

야뇨증의 병태생리: 뇌, 수면장애 그리고 정신적 효과

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실
박 관 진

Kwanjin Park, M.D., Ph.D.

Department of Urology, Seoul National University, Seoul, Korea

Corresponding Author: Kwanjin Park
Department of Urology, Seoul National University, Seoul, Korea
Tel: 02-2072-0695, Fax: 02-742-4665
E-mail: urodori9@snu.ac.kr

2011년 대한소아배뇨장애야뇨증학회 강의내용

Received: 13 April 2012
Revised: 20 April 2012
Accepted: 22 April 2012

Pathogenesis of Enuresis: Brain, Sleep Dysfunction and Psychological Effects

The relationship between central nervous system (CNS) and enuresis has not been sufficiently elucidated despite the presence of several circumstantial evidences. Contrary to common belief, polysomnographic sleep analysis revealed that the disturbance of arousal rather than deep sleep was responsible for enuresis. Subsequent studies confirmed depressed sympathetic tone and retarded brainstem reflex indicating abnormal arousal threshold in enuretics. In accordance with the bladder-brain dialogue, chronic stimulation of bladder may modify the brainstem function elevating arousal threshold. Epidemiological studies have suggested the association between enuresis and various psychosomatic disorders like attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), which has shown the abnormal brainstem reflex similar to enuresis. Taken together, CNS is assumed to play a crucial role in the pathogenesis of enuresis. Psychological assessment is vital to understand the psychodynamic effect of enuresis. Studies have shown that the prevalence of psychological problems was higher in enuretic children and externalization of the symptoms was usually found. Several explanations have been brought up regarding the development of enuresis and psychological problems. Enuresis may cause psychological problems and vice versa. Otherwise, both may be associated with other variables, such as socioeconomic status (SES).

Key Words: Central nervous system, Enuresis, Sleep

서론

야뇨증의 병태생리를 거론할 때, 야뇨증과 연관된 중추신경계의 직접적인 작용기전과 역할에 대해서는 아직 충분히 밝혀져 있지 않다. 그러나 1) 성숙에 따른 야뇨증의 자연소실 2) 외상 후 스트레스장애(이를 테면 전쟁, 대홍수) 이후에 야뇨증의 빈도가 증가했다는 보고가 있으며 3) 야뇨증의 주요 원인 중 하나인 방광용적감소나 야간다뇨(nocturnal polyuria)가 성숙

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

한 어른에서는 야뇨증 대신에 야간뇨 (nocturia)로 나타난다는 것 4) 야뇨증이 있는 아이들의 상당수가 주의력결핍과잉행동장애(ADHD: (attention deficit hyperactivity disorder)나 우울증(depression) 등의 정신행동학적 병태 (psychobehavioral disorder)를 보인다는 점 5) 단순한 행동치료법인 야뇨경보기가 야뇨증에 효과적인 치료법이라는 점 등의 몇 가지 정황증거들을 고려해보면, 야뇨증의 병태생리에 중추신경계의 역할이 중요하다는 것을 잘 알 수 있다. 중추신경계의 문제가 야뇨증을 유발하는 기전에 관하여는 앞에서 쓴 것과 같이 전반적인 병태생리는 아직 잘 알려져 있지 않지만, 중추신경계의 여러 기능 중 특히 각성 (arousal)이 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. 또한 ADHD, 우울증 등의 정신행동학적 질환들이 야뇨증과 흔히 연관된다는 보고들로 미루어 볼 때 이들 질환이 직간접적으로 병태생리에 관여할 가능성이 높을 것이다. 따라서 각성과 정신행동학적 질환과의 연관성은 중추신경계와 야뇨증의 관계를 이해하기 위한 기본적인 단서로 연구되어왔다. 이 글은 중추신경계의 문제와 야뇨증과의 연관성을 이해하기 위해 현재까지 보고된 결과들을 각성과 정신행동학적 병태의 관점에서 정리하여 보았다.

야뇨증과 수면장애

1. 수면생리의 성숙

인간의 수면이 하루 주기리듬(circadian rhythm)에 따라 여러 단계로 구성되어 있으며, 그에 따라 다른 각성 상태를 지니고 있다는 것은 잘 알려진 사실이다. 이 같은 단계를 구성하는데 다양한 신경전달물질이 중요한 역할을 하며 신경펩타이드와 프로스타글란딘은 수면을 유발하고 노르아드레날린, 세로토닌, 아세틸콜린, 히스타민 등의 물질들은 각성을 유발하는 것으로 알려져 있다.

