

## L'enuresi notturna nel bambino

Negli ultimi 10 anni numerosi contributi scientifici sull'enuresi notturna hanno dimostrato come essa non derivi da problemi psicologici, contribuendo invece a determinarli se non viene prontamente trattata. L'enuresi è un evento fisiopatologico complesso che richiede un dettagliato approccio diagnostico ed un trattamento correlato alla diagnosi. In particolare, i dati emersi dai nuovi studi epidemiologici e dalle evidenze scientifiche ci hanno aiutato ad identificare diversi gruppi di pazienti enuretici nei sottogruppi clinicamente rilevanti. Solo dopo questa diagnosi differenziale si potrà affrontare il problema del trattamento, che dovrà essere sempre personalizzato.

### Nocturnal enuresis in children

#### Summary

In the last decade several scientific papers on nocturnal enuresis demonstrated that it doesn't result from psychological problems, contributing to cause them if it isn't promptly treated. A broader diagnosis support system and treatment approach have also been recently reviewed and, in particular, new epidemiological data and scientific evidences have helped us to identify the "different" subgroups of enuretic patients with "different" pathophysiological causes. It derives that it is now mandatory to correctly assess and subclassify the enuretic patients to achieve a tailored treatment based on the evidence of the new updated knowledge.

Chiozza M.L. Nocturnal enuresis in children. *Trends Med* 2004; 4(3):207-220.

© 2004 Pharma Project Group srl

#### Key-words:

**nocturnal enuresis  
nocturnal polyuria  
absorptive hypercalciuria  
arousal problems  
bladder hyperactivity**

**N**egli ultimi 10 anni si è assistito ad una vera esplosione di contributi scientifici sull'enuresi notturna che hanno dimostrato come nella sua eziopatogenesi siano coinvolti fattori endocrinologici, neurologici e vescicali. Sulla base di queste evidenze ne deriva che i problemi psicologici di questi pazienti sono "conseguenze" e non causa del problema stesso, come per molto tempo erroneamente ritenuto. Ancora oggi, tuttavia, oltre il 65% dei pazienti non riceve l'inquadramento e la risposta adeguata al suo problema, perché il sintomo è considerato irrilevante e di sicura risoluzione da gran parte di genitori e medici. Questo atteggiamento astensionista ha rilevanti conseguenze sui bambini, perché l'enuresi si riflette negativamen-

te sul grado di autostima in maniera più grave rispetto ad altre malattie croniche invalidanti. La validità dell'intervento terapeutico su questi pazienti è confermata dalla dimostrazione del rapido e duraturo miglioramento della propria immagine corporea una volta trattato e risolto il problema<sup>1</sup>. Acquisire le nuove conoscenze di questi ultimi 10 anni significa comprendere che l'enuresi è il risultato della sommatoria di disturbi dell'osmoregolazione, della minzione e del risveglio.

I più recenti dati sull'identificazione dei loci genici su diversi cromosomi coinvolti in questo problema [cromosoma 8, 13 (ENUR 1); 12 (ENUR 2); 22 (ENUR 3)] confermano, inoltre, che le enuresi sono più di una e presentano una componente

✉ **Maria Laura Chiozza**  
Dipartimento di Pediatria  
Università di Padova  
Via Giustiniani 3  
35128 Padova  
Tel. 049 8213590  
Fax 049 8213502  
e-mail: chiozza@pediatria.unipd.it

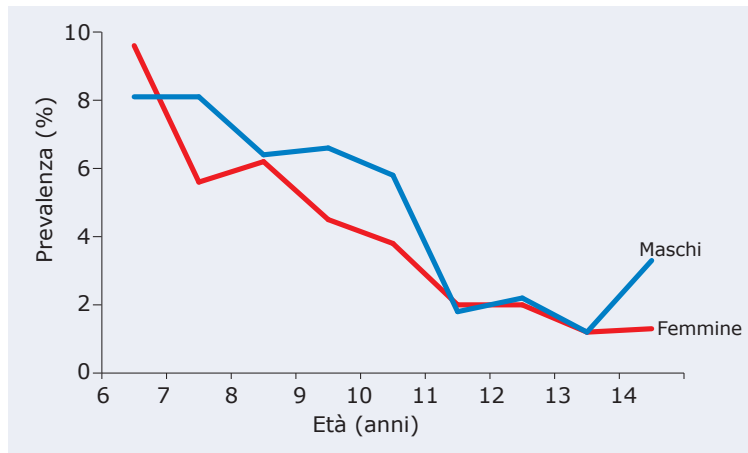
ereditaria<sup>2,4</sup>. Ne deriva che esistono “diversi” gruppi di pazienti enuretici, con “diverse” eziopatologie e che necessitano quindi di terapie personalizzate. Risulta pertanto fondamentale suddividere l'apparentemente omogeneo gruppo dei pazienti enuretici nei sottogruppi clinicamente rilevanti prima di affrontare ogni trattamento.

## Epidemiologia

La grande disomogeneità dei dati di prevalenza riportata nei vari studi epidemiologici (2,3%-25%) dipende da diversi fattori, come l'area geografica considerata, l'età dei pazienti e la definizione data di enuresi. Gli studi condotti nell'ultimo decennio riportano una prevalenza del sintomo, con frequenza almeno mensile, del 10% a 6 anni e del 5% a 10 anni<sup>5-7</sup>. Il più vasto studio epidemiologico italiano, condotto su oltre 9.000 bambini tra i 6 e i 14 anni, ha evidenziato una prevalenza del sintomo del 3,8%, con riduzione progressiva dal 9,4% all'età di 6 anni al 2,3% all'età di 11 anni<sup>8</sup> (figura 1).

La tendenza alla risoluzione spontanea del sintomo è di difficile previsione ed è documentata in circa il 15% dei casi/anno. Tuttavia, contrariamente a quanto generalmente ritenuto, alcuni pazienti possono continuare a bagnare il letto fino all'età adulta, con gravi conseguenze psicologiche e sociali. Recenti studi epidemiologici riportano che dallo 0,8% al 3% dei ragazzi tra i 15 e 20 anni<sup>9</sup> e lo 0,5% degli adulti<sup>10</sup> è affetto da enuresi. Considerato il grave impatto che un ritardo nella cura di questo sintomo può avere, sia sul versante dell'autostima che della socializzazione<sup>11</sup>, non appare più giustificabile un atteggiamento

**Figura 1.** Prevalenza dell'enuresi nella popolazione pediatrica tra 6 e 14 anni. (Elaborata su dati di Chiozza et al<sup>8</sup>).



rassegnato nei confronti dell'enuresi in attesa di un'“eventuale” guarigione spontanea.

Un'analisi degli studi condotti su questo tema sino al decennio scorso evidenzia ampia variabilità nella definizione del sintomo, quasi sempre riferito alla classificazione del DSM (Diagnostic and Statistical Manual Disorders) nelle sue progressive edizioni<sup>6</sup>. Queste discrepanze rendono impossibile qualunque analisi comparativa dei risultati, per cui la nostra attenzione si rivolgerà esclusivamente alla letteratura più recente che fa riferimento alla definizione e classificazione dell'enuresi proposta dall'International Children's Continence Society (ICCS) nel 1998<sup>12</sup>.

## Definizione e classificazione

L'ICCS definisce l'enuresi notturna come una minzione durante il sonno. Dal momento che essa è l'unico sintomo presente in un'età in cui normalmente il bambino è in grado di controllare la minzione, l'enuresi è considerata monosintomatica e presuppone la normale funzione del sistema nervoso ed

urinario o l'assenza di altre definite condizioni organiche identificabili come agenti causali. Un recente *consensus* internazionale suggerisce di distinguere ulteriormente l'enuresi notturna come “primaria”, “secondaria”, “familiar” e/o “polisintomatica”.

