerkung.* N = 37. Die dargestellten Werte entsprechen der mittleren Aktivität in  $\mu V$ , Standardabweichungen sind in Klammern dargestellt. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörung; EN = Enuresis nocturna.

Im Zeitintervall 450-650 ms zeigten sich signifikante Haupteffekte für Gruppe ( $F(1;23)=3,5$ ;  $p=0,037$ ), Stimulus ( $F(2;46)=3,71$ ;  $p=0,016$ ) und die Kovariate Geschlecht ( $F(1;23)=3,1$ ;  $p=0,045$ ). Signifikante Interaktionseffekte zeigten sich für Sti-

mulus x Geschlecht ( $F(2;46)=3,71$ ;  $p=0,017$ ), für ROI x Stimulus ( $F(2;46)=3,3$ ;  $p=0,008$ ) und für ROI x Stimulus x Gruppe ( $F(4;92)=2,5$ ;  $p=0,025$ ). Die geplanten paarweisen Vergleiche zeigen Gruppenunterschiede für alle Stimuli in der Parietalregion (negativ:  $F(1;23)=7,0$ ;  $p=0,008$ ; positiv:  $F(1;23)=12,9$ ;  $p=0,001$ ; neutral:  $F(1;23)=8,7$ ;  $p=0,004$ ). In Tabelle 8 sind die zusätzlichen Berechnung für one-way ANOVAs im Zeitintervall 450-650 ms aufgezeigt.

Tabelle 8: Ergebnisse der paarweisen Kontraste der einfaktoriellen Varianzanalyse während des Zeitfensters von 450-650 ms

Stimuli	EN+ADHS	ADHS	$F(1,36)$	$p$ -Niveau
<b>Frontal</b>				
Negativ	3,09 (10,82)	2,14 (10,46)		n.s.
Positiv	3,47 (11,48)	1,46 (11,63)		n.s.
Neutral	4,48 (10,39)	3,71 (9,84)		n.s.
<b>Zentral</b>				
Negativ	7,21 (8,23)	5,05 (10,95)		n.s.
Positiv	8,31 (8,13)	4,89 (12,10)		n.s.
Neutral	8,98 (7,89)	6,40 (9,89)		n.s.
<b>Parietal</b>				
Negativ	8,06 (4,80)	3,23 (6,67)	6,9	,015
Positiv	9,69 (5,68)	2,47 (7,62)	12,8	,002
Neutral	9,52 (4,44)	3,56 (5,99)	8,7	,007

*Anmerkung.* N = 37. Die dargestellten Werte entsprechen der mittleren Aktivität in  $\mu V$ , Standardabweichungen sind in Klammern dargestellt. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörung; EN = Enuresis nocturna.

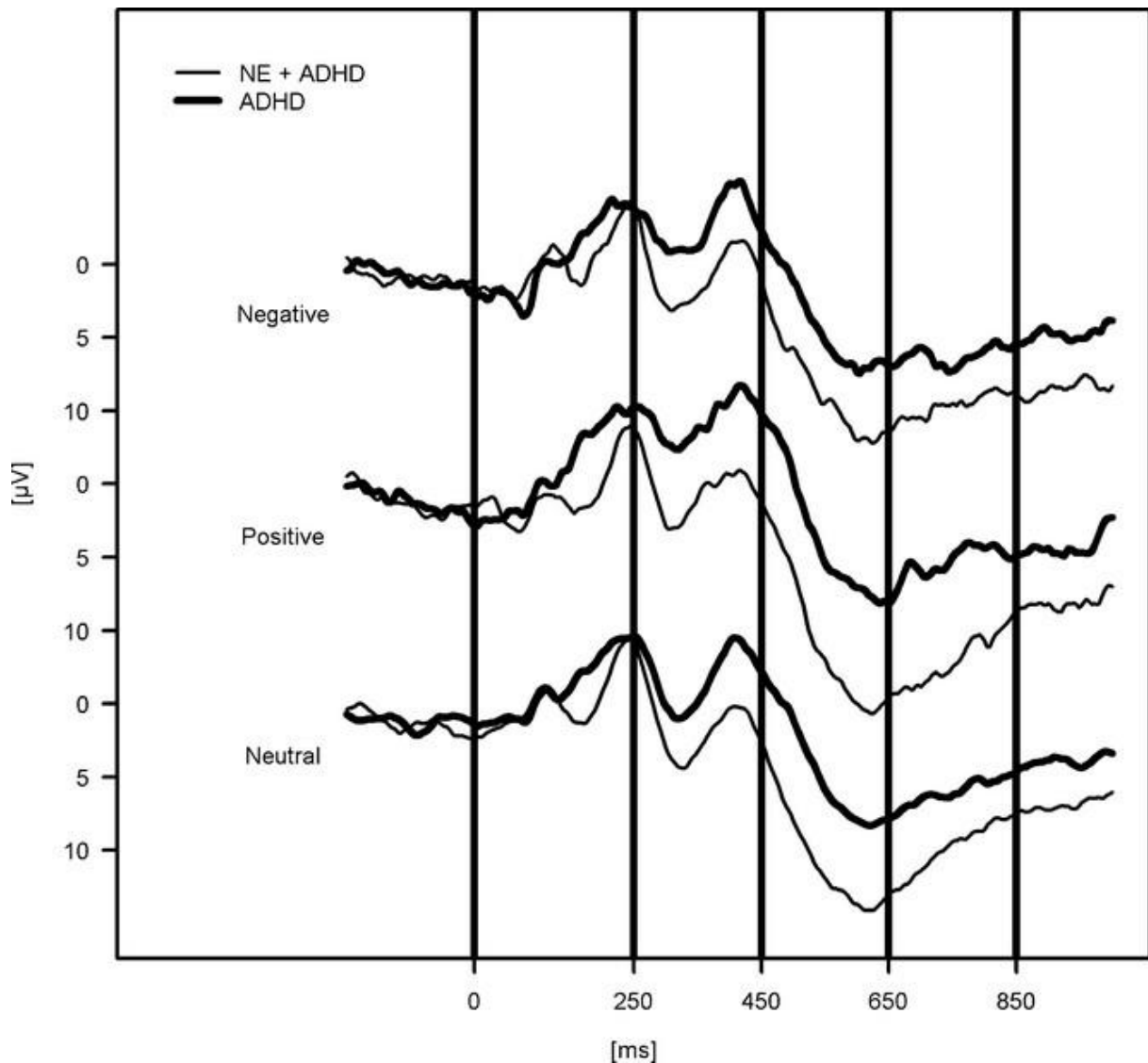
Im Zeitintervall 650-850 ms zeigten sich signifikante Haupteffekte für Gruppe ( $F(1;23)=3,1$ ;  $p=0,045$ ), und die Kovariate Geschlecht ( $F(1;23)=4,5$ ;  $p=0,023$ ). Ebenso zeigte sich ein Interaktionseffekt für Stimulus x Gruppe ( $F(2;46)=4,3$ ;  $p=0,009$ ). Geplante paarweise Vergleiche zeigten Unterschiede zwischen EN+ADHS und ADHS für positive Reize ( $F(1;23)=5,7$ ;  $p=0,013$ ) und für den Vergleich zwischen positiven und negativen vs. neutralen Stimuli ( $F(1;23)=5,1$ ;  $p=0,017$ ). Tabelle 9 gibt die zusätzlichen Berechnungen für one-way ANOVAs im Zeitintervall 650-850 ms an.

Tabelle 9: Ergebnisse der paarweisen Kontraste der einfaktoriellen Varianzanalyse während des Zeitfensters von 650-850 ms

Stimuli	EN+ADHS	ADHS	F (1,36)	p-Niveau
<b>Frontal</b>				
Negativ	11,00 (10,87)	8,63 (10,49)		n.s.
Positiv	12,02 (11,16)	6,98 (11,18)		n.s.
Neutral	11,69 (9,62)	9,19 (8,69)		n.s.
<b>Zentral</b>				
Negativ	12,00 (8,85)	9,40 (9,79)		n.s.
Positiv	14,10 (8,05)	8,48 (9,29)		,040
Neutral	12,74 (8,02)	9,54 (7,33)		n.s.
<b>Parietal</b>				
Negativ	8,63 (6,93)	5,20 (6,81)		n.s.
Positiv	10,35 (6,10)	4,05 (6,92)	7,5	,010
Neutral	8,44 (6,07)	4,49 (6,75)		n.s.

