

Uwe Wollina¹ · Christine Uhlemann² · Doris Elstermann² · Lutz Köber¹ · Ute Barta¹

¹ Klinik für Hautkrankheiten (Direktor Prof. Dr. P. Elsner) und

² Institut für Physiotherapie (Kommissarischer Direktor: Priv.-Doz. Dr. R. Smolenski), Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Therapie der Hyperhidrosis mittels Leitungswasseriontophorese

Positive Effekte auf Abheilungszeit und Rezidivfreiheit bei Hand-Fuß-Ekzemen

Schlüsselwörter: Hyperhidrosis, Ekzeme, Hand- und Fußekzeme, Iontophorese

Korrespondenz: U. Wollina, Klinik für Hautkrankheiten, Friedrich-Schiller-Universität Jena, 07803 Jena, Germany
E-Mail: wollina@med.uni-jena.de

Zusammenfassung: Die Hyperhidrosis ist ein häufiges Krankheitsbild, das bei Ekzemen zu erheblichen Beschwerden führt. Die Behandlung erfolgt in der Regel mit topischen Präparaten.

Die Iontophorese stellt eine wirksame Methode zur Behandlung der Hyperhidrosis dar. In dieser Studie wurde die Wirkung der Iontophorese bei der Behandlung von Hand- und Fußekzemen untersucht.

Einleitung: Die Hyperhidrosis ist eine häufige Erkrankung, die zu erheblichen Beschwerden führt. Die Behandlung erfolgt in der Regel mit topischen Präparaten.

Die Iontophorese stellt eine wirksame Methode zur Behandlung der Hyperhidrosis dar. In dieser Studie wurde die Wirkung der Iontophorese bei der Behandlung von Hand- und Fußekzemen untersucht.

Uwe Wollina¹ · Christine Uhlemann² · Doris Elstermann² · Lutz Köber¹ · Ute Barta¹

¹ Klinik für Hautkrankheiten (Direktor Prof. Dr. P. Elsner) und

² Institut für Physiotherapie (Kommissarischer Direktor: Priv.-Doz. Dr. R. Smolenski), Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena

Therapie der Hyperhidrosis mittels Leitungswasseriontophorese

Positive Effekte auf Abheilungszeit und Rezidivfreiheit bei Hand-Fuß-Ekzemen

Zusammenfassung

Hyperhidrose ist eine belästigende Folge der ekkrinen Überfunktion (autonomes Nervensystem) und ein konstitutioneller Faktor in der Ekzemerhaltung. In einer klinischen Studie wurde bei 54 Patienten mit Hyperhidrosis manuum et pedum eine Therapie mit der Leitungswasseriontophorese mit unterbrochenem Gleichstrom durchgeführt. Nach 10 unter ärztlicher Kontrolle durchgeführten Behandlungen gaben 89% der Patienten eine Besserung der Hyperhidrose an. Zwanzig Patienten, die zugleich an einem palmoplantaren Ekzem litten und mindestens 6 Monate eine Heimbehandlung fortgeführt hatten, wurden mit einem in Alters- und Geschlechtsverteilung entsprechendem historischen Patientenkollektiv bezüglich Abheilungszeit und Rezidivfreiheit verglichen. Im Trend ergab sich eine (nicht signifikant) kürzere Abheilungszeit von durchschnittlich 20 vs. 22,3 Tagen ($p > 0,05$). Statistisch hochsignifikant war jedoch der Vorteil bezüglich des rezidivfreien Zeitraums (24,8 vs. 8,35 Wochen; $p < 0,0001$). Die Effekte der Leitungswasseriontophorese sind nicht allein auf die Schweißdrüsensekretion beschränkt. Aufgrund jüngerer Literaturdaten sind Capsaicin-artige Wirkungen des Gleichstromes ebenfalls zu vermuten. Es wird die Hypothese formuliert, daß der Gleichstrom der Leitungswasseriontophorese die neurogene Entzündung unterbricht, was sich auf eine verlängerte Rezidivfreiheit beim hyperhidrotischen Hand-Fuß-Ekzem positiv auswirkt.