**Enuresi primaria.** Con il termine enuresi primaria ci si riferisce al bambino/a che non ha mai raggiunto il controllo minzionale notturno.

**Enuresi secondaria.** Se l'enuresi compare dopo un periodo di notti asciutte della durata pari o superiore ai 6 mesi, viene classificata come secondaria.

**Enuresi familiare.** È definita familiare se almeno un parente di 1° grado presenta anamnesticamente una precedente storia di enuresi.

Le recenti acquisizioni sulle basi fisiopatologiche di questo sintomo impongono, infine, di defi-

---

**L'enuresi è un evento fisiopatologico complesso non sempre destinato alla risoluzione spontanea; richiede pertanto un accurato inquadramento diagnostico ed un trattamento personalizzato.**

---

**Tabella 1.** Classificazione dell'enuresi notturna.

Familiare	Primaria	Secondaria	Poliuria notturna*
Presenza di enuresi nei familiari di 1° grado	Non è mai stato raggiunto il controllo minzionale notturno per un periodo continuativo di almeno 6 mesi	Enuresi comparsa dopo periodo asciutto notturno continuativo $\geq 6$ mesi	Volume urinario notturno eccedente la capacità funzionale vescicale. NB: nelle notti asciutte questi pazienti possono presentare nicturia
<p>* Per definire la poliuria notturna è opportuno eseguire:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• raccolta separata delle urine 8.00-20.00 e 20.00-8.00</li> <li>• valutazioni del rapporto tra volume urina diurna/notturna. Se il rapporto risulta <math>\leq 1</math> siamo in presenza di una poliuria notturna.</li> </ul>			

nire se l'enuresi è associata alla presenza o meno di poliuria notturna, cioè se il volume di urine notturne eccede la capacità funzionale vescicale con eliminazione di un quantitativo di urine pari o superiore a quello delle ore diurne (tabella 1).

**Enuresi polisintomatica.** L'enuresi viene definita "polisintomatica" quando attraverso un'accurata anamnesi minzionale si evidenzia oltre l'enuresi anche la presenza di disturbi minzionali diurni presenti in forma isolata od in associazione. I sintomi sono rappresentati dalla pollachiuria ( $\geq 7$  minzioni/die), dall'urgenza minzionale (improvviso e imperioso desiderio di mingere che non può essere posticipato), fino all'incontinenza urinaria che presenta uno spettro molto variabile dalle poche gocce, che inumidiscono le mutandine, alla vera e propria perdita completa di urina, che comporta il cambio degli abiti. Spesso il bambino/a con urgenza minzionale tenta di opporsi alla perdita di urina mettendo in atto una serie di manovre volte ad attivare volontariamente i muscoli perineali e lo sfintere uretrale esterno come l'accovacciamento, l'inchino o il saltellare su un piede. Va ribadito come in questi pazienti l'enuresi not-

turna vada considerata come uno dei sintomi correlati all'urgenza minzionale, che ha il suo picco clinico nelle ore pomeridiane e può estendersi anche alle ore notturne con perdite di urina che non sono in grado di svegliare il bambino/a. Spesso questi pazienti presentano una capacità vescicale minore di quella attesa per quella determinata età e ciò rende conto dell'alto numero di minzioni.

Il rigore classificativo richiesto dall'ICCS è pertanto finalizzato ad inquadrare correttamente il sintomo, di cui si richiede anche la descrizione mediante la definizione del numero e del timing degli episodi enuretici che avvengono durante la notte distinguendoli in: precoce (durante le prime 2 ore di sonno), tardivo (2 ore prima del risveglio), random (più di 1 episodio impre-

vedibile come orario) (tabella 2). Le più recenti acquisizioni sulla fisiopatologia della poliuria notturna presente in questi pazienti suggeriscono ulteriori classificazioni a seconda che l'enuresi sia associata o meno a natriuresi o ad ipercalciuria notturna<sup>13,14</sup>.

## Fisiopatologia

L'enuresi è un sintomo complesso, alla cui base vi possono essere diversi fattori etiopatogenetici. Tra essi, particolare importanza rivestono:

- poliuria notturna
- iperattività detrusoriale
- disturbi del risveglio.

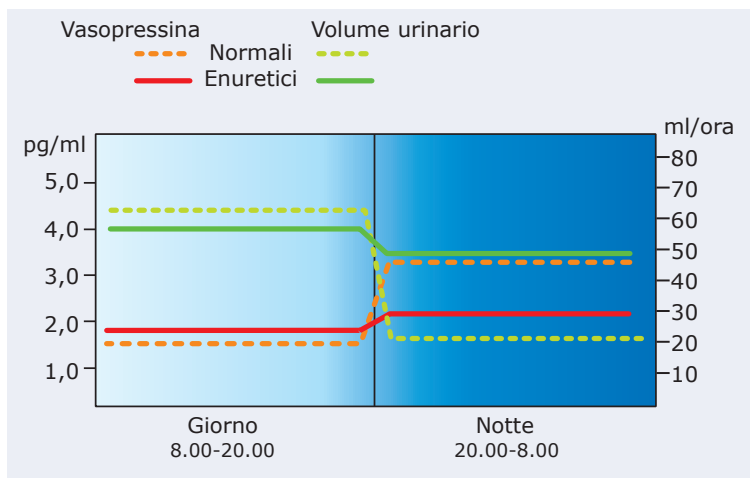
## Poliuria notturna

L'osservazione che i pazienti con enuresi notturna presentavano aumentata produzione di

**Tabella 2.** Descrizione dell'enuresi notturna.

- N° notti bagnate
  - settimana
  - mese
- N° episodi enuretici per notte
- Timing episodio/i
  - precoce (prime 2 ore sonno)
  - tardivo (2 ore prima risveglio)
  - random (>1 episodio imprevedibile come orario)
- N° episodi nicturia (minzione volontaria durante la notte)

**Figura 2.** Livelli plasmatici di vasopressina e volumi urinari in soggetti enuretici e non, nell'arco delle 24 ore. (Adattata e modificata da Djurhuus et al.<sup>17</sup>).



urine durante la notte risale al lontano 1953. Tuttavia si deve aspettare fino al 1985 perché la comprensione di questo fenomeno presenti una svolta determinante. In quell'anno, infatti, i ricercatori di Aarhus dimostrarono che, in un gruppo di pazienti adulti enuretici, la poliuria notturna era secondaria ad una carenza incretoria notturna di vasopressina (AVP)<sup>15,16</sup> (figura 2).

### Ruolo della vasopressina

Come noto, l'AVP è un ormone di peso molecolare di 1.000 dalton sintetizzato nei neuroni del nucleo supraottico e paraventricolare e nei neuroni parvocellulari del nucleo soprachiasmatico e paraventricolare. Il suo trasporto lungo gli assoni del tratto neuroipofisario avviene grazie alla neurofisina all'interno dei granuli e, solo successivamente, viene immagazzinato nella post-ipofisi. Strutturalmente è costituito da tre esoni: nonapeptide, neurofisina, co-peptina. La sua secrezione segue un ritmo circadiano e raggiunge il picco massimo durante le ore notturne: questo comporta

la contrazione della diuresi notturna e l'aumento della sua osmolalità. Studi successivi hanno dimostrato che il meccanismo della poliuria notturna è un fenomeno più complesso per cui a livello delle cellule del dotto collettore, l'ADH agirebbe attivando il sistema delle acquaporine (AQP), proteine ubiquitarie che permettono il rapido flusso osmotico di acqua nei tessuti epiteliali impiegati nel riassorbimento o nella secrezione dei fluidi, riequilibrando l'osmolalità del mezzo interno in seguito ai cambiamenti di osmolalità del liquido extracellulare. Tra le numerose AQP segnalate, la AQP<sub>2</sub> e la AQP<sub>6</sub> hanno espressione selettiva a livello del rene<sup>18</sup>. In particolare l'AQP<sub>2</sub> è il canale per l'acqua regolato dall'AVP ed è presente nella membrana apicale delle cellule principali dei dotti collettori.