*Anmerkung.* N = 37. Die dargestellten Werte entsprechen der mittleren Aktivität in  $\mu\text{V}$ , Standardabweichungen sind in Klammern dargestellt. ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit/ Hyperaktivitätsstörung; EN = Enuresis nocturna.

Die Grand Averages der beiden Gruppen EN+ADHS und ADHS für die parietale Region sind in Abb. 12 abgebildet.



**Abb.12:** Ereignis-evozierte Potentiale: Grand Averages der 3 Stimuli (positive, negative, neutral) für Kinder mit EN+ADHS verglichen mit Kindern mit ADHS (parietale Region), Anmerkung: NE+ADHD=EN+ADHS, ADHD=ADHS, positive=positiv, negative=negativ

### 5.2.3 Hypothese 3: Kinder mit EN zeigen größere Interpeaklatenzen bei akustisch evozierten Potentialen als Kinder mit ADHS oder Kontrollen

Die Interpeak-Latenzen I-III und III-V auf der rechten und linken Seite bei Kindern mit EN isoliert, EN+ADHS, EN Gesamt wurden verglichen mit den Interpeak-Latenzen bei Kontrollkindern und bei Kindern mit ADHS. Im Vergleich von Kontrollkindern und

der Kinder mit EN Gesamt ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Interpeak-Latenz ( $F(1;20)=6,0$ ;  $p=0,012$ ). Ebenso zeigte sich ein signifikanter Interaktionseffekt sowohl für die Interpeak-Latenz x Geschlecht ( $F(1;20)=6,0$ ;  $p=0,012$ ), als auch für Interpeak-Latenz x Gruppe (EN Gesamt vs. Kontrollgruppe) ( $F(1;20)=4,2$ ;  $p=0,022$ ). In post hoc-ANOVAs, geplanten paarweisen Vergleichen oder anderen Gruppenvergleichen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

## **5.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zusammenfassend sind komorbide Verhaltensauffälligkeiten bei ADHS (isoliert oder in Kombination mit EN) häufiger. Die Aktivität der Emotionsverarbeitung war in allen Gruppen der Kinder mit EN erhöht im Vergleich zu den Kontrollkindern. Die stärkste Intensität zeigte sich in der Gruppe der Kinder mit EN+ADHS.

## 6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist die erste Untersuchung, die Emotionsverarbeitung bei Kindern mit EN, ADHS, beiden Störungsbildern und gesunden Kontrollkindern untersucht. Dabei wurden objektive Messungen verwendet (mittels EKP und AEP).

In dieser Studie wurden ausgewählte Gruppen von Kindern untersucht, um die Emotionsregulation bei Kindern mit EN zu differenzieren ohne zusätzliche Effekte von ADHS. Die Kinder mit EN hatten keine andere Ausscheidungsstörung, wie Einnässen tagsüber oder Einkoten. Die ADHS-Diagnose wurde gemäß den DSM-IV- Kriterien von Fachleuten gestellt. Die Kinder der Kontrollgruppe hatten keine Ausscheidungsstörungen oder Verhaltensstörungen. Ähnliche Gruppenvergleiche wurden von Bailey et al. (1999) durchgeführt. Die Autoren verglichen Kinder mit primärer EN, ADHS und primärer EN+ADHS und nicht betroffene Kontrollkinder um herauszufinden, ob primäre EN und ADHS eine gemeinsame genetische Ursache haben.

In der vorliegenden Studie wurde Emotionsregulation nicht durch subjektive Fragebögen, sondern durch ein objektives elektrophysiologisches Paradigma mit standardisierten Stimuli erfasst. Um die zentralen Emotionsprozesse bei Kindern mit EN u/o ADHS zu untersuchen, wurde die Hirnaktivität mit ereigniskorrelierten Potentialen gemessen. Ereigniskorrelierte Potentiale spiegeln die Nervenaktivität wider und sind auf Integration von Emotionen und Kognitionen zurückzuführen (Phillips et al., 2008). Die Untersuchung von ereigniskorrelierten Potentialen und die Präsentation von emotionalen Bildern des „International Affective Picture System“ sind Standardinstrumente in vielen neurophysiologischen Studien wie auch in der Studie von Becker et al. zur Untersuchung der Emotionsverarbeitung bei Kindern mit Enkopresis (Becker et al., 2011) und Niemczyk et al. zur Untersuchung bei Kindern mit Einnässen tagsüber (Niemczyk et al., 2017)

Die vorliegende Untersuchung zeigt auf Verhaltensebene, dass Kinder, die nur nachts einnässen nicht auffälliger sind als gesunde Kinder. Dies zeigt sich in vergleichbaren CBCL-Werten, vorausgesetzt, dass andere Ausscheidungsstörungen (Einnässen tagsüber und Einkoten), genauso wie ADHS ausgeschlossen sind. Zwischen den einzelnen Ausscheidungsstörungen sind die Raten von Verhaltensauffälligkeiten und emotionalen Auffälligkeiten bei nachts einnässenden Kindern am nied-

rigsten (20-30%), etwas höher bei tags einnässenden Kindern (20-40%) und am höchsten bei einkotenden Kindern (30-50%) (von Gontard et al., 2011).

In dieser Studie hatten alle nachts einnässenden Kinder eine primäre EN und nur 21,4% der Kinder mit EN+ADHS hatten eine sekundäre EN. Die meisten Kinder hatten eine nicht-monosymptomatische Enuresis nocturna. Epidemiologische und klinische Studien zeigten niedrigste Raten von Verhaltensproblemen und emotionalen Problemen bei Kindern mit primärer EN, besonders mit primärer monosymptomatischer EN, während Komorbiditäten ansteigen bei Kindern mit sekundärer und/oder nicht-monosymptomatischer EN (von Gontard et al., 1999). Für die vorliegende Studie bedeutet dies, dass EN alleine von den Eltern oft nicht als Verhaltensproblem gesehen wird. Verhaltenssymptome werden sichtbar in hohen CBCL T-Werten. Klinisch relevant erhöhte Werte in der Skala „Externalisierendes Verhalten“ und in der Skala „Verhaltensauffälligkeiten total“ werden vorallem in Interaktion mit komorbiden Störungen wie ADHS sichtbar. In dieser Stichprobe haben Kinder mit EN und ADHS keine höhere Raten an Verhaltensproblemen im Vergleich zu Kindern nur mit ADHS. Daraus lässt sich schließen, dass es in dieser Stichprobe zwischen EN und ADHS scheinbar keinen Interaktionseffekt in Bezug auf Verhaltensprobleme gibt.

Das steht im Kontrast zur Emotionsverarbeitung, bei der EN und ADHS Effekte gegenseitig verstärken. In der vorliegenden Studie ist die neurophysiologische Emotionsverarbeitung bei Kindern nur mit EN im Vergleich zu Kontrollkindern verändert. Unterschiede werden mehr, wenn EN und ADHS gemeinsam vorkommen, während ADHS alleine keinen Effekt auf die Emotionsverarbeitung hat. Dieser letzte Punkt könnte an den großen Standardabweichungen in der Gruppe der Kinder mit ADHS beteiligt sein. Andere Studien zeigen bei Kindern mit ADHS Schwierigkeiten in der Emotionsverarbeitung, besonders beim Erkennen von Gesichtsausdrücken. Williams et al. (2008) zeigten in ihrer Studie reduzierte Aktivität in ereignisevozierten Potentialen bei Kindern mit ADHS während sie Gesichtsausdrücke sich anschauten und unter Methylphenidat eine Normalisierung von neuronaler Aktivität.

Es gibt keine Studie, die die Emotionsverarbeitung bei Kindern mit EN untersucht. In einigen Studien fand man charakteristische Unterschiede in der zentralnervösen Verarbeitungen bei neuropsychologischen Tests bei Kindern mit EN verglichen mit gesunden Kontrollen. Iscan et. al (2002) zeigten in ihrer Studie, dass akustisch evozierte Potentiale bei Kindern mit EN längere P300 Latenzen als Kontrollkinder haben.



Die Autoren hinterfragen, ob sich daraus eine generelle neurophysiologische Unreife bei nachts einnässenden Kindern als Ursache ableiten lässt. In einer anderen Studie von Bosson et al. (2002) untersuchten die Autoren Kinder mit EN mit neuropsychologischen Tests, bei denen die Kinder Bilder reproduzieren sollten, um die Variabilität von kognitiven Prozessen zu bewerten (wie Handlungsplanung, Problemlösestrategien, Wahrnehmung, motorische Fähigkeiten, Gedächtnisleistung). Die Ergebnisse zeigen, dass Desmopressin-Nonresponder signifikant mehr Fehler im Randbereich machen als Desmopressin-Responder. Die Autoren schlossen daraus, dass diese Ergebnisse auf eine verzögerte Entwicklung der retinal-hypothalamischen-kortikalen Bahn bei Desmopressin-Nonresponders hinweisen könnten.

