

PRIMARNA NOĆNA ENUREZA

DANICA BATINIĆ*

Primarna noćna enureza je česta u djece i predstavlja značajan psihosocijalni problem za djecu i njihove roditelje. U prošlosti se smatralo da se radi o psihološkom problemu. Takav se pristup danas drži pogrešnim. Prema današnjim saznanjima radi se o multifaktorijalnom poremećaju s jakom genetskom predispozicijom uzrokovanom noćnom poliurijom, noćnom disfunkcijom mjehura i poremećajem buđenja iz sna. U članku se iznose suvremene postavke o primarnoj noćnoj enurezi i raspravlja o ispitivanju i liječenju takve djece.

Deskriptori: PRIMARNA NOĆNA ENUREZA, ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA, POSTUPNIK ISPITIVANJA I LIJEČENJA

Enureza je pojava nehotičnog mokrenja u snu djece u dobi kad treba biti postignuta kontrola mokrenja. Računa se da oko 15-20% djece u dobi od 5 godina mokri u krevet. Premda postoji tendencija spontanom izlječenju, s godišnjom stopom od 15% nestanka, ipak 1-3% pacijenata ostaju enuretični i u odrasloj dobi (1). Iako je vrlo česta i ima ogroman nepovoljan psihološki utjecaj na pogodoeno dijete, a predstavlja i nemalo ekonomsko opterećenje za obitelj, donekadno je liječenje enureze bilo skromno. Razlog tome je da je enureza dugo smatrana primarno psihološkim problemom pa je tako i liječena. Čak i danas ima liječnika koji suočeni s djetetom s enurezom kažu roditeljima da je posrijedi trivijalni problem koji ne treba liječiti ili mu pak korijene nalaze u bihevijarnim, socijalnim ili psihološkim razlozima. Srećom, tijekom zadnjih desetljeća pokazalo da u pojavi enureze važnu ulogu imaju endokrinološki i neurološki činitelji, kao i

funkcija mokraćnog mjehura. Time su se otvorile nove mogućnosti liječenja.

Definicija

Prema terminologiji International Children's Continence Society (ICCS) enureza znači nehotično mokrenje u krevet za vrijeme sna u djece iznad 5 godina (2). Sinonim je *intermitentna inkontinencija za vrijeme sna*. Radi jasnoće enurezu se može nazvati i *noćnom enurezom*. Grupa enuretične djece je heterogena. Brojni su dokazi da se enuretična djeca s istovremenim simptomima disfunkcije donjeg mokraćnog sustava razlikuju klinički, patogenetski pa posljedično tome i terapijski od djece bez tih simptoma. Za djecu koja imaju samo enurezu bez istovremenih simptoma disfunkcije donjeg mokraćnog sustava kaže se da imaju *monosimptomatsku enurezu*, ona pak sa tim simptomima imaju *ne-monosimptomatsku enurezu*. O *primarnoj noćnoj enurezi (PNE)* govori se kad dijete nikad nije postiglo da bude konzistentno suho noću dulje od 6 mjeseci.

Etiologija

Odavno je uočeno da postoji jaka genetska predispozicija PNE (3). Pozitivna obiteljska anamneza dobije se u 63% slučajeva (22% očevi, 24% majke, 17% bra-

ća). Rizik da će dijete imati PNE iznosi 75% ukoliko su oba roditelja bili enuretičari, a 45% ukoliko je to bio samo jedan roditelj. Povezuje se s kromosomima 4, 8, 12, 13 i 22 s autosomno dominantnim prijenosom.

O uzrocima PNE se puno raspravlja no ona i danas nije kompletno razjašnjena. Valja poći od osnovnih postavki fiziologije kontinencije i mokrenja. Da bi dijete noću bilo suho, noćno stvaranje urina ne smije premašiti kapacitet mjehura, mjehur se u snu ne smije nevoljno kontrahirati i spavač se mora probuditi na pun mjehur ili kontrakciju detrusora. Istraživanja su pokazala da u većeg dijela djece s enurezom postoji noćna poliurija koja premašuje kapacitet mokraćnog mjehura. U jednog pak dijela bolesnika radi se o malom kapacitetu mjehura i njegovoj prekomjernoj aktivnosti noću (tzv. *overactive bladder*). U oba slučaja nastanku enuretične epizode doprinosi visok prag buđenja.