이 같은 수면주기는 신생아, 영아 그리고 성인에서 관찰되는 양상이 다른데 신생아에서는 하루 주기리듬이 없거나 짧으며 영아는 50-60분 내외에 분명한 수면-각성주기가 있으나, 성인에 비해 짧으며 수면주기초기에는 각성이 잘 일어나지 않는다. 성숙에 따라 성인이 되면 이 같은 수면주기가 길어지며 2시간까지도 연장되므로, 성인이 되면 일반적으로 밤사이에 2-4개의 수면-각성주기를 보이게 된다 [1].

수면구조도 연령에 따른 차이를 보여서 영아의 경우 급속안구운동(rapid eye movement)과 비급속안구운동

(non-rapid eye movement)이 비슷한 분포를 보이며 성인의 경우 비급속안구운동이 80%를 차지한다[1]. 즉 성숙에 따라 수면주기가 길어지고 비급속안구운동이 증가하면서 성인이 되면 하루 수면의 약 2/3는 비급속안구운동단계로 약 1/3은 급속안구운동 단계로 수면주기가 증가한다.

2. 수면장애가 야뇨증을 유발하는가?

일반적으로 많은 보호자들이 야뇨증이 있는 어린이들을 깨우기 어렵다고 토로한다. 이는 실험적으로도 입증된 바 있는데 Wolfish 등[2]은 야뇨증이 있는 환자군과 대조군에 3일간 수면다원검사(polysomnogram)를 시행하면서 수면 중 120 dB의 소음을 주어 각성이 되는 정도와 야뇨의 상관 관계를 조사하였다. 그 결과 깨워지는 정도와 야뇨증의 빈도는 반비례하는 양상을 보여 수면장애가 야뇨증과 연관이 있다는 결론을 보고하였다. 그러나 수면의 깊이를 실제로 측정하는 방법인 수면다원검사의 결과를 보면, 야뇨증의 발생이 수면의 단계와 직접적인 관련이 없는 것으로 나타나 깊은 단계의 수면인 3-4단계의 수면이 많은 것에 의해서 발생하는 것은 아닌 것으로 보인다[3]. 실제로 야뇨증 환자에서 뇌파검사(electroencephalogram: EEG)를 하였을 때, 일부 연구에서 깊은 수면의 증거가 보이기도 하였으나 어떤 연구에서는 오히려 얇은 수면의 뇌파가 확인되기도 하여서 깊은 수면이 야뇨증에 관여한다는 주장은 아직은 근거가 떨어지는 것으로 여겨진다[4, 5].

그렇다면 야뇨증환자를 깨우기 어려웠다는 부모들의 주장은 어떻게 해석할 수 있을까? 이에 대한 가설로 제시되는 것이 수면의 단계는 알더라도 각성이 잘 일어나지 않는다는 주장이다. 이를 뒷받침하는 연구가 Yeung 등[6]의 연구 결과이다. 그들은 일차성 야뇨증이 있는 환자와 그렇지 않은 경우의 환자들에게 수면다원검사를 시행하여, 두 군간에 수면단계의 구성의 차이를 조사하였다. 기존의 인식과 달리 얇은 수면의 비중이 야뇨증 환자군에서 더 높고 깊은 수면의 비중은 정상대조군에 더 높았으며 각성의 정도를 나타내는 피질각성지수(cortical arousal index)도 야뇨증 환자군이 더 높게 나타났다.

따라서 야뇨증환자의 수면은 예상과 달리 얇으며 그대신 각성이 잘 일어나지 않아 잘 깨지 못하는 임상적인 양상을 보이는 것으로 추정된다.

야뇨증과 중추신경계의 기능변화

1. 어느 신경부위의 문제인가?

앞에서 쓴 것과 같이 야뇨증 소아 환자에서 각성장애가 관찰된다면, 뇌의 어느 부위의 문제이며 이 같은 부위의 문제가 가역성이 없는 구조적인 문제인지 아니면 변화하는 기능적인 문제인지 확인해야 할 것이다.

