

S. Reinauer, G. Schauf, M. Hubert, E. Hölzle

Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese: Funktionelle Störung des sekretorischen Epithels*

Mechanism of Action of Tap Water Iontophoresis: Functional Disturbance of the Secretory Epithelium

Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Komm. Leiter: Prof. Dr. G. Goerz)

Schlüsselwörter: Idiopathische Hyperhidrosis – Leitungswasser-Iontophorese – Wirkungsmechanismus

Key words: Idiopathic hyperhidrosis – tap water iontophoresis – mechanism of action

Zusammenfassung: Über den Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese existieren bisher nur Modellvorstellungen. Vielfach wurde eine mechanische Obstruktion des distalen Ausführungsganges ekkriner Schweißdrüsen angenommen. An 80 Patienten wurden experimentelle Studien durchgeführt, um den histomorphologischen, elektrophysikalischen und funktionellen Zustand der Schweißdrüsen unter Iontophoresetherapie darzustellen.

Palmar Hautbiopsien nach Iontophorese zeigten strukturell intakte Schweißdrüsenazini und Ausführungsgänge sowie einen Verlust der sekretorischen Aktivität. Schweißdrüsen im Zustand einer durch Iontophorese induzierten Anhidrosis zeigten sich gegenüber der lokalen Stimulation durch Carbachol refraktär.

Der während einer 3wöchigen Iontophoresetherapie kontinuierlich gemessene Hautwiderstand stieg lediglich von 0,8 auf 3,25 Kiloohm an. Wurden die Ausführungsgänge durch Anwendung von Aluminiumchlorid obstruiert, erhöhte sich der Hautwiderstand um den Faktor 150.

Wir schließen aus den Ergebnissen, daß die Wirkung der Leitungswasser-Iontophorese nicht auf einer mechanischen Blockade der Ausführungsgänge, sondern auf einer postsynaptischen funktionellen Störung der Schweißdrüsensekretion im Sinne einer Störung der Stimulus-Sekretions-Kopplung beruht.

Summary: The mechanism of action of tap water iontophoresis is still elusive. One commonly cited hypothesis is mechanical obstruction of the distal ducts of eccrine sweat glands. In 80 patients, experimental studies were carried out to investigate the histomorphological, electrophysical and functional state of sweat glands under tap water iontophoresis.

Skin biopsies revealed structurally intact sweat gland acini, patent ducts and loss of secretory activity.

* Auszugsweise vorgetragen auf der 121. Tagung der Vereinigung Rheinisch-Westfälischer Dermatologen gemeinsam mit der 122. Tagung der Vereinigung Südwestdeutscher Dermatologen, Bonn, 25.-27. Oktober 1991

Pharmacological local stimulation of sweat glands by carbachol failed to induce sweating. Continuous measurements of electrical skin resistance during a 3-week treatment course showed only a moderate increase from 0.8 to 3.25 kilohms. In contrast, when sweat ducts were obstructed by treatment with aluminium chloride solution, skin resistance increased by a factor of 150.

It is concluded that anhidrosis following iontophoresis involves a functional disturbance of the secretory mechanism by interrupting the stimulus-secretion-coupling rather than morphological alteration of sweat glands.

Einleitung

Die idiopathische Form der Hyperhidrosis manifestiert sich als lokalisierte Hyperhidrosis palmaris, plantaris, axillaris oder frontis.

Die Therapieansätze der Hyperhidrosis palmoplantaris sind mannigfaltig. Mit unterschiedlichen Erfolgsaussichten bieten sich chirurgische Verfahren (1), die systemische Applikation von Anticholinergika oder Clonidin (12), topische Applikation insbesondere von Metallsalzen (7), und die Leitungswasser-Iontophorese (8) an. Die derzeit erfolgreichste und bei sachgemäßer Handhabung nicht von Nebenwirkungen belastete konservative Therapiemethode ist die Leitungswasser-Iontophorese. Sie sollte für die Hyperhidrosis palmoplantaris als Therapie der Wahl angesehen werden.

