

Beata Kulik-Rechberger¹,
Łukasz Nowakowski²

¹Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie

²II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie

Uwarunkowania genetyczne oraz etiopatogenetyczne podstawy leczenia monosymptomatycznego moczenia nocnego u dzieci

The genetics and etiopathogenic background of monosymptomatic nocturnal enuresis therapies in children

STRESZCZENIE

Moczenie nocne jest schorzeniem uciążliwym i znacznie obniża jakość życia nie tylko dotkniętych nim dzieci, ale także ich rodzin. Najczęstszą jego postacią jest pierwotne monosymptomatyczne moczenie nocne (MME). Etiologia schorzenia nie jest do końca poznana. Uważa się, że przyczyną MME jest nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, zaburzenia wybudzania ze snu pod wpływem bodźców z pęcherza i nadaktywność wypieracza pęcherza. Dane epidemiologiczne wskazują na genetyczne podłoże schorzenia. W artykule przedstawiono rezultaty badań genetycznych oraz aktualne poglądy na etiopatogenezę pierwotnego MME i wynikające z nich metody leczenia.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 5, 222–227

słowa kluczowe: moczenie nocne, dzieci

ABSTRACT

Nocturnal enuresis is a burdensome condition and considerably reduces the quality of life not only affected children but also their families. Its most common form is primary monosymptomatic nocturnal enuresis (PMNE). Etiology of this disease is not fully understood. It is believed that the cause of PMNE is abnormal excretion of anti-diuretic hormone, impaired arousal from sleep under the influence of stimuli from the bladder and the detrusor overactivity. Epidemiological data indicate genetic cause of this disease. In this article results of genetic studies and current view on the etiology and therapy of primary monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE) are presented.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 5, 222–227

key words: monosymptomatic nocturnal enuresis, children

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Kulik-Rechberger, prof. UM
Zakład Propedeutyki Pediatrii UM
ul. Chodźki 2, 20-091 Lublin
tel.: (081) 718-53-71, faks: (081) 743-01-00

Moczenie nocne u dzieci jest dość częstym problemem zdrowotnym, który może negatywnie wpływać nie tylko na osoby, których ono dotyczy, ale również na całe rodziny [1]. W większości przypadków jest to moczenie nocne monosymptomatyczne. Definiowane jest ono jako bezwiedne oddawanie moczu w nocy przez dzieci powyżej 5. roku życia, przy czym nie towarzyszą mu żadne inne zaburzenia czy zmiany chorobowe. Ten typ moczenia nocnego zwany jest też jednoobjawowym, izolowanym lub niepowikłanym. Występuje ono tylko w nocy, w dzień dziecko zachowuje kontrolę nad oddawaniem moczu (trzyma moc). Jeżeli moczeniu nocnemu towarzyszą inne objawy ze strony układu moczowego lub też inne choroby, moczenie nocne zwane jest powikłanym lub wielobjawowym. Moczenie nocne może być pierwotne i wtórne. Moczenie nocne pierwotne występuje od urodzenia, bez „okresów suchych”, moczenie nocne wtórne poprzedzone jest co najmniej 6-miesięcznym okresem suchym, tj. bez moczenia nocnego [2]. Tematem niniejszego opracowania są aktualne poglądy na etiopatogenezę pierwotnego monosymptomatycznego moczenia nocnego (MMN) i wynikające z nich metody leczenia.