일반적으로 각성을 담당하는 신경해부학적 단위는 뇌간 부위에 위치하는 망상활성계(reticular activation system, RAS)과 교감신경활동이다. 이중 각성을 담당하는 교감신경의 중추인 청색반점(locus coeruleus, LC)은 뇌교배뇨중추(pontine micturition center)와 인접하여 있다. 이 같은 점에서 각성장애가 배뇨기능의 저하를 유발할 수 있는 것으로 생각되며 실제로 이를 시사하는 몇 가지의 증거가 있다.

자율신경계를 구성하는 교감신경계와 부교감신경계의 조화는 신체의 항상성을 유지하는 중요한 기전이다. 각성이 잘 되지 않는 것은 교감신경계의 이상으로 생각되므로 중추신경계내의 부교감신경계가 지나치게 활성화될 것으로 예상된다. 이 같은 주장을 뒷받침하듯 Fuziwara 등[7]은 야뇨증이 있는 소아와 정상소아 그리고 야뇨증이 있다가 치료된 소아에서 24시간 Holter electrocardiograms를 시행하고 수면과

각성 당시에 심박수의 변이를 조사한 결과 부교감신경의 활성도를 반영하는 고주파 심박수변이(high frequency heart rate variability, HRV)가 야뇨증 소아에서 정상 소아에 비해 높았으며 야뇨증이 치료된 소아에서는 정상 소아의 정도로 HRV가 감소하는 정도를 보여 부교감신경의 기능과다가 야뇨증 환자에서 관찰됨을 보고하였다.

이 같은 기능적 신경장애가 존재하는 것을 보면 LC주위에 있는 뇌간의 신경핵도 이상을 보일 가능성이 있는데, 현재까지 확인된 대표적인 뇌간신경핵은 nucleus reticularis pontis caudalis이다. 이는 안검과 안구주위의 근육을 조절하는 신경핵으로 이와 연관된 반사는 흔히 놀람반사(startle reflex)로 알려져 있다. 지금까지 밝혀진 반사의 이상은 선행자극억제(prepulse inhibition)인데 이는 놀람반사를 유발하는 자극을 주기 전 120 ms에 전자극(prepulse)를 주면 그로 인해 놀람반사의 반응이 느려지는 것을 의미하며 야뇨증환자에서 prepulse inhibition을 조사한 바에 의하면 이 같은 억제제가 더 심하게 나타난다[8, 9]. 흥미롭게도 야뇨증환자의 배뇨장애의 발생에 기여할 것으로 생각되는 뇌교배뇨중추와 nucleus reticularis pontis caudalis는 상당히 밀접히 존재하며 공통적으로 pedunculo pontine tegmental nucleus에 의한 조절을 받는 것으로 알려져 있다(Fig. 1). 또한 brainstem evoked potential을 이용한 연구에서도 야뇨증환자에서 정상인에 비해 pontine micturition center 부위에 신경전달이

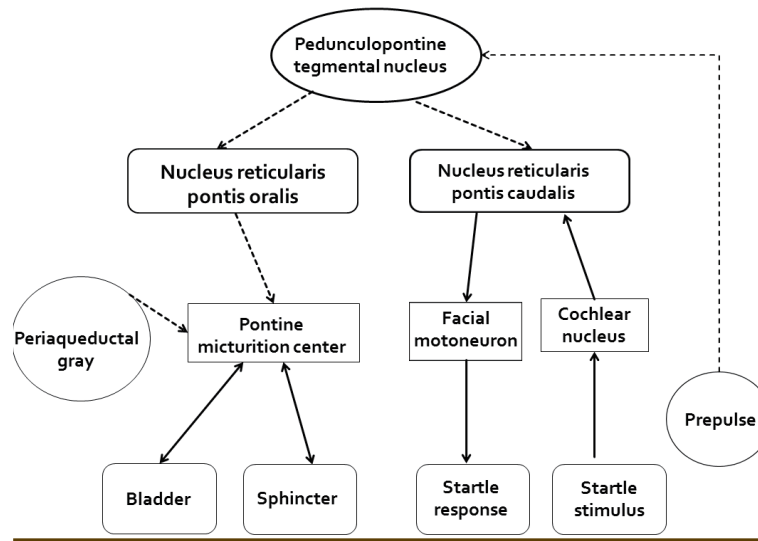


Fig. 1. Schematic representation of brain stem pathways involved in the mediation of micturition and prepulse inhibition of startle. The left side of the figure indicates pathways involved in the control of micturition; the right side indicates the transmission of the inhibitory influence of prepulses (PPI) from the pedunculopontine nucleus to the direct startle pathway. Solid line and dotted line denote facilitatory and inhibitory action, respectively. The bidirectional arrow indicates a regulatory loop.