In einer weiteren Studie wurden visuell-evozierte Potentiale und späte akustisch-evozierte Potentiale bei nachts einnässenden Kindern untersucht (Freitag et al., 2006). Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Kindern mit EN und den Kontrollkindern bei beiden Messungen. Nur Kinder mit einer positiven Familiengeschichte bezüglich EN zeigten Unterschiede in der N75 und P100 Latenz verglichen mit Kindern ohne positive Familiengeschichte. Diese Ergebnisse könnten auch ein Hinweis auf eine unterschiedliche kortikale Aktivierung sein.

Ein paar andere Studien zeigten ebenfalls, dass Kinder mit ADHS und EN eine Sondergruppe darstellen. In einer Studie wurde die Aufmerksamkeitsleistung von Kindern mit ADHS und EN mit Kindern die nur ADHS haben verglichen (von Gontard et al., 2011). Verschiedene Aspekte der Aufmerksamkeitsleistung wurden überprüft (Konzentration, auditive Wahrnehmung, Impulskontrolle). Es zeigten sich kürzere Reaktionszeiten (z.Bsp. kürzere Impulskontrolle) bei Kindern mit ADHS und EN verglichen mit Kindern nur mit ADHS, während die Treffgenauigkeit gleich war in beiden Gruppen. Elia et al. (2009) versuchte in einer Studie mit 344 Kindern mit ADHS zu zeigen, dass EN ein Marker für den unaufmerksamen Subtyp von ADHS ist. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein Erregungsdefizit zu EN und dem unaufmerksamen Subtyp von ADHS beitragen könnte. Somit könnte EN bei genetischen Studien ein hilfreicher Marker sein um den unaufmerksamen Subtyp von ADHS herauszufinden.

ADHS und EN können beide als eine neuronale Entwicklungsstörung bezeichnet werden. Sie scheinen genetisch unabhängig voneinander zu sein, aber diese Schlussfolgerung basiert auf nur einer genetischen Studie (Bailey et al., 1999). Das gleichzeitige Vorliegen von ADHS und EN ist deutlich größer als man zufällig erwar-

ten würde, wie es in vielen Studien dargestellt ist. ADHS ist die häufigste Komorbidität von EN, vor allem der unaufmerksame Typ (Baeyens et al., 2006). In der vorliegenden Studie wurde der unaufmerksame Typ nur in 2 Fällen der Kinder mit ADHS diagnostiziert. Daher konnten die neuronalen Prozesse der unterschiedlichen ADHS-Subtypen nicht miteinander verglichen werden.

Basierend auf den Ergebnissen der Studie, kann spekuliert werden, welche Faktoren und Gehirnregionen für das Vorkommen dieser besonderen Kombination von ADHS und EN verantwortlich sind. Einerseits verlaufen ADHS und EN entlang unterschiedlicher Bahnen und neuronaler Netzwerke. Bei der EN sind Strukturen des Hirnstamms, wie der Locus coeruleus und das pontine Miktionszentrum beteiligt. Bei der Blasenkontrolle sind das periaquäduktale Grau, Thalamus, Insula, anteriorer Gyrus cinguli und der präfrontale Cortex beteiligt (Fowler et al., 2010).

Beim ADHS sind der dorsal-anteriore midcinguläre Cortex, der dorsolaterale präfrontale Cortex, der ventrolaterale präfrontale Cortex, der parietale Cortex, das Striatum, die prämotorischen Bereiche, der Thalamus und das Kleinhirn beteiligt (Halperin et al., 2006)

Andererseits haben ADHS und EN aber auch gemeinsame Bahnen, wie die Insula, der anteriore cinguläre Cortex und corticale Strukturen (präfrontaler Cortex). Diese gemeinsamen Bahnen sind auch bei der Emotionsregulation beteiligt, vorallem der anteriore cinguläre Cortex (Phillips et al., 2008).

Defizite in der Prepulse-Inhibition deuten auch auf mögliche Zusammenhänge zwischen EN und ADHS hin. Prepulse-Inhibition ist bei Kindern mit EN verringert (Ornitz et al., 1999; Baeyens et al., 2006). Eggert et al. (2012) beschrieb zwei Subgruppen von nachts einnässenden Kindern: eine Subgruppe mit verringerter Prepulse-Inhibition und gutem Ansprechen auf Desmopressin und eine andere Gruppe mit normaler Prepulse-Inhibition und keinem Ansprechen auf Desmopressin. Eine Studie bei der Prepulse-Inhibition und funktionelle Magnetresonanztomographie kombiniert eingesetzt wurden, zeigte eine ausgeprägte präfrontale Aktivität bei gesunden Kindern verglichen mit Kindern mit monosymptomatischer Enuresis nocturna (Schulz-Juergensen et al., 2013). Die Autoren schlussfolgerten, dass höhere kortikale Mechanismen an der Prepulse-Inhibition beteiligt sind und somit eine Rolle in der Pathogenese der EN spielen. Prepulse-Inhibition war ebenfalls reduziert nach einem Vorstimulus bei Kindern mit ADHS (Eggert et al., 2012).

Die größten Defizite bei der Prepulse-Inhibition wurden bei Kindern mit EN und ADHS gefunden (Ornitz et al., 1999). Bei der Assoziation von EN und ADHS stieg der Schweregrad der Prepulse-Inhibition, wobei dies nicht repliziert werden konnte (Baeyens et al., 2006). Um die Überlappung von EN und ADHS zu erklären, könnte der Erklärungsansatz des Endophänotyps hilfreich sein (Bailey et al., 1999). Veränderte zentrale Emotionsverarbeitung, Defizite in der Prepulse-Inhibition (Ornitz et al., 1999) und Arousal (Baeyens et al., 2006; Elia et al., 2009), könnten als Endophänotypen von EN und ADHS gesehen werden. In zukünftigen Studien sollte einerseits die Untersuchung der Prepulse-Inhibition, das Arousaldefizit und die Emotionsverarbeitung bei Verwandten 1. Grades bei Kindern mit ADHS und EN bzw. bei Kindern mit ADHS oder EN untersucht werden. Ebenso sollten Stichproben noch sorgfältiger ausgesucht werden und die verschiedenen Subtypen noch besser unterschieden werden um mögliche Endophänotypen besser zu untersuchen. Zusätzlich könnte in Longitudinalstudien der Langzeitverlauf von Emotionsverarbeitung, Prepulse-Inhibition oder Arousal-Defizit unter spezifischer Therapie von ADHS bzw. EN untersucht werden.

Gemäß unserer ersten Hypothese, zeigten alle Kinder mit Enuresis nocturna mit oder ohne ADHS stärkere Reaktionen bei der zentralen Emotionsverarbeitung als gesunde Kontrollkinder. Dabei zeigten die Kinder mit Enuresis und ADHS gemäß unserer zweiten Hypothese stärkere Antworten als die Kinder, die nur ADHS haben.

Entgegen unserer dritten Hypothese und den Ergebnissen einer ähnlichen Studie (Freitag et al., 2006), zeigten sich bei den frühen akustisch evozierten Potentialen keine signifikanten Unterschiede bei Kindern mit EN gegenüber gesunden Kontrollen oder Kindern mit ADHS. Verlängerte Interpeak-Latenzen als Zeichen einer allgemeinen Hirnstamm-Unreife konnte im Vergleich zu anderen Studien (Iskan et al., 2002) nicht repliziert werden.

## 7. Stärken und Limitierungen

Eine große Stärke sind die sorgfältig ausgesuchten Gruppen (nur EN, nur ADHS, EN+ADHS, EN total und gesunde Kontrollkinder) gemäß den aktuellen pädiatrischen und kinderpsychiatrischen Diagnostikstandards (mit strukturiertem Interview, Intelligenztest, komplette körperliche Untersuchung). Weiterhin wurde die Untersuchung mit einer objektiven Methode durchgeführt (ereignisevozierte Potentiale mit standardisierten Stimuli des IAPS). Dies ermöglicht eine mehrstufige Verhaltensanalyse, sowie zugrundeliegende neurophysiologische Prozesse. Eine weitere Stärke ist die hohe zeitliche Auflösung dieser physiologischen Messung. Eine große Stärke der Studie ist, dass Emotionsregulationsprozesse anhand von Hirnaktivität, die durch emotionale Bilder ausgelöst wird, erfasst wird und nicht nur durch subjektive Fragebögen.