Schlüsselwörter

Leitungswasseriontophorese · Hyperhidrosis manuum et pedum · Hand- und Fußekzem · Neuropeptide

Die Hyperhidrosis ist eine häufige Störung der Schweißsekretion, die eigenständigen Krankheitscharakter erlangen kann, aber auch als aggravierendes Begleitphänomen bei einigen Dermatosen auftritt. Die wohl häufigste Manifestation stellt die Hyperhidrosis manuum et pedum dar.

Aus entwicklungsphysiologischer Sicht ist diese Erkrankung an die ekkrine Thermoregulation des Menschen geknüpft, welche mit dem aufrechten Gang und der Entstehung haarloser glatter Hautbezirke verbunden ist [8]. Bei der essentiellen Hyperhidrosis liegt eine Überreaktivität sympathischer Nervenfasern vor, die durch eine gesteigerte Antwort auf Stress, jedoch einen normalen sympathischen Basaltonus charakterisiert wird [17].

Die Therapie der Hyperhidrosis ist auf medikamentösem Wege zwar möglich, doch meist unbefriedigend im Effekt und von unerwünschten Nebenwirkungen begleitet [10, 16]. Im Gegensatz hierzu stellt die chirurgische Sympathikusblockade eine sehr effektive Behandlungsmethode dar, die aber nicht

selten eine kompensatorische Hyperhidrosis anderer Körperregionen, pulmonale oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit sich bringt [4, 17, 36].

Eine praktikable und wirksame Alternative stellt die Leitungswasseriontophorese dar [5, 11, 12, 23, 24, 28, 29]. Die Iontophorese ist eine Sonderform der Gleichstromtherapie, die dem gerichteten Transport von Ionen oder Peptiden/Proteinen in Haut oder Schleimhaut beinhaltet [22]. Im Volumenleiter wird eine Elektrokinese (Iontophorese, Elektrophorese, Elektromose) ausgelöst [6, 33]. Der Ionenstrom vollzieht sich an der Haut hauptsächlich dort, wo hohe Ionenladungen vorhanden sind, z.B. an den Haarfollikeln oder entlang der Corneozytenmembran [14]. Die Steigerung des Ionenfluxes durch Elektrosmose ist vom Molekulargewicht abhängig, nicht aber die effektive Flow-Velozität [19]. Durch wiederholtes Umpolen des Gleichstromes können unerwünschte elektrolytische Wirkungen am Epithel ausgeschaltet werden [25]. Wie elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten, kommt es nicht zu einer morphologischen Schädigung des Akrosyringiums oder der Azini [9]. Eine Schädigung der kutanen Innervation ist ebenfalls nicht zu beobachten [35]. Die Wirkung ist

Prof. Dr. U. Wollina
Universitäts-Hautklinik Jena, Erfurter Straße 35,
D-07740 Jena

U. Wollina · C. Uhlemann · D. Elstermann
L. Köber · U. Barta

Tapwater iontophoresis for
hyperhidrosis – positive effects on
clearing time and relapse-free intervals
in palmoplantar eczema (dermatitis)

Summary

Hyperhidrosis is due to an overfunction of eccrine glands (triggered by the autonomous nervous system) and may be a cofactor for palmoplantar eczema (dermatitis). Tapwater iontophoresis was used in 54 patients with hyperhidrosis manuum et pedum. After 10 applications directed by the dermatologist, 89% of patients noted an improvement in their hyperhidrosis. 20 patients suffering from palmoplantar eczema (dermatitis) who continued the treatment at home for at least 6 months were compared with a historical sex- and age-matched group of 20 eczema-patients without iontophoresis: The factors evaluated were the time needed for clearing and the relapse-free interval. Though iontophoresis-treated patients had a slightly faster clearing, this was statistically not significant (20 vs. 22.3 days; $p > 0.05$). However, the difference for relapse-free interval between the two groups was statistically highly significant (24.8 weeks vs. 8.35 weeks; $p < 0.0001$). Tapwater iontophoresis seems to be effective not only to control sweating. According to recently published data, galvanization seems to have a capsaicin-like effect as well. Our hypothesis is therefore, that galvanization with tapwater iontophoresis interrupts the neurogenic inflammation and prolongs the relapse-free interval in hyperhidrotic palmoplantar eczema (dermatitis).

