

Dermatologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität
München

(Direktor: Univ. -Prof. Dr. Dr. J. Ring)

Evaluation der Corneometrie als Messmethode zur Erfassung der Hyperhidrose in Diagnostik und Therapie

Ivan Burg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W.-I. Worret
2. Univ.-Prof. Dr. M. W. Ollert

Diese Dissertation wurde am 19.11.2008 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 21.01.2009 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. I. Worret angefertigt. Die praktische Studie wurde in der Hautarztpraxis Dr. med. M. Gfesser in Ingolstadt durchgeführt.

Meiner Familie gewidmet

Es kommt weniger darauf an, etwas Neues zu sehen als bei dem, was alle sehen,
etwas Neues zu denken.

Arthur Schopenhauer

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung. Definition.....	8
1.1.	Hyperhidrose. Epidemiologie und Erscheinungsformen der primären Hyperhidrosis.....	8
1.1.2.	Pathophysiologie.....	11
1.2.	Funktionelle Anatomie des Sympathikus.....	13
1.2.1.	Einleitung.....	13
1.2.2.	Haut und Schweißdrüsen.....	14
1.2.3.	Innervation der Schweißdrüsen.....	18
1.3.	Sekundäre Hyperhidrosis.....	19
1.3.1.	Erkrankungen des Herz-Kreislauf-System.....	20
1.3.2.	Endokrines System.....	20
1.3.2.1.	Hyperthyreose.....	20
1.3.2.2.	Hypercortisolismus.....	21
1.3.2.3.	Wachstumshormonexzess.....	22
1.3.2.4.	Karzinoidsyndrom.....	22
1.3.2.5.	Klimakterium der Frau.....	23
1.3.2.6.	Androgenmangel des Mannes.....	23
1.3.2.7.	Adipositas.....	24
1.3.2.8.	Hypoglykämie.....	25
1.3.2.9.	Diabetische autonome Neuropathie.....	26
1.3.3.	Infektionskrankheiten / Systemkrankheiten / Maligne Erkrankungen.....	26
1.3.4.	Neurologische Störungen.....	27
1.3.5.	Medikamente / Intoxikationen.....	28

1.4.	Etablierte diagnostische Verfahren der primären Hyperhidrosis.....	31
1.5.	Die Differentialtherapie der primären Hyperhidrosis:.....	35
1.5.1.	Systemische medikamentöse Therapie	
	Anticholinergika.....	35
1.5.1.1.	Salbeiextrakte.....	37
1.5.1.2.	Nicht zugelassene und wenig effiziente Medikation.....	38
1.5.2.	Lokalbehandlungen.....	39
1.5.2.1.	Leitungswasser – Iontophorese.....	39
1.5.2.2.	Antiperspirantien	40
1.5.2.3.	Botulinumtoxin A.....	41
1.5.3.	Operative Therapie der Hyperhidrosis.....	44
1.5.3.1.	Kürettage der Schweißdrüsen.....	46
1.5.3.2.	Sympathektomie.....	48
2.	Ziel der Arbeit	50
3.	Methodik.....	51
3.1.	Probanden.....	51
3.1.1.	Geschlecht.....	52
3.1.2.	Altersverteilung.....	53
3.1.3.	Erstmanifestationsalter.....	54
3.1.4.	Hyperhidrosisdauer.....	55
3.2.	Versuchsprotokoll.....	56
3.3.	Statistische Analyse.....	58
4.	Ergebnisse.....	59
4.1.	Corneometrie.....	59

4.2.	Standardisierung der Messverfahren und Messübungen.....	59
4.3.	Durchführung der Messung.....	60
4.4.	Ergebnisse der Corneometrie.....	68
4.4.1.	Gruppe A.....	69
4.4.1.1.	Merkblatt zur Behandlung der Hyperhidrosis axillaris mit Aluminiumchlorid.....	72
4.4.2.	Gruppe B.....	73
4.4.3.	Gruppe C.....	75
5.	Methodenkritik	77
6.	Diskussion.....	79
7.	Zusammenfassung.....	83
8.	Textabkürzungen.....	84
9.	Verzeichnis der Abbildungen.....	85
10.	Verzeichnis der Tabellen.....	86
11.	Literaturverzeichnis.....	87
12.	Danksagung.....	99
13.	Lebenslauf.....	100

1. Einleitung, Definition.

Definition der primären Hyperhidrose nach Leitlinien der AWMF:

Der Begriff Hyperhidrose, bezeichnet ein Übermaß an Schwitzen, welches über die Erfordernisse der Wärmeregulation hinausgeht. Hyperhidrosis wird daher nicht anhand der Schweißmenge, sondern aufgrund der Fehlfunktion des Schwitzens definiert. (65)

Epidemiologie und Erscheinungsformen der primären Hyperhidrosis

Die Thermoregulation des menschlichen Körpers erfolgt durch das Schwitzen und die nachfolgende Kühlung durch Verdunstung der Feuchtigkeit. (67) Übermäßiges Schwitzen (Hyperhidrose), ist eine Erkrankung, die zu körperlichen, psychischen und sozialen Problemen führen kann. Schon bei einem alltäglichen Handschlag sind die Patienten durch die nass-kalten Hände stigmatisiert. Patienten mit axillärer Hyperhidrose wechseln häufig mehrmals täglich ihre Kleidung und gelten als unsicher. (86)

Eine übermäßige, unphysiologische Schweißproduktion ist entweder Ausdruck von Krankheiten, Medikamentennebenwirkungen oder anderen Ursachen, die so genannte „sekundäre Hyperhidrosis“. Diese Form ist mit ca. 5% vergleichsweise selten. (11)

Die primäre („idiopathische“, „genuine“, „essentielle“) Hyperhidrosis ist mit 95% das häufigste Erscheinungsbild des übermäßigen Schwitzens. Die Ursache des immer anzuschuldigenden erhöhten Sympathikotonus ist unbekannt, viele Faktoren werden diskutiert. (36)

Das weibliche Geschlecht ist doppelt so häufig anzutreffen und scheint auch von der Intensität her stärker betroffen zu sein. (103)

Auch hormonelle Ursachen werden diskutiert. (11)

Gehäufte Berichte einer positiven Familienanamnese deuten auf eine genetische Veranlagung hin. (87)

Je nach Ausmaß des vom Schwitzen betroffenen Arealen unterscheidet man eine generalisierte von einer fokalen Hyperhidrose. Die generalisierte Hyperhidrose kann die gesamte Körperoberfläche betreffen; ihr können zum Beispiel Infektionskrankheiten, maligne Erkrankungen oder hormonelle Störungen zugrunde liegen. Im Gegensatz hierzu sind die Ursachen der lokalisierten Hyperhidrose bis auf einige wenige Triggerfaktoren, wie emotionale Reize, noch unbekannt. (52)

Die fokale Hyperhidrose beginnt typischerweise in der Pubertät und kann lebenslang bestehen bleiben.

Tabelle 1. Hauptformen der Hyperhidrosis:

- Hyperhidrosis axillaris
- Hyperhidrosis palmarum
- Hyperhidrosis plantaris
- Hyperhidrosis cranio-facialis

Die Erscheinungsform wird stark durch die Lokalisation geprägt. (70) Im Gesicht und Hals auftretend als cranio-faciale Form oder Frey-Syndrom, ist sie oft auch einseitig anzutreffen. Das Gesicht ist feuerrot und von Schweißperlen übersät. Für den Träger ist diese Situation psychisch sehr belastend, was die Intensität nur verstärkt, die Behandlungsergebnisse sind zudem auch unbefriedigend.

Die häufigste Lokalisation ist mit 50% in den Achselhöhlen zu finden. Die Betroffenen leiden unter der häufig sichtbaren Nässe und der Geruchsentwicklung, der auch für die Umgebung bedeutsam ist. Die schwere Hyperhidrosis führt oft zwangsläufig zur Isolation und macht ihre Träger in Bereichen mit Publikumsverkehr dienstuntauglich. Die Hyperhidrosis der Hände ist durch kalte nasse Handflächen gekennzeichnet, auch gibt es akrale Läsionen an Nägeln und Fingerspitzen. Die Träger sind krampfhaft bemüht, ihre Hand nicht zum Gruß anzubieten, das Belassen der Hände in den Hosentaschen wird meist als schlechtes Benehmen fehl gedeutet. Die Häufigkeit wird mit annähernd 30% angegeben und kommt oft zusammen mit der axillären Form vor. (17, 36, 103)

Schweißfüße sind zwar lästig, werden offensichtlich besser toleriert und erzeugen beim Betroffenen weniger Druck.

Tabelle 2. Seltene, meist sekundäre Hyperhidrosisformen:

Hyperhidrosis unilateralis (Hemihyperhidrosis)	bei Querschnittslähmung
Hyperhidrosis cruciata	bei Lähmungen
Hyperhidrosis paradoxa	bei Kältereiz
Hyperhidrosis oleosa	Form der Seborrho und bei Parkinson
Hyperhidrosis universalis congenita	Chediak-Steinbrinck-Higaschi
Hyperhidrosis conalis	Head-Zonen-Hidrosis
Hyperhidrosis gustatorica	familiäre Dysautonomie, Frei Syndrom
Hyperhidrosis symptomatika	B-Symptomatik bei Leukämie

Tabelle 3. Einleitung der Hyperhidrosis nach Leitlinien der AWMF:

	Hyperhidrosis axillaris	Hyperhidrosis palmo-plantaris
I°	Haut ist feucht, Schweißflecke	Hand- und Fußflächen sind feucht
II°	Schweißperlen auf der Haut, Schweißflecke < 20 cm.	Schweißperlen streng auf Palmae und Plantae beschränkt
III°	Schweiß tropft ab	Schweiß tropft ab, Schweißperlen an Finger und Zehen sowie am seitlichen Fußrand

1.1.2. Pathophysiologie:

Eine lebensnotwendige Aufrechterhaltung der Homöostase stellt die Thermoregulation dar, sie hat das Ziel, die Körperkerntemperatur möglichst konstant zu halten. Bei Kälte wird durch Muskelzittern Wärme produziert und durch sympathikogene Engstellung der Kapillaren der Wärmeabstrom verhindert. Bei Anstieg der Körperkerntemperatur wird wiederum sympathisch gesteuert Schweiß produziert, der durch Verdunstung dem Körper Wärme entzieht. (11,103)

Tabelle 4. Reflexbogen der Schweißproduktion:

- Tegmentum des Mittelhirns
- Tractus tectospinalis
- Nucleus intermediolateralis
- Ramus communicans albus
- Grenzstrangganglion
- Ramus communicans griseus
- Intercostal(spinal-)nerv, Schweißdrüsen

Die ekkrinen Schweißdrüsen sind fast über den ganzen Körper verteilt und ganz besonders zahlreich an Handflächen, Fußsohlen, Achselhöhlen, Stirn und Rücken anzutreffen. Man schätzt ihre Gesamtzahl auf 3 Millionen mit einer durchschnittlichen Dichte von 300/cm² (zum Vergleich Fußsohlen 600/cm²). (82)

Der Schweiß entspricht dem Ultrafiltrat des Blutes und besteht zu 99% aus Wasser. (11)

Tabelle 5. Transpiration als wichtigstes Prinzip der Homöostase:

Physikalisches Prinzip	Verdunstungskälte bei endogener oder exogener Überwärmung als physiologische Reaktion lokalisiert oder ganzkörperbetont
Zusammensetzung	99% Wasser, der Rest: NaCl, KCl, Harnstoff, Harnsäure, Laktat, Fettsäuren, Zuckeralkohole, Ascorbinsäure
Geruch	neutral bis penetrant (Bromhidrose)

Vom Geruch her ist der Schweiß neutral, kann aber in Abhängigkeit von rassischer Zugehörigkeit, Krankheiten, Gemütszustand, mikrobieller Besiedelung der Haut und ihrer Anhangsgebilde und Beimischung des Sekrets der apokrinen Schweißdrüsen sehr belastende Erscheinungsformen annehmen. (36, 103)

Neben der Temperaturregulation hat der Schweiß noch eine Schutzfunktion für die Haut (Säure-Schutzmantel) und unterstützt Lauf- und Greiffunktion von Füßen und Händen.

Pyrogene, Hormone, Stress, Muskelwärme durch Arbeit und Sport lassen die Körperkerntemperatur ansteigen und führen zur cholinergen sympathischen Innervation der ekkrinen Schweißdrüsen (die apokrinen Schweißdrüsen werden auch sympathisch innerviert, aber adrenerg). Die so ausgelöste Schweißproduktion kann bis zu 3 Litern, im Extremfall sogar 5 Liter, pro Tag betragen. Unbehandelte oder unausgeglichene Wasser-Elektrolyt-Verluste sind mit dem Leben nicht vereinbar.

(11)

1.2. Funktionelle Anatomie des Sympathikus:

1.2.1. Einleitung

Die verschiedenen Komponenten des vegetativen Nervensystems dienen letztlich der Aufrechterhaltung der Homöostase unter wechselnden inneren oder äußeren Anforderungen. Dem Sympathikus wird eine ergotrope Funktion zugewiesen, dem Parasympathikus eine trophotrope. Der Aktivierung des Sympathikus führt zu einer Leistungsanpassung im Sinne von „fight and flight“, der Parasympathikus ist für die Regenerationsfunktionen („rest and digest“) zuständig. Beide Systeme werden durch übergeordnete Zentren des Gehirns gesteuert (u.a. Hypothalamus, Amygdala, zentrales Höhlengrau, Raphe-Kerne, ventrolaterale Medulla oblongata, Formatio reticularis). (11, 18, 22, 77, 96, 112) So werden über die Aktivierung des Sympathikus bei körperlicher Arbeit z.B. Herzfrequenz, Blutdruck, Muskeldurchblutung und Weite der Bronchien angepasst, die anfallende Wärme wird durch gesteigerte Hautdurchblutung und Schweißsekretion abgeführt. Der Name Sympathikus geht im Prinzip auf Galen zurück, der Nervenstämme links und rechts der Wirbelsäule fand, denen er entscheidende Bedeutung in der „Harmonie und Sympathie“ zwischen weit entfernten Organsystemen zuschrieb. Daraus ist der N. sympathikus geworden, bzw. das sympathische Nervensystem. Zu Beginn des letzten Jahrhunderts (1905) fand Langley, dass Reizungen anderer Nerven einen dem Sympathikus gegensinnigen Effekt hatten und nannte dieses System dasjenige, das neben dem Sympathikus wirksam ist – Parasympathicus. (11)

1.2.2. Haut und Schweißdrüsen:

Das Integumentum commune besteht aus Cutis und Subcutis. Die eigentliche Haut – Cutis – besteht wiederum aus Dermis und Epidermis. Innerhalb der Dermis werden subepidermal das Stratum reticulare unterschieden. Die Schweißdrüsen liegen mit ihrer aufgeknäuelten sezernierenden Endstücken im Übergangsbereich zwischen Cutis und Subcutis. Die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen ziehen dann durch das Corium in die Epidermis, die sie dann spiralig durchbrechen. Schweißdrüsen entwickeln sich als Hautanhangsgebilde aus Epithelzapfen, die sich in die Dermis absenken. Beim Neugeborenen sind alle Drüsen zwar vorhanden, ihre Funktion nehmen sie aber sehr viel später, vollständig erst mit dem Beginn der Pubertät auf. Schweißdrüsen werden als Glandulae sudoriferae bezeichnet. Zwei Klassen werden unterschieden: die apokrinen Schweißdrüsen, auch Duftdrüsen genannt, und die den Schweiß bildende sog. ekkrinen Schweißdrüsen – Glandulae sudoriferae merocrinae. Nahezu alle behaarten und unbehaarten Hautpartien tragen Schweißdrüsen. Nach unterschiedlichen Schätzungen beläuft sich die Gesamtzahl der Schweißdrüsen beim Menschen auf ca. 2-4 Millionen. Das Gesamtgewicht aller Schweißdrüsen zusammen genommen beträgt ca. 100g.

Zu den Bereichen, in denen keine Schweißdrüsen auftreten, gehören: Lippenrot, Glans penis, inneres Blatt des Präputiums, Labia minora.

Die Dichte der Schweißdrüsen pro Quadratcentimeter ist sehr unterschiedlich je nach Hautregion. Auffällig ist die sehr hohe Dichte im Bereich der Handteller und der Fußsohle. Die Befeuchtung dieser Hautpartien soll der Verbesserung der Greiffestigkeit dienen.

Tabelle 6. Die Anzahl der Schweißdrüsen pro cm² variiert zwischen verschiedenen Hautabschnitten.

Hautregion	Dichte der Drüsen (Anzahl pro cm ² Haut)
Volarfläche der Hand	400 -1000
Fußsohle	350 - 600
Nacken	350
Stirn, Gesicht	350
Handrücken	200
Unterarm	150 - 200
Hals	180
Bauch	160
Brust	160
Oberarm	150
Axilla	130
Oberschenkel	80
Rücken und Gesäß	60

Tabelle 7. Die Schweißraten (mg Schweiß pro cm² pro min.) der Drüsen entsprechen nicht den Dichten der Schweißdrüsen pro cm² (nach Cotter et al. 1995). (18) Bedingungen: starke körperliche Arbeit (deshalb konnten die Hände nicht gemessen werden), 37°C Umgebungstemperatur, 46% relative Feuchte. Eine Schweißrate von „1“ entspricht einer Gesamtschweißproduktion von 1,2 Liter pro h.

Hautregion	Schweißraten im mg/cm ² /min.
Stirn	2,7
Brust	1,5
Schulter	2,1
Bauch	1,4
Unter Rücken	1,4
Oberarm	1,5
Unterarm	1,5
Handrücken	1,8
Oberschenkel	0,9
Wade	1,4
Fußrücken	1,4

Schweißdrüsen sind einfache, unverzweigte, gewundene tubuläre Drüsen. Die sezernierenden Drüsenstücke liegen als unregelmäßig lockeres Knäuel in der tiefen Dermis oder oberen Subkutis. Der Knäueldurchmesser beträgt ca. 0,4 mm. Auf das sezernierende Endstück folgt noch als Bestandteil des Knäuels eine sog. „transitional portion“ als kurzer Übergangsbereich zum Ductus. Der Ausführungsgang ist zunächst ebenfalls noch Bestandteil des Knäuels, strebt dann aber in leichten Schraubentouren senkrecht auf und erreicht einen Retezapfen der Epidermis. Der Ausführungsgang mündet in der Epidermisoberfläche auf den Kuppen von Leisten oder Feldern. Hier besitzen die Ausführungsgänge keine eigenen Wände. Jedes Drüsen – Knäuel wird umgeben von einem kapselähnlichen Bindegewebe, einem dichten Gefäßnetz und einem Geflecht aus Nervenfasern. In Routinefärbungen finden sich im Endstückepithel zwei Zelltypen: azidophil oder helle Zellen, andererseits basophile oder dunkle Zellen. Die hellen Zellen liegen überwiegend

basal, deshalb auch als basale Zellen bezeichnet. Sie haben keine Sekretgranula, wenig Ribosomen und sind sehr reich an Glykogen und Mitochondrien. Ihre basale und laterale Zellmembran ist stark gefaltet. Die Zellen fassen zwischen sich interzelluläre Kanälchen mit ausgeprägten interzellulären Interdigitationen, verhaftet durch Desmosomen. Alle diese Strukturmerkmale - vor allem der basale Faltenapparat – sprechen für sekretorische Funktionen im Sinne von Ionentransport. Schweißdrüsenepithelien gehören zu den sog. „lecken Epithelien“, ihr Schlussleistennetz ist permeabler für Wasser als die apikale Zellmembran; den aktiv transportierten Ionen folgt Wasser und darin gelöste Moleküle auf dem parazellulären Weg nach.

Die dunklen, als auch als basophil oder mukös bezeichneten Zellen haben meist die Form einer umgekehrten Pyramide und liegen überwiegend superfizial, d.h. lumennach. Sie sind reich an sekretorischen Mukoidgranula. Die Mukoidgranula sind irregulär geformt und enthalten Glukoproteine und Mukopolysacharide. Wenige Lipidtropfen kommen vor. Die Granula werden v.a. luminal exozytiert und ihr Inhalt dem Schweiß beigefügt. Die Myoepithelzellen – zwischen sekretorischen Zellen und Basalmembran, enthalten glattmuskuläre kontraktive Proteine. Ihre Aufgabe sind der intrakanalikuläre Transport des Schweißes und damit ein Schutzmechanismus gegen Sekretstau.

Im Epithel des Ausführungsganges werden eine luminale und eine basale Zellschicht unterscheiden. Die basalen Zellen sind kubisch, die luminalen kubisch bis abgeflacht. Sie besitzen sehr viele Mitochondrien und zahlreiche Tight junctions. Hohe Na^+ - K^+ - ATPase – Aktivität in der Membran dieser Zellen sprechen für hochaktive Transportvorgänge im Sinne einer aktiven Reabsorption und der Modifikation des primären, in den sezernierenden Endstücken produzierten Schweißes. Die Tight junctions sorgen dafür, dass den transzellulär reabsorbierten Na^+ -Ionen das Wasser nicht parazellulär folgen kann, der Schweiß damit hypoton wird. Der Schweiß ist somit ein Sekret entstanden durch die aktive Leistung 1) der Drüsenzellen (und damit kein pures Filtrat des Plasma) und 2) der Gangepithelien. (96, 97, 98, 104, 112)

1.2.3. Innervation der Schweißdrüsen

Die Schweißproduktion ist einerseits von der lokalen Hauttemperatur abhängig, andererseits ganz wesentlich von der Innervation der Haut, speziell der der Schweißdrüsen. (11)

Schweißdrüsen werden segmental über vegetative Nervenfasern innerviert: nach Verlauf und Lage gehören diese Fasern zum Sympathikus, führen jedoch als Transmitter des 2. Neurons Acetylcholin. (75, 88, 97)

Das 1. Neuron des Sympathikus liegt in den Rückenmarksegmenten C8 bis L2. Die Axone der 2. Neurone gelangen über die Rami communicantes grisei zu den segmentalen Spinalnerven und mit ihren Aufzweigungen in periphere Nerven zur Rumpfwand und zu den Extremitäten. Diese sympathischen Fasern halten sich deshalb streng an die Segmentgrenzen auf der Haut.

Die Axone erreichen in der Haut u.a. die Schweißdrüsen. Für die obere Extremität einschließlich Axilla und Hände liegen die 1. Neurone in Höhe der Rückenmarksegmente Th2 – Th3, verlassen das Rückenmark über die entsprechenden Vorderwurzeln, erreichen die entsprechenden Grenzstrangganglien Th2 – Th3 und steigen im Grenzstrang zum Ganglion cervicothoracicum auf. Nach Umschaltung finden sie Anschluss an die entsprechenden Spinalnerven, deren Äste u.a. Axilla und Hand erreichen. Die operativen Verfahren einer Durchtrennung des Grenzstranges auf Höhe Th2 und Th3 zur Therapie der Hyperhidrosis der Hände und Axilla machen sich diese anatomischen Verhältnisse zu Nutze. (98)

Es werden 2 verschiedene Neuronklassen im Grenzstrangganglion bzw.

Axonklassen in der Haut unterscheiden:

- 1) noradrenerge vasokonstriktorische Neurone,
- 2) cholinerge sudomotorische Neurone, die gleichzeitig vasodilatatorisch wirken.

