

www.universimed.com

Enuresis – was ist Standard in Diagnose und Therapie?

Experten-Treffen Salzburg 4.-6. Mai 2001

Prävalenz der Enuresis
im internationalen Vergleich

Seite 4

Therapeutische Optionen
bei der Enuresis

Seite 7

Fallstricke in der
Enuresis-Behandlung

Seite 10

Enuresis – was ist Standard in Diagnose und Therapie?

Tabu Bettnässen – ist die Bevölkerung ausreichend über das „Problem“ informiert? _____	Seite 3
<i>Univ.-Prof. HR Dr. Helmut Madersbacher, Innsbruck</i>	
Prävalenz der Enuresis im internationalen Vergleich _____	Seite 4
<i>OA Dr. Andreas Wiedemann, Gelsenkirchen</i>	
Die neurophysiologische Reifung als Voraussetzung für die Blasenkontrolle _____	Seite 5
<i>Univ.-Prof. HR Dr. Helmut Madersbacher, Innsbruck</i>	
Ursachenspektrum der Enuresis – Physiologie der ADH-Sekretion _____	Seite 5
<i>Univ.-Prof. Dr. Franz Waldhauser, Wien</i>	
Konzept für die Praxis _____	Seite 6
<i>Chefarzt Dr. Stephan König, Brig, Schweiz</i>	
Therapeutische Optionen bei der Enuresis _____	Seite 7
<i>OA Dr. Mons Fischer, Wien</i>	
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von intranasal und oral appliziertem Desmopressin _____	Seite 8
<i>Univ.-Prof. Dr. Ernst Singer, Wien</i>	
Wann ist Desmopressin indiziert und lässt sich der Therapieerfolg vorhersagen? _____	Seite 9
<i>Univ.-Prof. Dr. Bernd Schönberger, Berlin</i>	
Nebenwirkungen von Desmopressin – Vorbeugung und Behandlung _____	Seite 9
<i>Univ.-Prof. Dr. Franz Waldhauser, Wien</i>	
Psychiatrische Komorbiditäten und ihre Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie der Enuresis _____	Seite 10
<i>Dr. Christian Kienbacher, Wien</i>	
Fallstricke in der Enuresis-Behandlung _____	Seite 10
<i>Chefarzt Dr. Stephan König, Brig, Schweiz</i>	
Zusammenfassung _____	Seite 11
<i>Univ.-Prof. HR Dr. Helmut Madersbacher, Innsbruck</i>	

Enuresis – was ist Standard in Diagnose und Therapie?

Die Enuresis ist ein interdisziplinäres Problem, an Diagnose und Therapie sind daher auch verschiedene Fachrichtungen beteiligt. Schwierigkeiten bereitet die klare Definition der „Enuresis nocturna“. Unter „Enuresis“ versteht man heute das nächtliche Einnässen als Monosymptom, mindestens zweimal pro Monat, bei Kindern über 5 Jahren. Kinder mit primärer Enuresis waren nie trocken, bei sekundärer Enuresis sind sie nach einem mindestens 6-monatigem trockenem Intervall wieder nass. Von der Enuresis ist die kindliche Harninkontinenz bzw. das kindliche Urge-Syndrom mit Mehrfachsymptomen (Pollakisurie, imperativem Drang und/oder nächtlichem Einnässen) abzugrenzen, betonte Univ.-Prof. HR Dr. Helmut Madersbacher, Innsbruck, im Rahmen eines Expertentreffens in Salzburg am 5. Mai 2001 einleitend.

Tabu Bettnässen – ist die Bevölkerung ausreichend über das „Problem“ informiert?

Im Jänner 2000 wurde österreichweit mit 200 willkürlich ausgewählten Eltern von Kindern zwischen 5 und 16 Jahren eine telefonische Befragung zum Thema Bettnässen durchgeführt. Nur 65% der Befragten hatten nie mit dem Problem zu tun gehabt, 24% kannten zumindest Enuresis-Kinder, bei 7% waren die Kinder früher, bei 4% waren die Kinder zum Zeitpunkt des Interviews von der Problematik betroffen. Die Schätzung, wie viel Prozent der Kinder Bettnäasser sind, war mit 5,2% recht realistisch. Bei der Frage, ab wann ein Kind als Bettnäasser zu bezeichnen ist, lagen nur 20% im Rahmen der internationalen Definition von

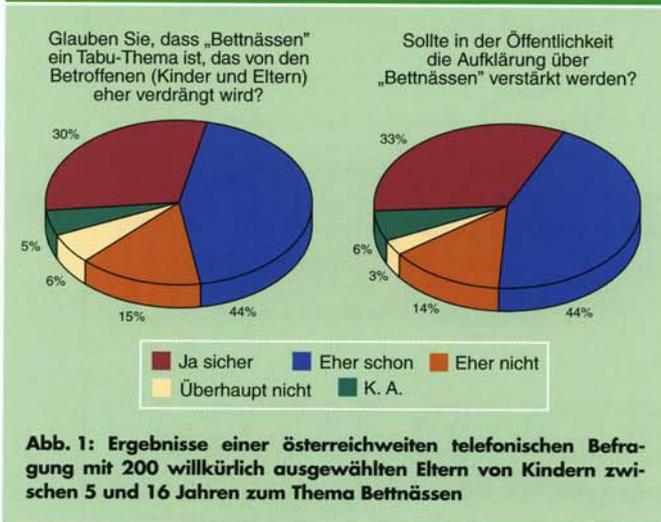
Enuresis – Definitionen

- nächtliches Einnässen als einziges (Mono)Symptom
- episodenhaftes (mindestens zweimal monatlich) oder regelmäßiges Einnässen nachts, obwohl dies aufgrund des Alters (> 5 Jahre) nicht mehr der Fall sein sollte
- Primäre Enuresis: Kind war nie trocken
- Sekundäre Enuresis: wieder nass nach trockenem Intervall von mindestens 6 Monaten

zwei Einnässepisoden pro Monat. Der größte Teil der Eltern würde das Kind erst bei einmal wöchentlich oder darüber als Enuretiker einstufen. Für das Gesundheitsbewusstsein spricht, so H. Madersbacher, dass der größte Teil der Befragten mit dem Kind zum Arzt gehen würde. Eine massive Diskrepanz zur Realität ergab sich bei der