Key words

Tapwater iontophoresis · Hyperhidrosis ·
Hand-foot-eczema (Dermatitis) ·
Neuropeptides

Originalien

zwar nicht aufgeklärt, doch scheint eine reversible Störung des Ionentransports im sekretorischen Knäuel einzutreten [9, 24]. Hier wird der primäre Schweiß überwiegend durch passiven Ionentransport von Na^+ -Ionen gebildet [26]. Reinauer et al. [24] vermuteten aufgrund einer Carbacholrefraktärität eine postsynaptische funktionelle Sekretionsstörung. Sato et al. [27] stellen die Wasserhydrolyse im Anodenbad und die Akkumulation von H^+ in den Vordergrund der Wirkungsmechanismen.

Wir setzten die Leitungswasseriontophorese mit Rechteckimpulsstrom seit 1994 bei mehr als 50 Patienten mit unterschiedlichen Dermatosen mit assoziierter Hyperhidrosis und primärer Hyperhidrosis manuum et pedum ein und wollen im folgenden unsere Erfahrungen mitteilen. Besonderes Augenmerk schenken wir der Beeinflussung des Ekzemverlaufes durch diese Behandlungsmethode. Unter diesem Blickwinkel soll auch eine erweiterte Sicht des Wirkungsmechanismus diskutiert werden.

Patienten und Methodik

Die Leitungswasseriontophorese wurde nach einem Aufklärungsgespräch und Ausschluß der Kontraindikationen Patienten mit primärer oder assoziierter Hyperhidrosis zur Therapie derselben angeboten. Davon waren 32 Frauen und 22 Männer. Zu den Diagnosen s. Tabelle 1, zur Altersverteilung Abb. 1.

Alle Patienten schätzten die Hyperhidrosis als schwer und belästigend ein. Die gesamte initiale Behandlungsserie von 10 Anwendungen wurde unter Aufsicht einer erfahrenen Physiotherapeutin durchgeführt. Metallgegenstände wurden abgelegt. Die in den Behandlungswannen befindlichen Edelstahlelektroden wurden mit Schwammtüchern vollständig abgedeckt. Leitungswasser wurde aufgefüllt, bei Finger- bzw. Zehengliedern bedeckt waren. Das Gerät wurde nach Auffüllen des Wassers für einen Probelauf eingeschaltet. Danach wurden Hände bzw. Füße in die Behandlungswannen eingetaucht. Die Spannung wurde langsam erhöht, bis ein leichtes Kribbeln spürbar wurde (max. 24 V). Die Behandlungsdauer betrug 10 min. Nach Abschalten des Gerätes nahmen die Patienten Füße bzw. Hände aus der Be-

handlungswanne. Wir verwendeten das Gerät HIDREX PS mit Gleichstromimpulsen einer Frequenz von 9,9 kHz (Fa. HIDREX GmbH Wuppertal). Die Behandlung wurde unter stationären Bedingungen 3mal/Woche durchgeführt. Die Anode beließen wir bis zum Erreichen einer Normalhidrosis konstant an einer Extremität.

Die Patienten schätzten nach Behandlungsende ihre spezifische Befindlichkeit und somit den Erfolg der Iontophorese ein (Score: 0, unverändert; ~1, etwas besser; ~2, deutlich besser; ~3, viel besser; ~4, beschwerdefrei; +1, verschlechtert; +2, deutlich verschlechtert; +3, sehr stark verschlechtert; +4, extreme Verschlechterung fordert Therapieabbruch). Patienten mit einem Handekzem und einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten (6–37 Monate, Durchschnitt 20 Monate; 10 Männer, 10 Frauen) wurden bezüglich der Rezidivhäufigkeit mit einem historischen Kollektiv von 20 Handekzempatienten identischer Alters- und Geschlechtsverteilung verglichen (Abb. 1). Diese Patienten hatten ebenfalls eine Hyperhidrosis manuum et pedum. Beide Patientengruppen erhielten eine kombinierte Lokaltherapie mit kortikoidhaltigen und carbamidhaltigen Cremes. Nicht zum Einsatz kamen interne Kortikosteroide oder PUVA. Der Ekzemverlauf wurde klinisch verfolgt. Als Abheilung wurde der Zustand der Freiheit von Entzündungszeichen, Schuppung, Rhagaden und Hyperkeratosen bezeichnet.