Noćna poliurija. U regulaciji stvaranja urina sudjeluje više hormonskih sustava, među kojima su najvažniji antidiuretski hormon (ADH), renin-angiotenzin-aldosteron sustav (RAS), atrijski natriuretski peptid (ANP), prostaglandini (3, 4). Normalno je stvaranje urina noću smanjeno i do 50% dnevne količine u odgovoru na cirkadijalni ritam izlučiva-

*Referentni centar za dječju nefrologiju
Republike Hrvatske
Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Danica Batinić
Klinika za pedijatriju
Klinički bolnički centar Zagreb
10000 Zagreb, Šalata 4
E-mail: danka.batinic@zg.t-com.hr

nja ADH s najvišim vrijednostima noću (5). ADH svoj učinak na bubreg ostvaruje kontrolom reapsorpcije vode preko V2 receptora (6, 7). Stimulirani V2 receptori povećavaju reapsorpciju vode tako što pospješuju inserciju akvaporin-tip 2 vodenih kanala u apikalnu membranu epitelnih stanica sabirnih kanalića. Istraživanja su pokazala da značajan broj djece s PNE ima poremećen cirkadijalni ritam izlučivanja ADH s niskim noćnim vrijednostima i shodno tome ima noćnu poliuriju koja premašuje normalni kapacitet mjehura (8, 9). To je dovelo do uspješnog liječenja enureze sintetskim analozima ADH (dezmopresin, dDAVP) (10, 11).

U jednog broja djece, posebno one rezistentne na liječenje s dDAVP, utvrđeno je da noćna poliurija može nastati zbog pojačanog noćnog izlučivanja natrija (*solute excretion*). Razlozi tome nisu još jasni no vjerojatno su posrijedi različiti renalni i endokrini mehanizmi. Istraživanja su pokazala da nema poremećaja sekrecije ANP, no našlo se da *solute diuresis* može biti povezana s pojačanim stvaranjem prostaglandina E₂, navikama prehrane i uzimanja tekućine (npr. ograničavanje tekućine, visok unos soli i bjelanjčevina), izostankom cirkadijalnog ritma izlučivanja angiotenzina II tako da njegove vrijednosti budu niske noću i time dovedu do natriureze i poliurije (12-15). Kao mogući razlozi noćne poliurije spominju se i noćna hiperkalcijurija, abnormalnosti akvaporina, promjene brzine glomerulske filtracije (16-18). Enuretična epizoda se u djece s PNE i noćnom poliurijom obično zbiva u prvih par sati sna. Ostaje međutim pitanje zašto noćna poliurija rezultira u enurezi, a ne u nokturiji.

Funkcija mjehura. Mali mjehur u enuretičara spominje se još od 1950-ih. Suvremena istraživanja urodinamike u djece s PNE pokazala su da jedan broj ima smanjen funkcionalni kapacitet mjehura i noćnu hiperaktivnost detrusora, dok je funkcija mjehura danju posve uredna (19, 20). Ta su djeca mahom rezistentna na dezmopresin. Često se u te djece vidi više enuretičnih epizoda u tijekom noći. I tu međutim ostaje otvoreno pitanje zašto se dijete na signale iz mjehura ne probudi.

San i buđenje. Rastezanje mjehura ili njegova kontrakcija uzrokuju buđenje u zdravih osoba (3). Signal iz mjehura putuje spinalnim putovima do retikularne formacije u mozgu, specifično *locus coeruleus* (LC) u rostralnom ponsu, glavne jezgre centralnog simpatičkog živčanog sustava, koji zatim stimulira kotikalne neurone što budi spavača. Naime, pokazano je da je buđenje na podražaj iz mjehura, kao i kod buđenja na podražaje iz vanjskog svijeta, popraćeno povišenom aktivnosti simpatikusa s istodobnom inhibicijom parasimpatikusa, što se ogleda u tipičnim promjenama EEG aktivnosti, srčane frekvencije, krvnog tlaka. Spavač se budi spreman reagirati na vanjski svijet, u ovom konkretnom slučaju diže se iz kreveta i odlazi mokriti.

Odavno je uočeno da se enuretična djeca teško bude. Roditelji navode da ih je gotovo nemoguće probuditi, a i kad ih se silom budi nisu posve budna, u takvom stanju idu u zahod, a ujutro se ničega ne sjećaju. Neka istraživanja EEG u snu djece enuretičara pokazala su da su enuretične epizode povezane s nekompletnim buđenjem iz nonREM sna, posebno delta sna, iz kojeg se spavač i normalno teže budi, što je i dovelo do postavke o enurezi kao poremećaju buđenja (21). Kasnije se međutim pokazalo da se enuretične epizode mogu javiti tokom cijele noći, neovisno o fazi sna, tako da pitanje povezanosti enureze i sna ostaje još otvorenim (22). Objektivne studije praga buđenja u enuretične djece su pak rijetke. Ipak, pokazano je da se djeca s enurezom značajno teže bude od zdravih kontrola na zvučne signale, da postoje znaci defektne obrade senzornih signala u moždanom deblu i povišena delta aktivnost u EEG u snu te djece (23-25).