L'azione dell'AVP si espleta sul dotto collettore dopo che l'ormone si è legato al recettore V<sub>2</sub>, localizzato a livello della membrana basolaterale delle cellule principali. A seguito di questo legame si assiste all'aumento del livello intracellulare di cAMP, a

cui fa seguito la stimolazione della proteinchinasi A (PKA) e la successiva fusione delle vescicole contenenti le AQP<sub>2</sub> con la membrana apicale. Alcune proteine G trimeriche faciliterebbero l'esocitosi agendo proprio su quest'ultimo passaggio. Perché questo complesso fenomeno avvenga, è necessaria l'interazione tra gli specifici recettori presenti nelle vescicole e quelli sulla membrana. Gli studi su questi recettori e le loro interazioni sono attualmente in corso (figura 3).

L'AVP verrebbe stimolato con due modalità: a breve e a lungo termine. Nel primo caso la stimolazione aumenterebbe il numero dei canali per l'acqua e regolerebbe la conduttività di ogni singolo canale, nel secondo caso la stimolazione farebbe seguito ad un prolungato incremento di AVP plasmatico con successiva induzione dell'aumento di AQP<sub>2</sub>.

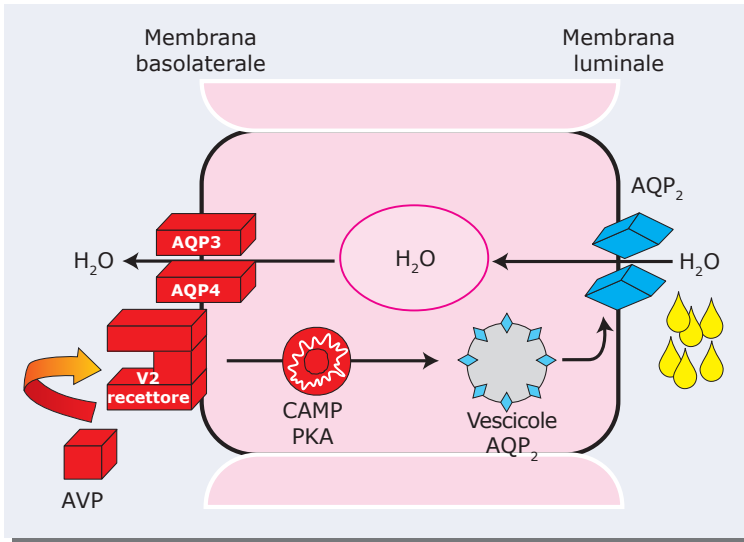
### Ruolo dell'iperocalciuria assorbitiva

Recentemente è stato anche dimostrato che l'eventuale iperocalciuria assorbitiva durante le ore notturne ostacola l'azione di farmaci, come la desmopressina, che agiscono sullo stesso recettore<sup>14</sup>. In questi pazienti il trattamento con desmopressina ha portato alla risoluzione del sintomo solo dopo averlo associato ad una dieta a contenuto controllato di calcio e sodio, con normalizzazione dell'iperocalciuria notturna.

### Ruolo delle prostaglandine

Il ruolo patogenico della poliuria notturna nell'eziopatogenesi dell'enuresi notturna è stato confermato anche da Kuznetsova<sup>20</sup>, che sottolinea come nell'ansa ascendente di Henle, il riassorbimento di sodio e magne-

**Figura 3.** Attivazione dell'acquaporina-2 (AQP<sub>2</sub>) a livello della membrana luminale delle cellule del dotto collettore. (Tratta da Chiozza<sup>19</sup>).



sio<sup>13</sup> è stimolato dall'AVP, ma inibito dalle prostaglandine, per cui una loro difettosa sintesi locale provocherebbe variazioni nella risposta delle cellule tubulari all'AVP. Questo spiegherebbe la presenza di una popolazione enuretica con contemporanei alti livelli di AVP e poliuria. In particolare sono presenti in questi pazienti variazioni statisticamente significative tra escrezione urinaria di PGE<sub>2</sub> ed aumento della frazione di escrezione del sodio.

### Iperattività detrusoriale

Come noto, la funzione vescicale è quella di raccogliere le urine e svuotarsi ad intervalli regolari, competenza che viene acquisita progressivamente. La capacità vescicale, infatti, aumenta con l'età, mentre la maturazione dei lobi frontali e parietali produce dapprima la consapevolezza dello stato di riempimento vescicale e poi la capacità di controllo dello svuotamento<sup>21</sup>.

Il ruolo dell'iperattività detrusoriale nell'eziopatogenesi dell'enuresi è di particolare rilevan-

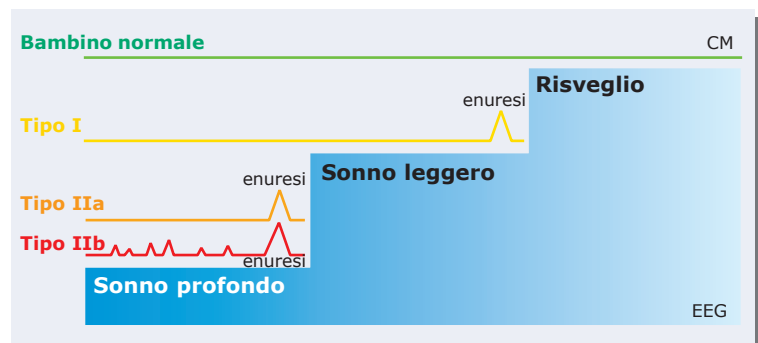
za, perché questo tipo di vescica è funzionalmente una "piccola" vescica inadeguata a contenere l'urina prodotta durante la notte. L'argomento è ancora oggetto di discussione anche se sempre più Autori identificano nell'iperattività detrusoriale la maggior causa dei disturbi minzionali diurni, presenti nel 60% dei pazienti con enuresi notturna<sup>22</sup>.

Gli studi di Watanabe hanno evidenziato, in particolare, che la massima capacità vescicale dei pazienti enuretici è significativamente inferiore rispetto al grup-

po sano di controllo e che alcuni pazienti presentano alla cistomanometria contrazioni instabili "solo" durante la registrazione notturna<sup>23,24</sup>. Come rappresentato in figura 4, nel tipo I la vescica si svuota prima che avvenga il passaggio tra sonno leggero e risveglio. Nel tipo IIa la mancata attivazione del centro del risveglio è ancora più accentuata, mentre il tipo IIb evidenzia contrazioni detrusoriali non inibite assenti durante la veglia. Studi successivi di Rushton<sup>25</sup> hanno confermato che la produzione di urina in questi pazienti eccede la capacità vescicale rispetto ai controlli, mentre Mayo<sup>26</sup> ha sintetizzato i disturbi minzionali del paziente enuretico in 2 tipi: 1) instabilità detrusoriale e 2) instabilità detrusoriale con incoordinazione detrusore-sfintere con residuo post-minzionale.