Nervenfasern und Endigungen lassen sich nur außerhalb der Basalmembran nachweisen. In den Terminalformationen lassen sich kleine klare Vesikeln und wenige große sog. dense core Vesikeln erkennen. Die kleinen klaren sind typisch für Acetylcholin – enthaltende Strukturen, die große mit dichtem Kern für peptiderge Transmitter. Die Koexistenz von Acetylcholin und VIP in denselben vegetativen Nerven erhält durch diese Befunde eine wichtige Bestätigung.

Vasodilatation und Schwitzen sind oft gekoppelt (beides zusammen wird auch als „Skin sympathetic nerve activity“ bezeichnet). Es ist davon auszugehen, dass Acetylcholin für die Schweißsekretion zuständig ist, Peptide, vor allem das VIP, die Vasodilatation verursacht.

In der Nähe von Blutgefäßen finden sich dagegen Terminalformationen mit kleinen „dense core“ Vesikeln, die als noradrenerg klassifiziert werden können. Die Freisetzung von Noradrenalin führt zur Vasokonstriktion, sie hat keinen Effekt auf die Schweißdrüsen. (27, 75, 88, 98, 112)

1.3. sekundäre Hyperhidrosis:

Neben den in Textbüchern und Einzelpublikationen über das sekundäre Schwitzen regelmäßig erwähnten Grundkrankheiten Hyperthyreose und Phäochromozytom gibt es eine Reihe weiterer Ursachen (11):

Tabelle 8. Mögliche Ursachen der sekundären Hyperhidrosis:

- Herz – Kreislauferkrankungen
- Endokrine Erkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen
- Infektionskrankheiten
- Systemkrankheiten
- Maligne Erkrankungen
- Neurologische Störungen
- Medikamente
- Intoxikationen
- Andere Ursachen

Grundsätzlich gilt, dass Schwitzen ein eher unspezifisches Symptom ist, das nur selten differenzialdiagnostische Bedeutung erlangt.

1. 3.1. Erkrankungen des Herz-Kreislauf-System

Das akute Koronarsyndrom, der akute Myokardinfarkt führen zu einer vermehrten Katecholaminausscheidung (vorwiegend Adrenalin), in dessen Folge die Patienten unruhig, ängstlich, blass und in „kalten Schweiß gebadet“ auffallen. (49)

Herzrhythmusstörungen mit hämodynamischen Auswirkungen und substantiellem Blutdruckabfall können von einem generalisierten Schwitzen begleitet sein. Die im Grunde harmlosen, vasovagalen Synkopen können aufgrund des raschen Blutdruckabfalls von einem profusen Schweißausbruch begleitet sein.

Bei einer akuten Herzinsuffizienz der Schweregrade NYHA III und IV, speziell im kardiogenen Schock, beobachtet man aufgrund der reaktiven Aktivierung des sympathischen Nervensystems den typischen kalten, bisweilen klebrigen Schweiß am ganzen Körper. (49)

Die chronische Herzinsuffizienz ist nicht vordergründig mit vermehrtem Schwitzen assoziiert. Allerdings klagen nicht selten chronisch herzinsuffiziente Patienten über Schwitzen bei geringster körperlicher Belastung oder nachts als Ausdruck einer gewissen Kreislaufschwäche.

1.3.2. Endokrines System

1.3.2.1. Hyperthyreose

Bis auf extrem wenige Ausnahmen gehört das Schwitzen neben der Wärmeintoleranz zu den Kardinalsymptomen einer Schilddrüsenüberfunktion. Die Haut der Patienten ist rosig, dünn, warm und feucht. Erhöhte Serum – FT3 – und/oder – FT4 – Spiegel sichern die Hyperthyreose diagnostisch. (37)

Kalte feuchte Hände, gute Wärmeverträglichkeit, Neigung zur Bradykardie und Hypotonie sprechen gegen einen Schilddrüsenhormonexzess.

Soll ein sympathikotoner Symptomenkomplex differenzialdiagnostisch gegen eine Hyperthyreose abgegrenzt werden, reicht das Messen des basalen TSH. Ein im Normbereich liegender Wert schließt die Hyperthyreose aus und das Bestimmen der peripheren Schilddrüsenhormone erübrigt sich. (49)

1.3.2.2. Hypercortisolismus

Im Rahmen eines Cushingsyndroms klagen die Patienten gelegentlich über vermehrtes Schwitzen am ganzen Körper. Ursächlich führt eine sich der physiologischen Regulation entziehende chronische vermehrte Inkretion des Glukokortikoids Cortisol aus den Nebennierenrinden oder die therapeutische Zufuhr synthetischer Glukokortikoide in pharmakodynamischen Dosen (oberhalb der individuellen Cushingschwelle) zu charakteristischen somatischen Veränderungen und metabolischen Folgen. Die gleichzeitig vermehrte Sekretion von Aldosteron und mineralokortikoiden Cortisolvorstufen sowie von Nebennierenrindenandrogen beim endogenen Cushingsyndrom spielen in der Symptomatik eine Nebenrolle (Hypertonie, Neigung zur Hypokaliämie, bei Frauen Hirsutismus, Akne und Regelstörungen).

Das klinische Bild wird aufgrund des Verteilungsmusters der Cortisolrezeptoren von einer stammbetonten Adipositas bei schlanken Extremitäten und Nates, einem runden „Vollmondgesicht“ und Stiernacken geprägt. Weitere Befunde sind häufig zu beobachten: arterielle Hypertonie, diabetische Stoffwechsellage, Plethora, Striae distensae rubrae, Muskelschwäche, Knochenmasseverlust bis hin zur Osteoporose, bei Frauen Amenorrhoe und Hirsutismus. (63)

1.3.2.3. Wachstumshormonexzess (Akromegalie)

Eine vermehrte autonome Wachstumshormonproduktion führt präpubertal zum Gigantismus, nach Abschluss des Längenwachstums im Erwachsenenalter zur Akromegalie. In über 99% liegt ein somatotropes Hypophysenadenom vor. (63) Das typische Krankheitsbild ist die Vergrößerung und Vergröberung der Akren (Zunahme von Schuh – und Handschuhgröße, Fingerringe werden zu klein), des Kopfes und der Gesichtszüge (Diastema, Überaugenwülste, Vergröberung von Kinn, Nase, Ohren, Cutis gyrata, Vertiefung der Stimmlage), sowie eine Splanchnomegalie. In über 60% der Fälle klagen die Patienten über eine erhebliche generalisierte Hyperhidrosis und eine gesteigerte Talgproduktion.

1.3.2.4. Karzinoidsyndrom

Das Karzinoid zählt nach der WHO – Klassifikation zur Gruppe der neuroendokrinen Tumoren. Es handelt sich um benigne oder maligne Proliferation des diffusen neuroendokrinen Systems (APUD – Zellen), die vorwiegend Serotonin produzieren. Weitere Sekretionsprodukte (Bradykinin, Tachykinin, Histamin, 5-Hydroxytryptophan, vasoaktive Peptide) haben durch synergische Interaktion Anteile am klinischen Bild: Flush, Diarrhöe und Bronchospasmus. Die Hautrötung im typischen Flush erfasst das Gesicht, den Nacken und die obere Brustregion. Die humoral vermittelten Karzinoidsymptome können mit einer arteriellen Hypotonie und Schwitzen gekoppelt sein. (63)

Die Karzinoide verursachen nur dann klinische Symptome, wenn sie Anschluss an ein extraportales venöses Netz haben oder wenn eine Leber – bzw. retroperitoneale Metastasierung besteht. Am häufigsten (85%) liegen die Primärtumoren im Gastrointestinaltrakt (Appendix, Ileum, Rektum, Kolon). Etwa 10% der extraintestinalen Lokalisationen entfallen auf Lunge und Bronchialsystem, der Rest verteilt sich auf Thymus, Haut, Kehlkopf, Nieren, Prostata, Ovarien und Pankreas.

1.3.2.5. Klimakterium der Frau

Die Phase zwischen dem Ende der Fertilität und dem Beginn des Senium wird als Klimakterium bezeichnet. (3) Hierfür verantwortlich sind der zunehmende Verlust stimulierbarer Follikel und regressive Veränderungen der ovariellen Gefäße. Konsekutiv sinken die Estradiol-, Estron – und Progesteronspiegel kontinuierlich ab. LH und FSH steigen deutlich an. Aufgrund der Symptomatik und der Höhe der weiblichen Sexualhormonspiegel unterteilt man das Klimakterium in Prämenopause (ca. 5 Jahre vor der letzten ovariell gesteuerten uterinen Abbruchblutung), Menopause (Zeitpunkt der letzten Blutung) und Postmenopause (die der letzten Blutung folgenden 10 – 15 Jahre). Die Übergangsphase zwischen Prä – und Postmenopause charakterisiert die Perimenopause. Sie umspannt den Zeitraum von 2 Jahre vor der Menopausenblutung bis ein Jahr danach. (3, 49,) Zunehmender Östrogenentzug während der Perimenopause führt zu neurovegetativen und psychischen Störungen. Im Vordergrund stehen Hitzewallungen und Schweißausbrüche. Auslöser können psychische, physische Reize, aber auch Koffein und Alkohol sein. Abgesehen von Östrogenmangel ist die Pathogenese nicht klar. Man vermutet eine Reaktion des Hypothalamus auf die sinkenden Estradiolkonzentrationen.

1.3.2.6. Androgenmangel des Mannes

Einen raschen Funktionsverlust der Gonaden innerhalb eines kurzen Zeitraums erleben die Männer mit fortschreitendem Lebensalter nicht. (3) Die Existenz eines „Klimakterium virile“ wird deshalb zurecht angezweifelt. Dennoch klagen nicht wenige Männer oberhalb des 50. Lebensjahres über eine nachlassende psychische und physische Leistungsfähigkeiten, eine reduzierte Muskelkraft, über Libido- und Potenzverlust oder es entwickelt sich eine Osteopenie. Mitunter geben die betroffenen Männer Schwitzen bei geringen Anstrengungen oder ohne erkennbare Ursache an.

1.3.2.7. Adipositas

Zu mehr als 95% liegt der Adipositas eine positive Energiebilanz ohne (mit heutigen Methoden) fassbare krankhafte Ursachen zugrunde. Davon entfallen 30-50% auf genetischem Einflusse im Sinne einer erhöhten energetischen Stoffwechseleffizienz. Die übrigen 5% der Adipositasursachen entfallen auf den Hypercortisolismus, die Hypothyreose sowie extrem seltene Differenzialdiagnosen, bei denen entsprechende Verdacht in aller Regel bereits klinisch augenfällig ist. (3, 56) Von klinischer Relevanz sind der Ausschluss eines Cushingsyndroms (2 mg Dexamethasontest, freies Cortisol im 24h-Urin), einer Hypothyreose (TSH, FT4) und eines nicht regulativen Hyperinsulinismus. Letzterer führt zu schweren Nüchternhypoglykämien mit der bekannten charakteristischen Symptomatik.

Der Ausschluss hypothalamischer Störungen der Hunger – Sättigungsregulation (Tumor, Entzündungen, Trauma) erfordert gezielte diagnostische Maßnahmen. Zum Schluss sei auf eine medikamentös induzierte Gewichtszunahme durch Phenothiazine, exogen zugeführtes Insulin, Glukokortikoide, Cyproheptadin, trizyklische Antidepressiva hingewiesen.

Der Betroffene leidet an zahlreichen lästigen Beschwerden, die in Ausprägung und Häufigkeit mit dem BMI korrelieren: Belastungsdyspnoe, rasche Ermüdbarkeit, eingeschränkte körperliche Beweglichkeit, Überlastungsschmerzen von Rücken und Gelenken, starkes Schwitzen. Letzteres ist die logische thermoregulatorische Konsequenz aus der körperlichen Mehrbelastung mit der damit verbundenen erhöhten endogenen Wärmeproduktion. (3, 57) Durch vermehrtes Schwitzen forciert der Organismus den Wärmeentzug von der Oberfläche her, um die Temperaturhomöostase zu garantieren. Somit ist das Schwitzen des Adipösen kein Krankheitssymptom, sondern ein physiologischer Kompensationsvorgang.

1.3.2.8. Hypoglykämie

Glukose ist der wichtigste „Betriebsstoff“ des Organismus. (3) Das Zentralnervensystem deckt seinen Energiebedarf unter regulären Bedingungen ausschließlich mit Glukose.

Ein komplexes hormonelles Netzwerk sorgt für die Aufrechterhaltung der physiologischen Glukosehomöostase. Einem Blutzuckerabfall auf den Grenzwert von 70 mg/dl (3,9 mmol/l) folgt ein Anstieg gegenregulatorischer Hormone, die den Glukosespiegel anheben. Entsprechend der Geschwindigkeit ihres glykämischen Effekts reagieren in zeitlich versetzter Abfolge Glukagon, Adrenalin, Noradrenalin, Wachstumshormon und Cortisol. Das Ausgleichen geringfügig sinkender Glukosespiegel bleibt asymptomatisch. Glukosewerte von <50 mg/dl (2,5 mmol/l) im Kapillar – oder venösen Vollblut gelten als hypoglykämisch und verursachen charakteristische sympathochromaffine (catecholaminerge) Symptome: Schwitzen, Zittern, Unruhe, Nervosität, Aggressivität, Heißhunger, Herzklopfen. Das weitere Absinken auf <40 mg/dl (2,2 mmol/l) führt zu neuroglykopenischen Symptomen (Konzentrationsschwäche, Koordinationsstörungen, Seh- und Sprachstörungen, Verlangsamung, Wesensveränderungen, im Extremfall zerebrale Krämpfe und Bewusstlosigkeit).

Am häufigsten treten Unterzuckerungen als unerwünschte Therapiekomplication bei Diabetikern unter insulinotroper Medikation oder Insulin auf. Verantwortlich ist immer ein absolut oder relativ zu hoher Plasmainsulinspiegel infolge eines Therapiefehlers (z.B. Überdosierung, Kumulation bei Niereninsuffizienz, Medikamenteninteraktion), akute Erkrankungen mit Verschiebung des Glukose – Insulin – Verhältnisses (Brechdurchfall, akute Niereninsuffizienz, mangelhafte Nahrungsaufnahme).

Das Ursachenspektrum der Hypoglykämie bei Nichtdiabetikern ist umfangreich und zumeist von seltenen bis extrem seltenen Krankheiten geprägt.

1.3.2.9. Diabetische autonome Neuropathie

Eine gestörte Sudomotorik im Rahmen der autonomen Neuropathie des Diabetes mellitus führt zu einer besonderen Form der Hyperhidrosis. Während an Handtellern, Fußsohlen und der unteren Körperhälfte die Schweißsekretion infolge einer schweren Schädigung der sympathischen Nervenfasern weitgehend sistiert, schwitzt der Betroffene kompensatorisch massiv an Kopf und Rumpf. Häufig werden diese Schweißausbrüche im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme beobachtet, manchmal bereits beim Anblick oder Schmecken bestimmter Gewürze und Speisen (gustatorisches Schwitzen). (3) Als Ursache diskutiert man eine erhöhte Rezeptorsensitivität der Geschmackspapillen, eine gesteigerte vegetative Reflexaktivität und eine Fehlsprossung afferenter und efferenter vegetativer Nervenfasern. Vor der autonomen Neuropathie manifestiert sich meist eine periphere Polyneuropathie, die einfacher diagnostizierbar ist.

1.3.3. Infektionskrankheiten / Systemkrankheiten / Maligne Erkrankungen

Schwitzen begleitet als unspezifisches sekundäres Symptom Infektions- und fieberhafte Erkrankungen als Mittel zum Ableiten erhöhter Körpertemperatur. In aller Regel betrifft die Transsudation den gesamten Körper. Auf einige Besonderheiten sei kurz hingewiesen: Vor der Antibiotikaära leitete ein massiver Schweißausbruch die lytische Entfieberung und damit den günstigen Ausgang einer Lobärpneumonie/Segmentpneumonie ein. (99) Starkes Schwitzen und Temperaturabfall gehörten im selben Zusammenhang zur klassischen Beschreibung des natürlichen Verlaufs des Typhus abdominalis im Stadium decrementi. Jeder Malariaanfall, gleich welcher Plasmodiumart (*Pl. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*) mündet bei typischen Verlauf in einem profusen Schweißausbruch, der die Fieberattacken beendet. Ein bis drei Wochen nach akutem HIV – Infektion gehört das

Schwitzen in die klinische Kategorie A (grippenähnliche unspezifische Symptome). Nachtschweiß muss auch heute noch an das Vorliegen einer aktiven Tuberkulose denken lassen.

Ebenso können Schübe einer Rheumatoidarthritis und rheumatologisch – immunologische Systemerkrankungen (z.B. Kollagenosen) mit einer phasenhaften Hyperhidrosis, bevorzugt nachts, verbunden sein. Das Schwitzen ist die Folge eines gesteigerten Stoffwechsels und gehört nicht zu den Leitsymptomen.

Bei verschiedenen malignen Erkrankungen, ganz besonders malignen Lymphomen, gehört das nächtliche Schwitzen in den Rahmen der B-Symptomatik, die prognostisch als ungünstig gilt. (94)

In die Differenzialdiagnose des Nachtschweißes muss der häufig zugrunde liegende Alkoholabusus einbezogen werden.

Da die pathologische Transpiration bei den aufgezählten Krankheitsgruppen nur ein Begleitsymptom der Thermoregulation darstellt, hat die Diagnostik den richtungweisenden Symptomen der vermuteten Grundkrankheit zu folgen.

1.3.4. Neurologische Störungen

Krankheiten oder Störungen, die eine gesteigerte Sympathikusaktivität auslösen, führen fast regelmäßig zu einer verstärkten Schweißsekretion. Hierzu zählt in erster Linie die weit verbreitete vegetative Überregbarkeit, die neben der Hyperhidrosis (Handteller, Fußsohlen, Axelhöhlen, übrigen Körper) nicht selten eine fleckförmige Hautrötung von Gesicht und Hals verursacht (Erythema fugax). Ein ausgeprägter generalisierter Schweißausbruch folgt dem physiologischen Katecholaminschub nach Angst- und Schreckenserlebnissen („Angstschweiß“). Angstneurosen können ebenfalls eine Hyperhidrosis induzieren. (112)

Sensible bzw. gemischte periphere Nerven, die ihren Ursprung zwischen den Rückenmarksegmenten Th3 bis L3 haben, steuern mit ihren Sympathikusfasern (3.

Neuron) die Schweißdrüsen des Körpers. Ihre Alteration können deshalb lokale Störungen der Schweißsekretion zur Folge haben. (z.B. Halsrippe, Karpaltunnelsyndrom). (22)

Übermäßiges regionales Schwitzen kompensiert gelegentlich eine Anhidrose infolge Funktionsverlust des Sympathikus an anderer Stelle, um die Thermoregulation des Körpers aufrecht zu halten. Hierzu gehören die gestörte Sudormotorik bei der diabetischen autonomen Neuropathie, der Zustand nach chirurgischer Teilausschaltung des Sympathikus und gelegentlich die Folgen eines Schlaganfalls. Eine Sonderform des lokalisierten Schwitzens ist als auriculo-temporales Syndrom oder Frey – Syndrom bekannt. Heiße, scharfe Speisen oder lediglich Kauen lösen eine starke, auf die Wangen begrenzte Schweißsekretion aus. Die Ursachen sind vielschichtig (idiopathisch, postinfektiös, posttraumatisch, postoperativ). Als Rarität des lokalisierten Schwitzens sei der Schweißdrüsennaevus (Naevus sudoriferus) erwähnt. Schädigungen der zentralen Sympathikusbahn (1. Neuron) oder der Rami communicantes grisei (3. Neuron) kommen ebenfalls als Ursache einer segmentalen Hyperhidrosis in Betracht (Tabes dorsalis, Myelitis, Syringomyelie, Rückenmarkstrauma, marknahe benigne und maligne Tumoren, Blutungen). (112) Hirnaffektionen, besonders des Hypothalamus durch Enzephalitis, Trauma, Tumor, Intoxikationen, können massives generalisiertes Schwitzen zur Folge haben.

1.3.5. Medikamente / Intoxikationen

Schwitzen kann in Abhängigkeit von der jeweiligen Intention ein beabsichtigtes Ergebnis der Medikation oder unerwünschte Nebenwirkung sein. (63) Erwünscht ist die Fiebersenkung durch Antipyretika. Sie führen zur Sollwertverstellung des Temperaturzentrums nach unten. Das Stellglied Schwitzen kühlt den Körper auf das geforderte Niveau. Analgetika und Antiphlogistika gehören wie die Antipyretika in die Gruppe der NSAR (nicht steroidale Antirheumatika).

Trotz des primären anderen Therapiezieles letzterer entspricht ihr zentraler Angriffspunkt (Cyclooxygenase – Hemmung) dem der Antipyretika. Schwitzen muss hier als Nebeneffekt in Kauf genommen werden. (63) Mit vermehrter Transpiration als Nebenwirkung einer Pharmakotherapie darf bei allen Medikamenten gerechnet werden, die zur Sympathikusaktivierung führen oder cholinerge Effekt aufweisen. Bei

Medikamenten und Substanzen mit sympathikomimetischer Wirkung liegt der Pathomechanismus der Hyperhidrosis auf der Hand. Hierzu zählen Amphetamine (z.B. Amfepramon, Amfetaminil, Fenetyllin, Mefenorex, Methylphenidat, Pemolin), Appetitzügler, Ephedrin, Ecstasy, Cocain, LSD, Teophyllin, Coffein und Schilddrüsenhormone in zu hoher Dosierung. Vermehrtes Schwitzen gehört zu einer Nebenwirkung verschiedener Antidepressiva.

Tabelle 9. Schwitzen als Nebenwirkung von Antidepressiva

- nichtselektive Noradrenalin-/Serotonin Wiederaufnahmehemmer und muskarinische Acetylcholinrezeptor – Blocker (z.B. Trizyklika wie Amitriptylin, Imipramin, Doxepin)
- selektive Serotonin – Wiederaufnahmehemmer (z.B. Fluvoxamin, Fluoxetin, Paroxetin, Citalopram, Setralin)
- selektive Noradrenalin – Wiederaufnahmehemmer (z.B. Reboxetin)
- selektive Noradrenalin – Serotonin – Wiederaufnahmehemmer bzw. selektiv noradrenerge/serotoninerge Substanzen (z.B. Venlafaxin, Mitrazapin)
- duale serotoninerge Antidepressiva mit Wiederaufnahmehemmung und zusätzlicher Rezeptorblockade (z.B. Nefazodon).

Profuses Schwitzen und instabiler Blutdruck gelten als frühe Warnsymptome des sehr seltenen, aber geführten Malignen Neuroleptischen Syndroms unter den Neuroleptika Haloperidol oder Bromperidol. Hierzu gibt es auch Einzelfallmitteilungen über Dopaminantagonisten (z.B. Metoclopramid). Erwähnenswert ist das Schwitzen im gleichfalls extrem seltenen und brisanten Serotonin – Syndrom bei übermäßiger Konzentrationserhöhung von Serotonin im ZNS (Wechselwirkung von selektiven Serotonin – Wiederaufnahmehemmern mit MAO – Hemmern, Kombination von zentral wirkenden serotoninergen Substanzen (alpha – Tryptophan, Fenfluramin, Lithium, triptanhaltige Migränemittel). (63)

Schwitzen auf cholinergem Basis verursachen Cholinesterasehemmstoffe (Carbamate wie z.B. Carbaryl, Neostigmin, Pyridostigmin; Alkylphosphate wie z.B. Dimethoat,

Parathion, Sarin) und Muscarin / muskarinerge Substanzen (z.B. Pilocarpin, Risspilze, einige Trichterlinge).