1952 wurde von einer amerikanischen Arbeitsgruppe ein Verfahren beschrieben, das die Anwendung von schwachen Gleichströmen zur Therapie der Hyperhidrosis an Handflächen und Fußsohlen benützt (2). Die Autoren griffen vereinzelte Literaturmitteilungen, die bis 1936 zurückreichen, auf (4, 11) und knüpften daran systematische experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit der Leitungswasser-Iontophorese. Besonders Levit (11) war es zu verdanken, daß dieses Verfahren in die Dermatotherapie eingeführt wurde. Trotz der nun schon mehr als 56 Jahre bestehenden Iontophorese-Therapie verwundert es, daß über den Wirkungsmechanismus

bislang wenig bekannt ist. Basierend auf die klassischen Versuche von Shelley und Horvath (16) wurde die Hypothese der Induktion von hyperkeratotischen Pfröpfen im distalen Akrosyngium der ekkrinen Schweißdrüsen aufgestellt. Diese Hypothese wurde zwar häufig bezweifelt (5), doch wurden bis heute keine alternativen Arbeitsmodelle aufgezeigt.

Als Ziel unserer Studie galt, die Hypothese des mechanischen Verschlusses des Akrosyngiums zu überprüfen und ein neues Konzept des Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese aufzustellen. Hierzu wurden an 80 Patienten nachfolgende Untersuchungen durchgeführt:

Histologische Untersuchungen an der Haut über dem Hypothenar nach Iontophorese, um die Morphologie der Schweißdrüsenazini und -ausführungsgänge darzustellen; die Reaktion von ekkrinen Schweißdrüsen auf Parasympathomimetika im Zustand einer durch Leitungswasser-Iontophorese induzierten Anhidrosis, um die Funktion der Azini entkoppelt von nervaler Versorgung zu testen; elektrische Hautwiderstandsmessungen, um zusätzliche Hinweise auf den Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese zu erhalten.

Material und Methode

Stromquelle

Als Gleichstromquelle wurde das akkulatorbetriebene Gerät Hidrex A2 (Fa. Schauf GmbH, Wuppertal) mit einer Maximalspannung von 62 Volt bei einem Behandlungsstrom von 25 mA verwandt. Als Elektroden für Hände und Füße dienten 25 x 18,5 cm große Edelstahlplatten, die mit Schwammtüchern abgedeckt wurden.

Elektrophysikalische Untersuchungen

Der Behandlungsstrom sowie die Spannung wurden während einzelner Iontophoresebehandlungen kontinuierlich gemessen. Dadurch konnte aufgrund des Ohmschen Gesetzes $R = U/I$ der Hautwiderstand ermittelt werden. Zusätzlich erfolgte die Messung des Hautleitwertes. Hierzu wurde eine stabförmige Elektrode aus Edelstahl von der Hand des Patienten gehalten und als zweite Elektrode eine Sonde mit einer Grundfläche von 1,7 cm² auf das zu untersuchende Hautareal aufgesetzt.

Aluminiumchloridhexahydrat wurde in einer wässrigen Zubereitung durch Zusatz von 2% Methylzellose eingedickt (9, 10) und bei 3 Patienten 15%ig okklusiv auf einem 2 x 3 cm großen Areal am volaren Unterarm für 24 Stunden appliziert. Sofort, nach 1, 2, 3, 4, 10, 20 und 30 Minuten wurde der Hautwiderstand mit den kontralateralen, unbehandelten oder durch okklusive Applikation von feuchten Läppchen hydrierten Arealen verglichen.

Funktionelle Untersuchungen

Bei 3 Patienten wurde durch Leitungswasser-Iontophorese eine palmare Anhidrosis erzeugt. Darauf folgte die pharmakologische Stimulierung der ekkrinen Schweißdrüsen mittels intradermaler Injektion von 2,5 µg Carbachol (Parasympathomimetikum) in 0,1 ml 0,9%iger

NaCl-Lösung. Als Kontrolle dienten 3 unbehandelte Normalpersonen.

Zum Nachweis der ekkrinen Sekretion wurde ein modifiziertes halbquantitatives kolorimetrisches Verfahren angewandt (14). Ein Silikonmonomer wurde zusammen mit einem Katalysator in dünner Schicht auf das zu untersuchende Areal aufgetragen. Nach dem Polymerisierungsvorgang bildeten sich in dem hydrophoben Silikonmaterial, korrespondierend zu sezernierten Schweißtröpfchen, Aussparungen oder Löcher, die im durchscheinenden Licht als helle Punkte erschienen. Die Verteilung des entstehenden Punktemusters entspricht der Anordnung der aktiven Schweißdrüsen.