Dotychczas nie udało się ostatecznie ustalić etiologii moczenia nocnego. Z obserwacji epidemiologicznych wynika, że może ono występować rodzinnie [3]. Bakwin i wsp. [4] ujawnili wysoką zgodność w występowaniu objawów moczenia nocnego u bliźniąt monozygotycznych (68%), w przeciwieństwie do bliźniąt dwuzygotycznych (36%). Wskazuje to na silną zależność genetyczną występowania moczenia nocnego. W połowie lat 90. XX wieku, dzięki genetyce molekularnej zbadano i opisano markery charakterystyczne dla MMN, znajdujące się na chromosomach 8q, 12q, 13q13–q14.3 (ENUR1), 22q11 (ENUR3) [5–8]. Markery te zostały odkryte na podstawie analiz sprzężeń genetycznych (*linkage analysis*), tj. tendencji konkretnych *loci* lub alleli do wspólnego dziedziczenia. W związku

z faktem, że moczenie nocne u dzieci jest związane z 4 chromosomami, występuje tu zjawisko heterogenności genetycznej definiowane jako występowanie zaburzenia w następstwie lokalizacji genów na różnych chromosomach.

Podczas badania uwarunkowań genetycznych pierwotnego MMN uwagę naukowców zwrócił gen kodujący syntetazy tlenu azotu. Bodźcem do podjęcia tego kierunku badań były informacje o zaburzeniach elektrolitowych w moczu dzieci, u których rozpoznano moczenie nocne. Stwierdzano nieprawidłowe stężenia Na^+ i K^+ , a za ich przyczynę podawano zakłócenia w dojrzewaniu kanalików nerkowych i nieprawidłową dystrybucję wymienionych jonów [9]. Za regulację sekrecji i reabsorpcji jonów potasowych i sodowych odpowiedzialny jest między innymi tlenek azotu (NO) [10]. Jest on syntetyzowany przez syntetazę tlenu azotu (NOS). Wyróżnia się 3 rodzaje NOS w zależności od miejsca tworzenia NO. Są to śródbłonkowa syntetaza tlenu azotu (eNOS), indukowalna syntetaza tlenu azotu oraz neuronalna syntetaza tlenu azotu (nNOS). Syntetaza śródbłonkowa tlenu azotu wytwarza NO na stałym poziomie, a zmiany w jej ekspresji doprowadzają do zmian w podstawowej ilości NO [11]. Gen, kodujący nNOS zlokalizowany jest na chromosomie 12q [12]. Bałat i wsp. [13], badając dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym stwierdzili zależność między tym schorzeniem a polimorfizmem genu odpowiedzialnego za ekspresję nNOS.

Niektóre badania wskazują na związek między przeobrażeniem serotoninowym a moczeniem nocnym u dzieci [14]. Serotonina (5-hydrokсыtryptamina) jest neuroprzebieźnikiem biorącym udział w regulacji snu, termoregulacji, wpływa na zachowania impulsywne i apetyt. Bierze ona też udział w regulacji wydzielania innych neurotransmiterów. Gen odpowiedzialny za ekspresję receptora 5-hydrokсыtryptaminowego 2A (5HTR2A) zlokalizowany jest na chromosomie 13q14. Zawiera on 3 eksony i 2 introny,

”

Moczenie nocne pierwotne występuje od urodzenia, bez „okresów suchych”, moczenie nocne wtórne poprzedzone jest co najmniej 6-miesięcznym okresem suchym, tj. bez moczenia nocnego

”

Dzięki genetyce molekularnej zbadano i opisano markery charakterystyczne dla MMN, znajdujące się na chromosomach 8q, 12q, 13q13–q14.3 (ENUR1), 22q11 (ENUR3)



Brak motywacji do stosowania alarmu wybudzeniowego czy też brak efektu jego stosowania (w postaci co najmniej 14 kolejnych suchych nocy po 2–3 miesiącach terapii) jest wskazaniem do zastosowania syntetycznych analogów wazopresyny (Desmopresyna)

a różnego rodzaju zmiany w jego budowie niosą ze sobą zmiany w strukturze i funkcji receptora 5HTR2A. W ostatnich latach Wei i wsp. [15] przeprowadzili badanie obejmujące 213 dzieci, w tym 116 z rozpoznaniem moczeniem nocnym, a jego celem było stwierdzenie, czy polimorfizm genu kodującego receptor 5HTR2A (rs6313) ma związek z moczeniem nocnym. Z badania wykluczone zostały osoby z objawami zaburzeń funkcjonowania pęcherza moczowego, takimi jak parcia naglące, częste oddawanie moczu czy infekcje układu moczowego. Autorzy nie wykazali związku między polimorfizmem rs6313 receptora 5HTR2A a występowaniem MMN u dzieci. Wykazali natomiast zależność między wspomnianym polimorfizmem a występowaniem moczenia nocnego wraz z zaparciami stolca.