Recentemente Yeung ha dimostrato che un gruppo selezionato di pazienti, non responsivi alla desmopressina, presentava un quadro cistomanometrico notturno patologico<sup>27</sup>. La complessità del quadro vescicale è ribadita dallo stesso Autore che ha descritto 5 pattern di disfunzione vescicale associati con il ritmo sonno-sveglia presenti in questi pazienti:

**Figura 4.** Classificazione delle "enuresi" attraverso il monitoraggio simultaneo notturno di elettroencefalogramma (EEG) e cistometria (CM).



**Figura 5.** Questionario per l'attribuzione di uno score ai disturbi minzionali diurni.

		1 Raramente	2 Spesso	3 Molto spesso	4 Ogni volta	5 Non disponibile
<b>NELL'ULTIMO MESE</b>						
<b>1</b> ♂♀	Hai bagnato o bagni ancora le mutandine durante il giorno?					
<b>2</b>	Quando mi bagno, le mutandine sono inzuppate.					
<b>3</b>	Mi dimentico di defecare ogni giorno.					
<b>4</b> ♂♀	Devo spingere per defecare.					
<b>5</b>	Vado in bagno solo 1 o 2 volte al giorno.					
<b>6</b> ♂♀	Posso trattenere la pipì incrociando le gambe, accovacciandomi o facendo la "danza della pipì".					
<b>7</b> ♂♀	Quando devo fare la pipì, non posso aspettare.					
<b>8</b>	Devo spingere per fare la pipì.					
<b>9</b>	Quando urino sento bruciare.					
<b>Per i genitori</b>						
<b>10</b>	Tuo figlio/a ha provato qualcuno degli eventi stressanti riportati di seguito?	NO (0)		SI (3)		
<b>TOTALE</b>						
Valore score predittivo per disturbi minzionali: Femmine: >6; Maschi: >9						
<b>♂♀ DOMANDE PREDITTIVE</b>						
<b>EVENTI STRESSANTI</b>						
-nascita fratellino/sorellina						
-cambiamento di casa						
-cambiamento di scuola						
-problemi scolastici						
-abuso (sessuale/fisico)						
-problemi familiari (es. divorzio/lutto)						
-eventi speciali (es. compleanno)						
-incidente/lesione						
-altro						

1. vescica normale durante il giorno con significativa instabilità notturna senza poliuria notturna (33%)
2. vescica normale con latente instabilità detrusoriale sia di giorno che di notte (10%)
3. bassa compliance vescicale e incoordinazione detruso-sfinteriale durante il giorno e spiccata instabilità detrusoriale notturna (15%)

4. vescica iperattiva diurna e notturna (20%)
5. vescica iperattiva diurna e notturna con incoordinazione detruso-sfinteriale diurna e abbondante residuo post-minzionale (22%).

Da sottolineare come tutti i fattori in grado di alterare la struttura della parete vescicale, come le infezioni o la carenza di glicosaminoglicani, possono favo-

rare la presenza di contrazioni non inibite<sup>28</sup>. L'importanza di profilare questo aspetto clinico con molto rigore è confermato da alcuni recenti lavori, che propongono di oggettivare e parametrare nel tempo questa funzione mediante computo informatizzato di uno score dei disturbi minzionali ottenuto validando una serie di parametri precodificati sull'attività vescica-

**Figura 6.** Diario minzionale (da ripetere per 3 giorni).

DATA \_\_\_\_\_

Orario minzione	Volume (ml)	Urgenza minzionale	Fuga di urina		Manovre forzate Autocontrollo Accovacciamento Saltelli su una gamba Altro	Liquidi introdotti (ml)
			Poche gocce	Minzione completa		

Volume notturno = peso panno mattino (- peso panno asciutto) + volume prima minzione mattutina

le<sup>29,30</sup> (figura 5). Il successo ottenuto in alcuni pazienti con l'associazione terapeutica desmopressina-anticolinergici, e l'osservazione di Oredsson che la capacità vescicale aumenta durante il trattamento con allarme, argomentano a favore del ruolo svolto dall'iperattività detrusoriale in questo ambito<sup>31</sup>. L'allarme, infatti, permetterebbe ai pazienti di riconoscere e inibire contrazioni detrusoriali instabili durante il sonno.

#### **Valutazione della massima capacità vescicale funzionale**

Da quanto esposto risulta pertanto indispensabile definire la massima capacità vescicale funzionale prima di iniziare la terapia, desumendola dal diario minzionale (figura 6). I dati ottenuti ci aiuteranno a classificare la capacità vescicale in rapporto a

quella attesa per l'età, secondo la formula:

$$(\text{età in anni} + 2) \times 32 \text{ ml} \pm \text{DS } 64 \text{ ml.}$$

Il delta tra valore rilevato e atteso rappresenta l'area funzionale da conquistare con una adeguata terapia così da garantire un "contenitore" volumetricamente adeguato alla produzione di urina notturna. L'ICCS raccomanda di responsabilizzare i pazienti nella sua compilazione, che dovrebbe solo essere supervisionata dagli adulti. In caso di perdite urinarie il dato può essere quantizzato mediante un "pad-test" di 12 ore. Il dato ottenuto potrà anche servire come confronto nella valutazione della responsività al trattamento. Oltre ai dati desunti dall'anamnesi minzionale diurna, particolare attenzione va anche posta a quella che si può definire "anam-

nesi minzionale notturna", che definisce il numero di episodi enuretici notturni e il momento della notte in cui tali episodi avvengono (prime ore del sonno, verso mattina, random). Va ribadito che i pazienti con più di un episodio per notte, anche senza sintomi di iperattività vescicale diurna, possono rientrare nel gruppo di pazienti descritti da Watanabe e Yeung con "sola" instabilità detrusoriale notturna.

#### **Ruolo della stipsi**

Recentemente alcuni Autori hanno anche sottolineato il legame tra stipsi e iperattività detrusoriale. Un intestino non adeguatamente svuotato comprimerebbe la vescica, e le frequenti e forzate contrazioni del piano perineale messe in atto per contrastare la perdita d'urina duran-

te le contrazioni instabili, potrebbero causare un ipertono del piano perineale, favorendo ulteriormente la stipsi.

### **Disturbi del risveglio**

L'opinione comune per cui i pazienti enuretici sono dormitori profondi ha avuto solo recentemente un sostegno scientifico. Wolfish ha infatti dimostrato che questi pazienti hanno maggiori difficoltà a risvegliarsi quando sottoposti ad uno stimolo sonoro<sup>32</sup>. I risultati di Ornitz<sup>33</sup> evidenziano segnali deboli di alterata elaborazione dei segnali sensitivi, mentre Hunsballe ha dimostrato un incremento di attività delle onde delta in questi soggetti<sup>34</sup>. Sicuramente l'evidenza clinica dimostra che il sonno gioca un ruolo chiave nell'enuresi. Sia la sovradistensione vescicale che la presenza di contrazioni instabili sono infatti stimoli in grado di svegliare una persona con sonno normale.

Un'altra recente osservazione della letteratura riguarda i pazienti con enuresi e apnee notturne. In questi pazienti la poliuria notturna è legata alla stimolazione, durante gli episodi di apnea, dei chemorecettori dell'arteria carotidea con conseguente natriuresi ed incremento della diuresi<sup>35,36</sup>. Anche per i bambini con iperattività e deficit dell'attenzione, il problema enuretico va trattato in maniera a sé stante, in quanto si inserisce in un quadro sindromico di maggior complessità<sup>37</sup>.