Poremećaj središnjeg živčanog sustava - jedinstveni uzrok PNE? Novija istraživanja ukazuju na mogućnost poremećaja središnjeg živčanog sustava kao jedinstvenog uzroka PNE što bi moglo objediniti sve poznate patofiziološke elemente enureze - poremećen ritam izlučivanja ADH, poremećenu funkciju mjehura, teže buđenje iz sna. Mokraćni mjehur je pod kontrolom spinalnih centara i njima nadređenog pontinog centra mokrenja koji se nalazi u neposrednoj blizini i preklapa se sa spomenutim LC.

Stoga je moguće da smanjena sposobnost inhibicije aktivnosti mjehura u snu i poremećaj buđenja u enuretičara imaju zajedničko ishodište u moždanom deblu (26). Također, poznato je da postoji veza LC neurona i hipotalamusa te da stimulacija LC neurona dovodi do sekrecije ADH, i obrnuto, ADH stimulira aktivnost LC neurona (27, 28).

Klinička ispitivanja su pokazala da davanje dDAVP mijenja reakcije na podražaje buđenja i olakšava normalno buđenje (29, 30). U eksperimentu je pak pokazano da dDAVP modulira aktivnost centra mokrenja u moždanom deblu na način da suprimira aktivnost mjehura (31). Potvrda tog ekstrarenalnog centralnog djelovanja ADH dolazi i od opažanja da je u djeteta s centralnim dijabetes insipidusom (abnormalni V2 receptor) davanje dDAVP pretvorilo enurezu u nokturiju (32). Također, činjenica da dDAVP djeluje čak i u neke djece s malim hiperaktivnim mjehurom može se tumačiti ne samo povoljnim učinkom smanjenog protoka urina na hiperaktivni mjehur već i centralnim učinkom dDAVP.

Drugi uzroci i činitelji rizika. PNE je češća u djece s *sindromom hiperaktivnosti - deficita pažnje (ADHD)* u koje postoji poremećaj autonomnog živčanog sustava i neuravnotežena bazalna aktivnost centralnog simpatičkog sustava (LC) (3, 33). PNE je povezana i s *opstipacijom* (3, 34). Puno crijevo može naime komprimirati mjehur i uzrokovati hiperaktivnost detrusora. PNE je češća i u djece s *hrkanjem i noćnom apnejom* (35, 36). To se tumači višim pragom buđenja uslijed ometenog prekidanog sna i/ili noćnom poliurijom uslijed povećanog stvaranja ANP u apneji s posljedičnom natriurezom.

Ispitivanje

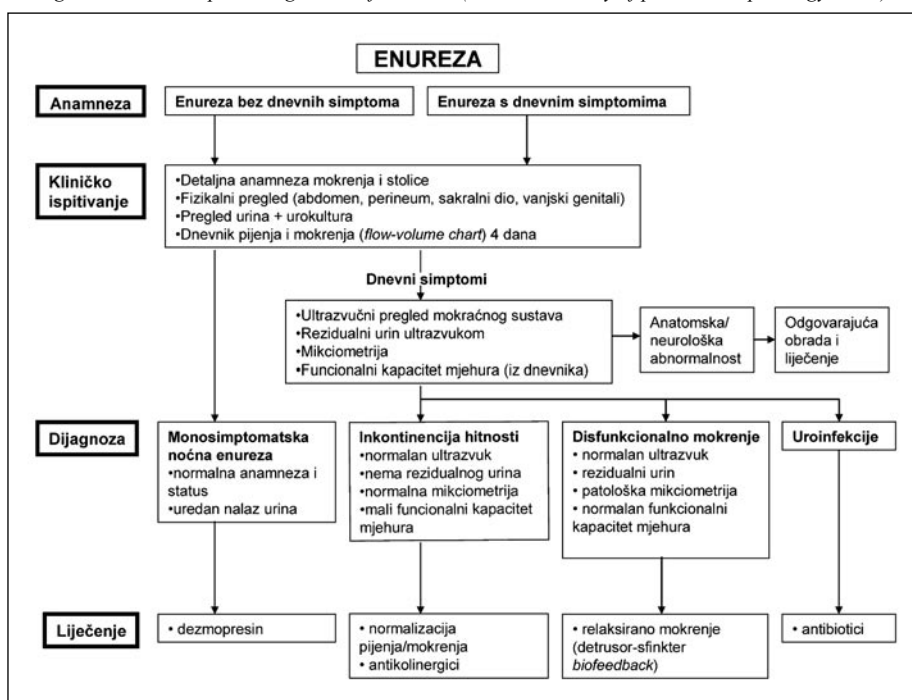
Liječnik treba imati na umu da je PNE dijagnoza *per exclusionem* i da se do nje dolazi isključenjem drugih uzroka mokrenja u krevet (neurogena disfunkcija mjehura, uroinfekcija, anatomske abnormalnosti, različiti oblici ne-neurogene disfunkcije donjeg mokraćnog sustava). Najvažniji u ispitivanju djeteta s enurezom su dobro uzeta anamneza i poman fizikalni pregled (Tablica 1) (3,