Einige Substanzen führen in höheren Dosen zum Anstieg der Körpertemperatur oder werden Kreislaufwirksam, was sekundär verstärktes Schwitzen auslöst (Theophyllin, Schilddrüsenhormone, Kortikoide, Fecainid, zu rasche i.v. – Injektion von Calcium, Zink).

Schwitzen als Reaktion auf einen unbeabsichtigten raschen Blutdruckabfall während der Einstellphase einer arteriellen Hypertonie wurde beschrieben bei β –Blockern (z.B. Bisoprolol, Pindolol), alpha – Blockern (z.B. Bunazosin), ACE – Hemmer (z.B. Benazepril), AT-1 – Antagonisten (z.B. Candesartan, Eprosartan, Losartan) und unter der i.v. – Gabe von Calciumantagonisten. Im Rahmen der Einstellphase auf Dopaminagonisten kann neben den typischen Nebenwirkungen gelegentlich Schwitzen beobachtet werden. (37, 63)

Auch Interferone und Interleukin 3 können diaphoretisch wirken.

Tabelle 10. Verschiedene Medikamente mit der möglichen Nebenwirkung Schwitzen:

- Benzocain
- Clenbuterol
- Fentanyl transdermal (z.B. Durogesic Pflaster)
- Ganciclovir
- GnRH
- Nikotinderivate transdermal
- Ropinirol
- Tolcapon
- Tretionin

Der akute Entzug bei chronischem Alkohol-, Benzodiazepin-, Meprobamat- oder Opioidmissbrauch vermittelt über zentralnervöse Angriffspunkte eine erheblich gesteigerte Schweißsekretion. Ähnliches wird nach plötzlichem Absetzen von Glutethimid und nach Flumazenilgabe als Antidot gegen eine Benzodiazepin – Intoxikation beschrieben. (63)

1.4. Etablierte diagnostische Verfahren der primären Hyperhidrosis

Die Diagnose einer primären Hyperhidrose kann dann gestellt werden, wenn ein starkes Schwitzen unabhängig von körperlicher Belastung, Stress sowie extremen klimatischen Bedingungen vorliegt und eine sekundäre Form der Hyperhidrose ausgeschlossen ist. Der Arzt muss sich hier größtenteils auf anamnestische Angaben des Patienten verlassen. Die Diagnose eines vermehrten, krankhaften Schwitzens ist daher auch erheblich vom subjektiven Empfinden des Patienten abhängig.

Als qualitativer und semiquantitiver Nachweis der Hyperhidrose ist die Minor'sche Schweißprobe üblich. Diese Probe weist die Schweißareale mittels Jod-Stärke-Reaktion nach.

a) Jodstärkereaktion:

- Materialien:
- Papiertücher
 - Lugol'sche Lösung Rp.: Jod 3,0
K - Iodid 6,0
Aqua dest. ad 150
 - gestielte Wattetupfer
 - feines Haushaltssieb
 - Speisestärke
 - wasserfester Hautmarker Stift (Edding 400)

Durchführung:

Zunächst wird die Achselhöhle trocken gewischt. Anschließend wird die Lugolische Lösung aufgetragen. Dabei sollten mehrere Tupfer jeweils nur einmal verwendet werden. Dann wird die Speisestärke dünn in dem betroffenen

Hautareal aufgebracht. Nach einer individuellen Wartezeit von etwa fünf Minuten zeichnet sich das hyperhidrotische Hautareal deutlich ab (die hyperhidrotische Areale färben sich tief schwarz, bei normalem Schwitzen werden die Schweißareale nicht oder kaum schwarz gefärbt), ohne sich durch Auslaufen des Schweißes zu vergrößern. Dieses Areal wird mit wasserfestem Hautmarker gekennzeichnet. Die Lugol'sche Lösung wird mit einem feuchten Papiertuch abgetupft. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass die Hautmarkierung nicht verwischt.

Bei kontaktallergischen Personen kommt die Anwendung von Jod allerdings nicht in Betracht, des Weiteren muss mit toxischen Effekten gerechnet werden; störend ist auch, dass die Verfärbung nur schwierig zu beseitigen ist. (80)

b) Gravimetrie der Hyperhidrose:

Mit der Gravimetrie ist eine quantitative Bestimmung der Schweißmenge pro Zeiteinheit möglich. Diese Methode hat sich für klinische Studien am besten bewährt. (Reinauer et al. 1993 , Heckmann und Rzany 2002) (83).

Die Messung wird an beiden Achselhöhlen nacheinander durchgeführt. Vier Lagen saugfähigen Filterpapiers (z. B. Filterpapier Größe 4, Melitta GmbH, Minden) je Achselhöhle werden zusammengefaltet und gewogen, die Analysenwaage (z.B. Heraeus Analysenwaage, Messgenauigkeit $\pm 0,05$ mg) dabei auf Null geeicht. Zunächst wischt man die Achselhöhlen trocken. Gleich danach werden die Filter für 60 s am besten um eine Rolle (Heckmann und Rzany 2002) in die Achselhöhle eingelegt und anschließend wegen möglicher Verdunstung sofort gewogen. Die Gewichtszunahme wird notiert und der Messwert in mg/min protokolliert.

Beurteilung: Von einer Hyperhidrosis axillaris spricht man bei Werten ab 50 mg/min. (Richtwerte, Heckmann u. Rzany 2002) (83).

Methodenkritik:

Die Aussagekraft der Messwerte ist eingeschränkt, da die Hyperhidrose anfallsartig auftritt und die Schweißmenge daher extremen Schwankungen unterworfen ist. Zu dem gibt es bislang keine einheitliche Abgrenzung zwischen Norm -und Hyperhidrose, sondern nur willkürlich festgelegte Referenzbereiche, die von Studien zu Studie variieren (65). Gleichwohl können diese Methoden hilfreich bei der Erkennung der Patienten sein, die im Rahmen einer körperdysmorphen Störung an der krankhaften Vorstellung leiden, vermehrt zu schwitzen. Gravimetrische Messungen allein sind daher in der klinischen Praxis weder ein notwendiges noch ein hinreichendes Kriterium für die Diagnosestellung oder die Wahl der am besten geeigneten Therapie.

c) Corneometrie als zu evaluierende Messmethode:

Die Messungen der Hautfeuchtigkeit des Stratum corneum erfolgte mit dem Corneometer CM 820 der Fa. Courage & Khazaka GmbH, Köln in Übereinstimmung mit den hierbei vorgeschriebenen Richtlinien (Berardesca 1997). Dieses Gerät besteht aus einem Pultgehäuse mit digitalem Display zur Anzeige der Messdaten und einer über einen Wendelkabel daran angeschlossener Messsonde. An der Stirnfläche der Messsonde befindet sich ein Kondensator (Größe 7 mm x 7 mm) in einem axial beweglichen Messeinsatz, der stempelartig plan auf die Haut gedrückt wird. Um reproduzierbare Messergebnisse zu erhalten, ist ein konstanter Anpressdruck erforderlich. Dieser wird durch eine federnde Aufhängung der aktiven Stirnfläche gewährleistet, mit deren Hilfe der Messkondensator mit ca. 3,5 N auf die Haut angepresst wird. Jede Einzelmessung dauert ca. 1 Sekunde. Das Messende wird akustisch durch einen Piepston angezeigt, gleichzeitig erscheint der Wert am Display. Es wird maximal dreistellige Ergebnisse angezeigt. Nach ca. 3 Sekunden ist das Gerät wieder messbereit. Wird die nächste Messung vorzeitig begonnen, so wird eine Fehlermeldung auf dem Display angezeigt (Courage 1994 (19), Courage und Khazaka 1993 (20), Courage und Khazaka 1993 (21).

Die Messung erfolgt kapazitiv, basierend auf der Tatsache sehr unterschiedlicher Dielektrizitätskonstanten von Wasser mit $\epsilon = 81$ und anderen Stoffen, die größtenteils unter $\epsilon = 7$ liegen. Somit kann ein geeignetes Messinstrument, hier ein Streufeldkondensator, die Dielektrizitätskonstante in Abhängigkeit von Materialeigenschaften der im Streufeld des Kondensators befindliche Materien beschreiben. Die Differenz einer solchen Konstante kann als kapazitive Änderung einem Gerät gemeldet werden, das diese in Form eines dazu relativen Parameters darstellt. Das zu messende Dielektrikum ist in diesem Fall das stratum corneum, dessen dielektrische Eigenschaften sich mit seinem Wassergehalt relativ ändern. Somit erfasst das Gerät den kapazitiven Widerstand des stratum corneum, der mit dessen Wassergehalt in Relation steht und zwar im Mittel in Tiefen bis etwa $20\ \mu\text{m}$ (Mosler 1983 (69), Tronnier 1980 (110)).

Das Messergebnis wird beeinflusst von der Dicke des stratum corneum an der zu messenden Stelle, sowie der mit der Tiefe des zu erfassenden Bereiches abnehmender Empfindlichkeit des Gerätes, in Relation zu der Tatsache, dass der Grad der Feuchtigkeit des stratum corneum von innen nach außen abnimmt. Um Fehlmessungen auszuschließen wurden für jedes Testareal 3 Einzelwerte ermittelt, der jeweilige Mittelwert ging dann in die statistische Auswertung ein. Um hierbei Okklusiveffekte durch mehrmaliges Aufsetzen an einer Stelle zu vermeiden, wurden die 6 Versuchsstellen nacheinander 3 x durchgemessen. Aufgrund der Empfindlichkeit der Messmethode können bereits durch Schwitzen, hohe Luftfeuchtigkeit oder einen Okklusiveffekt bei zu langer Messzeit erhebliche Schwankungen der Werte auftreten, die eine standardisierte Messung nach einer Akklimatisationszeit unter konstanten Umgebungsbedingungen erforderlich machen.

Das Anwendungsgebiet des Corneometers ist vielseitig und reicht von der

- Kosmetik (z.B. Feststellung des Hautzustandes und der Auswirkungen verschiedener Präparate auf den Wasserhaushalt des stratum corneum) über die dermatologische Untersuchung bis hin zur klinischen Forschung.

Hervorzuhebende Konstruktionsmerkmale des Corneometers sind:

- die kurze Messzeit (netto ca. 3 ms)
- die definierte Messtiefe
- die einfache Handhabung durch automatischen Messablauf mit selbsttätigem Ein- und Abschalten des Gerätes.

1.5. Die Differentialtherapie der primären Hyperhidrosis:

Die systemische medikamentöse Therapie sollte bei der primären generalisierten Hyperhidrosis grundsätzlich neben lokalen antihidrotischen Maßnahmen am Anfang der therapeutischen Bemühungen stehen. Jeder Hyperhidrotiker, der unter enormen psychosozialen Druck steht, ist für Linderung seines Leidens dankbar. Bei höherem Schweregraden oder lokalisierten Formen von Hyperhidrosis, die entscheidende Maßnahmen erfordern, kann die systemische Medikation als adjuvante Therapie zusätzlich Nutzen bringen.

Jeder an Hyperhidrosis axillaris leidende Patient hat eine verminderte Reizschwelle der ekkrinen Schweißdrüsen (54, 66, 93, 102). Diese ist bereits durch geringe psychische Belastung aktivierbar (51). Das vermehrte Schwitzen, mit oftmals tropfnasser Kleidung, führt bei diesen Patienten zu einer dauerhaften psychischen Belastung, was wiederum eine vermehrte Schweißproduktion in Gang setzt. Diesem Circulus vitiosus versucht man die Patienten mit einer allgemeinen psychovegetativen Dämpfung zunächst einmal zu entziehen.

Ziel ist eine psychische Stabilisierung der Patienten.

Es gibt die Möglichkeit des autogenen Trainings, der Hypnose oder auch einer Psychotherapie. Die Patienten werden im Umgang mit psychisch belastenden Situationen gesucht. Außerdem können Psychopharmaka wie z.B. Sedativa oder Tranquillizer additiv Anwendung finden (51).

Bei schwerwiegender Hyperhidrose kann dieser Therapieansatz aber auch nur adjuvant Anwendung finden.

1.5.1 Systemische medikamentöse Therapie.

Anticholinergika:

Auf pathophysiologischem Boden und mit den größten Chancen auf Erfolg steht die Gabe von Anticholinergika. (11) Hier gebührt dem Methantheliumbromid (Vagantin®) wegen seines peripheren Angriffspunktes (die Blut – Hirn – Schranke wird auf Grund

der starken Polarität nicht überwunden) und einer besseren Verträglichkeit der Vorrang vor dem zentral wirksamen Bornaprin (Sormodren). (25, 32)

Methantheliniumbromid (Vagantin®) ist ein quarternäres Ammoniumderivat mit anticholinerger Wirkung, das seit 1951 als orales Therapeutikum bei fokaler Hyperhidrose eingesetzt wird. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit lagen bisher nur in Form von Fallberichten und Fallserien vor. Martina Hund et al. berichten über die Ergebnisse der ersten randomisierten klinisch plazebokontrollierten

Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit dieses Präparates. (53).

Insgesamt wurden 41 Patienten (davon 31 (76 %) weiblich) mit einem mittleren Alter (\pm Standardabweichung) von $28 \pm 9,8$ Jahren (Spannweite 18,7 – 54,8) in die Studie eingeschlossen. Voraussetzung für einen Studieneinschluß waren eine seit

mindestens einem Jahr bestehende fokale Hyperhidrose der Achseln und/oder der Hände und deren gravimetrisch gemessene Schweißproduktion von mindestens

50 mg/min. Die Patienten erhielten täglich über 4 Wochen 2×50 mg

Methantheliniumbromid bzw. Plazebo p. o. Zur Kontrolle des Therapieeffektes wurde

zum einen die Schweißproduktion vor und unter Therapie bestimmt sowie die

subjektive Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie erfragt. Der Nachweis der

Wirksamkeit gelang vor allem für Patienten mit gravimetrisch gesicherter axillärer

Hyperhidrose von ≥ 50 mg pro min vor Therapie. Hier fanden sich unter Therapie

deutliche Unterschiede zwischen Verum und Plazebo. Für die Gesamtgruppe zeigte

sich für den Bereich der Achseln eine signifikante Verminderung der gravimetrischen

Schweißproduktion in der Verumgruppe von $89,2 \pm 73,4$ mg/min vor Therapie auf

$53,3 \pm 48,7$ mg/min unter Therapie ($p = 0,02$, Wilcoxon-Test, zweiseitig),

wohingegen in der Plazebogruppe die Meßwerte mit $60,7 \pm 42,8$ mg/min vor

Therapie und $59,1 \pm 40,6$ mg/min unter Therapie nahezu unverändert blieben

($p = 0,92$, Wilcoxon-Test, zweiseitig). Im Bereich der Hände konnten keine

Unterschiede zwischen der Verum- und der Plazebogruppe gefunden werden.

Während der gesamten Studiendauer traten keine schwerwiegenden unerwünschten

Ereignisse auf. Einzige signifikante Nebenwirkung war die in der Verumgruppe zu

erwartende Mundtrockenheit als bekannte Nebenwirkung oraler Anticholinergika.

Nicht selten limitieren die typischen Nebenwirkungen der Anticholinergika den

klinischen Einsatz (Mundtrockenheit, Tachykardie, Anstieg des Augeninnendrucks,

Akkommodationsstörungen, Schwindel, Benommenheit, Obstipation,

Miktionsverlängerung). (32)

Methantheliniumbromid (Vagantin®) kann auch bei zusätzlich bestehenden Magenbeschwerden als zugelassene Therapie bei Hyperhidrosis eingesetzt werden. Bei diesem Präparat stellen Harnverhalt bei Prostataadenom und Myasthenia gravis Kontraindikationen für die Therapie dar. Die anticholinerge Wirkung von Antihistaminika und Disopiramid und die tachikarde Wirkung von beta-Sympathomimetika kann verstärkt werden. (53)

Alternativ zum Methantheliniumbromid steht Bornaprin zur Verfügung. Die Substanz hat ihre Indikation in erster Linie zur Behandlung des Parkinsomsyndroms, der durch Neuroleptika indizierten extrapiramidalen Symptome und erst in zweiter Linie der primären Hyperhidrosis. Ihr Nachteil besteht im zentralen Angriffspunkt, weshalb die relativ hohe Nebenwirkungsrate nicht selten zum Therapieabbruch zwingt:

Obstipation, Augeninnendruckanstieg, Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Tachykardie, selten Dyskinesien. (25)

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt reichlich 5 Stunden. Beim Bornaprin kommt es ganz besonders auf einem einschleichenden Dosisaufbau an. Man startet mit 1-2 mg täglich und steigert in 14 tägigen Abständen um 1 mg pro Tag. Die antihidrotische Wirkung ist bei einer Tagesdosis von 4-8 mg erreicht. Höher als 12 mg sollte nicht dosiert werden. Kontraindikationen bestehen bei Glaukom, Miktionsstörungen oder Tachyarrythmien, Megakolon, Ileus, Gedächtnisstörungen. Bei Schwangerer, Stillenden und Kindern unter 12 Jahren sollte eine Bornaprinbehandlung unterbleiben.

1.5.1.1. Salbeiextrakte

Der Einsatz von trockenen oder wässrigen Extrakten des Heilsalbei (*Salvia officinalis*) zur Behandlung des übermäßigen Schwitzens führt auf dem jahrhundertelangen Erfahrungsschatz zahlreicher Kulturen. Auf dem deutschen Arzneimittelmarkt sind Salvysat Bürger – Dragees, - Lösung und Sweatosan – Dragees verfügbar. Daten über die Salbeitherapie liegen nicht vor. (101) Die

Reduktion der Schweißsekretion kann mehr als 50 % betragen. Man vermutet sowohl zentrale als auch periphere Angriffspunkte. Als wichtigste Wirkungsträger wurden u.a. die ätherischen Öle Thujon, Cineol und Campher erkannt. Auf Grund ihrer verhältnismäßig geringen Konzentrationen in den Präparationen sind bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Nebenwirkungen weder zu erwarten noch beschrieben worden. Theoretisch kämen in Betracht: allergische Hautreaktionen, Tachykardie, Hitzegefühl, Schwindelattacken, Erbrechen in toxischen Dosen von Thujon oder Krämpfe bei überschrittener Schwellendosis von Thujon bzw. Campher. (101) Solche Konzentrationen werden unter therapeutischen Bedingungen nicht erreicht. Da über den Einsatz von Salbeipräparaten bei Kindern unter 12 Jahren, Schwangeren und Stillenden keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, sollte er bei dem genannten Personenkreis unterbleiben. Alkoholische Salbeiextrakte (Salvysat-Lösung) sind für Kinder und Alkoholranke nicht geeignet. 60 Tropfen enthalten ca. 0,55 g konzentrierten Alkohol. Einige Patienten berichteten über einen antihidrotischen Effekt von Salbeidragees erst bei dem Mehrfachen der in der Fachinformation angegebenen Höchstdosis ohne Nebenwirkungen beobachtet zu haben. Es bedarf 3-4 Behandlungstagen bis zum Eintritt der erwünschten Wirkungen, die meist nach einer reichlichen Woche wieder nachlässt (101).

1.5.1.2. Nicht zugelassene und wenig effiziente

Medikationen:

Atropinsulfat, Antidepressiva und Tranquilizer haben in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung der primären Hyperhidrosis.

Die neben Anticholinergika und Salbeiextrakten im angloamerikanischen Sprachraum zur Behandlung der primären Hyperhidrosis eingesetzten β – Blocker, Tranquilizer, Clonidin und Ca – Antagonisten zeigen keine ausreichenden antihidrotischen Effekte und sind mit unerwünschten Nebenwirkungen behaftet. (76)

1.5.2. Lokalbehandlungen:

1.5.2.1. Leitungswasser – Iontophorese

Diese Methode wurde 1968 von Levit (64) in die Dermatologie eingeführt und ist Mittel der Wahl zur Therapie der Hyperhidrosis manuum et pedum und kann als Heimbehandlung durchgeführt werden. Trotz langjähriger Erfahrungen ist der genaue Wirkmechanismus bisher nicht bekannt. Er beruht aber auf einer funktionellen Störung der sekretorischen Zellen durch den Ionenfluss (86). Für die Wirksamkeit einer Behandlung mit Iontophorese bei axillärer Hyperhidrose gibt es wenig Hinweise. Akis et al. berichten bei insgesamt 22 Patienten über acht iontophoresebehandelte Achseln bei insgesamt 27 behandelten Lokalisationen. In zwei der acht behandelten Achseln war die Therapie nicht wirksam. Drei der acht Achseln zeigten nach zwei Wochen eine Reduktion der Schweißproduktion um 50%. Die Messung der Schweißproduktion erfolgte durch den Iod-Stärke –Test (1). Hölze und Alberti berichteten über eine mäßige oder ausgezeichnete Schweißreduktion bei nur einem von fünf Patienten mit axillärer Hyperhidropse (10). In der Studie von Akis et al. kam es an zwei der acht behandelten Axillen zum Auftreten von Bläschen, an vier zu erythematösen Papeln. Bei drei der acht Axillen wurde zudem eine Schuppung beobachtet. Die Patienten gaben an drei der acht Axillen ein Missempfinden an, das als mäßig oder schwer beurteilt wurde (1). Nachteilig ist auch der Zeitaufwand und die möglichen Hautschäden durch den ständigen Wasserkontakt. Lokale Nebenwirkungen wie Juckreiz und Schmerzen aufgrund von ekzematösen Hautveränderungen können zum Abbruch der Behandlung führen.

1.5.2.2. Antiperspirantien

Als Standardtherapie zur Behandlung der Hyperhidrosis axillaris kommen vorrangig Metallsalze wie Aluminiumchloridhexahydrat in Konzentrationen von 10 – 25%, als Magistralrezepturen zur Anwendung.

Die Wirkmechanismus beruht auf einer toxischen Schädigung der die Akrosyngien auskleidenden unteren und mittleren epidermalen Zellen sowie einer Komplexbildung zwischen den Mukopolysacchariden der Kutikula und den Metallionen, wodurch ein dicht abschließender Pfropf innerhalb des Akrosyngiums entsteht. Durch die Regeneration der Epidermis wird das Akrosyngium frei.

Systematische Übersichtsarbeiten oder gute klinisch kontrollierte Studien zur Therapie mit Aluminiumchloridsalzen (25-30% Aluminiumchloridhexahydrat, 10% Aluminiumchlorid im Kombination 5% Propanthelinbromid) bei fokaler Hyperhidrose liegen nicht vor. Die Evidenz zu diesen Therapien beruht auf Fallserien. Grabber berichtet beispielsweise über guten Therapieerfolg bei Behandlung einer axillären Hyperhidrose mit 30% Aluminiumchloridlösung an zehn Patienten (35). Die Schweißproduktion wurde von 201 mg pro 10 Minuten auf 44 mg pro 10 Minuten gesenkt (22% der Ausgangswerte). Brandrup et al. Berichten über 23 Frauen mit axillärer Hyperhidrose, die mit 25% Aluminiumchloridhexahydrat behandelt wurden, elf Patienten unter Okklusion, zwölf Patienten ohne Okklusion.(10). Die Behandlung wurde als wirksam beurteilt. Die in zehn Minuten produzierte Schweißmenge (gravimetrisch gemessen) sank in beiden Gruppen unter körperlicher Betätigung um 60-80 %. Ewert et al. berichtet über sehr gute Wirkung einer Therapie mit einer kombinierten Lösung aus 10% Aluminiumchlorid und 5% Propanhelinbromid bei 34 von 49 Soldaten mit klinischer Hyperhidrose an Achseln sowie Hand- und Fußflächen. (29) Weniger wirksam war die Therapie bei 27 weiteren Soldaten, die in den Tropen lebten, das bedeutete, extremeren Umweltbedingungen ausgesetzt waren.