### **Diagnosi**

Considerato che il sonno profondo è un problema comune a tutti questi pazienti, la diagnosi differenziale deve focalizzarsi sulla distinzione tra enuresi monosintomatica e polisintomatica basata sulla identificazione dei fattori eziologici coinvolti, desunti dall'anamnesi, dall'esame obiettivo, dagli esami di laboratorio e strumentali.

### **Anamnesi**

Va sempre documentata l'eventuale familiarità per enuresi, disturbi minzionali e/o nicturia. Nell'anamnesi fisiologica va sempre ricercata l'eventuale prematurità e le tappe di sviluppo neuropsichico, l'acquisizione del controllo motorio e della deambulazione. Prematurità e patologie perinatali possono, infatti, dilazionare l'acquisizione del controllo notturno. Particolare attenzione va anche posta nell'indagare le età della prima richiesta del controllo minzionale diurno e le modalità attuate per il "toilet training". Una richiesta troppo precoce e un atteggiamento punitivo possono infatti indurre il bambino/a all'iperattivazione della muscolatura del piano pelvico e dello sfintere uretrale esterno nel tentativo di controllare forzatamente eventuali perdite di urina. L'alvo deve sempre essere indagato perché la presenza di stipsi può accentuare i sintomi minzionali diurni e l'enuresi. La presenza di urine maleodoranti, disuria o bruciore alla minzione deve sempre far sospettare una sottostante infezione urinaria<sup>38</sup>. Particolare attenzione deve essere dedicata all'anamnesi minzionale diurna che deve indagare l'eventuale presenza di aumentata frequenza minzionale, urgenza minzionale, incontinenza urinaria nelle sue variabili manifestazioni (da mutandine bagnate a perdita incontrollata di una minzione completa), manovre atte ad evitare la perdita di urina (accovacciamento, saltelli, gesto dell'inchino). La presenza di uno o più di questi se-

gni o sintomi è infatti suggestiva di una sottostante patologia disfunzionale vescicale<sup>39,40</sup>. Questo aspetto è particolarmente rilevante nell'inquadramento diagnostico perché nelle più recenti casistiche fino al 60% dei bambini enuretici risulta avere anche problemi minzionali diurni con un netto ridimensionamento delle enuresi classificate come monosintomatiche<sup>8</sup>. Tuttavia, questi sintomi ancora oggi restano spesso misconosciuti o vengono erroneamente considerati dai genitori come "normali" comportamenti infantili. Spesso, infatti, essi consultano il medico solo per la difficile gestione del problema enuresi e non per il corredo sintomatologico della stessa.

Come già ricordato, l'enuresi va inoltre classificata in primaria e secondaria e il fenomeno deve essere dettagliatamente quantizzato definendo il numero di notti bagnate/settimana o numero di notti bagnate/mese. Un altro dato da richiedere è se l'episodio notturno è singolo o avviene più volte per notte. Anche l'orario in cui avviene va definito specificando se è prima o dopo mezzanotte, random nelle ore notturne o verso il mattino.

### **Esami di laboratorio**

Gli strumenti a nostra disposizione sono:

- esame urine ed urinocoltura per escludere sottostanti infezioni
- rapporto tra volume di urine emesse durante il giorno (8.00-20.00) e durante la notte (20.00-8.00). Se il rapporto tra volume minimo urinario diurno e notturno è  $\leq 1$  siamo in presenza di una poliuria notturna
- valutazione rapporto  $Ca_u/Cr_u$  nelle urine emesse durante



giorno (8.00-20.00) e notte (20.00-8.00). Se il valore è  $>0,2$  sarà opportuna l'esecuzione di un test di Pack per escludere una ipercalciuria assorbitiva

- massima capacità vescicale funzionale desunta dal diario minzionale (3 giorni). La valutazione rispetto al valore atteso per l'età ci permetterà di valutare se siamo in presenza di una "piccola" vescica.

### Diagnostica strumentale

In caso di anamnesi minzionale diurna positiva è consigliabile l'esecuzione di una ecografia renale e vescicale con misurazione del massimo volume vescicale, dello spessore detrusoriale a vescica piena e vuota e dell'eventuale residuo minzionale. Nel caso di un valore superiore a 3 mm (vescica piena) e 5 mm (vescica vuota) il dato è suggestivo di una sottostante iperattività detrusoriale. Spetterà al medico curante la decisione di proseguire oltre nelle indagini diagnostiche più invasive, come la cistouretrografia minzionale e la cistomanometria. Solo in casi selezionati sarà opportuna la valutazione dell'AVP plasmatico alle ore 4.00 e la misurazione della frazione di escrezione di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Mg}^{++}$ .

### Trattamento

Non esiste un'età codificata per iniziare il trattamento perché la stessa dipende dal livello di maturazione raggiunto dal bambino/a, dal livello di tolleranza familiare verso il problema, dall'impatto del sintomo sul grado di autostima e sulle limitazioni alla vita di relazione. Generalmente i suggerimenti comportamentali possono iniziare prima dei 5 anni, mentre il trattamento può essere iniziato dopo

il 6° anno di età. In particolare, vanno sempre identificati alcuni fattori che possono interferire con i risultati terapeutici: motivazione presente nel bambino e nella famiglia, difficoltà del bambino/a a risvegliarsi in seguito a chiamata, presenza di stipsi, scarso grado di autostima, ridotta capacità vescicale, inversione nella produzione dei volumi di urina tra notte e giorno, impatto dell'enuresi sull'ambiente familiare. La risposta terapeutica viene attualmente classificata come positiva se alla fine del trattamento si assiste alla riduzione degli episodi enuretici in almeno il 90% delle notti, mentre viene definito come miglioramento o risposta parziale la riduzione di più del 50% degli episodi notturni registrati prima del trattamento. In alcuni casi l'enuresi può trasformarsi in nicturia<sup>12</sup>. Con un follow-up di almeno 6 mesi dalla sospensione della terapia, la guarigione o il miglioramento vengono classificati come duraturi.

### Terapia non farmacologica

Sebbene da più fonti si sia osannata una soluzione terapeutica rispetto ad altre, in realtà esistono pochi trials controllati in letteratura. In particolare il risveglio notturno ad orario non è confortato da studi controllati verso placebo. Promettenti sembrano invece i risultati sull'utilizzo del biofeedback vescicale, che porta ad una migliore capacità di inibire le contrazioni instabili del detrusore. Fortunatamente, i contributi più recenti sul tema dettano sempre più i metodi usati, permettendo un confronto tra gli stessi. Tutti sottolineano che il lavoro dell'uroterapista è complesso e comprende l'educazione alla corretta introduzione di liquidi

oltre all'apprendimento della capacità di riconoscere la sensazione vescicale.

### Educazione alla corretta introduzione dei liquidi

Spesso questi pazienti hanno un'introduzione di liquidi sbilanciata verso il pomeriggio-sera, abitudine che accentua il già esistente problema di una piccola vescica iperattiva che diventa così una vescica piccola e disabilitata. E' fondamentale ristabilire la corretta introduzione di liquidi durante il giorno prima di iniziare qualunque trattamento.