늦어지는 것으로 나타나 이 부위에 신경기능의 장애를 보인다는 주장을 뒷받침하고 있다[9].

한편 각성의 문제를 유도하는 신경장애가 말초기관인 방광용적의 감소로 인해서도 발생할 수 있다는 흥미로운 연구결과도 있는데 Xiang 등[10]은 수술적으로 방광용적을 줄여서 방광에서의 구심성자극을 증가시킨 경우 만성적으로 증가된 자극으로 인해 ventrolateral periaqueductal gray (VLPG)의 활성이 비정상적으로 감소된 것을 보고한 바 있다. 이 같은 결과는 기존에 알려진 중추신경계에 의한 방광 조절과 함께 방광상황의 변화가 상위 조절기관인 중추신경계의 기능변화를 유발할 수 있는 것으로 해석될 수 있음을 보여주는 결과이어서 흥미롭다.

2. 야뇨증과 attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)와의 관계

이 같이 야뇨증환자들이 각성에 이상을 보이며 뇌간부위의 장애를 보이는 사실은 이 부위의 이상으로 기인하는 다른 신경질환도 야뇨증과 연관되었을 가능성을 시사한다. 대표적인 질환이 ADHD로 각성에 중요한 역할을 하는 RAS와 LC의 기능 이상이 잘 알려져 있으며 야뇨증과 흔히 연관되는 것으로 알려져 있다. ADHD는 야뇨증과 같은 뇌간의 기능 이상인 선행자극억제의 약화가 관찰되며 역학적으로도 지역사회에서 야뇨증이 없는 정상적인 어린이의 경우에는 ADHD의 유병율은 3-5%에 불과하나 야뇨증으로 일차진료의사를 찾는 어린이의 10%에서 ADHD가 존재하며 삼차진료기관을 찾는 야뇨증환자의 28%가 ADHD가 있다는 보고는 ADHD가 야뇨증환자에서 흔히 관찰되며 치료가 잘 안 되는 야뇨증과 동반이 잘된다는 것을 보여주고 있다[8, 11]. ADHD환자의 야뇨증은 흔히 연령이 높고, 비단일증상성 야뇨증이며 행동치료나 약물 등의 치료에 대한 순응도가 낮으므로 치료효과가 낮은 것으로 생각된다.

3. 신경병변의 변화: 장기추적의 결과

전술한 바와 같이 야뇨증환자에서 각성, 부교감신경 기능과다, 뇌간의 장애 등이 관찰되는데 이 같은 변화가 환자의 성숙에 따라 변화하는 지에 관해 몇몇 연구가 장기추적 결과를 제시한 바 있다.

Baeyens 등[12]은 2년간의 관찰결과 선행자극억제의 호전이 ADHD또는 야뇨증의 호전과 일치하지 않는 것을 보고하였다. 또한 야뇨증과 ADHD를 같이 지닌 환자에 대한 4년 관찰의 결과도 야뇨증의 호전과 ADHD의 호전이 일치

되지 않는 결과를 보였다[13].

이상의 결과를 종합하면 야뇨증에서 수면장애의 원인은 각성장애이며 이의 중추는 뇌간으로 추정되고 야뇨증을 유발하는 것으로 생각되는 뇌간부의 배뇨중추와 인접한 부위의 기능장애가 야뇨증환자에서 관찰되므로 야뇨증을 일으키는 원인 중에서 중추신경계의 이상이 중요한 역할을 하는 것으로 결론지을 수 있다. 또한 이들 뇌간부의 기능장애 및 야뇨증은 성숙에 따라 변화하므로 고착된 뇌기능 병변이 아닌 기능적인 뇌기능장애임을 알 수 있다. 그러나 종적 연구에서 이들 뇌간장애의 시간에 따른 변화가 야뇨증의 증상 변화와 일치하지는 않으므로 이들 뇌간장애의 중추가 직접적으로 야뇨증을 유발하는 원인은 아닌 것으로 여겨진다.