Obwohl es keine guten klinisch kontrollierten Studien gibt, scheint die Behandlung mit 10 bis 30%igem Aluminiumchloridhexahydrat erfolgreich zu sein. Man geht allerdings einen Kompromiss ein zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen wie eine lokale Hautreizung.

Aluminium Chloride reagiert mit dem Wasser in der Schweißdrüse und produziert den Aluminium Hydroxychloride, der zusammen mit den Keratin in den Zellen der oberen Schicht der Haut einen Pfropfen in der Schweißdrüse bildet. Während dieser Reaktion wird ein Nebenprodukt gebildet – Salzsäure. Da Salzsäure Reizung/Irritation auf der Haut verursacht, ist Aluminium Lactate zu dem Produkt hinzugefügt worden. Der Aluminium Lactate reagiert mit der Salzsäure und bildet noch mehr Aluminium Chloride und Milchsäure. Milchsäure ist ein feuchtgebende Wirkungsmittel, das als NMF-Ingredienz (Natural Moisturizing Factor) bekannt ist. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen kann längere Abstände zwischen den einzelnen Behandlungen erforderlich machen. Eine Okklusion scheint die Hautirritation zu verstärken und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Synthetische Gerbstoffe wie Tannosynt- oder Tannolact – Präparate führen zu einer nur kurzfristig wirksamen Denaturierung des Keratins und Blockierung der Akrosyngien mit geringerem Effekt als mit Metallsalzen. Insgesamt weisen sie aber eine gute Verträglichkeit mit nur leichten Hautreizungen in seltenen Fällen auf. (11)

1.5.2.3. Botulinumtoxin A (BTX- A)

Die beiden BTX –A- Präparate Dysport® und Botox® sind seit 1993 in Deutschland für einige neurologische und ophthalmologische Indikationen zugelassen.

Die Wirkmechanismus beruht auf einer Blockade autonomer cholinerg postganglioneren synaptischen Nervenphasern zu den Schweißdrüsen durch Hemmung der Acetylcholin – Ausschüttung aus den präsynaptischen Speichervesikeln im Sinne einer chemischen Denervation.

Die meisten Studien zur Behandlung der primären fokalen Hyperhidrosis mit Botulinumtoxin befassen sich mit der axillären Hyperhidrosis, Plazebo kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von BTX – A und BTX - B in der Behandlung der primären axillären Hyperhidrosis nachgewiesen. (9, 26, 74, 95) Mit der Behandlung der axillären Hyperhidrosis mit BTX – A bestehen derzeit die längsten Erfahrungen. In früheren klinischen Studien mit Dysport® wurde für die axilläre Hyperhidrosis zunächst eine Dosis von 200 Einheiten BTX –A pro Seite,

aufgeteilt in 10 Einzeldosen, empfohlen (41, 42). Inzwischen wurde mit einer niedrigeren Dosis von 100 Einheiten BTX-A pro Seite eine vergleichbar gute und anhaltende Reduktion der Schweißsekretion erzielt und deshalb von einigen Autoren favorisiert (43, 60). Zur Behandlung der axillären Hyperhidrosis mit Botox® wird die Injektion von 2,5 bis 5,0 Einheiten BTX –A pro cm² Hautoberfläche und Dosen von 50-100 Einheiten pro Seite empfohlen (84, 85). Praktisch ist die Verdünnung von einer Ampulle Botox® auf 2,5 ml Lösungsmittel, die dann auf 5 Insulinspritzen aufgezogen werden. Jede 0,5 ml Spritze enthält 20 Einheiten BTX –A. Je nachdem, ob 2 oder 4 Einheiten pro Injektion appliziert werden sollen, können 10 Injektionen mit 0,05 ml (2 Einheiten) oder 5 Injektionen mit 0,1 ml (4 Einheiten) appliziert werden. In den Achselhöhlen sollten 50 Einheiten Botox® pro Seite in Abständen von 1,5 – 2,0 cm dermal injiziert werden, wobei man peripher beginnend und spiralförmig nach zentral fortschreitend 10 -15 Quaddeln setzt (86). Die antihidrotische Wirkung von BTX –A tritt nach 5-7 Tagen ein und hält interindividuell verschieden aber unabhängig vom Präparat durchschnittlich 6 Monate nach der Erstbehandlung an. Nach bisherigen Erfahrungen wünschten Patienten eine erneute Behandlung 4 bis 17 Monate nach der Erstbehandlung(41, 42, 71, 95).

Erste Erfahrungen in der Behandlung der axilläre Hyperhidrosis mit BTX –B deuten einen schnelleren Wirkungseintritt als mit BTX –A bei vergleichbarer Wirkdauer an. Dressler und Mitarbeiter verglichen den Effekt von 100 Einheiten BTX –A (Botox®) mit 2000 und 4000 Einheiten BTX –B (Myobloc®) pro Seite und fanden mit beiden Präparaten (BTX –A vs. BTX –B) und beiden Dosierungen (2000 E vs. 4000 E BTX-B) vergleichbare Ergebnisse (26). Jedoch stellte sich die Anhidrose bei der Behandlung mit BTX – B früher ein als bei BTX –A. Baumann und Mitarbeiter beobachteten nach der Injektion von 2500 Einheiten (0,5 ml) BTX- B pro Seite einen Wirkungseintritt innerhalb von 3-7 Tagen, eine Wirkdauer von durchschnittlich 5,0 Monaten (2,2-8,1 Monate) und ein akzeptables Nebenwirkungsprofil mit Blutergüssen in 25%, trockenen Augen in 25%, Mundtrockenheit in 35% und grippeähnlichen Symptomen in 30% der Fälle (9). Nebenwirkungen treten somit bei BTX – B deutlich häufiger als BTX – A auf, weshalb insbesondere bei Patienten mit bekannter vegetativer Dystonie oder Kontraindikationen für Anticholinergika ein zurückhaltender Einsatz empfohlen wird.

Neben einer kleinen klinisch kontrollierten Studie (95), die die Wirkung von 200 E BTX (Dysport®) belegt, zeigen zwei große klinisch kontrollierte Studien die Wirkung

dieser Therapie bei axillärer Hyperhidrose. Heckmann et al. untersuchten die Wirkung von 200 E BTX (2/5 einer Ampulle Dysport®) an 145 Patienten mit axillärer Hyperhidrose. Nach zwei Wochen war die Schweißproduktion unter 25 mg pro Minute in 64,8% der behandelten Achseln gesunken, im Vergleich zu 1,4% der Plazebobehandelten Achseln. Eine Reduktion der Schweißproduktion um mindestens die Hälfte (im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Therapie) konnte bei 134/145 der mit BTX behandelten Achseln erreicht werden (22/145 bei Plazebo) (40). Auf dem Boden dieser Daten kann die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um bei mindestens einem Patienten eine Verminderung der Schweißproduktion um 50% zu erreichen (numbers needed to treat, NNT), mit 1,3:1 berechnet werden; das heißt von vier Patienten, die mit 200 E Dysport® behandelt werden, werden drei eine mindestens 50%ige Reduktion der Schweißproduktion erfahren. In einer anderen klinisch kontrollierten Studie wurden 320 Patienten mit axillärer Hyperhidrose mit 50 Einheiten eines anderen BTX –A-Präparates behandelt (entsprechend einer halben Ampulle Botox®) (73). Nach einer Woche berichteten 95% der Patienten der Verumgruppe und 32,1% der Plazebogruppe eine Reduktion der Schweißproduktion um mindestens die Hälfte. Legt man diese Daten der Berechnung der NNT zugrunde, findet sich ein Verhältnis 1,7:1. Das heißt von vier behandelten Patienten, die mit 50 E Botox® behandelt werden, werden zwei eine Reduktion der Schweißproduktion um mindestens 50% erreichen. Es gibt keinen Anhalt für systemische Nebenwirkungen. In der Studie von Neumann et al. (73) berichten 4,5% der Patienten nach Behandlung über eine erhöhte, nichtaxilläre Schweißproduktion (kompensatorische Schwitzen). Heckmann et al. berichten über einen Patienten mit erhöhter Schweißproduktion (<1%) (40).

Tabelle 11. Lokale und systemische Therapie der Hyperhidrosis:

Lokale Therapie:

- Leitungswasser – Iontophorese
- Aluminiumchloridhexahydrat 10 – 25%ig
- Synthetische Gerbstoffe (Tannosynt®- oder Tannolact® – Präparate)
- Botulinumtoxin A (Dysport®, Botox®)

Systemische Therapie:

- Bornaprin (Sormodren® Tab.)
- Salbeiextrakt (Salvysat Bürger® – Präparate, Salus – Salbei® – Tropfen, Sweatosan N®– Dragees)
- Methantheilumbromid (Vagantin® Tab.)

1.5.3. Operative Therapie der Hyperhidrosis

1962 wurde von Skoog und Thyresson erstmalig eine erfolgreiche Operationsmethode der Hyperhidrosis axillaris mittels einer Excisionstechnik publiziert. Sie berichteten von 15 Patienten, ausschließlich Frauen im Alter zwischen 17 und 48 Jahren, die nach einer Excisionstechnik operiert wurden (100). Hierbei wird eine Art Kreuzschnitt angelegt, bei dem dann rechtwinklig zur Querinzision in der Axilla, am Schnittpunkt etwa ein Zentimeter versetzt, je ein circa drei Zentimeter langer Längsschnitt erfolgt. Die bei dem Kreuzschnittstehenden Hautzipfel bergen auch die größte Problematik bei dieser Operationstechnik. Es besteht die Gefahr, dass sich in diesem Bereich Nekrosen entwickeln, die dann das Endergebnis der Operation negativ beeinflussen können.

1963 folgten Hurley und Scheley mit einer modifizierten Schnitfführung bei dieser Operation. (55). Bei dieser Technik erfolgt die Schnitfführung quer zur Achselhöhle. Es wird ein etwa 1,5 x 4 cm großer elliptischer Hautbezirk reseziert. Im Bereich der Excisionsränder schließt sich nach Unterminierung der Haut eine subkutane Schweißdrüsenresektion an. Auch hier kann es zu lokalen Nekrosen im Bereich der Schnitfführung kommen.

Tipton (105) excidiert ebenfalls das hyperhidrotische Areal queroval. Er verzichtet aber auf eine anschließende subkutane Schweißdrüsenresektion. Die durchgeführten Unterminierungen der Haut dienen der Vermeidung von Narbenhypertrophien oder gar Kontrakturen. Diese Problematik ist bei der querovalen Schnitfführung eine unerwünschte Komplikation (106).

Bei Salfeld (92) entscheidet sich die Schnitfführung nach Lage und Form des hyperhidrotischen Hautareals. Im Wesentlichen unterscheidet sich die hier angewendete Schnitfführung nicht von der Hurley und Shelley angewendete Schnitfführung. Sie erfolgt ebenfalls, je nach Befund, entweder quer- oder längsoval. Befinden sich aber noch benachbart liegende hypersekretorische Areale so wird die Schnitfführung noch erweitert. Diese Technik wird dann als Y- Schnitttechnik bezeichnet (92).

Die Schnitfführung längs der Achselhöhle wird von Bretteville – Jensen, sowie von Jemec erstmalig beschrieben. Auch Salfeld wendete in seiner 1973 (92) veröffentlichten Studie über die Schweißdrüsenoperation bei Hyperhidrosis axillaris diese Schnitfführung an.

Hierbei wird der hyperhidrotische Bezirk sehr radikal längs der Axilla excidiert. Der Grund hierfür lag darin, dass bei zu geringer Excision unbefriedigende Ergebnisse erzielt wurden. Da das excidierte Hautareal sehr groß ist, ist eine anschließende subkutane Excision nicht mehr erforderlich. Der Wundverschluss erfolgt bei dieser Methode mit einer Z –Plastik. So konnten Nahtdehiszenzen und hypertrophen Narbenzügen vorgebeugt werden.

Hautmann und Peters (39) veröffentlichten 1978 eine Studie, über die operative Therapie der Hyperhidrosis axillaris, bei der sie zwölf Patienten nach der soeben dargestellten Operationsmethode therapiert hatten. Als postoperatives Ergebnis gaben sie an, dass die Patienten bei der Nachuntersuchung in der Klinik nach acht Monaten als geheilt einzustufen waren. Lediglich eine Patientin litt noch unter vermehrtem axillären Schwitzen, was aber auf eine zu zaghafte Erstoperation zurückgeführt wurde. Die Narben im Operationsbereich waren mit einer Nahtdehiszenz von durchschnittlich 1,5 cm deutlich nachweisbar. Bei keinem Patienten kam es zur Bildung von Keloiden.

Zusammenfassend ergeben sich aus den Excisionstechniken folgende Nachteile. Es kommt häufig zu beschriebenen Wundheilungsstörungen. Die Narbenbildung wird von den Patienten als kosmetisch sehr störend empfunden, und durch Narbenzüge oder Keloidbildungen kommt es zu Bewegungseinschränkungen. Damit verbundene Schmerzen und lange Rekolvaesenzphasen machen eine Frühmobilisation oftmals unmöglich (2, 8, 28, 30, 38, 39, 46, 47, 48, 91, 92, 107, 111).

Aus den beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen der Excisionstechniken ergibt sich unserer Meinung nach die Schlussfolgerung, dass diese Techniken heute nicht mehr angewendet werden sollte.

1.5.3.1. Kürettage der Schweißdrüsen:

Die schlechten kosmetischen Ergebnisse der Excisionstechniken führen dazu, dass nach alternativen, weniger invasiven Techniken gesucht wurde. (80)

Die subkutane Kürettage kann als eine Weiterentwicklung der Excisionstechniken angesehen werden, jedoch mit erheblich weniger Invasivität und damit verbundener geringerer Komplikationsrate. Bei den Excisionstechniken wird das hypersekretorische Areal unter Sicht offen kürettiert. Bei der subkutanen Kürettage erfolgt diese Ausschabung über Miniinzisionen apikal und distal in der Axilla.

1975 veröffentlichte Jemec erstmalig eine solche Operationstechnik. In seinem Artikel berichtete er über 41 Patienten, die in der Zeit von 1972 -1973 von ihm operiert wurden. 21 Patienten wurden nach der bekannten Excisionstechnik operiert und 20 Patienten nach einer neu entwickelten Technik, der subkutanen Kürettage der Schweißdrüsen (58).

Dabei wird über eine etwa 1,5 cm große Inzision in der Axilla das hypersekretorische Hautareal unterminiert und anschließend mit einer gynäkologischen Kürette kürettiert.

Die postoperative Ergebnisbeurteilung der Patienten war in beiden Gruppen gleich gut, wobei in der Excisionsgruppe zwei Patienten die entstandenen Narben als kosmetisch störend empfanden und damit mit dem Operationsergebnis unzufrieden waren. In der Gruppe der Kürettage gaben zwei Patienten an, wieder unverändert zu schwitzen. Sie wurden erneut mittels subkutaner Kürettage operiert, mit dann gutem postoperativem Ergebnis. Das axilläre Schwitzen konnte bei allen anderen Patienten auf ein Minimum reduziert werden. Wundheilungsstörungen, die bei der Excisionstechnik beschrieben wurden, konnten von Jemec nicht berichtet werden (58)

Mit der subkutanen Saugkürettage wurde also eine weniger traumatisierende Operationstechnik mit gleich guten postoperativen Ergebnissen gefunden (4, 8, 38, 39, 48, 51)

Park und Cha (79) berichteten 1997 von einer modifizierten Operationstechnik. Die Inzision erfolgte in der Mitte der Axilla transversal. Von hier ausgehend wurden über eine subkutane Tunnelung die apokrinen Drüsen und das subkutane Fettgewebe mit einem CO₂-Laser vaporisiert. Anschließend erfolgte der Wundverschluss. Auf der Gegenseite wurde mit der subkutanen Resektionstechnik operiert. Die Patienten wurden dann im Durchschnitt nach acht Monaten nachuntersucht. Sie stellten fest, dass die CO₂-Laser- Methode der Resektionstechnik in keiner Weise nachstand. Daraus folgerten sie, dass mit dieser neuen Technik ein wesentlich schonenderes Operationsverfahren mit gleich guten postoperativen Ergebnissen vorliegt (78)

Bei der neu entwickelten Ultraschall-Lipolyse der Schweißdrüsen ergibt sich anscheinend aber ein anderes Problem, nämlich das der Rezidivhäufigkeit. Da die Schweißdrüsen nicht, wie bei der Excisionstechnik, vollständig entfernt werden, liegt die Rezidivrate höher als bisher (78)

Hier stellt sich die Frage, ob es sich dabei um echte Rezidive oder Pseudorezidive handelt.

Die Hyperhidrose-Patienten stehen unter der Panik, wieder erneut zu schwitzen. Eine physiologische axilläre Schweißproduktion wird von einigen von ihnen bereits als erneute Hypersekretion angesehen. Gillespie und Kane konnten dieses Phänomen auch bei den von ihnen operierten Patienten beobachten (33). Sie führten bei jedem Patienten eine quantitative Messung der Schweißmenge durch. Anhand dieser Werte konnten sie beweisen, dass es sich um keine echten Rezidive handelte, sondern lediglich um Pseudorezidive.

Die größte bisher publizierte Fallserie verglich die subkutane Kürettage der Schweißdrüsen mit BTX –A – Injektionen (n= 20) und kam auf vergleichbare Ergebnisse: 66% der Patienten gaben einen guten oder sehr guten Erfolg der Behandlung mittels der subkutanen Schweißdrüsenkürettage an (89). Hasche et al. berichteten von einer Reduktion der Schweißproduktion, gemessen anhand des Jod-Stärke-Tests. Eine gravimetrische Bestimmung erfolgte jedoch nicht. Dazu gaben 18 dieser 20 Patienten bei Befragung ein gutes Ergebnis der Therapie an (38).

Wie bei jeder chirurgischen Intervention kann auch eine Kürettage der Schweißdrüsen mit lokalen Wundinfektionen, Hämatom und Narben einhergehen. Die Prävalenz solcher Komplikationen scheint jedoch gering zu sein. (81).

Subjektive Daten verschiedener Studien lassen vermuten, dass Patienten mit axillärer Hyperhidrose von einer chirurgischen Therapie profitieren. Klinische

Studien, in denen die Ergebnisse mit objektiven Messmethoden wie gravimetrischer Messung der Schweißproduktion verglichen werden, sind notwendig (81).

1.5.3.2. Sympathektomie

Unter Sympathektomie versteht man die Durchtrennung oder Koagulation sympathischer Ganglien. Die Sympathektomie kann zur Therapie einer ausgeprägten Hyperhidrose der Achseln herangezogen werden. Die endoskopische Operationsmethode mit Einführen von Instrumenten in den Thorax über schmale Rohre wird zunehmend einer offenen Operation vorgezogen. Eine Allgemeinanästhesie ist erforderlich. Mittels eingelassenem Kohlendioxid wird dabei die Lunge zum Kollabieren gebracht. Es folgt die Zerstörung der sympathischen Grenzstrangganglien, welche die Nervenimpulse an die Schweißdrüsen der oberen Extremitäten weiterleiten.

Die thorakale Sympathektomie war eine der ersten Operationsmethoden, die sich im Bereich der operativen Therapie der Hyperhidrose entwickelt hat.

Bereits seit 1920 ist bekannt, dass eine thorakale Sympathektomie das Problem der Hyperhidrose der Axilla und der Hände dauerhaft beseitigen kann. Kotzareff konnte damals einen Patienten mit einer Hyperhidrose des Gesichtes mit der

Sympathektomie erfolgreich behandeln (62). In zahlreichen Publikationen wurde auch über die hohe Erfolgsquote dieser Therapie berichtet (12, 16, 24, 92). Die postoperative Komplikationen von Pneumothorax, über Neuralgien,

kompensatorischem Schwitzen in anderen Körperarealen, Horner Symptomatik, Duraverletzungen oder Schädigung des Nervus phrenicus sind vielschichtig und die Rezidivrate durch Regeneration der Nervenfasern in diesem Bereich nicht selten.

Daher ist diese Therapie nicht als Therapie der ersten Wahl zu betrachten. Seit 1980 ist man dazu übergegangen, die Patienten mittels einer endoskopischen Technik zu operieren. Dadurch wurde die Invasivität des Eingriffs deutlich reduziert, die stationäre Verweildauer der Patienten konnte auf zwei Tage verkürzt werden und die postoperative Ergebnisbeurteilung gilt als durchaus Erfolg versprechend (12).

Dennoch führen die möglichen Risiken dazu, dass diese Operationsmethode keine hohe Akzeptanz bei den Patienten findet. Ein Grund hierfür dürfte auch darin liegen, dass es postoperativ zu kompensatorischem Schwitzen in anderen Körperarealen

kommt, und die Patienten wieder vor der gleichen Grundproblematik stehen wie vor der Operation.

In einer Publikation von Heuberger, Furrer, et al. (45) aus dem Jahr 2000 sind die Komplikationsraten der videothorakoskopischen Sympathektomie bei der Hyperhidrosis axillaris veröffentlicht. Sie geben die initiale Erfolgsrate bei 100% an, wobei der Langzeiterfolg dann nur noch bei 70% liegt. 30% der Patienten litten unter einem Partialrezidiv, 53% gaben kompensatorisches Schwitzen und 23% gustatorisches Schwitzen an. 9% der Patienten wollten sich aufgrund dieser Beschwerden nicht erneut operieren lassen.

Die meisten vorliegenden Studien begrenzen ihre Aussagen auf den sofortigen Therapieerfolg. In der Studie von Herbst et al. berichten nach der Operation 30 Patienten (77%) mit axillärer Hyperhidrose einen sofortigen Therapieerfolg (44).

Herbst et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie die Langzeitwirkung und Nebenwirkungen bei 270 Patienten mit insgesamt 480 Sympathektomien im Bereich der Segmente thorakal 1-4. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14,6 Jahren gaben nur noch 13 Patienten mit axillärer Hyperhidrose (33%) an, mit dem Behandlungsergebnis zufrieden zu sein. Grund für die negative Beurteilung war das einen Großteil der Patienten stark beeinträchtigende postoperative kompensatorische und gustatorische Schwitzen (44).

2. Ziel der Arbeit

Die primäre Hyperhidrosis gehört zwar nicht zu den epidemiologisch bedeutsamen Erkrankungen, sie begleitet den Betroffenen jedoch fast sein ganzes Leben lang. Die primäre schwere Hyperhidrosis behindert die Patienten im Berufsleben, isoliert sie und führt zu psycho-sozialen Komplikationen.

Zur Therapie dieser Krankheit mangelt es an naturwissenschaftlich belegten Differentialtherapien. Hierdurch ergibt sich eine ablehnende Grundhaltung bei Ärzten und Kostenträgern.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Differentialtherapie auch „differenziert“ darzustellen. So umfasst die Arbeit im Abschnitt I die theoretischen Grundlagen des Schwitzens, die funktionelle Anatomie, Erscheinungsform und Epidemiologie der übermäßigen Schweißproduktion und befasst sich dann intensiv mit den konservativen und interventionellen Behandlungsverfahren.

Teil II dieser Arbeit stellt dann die bislang etablierten Messverfahren der Hyperhidrosis dar und vergleicht sie mit der zu evaluierenden neuen Möglichkeit der quantitativen Erfassung durch die Corneometrie.