Eine Schwäche ist die geringe räumliche Auflösung der physiologischen Messung. Deshalb ist die genaue Lokalisation von ereignis-evozierten Potentialen in kortikalen und subkortikalen Strukturen nicht eindeutig (z.Bsp. anteriorer cingulärer Cortex als eine sehr wichtige Struktur bei der Emotionsregulation (Phillips et al., 2008), anteriorer cinguläre Gyrus oder Insula als Hirnstrukturen, die bei der Blasenkontrolle eine wichtige Rolle spielen (Fowler et. al, 2010)).

In Zukunft werden topographische und weitere bildgebende Verfahren notwendig sein.

Eine weitere Limitation ist das Design einer Querschnittsstudie und die kleinen Gruppengrößen. Daher können mögliche direkte ursächliche Zusammenhänge zwischen zentral-nervösen Prozessen und EN und/oder ADHS nicht untersucht werden. Bei größeren Gruppen wäre eine differenziertere statistische Auswertung und die Unterscheidung zwischen verschiedenen Subtypen bei den Kindern mit EN und ADHS möglich.

Eine Verallgemeinerung der Studienergebnisse auf die klinische Praxis ist jedoch begrenzt, da hier Emotionsregulationsprozesse an soziale Interaktionen gekoppelt sind.

## 8. Ausblick

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse spezifische Unterschiede in der Emotionsverarbeitung bei Kindern mit Enuresis nocturna. Eine besondere Gruppe stellen die Kinder mit komorbider EN und ADHS dar, die die intensivsten Reaktionen zeigten.

In Zukunft werden weitere Studien benötigt um die spezifische Assoziation von EN und ADHS zu klären. Insbesondere sind dabei die Zusammenhänge zwischen Emotionsverarbeitung und zentralnervösen Prozessen wie Aufmerksamkeitsleistung und Impulskontrolle wichtig. Zusätzlich sollte in Longitudinalstudien der Langzeitverlauf von Emotionsverarbeitung nach Behandlung von EN/ADHS untersucht werden, um mögliche kausale Zusammenhänge aufzuklären. Weitere bildgebende Studien sind dringend erforderlich.

Die Kinder mit den beiden Diagnosen Enuresis nocturna und ADHS stellen in der klinischen Praxis eine besondere Gruppe da. Daher ist bei diesen Patienten eine differenzielle Diagnostik sehr wichtig. Bei komorbid vorliegendem ADHS sollte leitliniengetreu beraten und pharmakotherapeutisch behandelt werden. Auch die Behandlung des nächtlichen Einnässens benötigt eventuell intensivere Interventionen. Entsprechende Module dazu wurden schon entwickelt (Equit et.al, 2013). In der klinischen Praxis könnten diese Kinder zusätzlich zu der Standardtherapie von EN und ADHS von einer spezifischen Therapie wie Emotionserkennung und Emotionsregulation profitieren (von Gontard et al., 2006). Es ist zu hoffen, dass diese Patientengruppe mit Enuresis nocturna und ADHS durch diese Interventionen und auch die daraus resultierende bessere Compliance höhere Therapieerfolge erreichen kann.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Achenbach, T. M. (1991). (1991). Manual for the child behavior checklist/4-18 and.
2. Aikawa, T., Kasahara, T., & Uchiyama, M. (1998). The arginine-vasopressin secretion profile of children with primary nocturnal enuresis. *European Urology*, 33(Suppl. 3), 41-44.
3. Alloussi, S. H., Mürtz, G., Lang, C., Madersbacher, H., Strugala, G., Seibold, J., ... & Alloussi, S. (2011). Desmopressin treatment regimens in monosymptomatic and nonmonosymptomatic enuresis: a review from a clinical perspective. *Journal of Pediatric Urology*, 7(1), 10-20.
4. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
5. Aston-Jones, G., Shipley, M. T., Chouvet, G., Ennis, M., Van Bockstaele, E., Pieribone, V., Charlety, P. (1991). Afferent regulation of locus coeruleus neurons: anatomy, physiology and pharmacology. In *Progress in Brain Research* (Vol. 88, pp. 47-75). Elsevier.
6. Aston-Jones, G., Rajkowski, J., & Cohen, J. (2000). Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. In *Progress in Brain Research* (Vol. 126, pp. 165-182). Elsevier.
7. Austin, P. F., Bauer, S. B., Bower, W., Chase, J., Franco, I., Hoebeke, P., ... & Yang, S. S. (2016). The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*, 35(4), 471-481.
8. Baeyens, D. (2005). *The relationship between Attention deficit hyperactivity disorder and enuresis in children* (Doctoral dissertation, PhD Thesis, Gent).
9. Baeyens, D., Roeyers, H., Hoebeke, P., Antrop, I., Mauel, R., & Walle, J. V. (2006). The impact of attention deficit hyperactivity disorders on brainstem dysfunction in nocturnal enuresis. *The Journal of Urology*, 176(2), 744-748.
10. Baeyens, D., Roeyers, H., Naert, S., Hoebeke, P., & Walle, J. V. (2007). The impact of maturation of brainstem inhibition on enuresis: a startle eye blink modification study with 2-year followup. *The Journal of Urology*, 178(6), 2621-2625.
11. Bailey, J. N., Ornitz, E. M., Gehricke, J. G., Gabikian, P., Russell, A. T., & Smalley, S. L. (1999). Transmission of primary nocturnal enuresis and attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*, 88(12), 1364-1368.
12. Becker, A., Rubly, M., El Khatib, D., Becker, N., & Von Gontard, A. (2011). Central nervous system processing of emotions in children with faecal incontinence. *Acta Paediatrica*, 100(12).
13. Beetz R, von Gontard A, Lettgen B (1995) Anamnese-Fragebogen: Einnässen/ Harninkontinenz und Erläuterungen zum Fragebogen. In: von Gontard A, Lehmkuhl G (eds.) (2002) Leitfaden Enuresis. Hogrefe, Göttingen, pp.123-125
14. Brandeis, D., van Leeuwen, T. H., Steger, J., Imhof, K., & Steinhausen, H. C. (2002, April). Mapping brain functions of ADHD children. In *International Congress Series* (Vol. 1232, pp. 649-654). Elsevier.
15. Braun, P. M., & Jünemann, K. P. (2007). Anatomie, Physiologie und Innervation des Harntraktes. In *Urodynamik* (pp. 11-16). Springer, Berlin, Heidelberg.
16. Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 816-818.
17. Biegón, A. N. A. T., & Rainbow, T. C. (1983). Localization and characterization of [3H] desmethylimipramine binding sites in rat brain by quantitative autoradiography. *Journal of Neuroscience*, 3(5), 1069-1076.
18. Bosson, S., Holland, P. C., & Barrow, S. (2002). A visual motor psychological test as a predictor to treatment in nocturnal enuresis. *Archives of Disease in Childhood*, 87(3), 188-191.
19. Bowden, D. M., German, D. C., & Poynter, W. D. (1978). An autoradiographic, semistereotaxic mapping of major projections from locus coeruleus and adjacent nuclei in Macaca mulatta. *Brain Research*, 145(2), 257-276.
20. Brown, M. L., Pope, A. W., & Brown, E. J. (2011). Treatment of primary nocturnal enuresis in children: a review. *Child: Care, Health and Development*, 37(2), 153-160.