Wyniki badań wskazują, że przyczyną MMN jest zwiększona produkcja moczu w nocy i trudności z wybudzaniem się pod wpływem bodźców z pęcherza [16, 17]. Zwiększona produkcja moczu może wynikać z nadmiernej objętości wypijanych płynów przed snem. Stąd też u dzieci z MMN zalecane jest ograniczenie podaży płynów na około 2 godziny przed spoczynkiem nocnym. Powinny one unikać napojów zawierających kofeinę i duże stężenie wapnia. Podobnie jak w innych przypadkach nietrzymania moczu, oprócz właściwej objętości wypijanych płynów konieczne jest równomierne rozłożenie ich podaży w ciągu dnia. Drugim zaleceniem, poza regulacją podaży płynów, jest wypracowanie prawidłowych nawyków oddawania moczu. Dzieci powinny oddawać mocz regularnie w ciągu dnia i zawsze przed położeniem się spać. Ustalenie, w jakiej ilości przyjmowane i wydalane są płyny pozwoli na wykluczenie cukrzycy, choroby nerek czy polidypsji.

Zważywszy na trudności z wybudzaniem się pod wpływem bodźców z pęcherza dobre efekty terapeutyczne daje stosowanie nocnych urządzeń alarmowych. Urządzenia te rejestrują pierwsze krople moczu, po czym uruchamiany jest sygnał dźwiękowy budzą-

cy dziecko. Po 2–3 miesiącach stosowania powinien wytworzyć się odruch wybudzania pod wpływem bodźców z pęcherza. Poprawia się też funkcjonalna pojemność pęcherza. Alarm wybudzeniowy jest skuteczną metodą u 50–80% dzieci, pod warunkiem, że zarówno pacjenci, jak i ich opiekunowie są wysoce zmotywowani [18]. Brak motywacji do stosowania alarmu wybudzeniowego czy też brak efektu jego stosowania (w postaci co najmniej 14 kolejnych suchych nocy po 2–3 miesiącach terapii) jest wskazaniem do zastosowania syntetycznych analogów wazopresyny (Desmopresyna). Udowodniono bowiem, że przyczyną MMN u dzieci może być nadmierna nocna produkcja moczu, wynikająca ze zmniejszonego wydzielania hormonu antydiuretycznego jakim jest wazopresyna [16]. Analogi wazopresyny mają za zadanie przywrócenie właściwego rytmu dobowej produkcji moczu. Desmopresyna zwiększa resorpcję zwrotną wody w kanalikach nerkowych. Podawana w godzinach wieczornych zmniejsza diurezę oraz ciśnienie wewnątrz pęcherza moczowego, zapobiegając tym samym nocnym, samoistnym mikcjom. Okazuje się, że oprócz działania na nerki ma ona również działanie ośrodkowe [19]. Desmopresyna jest najbardziej skuteczna u dzieci z MMN, które mają nocną poliurię (diureza nocna przekracza 130% oczekiwanej pojemności pęcherza) i prawidłową funkcjonalną objętość pęcherza. Jest to lek stosunkowo bezpieczny. Zważywszy na mechanizm jego działania nie może być podawany z jednoczesnym przyjmowaniem dużej ilości płynów (bezpiecznie do 200 ml), gdyż prowadzi to do przewodnienia, hiponatremii, a nawet do drgawek z powodu obrzęku mózgu [20]. Neveus i wsp. [21] podaje, że leczenie analogami wazopresyny jest skuteczne u 1/3 dzieci z MMN (przestają się moczyć), u 1/3 poprawa jest częściowa, a pozostała 1/3 w ogóle nie reaguje na leczenie.