Frage nach den Ursachen. 89% vermuteten psychologische Probleme, 27% eine Reifungsstörung. 30% sahen den Grund der Enuresis in einer organischen Störung der Blase. Die Meinung der Eltern verläuft augenscheinlich reziprok zur Ansicht der modernen Medizin. Die Enuresis nocturna scheint auch heute noch ein Tabu-Thema

Umgang mit der Problematik Bettnässen



zu sein. 74% waren der Meinung, dass die Problematik von Eltern und Kindern eher verdrängt wird. Nur 6% glaubten, dass das Thema nicht tabuisiert wird. Entsprechend diesen Ergebnissen waren 77% der Meinung, dass in der Öffentlichkeit die Aufklärung über „Bettnässen“ verstärkt werden müsste (Abb. 1). 83% bezeichneten therapeutische Hilfe für das betroffene Kind als wichtig. Hilfe suchen würden die Betroffenen in erster Linie beim Kinderarzt, an zweiter Stelle steht der Psychologe, gefolgt vom Allgemeinmediziner und Urologen. Als Behandlungsmethode wählten die befragten Eltern in erster Linie die psychologische Therapie (39%), Medikamente (34%) haben bei der Bevölkerung anscheinend einen geringeren Stellenwert. Homöopathie wird ebenfalls recht häufig als erwünschte Methode angeführt. Nicht akzeptiert werden diverse apparative Hilfsmittel zur Verhaltenstherapie. 53% glauben eher nicht an mögliche Auswirkungen auf die spätere Entwicklung.

Die Umfrage zeigt, dass die Bevölkerung bereit ist, sich kritisch mit dem Problem Enuresis auseinan-

der zu setzen, ihre Vorstellungen bezüglich Ursachen und Therapie aber von den heutigen medizinischen Ansichten stark abzuweichen.

Prävalenz der Enuresis im internationalen Vergleich

In einer medline-Recherche zu den Begriffen „bedwetting + epidemiology“ wurden im Zeitraum von 1973 bis 2001 eine Anzahl von 217 Studien aus den verschiedensten Teilen

der Welt gefunden und bewertet. Auffallend dabei ist die unterschiedliche Definition der Enuresis, betonte Dr. Andreas Wiedemann, Gelsenkirchen. So genügen dem Alter kontinuierlich von 15% im fünften Lebensjahr auf 0,5 bis 1% nach der Pubertät. Als Spontanheilungsrate können etwa 15% pro Jahr angenommen werden. In den meisten Studien war der Zusammenhang zwischen Enuresis und verschiedenen medizinischen oder sozioökonomischen Faktoren, wie chronischen Erkrankungen, Ein-Eltern-Familie, sozialer Status, Schulbildung der Mutter oder Verwandtenehe in der statistischen Analyse signifikant.

Ab dem 20. Lebensjahr berichten die Studien kaum über weitere Spontanheilungen. Die Symptomatik bleibt – je nach Definitionskriterien – bei 0,5–2% der Erwachsenen als adulte Enuresis persistent. Männer sind dabei wesentlich häufiger betroffen, Ärzte werden nur von der Hälfte der Betroffenen beizogen, das Thema wird stark tabuisiert. Eine interessante Tatsache ist der hochsignifikante Zusammenhang zwischen Enuresis als Kind und Harndranginkontinenz im Erwachsenenalter. Man muss die kindliche Enuresis daher eindeutig zu den Risikofaktoren für eine spätere Dranginkontinenz rechnen.



H. Madersbacher,
Innsbruck



A. Wiedemann,
Gelsenkirchen

in einer US-amerikanischen Untersuchung an 10.960 Patienten sechs Ereignisse im Jahr für die Inklusion, in einer australischen Studie (n=3.111) wurde Enuresis jedoch mit mindestens einem Ereignis in der letzten Woche definiert. In Korea galt ein Ereignis pro Monat als Inklusionskriterium, in Italien musste einmal, in der Türkei sogar zweimal pro Woche eine Enuresis-Episode auftreten. Daraus erklären sich auch die unterschiedlichen Angaben über den Therapieerfolg. Generell sind männliche Kinder etwas häufiger betroffen, die Prävalenz sinkt mit zunehmen-

Neurophysiologische Reifung als Voraussetzung für die Blasenkontrolle

Die somatische, individualpsychologische und die psychosoziale Entwicklung des Kindes läuft im Allgemeinen parallel, aber mit unterschiedlicher Entwicklungsgeschwindigkeit ab. Das Miktionsvolumen pro Tag nimmt mit dem Alter zu, die Harnblase wächst, die Zahl der Entleerungen fällt beim normalen Kind mit zunehmender Reife von 20 im ersten Lebensmonat auf etwa 10 Miktionen im Alter von 2–3 Jahren. Gleichzeitig sinkt der prozentuelle Anteil der Schlafperioden in 24 Stunden vom ersten

Lebensmonat bis zum dritten Lebensjahr von 58% auf 32% und auch der Anteil der Miktionen während des Schlafes von 39% auf 19%. Beim gereiften Kind bzw. beim Erwachsenen werden zwei Drittel der 24h-Harntmenge während des Tages und nur ein Drittel in der Nacht produziert. Die Entwicklung zu dieser „reifen“ Miktion dauert im allgemeinen 4–5 Jahre. Laut Studien sind etwa 70% der dreijährigen Kinder tagsüber und 85% der fünfjährigen Kinder nachts bereits trocken. Wie H. Madersbacher hervorhob, besagt eine allgemeine Faustregel, dass mit dem Toiletten-Training begonnen werden kann, sobald das Kind selbsttätig und freihändig eine Treppe hinuntersteigt.