21. Braff, D. L., Geyer, M. A., & Swerdlow, N. R. (2001). Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology*, 156(2-3), 234-258.
22. Bulheller, S., & Häcker, H. (2002). Coloured progressive matrices. *Deutsche Bearbeitung und Normierung nach JC Raven. Frankfurt: Swets Test Services.*
23. Burgers, R. E., Mugie, S. M., Chase, J., Cooper, C. S., von Gontard, A., Rittig, C. S., ... & Benninga, M. A. (2013). Management of functional constipation in children with lower urinary tract symptoms: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology*, 190(1), 29-36.
24. Bush, G. (2011). Cingulate, frontal, and parietal cortical dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69(12), 1160-1167.
25. Butler, R. J. (1991). Establishment of working definitions in nocturnal enuresis. *Archives of disease in childhood*, 66(2), 267.
26. Butler, R., & Stenberg, A. (2001). Treatment of childhood nocturnal enuresis: an examination of clinically relevant principles. *BJU International*, 88(6), 563-571.
27. Butler, R. J., Golding, J., & Northstone, K. (2005). Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs. *BJU International*, 96(3), 404-410.
28. Butler, R., Heron, J., & Alspac Study Team. (2006). Exploring the differences between mono-and polysymptomatic nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 40(4), 313-319.
29. Caldwell, P. H., Deshpande, A. V., & Von Gontard, A. (2013). Management of nocturnal enuresis. *BMJ*, 347, f6259.
30. Civilibal, M., Duru, N. S., Eleveli, M., & Civilibal, N. (2014). Hypercalciuria in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Journal of Pediatric Urology*, 10(6), 1145-1148.
31. Crimmins, C. R., Rathbun, S. R., & Husmann, D. A. (2003). Management of urinary incontinence and nocturnal enuresis in attention-deficit hyperactivity disorder. *The Journal of Urology*, 170(4), 1347-1350
32. Cuthbert, B. N., Schupp, H. T., Bradley, M. M., Birbaumer, N., & Lang, P. J. (2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, 52(2), 95-111.
33. Davidson, R. J. (2000). Affective style, psychopathology, and resilience: brain mechanisms and plasticity. *American Psychologist*, 55(11), 1196.
34. de Groat, W. C. (1998). Anatomy of the central neural pathways controlling the lower urinary tract. *European Urology*, 34(Suppl. 1), 2-5.
35. Dehoorne, J. L., Raes, A. M., Van Laecke, E., Hoebeke, P., & Walle, J. G. V. (2006). Desmopressin resistant nocturnal polyuria secondary to increased nocturnal osmotic excretion. *The Journal of urology*, 176(2), 749-753.
36. Devlin, J. B., & O'cathain, C. (1990). Predicting treatment outcome in nocturnal enuresis. *Archives of Disease in Childhood*, 65(10), 1158-1161.
37. Döpfner, M., Schmeck, K., & Berner, W. (1994). *Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen: Handbuch: Forschungsergebnisse zur deutschen Fassung der "Child behavior checklist (CBCL)*. KJFD, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend-und Familiendiagnostik.
38. Drake, M. J., Fowler, C. J., Griffiths, D., Mayer, E., Paton, J. F. R., & Birder, L. (2010). Neural control of the lower urinary and gastrointestinal tracts: supraspinal CNS mechanisms. *Neurourology and Urodynamics*, 29(1), 119-127
39. Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Yang, Y., ... & Casey, B. J. (2003). Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biological Psychiatry*, 53(10), 871-878.
40. Eggert, P., & Kühn, B. (1995). Antidiuretic hormone regulation in patients with primary nocturnal enuresis. *Archives of Disease in Childhood*, 73(6), 508-511.
41. Eggert, P., Freischmidt, S., Bismarck, P. V., & Schulz-Jürgensen, S. (2012). Differentiation of subgroups of monosymptomatic enuresis according to prepulse inhibition of the startle reflex. *Acta Paediatrica*, 101(7).
42. Ekman, P. (1992). Are there basic emotions?.
43. Elia, J., Takeda, T., Deberardinis, R., Burke, J., Accardo, J., Ambrosini, P. J., ... & Devoto, M. (2009). Nocturnal enuresis: a suggestive endophenotype marker for a subgroup of inattentive attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of Pediatrics*, 155(2), 239-244.

44. Equit, M., Sambach, H., Niemczyk, J., & von Gontard, A. (2013). *Ausscheidungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen: Ein Therapieprogramm zur Blasen- und Darmschulung*. Hogrefe Verlag.
45. Evans, J. H. (2001). Evidence based management of nocturnal enuresis. *Bmj*, 323(7322), 1167-1169.
46. Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
47. Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Shannon, F. (1986). Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study. *Pediatrics*, 78(5), 884-890.
48. Fowler, C. J., Griffiths, D., & De Groat, W. C. (2008). The neural control of micturition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(6), 453.
49. Fowler, C. J., & Griffiths, D. J. (2010). A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourology and Urodynamics*, 29(1), 49-55.
50. Forsythe, W. I., & Redmond, A. (1974). Enuresis and spontaneous cure rate: study of 1129 enuretics. *Archives of Disease in Childhood*, 49(4), 259-263.
51. Franco, I., Von Gontard, A., & De Gennaro, M. (2013). Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *Journal of Pediatric Urology*, 9(2), 234-243.
52. Freitag, C. M., Röhling, D., Seifen, S., Pukrop, R., & von Gontard, A. (2006). Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(4), 278-284.
53. Frijda, N. H. (2016). The evolutionary emergence of what we call "emotions". *Cognition and Emotion*, 30(4), 609-620.
54. Friman, P. C. (2008). Evidence-based therapies for enuresis and encopresis. In *Handbook of evidence-based therapies for children and adolescents* (pp. 311-333). Springer, Boston, MA.
55. Fowler, C. J., & Griffiths, D. J. (2010). A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *Neurourology and Urodynamics*, 29(1), 49-55.
56. Frodl-Bauch, T., Bottlender, R., & Hegerl, U. (1999). Neurochemical substrates and neuroanatomical generators of the event-related P300. *Neuropsychobiology*, 40(2), 86-94.
57. Gepertz, S., & Neveus, T. (2004). Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *The Journal of Urology*, 171(6), 2607-2610.
58. Gerloff, C. (2005). Ereignis-korrelierte Potenziale (EKP). In *Evozierte Potenziale* (pp. 499-537). Springer, Berlin, Heidelberg.
59. Glazener, C., & Evans, J. H. (2002). Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *The Cochrane Library*.
60. Glazener, C. M., & Evans, J. H. (2004). Simple behavioural and physical interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.
61. Glazener, C., Evans, J. H., & Peto, R. E. (2005). Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *The Cochrane Library*.
62. Gökçe, M. İ., Hajiyev, P., Süer, E., Kibar, Y., Sılay, M. S., Gürocak, S., ... & Erdem, E. (2014). Does structured withdrawal of desmopressin improve relapse rates in patients with monosymptomatic enuresis?. *The Journal of Urology*, 192(2), 530-534.
63. Gor, R. A., Fuhrer, J., & Schober, J. M. (2012). A retrospective observational study of enuresis, daytime voiding symptoms, and response to medical therapy in children with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Journal of Pediatric Urology*, 8(3), 314-317.
64. Golding, J., Pembrey, M., & Jones, R. (2001). ALSPAC-the Avon longitudinal study of parents and children. I. Study methodology. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15(1), 74-87.
65. Hajcak, G., Dunning, J. P., & Foti, D. (2009). Motivated and controlled attention to emotion: time-course of the late positive potential. *Clinical Neurophysiology*, 120(3), 505-510.
66. Halperin, J. M., & Schulz, K. P. (2006). Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychological Bulletin*, 132(4), 560.
67. Hellström, A. L., Hanson, E., Hansson, S., Hjälmsås, K., & Jodal, U. (1990). Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *European Journal of Pediatrics*, 149(6), 434-437.