Zauważono, że jedne dzieci, nie mając zwiększonej nocnej produkcji moczu, moczą się w nocy, inne — mimo zwiększonej produk-

cji moczu — nie moczą się, ale kilkakrotnie wstają, aby oddać mocz w toalecie. Przyczyną moczenia u tych pierwszych są zaburzenia snu (w tym spowodowane niedrożnością górnych dróg oddechowych) oraz trudności z wybudzaniem się pod wpływem bodźców z pęcherza [17]. Niewłaściwa może być także reakcja pęcherza na gromadzący się w nim mocz. Badania dotyczące roli pęcherza w patogenezie pierwotnego MMN nie dały jednoznacznych wyników. Yeung i wsp. [22] analizowali pojemność pęcherza u dzieci z MMN oraz u dzieci bez tej dolegliwości i nie wykazali istotnych różnic. A zatem do niekontrolowanej nocnej mikcji może dochodzić nie z powodu zmniejszonej pojemności pęcherza, a jego zwiększonej wrażliwości na rozciąganie pod wpływem gromadzącego się moczu. Badania Nevéusa i wsp. dowiodły, że objętość mikcji u dzieci z MMN jest mniejsza niż u dzieci zdrowych [23]. Co więcej, na podstawie nocnego badania cystometrycznego wykazano, że przeszło 30% dzieci moczących się w nocy ma nadreaktywność wypieracza pęcherza [24]. Wypieracz jest aktywowany poprzez układ przywspółczulny (cholinergiczny). Sygnały z układu przywspółczulnego przekazywane są przez włókna nerwowe z segmentów S2-S4 rdzenia kręgowego, poprzez spłot krzyżowy unerwiający dolne drogi moczowe i mięśnie dna miednicy. Przekaznikiem jest acetylocholina, która za pośrednictwem receptorów muskarynowych (M2 i M3) powoduje skurcz włókien mięśniowych wypieracza. Stąd też, u niektórych dzieci z pierwotnym MMN, z dobrym skutkiem stosuje się leki antycholinergiczne, będące antagonistami receptorów muskarynowych. W Polsce dla dzieci zarejestrowana jest oxybutynina. Lek ten stosowany jest z wyboru w przypadku zespołu pęcherza nadaktywnego i nietrzymania moczu w dzień. U dzieci z pierwotnym MMN leki antycholinergiczne są lekami drugiego rzutu (po analogach wazopresyny). Znalazły one szczególne zastosowanie u pacjentów ze zmniejszoną pojemnością pęcherza, małą

objętością mikcji, kilkakrotnie moczących łóżko w nocy lub nad ranem, z zaburzeniami wybudzania się. Skuteczne może być połączenie wazopresyny z lekami antycholinergicznymi [25]. Najbardziej dotkliwym skutkiem ubocznym stosowania leków antycholinergicznych mogą być zaparcia (które same w sobie przyczyniają się do nieprawidłowego funkcjonowania dolnych dróg moczowych), zaleganie moczu w pęcherzu po mikcji (co sprzyja zakażeniom układu moczowego) oraz suchość w ustach.

O złożonej etiologii monosymptomatycznego moczenia nocnego świadczą też dobre efekty stosowania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych — TLPD (amitriptylina, imipramina) [26]. Leki te w przeszłości często były stosowane już w początkowym okresie leczenia MMN. Obecnie rekomenduje się, aby przepisywali je specjaliści, po dokładnej analizie niepowodzeń leczenia alarmem wybudzeniowym i/lub analogami wazopresyny. Działanie TLPD na układ moczowy może być wielostronne. Jedną z ich funkcji jest hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny, serotoniny i dopaminy ze szczeliny synaptycznej, co prowadzi do zwiększenia stężenia tych monoamin i wzmożonej stymulacji układu noradrenergicznego i serotonergicznego [27]. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne mogą też blokować receptory muskarynowe M2 i histaminowe H1, ułatwiać wybudzenie i wpływać hamująco na fazę REM. Są też doniesienia, że TLPD zmniejszają nocną poliurię, poprzez stymulowanie wydzielania endogennej diuretyny [28]. Jakże dokładnie jest działanie imipraminy czy amitriptyliny na dolne drogi moczowe dziecka z MMN nie zostało dotychczas w pełni wyjaśnione. Ich skuteczność w dużej mierze może wynikać z działania antycholinergicznego, polegającego na zmniejszeniu napięcia mięśnia wypieracza, zniesieniu jego autonomicznych skurczów, a tym samym zwiększeniu pojemności pęcherza moczowego i objętości gromadzonego w nim moczu. Dotychczas nie udało się rów-