Ursachenspektrum der Enuresis – Physiologie der ADH-Sekretion

Für die Entstehung einer monosymptomatischen Enuresis nocturna wird heute eine polykausale Ätiologie mit genetischen, neurologischen, urologischen und endokrinologischen Faktoren angenommen. Für eine genetische Komponente spricht, dass bei Enuresiskindern zu 70% auch ein Elternteil bzw. nahe Verwandte betroffen waren. Bei 68% der eineiigen und 36% der zweieiigen Zwillinge findet man die Symptomatik bei beiden Kindern. Inzwischen wurden in den letzten Jahren 3 mögliche Gen-Loci identifiziert, die mit der Enuresis in Verbindung gebracht werden. Der Mechanismus ist jedoch noch ungeklärt, so Univ.-Prof. Dr. Franz Waldhauser, Wien, da keiner der Gen-Loci mit der ADH- bzw. Neurophysin-Produktion in Zusammenhang gebracht werden konnte. Als neurologische Faktoren werden eine Reifungsstörung und eine Arousal-Dysfunktion diskutiert. Bezüglich Reifungsstörung wird angenommen, dass die komplexen Mechanismen, die zur Entleerung führen, noch nicht genügend koordiniert ablau-

fen – allerdings ist diese Hypothese nur wenig belegt. Für eine Aufwachstörung spricht, dass Enuresiskinder eine erhöhte Aufwachschwelle haben und schwerer erweckbar sind. Als urologischer Faktor wird eine verminderte funktionelle Blasenkapazität, d.h. ein Missverhältnis zwischen der während der Nacht produzierten Harntmenge und dem maximalen Blasenvolumen überlegt. Diese Annahme wird durch die Tatsache erhärtet, dass Kinder mit in der Nacht schlecht eingestelltem Diabetes mellitus – die in dieser Zeit natürlich mehr Harn produzieren – häufiger einnässen.

Primäre psychische Störungen sind keine Auslöser einer monosymptomatischen Enuresis und werden von der Bevölkerung weit überbewertet. Es gibt aber Hinweise auf reaktive Folgeschäden durch das „Bettnässer-Elend“ bei Stress durch die Eltern. Endokrinologischen Vorgängen als Ursachen der Enuresis wird heute ein besonders hoher Stellenwert eingeräumt. Wie viele andere Vorgänge, unterliegt auch die Harnproduktion zirkadianen Rhythmen. Beim ein- bis zwei Wochen alten Säugling noch kaum ausgeprägt, wird die Rhythmik ab dem dritten Lebensmonat immer deutlicher und ist ab dem 2. Lebensjahr bereits voll vorhanden. Die Rolle von ADH bei der Enuresis ist nach wie vor nicht voll geklärt. Sicher ist, dass ADH durch die Serumosmolalität sehr präzise geregelt wird. Schwankungen von nur 2% bestimmen über Ausschüttung oder Nicht-Ausschüttung. Ein gestörter Rhythmus der ADH-Sekretion wurde in verschiedenen Studien als

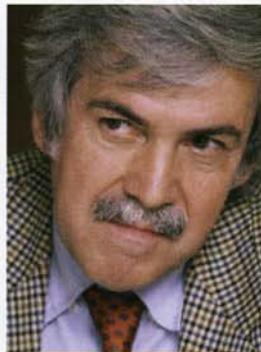
Ursache der Enuresis nocturna angenommen – diese Hypothese konnte bisher aber weder bestätigt noch widerlegt werden. Der Grund dafür sind sehr unterschiedliche Referenzwerte und Messmethoden, außerdem liegen die gemessenen Werte am Rande des Messbaren (0,5–2 Picogramm/ Milliliter) und werden auch von anderen externen Einflüssen wie Zentrifugieren oder Stress bei der Blutabnahme – ADH ist auch ein Stress-Hormon – nachhaltig beeinflusst. Eine interessante Hypothese, die auch von einer Studie untermauert wird, bezieht sich auf eine mögliche ADH-Rezeptor-Hyposensitivität. Patienten mit Enuresis benötigen anscheinend mehr ADH um ihre Serumosmolalität aufrechtzuerhalten. Das würde auch erklären, warum nur mit der Gabe relativ großer ADH-Mengen bei Enuresis-Patienten ein therapeutischer Erfolg erzielt werden kann. Der ADH-Rezeptor ist inzwischen zwar biochemisch dargestellt, eine Untersuchung bezüglich der Enuresis nocturna hat aber noch

nicht stattgefunden. Das Verschwinden der Symptomatik mit zunehmendem Alter bei vielen Patienten wäre vielleicht mit der Reifung der verschiedenen Zentren erklärbar.

Konzept für die Praxis

Welche diagnostischen Schritte sind auch für den niedergelassenen Arzt unabdingbar? Mit dieser Frage eröffnete Chefarzt Dr. Stephan König, Brig/Schweiz, seinen Vortrag.

Bettnässen ist, nach den allergischen Erkrankungen, die häufigste



F. Waldhauser, Wien:
Als Ursache der Enuresis wird heute endokrinologischen Ursachen ein besonders hoher Stellenwert eingeräumt.

chronische Erkrankung im Kindesalter und Ursache für schwerwiegende psychische Veränderungen. Dennoch ist diese Krankheit bei vielen niedergelassenen Ärzten kein Thema, der Wissensstand ist gering, die Patienten werden oft getröstet, dass sich diese Problematik mit dem Älterwerden von selbst regelt – was bei der bekannten Spontanheilungsrate bis zu einem gewissen Grad natürlich richtig ist. In Hinblick auf die mögliche Persistenz und dem Leidensweg des Kindes mit Enuresis nocturna sollte von den Ärzten aber intensiver auf diese Erkrankung eingegangen werden.

Erforderliche Diagnoseschritte sind eine genaue Anamnese, die somatische Untersuchung, eine Urinkontrolle, eine Sonographie der Harnwege und die Erstellung eines Miktionsprotokolls (Tab. 2). Eine ausführliche Anamnese (Tab. 3) ist die wichtigste diagnostische Maßnahme, um zwischen primärer und sekundärer Enuresis nocturna und der Harninkontinenz zu unterscheiden.