Histomorphologische Untersuchungen

Hautproben wurden aus durch Iontophorese induzierten, anhidrotischen Hautarealen der ulnaren Handkante in Lokalanästhesie entnommen. Verglichen wurden diese Stanzbiopsien mit Proben aus AlCl₃-induzierten, anhidrotischen sowie mit normhidrotischen Hautarealen. Die Präparate wurden in 10%iger gepufferter Formalinlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Serienschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und bei Bedarf mit PAS, nach Behandlung mit Diastase, gefärbt.

Ergebnisse

Histomorphologische Untersuchungen ekkriner Schweißdrüsen des Hypothenars im Zustand der Anhidrosis durch Leitungswasser-Iontophorese zeigten in ihrer Struktur unveränderte dermale Drüsenausführungsgänge (Abb. 1). Die Akrosyngien waren ebenfalls nicht verändert. Es konnte lediglich eine Vakuolisierung und unregelmäßige Anordnung des sekretorischen Epithels der Azini nachgewiesen werden. Daneben fand sich PAS-positives, Diastase-labiles Material, teils schollig und locker verteilt, teils dicht gelagert in den sekretorischen Zellen. Aufgrund der histochemischen Eigenschaften konnte dieses Material als akkumuliertes Glykogen identifiziert werden. Diese Akkumulation von Glykogen weist auf die Inaktivität der sekretorischen Zellen hin (15).

Nach AlCl₃-Applikation zeigt sich histomorphologisch eine mechanische Obstruktion der ekkrinen Ausführungsgänge innerhalb des mittleren und unteren Akrosyngiums, verursacht durch Mukopolysaccharid-Metall-Komplexe, die einen amorphen Ausguß der Ductuli bilden (6, 9, 10).

Nach intradermaler Injektion von Carbachol stieg die Sekretion ekkriner Schweißdrüsen unbehandelter Hautareale an (Abb. 2). Schweißdrüsen im Zustand der Anhidrosis durch Leitungswasser-Iontophorese zeigten sich dem pharmakologischen Stimulus gegenüber refraktär (Abb. 3).

Der Hautwiderstand erhöhte sich im Verlauf einer Behandlung durch Leitungswasser-Iontophorese von durchschnittlich 0,8 auf 1,5 Kiloohm, im Verlauf einer Serie von 12 Behandlungen in 3 Wochen von 0,8 auf maximal 3,25 Kiloohm/cm² (Abb. 4). Im Gegensatz hierzu stieg der Hautwiderstand nach okklusiver AlCl₃-Applikation um das 150fache an. Die Hydrierung der Hornschicht führte zu einem Abfall des Hautwiderstandes auf die Hälfte des Ausgangswertes (Abb. 5). Aus dem

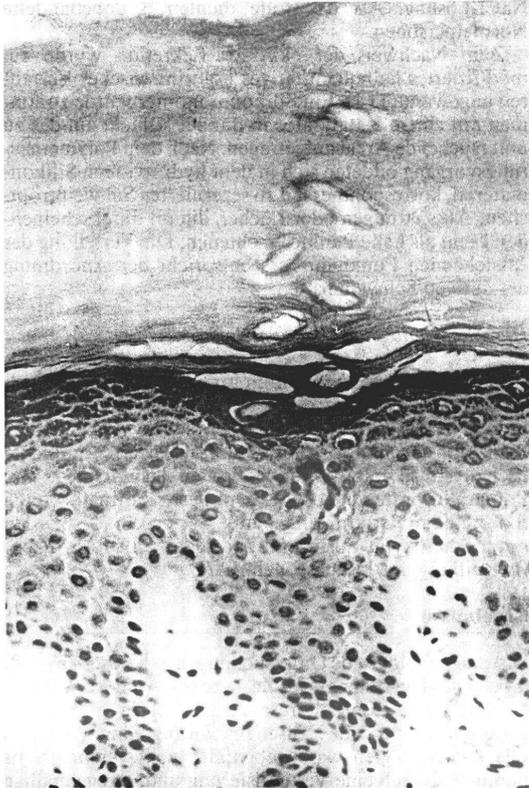


Abb. 1: Biopsie aus dem Bereich des Hypothenars im Zustand der Anhidrosis durch Leitungswasser-Iontophorese: Frei durchgängiges Akrosyringium, kein Anhalt für mechanische Obstruktion (HE, x200).