3. Methodik

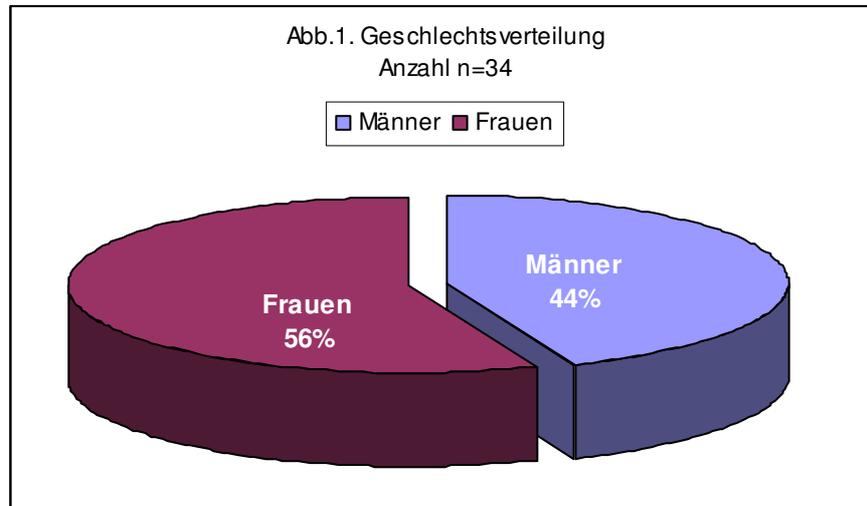
3.1. Probanden

An der Studie nahmen 34 Patienten mit primärer Hyperhidrosis axillaris teil. Davon 10 Patienten, die mit Aluminiumchlorid behandelt wurden. Dieses Patientenkollektiv wird im Folgenden mit „Gruppe A“ bezeichnet. Ein zweites Patientenkollektiv setzte sich aus 10 Patienten und wurde mit Methanetheliumbromid (Vagantin®) behandelt „Gruppe B“. Ein drittes Patientenkollektiv setzte sich aus 4 Patienten und wurde mit Botulinumtoxin A (Botox®) behandelt „Gruppe C“. Als Kontrollgruppe „Gruppe D“ umfasste 10 Patienten ohne Hyperhidrosis.

Tabelle 12. Klinische Daten der Probanden

Klinische Daten der Probanden	Gruppe A Aluminiumchlorid	Gruppe B Vagantin	Gruppe C Botulinumtoxin	Gruppe D Gesunde Kontrollgruppe
n (männlich/weiblich)	10 (5/5)	10 (4/6)	4 (0/4)	10 (6/4)
Alter (Jahre)	32 (14-46)	30 (19-41)	29 (24-42)	25 (16-42)
Manifestationsalter (Jahre)	18,4 /17,4	23/18,1	0/18,2	-
Hyperhidrosisdauer (Jahre)	18,6/1,6	6,8/11,5	0/11,3	-

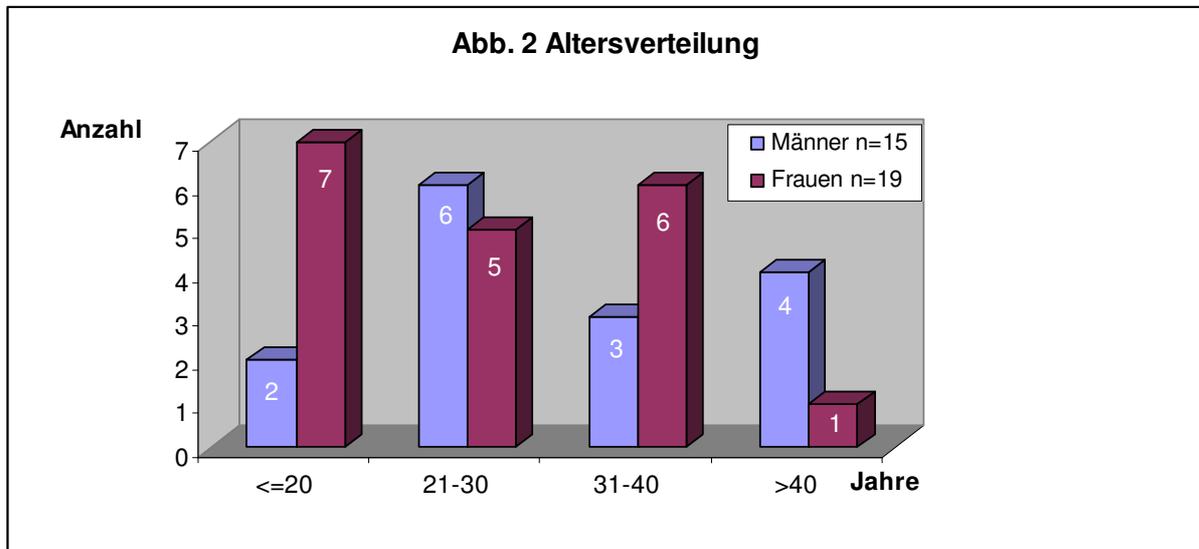
3.1.1. Geschlecht



Männer	15	44%
Frauen	19	56%
Anzahl	34	

Abbildung 1 gibt die Verteilung der weiblichen und männlichen Patienten in unserem Patientenkollektiv wieder. 19 (56%) der 34 Patienten waren Frauen und 15 (44%) Männer.

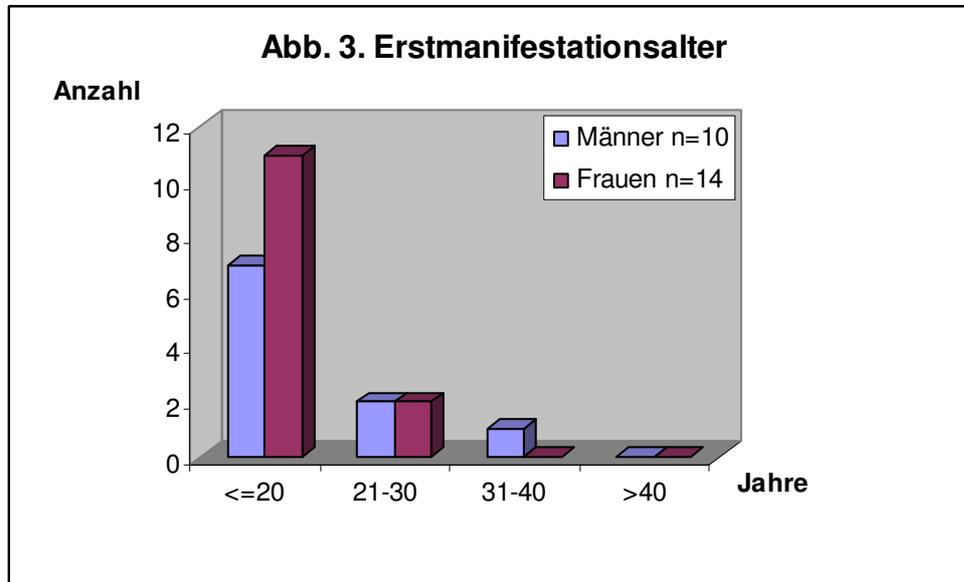
3.1.2. Altersverteilung



Jahre	<=20	21-30	31-40	>40
Männer n=15	2	6	3	4
Frauen n=19	7	5	6	1

Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung der behandelten weiblichen und männlichen Patienten. Sieben Frauen (20,5%) und zwei Männer (5,9%) waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung jünger als 20 Jahre. In der Altersgruppe zwischen zwanzig und dreißig Jahren befanden sich fünf Frauen (14,7%) und sechs (17,6%) Männer. Sechs weibliche (17,6%) und drei männliche (8,8%) Patienten wurden in der Gruppe der dreißig bis vierzig Jährigen dokumentiert. Jenseits des vierzigsten Lebensjahres wurden 5 Patienten (14,6%) erfasst. In der Altersgruppe jenseits des vierzigsten Lebensjahres wurden eine Frau (2,9%) und 4 Männer (11,7%) erfasst.

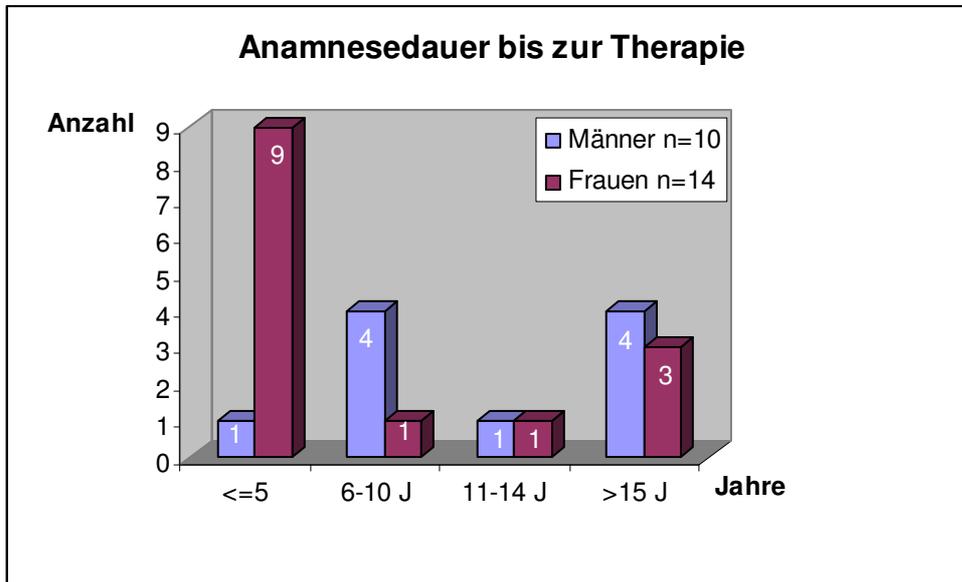
3.1.3. Erstmanifestationsalter



Jahre	<=20	21-30	31-40	>40
Männer n=10	7	2	1	0
Frauen n=14	11	2	0	0

Abbildung 3 verdeutlicht das Erstmanifestationsalter der Hyperhidrose jeweils geschlechtsspezifisch getrennt. Bei 11 weiblichen Patientinnen (32,4%) und bei 7 männlichen Patienten (20,5%) lag das Erstmanifestationsalter der Hyperhidrose vor dem zwanzigsten Lebensjahr, insgesamt (52,9%). Bei 4 Patienten (11,8%) trat die Hyperhidrosis axillaris in der Zeit zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr auf, wobei 2 Frauen (5,9%) und 2 Männer (5,9%) erfasst wurden. In der Gruppe der dreißig bis vierzig Jährigen war ein Patient (2,9%), die Inzidenz deutlich niedriger. In der Gruppe über vierzigsten Lebensjahr befanden sich keine Patienten.

3.1.4. Hyperhidrosisdauer



Jahre	<=5	6-10 J	11-14 J	>15 J
Männer n=10	1	4	1	4
Frauen n=14	9	1	1	3

Abbildung 4 zeigt den Zeitraum zwischen der Erstmanifestation der Hyperhidrosis axillaris und der Therapie der Patienten. Die kürzeste Anamnesedauer betrug ein Jahr, die längste 29 Jahre, Mittelwert lag bei sechs Jahren. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erkrankungsbeginn wurden 10 Patienten (41,6%), 9 Frauen (37,5%) und ein Mann (4,1%) behandelt. Jeweils eine weibliche (4,1%) und vier männliche (16,6%) Patienten wurden zwischen dem fünften und zehnten Erkrankungsjahr behandelt. 2 Patienten (8,3%) eine Frau (4,1%) und ein Mann (4,1%) wurden zwischen dem zehnten und fünfzehnten Erkrankungsjahr behandelt. Bei Patienten mit Erkrankungsdauer über fünfzehn Jahre wurden drei weibliche (12,5%) und vier männliche (16,6%) Patienten behandelt.

3.2. Versuchsprotokoll

Abbildung 5 Untersuchungsplan

Zeichen des Untersuchers				Datum			
Proband Nr.:		Initialen		Geschlecht*: w <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/>		Alter: Jahre	
.....							
	Beginn Datum:		1.Woche		2.Woche		
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	

Klinische Untersuchung**

Schwitzen	*	*		*	*	
Durchweichung der Kleidung	*	*		*	*	
Geruch	*	*		*	*	
Rötung	*	*		*	*	
Schuppung	*	*		*	*	
Juckreiz						
Brennen	*	*		*	*	

Biometrie

Corneometer	*				*	
-------------	---	--	--	--	---	--

** Angabe der Stärke jedes Symptoms nach Stärke
von 0 = nicht vorhanden, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark

Abbildung 6 Abschlussuntersuchung

Proband Nr.:	Zeichen des Arztes
<p>Beurteilung des Arztes*:</p> <p>Hautverträglichkeit:Besserung der Symptome:</p> <p>Weitere Anwendung empfohlen**: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Bemerkungen:.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	
<p>Beurteilung des Probanden*:</p> <p>Hautverträglichkeit:</p> <p>Hautgefühl nach Anwendung:</p> <p>Bereitschaft, das Präparat weiterhin oder erneut zu verwenden**: Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> nur, wenn:</p> <p>Bemerkungen:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>	
<p>*: Bewertung bitte auf der Skala von 1 = sehr gut bis 6 = sehr schlecht angeben</p>	

3.3. Statistische Analyse

Qualitative Variablen werden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Quantitative Größen werden durch Mittelwert und Standardabweichung beschrieben.

Da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt liegt der Schwerpunkt auf der deskriptiven Datenanalyse. Statistische Tests werden daher nur angewendet, um Unterschied innerhalb einer Gruppe festzustellen.

In jeder Therapiegruppe wurden die Patienten zu drei Zeitpunkten gemessen – Studienbeginn, nach einer Woche, nach zwei Wochen. Zum Nachweis des Behandlungseffekts wurde zu jedem Zeitpunkt die Differenz zu Studienbeginn berechnet und dieser Unterschied mit dem p-Test für verbundene Stichproben getestet.

Statistische Testergebnisse mit zweiseitigen p-Wert < 0.005 werden als statistisch signifikant gewertet.

Alle Analysen wurden mit Microsoft Excel 2000 für Windows durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Corneometrie

Als Messgerät in unserer Studie diente das Corneometer CM 820 der Firma Courage & Khazaka, ein Instrument zur kapazitiven Messung des Feuchtigkeitsgrades der Haut.

Die Kapazitätsänderungen werden über die Geräteelektronik erfasst und durch einen eingebauten Mikroprozessor als Zahlenwert im Sinne von Relativeinheiten angezeigt. Messwerte von 0 bis 10 Relativeinheiten werden als „sehr trocken“, Werte über 100 als „sehr feucht“ interpretiert. Es können Veränderungen der Hydratation bis zu einer Tiefe von gut 0,1 mm erfasst werden. Diesem entspricht etwa der Dicke der Epidermis der Haut bzw. der Epithelschicht der Mundschleimhaut.

4.2. Standardisierung der Messverfahren und Messübungen

Vor dem tatsächlichen Beginn der Messungen für die Studie, wurden zuerst Übungen an zehn freiwilligen Probanden durchgeführt.

Diese sollten eine standardisierte Anwendung der Messapparate (z.B. Kraftdosierung bei der Anwendung der Corneometersonde, korrektes Anlegen der Messsonde, etc.), das Schärfen der Sinne für die Interpretation der Messergebnisse (vor allem das Erkennen einer verfälschten, z.B. durch innere Erregung verursachten Messung beim Corneometrie, möglich machen. Außerdem konnte eine eigene Kontrolle, was die Reproduzierbarkeit der Messungen betrifft, vorgenommen werden, denn durch die konstanten Bedingungen des klimatisierten Raumes und die erfahrenen Probanden, waren alle vorgenommenen Messungen beinahe bei gleichen Bedingungen durchgeführt worden.

4.3. Durchführung der Messung

Vor Beginn der Messungen wurden die Probanden in einem Behandlungsraum 22°C über ca. 10 Minuten akklimatisiert.

Vor Auflegen der Messsonde wurden die Messoberflächen mit einem Wattebausch gereinigt und getrocknet. Die Messungen wurden dreimal durchgeführt und daraus der Mittelwert gebildet.

Dabei war zu beachten, dass der Anpressdruck, der alleine durch die eingebaute Spiralfeder zustande kommen sollte, bei allen Messungen gleich war.

Abbildung 7 Klinische Untersuchung

Gruppe A						
	Beginn		1 Woche		2 Woche	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Schwitzen	3,0	3,0	2,3	3,2	1,5	1,5
Durchweichung der Kleidung	3,0	3,0	1,9	1,9	1,2	1,2
Geruch	2,1	2,1	0,6	0,6	0,5	0,5
Rötung	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3
Schuppung	0	0	0	0	0	0
Juckreiz	0,2	0,2	1,7	1,7	1,1	1,1
Brennen	0,2	0,2	2,1	2,1	1,7	1,7
Gruppe B						
	Beginn		1 Woche		2 Woche	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Schwitzen	3	3	2	2	1,5	1,5
Durchweichung der Kleidung	3	3	1,9	1,9	1,1	1,1
Geruch	2,6	2,6	1,2	1,2	0,7	0,7
Rötung	0	0	0	0	0	0

Schuppung	0	0	0	0	0	0
Juckreiz	0,3	0,3	0	0	0	0
Brennen	0,1	0,1	0	0	0	0
Gruppe C						
	Beginn		1 Woche		2 Woche	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Schwitzen	3	3	0,5	0,5	0	0
Durchweichung der Kleidung	3	3	0,25	0,25	0	0
Geruch	1,5	1,5	0	0	0	0
Rötung	0,5	0,5	0	0	0	0
Schuppung	0	0	0	0	0	0
Juckreiz	0	0	0	0	0	0
Brennen	0	0	0	0	0	0

Angabe der Stärke jedes Symptoms nach der Stärke von 0= nicht vorhanden,
1= gering, 2= mäßig, 3= stark

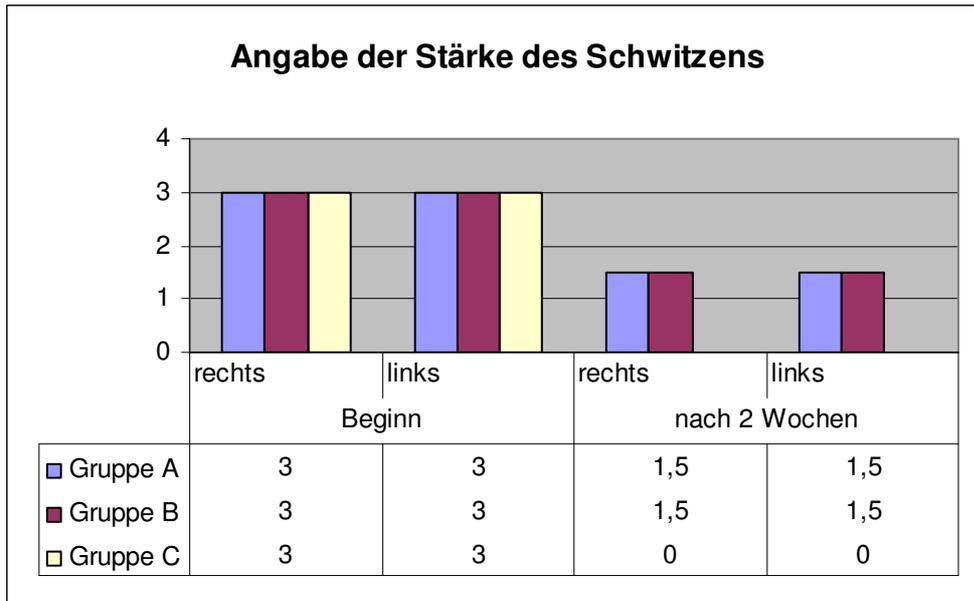


Abbildung 8. Stärke des Schwitzens

Alle Patienten in allen drei Gruppen gaben vor Beginn der Therapie die Stärke des Schwitzens 3= stark an. In den Gruppe A (Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat) und Gruppe B (Therapie mit Methantheliniumbromid) wurde das Schwitzen in 2 Wochen nach der Therapiebeginn auf 50% reduziert. In der Gruppe C (Therapie mit Botulinumtoxin A) wurde das Schwitzen in 2 Wochen nach Therapiebeginn um 100% reduziert.

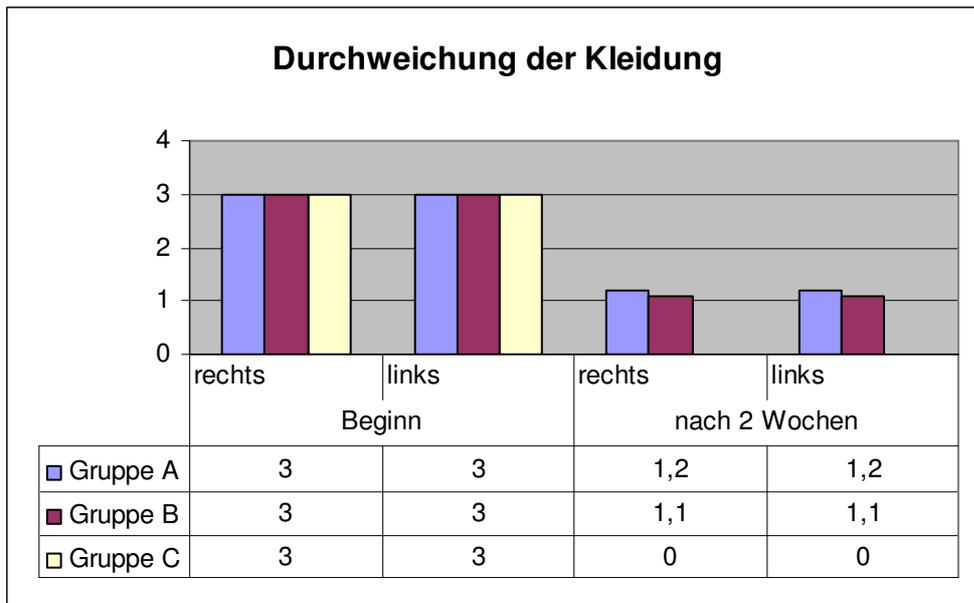


Abbildung 9. Durchweichung der Kleidung

Die Durchweichung der Kleidung in der Gruppe A vor der Therapie wurde in 2 Wochen der Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat auf Stärke 1,2 reduziert (Reduktion der Beschwerden auf 40%). In der Gruppe B (Therapie mit Vagantin®) wurde die Durchweichung der Kleidung von der Stärke 3, in 2 Wochen der Therapie wurde bis auf Stärke 1,1 gesenkt. (Reduktion auf 63,4%). In der Gruppe C (Therapie mit Botulinumtoxin A) war Durchweichung der Kleidung mit Stärke 3 angegeben, 2 Wochen nach der Therapie haben die Patienten keine Durchweichung der Kleidung mehr angegeben.