Der typische Steckbrief des Patienten mit einer primären Enuresis nocturna sieht folgendermaßen aus (Tab. 4): der Patient ist bei Tag trocken, hat normale Miktionsabstände und Miktionsabläufe und zeigt keine Drangsymptome oder Haltemanöver. Nachts ist er schwer weckbar, weder durch Geräusche noch Berührung noch durch Harndrang oder das nasse Bett. Nach dem nächtlichen Ereignis „schwimmt“ das Bett – ist nicht nur leicht feucht. Es besteht eine belastende Familienanamnese.

Differentialdiagnostisch gegen eine primäre Enuresis nocturna sprechen der Harndrang am Tag mit Unruhe und Haltemanövern (Beine zusammenpressen) und möglichst langes Aufschieben der Miktion, wie dies bei der Harninkontinenz bei Miktionsaufschub der Fall ist, oder plötzlich auftretender Harndrang, der typischerweise mit

einem Fersensitz zurückgehalten wird, wie dies bei der Dranginkontinenz zu beobachten ist. Typischerweise erwachen diese Patienten beim nächtlichen Einnässen durch die Nässe des Bettes oder bereits durch den Harndrang. Das Bett ist in vielen Fällen nur leicht feucht. Oft ziehen sich diese Patienten nach der Miktion die nassen Kleider selber aus.

Bei der Urinuntersuchung genügen die üblichen Routineparameter

inklusive mikroskopische Kontrolle des Sediments, eventuell mit Harnkultur. Die Ultraschalluntersuchung ist nicht belastend und dient zum Ausschluss von seltenen pathologischen Veränderungen der harnableitenden Wege bzw. der Nieren. Vor allem beruhigt ein normaler Befund aber die Eltern. Bei Restharn ist vor einer eindeutigen Aussage eine nochmalige Kontrolle notwendig. Kann die Sonographie nicht selbst durchgeführt werden, ist ein Radiologe mit

Diagnostische Maßnahmen

1. genaue Anamnese
2. somatische Untersuchung
3. Urinkontrolle
4. Sonographie der Harnwege
5. Miktionsprotokoll

Tab. 2: Zusammenfassung der wichtigsten Diagnoseschritte in der Praxis

Anamnese

- Seit wann besteht das Einnässen?
- War der Patient bereits über einen längeren Zeitraum trocken?
- Wie häufig ist das Bettnässen?
- Bestehen auch am Tag Symptome?
- Miktions- und Trinkverhalten?
- Frühere Abklärungen?
- Harnwegsinfektionen?
- Frühere Behandlungen?
- Verwandte mit Enuresis nocturna?

Tab. 3: Eine ausführliche Anamnese ist die wichtigste diagnostische Maßnahme, um zwischen primärer und sekundärer Enuresis nocturna und der Harninkontinenz zu unterscheiden.

Steckbrief

- Nass seit Geburt
- Das Bett „schwimmt“
- Erwacht nicht bei Harndrang, bei Harnabgang oder durch das nasse Bett
- Ist bei Tag trocken
- Am Tag keine Drangsymptome oder Haltemanöver
- Miktionsabstände und Miktionsabläufe am Tag sind normal
- Hat Verwandte mit demselben Problem

Tab. 4: Typischer Steckbrief eines Patienten mit einer primären Enuresis nocturna

entsprechender Erfahrung bei Kindern beizuziehen. Das Miktionsprotokoll ist essentiell und wird über 2 Tage, z.B. über das Wochenende, erstellt. Dabei sind Miktionszeiten und Harnvolumina zu dokumentieren; während der Nacht wird das Kind 2 und 5 Stunden nach dem Einschlafen kurz geweckt und zur Spontanmiktionsaufgefordert. Die Überschreitung der Blasenkapazität durch die Nachtharnmenge wird im Allgemeinen als Hinweis für den sinnvollen Einsatz von Desmopressin gewertet, dieses Kriterium wird durch neue Überlegungen jedoch relativiert. Durch diese Vorgangsweise kann mit relativ einfachen und nicht belastenden Maßnahmen eine Enuresis nocturna diagnostiziert und einer weiteren Therapie zugeführt werden.

Therapeutische Optionen bei der Enuresis

Über das Problem Bettnässen wurden schon in vorchristlicher Zeit Berichte auf Papyri verfasst – bis heute sind die Ursachen jedoch nicht wirklich geklärt, erinnerte OA Dr. Mons Fischer, Wien. Zur Beurteilung des Therapieerfolges ist aber eine Definition der Krankheit nötig. Die Enuresis ist definiert als monosymptomatisches nächtliches Einnässen bei Kindern ab dem vollendeten 5. Lebensjahr. Die Mindestanzahl der Episoden pro Monat wird relativ uneinheitlich definiert: nach ICD 10 reicht ein nächtliches Ereignis pro Monat, nach DSM IV der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft sind 2 Ereignisse pro Monat für die Diagnose nötig, bei den meisten Studien gilt die Arbeitsdefinition von 14 Ereignissen pro Monat, d.h. in ca. 50% der Nächte. In diesen Fällen ist die sehr strenge Klassifikation nötig, um den Therapieerfolg statistisch nachweisen zu können (Tab. 5).

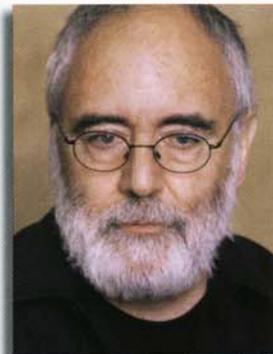
Zum Therapiebeginn sollten zunächst allgemeine Verhaltensrichtlinien mit der betroffenen Familie besprochen werden. Dazu gehört auch eine Demystifikation und die Schaffung einer positiven Einstellung durch Hinweis auf die Häufigkeit und die große Spontanheilungsrate. Regelmäßigkeit bei Essen, Trinken, Blasen- und Stuhlentleerung ist anzustreben, die abendlichen Trinkmengen sind zu reduzieren. Der Umgang mit dem Miktionsprotokoll muss ebenfalls erlernt werden.

meist ein zusätzliches Wecken durch die Eltern nötig). Dadurch kann in einem ersten Schritt das Problem wahrgenommen und in weiterer Folge auch eine Bewertung erlernt werden. Im Endeffekt sollte auf diese Weise ein Kontrollverhalten entstehen. Studiendaten berichten von Full-response um 65%, die Drop-out-Rate liegt bei 8% bis 35%.