Tablica 1.

Postupnik obrade i liječenja enureze (Hrvatsko društvo za pedijatrijsku nefrologiju, 2005.)

Table 1

Diagnostic and therapeutic algorithm of enuresis (Croatian society of pediatric nephrology, 2005)



37). Dobro uzeta anamneza diferencirati će PNE od drugih oblika enureze. Kad traže pomoć liječnika zbog noćne enureze, mnogi roditelji nisu niti svjesni da im djeca imaju smetnje i danju. Valja pitati o učestalosti noćnog mokrenja, količini urina, da li se dijete budi ili ne po umokravanju, a također i da li ima dnevne smetnje, učestalo mokrenje, simptom hitnosti, dnevnu inkontinenciju, opstipaciju i/ili enkoprezu, navikama uzimanja tekućine.

Pored toga valja pitati da li dijete dovoljno spava, da li tvrdo spava, ima li simptome opstruktivne apneje, zatim o psihomotornom razvoju, dosadašnjim bolestima s posebnim naglaskom na eventualne uroinfekcije, o obiteljskoj anamnezi (enureza, uroinfekcije), uzimanju lijekova koji bi mogli imati učinak na donji mokraćni sustav. Pri fizikalnom pregledu valja posebno obratiti pažnju na vanjske genitalije (ektopični ureter), te znake eventualnog skrivenog neurološkog deficita (nepravilna glutealna brazda, čuperak vlasi ili pigmentacija sakralnog dijela leđa, refleksi donjih udova, hod).

Pregled urina identificirati će uroinfekciju ili pak glukozuriju. Dnevnik pijenja/mokrenja s bilježenjem vremena i količine uzete tekućine te vremena i volumena izmokrenog urina tijekom 24 sata dat će objektivne informacije o učestalosti mokrenja i funkcionalnom kapacitetu mjehura. Funkcionalni kapacitet mjehura odgovara maksimalnom volumenu mokraće zabilježenom tijekom vođenja dnevnika. Očekivani funkcionalni kapacitet mjehura izračunava se prema formuli $(\text{dob} \times 30 \text{ ml}) + 30 \text{ ml}$ (2). Smatra se smanjenim kad je $<70\%$ od očekivanog za dob. Može se odrediti i da li postoji noćna poliurija. Ona postoji ako količina urina stvorena noću premašuje za najmanje 30% funkcionalni kapacitet mjehura. Količina mokraće stvorene noću izračunava se iz razlike težine peleme stavljene prije spavanja i težine pelene nakon buđenja čemu se doda količina prvog jutarnjeg urina.

Kad je noćno mokrenje jedini simptom, a fizikalni je pregled uredan, potreban je još samo pregled urina. On je kod PNE u pravilu normalan. U djece koja pored enureze imaju i dnevne smetnje, ispitivanje je opsežnije i pored gore

navedenog obuhvaća i ultrazvučni pregled mokraćnog sustava, mjerenje rezidualnog urina, te mikciometriju.