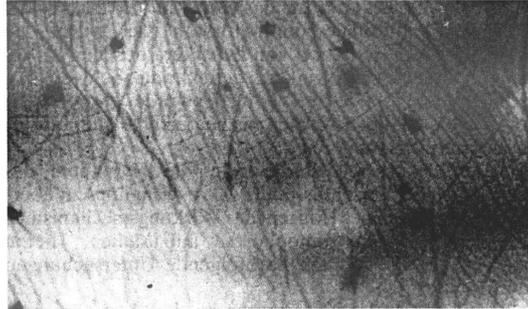


Abb. 2: Silikonabdruck von unbehandelter Haut des Hypothenars nach intradermaler Injektion des Cholinergikums Carbachol: Die maximale Sekretion wird durch das dichte Muster der den Schweißtröpfchen entsprechenden hellen Punkten verdeutlicht.

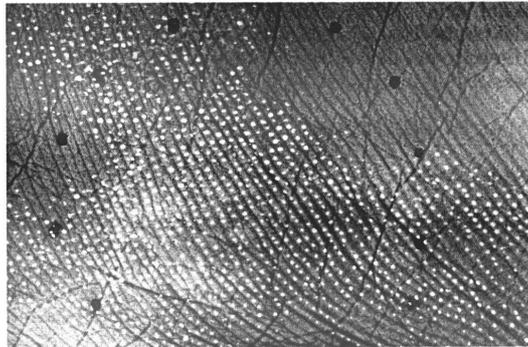


Abb. 3: Silikonabdruck des Hypothenars im Stadium einer durch Leitungswasser-Iontophorese induzierten Anhidrosis: Fehlende Punkte zeigen, daß die Schweißdrüsen gegenüber der intradermalen Injektion von Carbachol refraktär sind.

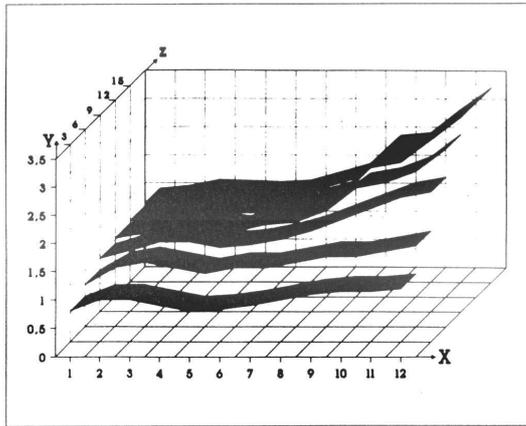


Abb. 4: Verhalten des Hautwiderstandes während einzelner Therapiesitzungen sowie im Verlauf des gesamten Therapieverlaufs.
X: Gesamte Therapieanzahl
Y: Hautwiderstand (kOhm/cm²)
Z: Therapiedauer der einzelnen Sitzung

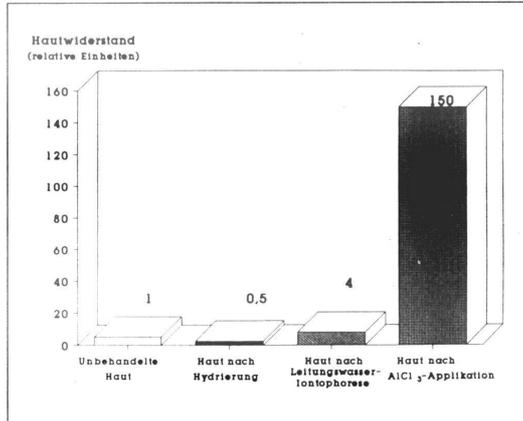


Abb. 5: Vergleich elektrischer Hautwiderstände nach verschiedenen Vorbehandlungen.

direkten Vergleich der elektrischen Hautwiderstände wird ersichtlich, daß der Hautwiderstand nach Iontophorese-therapie gegenüber unbehandelter Haut nur um das 4fache, der Widerstand nach okklusiver $AlCl_3$ -Applikation hingegen um das 150fache gegenüber unbehandelter Haut und um das 37,5fache gegenüber Haut nach Leitungswasser-Iontophorese ansteigt (Abb. 5). Ein mechanischer Verschuß der Ausführungsgänge erscheint auch aufgrund dieser Befunde als Ursache der Anhidrosis nach Leitungswasser-Iontophorese unwahrscheinlich.