Voraussetzungen für eine Therapie mit Desmopressin sind erhöhte nächtliche Harnmengen über der Blasenkapazität. Die besten Therapieerfolge können mit dem Riccabona-Schema erreicht werden.

Abbildung 2 zeigt das genaue Vorgehen. Im Allgemeinen stellt sich der Therapieerfolg nach 6 bis 9 Monaten ein. Für diese relativ aufwendige Methode mit langsamem Ausschleichen der Therapie sprechen hohe Erfolgsraten: die Ansprechrate beträgt 85%, ein Full-response wird in 78% erreicht (davon 7% nach einem Rückfall).

Die Heilungsrate nach durchschnittlich 18 Monaten wird ebenfalls mit 78% angegeben. Es fehlen noch prospektiv randomisierte Studien zu dieser Art der Desmopressin-Anwendung, aber es ist sicher, dass damit die Heilungsraten, welche in der bisherigen Literatur um 25% lagen, stark verbessert werden können. Bei richtiger Anwendung ist die Therapie mit Desmopressin sehr sicher. Es werden keine höhe-



S. König, Brig/CH



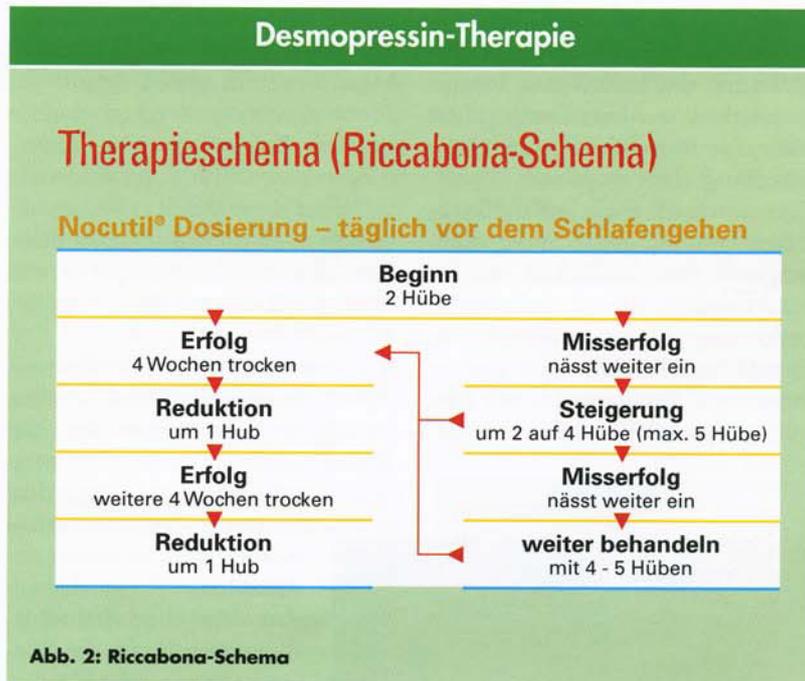
M. Fischer, Wien

Im Rahmen der Verhaltenstherapie soll das, vorzugsweise etwas ältere Kind, die Wahrnehmung und Unterscheidung der verschiedenen Füllungszustände, sowie in Folge auch entsprechende Selbstkontrollreaktionen erlernen. Hilfreich sind Klingelwindel (weniger die Klingelmatratze) zur apparativen Verhaltenstherapie. Dabei wird das Kind bei Einnässen durch Klingeln geweckt (in den ersten 10 Tagen ist

Erfolgsbeurteilung

- Full-response (komplettes Ansprechen): Ereignisreduktion um mindestens 90%
- Partial-response (teilweises Ansprechen): Ereignisreduktion um 50%–90%
- Non-response (kein Ansprechen): Ereignisreduktion unter 50%
- Definition der anhaltenden Heilung: ab 6 Monaten

Tab. 5: Kriterien der Erfolgsbeurteilung



ren Nebenwirkungsraten als unter der Therapie mit Placebo berichtet, ausgenommen Wasserintoxikationen, die aber immer mit exzessiver Flüssigkeitsaufnahme kombiniert waren.

Ebenfalls erfolgreich ist die Laserakupunktur. Bei Versagen einzelner Therapiemethoden empfiehlt sich eine Kombination, wie z.B. 6 Wochen Desmopressin gemeinsam mit apparativer Verhaltenstherapie. Weitere Optionen sind ein verschärftes Trinkregime oder eventuell zusätzlich Gabe von Anticholinergika (Oxybutynin, Tolterodin oder Trosipiumchlorid).

Wichtig für den Therapieerfolg ist auch die Motivation der Betroffenen und deren Angehöriger. Hier zeigten sich die besten Erfolge, wenn nach einer genauen Aufklärung diese in die Therapieauswahl eingebunden wurden.

Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von intranasal und oral appliziertem Desmopressin

ADH (Vasopressin) wird sehr sensibel durch die Zunahme der Plas-

maosmolarität gesteuert. Für die Freisetzung genügen bereits Abweichungen von 1–2% in den hypothalamischen Osmorezeptoren. Auf die Veränderung von Volumen reagiert der Regelkreis jedoch wesentlich unempfindlicher, erst bei Verminderung von über 10% wird ADH ausgeschüttet, erläuterte Univ.-Prof. Dr. Ernst Singer vom Pharmakologischen Institut der Universität Wien. Bei Abnahme der Plasmaosmolarität wird die Freisetzung von ADH gehemmt.

Man unterscheidet V1- und V2-Rezeptoren. Über den V1-Rezeptor wird die Vasokonstriktion vermittelt, physiologisch interessant ist der V2-Rezeptor, über den der antidiuretische Effekt vermittelt wird. Zusätzlich stimuliert der V2-Rezeptor auch die Freisetzung von Faktor VIII aus dem Gefäßendothel. Hier gibt es für Desmopressin eine entsprechende Indikation bei spezifischen Formen der Hämophilie.