Die statistische Auswertung wurde mit dem SPSS-Softwarepaket vorgenommen. Wir verwendeten für den Mittelwertvergleich einen zweiseitigen t-Test.

Tabelle 1
Diagnosen

Diagnose	n
Isolierte Hyperhidrosis manuum et pedum	11
Assoziierte Hyperhidrosis pedum et manuum	43
davon: Ekzeme	33
Tinea	4
Arzneimittlexanthem	2
Sonstige (systemische Sklerodermie, Lupus erythematodes, Urtikaria – je 1 Patient)	4

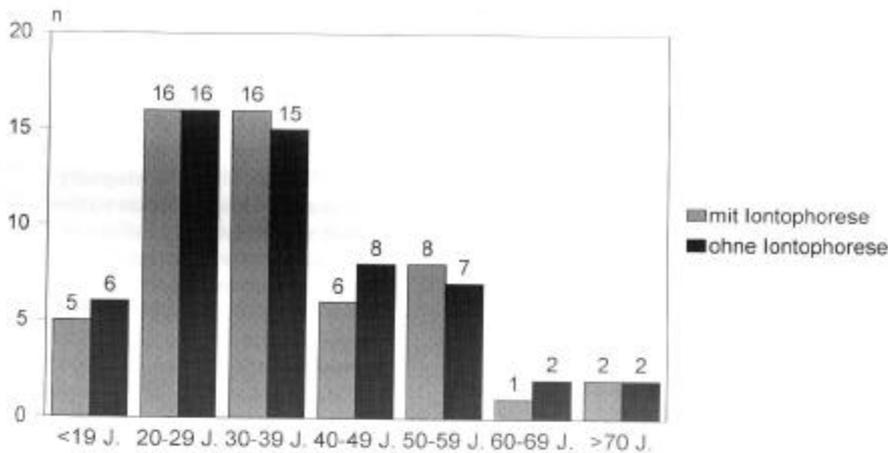


Abb. 1 ▲ Altersverteilung der Patientengruppe unter Iontophorese

Ergebnisse

Der klinische Effekt war nach 5–6 Behandlungen evident, jedoch noch mit einem Seitenunterschied. Die anodisch behandelte Seite zeigte eine deutlichere Schweißminderung. Nach 10 Behandlungen waren bei 48 Patienten die Beschwerden gebessert bzw. nicht mehr vorhanden. Dabei ist zu bedenken, daß mit mehr als 10 Behandlungen eine noch höhere Ansprechrate als die hier erzielten 89% möglich sind (Abb. 2).

Subjektive Irritationen waren allesamt geringgradig und in allen übrigen Fällen tolerabel. Sie bestanden in einem Kribbelgefühl an den Handtellern bzw. Fußsohlen. Durch die Wahl des adäquaten Spannungsbereiches (18 bzw. 24 V) und die sachgemäße Einführung der Akren in das Wasserbad wurde dieser Nebeneffekt reduziert. Andere Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt. Die Patienten waren am Ende der Serie sämtlich in der Lage, die Behandlung selbständig im Sinne einer Heimbehandlung durchzuführen.

In keinem Fall sahen wir eine Verschlechterung der begleitenden Dermatosen. Die Ekzempatienten zeigten eine Abheilung nach durchschnittlich 20 Tagen mit Iontophorese, die Kontrollgruppe ohne Iontophorese benötigte 22,3 Tage (Tabelle 2). Der Unterschied war nicht signifikant ($p > 0,05$).