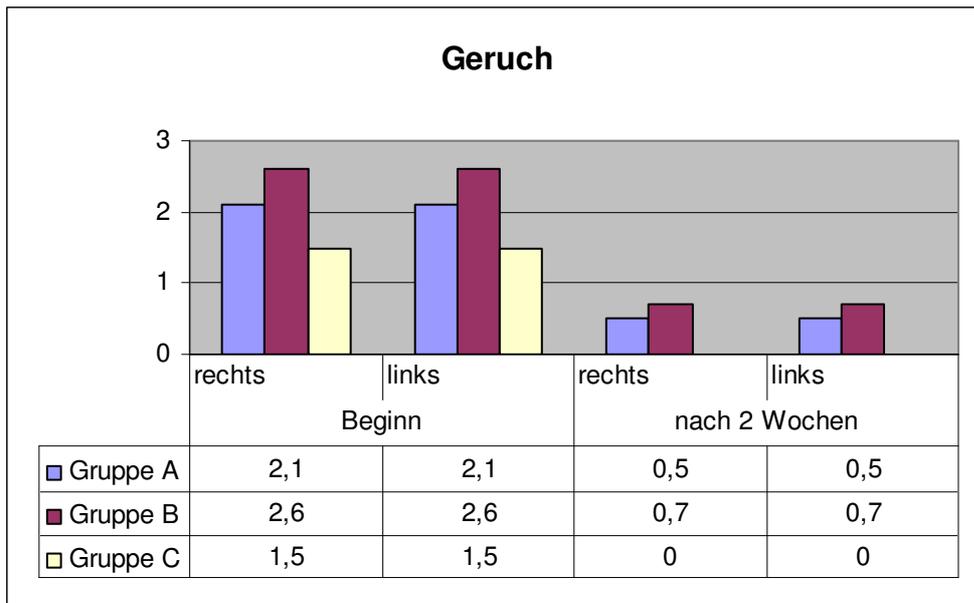


Abbildung 10. Unangenehmer Geruch

In der Gruppe A (Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat) hatten die Patienten einen unangenehmen Geruch mit Stärke 2,1 (mäßig stark), der auf Stärke 0,5 reduziert wurde (zwischen nicht vorhanden und gering), Reduktion um 76%, Patienten der Gruppe B (Therapie mit Vagantin®) gaben die Stärke 2,6 (zwischen mäßig und stark) des unangenehmen Geruchs vor der Therapie an, der bis Stärke 0,7 (zwischen nicht vorhanden und gering) in 2 Wochen nach Therapiebeginn reduziert wurde (Reduktion um 73%). Patienten der Gruppe C (Therapie mit Botulinumtoxin A) verspürten einen unangenehmen Geruch mit der Stärke 1,5 vor Therapie (zwischen gering und mäßig), der 2 Wochen nach dem Therapiebeginn nicht mehr vorhanden war.

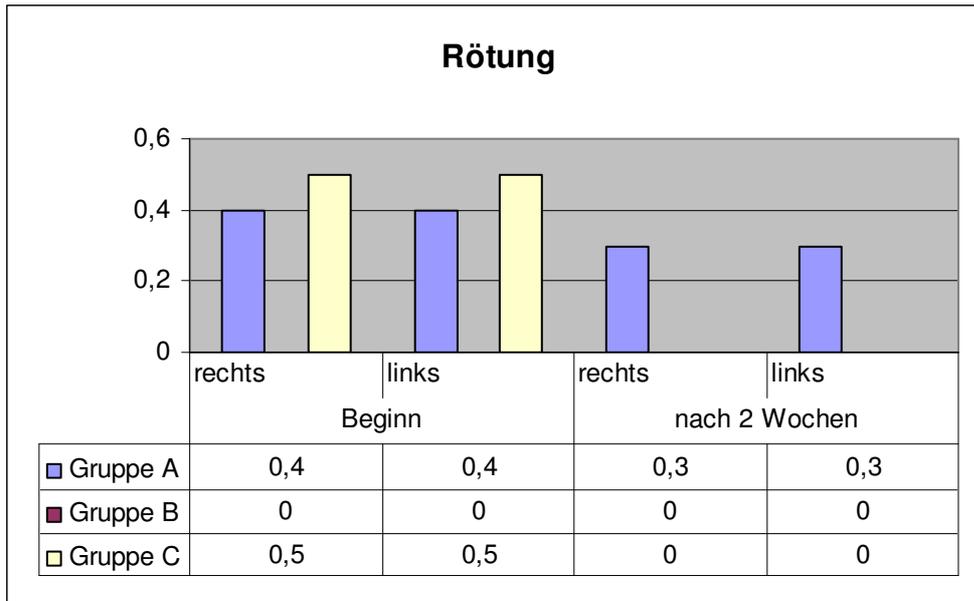


Abbildung 11. Rötung

In der Gruppe A (Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat) war die Rötung vor der Therapie und in 2 Wochen nach dem Therapiebeginn zwischen nicht vorhanden und gering, gleich geblieben. Patienten der Gruppe B (Therapie mit Vagantin®) haben keine Rötung gehabt. Patienten der Gruppe C (Therapie mit Botulinumtoxin A) hatten eine geringe Rötung vor der Therapie, die 2 Wochen nach dem Therapiebeginn vollständig abheilte.

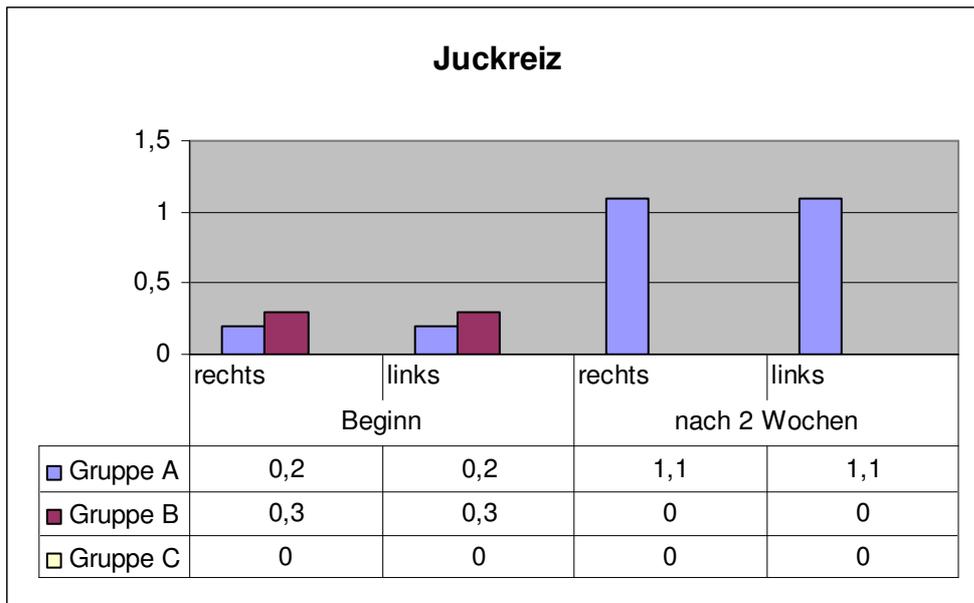


Abbildung 12. Juckreiz

In der Gruppe A (Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat) hat der Juckreiz von 0,2 (zwischen nicht vorhanden und gering) vor der Therapie auf 1,1 (zwischen gering und mäßig) in 2 Wochen nach dem Therapiebeginn zugenommen.

In der Gruppe B (Vagantin®) wurde Juckreiz mit Stärke 0,3 angegeben (zwischen nicht vorhanden und gering), 2 Wochen nach dem Therapiebeginn war er nicht mehr vorhanden und in der Gruppe C (Botulinumtoxin A) haben die Patienten vor der Therapie und in 2 Wochen nach dem Therapiebeginn keinen Juckreiz berichtet.

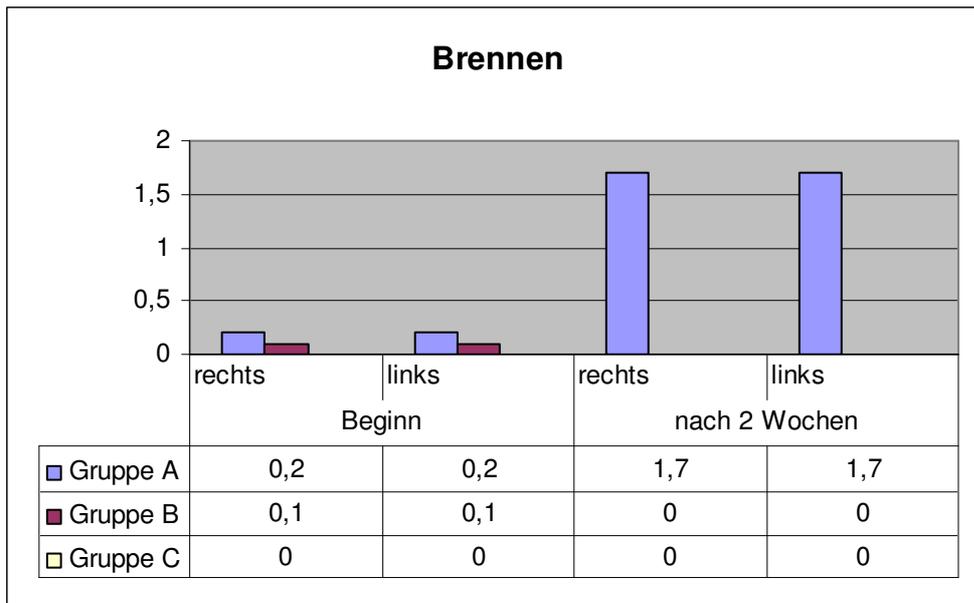


Abbildung 13. Brennen

Brennen stieg ebenso in der Gruppe A (Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat) von Stärke 0,2 (zwischen nicht vorhanden und gering) vor der Therapie auf Stärke 1,7 (zwischen gering und mäßig) 2 Wochen nach Therapiebeginn. In der Gruppe B (Therapie mit Vagantin) und Gruppe C (Therapie mit Botulinumtoxin A) gaben die Patienten kein Brennen an.

4.4. Ergebnisse der Corneometrie

Abbildung 14. Ergebnisse der Corneometrie

	Gruppe A (Aluminiumchlorid)		Gruppe B (Methantheliniumbromid)		Gruppe C (Botulinumtoxin A)		Gruppe D Kontrolle	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Beginn	115,8	114,2	115	115	115	113,25	85,4	86,8
1 Woche	102,9	100,8	101,5	100,9	75,5	75,5		
2 Woche	94	94,3	84,3	83,8	69,75	70		
Therapieerfolg in % nach 2 Wochen	18,8	17,4	26,7	27,1	39,3	38,1		

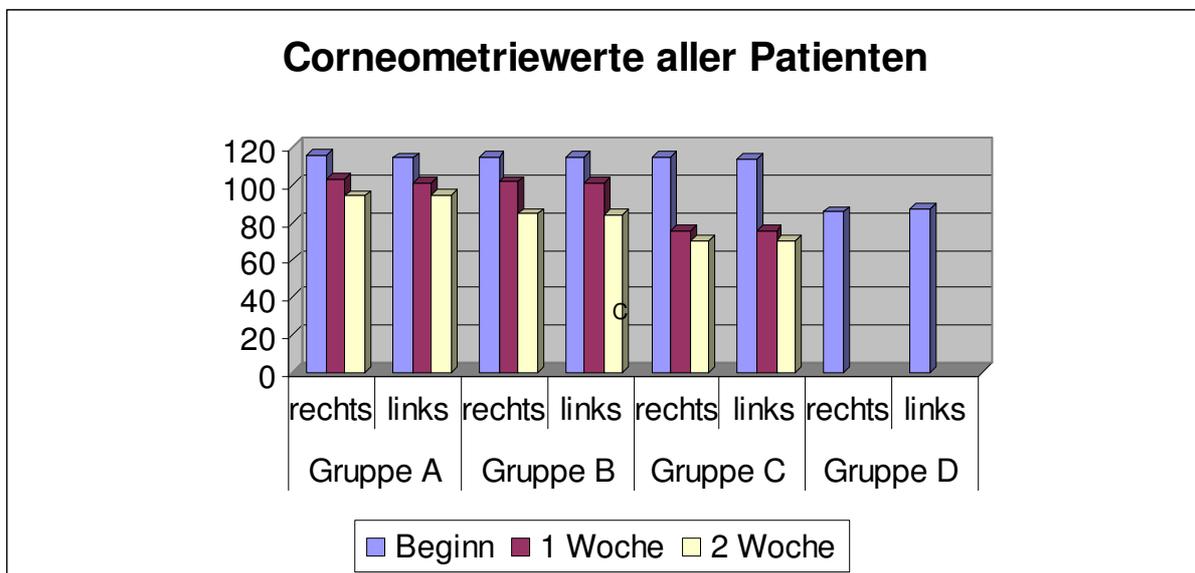


Abbildung 15. Messergebnisse der Tests

	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C	
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
Beginn	115,8	114,2	115	115	115	113,25
In 1 Woche	102,9	100,8	101,5	100,9	75,5	75,5
Differenz	12,9	13,4	13,5	14,1	39,5	37,75
P – Wert in 1 Woche	0,01	0,01	0,01	0,01	0,004	0,003
In 2 Wochen	94	94,3	84,3	83,8	69,75	70
Differenz	21,8	19,9	30,7	31,2	45,25	43,25
P – Wert in 2 Wochen	0,0003	0,0003	0,001	0,001	0,0008	0,0001

4.4.1. Gruppe A (10 Patienten)

Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat 25% als Magistralrezeptur:

Rp.:

Aluminiumchloridhexahydrat 25,0

Spirit. Isopropyl. 100,0

Die Behandlung wurde alle 2 Tage über einige Stunden bei gleichzeitiger

Inaktivierung der Drüsen (über Nacht) durchgeführt.

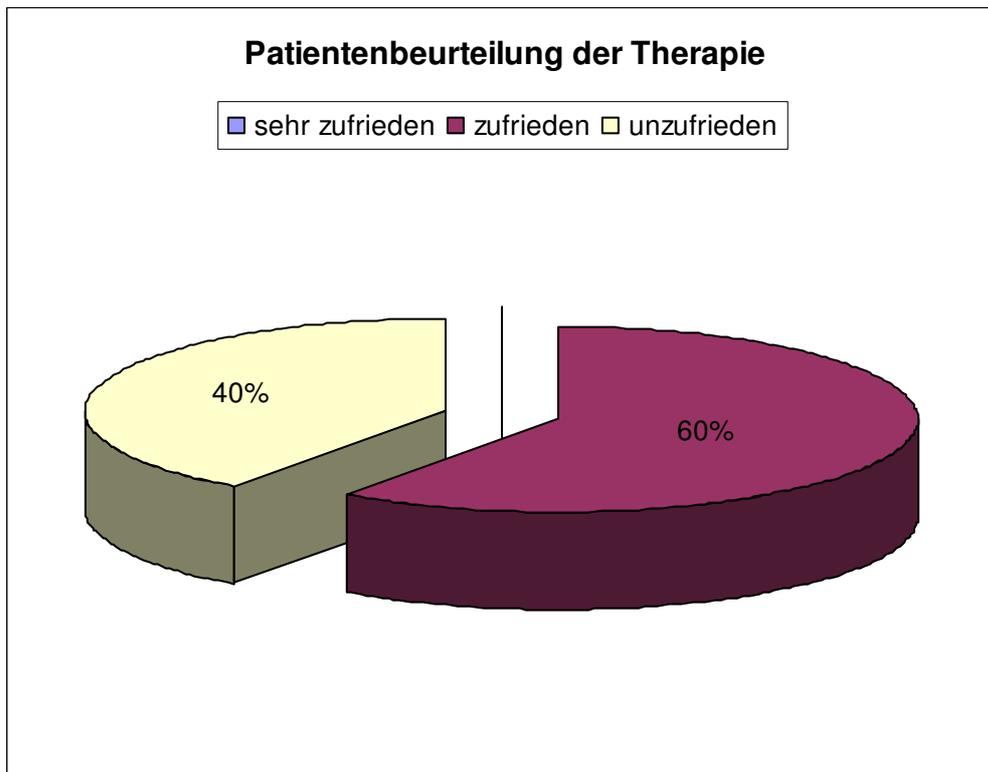
Die Schweißproduktion wurde (corneometrisch) von 115,8(rechts) / 114,2(links) vor der Beginn der Therapie auf 94(rechts)/94,3(links) in 2 Wochen Therapie gesenkt (um 18,8% (rechts) / 17,4%(links)). Im vergleich bei Therapie mit Vagantin® wurde um 26,7% rechts/27,1% links, und mit Botulinumtoxin A um 39,3% rechts/38,1% links gesenkt.

Die Schweißbildung wurde nach klinischer Angabe auf 50% in 2 Wochen nach dem Therapiebeginn reduziert (siehe Abb. 8). Durchweichung der Kleidung wurde nach 2 Wochen der Therapie bis auf 40% reduziert (siehe Abb. 9).

Ein unangenehmer Geruch wurde auf 76% reduziert (siehe Abb. 10). Rötung ist vor der Therapie und in 2 Wochen nach dem Therapiebeginn gleich geblieben. Juckreiz

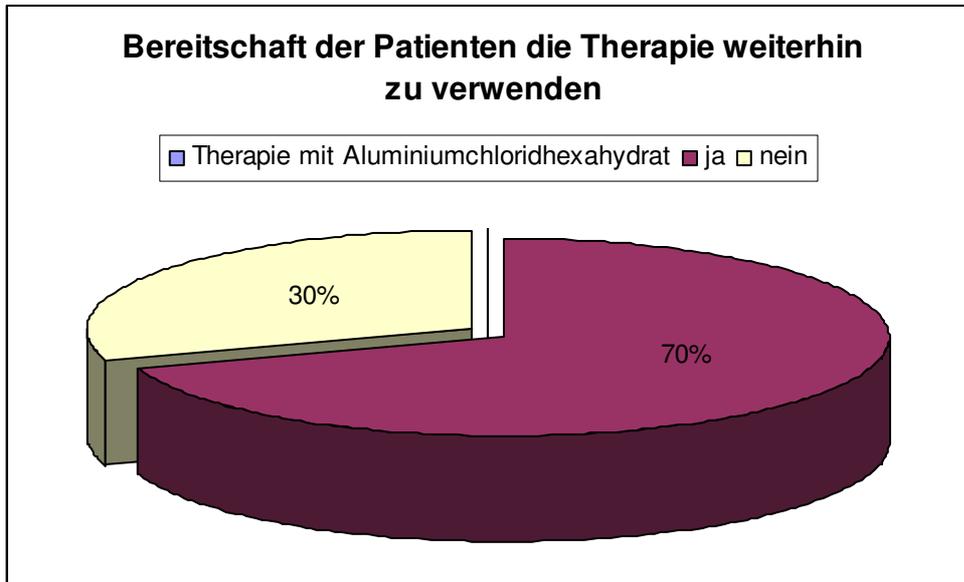
ist 2 Wochen nach Therapiebeginn von nicht vorhanden auf gering gestiegen (siehe Abb. 12). Das subjektive Brennen ist von nicht vorhanden auf mäßig stark gestiegen (siehe Abb. 13). Die Hautirritationen wie Juckreiz und Brennen waren bei drei Patienten (30%) sehr stark, die Therapie wurde bei diesen Patienten abgebrochen.

Abbildung 16. Patientenbeurteilung der Therapie mit Aluminiumchlorid



60% der Patienten (n=6) waren mit der Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat zufrieden. 40% der Patienten (n=4), gaben an, sich nach der Anwendung der Aluminiumchloridhexahydratlösung äußerst unwohl gefühlt zu haben. Es gab keine Patienten die mit der Therapie sehr zufrieden waren.

Abbildung 17. Bereitschaft der Patienten, das Präparat Aluminiumchlorid weiterhin oder erneut zu verwenden.



Die Frage, ob die Patienten die Therapie weiter führen würden, beantworteten 70% (n=7) der Patienten positiv. 30% (n=3) der Patienten verneinten diese Frage.

Die Begründungen für die Ablehnung einer weiteren Therapie oder die Therapie erneut zu verwenden, waren der subjektive Juckreiz und das Brennen nach der Anwendung der Aluminiumchloridhexahydrat Lösung.

4.4.1.1. Merkblatt zur Behandlung der Hyperhidrosis axillaris mit Aluminiumchlorid

Rp. Aluminiumchloridhexahydrat 25
 Spirit. Isopropyl. 70% ad 100.0

Wirkung:

- Aluminiumchlorid wirkt adstringierend und schweißhemmend.
- Aluminiumchlorid wirkt als Deodorant, sodass kein zusätzliches Deodorant notwendig ist.

Art der Anwendung:

- Die Aluminiumlösung wird vor dem Schlafengehen auf die Haut der Achselhöhle mit den Fingern aufgetragen und sanft einmassiert.
- Am nächsten Morgen wird die Lösung mit Wasser abgewaschen.
- Die Anwendung erfolgt jeden 2. Abend.

Hinweis:

- Die Schädigung von Textilfasern ist möglich.
- Nach einer Rasur ist die Anwendung zu vermeiden.
- Das Auftreten von stechendem Juckreiz unmittelbar nach der Applikation ist harmlos.
- Manchmal wird eine Hautreizung beobachtet, die mit Lotio zinci behandelt werden kann. Dieser Hautreizung kann durch Anfeuchten der Haut vor der Anwendung vorgebeugt werden.

4.4.2. Gruppe B (10 Patienten)

Die Therapie erfolgte mit Methantheliniumbromid (Vagantin®)- Dragees. Alle Patienten (n=10) nahmen 50 mg. Vagantin® Dragees 2 x am Tag ein.

Methantheliniumbromid blockiert vorwiegend die ganglionären Muskarinrezeptoren und hat eine Halbwertszeit nach Gabe von 50-100 mg von ca. 6 Stunden. Die Wirkung tritt 30 bis 60 Minuten nach Applikation ein. Aus diesem Grund eignet sich Methantheliniumbromid sowohl für den situativen als auch längerfristigen Einsatz, wovon besonders Hyperhidrotiker mit einer zusätzlichen emotionalen Komponente der Transsudation profitieren.

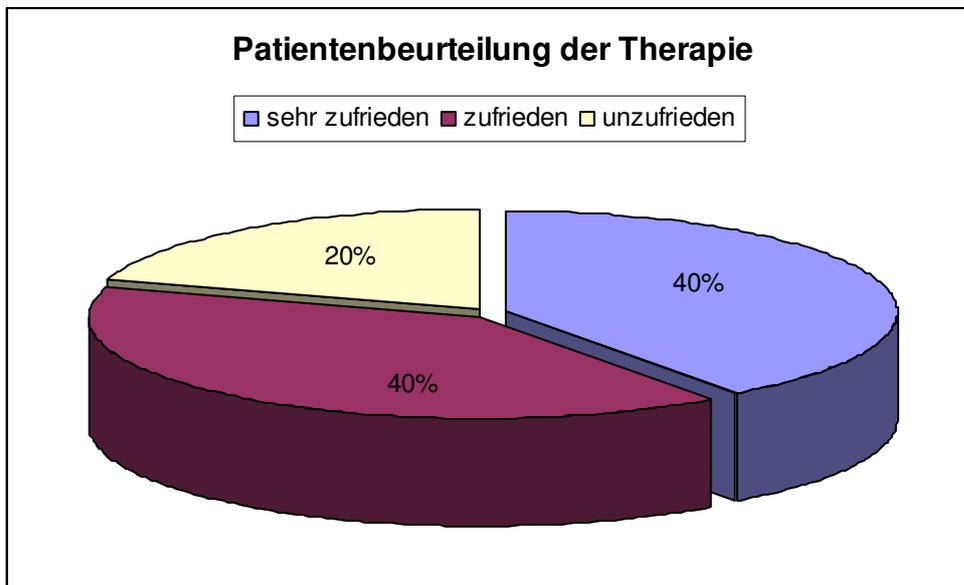
Die Schweißproduktion wurde (corneometrisch) von 115 rechts/115links vor den Beginn der Therapie auf 84,3(rechts)/83,8(links) in 2 Wochen Therapie gesenkt (um 26,7%rechts/um 27,1%links).

Nach klinischen Angaben wurde das Schwitzen in 2 Wochen nach Therapiebeginn auf 50% reduziert (siehe Abb. 8). Durchweichung der Kleidung wurde ebenso auf 63,4% reduziert (siehe Abb. 9). Unangenehmer Geruch wurde bis 73% reduziert. In 2 Wochen nach Therapiebeginn haben die Patienten keinen Juckreiz mehr (siehe Abb. 10 und 12).