68. Hjalmas, K., Arnold, T., Bower, W., Caione, P., Chiozza, L. M., Von Gontard, A., ... & Lottmann, H. (2004). Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *The Journal of Urology*, 171(6), 2545-2561.
69. Hjalmas, K., Kramer, G., & Murtz, G. (2004). Demystification of treatment failures in children with nocturnal enuresis or incontinence. *Bju International-Supplement*, 93, 66.
70. Hua, M., Han, Z. R., Chen, S., Yang, M., Zhou, R., & Hu, S. (2014). Late positive potential (LPP) modulation during affective picture processing in preschoolers. *Biological Psychology*, 101, 77-81.
71. Horn, R. (2009). Standard Progressive Matrices (SPM). *Deutsche Bearbeitung und Normierung nach JC Raven*, 2.
72. Huang-Pollock, C. L., Nigg, J. T., & Halperin, J. M. (2006). Single dissociation findings of ADHD deficits in vigilance but not anterior or posterior attention systems. *Neuropsychology*, 20(4), 420.
73. Hunsballe, J. M., Hansen, T. K., Rittig, S., Nørgaard, J. P., Pedersen, E. B., & Djurhuus, J. C. (1995). Polyuric and non-polyuric bedwetting--pathogenic differences in nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Supplementum*, 173, 77.
74. Hunsballe, J. M., Hansen, T. K., Rittig, S., Nørgaard, J. P., Pedersen, E. B., & Djurhuus, J. C. (1995). Polyuric and non-polyuric bedwetting--pathogenic differences in nocturnal enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Supplementum*, 173, 77.
75. Hunsballe, J. M., Hansen, T. K., Rittig, S., Pedersen, E. B., & Djurhuus, J. C. (1998). The efficacy of DDAVP is related to the circadian rhythm of urine output in patients with persisting nocturnal enuresis. *Clinical Endocrinology*, 49(6), 793-801.
76. Iscan, A., Ozkul, Y., Unal, D., Soran, M., Kati, M., Bozlar, S., & Karazeybek, A. H. (2002). Abnormalities in event-related potential and brainstem auditory evoked response in children with nocturnal enuresis. *Brain and Development*, 24(7), 681-687.
77. Järvelin, M. R., Moilanen, I., Vikeväinen-Tervonen, L., & Huttunen, N. P. (1990). Life changes and protective capacities in enuretic and non-enuretic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 31(5), 763-774.
78. Joinson, C., Heron, J., Emond, A., & Butler, R. (2006). Psychological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: a UK population-based study. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(5), 605-616.
79. Kamperis, K., Rittig, S., Jørgensen, K. A., & Djurhuus, J. C. (2006). Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 291(6), F1232-F1240.
80. Kamperis, K., Rittig, S., Radvanska, E., Jørgensen, K. A., & Djurhuus, J. C. (2008). The effect of desmopressin on renal water and solute handling in desmopressin resistant monosymptomatic nocturnal enuresis. *The Journal of Urology*, 180(2), 707-714.
81. Karlidag, R., Isin Ozisik, H., Soylu, A., Kizkin, S., Sipahi, B., Unal, S., & Ozcan, C. (2004). Topographic abnormalities in event-related potentials in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Neurourology and Urodynamics*, 23(3), 237-240.
82. Kayama, Y., & Koyama, Y. (1998). Brainstem neural mechanisms of sleep and wakefulness. *European Urology*, 33(Suppl. 3), 12-15.
83. Kilicoglu, A. G., Mutlu, C., Bahali, M. K., Adaletli, H., Gunes, H., Duman, H. M., ... & Uneri, O. S. (2014). Impact of enuresis nocturna on health-related quality of life in children and their mothers. *Journal of Pediatric Urology*, 10(6), 1261-1266.
84. Schneider, H., Stange, W., & Roth, R. (2009). Kinder ohne Einfluss. *Eine Studie des ZDF zur Beteiligung von Kindern in Familie, Schule und Wohnort in Deutschland*.
85. Klackenberg, G. (1981). Nocturnal enuresis in a longitudinal perspective. *Acta Paediatrica*, 70(4), 453-457.
86. Koff, S. A. (1996). Cure of nocturnal enuresis: why isn't desmopressin very effective?. *Pediatric Nephrology*, 10(5), 667-670.
87. Konrad, K., Neufang, S., Hanisch, C., Fink, G. R., & Herpertz-Dahlmann, B. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 59(7), 643-651.
88. Korzeniecka-Kozerska, A., Porowski, T., Wasilewska, A., & Stefanowicz, M. (2015). Urinary calcium excretion in children with monosymptomatic enuresis. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*, 184(4), 899-905.

89. Krause, K. H., Dresel, S. H., Krause, J., Kung, H. F., & Tatsch, K. (2000). Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letters*, 285(2), 107-110.
90. Kristensen, G., & Jensen, I. N. (2003). Meta-analyses of results of alarm treatment for nocturnal enuresis--reporting practice, criteria and frequency of bedwetting.
91. Kruse, A., Mahler, B., Rittig, S., & Djurhuus, J. C. (2009). Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *The Journal of Urology*, 182(4), 1954-1960.
92. Kuczenski, R., & Segal, D. S. (2002). Exposure of adolescent rats to oral methylphenidate: preferential effects on extracellular norepinephrine and absence of sensitization and cross-sensitization to methamphetamine. *Journal of Neuroscience*, 22(16), 7264-7271.
93. Kushnir, J., Kushnir, B., & Sadeh, A. (2013, April). Children treated for nocturnal enuresis: characteristics and trends over a 15-year period. In *Child & Youth Care Forum* (Vol. 42, No. 2, pp. 119-129). Springer US.
94. Kuwertz-Bröking, E., & von Gontard, A. (2015). Interdisziplinäre S2k Leitlinien zur „Enuresis und nicht-organischen (funktionellen) Harninkontinenz bei Kindern und Jugendlichen“. AWMF-Reg.-Nr. 028-026.
95. Kyrklund, K., Taskinen, S., Rintala, R. J., & Pakarinen, M. P. (2012). Lower urinary tract symptoms from childhood to adulthood: a population based study of 594 Finnish individuals 4 to 26 years old. *The Journal of Urology*, 188(2), 588-593.
96. Läckgren, G., Hjälmås, K., Lottmann, H., & Terho, P. (1999). Nocturnal enuresis: a suggestion for a European treatment strategy. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 88(6), 679-690.
97. Lane, R. D., Reiman, E. M., Ahern, G. L., Schwartz, G. E., & Davidson, R. J. (1997). Neuro-anatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *The American Journal of Psychiatry*, 154(7), 926.
98. Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1995). The International Affective Picture System (IAPS). Gainesville: University of Florida. *Center for Research in Psychophysiology*, 893-899.
99. Lang, P. J. (1994). The varieties of emotional experience: A meditation on James-Lange theory. *Psychological Review*, 101(2), 211.
100. LeDoux, J. E. (1995). Emotion: Clues from the brain. *Annual Review of Psychology*, 46(1), 209-235.
101. LeDoux, J. (1998). *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. Simon and Schuster.
102. LeDoux, J. (2012). Rethinking the emotional brain. *Neuron*, 73(4), 653-676.
103. LeDoux, J. (2000). Cognitive-emotional interactions: Listen to the brain. *Cognitive Neuroscience of Emotion*, 129-155.
104. Lei, D., Ma, J., Shen, X., Du, X., Shen, G., Liu, W., ... & Li, G. (2012). Changes in the brain microstructure of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a diffusion tensor imaging study. *PLoS One*, 7(2), e31023.
105. Lindquist, K. A., & Barrett, L. F. (2012). A functional architecture of the human brain: emerging insights from the science of emotion. *Trends in cognitive Sciences*, 16(11), 533-540.
106. Lightman, S. L., Todd, K., Everitt, B. J., Brown, M. J., & Causon, R. C. (1984). Ascending brain-stem noradrenergic pathways modulate the renin response to haemorrhage. *Clinical Science*, 67(2), 269-272.
107. Lister-Sharp, D., O'Meara, S., Bradley, M., & Sheldon, T. A. (1997). A systematic review of the effectiveness of interventions for managing childhood nocturnal enuresis.
108. Lundmark, E., & Nevéus, T. (2009). Reboxetine in therapy-resistant enuresis: a retrospective evaluation. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 43(5), 365-368.
109. Mark, S. D., & Frank, J. D. (1995). Nocturnal enuresis. *BJU International*, 75(4), 427-434.
110. Marschall-Kehrel D, Harms TW: Enuresis algorithm of Marschall Survey Group: Structured desmopressin withdrawal improves response and Treatment outcome for monosymptomatic enuretic children. *J urol* 2009; 182: 2022-6.
111. Maternik, M., Krzeminska, K., & Zurowska, A. (2015). The management of childhood urinary incontinence. *Pediatric Nephrology*, 30(1), 41-50.
112. Mattsson, S. (1994). Urinary incontinence and nocturia in healthy schoolchildren. *Acta Paediatrica*, 83(9), 950-954.