Diskussion

Über den Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese ist trotz der jahrzehntelangen Geschichte der Iontophorese-Therapie nur wenig bekannt. Als Modellvorstellung wurde wiederholt die Induktion von Hyperkeratosen am Schweißdrüsenporus herangezogen, die schließlich durch einen parakeratotischen Pfropf zu einem mechanischen Verschuß der distalen Ausführungsgänge führen sollen. Diese Hypothese gründet sich auf die klassischen Versuche von Shelley und Mitarbeitern im Jahre 1948 (16). Der Pathomechanismus des mechanischen Verschlusses wurde zwar anhand histomorphologischer Untersuchungen häufiger in Frage gestellt (2, 5), doch wurden keine neuen Konzepte zum Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese angeboten.

Die hier durchgeführten histomorphologischen Untersuchungen zeigen keinen mechanischen Verschuß der Ausführungsgänge ekkriner Schweißdrüsen nach Iontophorese. Es zeigte sich lediglich eine Anhäufung von Glykogen im sekretorischen Epithel als Zeichen der Inaktivität.

Die widersprüchlichen Befunde von Shelley et al. (16) sind einerseits dadurch erklärbar, daß Hautproben des Rückens, nicht jedoch palmare Biopsien entnommen wurden. Die Morphologie und Physiologie palmoplantarer und axillärer Schweißdrüsen differiert erheblich von denen anderer Körperregionen (5). Ergebnisse lassen sich deshalb nicht ohne weiteres übertragen. Andererseits wurden bei einer Stromdichte von 0,125–1,5 mA/cm² Elektroden direkt auf die Haut aufgelegt. Unsere Ergebnisse beruhen auf dem Prinzip der Leitungswasser-Iontophorese, bei der die Haut des Patienten nicht in direkten Kontakt mit der Elektrode tritt, sondern Schwammtücher und Leitungswasser zur Verhinderung von Stromdichtemaxima zwischengelagert sind. Desweiteren wurde eine geringere Stromdichte von 0,04 bis maximal 0,125 mA/cm², gemessen an den Elektroden, verwandt.

Schlußfolgernd muß bei einer derart hohen Stromdichte, wie sie von Shelley et al. in direktem Hautkontakt appliziert wurde, von einer Schädigung der Ausführungsgänge mit daraus folgendem reaktivem, parakeratotischen Pfropf ausgegangen werden. Eigene Untersuchungen (bisher nicht veröffentlicht) konnten dieses bestätigen.

Beim Durchgang von Gleichstrom durch palmare oder plantare Haut erfolgt der Ionentransport hauptsächlich durch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen, die als Kanäle („shunts“) fungieren und nur zum geringen Teil durch die Hornschicht. An den übrigen Körperpartien dienen Hautanhangsgebilde wie Haarfollikel als Kanäle für den transepidermalen Ionentransfer (3).

Im Verlauf der Iontophorese stieg der Hautwiderstand maximal um das 4fache an. Im Gegensatz dazu bewirkte die mechanische Obstruktion der Schweißdrüsenausführungsgänge durch eine 24stündige okklusive Applikation vom $AlCl_3$ -Lösung einen Anstieg des Hautwiderstandes um den Faktor 150. Durch Hydrierung der Hornschicht wird der Hautwiderstand dagegen um die Hälfte erniedrigt.

Der palmoplantare elektrische Hautwiderstand hängt somit überwiegend von der Durchgängigkeit der als „shunts“ fungierenden Schweißdrüsenausführungsgänge und nur geringfügig vom Hydrierungsgrad der Hornschicht ab. Diese „shunts“ sind somit wesentlicher Faktor für den Stromfluß.