야뇨증과 정신적인 문제

1. 인과관계

흔히 야뇨증을 치료할 때, 야뇨증으로 인한 신체적인 문제는 거의 없지만 상당한 심리적 후유증을 야기할 수 있어서 치료한다고 한다. 이 같은 주장대로 야뇨증과 정신적인 문제는 상당히 연관되어 보인다. 그렇다면 어떤 문제가 먼저 시작된 원인인지에 관한 의문이 든다. 야뇨증이 정신적인 문제를 유발하는가? 아니면 정신적인 문제에 의하여 야뇨증이 발생하는가? 아직 이에 대한 충분한 자료는 없지만 지금까지 알려진 자료들로 보면 다음과 같은 가설을 세울 수 있다.

정신적 문제가 야뇨증을 유발한다는 주장: 대홍수 이후 이전에는 없던 야뇨증이 34%에서 발견되었다는 관찰의 결과대로 심한 정신적인 충격은 야뇨증을 유발할 수 있는 것으로 생각한다[14]. 특히 알려진 바와 같이 이차성 야뇨증환자의 75%에서 정신적인 문제가 발견된다는 사실을 감안하면 야뇨증의 발병에 있어 정신적인 문제가 중요한 역할을 한다는 것은 분명해 보인다. 정서적인 불안정성은 중추신경계의 각성을 흐트러뜨리고 뇌간배뇨중추를 자극하여 과민성방광을 유도하는 것으로 추정된다.

야뇨증이 정신적인 문제를 야기한다는 주장: 야뇨증이 있는 환자의 경우 흔히 야뇨증으로 인한 수치심이나 스트레스를 보이며 이에 대한 효과적인 치료 후에 이 같은 증상은 사라지는 경우가 많다[15].

야뇨증과 정신적인 문제가 제 3의 인자와 연관되어 있다는 주장: 야뇨증환자들이 정상 어린이와 비교할 때 흔히

불안과 우울, 활동과다, 충동성 등의 정신적인 문제가 있는 것처럼 보이거나 통계적으로 socioeconomic status (SES) 등의 인자를 보정하면 둘 간의 상관관계가 사라진다는 주장으로 야뇨증과 정신적인 문제간에 제 3의 인자도 개입될 가능성이 있다는 점을 시사한다[16].

이 같은 주장들을 종합하면 야뇨증과 정신적인 문제간에 다양한 상호작용이 있음을 알 수 있으며 이 같은 이해의 폭이 증진되어야 야뇨증의 진단과 치료에 더 도움이 될 거라는 사실은 자명하다.

2. 검사방법

객관적인 평가를 위해 주로 설문지를 활용하는데 Gontard 등[16]은 가능한 여러 설문지를 사용하여 종합적인 평가를 시행할 것을 권하고 있다. 사전검사로써 가장 많이 활용되는 설문은 short screening instrument for psychological problems in enuresis (SSIPPE)이다. 이 설문에는 2개의 영역으로 측정하는데 감정적인 면(내부증상: internalized symptom)과 행동적인 면(외부증상: externalized symptom)의 두 개의 영역을 주로 측정한다. 만일 이 검사에서 양성으로 확인되면 Child Behavior Check List (CBCL) or Disruptive Behavior Disorder Rating Scale (DBDRS)를 통해 정신적인 영향에 대한 전반적이고 상세한 평가를 시행한다.

3. 야뇨증환자들의 정신적 문제

야뇨증환자들에서 관찰되는 정신적인 문제점에 대한 연구가 일부에서 이루어진 바 있는데 설문에서 나타나는 정신적 문제점을 보이는 빈도는 20-40%로 정상 아동의 2-4 배에 달하며 비단일증상성 야뇨증에서 단일증상성 야뇨증보다 높은 점수를 보여서 정신적인 문제의 발현이 높았으며 내부증상인 우울증, 불안 등의 발현빈도보다 외부증상인 행동과다, 주의력결핍, 충동성 등의 문제점이 더욱 뚜렷이 나타났다[17].

현재까지 알려진 바로는 야뇨증환자에서 정상인보다 내부증상(감정조절장애)이 더 잘 나타난다는 증거는 없으나, 외부증상(행동조절장애)이 잘 나타난다는 것은 분명한 듯 하며 같은 설문을 배뇨지연증이나 주간요실금을 보이는 환자에서 시행하였을 때도 정상인보다 높게 나타나는 것을 보면 소변문제와 정신적 문제의 연관성은 분명해 보인다[17].

4. 야뇨증환자의 부모

야뇨증은 부모에게도 정신적인 부담을 줄 수 있는데, De Bruyne 등[18]의 연구에 의하면 부모가 느끼는 스트레스 (parental stress index)는 증가되어 있으며 어머니가 아버지에게 비해 자식의 증상이 심하다고 생각하며 외부 증상이 나타날수록 부모의 스트레스가 증가하는 것으로 나타났다.