20 Ekzempatienten, welche die Heimbehandlung für mindestens 6 Monate mit einer Applikationsfrequenz von 2mal/Woche fortgeführt hatten, wurden die rezidivfreien Zeiten mit einer Kontrolle verglichen (Tabelle 2). Im Ergebnis war der rezidivfreie Zeitraum

bei Patienten unter Iontophorese deutlich länger, im Mittel betrug der Unterschied 8,35 Wochen ($p < 0,0001$).

Besprechung

Im Vergleich zur bekannten medikamentösen oder chirurgischen Therapie der Hyperhidrosis manuum et pedum sind die unerwünschten Effekte der Leitungswasseriontophorese unter Betrachtung der Kontraindikationen geringgradig. Die Leitungswasseriontophorese in Gleichstromtechnik führt zu einem unangenehm empfundenen Kribbeln und Stechen. Durch Taktung des Gleichstromes in höherfrequente Impulse wird diese Mißempfindung deutlich reduziert, ohne daß eine Minderung des Therapieeffektes eintritt [23, 28]. Diese Therapievariante eignet

sich auch für eine Langzeit- und Heimtherapien der Hyperhidrosis nach entsprechender Anleitung des Patienten durch geschultes Personal [12].

Wirkungsphysiologisch ist diese Therapiemethode nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden eine postsynaptische Entkopplung der Schweißsekretion und eine reversible funktionelle Sekretionsminderung durch H^+ -Akkumulation [24, 27]. Durch die konstante Spannung werden elektroosmotischer Flow und Ionenflux ausgelöst, die zu einer Hemmung des Sekretionsmodus der Azini führen dürften [21]. Die Verwendung eines unterbrochenen Gleichstromes soll zur Flux-Erhöhung beitragen, jedoch ist der Effekt nicht so deutlich ausgeprägt wie aufgrund theoretischer Überlegungen zu erwarten.

Ekrine Drüsen verfügen über eine cholinerge und eine adrenerge Innervation [26, 31]. Schweißdrüsen weisen eine hohe Dichte von Rezeptoren für vasoaktives intestinales Peptid (VIP), „peptide histidine methonine“ (PHM) sowie das „gastrin-releasing peptide“ (GRP) auf [7, 26, 31–33]. Im Schweiß werden VIP und PHM ausgeschieden [7]. Es findet sich eine streßinduzierbare Bildung und Sekretion von Interleukin-(IL) 1β und -1α . Nur die palmoplantaren Schweißdrüsen sezernieren deutliche Mengen an IL- 1β (Ratio IL- 1α /IL- 1β 5,4). Jogging, Saunabad und Pilocarpin können die IL 1 -Sekretion von 0,3 ng auf das 11- bzw. 4fache erhöhen [5].

Aufgrund von Erhöhungen der Serumspiegel von Tumornekrosefaktor- α

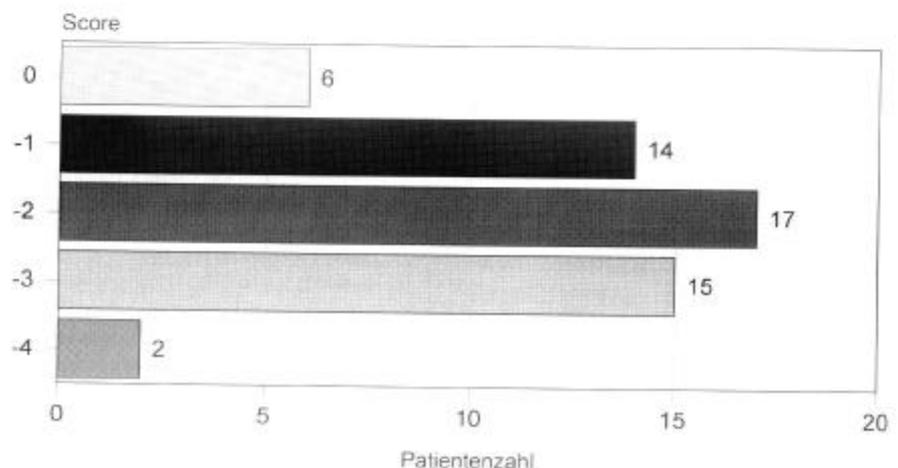


Abb. 2 ▲ Klinisches Ergebnis der Leitungswasseriontophorese nach 10 Anwendungen. Die Darstellung erfolgt im Summenscore (0, keine Änderung; -1, geringe Besserung; -2, deutliche Besserung; -3, erhebliche Besserung; -4, Beschwerdefreiheit)