### Uso dell'allarme

In questi ultimi dieci anni è stato definito anche l'uso dell'allarme consigliato a bambini e famiglie collaboranti, con la possibilità di dormire nelle vicinanze del bambino/a, così da aiutarlo nella risposta al suono. I pazienti devono, inoltre, presentare 1 solo episodio enuretico per notte altrimenti non risultano candidati idonei sino a che, terapeutamente, non è avvenuto tale viraggio. Nel caso l'enuresi non si verifichi tutte le notti, alcuni Autori suggeriscono addirittura di forzare l'assunzione serale di liquidi per meglio favorire l'evento enuretico, intensificando l'effetto di richiamo<sup>41</sup>. Questo sistema non è ovviamente consigliato ai pazienti con rari episodi settimanali di enuresi, perché verrebbe meno l'efficacia terapeutica di rinforzo legata alla ripetitività dei risvegli.

### Dieta ipocalcica

La terapia va condotta con rigore solo dopo aver effettuato una diagnosi esaustiva del sintomo ed aver stabilito che il rapporto  $\text{Ca}_u^{++}/\text{Cr}_u$  è  $<0,2$ . In caso contrario si deve eseguire un test di Pack. Nel riscontro di iper-

calciuria assorbitiva ogni terapia dovrà essere preceduta da una dieta ipocalcica sino a normalizzazione del rapporto.

### **Terapia farmacologica dell'enuresi monosintomatica con un unico episodio a notte**

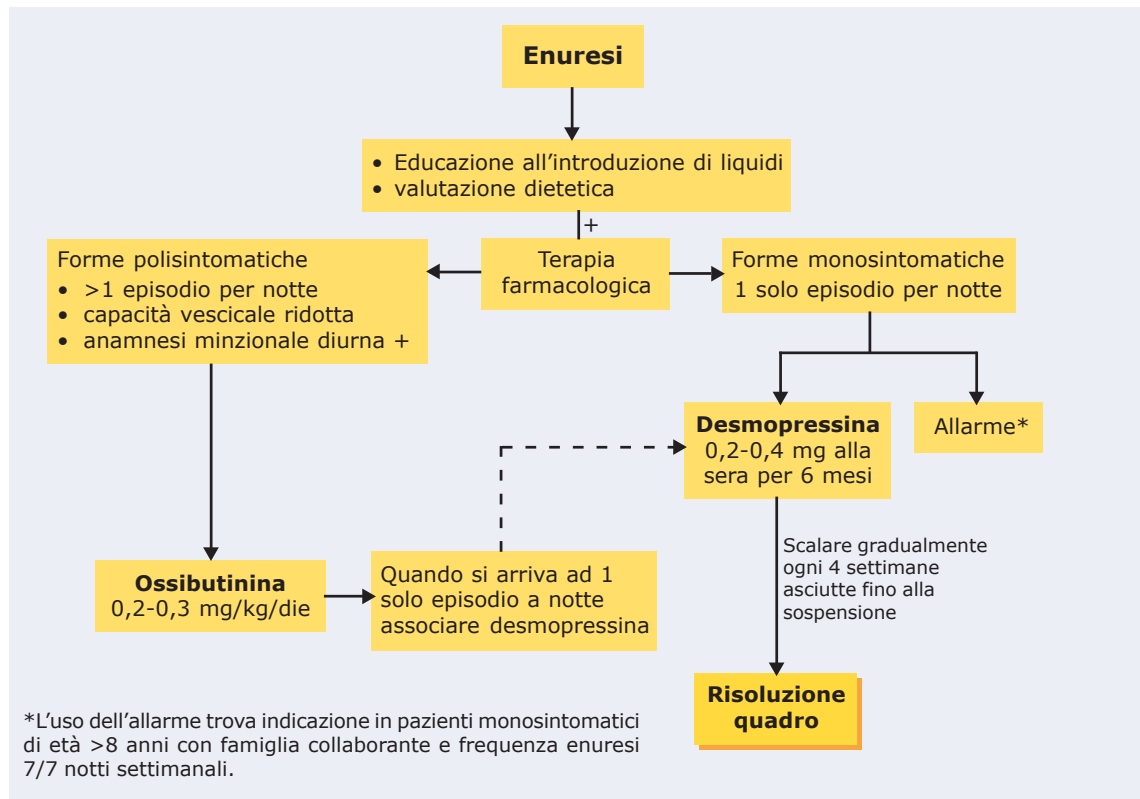
Nel caso di enuresi monosintomatica con un unico episodio notturno e capacità vescicale normale, la terapia elettiva è la desmopressina (1-deamino-8-D-arginina-vasopressina). Questa molecola, sintetizzata nel 1966, prevede la deaminazione della cisteina in posizione 1 con un incremento dell'attività anti-diuretica del farmaco e della sua durata di azione (10-12 ore), dovuta all'azione elettiva sui recettori V2 delle cellule dei dotti collettori. La sostituzione della L-arginina in posizione 8 con la D-arginina è responsabile della

ridotta azione della vasopressina sui recettori V1 delle fibre muscolari lisce. L'efficacia e la sicurezza della desmopressina nel trattamento dell'enuresi monosintomatica è stata ampiamente documentata negli ultimi 10 anni<sup>42</sup>. L'ottimizzazione del suo uso è basata su parametri come una normale capacità vescicale, un incremento del volume notturno di urina e sulla sua bassa osmolalità. Utilizzata in questi casi, che presuppongono come meccanismo patogenetico una insufficiente secrezione di AVP notturno, garantisce ottimi risultati. La desmopressina può essere somministrata sotto forma di spray nasale o in compresse. L'effetto anti-diuretico del farmaco inizia dopo 30 minuti dalla somministrazione e raggiunge il massimo effetto in un minimo di 2-3 ore fino ad un massimo di 10 ore. Dopo la

**Nelle forme monosintomatiche, con unico episodio notturno, la somministrazione di desmopressina permette la risoluzione del quadro clinico nella quasi totalità dei casi.**

somministrazione nasale, la desmopressina raggiunge la sua massima concentrazione in 40-70 minuti con biodisponibilità del 10%. La desmopressina orale presenta un massimo di concentrazione entro l'ora ed una biodisponibilità dell'1%. Il farmaco va somministrato prima di coricarsi e l'introito di liquidi deve essere sospeso 2 ore prima della somministrazione e per le 8 ore successive. Se correttamente somministrato, la tollerabilità del farmaco è ottima e gli unici rari effetti collaterali segna-

**Figura 7.** Gestione del paziente con enuresi notturna.



lati sono una modesta cefalea (2%), congestione nasale, rinite ed epistassi (1%) e dolore addominale (1%). Desmopressina non deve essere prescritta a bambini/e con polidipsia, ipertensione o malattie cardiache. Il farmaco va somministrato alla sera prima di coricarsi alla dose iniziale di 20  $\mu\text{g}$  o 0,2 mg<sup>43</sup> che può essere incrementata fino ad un massimo di 40  $\mu\text{g}$  o 0,4 mg. Il tempo necessario per stabilire se un paziente è responder ( $\downarrow$  50% n° notti bagnate rilevato prima di iniziare il trattamento) o no è di almeno 2 mesi. Esistono infatti pazienti detti "late responder" che dimostrano tardivamente la loro responsività. Secondo le più recenti indicazioni la terapia va protratta per almeno 6 mesi e scalata gradualmente ogni 4 settimane asciutte continuative<sup>44</sup>. In caso di recidiva durante il periodo di décalage (2 notti bagnate di seguito), la cura dovrà essere ripresa al dosaggio immediatamente precedente e protratto fino a raggiungere le 4 settimane asciutte continuative prima di riproporre una nuova riduzione.