Liječenje

Ukoliko nema organske bolesti i dijete ima PNE, a ono samo ili roditelji smatraju enurezu značajnim problemom, treba poduzeti liječenje. Liječenje se može podijeliti u dvije široke kategorije, nefarmakološko i farmakološko. Nerijetko je potrebno kombinirati različite metode liječenja. Neke jednostavne opće mjere treba pokušati prije specifičnog liječenja. Dijete i roditelje treba educirati o problemu, ohrabriti ih i motivirati na liječenje. Posebno treba istaknuti da dijete nije krivo za enurezu, da enureza nije posljedica nemarnosti ili lijenosti. Dijete ne treba kažnjavati zbog enureze, naprotiv treba ga potaknuti da samo vodi dnevnik mokrenja i nagraditi ga za suhe noći recimo zvjezdicom u dnevniku. Treba izbjegavati uzimanje previše tekućine pred spavanje, a djetetu treba reći da mokri pred odlazak na počinak kako bi se smanjila mogućnost noćne poliurije. Može biti od koristi dijeta s niskim sadržajem natrija i kalcija u večernjim obrocima. Treba izbjegavati kofein, čokoladu, agrume u večernjim satima. Valja osigurati optimalnu dužinu sna. Neki preporučuju buđenje djeteta da mokri prije nego roditelji idu na počinak.

U djece u koje se iz dnevnika mokrenja vidi da imaju mali funkcionalni kapacitet mjehura mogu se pokušati vježbe mjehura tako da se djetetu kaže da danju što više zadržava urin i produži intervale između pojedinih mokrenja što može pomoći da se poveća kapacitet mjehura noću. Ove preliminarne mjere mogu pomoći nekoj djeci, najviše u 25% primjera, dakle u postotku bliskom postotku spontanog izlječenja (38). Stoga ukoliko nema većeg uspjeha nakon 3 do 6 mjeseci treba pristupiti drugim načinima liječenja. U rutinskoj praksi preporučuju se dezmpresin (dDAVP) i enureza alarm koji su dokazali svoju vrijednost u brojnim kontroliranim studijama.

Desmopressin (1-deamino-8D-arginin vazopresin) je sintetski analog ADH. Selektivni je V2 agonist i nema učinak na V1 receptore te stoga ima isključivo

antidiuretski učinak bez neželjenih vazopresornih učinaka. Dezmpresin ne utječe na endogenu sekreciju ADH. Sintetiziran je kasnih 1960-ih i originalno uveden za liječenje centralnog dijabetes insipidusa. Glavna današnja indikacija za primjenu dezmpresina je liječenje PNE. Mehanizam djelovanja u enuretične djece je višestruk, u prvom redu je to smanjenje volumena urina ispod vrijednosti funkcionalnog kapaciteta mjehura, a zatim prema novim saznanjima i djelovanje na proces buđenja te inhibicija aktivnosti mjehura noću (10, 11, 29-31).

Brojne studije učinka dDAVP u djece s enurezom, davanom u dozi od 5-40 µg intranazalno odnosno 0,2-0,4 mg oralno, pokazale su uspješnost takvog liječenja u 40-80% slučajeva (3, 39). Može se primijeniti shema davanja lijeka tako da se kroz 2 tjedna titrira doza i ukoliko dijete postane suho nastavi s tom dozom, a ukoliko je i dalje enuretično u trećem tjednu povisi doza. Uobičajena dužina liječenja iznosi 12 tjedana. Valja osigurati da dijete smanji uzimanje tekućine u večernjim satima pred davanje dezmpresina zbog mogućeg zadržavanja vode i hiponatremije (dozvoljena je jedna čaša pića za večeru i eventualno najviše pola čaše pred spavanje). Smatra se da je pacijent odgovorio na liječenje ukoliko je >90% noći suh, djelomičan odgovor je između 50% i 90% suhih noći, a smatra se da nema odgovora ako je <50% suhih noći.

U djece koja odgovore na liječenje u cijelosti ili djelomično ono se nastavlja kroz 3 mjeseca. Ukoliko je dijete konzistentno suho liječenje se po isteku 3 mjeseca prekida, a dijete prati neko vrijeme da bi se provjerilo da li je i dalje suho. Ukoliko ponovno postane enuretično, ponavlja se liječenje kroz 3 mjeseca. Novije studije pokazuju da se šanse trajnog izlječenja povećavaju kod dužeg davanja lijeka i do godinu dana, te postupnim smanjenjem doze kod izostavljanja lijeka (40, 41). dDAVP se općenito dobro tolerira uzrokujući mali broj neželjenih učinaka koji nestaju kad se obustavi liječenje. To su kod intranazalne primjene rinitis/nazalna kongestija, epistaksa i rijetko alergijske reakcije. Jedina značajna neželjena nuspojava je zadržavanje tekućine.