Die hohe Widerstandsänderung bei mechanischer Obstruktion des Akrosyringiums durch $AlCl_3$ im Gegensatz zu der geringen Widerstandserhöhung nach Leitungswasser-Iontophorese spricht ebenfalls gegen einen Verschuß der Schweißdrüsenausführungsgänge als Wirkungsmechanismus.

Im Zustand einer durch Iontophorese induzierten Anhidrosis zeigten sich ekkrine Schweißdrüsen refraktär gegenüber der intradermalen Injektion von Carbachol. Nicht behandelte Hautareale reagierten auf den pharmakologischen Stimulus mit maximaler Sekretion. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß eine Veränderung im postsynaptischen Bereich als Ort des Wirkungsmechanismus zu suchen ist.

Zusammenfassend schlagen wir aufgrund unserer experimentellen Ergebnisse das Konzept der funktionellen Störung des sekretorischen Epithels als Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese vor. Ob es sich bei der unterbrochenen „Stimulus-Sekretions-Kopplung“ um eine postsynaptische Rezeptorresistenz oder um eine Zellmembranschädigung mit resultierender Störung des Depolarisierungsmechanismus handelt, bleibt unklar.

Literatur

- Adler, O. B., A. Engel, A. Rosenberger and R. Dondelinger (1990): CT-guided chemical percutaneous thoracic sympathectomy. *Fortschr. Röntgenstr.* 153: 400–403.
- Boumann, H. D. and E. M. Gronewald-Lentzner (1952): The treatment of hyperhidrosis with formaldehyde and cupric sulfate iontophoresis. *Am. J. Phys. Med.* 31: 158–169.
- Cullander, C. and R. H. Guy (1991): Sites of iontophoretic current flow into the skin: Identification and characterization with the vibrating probe electrode. *J. Invest. Dermatol.* 97: 55–64.
- Freis, E. D. (1946): Treatment of dermatophytosis and hyperhidrosis with formaldehyde and cupric sulfate iontophoresis. *Arch. Dermatol. Syph.* 53: 34–38.
- Hill, A. C., G. F. Baker and G. T. Jansen (1981): Mechanism of action of iontophoresis in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Cutis* 28: 69–72.
- Hölzle, E. (1981): Wirkungsmechanismus und therapeutische Anwendung der Antiperspirantien vom Typ der Metallsalze. *Hautarzt, Suppl. V:* 436–437.
- Hölzle, E. and O. Braun-Falco (1984): Structural changes in axillary eccrine glands following long-term treatment with aluminium chloride hexahydrate solution. *Br. J. Dermatol.* 110: 399–403.
- Hölzle, E. and A. Alberti (1987): Long-term efficacy and side effects of tap water iontophoresis of palmoplantar hyperhidrosis – the usefulness of home therapy. *Dermatologica* 175: 126–135.
- Hölzle, E. and A. M. Kligman (1979): Mechanism of anti-perspirant action of aluminium salts. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 30: 279–295.
- Hölzle, E. and A. M. Kligman (1979): Factors influencing the antiperspirant action of aluminium salts. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 30: 357–367.

11. Ichihashi, T. (1936): Effects of drugs on the sweat glands by cataphoresis and an effective method for suppression of local sweating. Observation on the effect of diaphoretics and adiaphoretics. *J. Orient. Med.* 25: 101-102.
12. Kuritzka, A., R. Hering, G. Goldhammer and M. Becher (1984): Clonidine treatment in paroxysmal localized hyperhidrosis. *Arch. Neurol.* 41: 1210-1211.
13. Levit, F. (1968): Simple device for treatment of hyperhidrosis by iontophoresis. *Arch. Dermatol.* 98: 505-507.
14. Sarkany, I. and P. Gaylarde (1968): A new method for demonstrating sweat gland activity. *Br. J. Dermatol.* 80: 601-605.
15. Shelley, W. B. (1954): The effect of poral closure on the secretory function of the eccrine sweat gland. *J. Invest. Dermatol.* 22: 267-271.
16. Shelley, W. B., P. N. Horvath, F. D. Weidman and D. M. Pillsbury (1948): Experimental miliaria in man. I. Production of sweat retention anidrosis and vesicles by means of iontophoresis. *J. Invest. Dermatol.* 11: 275-291.

Anschrift:
Dr. S. Reinauer,
Hautklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf,
Moorenstraße 5, 4000 Düsseldorf 1.