### **Terapia farmacologica delle altre forme di enuresi**

I pazienti con capacità vescicale inferiore alla norma, più di un episodio per notte e con disturbi minzionali diurni, dovranno inizialmente intraprendere un rigoroso programma di biofeed-

back con personale specificatamente addestrato od assumere un parasimpaticolitico al fine di stabilizzare l'iperattività detrusoriale ed aumentare la capacità vescicale (figura 7). Lo stesso programma va proposto anche a quei pazienti che presentano più di un episodio notturno di enuresi in assenza di sintomi disfunzionali vescicali durante il giorno.

### **Parasimpaticolitici**

Il parasimpaticolitico consigliato è l'ossibutinina assunta alla dose di 0,2-0,3 mg/Kg die in due somministrazioni, al mattino ed alla sera<sup>45</sup>. Considerata l'emivita del farmaco, alcuni Autori consigliano di incrementare il dosaggio della somministrazione serale<sup>46</sup>. Tra gli effetti collaterali dell'ossibutinina, oltre alla xerostomia, xeroftalmia, stipsi e disuria, attenzione va posta alla comparsa di pavor o incubi notturni perché, in questi casi, è opportuno consultare un neuropsichiatria per evidenziare eventuali conflitti intrapsichici non risolti. Incoraggianti sono anche i risultati preliminari ottenuti con tolterodina (0,1-0,2 mg), farmaco tuttavia non ancora registrato in Italia per l'uso pediatrico. In particolare quest'ultimo farmaco presenterebbe una minore incidenza di effetti collaterali come secchezza orale, stipsi e ambliopia.

### **Desmopressina**

Una volta incrementata la capacità vescicale, stabilizzata la funzione vescicale diurna e trasformata l'enuresi in un unico episodio notturno, la terapia con parasimpaticolitici andrà integrata con desmopressina ai dosaggi riferiti in precedenza. Anche in questo caso la terapia combinata andrà protratta per 6 mesi e diminuita scalarmente.

### **Imipramina**

Nei casi in cui si documenti un aumento della frazione di escrezione di  $\text{Na}_u^+$  e  $\text{K}_u^+$ , sarà indicato somministrare, con molta attenzione, imipramina<sup>47</sup>. L'efficacia di questo farmaco è riconducibile ad una sua azione complessa: parasimpaticolitica centrale e periferica, inibitoria sul sonno REM, stimolante sull'incrementazione dell'AVP. Recentemente è stata dimostrata anche l'attivazione del riassorbimento di  $\text{Na}_u^+$  e  $\text{K}_u^+$  a livello dell'ansa di Henle. Il dosaggio varia da 0,5 a 2 mg/kg/die, non superando i 50 mg/die fino ai 12 anni e i 75 mg/die dopo questa età. Il farmaco va somministrato in singola dose circa 2 ore prima di coricarsi. Se il paziente risulta responder, la terapia va protratta per 3-6 mesi e gradualmente ridotta.

### **Enuresi in età adulta**

Un capitolo imbarazzante è quello riguardante il protrarsi dell'enuresi in età adulta, in quanto si tratta sempre di un colpevole assenteismo terapeutico della classe medica legato all'inveterata convinzione dell'autorisoluzione del sintomo. In realtà circa l'1% dei pazienti enuretici resta tale da adulto e l'impatto già grave del sintomo sulla vita di relazione in età pediatrica diventa drammatico in età adulta. I pochi contributi scientifici disponibili confermano la necessità di individualizzare la terapia e prostrarla per periodi molto più lunghi rispetto all'età pediatrica (18-24 mesi). In particolare l'approccio è solo farmacologico perché esiste una totale preclusione all'uso dell'allarme da parte dei pazienti adulti che vivono questa proposta come punitiva e stressante. Nelle donne adulte enuretiche vanno

---

**Nelle forme polisintomatiche è indicato il trattamento iniziale con parasimpaticolitico fino al viraggio alla forma monosintomatica, per proseguire associando desmopressina.**

---

segnalati due momenti critici che sono il periodo ovulatorio e pre-mestruale. Spesso risulta utile supportare terapeuticamente questi periodi per 1-2 anni a seconda dei casi.

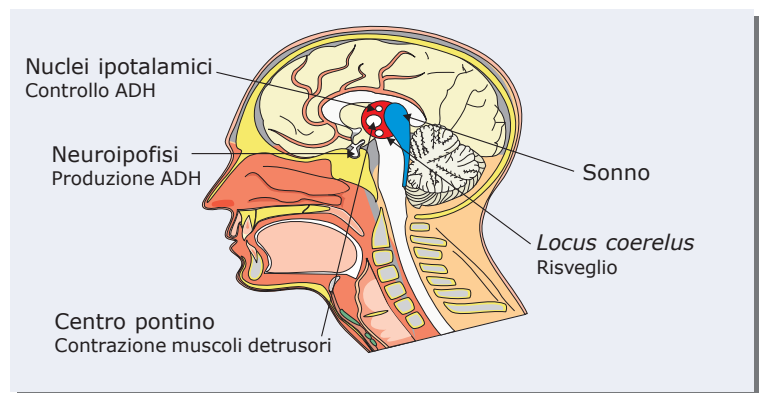
## Conclusioni

I contributi della ricerca negli ultimi dieci anni hanno evidenziato che l'enuresi è un fenomeno complesso, il cui trattamento prevede una diagnosi differenziale tra forme monosintomatiche e sintomatiche con rigorosa esclusione delle forme associate ad ipercalciuria assorbitiva, da trattare preliminarmente. Viene riconfermato l'uso della desmopressina nelle forme monosintomatiche. Nelle forme associate a disfunzioni vescicali diurne e con più di un episodio per notte il primo trattamento è rivolto all'iperattività. In seguito il trattamento va integrato con desmopressina con dosi e modalità analoghe alle forme monosintomatiche. Il trattamento va protratto per 6 mesi e interrotto gradatamente così da personalizzare il *décalage*. L'allarme va riservato ai pazienti e alle famiglie molto collaboranti, in cui l'episodio enuretico si verifichi una sola volta per notte e con regolarità per >3 notti/settimana.

## Bibliografia

1. Hägglöf B, Andrén O, Bergström E, et al. Self-esteem before and after treatment in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997; 183:79-82.
2. Eiberg H, Berendt I, Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR 1) to chromosome 13q. *Nature Genetics* 1995; 10:354-356.
3. Arnell H, Hjalmas K, Jagervall M, et al. The genetics of primary

**Figura 8.** Correlazione anatomo-topografica dei centri coinvolti nell'enuresi.



Nella grande eterogenicità del sintomo esiste tuttavia un elemento unificante in grado di legare tra loro i diversi aspetti trattati. Si tratta di un'area anatomica cerebrale identificata nel *locus coeruleus*<sup>48</sup> che gioca un ruolo determinante nei meccanismi di risveglio e dell'attenzione scatenati sia da stimoli interni che esterni come, ad esempio, la distensione vescicale o le contrazioni instabili del detrusore (figura 8). E' possibile, pertanto, che uno scarso controllo del riflesso minzionale, come avviene nei pazienti enuretici e con instabilità, sia correlato a quest'area del cervello. E' stato inoltre dimostrato un legame tra *locus coeruleus* e omeostasi dell'acqua attraverso alcune connessioni dirette e indirette tra i neuro-

ni di quest'area e le cellule ipotalamiche deputate alla produzione della vasopressina così come esiste una reciproca innervazione vasopressinergica del *locus coeruleus* e dell'ipotalamo. Secondo questa recente ipotesi, un disturbo del *locus coeruleus* può risultare in enuresi da poliuria notturna, iperattività detrusoriale, diminuita capacità di risveglio o in una combinazione di questi elementi. In particolare, l'elemento neurofisiologico che stigmatizza il paziente enuretico, indipendentemente dalla causa della sua enuresi, è l'iperattività del sistema parasimpatico o, di converso, un'inibizione del sistema simpatico. Tutto il razionale terapeutico è oggi finalizzato ad una riconversione di tale aspetto funzionale. **TiM**

- nocturnal enuresis; inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Genet* 1997; 34:360-365.
4. Eiberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. *Eur Urology* 1998; 33 (Suppl 3):34-36.
5. Devlin JB. Prevalence and risk factors for childhood nocturnal enuresis. *Ir Med J* 1992; 84:118-120.