Liječenje bez istovremene restrikcije unosa tekućine može voditi zadržavanju tekućine i hiponatremiji, s pojavom glavobolje, mučnine, povraćanja, dobivanja na težini i u ozbiljnim slučajevima pojavom konvulzija (42). Pokazalo se da intranazalno davanje lijeka nije idealno u sve djece. Primjerice u djece s alergijom može biti oštećena apsorpcija lijeka. U neke pak djece je teško ispravno aplicirati lijek intranazalno. Stoga se lijek počeo davati oralno. Suprotno prijašnjem mišljenju o efikasnosti oralno uzetih peptida, oralno primijenjen dezmpresin pokazao je antidiuretski učinak usporediv s onim kod nazalne primjene (43). Brzo se apsorbira i postiže maksimalnu plazmatsku koncentraciju unutar 1-2 sata. Biološko poluvrijeme mu je 1,6 sati i trajanje antidiuretskog učinka je ≥ 6 sati (ovisno o dozi). Komparativne studije intranazalne i oralne primjene dezmpresina pokazale su znatno manji rizik neželjenih popratnih učinaka kod oralne primjene (44). Sve ozbiljne nuspojave (simptomatska hiponatrijemija) opisane su kod nazalne primjene.

U našoj je Klinici u Referentnom centru za poremećaje mokrenja RH provedena nedavno otvorena studija učinkovitosti i sigurnosti primjene dezmpresina oralnim putem u djece s enurezom. Preliminarna analiza je pokazala da je ukupno 18 od 28 djece (64,3%) odgovorilo na liječenje, od čega njih 9 s $\geq 90\%$ i 9 s 50-90% smanjenjem broja mokrih noći. Srednji broj mokrih noći za cijelu grupu iznosio je 4,1 u usporedbi s 8,4 za vrijeme screening perioda. U niti jednog djeteta nisu primijećene neželjene nuspojave.

Enureza alarm je druga uspješna metoda liječenja PNE (3, 39). Alarm aparat se sastoji od detektora vlažnosti (urina), koji se smjesti u djetetovu pidžamu ili u krevetske plahte, i alarma, koji vibrira ili emitira snažan zvučni signal kad god se detektor aktivira. Točan mehanizam djelotvornosti enureza alarma nije do kraja razjašnjen. Alarm budi dijete iz sna u trenutku enureze i ono vremenom nauči da prepozna taj trenutak, budi se i odlazi na zahod. Dakle enurezu zamjeni nokturija. Na taj način suhoću noću postiže oko 35% djece. Ostali veći dio, njih 65%, prespava noć suho s punim mjehurom.

Može se pretpostaviti da toj djeci alarm pomaže da prepoznaju i inhibiraju kontrakciju mjehura u snu.

Kako je već rečeno, buđenje je povezano s povišenom aktivnosti simpatikusa, a bude inhibiran parasimpatikus i time kontrakcija detrusora, čak i kad se spavač i ne probudi sasvim (ili se probudi nakratko i toga se kasnije ne sjeća). Upotreba enureza alarma zahtjeva visoku motiviranost i djeteta i obitelji. Roditelji se bude s djetetom, moraju bilježiti odgovor djeteta i pratiti uspjeh. Rezultati se obično postižu tek nakon više tjedana pa i mjeseci. Preporuča se da se aparat koristi barem mjesec dana nakon što se postigne 14-21 uzastopnih suhih noći. Ukoliko se ne postigne uspjeh u 16 tjedana, daljnje liječenje ima male izgleda. Uspješnost liječenja iznosi 60-70%.

U djece sa slabim odgovorom može se pokušati kombinirano liječenje dezmpresinom i enureza alarm aparatom (3, 39). Također može se pokušati kombinirano liječenje dezmpresinom i antiholinergicima (oxybutinin, tolterodine) u djece s malim funkcionalnim kapacitetom i pretpostavljenom noćnom hiperaktivnošću detrusora (3, 39). U malog broja djece rezistentne na svu terapiju može se oprezno pokušati s tricikličkim antidepressivima (imipramine) (3). Ovi lijekovi su prije bilo često davani djeci s enurezom. Imipramin zapravo utječe na sve patogenetske faktore enureze: antiholinergičkim i relaksirajućim djelovanjem na glatku muskulaturu smanjuje iritabilnost detrusora i povećava kapacitet mjehura, utječe na san i olakšava buđenje, smanjuje stvaranje urina stimulirajući sekreciju ADH. Vjeruje se da antienuretični učinak postiže stimulirajući središnji simpatički živčani sustav. U današnje je međutim vrijeme davanje imipramina gotovo posve napušteno zbog značajnih neželjenih nuspojava, posebno kardiotoksičnosti.