Tabelle 2
Abheilungszeit und Rezidivfreiheit bei Ekzempatienten mit und ohne Leitungswasseriontophorese

	Iontophorese	
	mit	ohne
Abheilungszeit (d)		
Mittelwert	20,0	22,3
Standardabweichung	10,3	6,25
Rezidivfreiheit (Wochen)		
Mittelwert	24,8	8,35
Standardabweichung	9,97	3,13

(TNF- α) und IL-1 β bei Atopikern wird ein Zusammenhang zur allergischen Entzündung vermutet [20]. Wie Studien an Lymphknoten bei allergischem und irritativem Kontaktekzem nachweisen konnten, ist die vermehrte Expression von IL-1 β bei beiden Formen des Kontaktekzems nachweisbar [3]. Untersuchungen zur Kinetik der IL-1 β -Antwort bei Allergenkontakt zeigen eine frühe (6 h) Erhöhung der IL-1 β -mRNA in humaner Epidermis, die bereits nach 72 h wieder Normalwerte erreicht hat [2]. IL-1 β verstärkt den axonalen Transport von Substanz P, so daß eine Mediatorfunktion dieses Interleukins für die Sensibilisierung der Nozizeptoren bei chronischen Entzündungen vermutet wird [13].

Die Leitungswasseriontophorese ist nicht allein bei der Therapie der Hyperhidrosis manuum et pedum wirksam. Ein positiver Effekt wurde von Schempp et al. [29] auch auf palmo-plantare Ekzeme vermerkt. Diesen Eindruck können wir bestätigen. Der Effekt dürfte nicht allein in der Verminderung des Schwitzens zu suchen sein.

Wie neuere Untersuchungen bestätigen, kommt es zur Depletion von Neuropeptiden unter Gleichstromanwendung im Sinne des „Axonreflexes“. Schnizer et al. [30] untersuchten die hyperämisierende Wirkung einer Gleichstromanwendung (Galvanisation mit 30 cm²-Elektrode, 0,1 mA/cm², 10 min) nach Applikation einer Capsaicinlösung (10 mg Capsaicin in 1 ml 80% Ethanol unter Okklusionspflaster). Cap-

sain führt zur Blockade nozizeptiver afferenter Nervenendigungen durch Depletion der Neuropeptide (insbesondere Substanz P, CGRP, Vasoaktives intestinales Peptid u.a.) [1, 25]. Nach Desensibilisierung mittels Capsaicin konnte das galvanische Erythem nicht mehr ausgelöst werden, was auf einen gleichartigen Wirkungsmechanismus hindeutet.

Die signifikant verlängerte Rezidivfreiheit bei Patienten mit einem dihydrotischen Handekzem durch fortgesetzte Iontophoresetherapie legt nahe, daß dieser Effekt nicht allein auf einer Schweißminderung basiert, sondern neuropeptiderge Wirkungen auf die Entzündungsreaktion zu diskutieren sind. Bei Ekzempatienten sind Nervenendigungen um die ekkrinen Drüsen in nichtläsionaler Haut in signifikant erhöhter Dichte vorhanden im Vergleich zu Kontrollen. Eine verstärkte Expression von Substanz P, nicht aber von CGRP oder VIP ist hier besonders für die papilläre Dermis evident [18].

Gleichstromtherapie wie sie auch bei der Leitungswasseriontophorese verwirklicht wird, könnte über einen Capsaicin-artigen Mechanismus zur kurzzeitigen Depletion von Substanz P und damit in der Folge zur Unterbrechung der Entzündungsreaktion in Ekzemhaut beitragen. Eine Minderung der beim Ekzem erhöhten kutanen Neuropeptidspiegel als Erklärungsmöglichkeit bedarf allerdings der Untermauerung durch quantitative Peptidanalysen. Unsere Beobachtung bedarf aufgrund der von uns ausgewählten historischen Vergleichsgruppe auch einer zusätzlichen Bestätigung in einer kontrollierten prospektiven Studie.