Das Hypophysenhinterlappenhormon Vasopressin ist ein Peptid bestehend aus 9 Aminosäuren. Desmopressin unterscheidet sich von

Vasopressin durch den Ersatz von L-Arginin durch D-Arginin in Position 8. Infolge dieser kleinen Änderung verliert das Peptid völlig die vasokonstriktorische Komponente, gleichzeitig wird die erwünschte antidiuretische Potenz um den Faktor 12 gesteigert. Der Wirkmechanismus in den Sammelrohrzellen der Niere ist inzwischen entschlüsselt: unter Desmopressin wird über den V2-Rezeptor die Fusion intrazellulärer Vesikel mit der Zellmembran moduliert. Diese enthalten wasserführende Kanäle (Aquaporine), der Einstrom von Wasser in die Zelle wird erhöht.

Die Resorption von Desmopressin ist abhängig von der Applikationsart. Bei intranasaler Gabe liegt die absolute Bioverfügbarkeit – das bedeutet im Vergleich zur intravenösen Gabe – bei etwa 3% bis 4%, die verschiedenen im Handel befindlichen Präparate sind laut Studiendaten pharmakokinetisch gleichwertig. Bei oraler Applikation wird wesentlich weniger aufgenommen, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nur 0,1%. Nach sublingualer oder rektaler Verabreichung konnte keine relevante Resorption festgestellt werden.

Wann ist Desmopressin indiziert und lässt sich der Therapieerfolg vorhersagen?

Die Indikation zur Therapie mit Desmopressin wird sehr unterschiedlich gehandhabt. Da eine Responderrate von etwa zwei Dritteln als gesichert angenommen werden darf, wäre es hilfreich, Patienten noch vor Therapiebeginn bestimmen zu können, bei denen mit einem Erfolg zu rechnen ist, betonte Univ.-Prof. Dr. Bernd Schönberger, Berlin.

Die Indikation für den Einsatz von Desmopressin ist nicht völlig geklärt und einer ständigen Änderung unterworfen. Bis vor kurzem wurde angenommen, dass eine

Substitution indiziert ist, wenn der Hormonanstieg in der Nacht nicht die erwarteten Werte erreicht. Psychologen sehen eine Indikation für die Pharmakotherapie überhaupt nur dann, wenn Therapieresistenz gegenüber anderen Methoden besteht. Manche Autoren empfehlen Desmopressin vor allem wenn der Erfolg innerhalb von wenigen Wochen erreicht werden muss. Allerdings berichten Studien auch über Erfolge bei Enuresis mit Tages-symptomatik bzw. bei Dranginkontinenz, oft auch als Enuresis nocturna et diurna bezeichnet. Daher muss die alte Überlegung über Substitution bei mangelndem Hormonanstieg relativiert werden. Es stellt sich prinzipiell die Frage, ob es sich um eine echte Substitutionstherapie oder vielmehr um eine eher symptomatisch orientierte Therapie handelt – möglicherweise existieren auch andere Angriffspunkte für die Wirkung von Desmopressin.

Laut einer neuen Publikation profitieren Patienten mit kleinerer Blase mehr von der Desmopressin-Therapie, die Blaskapazität scheint daher ein möglicher Prädiktor für den Erfolg zu sein. Das würde auch den Vorteil des Riccabona-Schemas erklären – das langsame Ausschleichen stellt eventuell eine Art von Blasen-Training dar.

In einer eigenen Studie an Patienten mit Enuresis nocturna, Inkontinenz und einer gesunden Vergleichsgruppe konnten, sowohl durch Messung der Harnosmolarität als auch der ADH-Konzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten, keine eindeutigen Aussagen für die Selektion von Patienten zur Behandlung mit Desmopressin erarbeitet werden. Eine normale bzw. eine gestörte zirkadiane ADH-Rhythmik lässt sich unter üblichen Klinikbedingungen bei 4 Abnah-

men pro Tag/Nacht sicher nicht nachweisen. Nach heutigem Wissen gibt es kein einfaches und verlässliches Zeichen, um den Erfolg einer Desmopressin-Therapie vorherzusagen. Deshalb erscheint es zur Zeit gerechtfertigt, jedem Patienten mit monosymptomatischer Enuresis nocturna eine Therapie mit Desmopressin anzubieten, so B. Schönberger.

Nebenwirkungen von Desmopressin – Vorbeugung und Behandlung

Als Nebenwirkungen der intranasalen Desmopressin-Therapie gelten nasale Irritationen, Epistaxis, emotionale Schwankungen und Kopfschmerzen, wobei die letzten beiden sicher auch im Umfeld der psychischen Belastung durch die Enuresis betrachtet werden müssen, gab F. Waldhauser zu Bedenken. Die Häufigkeit dieser Ereignisse wird mit 6,5% angegeben.

Vergleich zu einem normalen Natrium-Spiegel von 144 mval/L bedeutet das einen Anstieg des extrazellulären Wassers um etwa 10%. Typisch ist auch eine entsprechende Zunahme des Körpergewichtes um 10% bis 15%.

Zeichen der Wasserintoxikation

Häufigkeit: 1:100.000

- Gewichtszunahme (5–15%)
- Hyponatriämie (< 130 mval/L)
- Bewusstseinsverlust
- Zerebrale Anfälle
- KEINE Ödeme

Fällt die Natriumkonzentration unter 130 mval/L, können auch Bewusstseinsstörungen und zerebrale Krämpfe auftreten. Ödeme sind Zeichen für einen relativen Mangel an Eiweiß im Gefäßsystem

und treten bei Anstieg des Extrazellulärvolumens nicht auf – Ödeme sind daher auch kein Zeichen einer Wasserintoxikation. Bei Diagnose einer Wasserintoxikation ist Desmopressin abzusetzen und die orale Flüssigkeitszufuhr einzuschränken. Ein Ausgleich der Hyponatriämie ist in der Regel nicht empfehlenswert, da nach Absetzen der Therapie eine entsprechende Diurese

einsetzt. Außerdem droht bei zu schnellem Ausgleich (infolge zu großem Gradienten an der Zellmembran) ein Hirnödem. Daher sollte der Ausgleich besser langsam erfolgen, 1 bis maximal 2 mval in der Stunde dürfen dabei nicht überschritten werden. In Extremfällen sollte eher Furosemid verabreicht werden.