Klinisch haben 7 Patienten (70%) guten Erfolg und die Therapie wurde weiter fortgeführt. 3 Patienten (30%) hatten keinen klinischen Erfolg und haben die Therapie nach 2 Wochen abgebrochen.

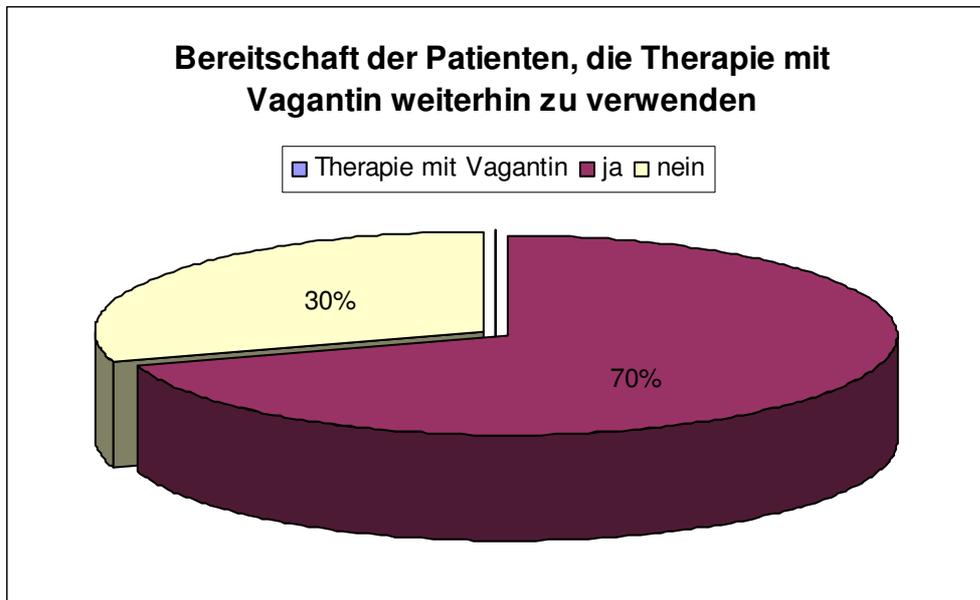
Alle Patienten berichteten über leichte Mundtrockenheit, bei einer Patientin trat Augentrockenheit auf.

Abbildung 18. Patientenbeurteilung der Therapie mit Vagantin®



40% der Patienten (n=4) waren mit dem Therapieergebnis sehr zufrieden. Die gleiche Prozentzahl 40 % der Patienten (n=4) gaben das Therapieergebnis als zufrieden an. 20% (n=2) der Patienten äußerten ihr Unzufriedenheit mit dem Therapieergebnis.

Abbildung 19. Bereitschaft der Patienten, das Präparat (Vagantin®) weiterhin oder erneut zu verwenden



70% (n=7) der Patienten sind bereit, die Therapie mit Methantheliniumbromid weiter fortzuführen. 30% der Patienten (n=3) verneinten diese Frage. Die Begründung für die Ablehnung einer weiteren Therapie mit Methantheliniumbromid stellte in allen Fällen die Erfolgslosigkeit der Therapie dar.

4.4.3. Gruppe C (4 Patienten)

Die Therapie wurde mit 100 U Botox pro Patient (50 U pro Seite), 5 Einheiten pro cm² Hautfläche axillär beidseits fächerförmig intracutan injiziert, wie von Klein et al. , Lowe et al. (60,68) empfohlen und in vielen Studien erprobt.

Die Schweißproduktion wurde (corneometrisch) von 115 rechts/113,25 links vor der Beginn der Therapie auf 69,75 rechts/70 links in 2 Wochen Therapie gesenkt (um 39,3%(rechts)/38,1(links)%).

Nach klinischen Angaben wurde das Schwitzen in 2 Wochen nach Therapiebeginn auf 100% reduziert. Die Durchweichung der Kleidung reduzierte sich in 2 Wochen Therapie von Stärke 3= stark auf nicht vorhanden. Der unangenehme Geruch wurde

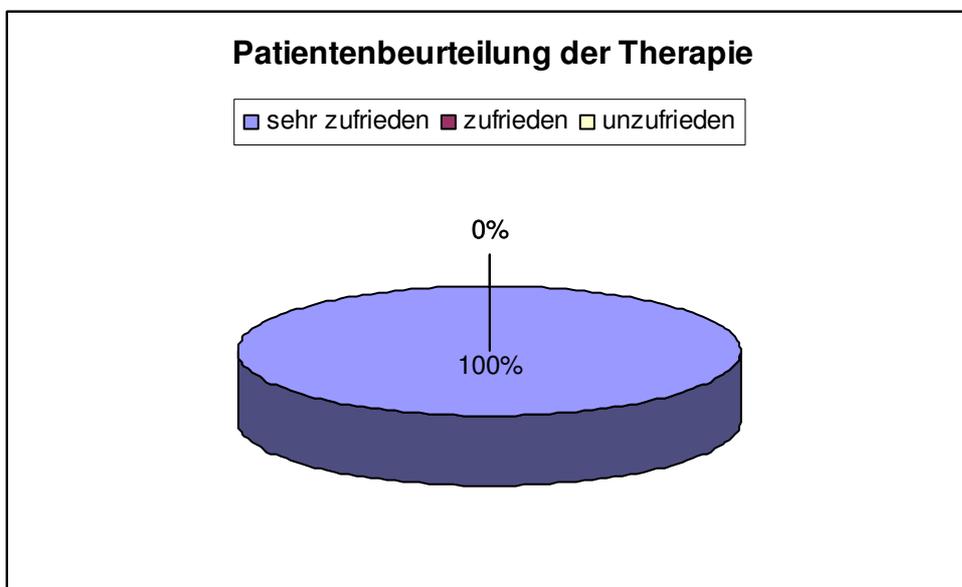
von mäßig auf nicht mehr vorhanden angegeben. Die geringe Rötung vor der Therapie war nach 2 Wochen vollständig abgeheilt. Vor dem Therapiebeginn gaben die Patienten dieser Gruppe kein Juckreiz und Brennen an.

Die bisher durchgeführten Studien zeigen eine effektive Schweißreduktion bei axillärer Hyperhidrosis über 4-7 Monaten auch nach wiederholter Therapie.

(41,42,71,95)

Nebenwirkungen wie leicht brennende Schmerzen an den Injektionsstellen traten bei allen Patienten auf.

Abbildung 20. Patientenbeurteilung der Therapie mit Botulinumtoxin A



Alle Patienten 100% (n=4) waren mit der Therapie mit Botulinumtoxin A sehr zufrieden und sind bereit die Therapie erneut zu verwenden.

5.0. Methodenkritik

Detaillierte Angaben über das Prinzip der Corneometrie sowie eine Gerätebeschreibung des Corneometers® CM 820 sind dem Kapitel 1.4.c (S. 33) zu entnehmen. Es sei nur noch kurz erwähnt, dass für dieses Messverfahren die elektrische Kapazität ausschlaggebend ist. Diese hängt wiederum von dem Dielektrizitätskonstanten der verschiedenen Stoffe zusammen.

Barel und Clarys (6) sowie Barel et al. (7) zeigten in einem in – vitro Versuch eine enge Relation zwischen den Dielektrizitätskonstanten und der Kapazität. Die Messbreite reichte dabei von 120 SKT für Kochsalzlösung, über 110 SKT für Wasser bis 4 SKT für trockene Filter. Bei maximalen Hydratationswerten zeigten sich die Kapazität zudem unabhängig von der chemischen Zusammensetzung der Filter, ihrer Stärke und von dem Charakter (ionisch oder nicht-ionisch) der Lösung. Fluhr et al. (31) haben die Korrelation der Messwerte mit der Flüssigkeitsaufnahme und –abnahme von Filtern untersucht. Die Untersuchungsergebnisse zeigten eine gute Korrelation auf. Eine weitere Erkenntnis, die die Studie von Fluhr et al. (31) zeigte, war die Messempfindlichkeit in Abhängigkeit vom Hydratationszustand der Haut. Bei trockener Haut zeigt sich der Corneometer® durch seine große Messwertbreite (17 – 35 SKT) anderen Verfahren überlegen. Bei stark hydrierter Haut hingegen hat dieses Verfahren eine recht kleine Messbreite (105 – 119 SKT) und somit zeigen sich hier ihre Mängel auf. Barel und Clarys (6) fanden bei ihren Untersuchungen ein lineares Verhältnis zwischen der Kapazität und der Wasseraufnahme in Filtern, allerdings galt dieses Verhältnis nur bis zu einem Wert von ca. 105 SKT. Bei höheren Werten zeigte sich in der Auswertung ein Plateau, das von der Wasseraufnahme nicht mehr linear abhängig war. Clarys et al. (15) gaben, ihren Untersuchungen zu Grunde liegend, Messwertbreiten für verschiedene Hydratationszustände an, so z.B. 50 – 60 SKT für trockene Haut, 65 – 75 SKT für hydrierte Haut.

Einige Autoren haben Untersuchungen im Hinblick auf die Messtiefe, die vom Corneometer® erfasst wird, durchgeführt. Barel und Clarys (6) haben dabei Werte von 20 – 40 µm festgestellt, Fluhr et al. (31) geben Werte von 30 – 45 µm an.

Die Reproduzierbarkeit der Messwerte ist beim Corneometer® gut (31). Barel et al. (7) gaben eine Messergebnisschwankung von 3 – 11 % an. Die Corneometrie ergibt Messwerte, die mit anderen Messverfahren wie Gleichstrom- und Wechselstromwiderstandsmessungen gut korrelieren, was die Aussagekraft der Methode belegt (108, 109). Clarys et al (1999) gaben eine intraindividuelle Reproduzierbarkeit von 7% an und eine interindividuelle Reproduzierbarkeit von 14%. Demnach ist das Corneometer, zur Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit das mit dem geringsten CV (= coefficient of variation) und bietet sich demnach sehr gut an, um sicher eine Aussage über einen Hydratationszustand der Haut zu machen (108).

6.0. Diskussion

Das vermehrte Schwitzen, mit oftmals tropfnasser Kleidung, führt bei den Patienten zu einer dauerhaften psychischen Belastung, was wiederum eine vermehrte Schweißproduktion in Gang setzt. Die Studie von J. Junker et al. (59) zeigt eindrücklich, dass die Hyperhidrose für die Betroffenen im täglichen Leben eine deutliche Einschränkung darstellt und in über 80% der untersuchten Fälle zu einer starken psychischen Belastung führt. Die vorliegenden Daten zeigen deutlich eine starke Einschränkung der Lebensqualität von Patienten, welche unter einer Hyperhidrose leiden. Somit sollte die Hyperhidrose aufgrund der körperlichen Veränderungen und der vom Patienten empfundenen Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden als Krankheit eingestuft und zwingend von einer Lifestyle-Erkrankung abgegrenzt werden. Ihre Auswirkungen auf die psychische Befindlichkeit der Patienten können ohne Behandlung zu schweren psychischen Folgeerkrankungen führen (z.B. Soziophobie). Außerdem ist der negative Einfluss der fokalen Hyperhidrose auf das Leben der Betroffenen gemäß validierter Umfragen gleich, wenn sogar höher einzustufen wie für andere chronische dermatologische und nicht dermatologische Erkrankungen (13, 72). Aufgrund der Daten der Studie von Junker et al., kann deutlich gemacht werden, dass die Lebensqualität von Patienten mit einer fokalen Hyperhidrose durch eine entsprechende Therapie deutlich verbessern werden kann.

In unserer Studie wurde die Therapie der axillären Hyperhidrosis mit drei Medikamenten durchgeführt: 1. Aluminiumchloridhexahydrat, 2. Methantheliniumbromid und 3. Botulinumtoxin A.

Die Hautfeuchtigkeit axillär wurde mit dem Corneometer CM 820 vor der Therapie und 1 Woche und 2 Wochen nach Therapiebeginn gemessen.

1. Die Studienergebnisse zeigen, dass bei Patienten die mit Aluminiumchloridhexahydrat behandelt wurden, die Schweißbildung nach klinischen Angabe um 50% reduziert wird. Corneometrisch konnte eine Reduktion der Schweißproduktion um 18,8% rechts und 17,4% links erzielt werden. Grabber berichtet beispielsweise über den guten Therapieerfolg bei Behandlung einer axillären Hyperhidrose mit 30% Aluminiumchloridlösung an zehn Patienten (35). Die Schweißreduktion wurde von 201 mg pro 10 Minuten auf 44 mg pro 10 Minuten

gesenkt (22% der Ausgangswerte). Brandrup et al. berichten über 23 Frauen mit axillärer Hyperhidrose, die mit 25% Aluminiumchloridhexahydrat behandelt wurden, elf Patienten unter Okklusion, zwölf Patienten ohne Okklusion (10). Die Behandlung wurde als wirksam beurteilt. Die in zehn Minuten produzierte Schweißmenge (gravimetrisch gemessen) sank in beiden Gruppen unter körperlicher Belastung um 60-80%. Ewert et al. berichtet über die sehr gute Wirkung einer Therapie mit einer kombinierten Lösung aus 10% Aluminiumchlorid und 5% Propanhelinbromid bei 34 von 49 Soldaten mit klinischer Hyperhidrose an den Achseln sowie Hand- und Fußflächen (29). Die Studie von Junker et al. (59) zeigte bei 35,2% Patienten mit axillärer Hyperhidrosis Zufriedenheit bis 75,4%.

Unsere Studie zeigt, dass 60% der Patienten mit der Therapie zufrieden waren und 70% der Patienten bereit sind die Therapie weiterzuführen. Bei 40% der Patienten traten lokale Reaktionen auf, wie Juckreiz und Brennen. 30% der Patienten wollten die Therapie aus diesem Grund abbrechen.

Aufgrund vorliegender Studien scheint die Behandlung mit 10 bis 30%igem Aluminiumchloridhexahydrat erfolgreich zu sein. Man geht allerdings einen Kompromiss ein zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkungen wie eine lokale Hautreizung. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen kann längere Abstände zwischen den einzelnen Behandlungen erforderlich machen.

2. Beim zweiten Patientenkollektiv wurde die Therapie mit Methantheliniumbromid durchgeführt. Die Studie zeigt die Senkung der Schweißproduktion nach klinischen Angaben um 50%. Corneometrisch wurde Schweißproduktion um 26,7% rechts und 27,1% links gesenkt. Die Durchweichung der Kleidung wurde um 63,4% reduziert, unangenehmer Geruch ebenso um 73% reduziert. 70% der Patienten haben guten Therapieerfolg und bei diesen Patienten wurde die Therapie weitergeleitet. 40% der Patienten waren mit der Therapie sehr zufrieden, die gleiche Prozentzahl 40% war mit dem Therapieergebnis zufrieden. 30% der Patienten wollten die Therapie abbrechen, da kein klinischer Erfolg zu sehen war.

Martina Hund et al. (52) berichten in einer randomisierten, klinisch plazebokontrollierten Doppelblindstudie des Therapieeffekts über die Schweißproduktion vor und unter Therapie sowie subjektive Zufriedenheit der Patienten. Der Nachweis der Wirksamkeit gelang vor allem für Patienten mit gravimetrisch gesicherter axillärer Hyperhidrose von ≥ 50 mg pro min vor Therapie.

Hier fanden sich unter der Therapie deutliche Unterschiede zwischen Verum und Plazebo. Für die Gesamtgruppe zeigte sich für den Bereich der Achseln eine signifikante Verminderung der gravimetrischen Schweißproduktion in der Verumgruppe von $89,2 \pm 73,4$ mg/min vor Therapie auf $53,3 \pm 48,7$ mg/min unter Therapie, wohingegen in der Plazebogruppe die Messwerte mit $60,7 \pm 42,8$ mg/min vor Therapie und $59,1 \pm 40,6$ mg/min unter Therapie nahezu unverändert blieben. Während der gesamten Studiendauer traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Einzige signifikante Nebenwirkung war die zu erwartende Mundtrockenheit und Augentrockenheit als bekannte Nebenwirkung oraler Anticholinergika.

Das dritte Patientenkollektiv wurde mit Botulinumtoxin A, 100 U Botox® (50 U pro Seite) behandelt. Die Schweißproduktion wurde (corneometrisch) um 39,3% rechts/38,1% links gesenkt. Nach klinischen Angaben wurde das Schwitzen unter Therapie um 100% reduziert. Durchweichung der Kleidung, Geruch, Rötung unter Therapie mit Botulinumtoxin wurden als nicht mehr vorhanden angegeben. Alle Patienten waren mit den Therapieergebnissen sehr zufrieden und sind bereit die Therapie erneut anzuwenden. Es wurden keine systemischen Nebenwirkungen festgestellt.

Heckmann et al. untersuchten die Wirkung von 200 E BTX an 145 Patienten mit axillärer Hyperhidrosis. Eine Reduktion der Schweißproduktion um mindestens die Hälfte (im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Therapie) konnte bei 134/145 erreicht werden (22/145 bei Plazebo) (40).

Die Messung der Hautfeuchtigkeit des Stratum corneum in unserer Studie wurde mit einem Corneometer CM 820 der Fa. Courage & Khazaka GmbH durchgeführt.

Es wurde eine hoch signifikante Reduktion der Schweißproduktion bei Hyperhidrosis axillaris unter Therapie mit Aluminiumchloridhexahydrat um

18,8 % rechts/17,4% links, unter Therapie mit Methantheliniumbromid um

26,7% rechts/27,1% links und unter Therapie mit Botulinumtoxin A um

39,3% rechts/38,1% links in 2 Wochen Therapie erreicht werden. Dadurch sind die corneometrischen Werte bei Patienten unter Therapie mit Methantheliniumbromid und Botulinumtoxin bis in den Normbereich gesenkt. Die mittleren Werte bei der Kontrollgruppe sind 85,4 rechts/86,8 links.

Die Reproduzierbarkeit der Messwerte ist beim Corneometer gut (25).

Die Corneometrie ergibt Messwerte, die mit anderen Messverfahren wie Gleichstrom- und Wechselstromwiderstandsmessungen gut korrelieren, was die Aussagekraft der Methode belegt (26, 27). Clarys et al. (1998) gaben eine intraindividuelle Reproduzierbarkeit von 7% an und eine interindividuelle Reproduzierbarkeit von 14%. Demnach ist das Corneometer, zur Bestimmung der Hornschichtfeuchtigkeit das mit dem geringsten CV (coefficient of variation) und bietet sich demnach sehr gut an, um sicher eine Aussage über einen Hydratationszustand der Haut zu machen (26).

Zur Quantifizierung der Schweißsekretion kommen auch andere Verfahren in Betracht, wie die Jodstärkereaktion. Bei kontaktallergischen Personen kommt die Anwendung von Jod allerdings nicht in Betracht, des weiteren muss mit toxischen Effekten gerechnet werden; störend ist auch, dass die Verfärbung nur schwierig zu beseitigen ist.

Nichtkolorimetrisch kann man alternativ das Ausmaß der Schweißabsonderung auch erfassen, indem man zuvor gewogenes Löschpapier auf eine definierte Fläche auflegt und den Gewichtsunterschied ermittelt. Die Aussagekraft der Messwerte ist jedoch eingeschränkt, da die Hyperhidrose anfallsartig auftritt und die Schweißmenge daher extremen Schwankungen unterworfen ist. Zudem gibt es bislang keine einheitliche Abgrenzung zwischen Norm- und Hyperhidrose, sondern nur willkürlich festgelegte Referenzbereiche, die von Studien zu Studie variieren. Gleichwohl können diese Methoden hilfreich bei der Erkennung der Patienten sein, die im Rahmen einer körperdysmorphen Störung an der krankhaften Vorstellung leiden, vermehrt zu schwitzen. Gravimetrische Messungen allein sind daher in der klinischen Praxis weder ein notwendiges noch ein hinreichendes Kriterium für die Diagnosestellung oder die Wahl der am besten geeigneten Therapie.

Corneometrie ist dank ihrer Konstruktionsmerkmale wie kurze Messzeit (ca. 3 ms), die definierte Messtiefe, die einfache Handhabung durch automatischen Messablauf mit selbsttätigem Ein- und Abschalten gut geeignet.

7.0. Zusammenfassung.

Ziel dieser Arbeit war nach einer Darstellung der Klinik und der Therapieverfahren der Hyperhidrose die Evaluation der Corneometrie. Die Corneometrie war als neue nichtinvasive Meßmethode in der Erfassung pathologischer Veränderungen und deren Therapie bei der Hyperhidrose zu etablieren. Sodann wurde mit der neu etablierten corneometrischen Messmethodik als Wirksam geltende Therapieoptionen bei der Hyperhidrose hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft.

Als wirksame Therapeutika gelten:

- 10- bis 30%iges Aluminiumchloridhexahydrat:

unsere Studie zeigte eine signifikante Reduktion der Schweißproduktion um 18,83% rechts/17,4% links.

- Methantheliniumbromid (Vagantin®):

in unserer Studie wurde eine Reduktion der Schweißproduktion um 26,7% (rechts)/27,1% (links) erreicht.

- Botulinumtoxin A:

eine Reduktion der Schweißproduktion (corneometrisch) um 39,3% (rechts/38,1% (links) erreicht.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Variabilität der corneometrischen Messwerte zu einem gegebenen Zeitpunkt intraindividuell gering ist.

Es wurde gezeigt, dass durch die Corneometrie eine gute Unterscheidung zwischen gesunden normalen Werten und pathologischen veränderten Werten möglich ist.

Außerdem, dass die klinisch von den Patienten angegebene Besserung der Beschwerden durch die jeweilige Therapie auch corneometrisch nachvollzogen werden kann. Bei der Therapie durch Botulinumtoxin A ist beispielsweise klinisch und corneometrisch eine Normalisierung der pathologischen Schweißdrüsenfunktion nachzuweisen.

Somit haben wir in dieser Studie mit der Corneometrie ein nichtinvasives Verfahren in der Diagnostik und Therapieüberwachung der Hyperhidrose dargestellt und bei verschiedenen Therapieformen evaluiert.