아직 충분한 자료가 수집되어 있지는 않으나 야뇨증은 정신적인 문제점을 흔히 동반하며 서로 간의 인과관계가 되기도 하는 복잡한 상호작용을 하는 것으로 추정된다. 연구된 바로는 주로 외부증상으로 잘 나타나며 이 같은 경우 부모에게 의미있는 스트레스가 되기도 하므로 야뇨증환자들에 치료에 있어 정신적인 면에 대한 고려가 필요하다.

요약과 결론

야뇨증의 발생에 중요한 역할을 하는 수면장애는 주로 각성장애이며, 각성과 관련된 뇌간을 포함한 중추신경계의 기능이상이 야뇨증 환자에서 흔히 관찰된다. 야뇨증은 정신적인 문제와 밀접하게 연관되어 있으며 이에 대한 이해의 증가는 야뇨증의 적절한 치료를 위해 앞으로 더욱 중요해질 것으로 예상된다.

References

- 1) Wolfish NM. Sleep/Arousal and enuresis subtypes. J Urol 2001;166:2444-7.
- 2) Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA. Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. Acta Paediatr 1997;86:381-4.
- 3) Nevés T, Stenberg A, Läckgren G, Tuverno T, Hetta J. Sleep of children with enuresis: a polysomnographic study. Pediatrics 1999;103:1193-7.
- 4) Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. Scand J Urol Nephrol 2000;34:294-302.
- 5) Gillin JC, Rapoport JL, Mikkelsen EJ, Langer D, Vanskiver C, Mendelson W. EEG sleep patterns in enuresis: a further analysis and comparison with normal controls. Biol Psychiatry 1982; 17:947-53.

- 6) Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *N Engl J Med* 2008;358:2414-5.
- 7) Fujiwara J, Kimura S, Tsukayama H, Nakahara S, Haibara S, Fujita M et al. Evaluation of the autonomic nervous system function in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis--power spectrum analysis of heart rate variability using 24-hour Holter electrocardiograms. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:350-6.
- 8) Ornitz EM, Russell AT, Hanna GL, Gabikian P, Gehricke JG, Song D et al. Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 1999;45:1455-66.
- 9) Baeyens D, Roeyers H, Naert S, Hoebeke P, VandeWalle J. The impact of maturation of brainstem inhibition on enuresis: a startle eye blink modification study with 2-year followup. *J Urol* 2007;178:2621-5.
- 10) Xiang B, Biji S, Liu JX, Chu WC, Yeung DK, Yeung CK. Functional brainstem changes in response to bladder function alteration elicited by surgical reduction in bladder capacity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Urol* 2010;184:2186-91.
- 11) Baeyens D, Roeyers H, D'Haese L, Pieters F, Hoebeke P, VandeWalle J. The prevalence of ADHD in children with enuresis: comparison between a tertiary and non-tertiary care sample. *Acta Paediatr* 2006;95:347-52.
- 12) Baeyens D, Roeyers H, Demeyere I, Verté S, Hoebeke P, VandeWalle J. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a risk factor for persistent nocturnal enuresis in children: a two-year follow-up study. *Acta Paediatr* 2005;94:1619-25.
- 13) Baeyens D, Roeyers H, Van Erdeghem S, Hoebeke P, VandeWalle J. The prevalence of attention deficit-hyperactivity disorder in children with nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a 4-year followup study. *J Urol* 2007;178:2616-20.
- 14) Durkin MS, Khan N, Davidson LL, Zaman SS, Stein ZA. The effects of a natural disaster on child behavior: evidence for posttraumatic stress. *Am J Public Health* 1993;83:1549-53.
- 15) Moffatt ME. Nocturnal enuresis: psychologic implications of treatment and non treatment. *J Pediatr* 1989;114:697-704.
- 16) von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol* 2011;185:1432-6.
- 17) Von Gontard A, Hollmann E. Comorbidity of functional urinary incontinence and encopresis: somatic and behavioral associations. *J Urol* 2004;171:2644-7.
- 18) De Bruyne E, Van Hoecke E, Van Gompel K, Verbeken S, Baeyens D, Hoebeke P. Problem behavior, parental stress and enuresis. *J Urol* 2009;182:2015-20.