Literatur

- Bernstein JE, Swift RM, Soltani K, Lorinez AL (1981) **Inhibition of axon reflex vasodilation by topically applied capsaicin.** *J Invest Dermatol* 76:394–395
- Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Trefzer U, Häffner A, Elmetts CA (1996) **In situ changes in the relative abundance of human cytokine messenger RNA levels following exposure to the poison ivy/oak contact allergen urushiol.** *Exp Dermatol* 5:150–160
- Brand CU, Hunziker T, Yawalkar N, Braathen LR (1996) **IL-1 beta protein in human skin lymph nodes does not discriminate allergic from irritant contact dermatitis.** *Contact Dermatitis* 35:152–156
- Chen HJ, Cheng MH, Lin TK, Chee EC (1995) **Recordings of pre- and postoperative sympathetic skin response in patients with palmar hyperhidrosis.** *Stereotact Funct Neurosurg* 64:214–220
- Didierjean L, Gruaz D, Frobert Y, Grassi J, Dayer JM, Saurat JH (1990) **Biologically active interleukin 1 in human eccrine sweat: site-dependent variations in alpha/beta ratios and stress-induced increased secretion.** *Cytokine* 2:438–446
- Dietze C, Reinicke C, Callies R (1986) **Iontophorese – Gleichstromtherapie und Arzneimittelwirkung?** *Z Physiother* 38:425–431
- Eedy DJ, Shaw C, Armstrong EP, Johnston CE, Buchanan KD (1990) **Vasoactive intestinal peptide (VIP) and peptide histidine methionine (PHM) in human eccrine sweat glands: demonstration of innervation, specific binding sites and presence in secretion.** *Br J Dermatol* 123:65–76
- Folk Jr GE, Semken Jr HA (1991) **The evolution of sweat glands.** *Int J Biometeorol* 35:180–186
- Hill AC, Baker GF, Jansen TG (1981) **Mechanism of action of iontophoresis in the treatment of palmar hyperhidrosis.** *Cutis* 28:69–71
- Hölzle E (1984) **Therapie der Hyperhidrosis.** *Hautarzt* 35:7–15
- Hölzle E, Pauli M, Braun-Falco O (1984) **Leitungswasser-Iontophorese zur Behandlung von Hyperhidrosis manuum et pedum.** *Hautarzt* 35:142–147
- Hölzle E, Alberti N (1987) **Long-term efficacy and side effects of top water iontophoresis of palmo-plantar hyperhidrosis – the usefulness of home therapy.** *Dermatologica* 175:126–135
- Jeanjean AP, Moussaoui SM, Maloteaux JM, Laduron PM (1995) **Interleukin-1 beta induces long-term increase of axonally transported opiate receptors and substance P.** *Neuroscience* 68:151–157
- Lee RD, White HS, Scott ER (1996) **Visualization of iontophoretic transport paths in cultured and animal skin models.** *J Pharm Sci* 85:1186–1190
- Levit F (1968) **Simple device for the treatment of hyperhidrosis by iontophoresis.** *Arch Dermatol* 98:505–507
- Manusov EG, Nadeau MT (1989) **Hyperhidrosis: a management dilemma.** *J Fam Pract* 28:412–415
- Noppen M, Sevens C, Gerlo E, Vincken W (1996) **Plasma catecholamine concentrations in essential hyperhidrosis and effect of thoracoscopic D-2-D-3 sympatholysis.** *Eur J Clin Invest* 27:202–205
- Osterle LS, Owen T, Rustin MH (1995) **Neuropeptides in the skin of patients with atopic dermatitis.** *Clin Exp Dermatol* 20:462–467