8.0. Textabkürzungen

ACE	angiotensin converting enzyme
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bzw.	beziehungsweise
BTX	Botulinumtoxin
ca.	circa
CV	coefficient of variation
d.h.	das heißt
Fa	Firma
i.v.	intravenös
MAO	Monoaminoxidase
sog.	Sogenannt
SKT	Skaleneinheiten
Tab.	Tabletten
u.a.	unter anderem; und andere
v.a.	vor allem
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem
z.b.	zum Beispiel

9. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1. Geschlechtsverteilung.....	52
Abbildung 2. Altersverteilung.....	53
Abbildung 3. Erstmanifestationsalter.....	54
Abbildung 4. Hyperhidrosisdauer.....	55
Abbildung 5. Untersuchungsplan.....	56
Abbildung 6. Abschlussuntersuchung.....	57
Abbildung 7. Klinische Untersuchung.....	60
Abbildung 8. Stärke des Schwitzens.....	62
Abbildung 9. Durchweichung der Kleidung.....	63
Abbildung 10. Unangenehmer Geruch.....	64
Abbildung 11. Rötung.....	65
Abbildung 12. Juckreiz.....	66
Abbildung 13. Brennen.....	67
Abbildung 14. Ergebnisse der Corneometrie.....	68
Abbildung 15. Messergebnisse der Tests.....	69
Abbildung 16. Patientenbeurteilung der Therapie mit Aluminiumchlorid.....	70
Abbildung 17. Bereitschaft der Patienten das Präparat Aluminiumchlorid weiterhin oder erneut zu verwenden.....	71
Abbildung 18. Patientenbeurteilung der Therapie mit Vagantin®.....	74
Abbildung 19. Bereitschaft der Patienten das Präparat Vagantin® weiterhin oder erneut zu verwenden.....	75
Abbildung 20. Patientenbeurteilung der Therapie mit Botulinumtoxin A.....	76

10. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1. Hauptformen der Hyperhidrosis.....	9
Tabelle 2. Seltene, meist sekundäre Hyperhidrosisformen.....	10
Tabelle 3. Einleitung der Hyperhidrosis nach Leitlinien der AWMF.....	10
Tabelle 4. Reflexbogen der Schweißproduktion.....	11
Tabelle 5. Transpiration als wichtigstes Prinzip der Homöostase.....	12
Tabelle 6. Die Anzahl der Schweißdrüsen pro cm ²	15
Tabelle 7. Die Schweißraten (mg Schweiß pro cm ² pro min).....	16
Tabelle 8. Mögliche Ursachen der sekundären Hyperhidrosis.....	19
Tabelle 9. Schwitzen als Nebenwirkung von Antidepressiva.....	29
Tabelle 10. Verschiedene Medikamente mit der möglichen Nebenwirkung Schwitzen.....	30
Tabelle 11. Lokale und systemische Therapie der Hyperhidrosis.....	43
Tabelle 12. Klinische Daten der Probanden.....	51

11. Literaturverzeichnis

1. Akins DL, Meisenheimer JL, Dobson RL (1987) Efficacy of the Drionic unit in the treatment of hyperhidrosis. *J Am Acad. Dermatol* 16: 828-832
2. Aktins JL, Butler PE. (2000) Treating hyperhidrosis: Excision of axillary tissue may be more effective *BMJ* 321 (7262): 702
3. Allolio A, Schulte H (1996) *Praktische Endokrinologie*. Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore 44 - 46
4. Apesos J. Chami R. (1991) Functional applications of suction – assisted lipidectomi: a new treatment for old discorden; *Aesthetic Plast Surg*: 15: 739
5. Barel A.O., W. Courage, p. Clarys: Suction Method for Measurement of Skin Mechanical Properties: The Cutometer. In Serup, J., G. B. E. Jemec (eds.): *Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin*. CRC Press Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo (1995) 335-340
6. Barel AO, Clarys P (1997) In vitro calibration of the capacitance method (Corneometer CM 825) and the conductance method (Skicon 200) for the evaluation of the hidratation. *Skin Research and Technology* Oct. 2006: 107-113
7. Barel AO, Clarys P, Wessels B, de Romsee A (1991) Noninvasive electrical measurement for evaluating the water content of the horny layer: comparison between capacitance and conductance measurement *IBC Technical Services*: 238-247

8. Battal NM, Hata Y. (1997) A classic surgical method in treatment of axillary osmidrosis *Plast Reconstr Surg* 100 (2): 550-551
9. Baumann L, Slezinger A, Halem M, Vuyevich J, Martin LK, Black L, Bryde J. (2005) Pilot study of the safety and efficacy of Myobloc (botulinum toxin type B) for treatment of axillary hyperhidrosis . *Int J Dermatol*; 44: 418-24
10. Brandrup F, Larsen PO (1978) Axillary hyperhidrosis: local treatment with aluminium chloride hexahydrate 25% in absolute ethanol. *Acta Dermato Venerol (stockh)* 58: 461-465
11. Brinkmann W, Hampel R, 2006 Hyperhidrosis Differentialdignose und aktuelle Therapie *UNI-MED*:13
12. Byrne J. Walsh TN. Hedermann WP (1993) Thoracoscopic Sympathectomy *Endosc-surg-Allied-Technol* 1: 261-265
13. Campanati A, Penna L, Guzzo T, Menotta L, Silvestri B, Lagalla G, Gesuita R, Offidani A (2003) Quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study. *Clin Ther* 25: 298-308
14. Castells Rodellas A, Moragon Gordon M, Ramiresz Bosca A (1987) Efecto de la Bornaprina en las Hiperhidrosis localizadas. *Med Cut ILA* 15: 303-305
15. Clarys P, Barel AO, Gabard B (1999) Non-invasive electrical measurements for the evaluation of the hydration the Corneometer®, the Skicon and the Nova DPM® *Skin Res Technol* 5: 14-20
16. Cloward RB. (1971) Hyperhidrosis *J Neurosurg* 30: 545-551
17. Chun-Jen S, Mao-Tsun L: Thermoregulatory sweating in palmar hyperhidrosis before and after upper thoracic sympathectomy. *J Neurosurg* 50 (1979) 88-94

18. Cotter JD et al. (1995) Effect of pre-cooling, with and without thing cooling, on strain and endurance exercise performance in the heat. Eur J Appl Physiol 71: 549-554
19. Courage W (1994) Hardware and measuring principle: Corneometer. In: Elsner P, Berardesca E, Maibach H. (Hrsg): Bioengineering of the skin: Water and the stratum corneum. CRC Press Inc, Boca Raton/Ann Arbor/London, S. 171-176
20. Courage und Khazaka GmbH (1993) Corneometer CM 820 PC und Corneometer CM 820. Herstellerangaben: Courage und Khazaka electronic GmbH, Köln
21. Courage und Khazaka GmbH (1993) Standart software SCP-890 Corneometer, Sebumeter, ph-Meter. Herstellerangaben: Courage und Khazaka electronic GmbH, Köln
22. Deetjen P, Speckmann E-W, Hescheller J (2005) Physiologie. Elsevier, Urban und Fischer, München 146
23. Distant, F., E. Berardesca:(1995) Hydration. In: Berardesca, E., P. Elsner, K. P. Wilhelm, H. I. Maibach (ed): Bioengineering of the Skin. Methods and Instrumentation. CRC Press Boca Ration, New Jork, London, Tokyo, 5-12
24. Dohn D. Zraik O. (1969) Essential hyperhidrosis-pathogenesis and treatment. Report on seven cases treated by upper thoracic sympathectomy Cleve Clin Q 36: 79-83
25. Dreschler S (1996) Einsatz von Bornaprin bei der Hyperhidrosis. Dt. Derm. 44 1
26. Dressler D, Adib Saberi F, Benecker, (2002) Botulinum toxin type B for treatment of axillar hyperhidrosis. J Neurol; 2: 1729-32

27. Dubel J, Mentel R, Schmidt RF (2001) Lehrbuch der Neurowissenschaften: Vom Molekül zur Kognition. Springer, Heidelberg 44-50
28. Ellis H, Morgan MW (1971) Surgical treatment of severe hyperhidrosis Proc R Soc Med 64: 768-770
29. Ewert L, Link A (1976) Neuartiges Antihidrotikum in der Erprobung bei Soldaten der Bundeswehr. Derm Kosm 17: 10-14
30. Fan YM, Wu ZH, Chen Qx (2001) Axillary osmidrosis treated by partial removal of skin and subcutaneous tissue en bloc and apocrine gland subcision Int J Dermatol 40 (11): 714-716
31. Fluhr JW, Gloor M, Lazzerini S, Kleesz P, Grieshaber R, Berardesca E (1999) Corporative study of the five instruments measing stratum corneum hydration (Corneometer CM 820 and Skicon 200, Nova DPM 9003, DermaLab). Part I. In vitro, Part II. In vivo Skin Res Technol 5: 161-178
32. Fuchslocher M, Rzany B: (2002) Orale anticholinerge Therapie der fokalen Hyperhidrose mit Methantheliniumbromid (Vagantin®). Erste Daten zur Wirksamkeit. Hautarzt 53: 151-152
33. Gillespie JA, Kane P. (1970) Evaluation Og A Simple Surgical Treatment of Axillary Hyperhidrosis Br J Dermatol 83: 684-689
34. Glogau RG. (2004) Hyperhidrosis and botulinum toxin A: patient selection and techniques. Clin Dermatol 22: 45-52
35. Grabber W (1977) Eine einfache, wirksame Behandlung der axillären Hyperhidrose. Schweiz Rundschau Med (Praxis) 66: 1080-1084
36. Haider A: Hyperhidrosis: An approach to diagnosis and management. Dermatol Nurs 16 (2004) 515-17

37. Hampel R (2002) Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen. 2 Aufl. UNI-MED Verlag, Bremen-London-Boston 13-19
38. Hasche E, Hagedorn M, Sattler G (1997) Die subkutane Schweißdrüsenaugkurettag in Tumeszenslokalanästhesie bei Hyperhidrosis axillaris. Hautarzt 48: 817-819
39. Hartmann M, Peters J (1978) Operative Therapie der Hyperhidrosis axillaris. Der Hautarzt 29 (2): 82-85
40. Heckmann M, Ceballos-Baumann A, Plewig G (2001) Botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). N Engl J Med 15: 488-493
41. Heckmann M, Breit S, Ceballos-Baumann A, Schaller M, Plewig G, Axilläre Hyperhidrose: Erfolgreiche Behandlung mit Botulinumtoxin A. Hautarzt 1998; 49: 101-3
42. Heckmann M, Breit S, Ceballos-Baumann A, Plewig G. (1999) Side-controlled intradermal injektion of botulinum toxin A in recalcitrant axillary hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol 41: 987-90
43. Heckmann M, Plewig G. (2005) Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis. A randomized, side-by-side, open-label study. Arch Dermatol 141: 1255-9
44. Herbst F, Plas EG, Fugger R, Fritsch A (1994) Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs. A critical analysis and long-term results of 480 patients. An Surg 220: 86-90
45. Heuberger J, Furrer M, Habicht, Inderbitzi (2000) Indikation und Ergebnisse der videothorakoskopischen Sympathektomie Dtsch. Med. Wschr. 125: 817-821
46. Hillbrans J. (1994) Hyperhidrosis Akt. Derm 20: 303

47. Hill TG. (1983) Radical excision and reconstruction of axillary skin J Dermatol Surg Oncol 9 (4): 299-303
48. Holzeger K. (1966) Die Hyperhidrosis axillaris und ihre operative Behandlung Dtsche Gesundheitsw 21 : 1231-1234
49. Hölzle E (1984) Pathophysiologische Aspekte und klinische Erscheinungsbilder der Hyperhidrosis. Hautarzt 34: 596-604
50. Hölzle E, Alberti N, (1987) Long-term efficacy and side effects of tap water iontophoresis of palmo-plantar hyperhidrosis –the usefulness of home therapy. Dermatologica 175: 126-135
51. Hölzle E (1994) Therapie der Hyperhidrosis. Der Hautarzt 35: 7-15
52. Hund M, Kinkelin I, Naumann M, Hamm H (2002) Definition of axillary hyperhidrosis by gravimetric Assessment. Arch Dermatol 138: 539-541
53. Hund M, Sinkgraven R, Rzany B: (2004) Randomisierte, plazebokontrollierte klinische Doppelblindstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Therapie mit Methantheliniumbromid (Vagantin®) bei fokaler Hyperhidrose. JDDG 2: 343-349
54. Hurley HJ, Shelley WB (1992) Diseases of the Eccrine Sweat Glands Philadelphia: W. B. Saunders 14
55. Hurley HJ, Shelley WB (1963) A simple surgical approach management of axillary hyperhidrosis JAMA 186: 109
56. Jansen Th, Plewig G (1999) Hyperhidrosis. Klinisches Erscheinungsbild. MMW Fortschr Med 141: 476-477

57. Jansen Th, Plewig (1999) Hyperhidrosis. Idiopatische Hyperhidrosis, Therapie. MMW Fortsch Med 141: 498-499
58. Jemec B (1975) Abrasio axillae in hyperhidrosis Scand J Plast Reconstr Surg 9: 44
59. J. Junker, O. Ph. Kreyden (2007) Kosmetische Medizin 02/2008 S. 94-98
60. Klein AW, Glogau AG, Botulinum toxin: beyond cosmesis. Arch Dermatol 2000; 136: 539-41
61. Korting H, Sterry W (1997) Diagnostische Verfahren in der Dermatologie. Blackwell Verlag Berlin-Wien 75-77
62. Kotzareff A (1920) Resektion partielle du tronc sympathique cervical droit pour hyperhidrose unilateral. Rev Med Suisse Romande ; 40 : 111-113
63. Lehnert H (Hrsg.) (2003) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 2 Aufl. Thieme, Stuttgart-New York 47-50
64. Levit F (1996): Simple device for treatment of hyperhidrosis by iontophoresis. Arch Dermatol 98: 777-785
65. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 02/2007
Definition und Therapie der primären Hyperhidrose
66. Lonsdale-Eccles A, Leonard N, Lawrence C (2003) Axillary hyperhidrosis: Eccrine or apocrine? Clinical & Experimental Dermatology 28:2
67. Lopez M, Sessler D, Walter K, Emerick T, Ozaki M (1994) Rate and gender dependence of the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds in humans. Anesthesiology 80: 780-788

68. Lowe N, Campanati A, Bodokh I, Cliff S, Laen P, Kreyden O, Naumann M, Offidani A, Vadoud J, Hamm H. The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. *Dr J Dermatol* 2004; 151: 1115-22
69. Mosler K (1983) Hautfeuchtigkeitsmessung. Kein Problem mit dem Corneometer CM 420 *Parf Cosm* 64: 375-379
70. Moran KT, Brady MP (1991) Surgical management of primary hyperhidrosis. *Br J Surg* 78: 273-283
71. Naumann M, Hoffmann U, Bergmann T, Hamm H, Toyka KV, Reiners K. (1998) Fokal Hyperhidrosis: effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 134: 301-4
72. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ (2002) Botox Clinical Study Group. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 147: 1218-26
73. Naumann M, Lowe NJ (2001) Efficacy and safety of botulinum toxin A in the treatment of bilateral primary axillary hyperhidrosis: a randomised, placebo controlled study. *Br Med J* 323: 596-599
74. Naumann M, Lowe NJ, Kumar CR, Hamm H (2003) (on behalf of the Botox Hyperhidrosis Clinical Study Group). Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for axillary hyperhidrosis over 16 months: a prospective study. *Arch Dermatol* 139: 731-6
75. Netter FH (1997) *Netters Neurologie*. Thieme, Stuttgart 22
76. Orfanos C, Garbe C: *Hyperhidrose. Therapie der Hautkrankheiten*. Springer - Verlag, Berlin Heidelberg New York 2002: 777-785
77. Park SJ, Tamura T (1992) Measurement of regional evaporation rate from skin surface by evaporimeter *Ann Physiol Anthropol* 11: 593-609: 53

78. Park SJ (2000) Very superficial ultrasound – assisted lipoplasty for the treatment of axillary omidrosis Aesthetic Plast Surg 24 (4): 275-279
79. Park JH, Cha SH, Park SD (1997) Carbon dioxid laser treatment vs subcutaneous resection of axillary omidrosis. Dermatol Surg 23 (4): 247-251
80. Pietschmann J. (2003) Ergebnisse der operativen Therapie der Hyperhidrosis axillaries HK Darmstadt S. 22-27
81. Plewig G, Prinz J (2002) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie Springer 524
82. Rassner G: (2002) Dermatologie Lehrbuch und Atlas. Urban und Fischer Verlag München-Jena 49
83. Raul Y, U. Amon Der Hautarzt Heft 4 August 2007 Bewertung des Behandlungserfolges axillärer Hyperhidrose mittels Schweißdrüsen – Suktionskürettage in Tumeszenslokalanästhesie :38
84. Reichard K (2000) Hyperhidrosis Steinkopf. Darmstadt s. 22
85. Reinauer S, Neußer A, Schauf G, Hölzle E (1995) Die gepulste Gleichstrom – Iontophorese als neue Behandlungsmöglichkeit der Hyperhidrosis. Hautarzt 46: 538-575
86. Reinauer S, Schauf G, Hubert M, Hölzle E (1992) Wirkungsmechanismus der Leitungswasser-Iontophorese: Funktionelle Störung des sekretorischen Epithels. Z Hautkr 67: 622-626
87. Ro KM, Cantor RM, Lange KL, Ahn SS (2002) Palmar hyperhidrosis: evidence of genetic transmission. J Vasc Surg 35: 382-386
88. Rohkmann R (2000) Taschenatlas Neurologie, Thieme, Stuttgart:59

89. Rompel R, Scholz S (2001) Subcutaneous curettage versus injektion of botulinum toxin A for treatment of axillary hyperhidrosis. Eur J Dermatol 15: 207-211
90. Rzany B, Spinner DM, (2003) Focal hyperhidrosis . In: Williams H, Naldi L, Rzany B, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A (eds) Evidens based dermatology. Br Med J Books, in press
91. Sabatier H, Picaud AJ (1976) The surgical treatment of axillary hyperhidrosis J Dermatol Surg Oncol 2 (4): 331-332
92. Salfeld K (1973) Schweißdrüsenoperationen bei Hyperhidrosis Axillaris Fortschr prakt Dermatol u Vener: 272-276
93. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT (1998) Biology of Sweat glands and the disorders. I. Normal sweat gland function. J Am Acad Dermatol 20 (4): 537-63
94. Schlamp A, Reisch N, Müller O-A, Hallfeld K, Reinke M (2006) Tumoren der Nebenniere. In: Endokrine Tumoren (Hrsg.: Göke B und Fürst H). Zuckscherdt, München-Wien-New York § 92-111
95. Schnider P, Binder M, Kittler H, Birner P, Starkel D, Wolff K, Auff E (1999) A randomized, double-blind placebo controlled trial of botulinum toxin A for severiaxillary hyperhidrosis. Br J Dermatol 140: 677-680
96. Schmitt RF, Thews G, Lang F (2000) Physiologie des Menschen. Springer, Berlin:39
97. Schiebler TH (2005) Anatomie. Springer, Berlin:28
98. Schünke M, Schulte E, Schuhmacher U (2006) Prometheus, Kopf und Neuroanatomie. Thieme, Stuttgart 64

99. Siegenthaler W (Hrsg.) (2000) Differenzialdiagnose innerer Krankheiten. 18. Aufl. Thieme, Stuttgart-New York:132-137
100. Skoog T, Thyresson N (1962) Hyperhidrosis of the axillae Acta Chir Scand 124: 531-538
101. Sonntag M, Ruzika T (2005) Hyperhidrose – Ursachen und aktuelle Behandlungsmöglichkeiten. Psychoneuro 6: 315-320
102. Stollmann LP (1998) Treatment of hyperhidrosis. Der Hautarzt 35: 7-15
103. Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Strang PE (2004) US-prevalence of the hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. J Am Acad Dermatol 51: 241-248
104. Tillmann B (2005) Atlas der Anatomie. Springer, Heidelberg: 60
105. Tipton J. B. (1968) Axillary Hyperhidrosis and its surgical treatment Plast a. Reconstr Surgery 42: 137-140
106. Tofield J.J. Shenaq and Spr (1988) treatment of bilateral axillary hyperhidrosis by suction assisted lipolysis technique Ann Plast Surg 21 (1): 99
107. Togel B, Greve B, Raulin C (2002) Current therapeutic strategies for hyperhidrosis: a review Eur J Dermatol 12 (3): 219-223
108. Triebkorn A, Gloor M (1993) Noninvasive methods for the determination of skin hydration. In: Frosch P. J., Kligmann A. M. (Eds) Noninvasive methods for the quantification of skin functions. An update on methodology and clinical applications. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York S. 42-55
109. Triebkorn A, Gloor M, Greiner F (1983) Comparative investigations on the

water content of the stratum corneum using different methods of measurement. *Dermatologica (Basel)* 167: 64-69

110. Tronnier H (1980) Differenzierte Feuchtigkeitsmessung an der menschlichen Haut. *Ärzt Kosm* 10: 291-308

111. Yoshicata R, Yanai A, Takai T, Shionome H (1990) Surgical treatment of axillary osmidrosis *Br J Plast Surg* 43: 483-485

112. Zilles K, Rehkämper G (1998) *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer, Heidelberg: 58

12. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. Wolf-Ingo Worret für die Überlassung des Themas, die verständnisvolle Betreuung, seine anhaltende Bereitschaft, mich durch wertvolle Anregungen zu unterstützen sowie für die Korrektur der Arbeit, danken.

Ebenfalls ein Dankeschön an Dr. med. M. Gfesser, der sich bereit erklärte, als Zweitgutachter für meine Doktorarbeit zu fungieren.

Außerdem danke ich allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern der Hautarztpraxis Dr. med. M. Gfesser, Ingolstadt, die mich bei den Untersuchungen unterstützt haben.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich immer hervorragend unterstützt haben.

Ebenfalls einen großen Dank für den Rückhalt während anstrengender Zeiten schulde ich meiner Frau Elina, die mir noch zusätzlich nützliche Tipps zur Durchführung der Arbeit auf den Weg geben konnte.

Außerdem danke ich allen Probanden, die zuverlässig und geduldig an der Studie teilgenommen haben.

13. Lebenslauf

Persönliche Daten

Vorname, Name	Ivan Burg
Geburtsdatum	23. 03. 1964
Geburtsort	Kirijet - Lunga, Moldawien
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch
Beruflicher Status	Deutsche Approbation

Schulbildung

1971 - 1981	Sog. allgemeine Oberschule in Kirijet – Lunga, Moldawien, 1981 Erlangung der Hochschulreife
-------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

Hochschulstudium

1982 - 1988	Humanmedizin an der Staatlichen Medizinischen Hochschule in Kischinev, Moldawien, Abschluss: Diplom
-------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

Ärztliche Berufstätigkeit

Aug. 1988 – Juli 1989	Internatur (entspricht dt. AiP) in der Fachabteilung Innere Medizin (300 Betten) des Klinikums Bendery, Moldawien (650 Betten) (Vollzeit)
Aug. 1989 – Okt. 1992	Allgemeinärztliche Tätigkeit an der Poliklinik mit

	stationärer Abteilung (40 Betten) in Awdarma, Moldawien (Vollzeit)
Okt. 1992 – Feb. 1993	Notarzt am Notfall – Krankenhaus der Stadt Dnepropetrovsk, Ukraine (Vollzeit)
Feb. 1993 – Juni 1998	Weiterbildungsassistent an der Hautklinik der Stadt Dnepropetrovsk (240 Betten) (Vollzeit)
Sept. 1998 – März 1999	Deutschsprachkurs am Goethe-Institut, München (sechs Monate, Vollzeit)
Mai 2000 – Nov. 2000	Weiterbildungspraktikant an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg (Vollzeit)
Mai 2001 – Dez. 2001	Weiterbildungsassistent in der Hautarztpraxis Fr. Dr. Parsch, Erding (Vollzeit)
Januar 2002 – Juni 2002	Weiterbildungsassistent in der Hautarztpraxis Fr. Dr. Schrallhammer – Benkler, Garmisch – Partenkirchen (Vollzeit)
Febr. 2003 – Dez. 2004	Weiterbildungsassistent in der Hautarztpraxis Fr. Dr. U. Schneider, Kaufbeuren (Vollzeit)
Januar 2005 – Dez. 2005	Weiterbildungsassistent in der Klinik für Dermatologie und Allergologie in Vogtlandklinikum Plauen (Vollzeit)

21 September 2005	Facharzt für Haut – und Geschlechtskrankheiten
Febr. 2006 – Dez. 2006	Hautarztpraxis Fr. Dr. U. Schneider in Kaufbeuren Freiberuflich
12 Juli 2006	Zusatzbezeichnung Allergologie
Ab Januar 2007	Job – Sharing – Partner in der Hautarztpraxis Dr. med. Michael Gfesser in Ingolstadt (Vollzeit)