Auf jeden Fall müssen die Eltern über die Symptome der Wasserintoxikation aufgeklärt werden. Trotz der Seltenheit ist es sinnvoll, das



E. Singer, Wien



B. Schönberger, Berlin

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Wasserintoxikation, die einzige echte Gefahr dieser Therapie, ist extrem selten. Bei 100.000 behandelten Patienten ist mit einem Fall einer Wasserintoxikation zu rechnen. Trotz der Seltenheit muss man immer nach möglichen Symptomen Ausschau halten, um frühzeitig Gegenmaßnahmen ergreifen zu können. Im Prinzip handelt es sich dabei um zu viel Wasser im extrazellulären Raum. Die Natrium-Konzentration fällt auf unter 130 mval/L – im

Kind vor allem am Anfang zu wiegen und bei deutlicher und rapider Gewichtszunahme – 5–10% des Körpergewichtes in 2 Wochen – den Arzt aufzusuchen. Bei entsprechend kooperativen und verantwortungsvollen Eltern sollte ein sicherer Einsatz von Desmopressin möglich sein.

Psychiatrische Komorbiditäten und ihre Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie der Enuresis

Von den 31 im letzten Halbjahr an der Universitätsklinik für Neuropsychiatrie des Kinder- und Jugendalters wegen Enuresis nocturna behandelten Kindern wurde kein einziges primär wegen dieser Symptomatik zugewiesen, erläuterte Dr. Christian Kienbacher, Wien. Vorstellungsgründe waren bestehende Angsterkrankungen, traumatische Erfahrungen (allen voran sexueller Missbrauch), Intelligenzmindering, Entwicklungsstörungen sowie Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit. Betroffen waren in zwei Drittel der Fälle männliche Kinder, das Alter betrug durchschnittlich 10,2 Jahre (5–16 Jahre), die Frequenz des Einnässens wurde mit 1–30 Nächten pro Monat (im Durchschnitt 15,6/Monat bei primärer Enuresis und 9/Monat bei sekundärer Enuresis) angegeben. Die Enuresis nocturna bestand bei den meisten dieser Patienten bereits über Jahre, es standen bei der Konsultation der Klinik ganz andere Probleme im Vordergrund – anscheinend hatten sich die Familien mit der Enuresis-Problematik abgefunden.

Die Zusammenhänge zwischen Enuresis und anderen Symptomen sind nicht immer leicht herzustellen. Beispielsweise verschwindet bei Angsterkrankungen bei adäquater Therapie üblicherweise auch die Enuresis. In einigen Fällen kann die Enuresis nocturna auch als unbewusste Symbolsprache aufgrund von permanenter Überforderung

des Kindes verstanden werden. Auf jeden Fall sollte bei jedem Kind mit dieser Problematik am Anfang der Therapie eine genaue somatische Untersuchung durchgeführt werden.

Enuresis nocturna ist sicher keine rein organische aber auch keine rein psychodynamische Krankheit. In Kooperation mit anderen Fachgruppen müssen daher individuelle Therapien erarbeitet werden. Dazu gehören medikamentöse Behandlung, Führen eines Miktionskalenders, Belohnung, verhaltenstherapeutische Maßnahmen inklusive apparative Verhaltenstherapie und, entsprechend der häufigen Komorbidität, auch Familientherapie und tiefenpsychologische Verfahren.

Fallstricke in der Enuresis-Behandlung

Es existieren eine Menge Fallstricke in der Diagnostik und Therapie von Enuresis-Patienten. Das größte Problem aber ist die Erfassung der Enuresis-Patienten. In der Schweiz wird laut Statistik von 5 Enuresis-Kindern nur eines behandelt, das heißt: von 80.000 Bettnässern erhalten nur 16.000 eine Therapie, so S. König. Auch erwachsene Bettnässer – in der Schweiz gibt es schätzungsweise etwa 20.000 Fälle, wissen kaum etwas über Therapiemöglichkeiten.

Viele Patienten nehmen wegen dieser Problematik keine ärztliche Hilfe in Anspruch. Werden Ärzte beigezogen, ist eine adäquate Behandlung jedoch auch nicht immer sichergestellt.

Trotz hoher Selbstheilungsrate sollte mit der Therapie nicht zu lange zugewartet werden, da sich durch die Belastung sekundäre psychische Probleme ausbilden können. Daher sollte man die Eltern über das Problem der Enuresis aufklären, eventuell mit einem Pla-

kat im Warteraum, und ab dem fünften Lebensjahr bei jedem Kind nachfragen, ob eine Enuresis nocturna besteht. Nach Diagnose einer Enuresis ist das Gespräch mit Eltern und Kind sehr wichtig, man muss sich dafür aber viel Zeit nehmen.



C. Kienbacher, Wien:
Bei den meisten Patienten besteht die Enuresis nocturna vor der ersten Konsultation bereits über Jahre

Hilfreich ist zunächst, über die große Häufigkeit und über die Altersverteilung der Enuresis zu sprechen. Das gibt den Betroffenen das Gefühl, mit ihrem Problem nicht allein zu sein und steigert das Selbstwertgefühl. Dann sollte auf die wichtigsten Ursachen der Enuresis eingegangen werden und in diesem Zusammenhang auf die Familienanamnese. Ist ein Elternteil von Enuresis nocturna betroffen, bestehen 45% Chancen, dass auch das Kind die Symptomatik zeigt, bei beiden Elternteilen steigt diese Wahrscheinlichkeit auf 75%.