19. Peck KD, Srinivasan V, Li SK, Higuchi WI, Ghanem AH (1996) **Quantitative description of the effect of molecular size upon electroosmotic flux enhancement during iontophoresis for a synthetic membrane and human epidermal membrane.** *J Pharm Sci* 85:781–788
20. Pellegrino M, Minervini B, Musto P, Matera R, Greco A, Checchia de Ambrosio C (1996) **Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. Two possible mediators of allergic inflammation.** *Minerva Pediatr* 48:309–312
21. Pikar MJ (1995) **Penetration enhancement of peptide and protein drugs by electrochemical means: transdermal iontophoresis.** In: Lee VHL, Hashida M, Mizushima Y (eds) *Trends and future perspectives in peptide and protein drug delivery.* Harwood, New York, pp 83–109
22. Pratzel HG (1987) **Iontophorese. Eine Monographie und Literaturübersicht mit praktischen Hinweisen für Ärzte und medizinische Assistenzberufe.** Springer, Berlin Heidelberg New York
23. Reinauer S, Neusser A, Schauf G, Hölzle E (1993) **Iontophoresis with alternating current and direct current offset (AC/DC iontophoresis): a new approach for the treatment of hyperhidrosis.** *Br J Dermatol* 129:166–169
24. Reinauer S, Schauf G, Hubert M, Hölzle E (1992) **Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese: Funktionelle Störung des sekretorischen Epithels.** *Z Hautkrankh* 67:622–626
25. Rösel B, Pratzel HG (1991) **Die Ventilwirkung der Haut bei der Iontophorese mit wiederholter Umpolung.** *Phys Rehab Kur Med* 1:7–11
26. Sato K, Kang WH, Sato F (1991) **Eccrine sweat glands.** In: Goldsmith LA (ed) *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin*, 2nd ed. Oxford University Press, New York Oxford, pp 741–762
27. Sato K, Timm DE, Sato F, Templeton EA, Meletioudis DS, Toyomoto T, Soos G, Sato SK (1993) **Generation and transit pathway of H⁺ is critical for inhibition of palmar sweating by iontophoresis in water.** *J Appl Physiol* 75:2258–2264
28. Schauf G, Hubert M, Reinauer S, Hölzle E (1994) **Modifikation und Optimierung der Leitungswasser-Iontophorese.** *Hautarzt* 45:756–761
29. Schempp CM, Czeck W, Schöpf E, Simon JC (1996) **Leitungswasser-Iontophorese bei der Behandlung dyshidrotischer mit Hyperhidrosis assoziierter Palmoplantarekzeme.** *Akt Dermatol* 22:198–201
30. Schnizer W, Korr H, Lindner J, Magyarosy J, Wenemoser A (1993) **Die Untersuchung physikalisch-medizinischer und balneotherapeutischer Erytheme (Wärme, Gleichstrom, CO₂, H₂S) am Capsaicinmodell.** *Phys Rehab Kur Med* 3:125–129
31. Sokolov VE, Shabadash SA, Zelikina TI (1980) **Innervation of eccrine sweat glands.** *Biol Bull Acad Sci USSR* 7:331–346
32. Staniek V, Misery L, Pequet-Navarro J, Sabido O, Cuber JC, Dezutter-Dambuyant C, Claudy A, Schmitt D (1996) **Expression of gastrin-releasing peptide receptor in human skin.** *Acta Derm Venereol [Stockh]* 76:282–286
33. Uhlemann C, Callies R, Hippus M (1991) **Praktische Gesichtspunkte zur mehrmals täglichen Iontophorese.** *Z Physiother* 43:240–244
34. Wallengren J, Hakanson R (1992) **Effects of capsaicin, bradykinin and prostaglandin E₂ in the human skin.** *Br J Dermatol* 126:111–117
35. Wang L, Hilliges M, Gajecki M, Marcusson JA, Johansson O (1994) **No change in skin innervation in patients with palmar hyperhidrosis treated with tap water iontophoresis.** *Br J Dermatol* 131:742–743
36. Wong CW (1997) **Transthoracic video endoscopic electrocautery of sympathetic ganglia for hyperhidrosis palmaris: special reference to localization of the first and second ribs.** *Surg Neurol* 47:224–249