113. Maurer, K., Lang, N., & Eckert, J. (2005). Akustisch evozierte Potentiale (AEP). *Praxis der evozierten Potentiale: SEP—AEP—MEP—VEP*, 65-153.
114. Mellon, M. W., & McGrath, M. L. (2000). Empirically supported treatments in pediatric psychology: nocturnal enuresis. *Journal of Pediatric Psychology*, 25(4), 193-214.
115. Meydan, E. A., Civilibal, M., Elevli, M., Duru, N. S., & Civilibal, N. (2012). The quality of life of mothers of children with monosymptomatic enuresis nocturna. *International Urology and Nephrology*, 44(3), 655-659.
116. Moffat, M. E. K. (1993). desmopressin Acetate and Nocturnal Enuresis: How Much Do We Know?. *The Nurse Practitioner*, 18(11), 5-8.
117. Moffatt, M. E. (1997). Nocturnal enuresis: a review of the efficacy of treatments and practical advice for clinicians. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 18(1), 49-56.
118. Moriyama, T. S., Polanczyk, G., Caye, A., Banaschewski, T., Brandeis, D., & Rohde, L. A. (2012). Evidence-based information on the clinical use of neurofeedback for ADHD. *Neurotherapeutics*, 9(3), 588-598.
119. Nevéus, T., Läckgren, G., Tuvemo, T., Olsson, U., & Stenberg, A. (1999). Desmopressin resistant enuresis: pathogenetic and therapeutic considerations. *The Journal of Urology*, 162(6), 2136-2140.
120. Nevéus, T., Läckgren, G., Tuvemo, T., Jerker, H., Hjälmås, K., & Stenberg, A. (2000). Enuresis-background and treatment. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 34(206), 1-44
121. Nevéus, T., & Tullus, K. (2008). Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. *Pediatric Nephrology*, 23(2), 263-267.
122. Nevéus, T. (2009). Diagnosis and management of nocturnal enuresis. *Current Opinion in Pediatrics*, 21(2), 199-202.
123. Neveus, T., Eggert, P., Evans, J., Macedo, A., Rittig, S., Tekgül, S., ... & Robson, L. (2010). Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *The Journal of Urology*, 183(2), 441-447.
124. Nevéus, T. (2011). Nocturnal enuresis—theoretic background and practical guidelines. *Pediatric Nephrology*, 26(8), 1207-1214.
125. Nunes, D. V., O'Flynn, N., Evans, J., & Sawyer, L. (2010). Management of enuresis in children and adolescents: summary of the NICE guideline. *Br Med J*, 341, c5399.
126. Nikibakhsh, A., Poostindooz, H., Mahmoodzadeh, H., Karamyyar, M., Ghareaghaji, R. R., & Sepehrvand, N. (2012). Is there any correlation between hypercalciuria and nocturnal enuresis?. *Indian Journal of Nephrology*, 22(2), 88.
127. Nieuwenhuis, S. (2011). Learning, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Neural Basis of Motivational and Cognitive Control*, 209-222.
128. Ogdie, M. N., Fisher, S. E., Yang, M., Ishii, J., Francks, C., Loo, S. K., ... & Nelson, S. F. (2004). Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *The American Journal of Human Genetics*, 75(4), 661-668.
129. Okur, M., Ruzgar, H., Erbey, F., & Kaya, A. (2012). The evaluation of children with monosymptomatic nocturnal enuresis for attention deficit and hyperactivity disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 16(3), 229-232.
130. Olofsson, J. K., Nordin, S., Sequeira, H., & Polich, J. (2008). Affective picture processing: an integrative review of ERP findings. *Biological Psychology*, 77(3), 247-265.
131. Ornitz, E. M., Russell, A. T., Hanna, G. L., Gabikian, P., Gehricke, J. G., Song, D., & Guthrie, D. (1999). Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biological Psychiatry*, 45(11), 1455-1466.
132. Papez, J. W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 38(4), 725-743.
133. Peper M. (2014) Ereigniskorrelierte Hirnpotenziale, EKP. In M.A. Wirtz (Hrsg.) Dorsch-Lexikon der Psychologie (18. Auflage S 481). Bern: Verlag Hogrefe Verlag
134. Perrin, N., Sayer, L., & While, A. (2015). The efficacy of alarm therapy versus desmopressin therapy in the treatment of primary mono-symptomatic nocturnal enuresis: a systematic review. *Primary Health Care Research & Development*, 16(1), 21-31.
135. Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(9), 833.

136. Plessen, K. J., Allen, E. A., Eichele, H., van Wageningen, H., Høvik, M. F., Sørensen, L., ... & Eichele, T. (2016). Reduced error signalling in medication-naive children with ADHD: associations with behavioural variability and post-error adaptations. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 41(2), 77.
137. Pliszka, S. R. (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1385-1390.
138. Pliszka, S. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(7), 894-921.
139. Polanczyk, G., De Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *American Journal of Psychiatry*.
140. Prosnitz, E. H., & DiBona, G. F. (1978). Effect of decreased renal sympathetic nerve activity on renal tubular sodium reabsorption. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 235(6), F557-F563.
141. Raes, A., Dossche, L., Hertegonne, N., Nuytemans, L., Hoebeke, P., Van Laecke, E., ... & Walle, J. V. (2010). Hypercalciuria is related to osmolar excretion in children with nocturnal enuresis. *The Journal of Urology*, 183(1), 297-301.
142. Raven, J. C. (1976). Deutsche Version: Heller KA, Kratzmeier H, Lengfelder A (1998). *Standard Progressive Matrices (SPM)*. Göttingen, Beltz-Test.
143. Raven, J. C. (2000). Raven's Standard Progressive Matrices (SPM) and Raven's Standard Progressive Matrices Plus (SPM Plus).
144. Redsell, S. A., & Collier, J. (2001). Bedwetting, behaviour and self-esteem: a review of the literature. *Child: Care, Health and Development*, 27(2), 149-162.
145. Riccabona, M., Oswald, J., & Glauninger, P. (1998). Long-term use and tapered dose reduction of intranasal desmopressin in the treatment of enuretic children. *BJU International*, 81(s3), 24-25.
146. Rittig, S., Knudsen, U. B., Norgaard, J. P., Pedersen, E. B., & Djurhuus, J. C. (1989). Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 256(4), F664-F671.
147. Robson, W. L. M., & Leung, A. K. (2000). Secondary nocturnal enuresis. *Clinical Pediatrics*, 39(7), 379-385.
148. Robson, W. L. M., Leung, A. K., & Van Howe, R. (2005). Primary and secondary nocturnal enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics*, 115(4), 956-959.
149. Robson, W. L. M. (2009). Evaluation and management of enuresis. *New England Journal of Medicine*, 360(14), 1429-1436.
150. Rittig, S., Schaumburg, H. L., Siggaard, C., Schmidt, F., & Djurhuus, J. C. (2008). The circadian defect in plasma vasopressin and urine output is related to desmopressin response and enuresis status in children with nocturnal enuresis. *The Journal of Urology*, 179(6), 2389-2395.
151. Sambach, H., Equit, M., El Khatib, D., Schreiner-Zink, S., & Von Gontard, A. (2011). Therapieresistente Harninkontinenz und Enuresis Treatment-resistant urinary incontinence and nocturnal enuresis. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159(6), 565-571.
152. Saß, H., Wittchen, H. U., & Zaudig, M. (1996). Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen-DSM-IV. Deutsche Bearbeitung u. Einleitung von H. Sass, H.-U. Wittchen, M. Zaudig.
153. Sawchenko, P. E., Swanson, L. W., & Vale, W. W. (1984). Corticotropin-releasing factor: co-expression within distinct subsets of oxytocin-, vasopressin-, and neurotensin-immunoreactive neurons in the hypothalamus of the male rat. *Journal of Neuroscience*, 4(4), 1118-1129.
154. Schulz-Juergensen, S., Wunberg, D., Wolff, S., Eggert, P., & Siniatchkin, M. (2013). Simultaneous EMG-fMRI during startle inhibition in monosymptomatic enuresis—an exploratory study. *European Journal of Pediatrics*, 172(1), 23-30.
155. Schmeck, K., Poustka, F., Döpfner, M., Plück, J., Berner, W., Lehmkuhl, G., ... & Lehmkuhl, U. (2001). Discriminant validity of the child behaviour checklist CBCL-4/18 in German samples. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 10(4), 240-247.
156. Schmidt, R.F., Lang, F. & Heckmann, M. (Eds.), (2011). *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*: Springer-Verlag.