U niektórych dzieci z pierwotnym MMN, z dobrym skutkiem stosuje się leki antycholinergiczne, będące antagonistami receptorów muskarynowych



Dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w większości przypadków mogą być skutecznie diagnozowane i leczone przez lekarzy pierwszego kontaktu

niez wyjaśnić mechanizmu działania receptowego TLPD u dzieci z MMN. Najbardziej popularna jest teoria „shotgun”. Według niej imipramina działa jednocześnie na 3 grupy receptorów: cholinergiczne, serotonergiczne oraz adrenergiczne [29]. Niektóre badania sugerują, że imipramina może oddziaływać na odruch mikcji poprzez antagonizm cholinergiczny na poziomie ośrodkowym. Maggi i wsp. zwrócili uwagę na udział imipraminy w hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny w zakończeniach nerwowych, co może podnosić próg wrażliwości wypieracza na gromadzący się w nim mocz [30]. Głównym problemem związanym ze stosowaniem imipraminy jest jej potencjalna kardiotoxycność. Inne mniej groźne skutki uboczne to zmiany nastroju, nudności i bezsenność. Obecnie, ze względu na możliwe skutki uboczne, TLPD stosuje się jako leki trzeciego rzutu, i to po konsultacji specjalistycznej.

Zgodnie z wytycznymi *International Children's Continence Society (ICCS)* [20] oraz

opublikowanymi w 2012 roku wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczącym się w nocy [21] pierwszy etap terapii monosymptomatycznego moczenia nocnego u dzieci polega na wspomaganie i motywowaniu dziecka i rodziny i ma na celu wyuczenie prawidłowych nawyków związanych z przyjmowaniem płynów, oddawaniem moczu i stolca. Drugi etap leczenia to stosowanie desmopresyny i/lub alarmu wybudzeniowego. Co ważne, dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w większości przypadków mogą być skutecznie diagnozowane i leczone przez lekarzy pierwszego kontaktu. Kiedy nie osiąga się pożądaných efektów, stosując alarm wybudzeniowy i/lub desmopresynę, dziecko należy skierować do specjalisty. Warto podkreślić, że przyczyną niepowodzeń w leczeniu może być mylna diagnoza. Przeprowadzenie specjalistycznych badań może wykazać, że moczenie nocne nie jest mono, a polisymptomatyczne, co wymaga modyfikacji leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- Butler RJ., Annotation. Night wetting in children: psychological aspects. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1998; 39: 453–463.
- Nevéus T., von Gontard A., Hoebeke P. i wsp. 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: 314–324.
- von Gontard A., Heron J., Joinson C. Family history of nocturnal enuresis and urinary incontinence: results from a large epidemiological study. *J. Urol.* 2011; 185: 2303–2306.
- Bakwin H. Enuresis in twins. *Am. J. Dis. Child.* 1971; 121: 222.
- Eiberg H., Berendt I., Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR1) to chromosome 13q. *Nat. Genet.* 1995; 10: 354–356.
- Arnell H., Hjalms K., Jagervall M. i wsp. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J. Med. Genet.* 1997; 34: 360–365.
- von Gontard A., Eiberg H., Hollmann E. i wsp. Molecular genetics of nocturnal enuresis: clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 571–578.
- 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. Urol.* 1998; 33: 34.
- Unüvar T., Sönmez F. The role of urine osmolality and ions in the pathogenesis of primary enuresis nocturna and in the prediction of responses to desmopressin and conditioning therapies. *Int. Urol. Nephrol.* 2005; 37: 751–757.
- Bachmann S., Mundel P. Physiology and cell biology update. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function. *Am. J. Kidney Dis.* 1994; 24: 112–129.
- Kone B.C., Baylis C. Biosynthesis and homeostatic roles of nitric oxide in the normal kidney. *Am. J. Physiol.* 1997; 272: F561–F578.
- Wang Y., Marsden P.A. Nitric oxide synthases: Gene structure and regulation. *Adv. Pharmacol.* 1995; 34: 71–90.
- Balat A., Alasehrlı B., Oguzkan S. i wsp. Nitric oxide synthase gene polymorphisms in children with