6. Verhulst FC, Van Der Lee JH, Akkerhuis GW, et al. The prevalence of nocturnal enuresis: do DSM criteria need to be changed? A brief research report. *J Child Psychol Psychiatry* 1985; 26:989-993.
7. Byrd RS, Witzman M, Lanphear NE, et al. Bedwetting in US children: epidemiology and related behaviour problems. *Pediatrics* 1996; 98 (3 Pt 1):414-419.
8. Chiozza ML, Bernardinelli L, Caione P, et al. An Italian epidemiological multicentre study of

- nocturnal enuresis. *Br J Urol* 1988; 81:86-98.
9. **Swithinbank LV, Carr JC, Abrams PH.** Longitudinal study of urinary symptoms in children. *Scan J Urol Nephrol Suppl* 1994; 163:67-73.
  10. **Hirasing RA, van Leerdrum FJ, Bolk-Bennink LB, et al.** Bedwetting and behaviour and/or emotional problems. *Acta Paediatr* 1997; 86:1131-1134.
  11. **Feehan M, McGee R, Stanton W, et al.** A 6 years follow-up of childhood enuresis: prevalence in adolescence and consequences for mental health. *J Pediatr Child Health* 1990; 26:75-79.
  12. **Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, et al.** Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *International Children's Continence Society. Br J Urol* 1998; 81 (Suppl 3):1-16.
  13. **Vurgun N, Yiditodlu MR, Ypcan A, et al.** Hypernatruria and kaliuresis in enuretic children and the diurnal variation. *J Urol* 1998; 159:1333-1337.
  14. **Pace G, Aceto G, Cormio L, et al.** Nocturnal enuresis can be caused by absorptive hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:111-114.
  15. **Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC.** Diurnal antidiuretic hormone levels in enuretics. *J Urol* 1985; 134:1029-1031.
  16. **Rittig S, Norgaard JP, Djurhuus JC, et al.** Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol* 1989; 256 (4 Pt 2):F664-F667.
  17. **Ritting S, Schmidt F, Djurhuus JC, et al.** Long-term home studies of water balance in patients with nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31 (Suppl 183):25-26.
  18. **Valenti G, Laera A, Pace G, et al.** Urinary Aquaporin 2 and calciuria correlate with the severity of enuresis in children. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:1873-1881.
  19. **Chiozza ML.** Multi-national meeting on pelvic floor disorders, 13-15 June 2002, Villa Erba - Cernobbio.
  20. **Kuznetsova AA, Shakhamatova EI, Prutskova NP, et al.** Possible role of prostaglandins in pathogenesis of nocturnal enuresis in children. *Scan J Urol Nephrol* 2000; 34:27-31.
  21. **Bloom DA, Park JM, Koo HP.** Comments on pediatric elimination dysfunctions: the Whorf hypothesis, the elimination interview, the guarding reflex and nocturnal enuresis. *Eur Urol* 1998; 33 (Suppl 3):20-24.
  22. **Watanabe H.** Nocturnal enuresis. *Eur Urol* 1998; 33:2-11.
  23. **Imada N, Watanabe H, Takeuchi Y, et al.** Classification based on overnight simultaneous monitoring by electroencephalography and cystometry. *Eur Urol* 1998; 33 (Suppl 3):45-48.
  24. **Watanabe H, Azuma Y.** A proposal for a classification system of enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry. *Sleep* 1989; 12:257-264.
  25. **Rushton HG, Belman AB, Zantoz MR, et al.** The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996; 156 (2 Pt 2):651-655.
  26. **Mayo ME, Burns MW.** Urodynamic studies in children who wet. *Br J Urol* 1990; 65:641-645.
  27. **Yeung CK, Chiu HN, Sit FK.** Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999; 162 (3 Pt 2):1049-1055.
  28. **Ferrara P, Rigante D, Lambert-Gardini S, et al.** Urinary excretion of glycosaminoglycans in patients with isolated nocturnal enuresis or combined with diurnal incontinence. *BJU Int* 2000; 86:824-825.
  29. **Farhat W, Bagli DJ, Capolicchio G, et al.** The dysfunctional voiding system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol* 2000 Sep; 164 (3 Pt 2):1011-1015.
  30. **Watanabe H, Kawachi A.** Is small bladder capacity a cause of enuresis? *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 173:37-41.
  31. **Oredsson AF, Jorgensen TM.** Changes in nocturnal bladder capacity during treatment with ball and pad for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1998; 160:166-169.
  32. **Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA.** Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr* 1997; 86:381-384.
  33. **Ornitz EM, Russel AT, Hanna GL, et al.** Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1455-1466.
  34. **Hunsballe J.** Sleep studies based on electroencephalogram energy analysis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999; 202:28-30.
  35. **Ledderhos C, Quies W, Schuster R, et al.** Renal hemodynamics and excretory function of healthy young men during stimulation of their peripheral arterial chemoreceptors by almitrine bismesylate. *Biomed Biochim Acta* 1987; 46:1035-1042.
  36. **Rodenstein DO, D'Odemont JP, Pieters T, et al.** Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1367-1371.
  37. **Robson WL, Jackson HP, Blackhurst D, et al.** Enuresis in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *South Med J* 1997; 90:503-505.
  38. **Belman AB.** Urinary tract infections, wetting and constipation. *Pediatrics* 1998; 102 (1 Pt 1):158.
  39. **Rushton HG.** Wetting and functional voiding disorders. *Urol Clin North Am* 1995; 22:75-93.
  40. **Wan J, Greenfield S.** Enuresis and common voiding abnormalities. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1117-1131.
  41. **Morgan RT.** Relapse and therapeutic response in the conditioning treatment of enuresis: a review of recent findings on intermittent reinforcement, overlearning and stimulus intensity. *Behav Res Ther* 1978; 16:273-279.
  42. **Klauber GT.** Clinical efficacy and safety of desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. *J Pediatr* 1989; 114:719-722.

43. **Chiozza ML, Del Gado R, Di Toro R, et al.** Italian multicentre open trial on DDAVP spray in nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:42-48.
44. **Riccabona M, Oswald J, Glaninger P.** Long term use and tapered dose reduction of intranasal desmopressin in the treatment of enuretic children. *Br J Urol* 1998; 81 (Suppl 3):24-25.
45. **Caione P, Arena F, Biraghi M, et al.** Nocturnal enuresis and daytime wetting: a multicentric trials with oxybutynin and desmopressin. *Eur Urol* 1997; 31:459-463.
46. **Kosar A, Arikian N, Dincel C.** Effectiveness of oxybutynin hydrochloride in the treatment of enuresis nocturna: a clinical and urodynamic study. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:115-118.
47. **Glazener CM, Evans JH.** Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD002117.
48. **Svensson TH.** Peripheral, autonomic regulation of locus coeruleus noradrenergic neurons in the brain: putative implications for psychiatry and psychopharmacology. *Psychopharmacology* 1987; 92:1-7.