Eine genaue somatische Untersuchung inklusive Sonographie mit der Bestätigung, dass Blase und Nieren gesund sind, ist diagnostisch unbedingt nötig und beruhigt vor allem auch die Eltern. Die Entscheidung, mit welcher Therapieform begonnen wird, sollten die Betroffenen mittragen und ist auch abhängig vom Umfeld (z.B. nächtliche Störung anderer Familienmitglieder durch apparative Methoden wenn das Kind nicht allein im Zimmer schläft). Das Therapie-Schema

und die Vorgangsweise muss genau abgesprochen werden, bei Therapie mit Desmopressin ist die Begrenzung der Flüssigkeitszufuhr genau zu regeln. Es hat sich bewährt, eine Stunde vor und acht Stunden nach Einnahme von Desmopressin keine Flüssigkeit zuzuführen.

Am Erfolg oder Nicht-Erfolg einer Enuresistherapie ist der Arzt maßgeblich beteiligt. Vor Therapiebeginn brauchen der Patient und dessen Eltern ein langes Gespräch, gut verständliche Merkblätter mit den wichtigsten Informationen, welche dem Patienten mitgegeben werden (z.B. mögliche Nebenwirkungen von Desmopressin), und einen nächsten Termin.

Zusammenfassung

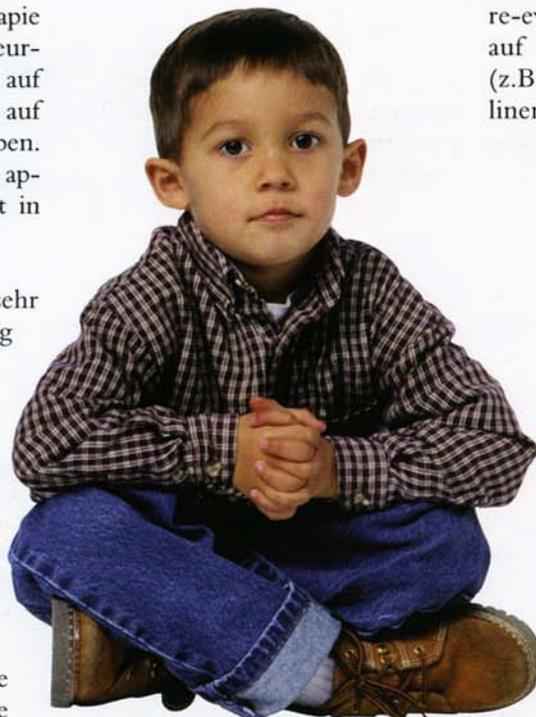
Wie eine Erhebung bei Allgemeinmedizinern, Pädiatern, Kinderpsychiatern und Urologen ergab, sind sich die Ärzte der verschiedenen Fachgruppen über die Behandlungsmethoden bei Enuresis nocturna ziemlich einig. An erster Stelle steht die Beratung, an zweiter Stelle – mit Ausnahme der Psychologen – die Behandlung mit Desmopressin. Diese Therapie wird auch am wirksamsten beurteilt, die Wahrscheinlichkeit auf Heilung wird mit 50–60%, auf Besserung mit 20–30% angegeben. Die Akzeptanz von Geräten zur apparativen Verhaltenstherapie ist in allen Gruppen gering.

Eine klare Definition ist sehr wichtig, um den Therapieerfolg beurteilen zu können und die Enuresis von anderen Entleerungsstörungen abzugrenzen. Üblicherweise versteht man unter Enuresis nächtliches Einnässen, mindestens zweimal pro Monat, bei Kindern über 5 Jahren – bei sonst unauffälliger Blasenentleerungssituation. Eine Hauptursache ist die nächtliche Harnflut, wobei die

Harnmenge die altersgemäße physiologische Blasenkapazität übersteigt. Da in der letzten Zeit Gen-Loci entdeckt wurden, ist eine erbliche Komponente möglich. Ob die Enuresis wirklich mit einem Mangel an ADH-Sekretion assoziiert ist, erscheint heute zumindest fraglich. Man sollte die Desmopressin-Therapie daher besser als symptomatische Behandlung und nicht als Substitutionstherapie verstehen. Ohne Zweifel können auch psychische Probleme an der Entstehung einer Enuresis mitwirken.

Die Basisdiagnostik besteht aus der Anamnese mit Erhebung von Zeitpunkten und Häufigkeit des Einnässens, einer Tagessymptomatik, von weiteren urologischen Symptomen und der Familienanamnese. Die körperliche Untersuchung und Harnkontrolle ist obligat, ebenso wie die Sonographie der Blase und Nieren mit Restharnmessung. Ein zentrales Diagnostikum ist das Miktionsprotokoll über 2 Tage und 2 Nächte mit zweimaligem nächtlichen Wecken.

Die Therapie beginnt mit einem ausführlichen Gespräch, Beratung und Aufklärung der Eltern und Motivation des Kindes. Die alte Empfehlung, Desmopressin nur einzusetzen, wenn die Harnmenge die Blasenkapazität überschreitet, muss kritisch hinterfragt werden. Der Einsatz von Desmopressin scheint in jedem Fall sinnvoll zu sein, da man damit die Harnproduktion reduziert und an die funktionelle Blasenkapazität anpasst. Bei Desmopressin-Therapie wird das „Riccobona-Schema“ empfohlen, ob man so schnell, wie in diesem Schema angegeben, die Dosis steigern soll, ist in Diskussion. Die maximale Dosis beträgt 5 Hübe, darüber hinaus darf kein besserer therapeutischer Effekt mehr erwartet werden. Die primäre Therapie muss auf jeden Fall 6–8 Wochen verabreicht werden, die Dauer ist individuell und kann auch 2 Jahre betragen. Vorzeitige oder tageweise Auslassversuche sind sinnlos. Wichtig ist das langsame Ausschleichen der Therapie um der Blase Gelegenheit zu geben, sich an die zunehmenden Harnmengen anzupassen. Bei Versagen der Therapie sollte man re-evaluieren und gegebenenfalls auf eine Kombinationstherapie (z.B. Desmopressin plus Anticholinergikum) wechseln.



Dieses Expertentreffen fand vom 4.–6. Mai 2001 in Salzburg statt.