157. Segura, C. G. (1997). Urine flow in childhood: a study of flow chart parameters based on 1,361 uroflowmetry tests. *The Journal of Urology*, 157(4), 1426-1428.
158. Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D. E. E. A., ... & Rapoport, J. L. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(49), 19649-19654.
159. Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2014). Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 171(3), 276-29
160. Šnajderová, M., Lehotská, V., Kernová, T., Kocňarová, N., Archmanová, E., Janda, P., & Lánská, V. (2001). Desmopressin in a long-term treatment of children with primary nocturnal enuresis—a symptomatic therapy?. *European Journal of Pediatrics*, 160(3), 197-198.
161. Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38(4), 387-401.
162. Steffens, J., Netzer, M., Isenberg, E., Alloussi, S., & Ziegler, M. (1993). Vasopressin deficiency in primary nocturnal enuresis. *European Urology*, 24, 366-370.
163. Steinhausen, H. C., Metzke, C. W., Meier, M., & Kannenberg, R. (1997). Behavioral and emotional problems reported by parents for ages 6 to 17 in a Swiss epidemiological study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 6(3), 136-141.
164. Sugaya, K., Matsuyama, K., Takakusaki, K., & Mori, S. (1987). Electrical and chemical stimulations of the pontine micturition center. *Neuroscience Letters*, 80(2), 197-201.
165. Sureshkumar, P., Jones, M., Caldwell, P. H., & Craig, J. C. (2009). Risk factors for nocturnal enuresis in school-age children. *The Journal of Urology*, 182(6), 2893-2899.
166. Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150(3700), 1187-1188.
167. Sokolov, E.N. (1975). The neuronal mechanism of the orienting reflex. *Neuronal Mechanisms of the Orienting Reflex*.
168. Solomon, B., DeCicco, J. M., & Dennis, T. A. (2012). Emotional picture processing in children: an ERP study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 2(1), 110-119.
169. Somkuwar, S. S., Kantak, K. M., & Dvoskin, L. P. (2015). Effect of methylphenidate treatment during adolescence on norepinephrine transporter function in orbitofrontal cortex in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience Methods*, 252, 55-63.
170. Swithinbank, L. V., Carr, J. C., & Abrams, P. H. (1994). Longitudinal study of urinary symptoms in children. Longitudinal study of urinary symptoms and incontinence in local school-children. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. Supplementum*, 163, 67-73.
171. Swithinbank, L. V., Heron, J., Von Gontard, A., & Abrams, P. (2010). The natural history of daytime urinary incontinence in children: a large British cohort. *Acta Paediatrica*, 99(7), 1031-1036.
172. Tekgül, S., Riedmiller, H., Gerharz, E., Hoebeke, P., Kocvara, R., Nijman, R., ... & Stein, R. (2013). Guidelines on paediatric urology. *European Association of Urology*, 22.
173. Thapar, A., Langley, K., Asherson, P., & Gill, M. (2007). Gene–environment interplay in attention-deficit hyperactivity disorder and the importance of a developmental perspective.
174. Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 3-16.
175. Unnewehr, S., Schneider, S., & Margraf, J. (2013). *Kinder-DIPS: diagnostisches Interview bei psychischen Störungen im Kindes-und Jugendalter*. Springer-Verlag.
176. Van Hoecke, E., Baeyens, D., Bossche, H. V., Hoebeke, P., & Walle, J. V. (2007). Early detection of psychological problems in a population of children with enuresis: construction and validation of the Short Screening Instrument for Psychological Problems in Enuresis. *The Journal of Urology*, 178(6), 2611-2615.
177. Van Kerrebroeck, P. E. V. (2002). Experience with the long-term use of desmopressin for nocturnal enuresis in children and adolescents. *BJU International*, 89(4), 420-425.
178. Van Londen, A., Van Londen-Barentsen, M. W., Van Son, M. J., & Mulder, G. A. (1995). Relapse rate and subsequent parental reaction after successful treatment of children suffering from nocturnal enuresis: a 212 year follow-up of bibliotherapy. *Behaviour Research and Therapy*, 33(3), 309-311.

179. Vande Walle, J., Stockner, M., Raes, A., & Norgaard, J. P. (2007). Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Current Drug Safety*, 2(3), 232-23
180. Vande Walle, J. V., Rittig, S., Bauer, S., Eggert, P., Marschall-Kehrel, D., & Tekgul, S. (2012). Practical consensus guidelines for the management of enuresis. *European Journal of Pediatrics*, 171(6), 971-983.
181. von Gontard, A., Benden, B., Mauer-Mucke, K., & Lehmkuhl, G. (1999). Somatic correlates of functional enuresis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 8(2), 117-125.
182. von Gontard, Hans Eiberg, Elke Hollmann, Søren Rittig, Gerd Lehmkuhl, A. (1999). Molecular genetics of nocturnal enuresis: linkage to a locus on chromosome 22. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 33(202), 76-80.
183. von Gontard, A., Mauer-Mucke, K., Plücker, J., Berner, W., & Lehmkuhl, G. (1999). Clinical behavioral problems in day-and night-wetting children. *Pediatric Nephrology*, 13(8), 662-667.
184. von Gontard, A., & Nevéus, T. (2006). *The Management of Disorders of Bladder and Bowel Control in Childhood*. McHeath.
185. von Gontard, A., Freitag, C. M., Seifen, S., Pukrop, R., & Röhling, D. (2006). Neuromotor development in nocturnal enuresis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(9), 744-750.
186. Von Gontard, A., & Lehmkuhl, G. (2009). Leitfaden Enuresis. *Aufl. Göttingen: Hogrefe*.
187. von Gontard, A., Heron, J., & Joinson, C. (2011). Family history of nocturnal enuresis and urinary incontinence: results from a large epidemiological study. *The Journal of Urology*, 185(6), 2303-2307.
188. Von Gontard, A., Moritz, A. M., Thome-Granz, S., & Freitag, C. (2011). Association of attention deficit and elimination disorders at school entry: a population based study. *The Journal of Urology*, 186(5), 2027-2032.
189. Von Gontard, A., Baeyens, D., Van Hoecke, E., Warzak, W. J., & Bachmann, C. (2011). Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *The Journal of Urology*, 185(4), 1432-1437.
190. Von Gontard, A.. Urinary and faecal incontinence in children with special needs. *Nature Reviews of Urology*, 10, 667-674. <http://doi.org/10.1038/nrurol.2013.213>
191. von Gontard, A. (2014). Klassifikation der Enuresis/Enkopresis im DSM-5. *Zeitschrift für Kinder-und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*.
192. Vurgun, N., Yiditodlu, M. R., Ypcan, A., Ari, Z., Tarhan, S., & Balkan, C. (1998). Hypernatremia and kaliuresis in enuretic children and the diurnal variation. *The Journal of Urology*, 159(4), 1333-1337.
193. Williams, L. M., Hermens, D. F., Palmer, D., Kohn, M., Clarke, S., Keage, H., ... & Gordon, E. (2008). Misinterpreting emotional expressions in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence for a neural marker and stimulant effects. *Biological Psychiatry*, 63(10), 917-926.
194. Wolfish, N. M., Pivik, R. T., & Busby, K. A. (1997). Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatrica*, 86(4), 381-384
195. World Health Organisation (WHO) (1993) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders-diagnostic criteria for research. WHO, Geneva
196. Remschmidt, H. (Ed.). (2001). *Multiaxiales Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes-und Jugendalters nach ICD-10 der WHO: mit einem synoptischen Vergleich von ICD-10 mit DSM-IV*. Huber.
197. Wang, M., Zhang, A., Qin, Z., Xu, S., Ban, S., Zhang, J., ... & Du, X. (2018). Abnormal neural responses to emotional stimuli in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *European child & adolescent psychiatry*, 1-8.
198. Yang, T. K., Huang, K. H., Chen, S. C., Chang, H. C., Yang, H. J., & Guo, Y. J. (2013). Correlation between clinical manifestations of nocturnal enuresis and attentional performance in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of the Formosan Medical Association*, 112(1), 41-47.
199. Yang, T. K., Guo, Y. J., Chang, H. C., Yang, H. J., & Huang, K. H. (2015). Attention deficit-hyperactivity disorder symptoms and daytime voiding symptoms in children with primary enuresis: an observational study to evaluate the effectiveness of desmopressin treatment. *The Scientific World Journal*, 2015.
200. Yoshimura, N., & Groat, W. C. D. (1997). Neural control of the lower urinary tract. *International Journal of Urology*, 4(2), 111-125.

201. Yu, B., Guo, Q., Fan, G., Ma, H., Wang, L., & Liu, N. (2011). Evaluation of working memory impairment in children with primary nocturnal enuresis: Evidence from event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 47(7), 429-435

## 10. Publikation, Danksagung

Equit, M., Becker, A., El Khatib, D., Rubly, M., Becker, N., & von Gontard, A. (2014). Central nervous system processing of emotions in children with nocturnal enuresis and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*, 103(8), 868-878.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Alexander von Gontard ohne dessen Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Danken möchte ich ausserdem Frau Dr. phil. Monika Equit und Frau Dipl. Psych. Justine Hussong für die aussergewöhnlich gute und geduldige Betreuung und Unterstützung bei allen Fragestellungen.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dipl. Physiker Matthias Rubly, Frau Dipl. Psych. Anna Becker und Ihrem Mann Herrn Dr. Nicolas Becker bedanken, die gemeinsam das EEG-Labor aufgebaut haben.

Auch möchte ich mich bei Hannah Mattheus und Vincenza Iacolino bedanken, die mir mit Rat und Tat bei der Formatierung der Arbeit zur Seite standen.

Desweiteren möchte ich natürlich allen Familien danken, die bei dieser Studie mitgemacht haben. Ohne ihr Engagement wäre diese Arbeit nie entstanden.