- primary nocturnal enuresis: a preliminary study. *Ren. Fail.* 2007; 29: 79–83.
14. Maalouf F.T., Gilbert A.R. Sertraline-induced enuresis in a prepubertal child resolves after switching to fluoxetine. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2010; 20: 161–162.
 15. Wei C.C., Wan L., Lin W.Y. i wsp. Rs 6313 polymorphism in 5-hydroxytryptamine receptor 2A gene association with polysymptomatic primary nocturnal enuresis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2010; 24: 371–375.
 16. Devitt H., Holland P., Butler R. i wsp. Plasma vasopressin and response to treatment in primary nocturnal enuresis. *Arch. Dis. Child.* 1999; 80: 448–451.
 17. Umlauf M.G., Chasens E.R. Sleep disordered breathing and nocturnal polyuria: nocturia and enuresis. *Sleep Med. Rev.* 2003; 7: 403–411.
 18. Glazener C.M., Evans J.H. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children (Cochrane Review). The Cochrane Library. Oxford: Update Software; 2007.
 19. Schulz-Juergensen S., Rieger M., Schaefer J. i wsp. 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: 571–574.
 20. Neveus T., Eggert P., Evans J. i wsp. International Children's Continence Society. Evaluation of and treatment for monosymptomatic enuresis: a standardization document from the International Children's Continence Society. *J. Urol.* 2010; 183: 441–447.
 21. Nevéus T. Nocturnal enuresis — theoretic background and practical guidelines. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 1207–1214.
 22. Yeung C.K., Chiu H.N., Sit F.K. Bladder dysfunction in children with refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis. *J. Urol.* 1999; 1623 (pt 2): 1049–1054.
 23. Nevéus T., Tuvemo T., Läckgren G. i wsp. Bladder capacity and renal concentrating ability in enuresis — pathogenic implications. *J. Urol.* 2001; 165: 2022–2025.
 24. Yeung C.K., Sit F.K., To L.K. i wsp. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int.* 2002; 90: 302–307.
 25. Montaldo P., Tafuro L., Rea M. i wsp. Desmopressin and oxybutynin in monosymptomatic nocturnal enuresis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and an assessment of predictive factors. *BJU Int.* 2012 Feb 7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10918.x.
 26. Glazener C.M., Evans J.H., Peto R.E. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD002117.
 27. Gepertz S., Nevéus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *J. Urol.* 2004; 171: 2607–2610.
 28. Tomasi P.A., Siracusano S., Monni A.M. i wsp. Decreased nocturnal urinary antidiuretic hormone excretion in enuresis is increased by imipramine. *BJU Int.* 2001; 88: 932–937.
 29. Murphy D.L., Siever L.J., Insel T.R. Therapeutic responses to tricyclic antidepressants and related drugs in non-affective disorder patient populations. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1985; 9: 3.
 30. Maggi C.A., Borsini F., Lecci A. i wsp. Effect of acute or chronic administration of imipramine on spinal and supraspinal micturition reflexes in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989; 248: 278.