Liječenje posebnih grupa djece s enurezom treba modificirati. Tako u djece sa rezistentnom enurezom uvijek treba pomišljati na opstipaciju i liječiti je, čime će se u većine izliječiti i enureza. U djece pak koja imaju opstrukciju gornjih dišnih putova, hrču i imaju epizode apneje u snu, odstranjenje opstrukcije

će izliječiti enurezu. Djeca s enurezom i ADHD rijetko odgovore na dDAVP, a teško je postići suradljivost za enureza alarm. Liječenje pak antiholinergicima ima neželjene psihološke nuspojave (agresivno ponašanje). U te djece može biti od koristi oprezno liječenje imipraminom koji djeluje povoljno i na enurezu i na hiperaktivnost (3).

LITERATURA

- Hunskar S, Burgio K, Diokno AC. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. U: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. (ur): Incontinence. Paris: Health Publications, 2002; 165-201.
- Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, Jørgensen TM, Rittig S, Vande Walle J, Yeung C-K, Djurhuus C. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the Standardisation committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176: 314-24.
- Neveus T, Lackgren L, Tuvemo T, Hetta J, Hjalmas K, Stenberg A. Enuresis - background and treatment. *Scan J Urol Nephrol* 2000; 206: 1-44.
- Brandenberger G, Charloux A, Gronfier C, Otzenberger. Ultradian rhythms in hydromineral hormones. *Hormone Research* 1998; 49: 131.
- George CPL, Messerly FH, Genest J, Nowaczynski W, Boucher R, Kuchel O, Rojo-Ortega M. Diurnal variation of plasma-vasopressin in man. *J Clin Endocrin Metabol*, 1975; 41: 332-8.
- Nielsen S, Chou C-L, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1013-7.
- Martin Py, Schrier RW. Role of aquaporin-2 water channels in urinary concentration and dilution defects. *Kidney Int Suppl* 1998; 65: 57-62.
- Norgaard JP, Pedersen RB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol*, 1985; 134: 1029-31.
- Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1989; 256: 664-71.
- Huguenin RL, Sturmer E, Boissonnas RA, Berde B. Demino-arginine-vasopressin, an analogue of arginine vasopressin with high antidiuretic activity. *Experientia* 1965; 21: 68-9.
- Birkasova M, Birkas O, Flynn MJ, Cort JH. Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: a double-blind study. *Pediatrics* 1978; 62: 970-4.
- Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Gregersen H, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal variation of plasma atrial natriuretic peptide in normals and patients with enuresisnocturna. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51 (2): 209-17.
- Kamperis K, Rittig S, Jørgensen KA, Djurhuus JC. Nocturnal polyuria in monosymptomatic nocturnal enuresis refractory to desmopressin treatment. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: 1232-40.
- Dehoorne JL, Raes AM, van Laecke E, Hoebeke P, Vande Walle JG. Desmopressin resistant nocturnal polyuria secondary to increased nocturnal osmotic excretion. *J Urol* 2006; 176 (2): 749-53.
- Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB, Djurhuus JC. Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: relationship to arterial blood pressure and urine output. *J Urol* 2006; 176 (2): 774-80.
- Aceto G, Penza R, Caccioli MS, Palumbo F, Cresta L, Cimador M, Chiozza ML, Caione P. Enuresis subtypes based on nocturnal hypercalciuria: a multicenter study. *J Urol* 2003; 170 (4): 1670.
- Davis ID, MacRae Dell K. Editorial:are aquaporin water channels the "holy grail" of primary nocturnal enuresis? *J Urol* 2002; 167 (3): 1451-2.
- De Guchtenaere A, Vande Walle C, Van Sintjan P, Raes A, Donckerwolcke R, VanLaecke E, Hoebeke P, Vande Walle J. Nocturnal polyuria is related to absent circadian rhythm of glomerular filtration rate. *J Urol* 2002; 178 (6): 2626.
- Norgaard JP, Hansen JH, Wildschjots. Sleep cystometries in children with nocturnal enuresis. *J Urol* 1989; 141: 1156-59.
- Yeung CK, Chiu HN, Sit FKY. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999; 162:1049-54.
- Neveus T, Stenberg A, Läckgren G, Tuvemo T, Hetta J. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. *Pediatrics* 1999; 106 (6): 1193-7.
- Norgaard JP, Hansen JH, Nielsen JB, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturnal studies in enuretics. A polygraphic study of sleep-EEG and bladder activity. *Scand J Urol Nephrol* 1989; 125: 73-8.
- Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr* 1997; 86: 381-4.
- Ornitz EM, Russell AT, Hanna GL, Gabikian O, Gehricke JG, Song D, Guthrie D. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 1999; 45 (11): 1455-66.
- Hunsballe J. Sleep studies based on electroencephalogram energy analysis. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 202: 28-30.
- Yoshimura N, Sasa M, Ohna Y, Yoshida O, Takaori S. Contraction of urinary bladder by central norepinephrine originating in the locus coeruleus. *J Urol* 1988; 139: 423-7.
- Sawchenko PE, Swanson LW. Central noradrenergic pathways for the integration of hypothalamic neuroendocrine and autonomic responses. *Science* 1981; 214: 685-7.
- Lightman SL, Todd K, Everitt BJ. Ascending noradrenergic projections from the brainstem: evidence for a major role in the regulation of bladder pressure and vasopressin secretion. *Exp Brain Res* 1984; 55: 145-51.
- Limbach A, Hüchel D, Gelbrich G, Merckenschlager A, Kiess W, Keller E. Modulation of arousal reaction in children with nocturnal enuresis. *Klin Paediatr* 2007; 219: 230-33.
- Schulz-Juergensen S, Rieger M, Schaefer J, Neusuess A, Eggert P. Effect of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr* 2007; 151: 571-4.
- Iwasaki H, Koyama Y, Tanaka Y, Kawachi A, Jodo E, Kayama Y, Miki T. Modulation by desmopressin of neuronal activity in brainstem micturition center. *Urology* 2004; 63: 994-8.
- Müller D, Marr N, Ankermann T, Eggert P, Deen PMT. Desmopressin for nocturnal enuresis in nephrogenic diabetes insipidus. *Lancet* 2002; 359: 495-7.
- Duel BP, Steinberg-Epstein R, Hill M, Lerner M. A survey of voiding dysfunction in children with attention deficit-hyperactivity disorder. *J Uol* 2003; 170 (4): 1521-24.
- O'Regan S, Yazbeck S, Hamberger B, Schick E. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child* 1986; 140 (3): 260-1.
- Weider DJ, Sateia MJ, West RP. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105 (3): 427-32.
- Brooks LJ, Topol HI. Enuresis in children with sleep apnea. *J Pediatr* 2003; 142: 515-8.
- Batinić D. Postupnik dijagnostike i liječenja enureze. *Medix* 2006; 62/63: 153-5.
- Glazener CMA, Evans JHC. Simple behavioral and physical interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane review). U: The Cochrane Library. Oxford: Update Software, issue 2, 2002.

39. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, Han SW, Husman DA, Kawauchi A, Läckgren G, Lottmann H, Mark S, Rittig S, Robson L, Vande Walle J, Yeung CK. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. J Urol 2004; 171: 2545-61.
40. Hjalmas K, Hanson E, Hellstrom AL, Kruse S, Sillen U. Long-term treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. Br J Urol 1998; 82: 704-7.
41. Bulter RJ, Holland P, Robinson J. Examination of the structured withdrawal program to prevent relapse of nocturnal enuresis. J Urol 2001; 166: 2463-7.
42. Robson WL, Norgaard JP, Leung AK. Hypnatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. Eur J Pediatr 1996; 155: 959-62.
43. Williams TDM, Dunger DB, Lyon LL, Lewis RJ, Taylor F, Ightman SL. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of oral 1-desamino-8-D-arginine vasopressin. Studies in adults and children. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63 (1): 129-32.
44. Robson WL, Leung AKC, Norgaard JP. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. J Urol 2007; 178: 24-30.

Summary

PRIMARY NOCTURNAL ENURESIS

D. Batinić

Primary nocturnal enuresis is common in children and presents significant psychosocial problems for children and their parents. In past, primary nocturnal enuresis was considered as psychological problem. Today, this concept is abandoned as wrong. According to modern concept, primary nocturnal enuresis is multifactorial disorder with strong genetic predisposition, caused by nocturnal polyuria, nocturnal bladder dysfunction and disturbed arousal from sleep. The article summarizes the present state of knowledge about primary nocturnal enuresis. The management and treatment of children with primary nocturnal enuresis are discussed.

Descriptors: PRIMARY NOCTURNAL ENURESIS, ETIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY, MANAGEMENT AND TREATMENT ALGORITHM