

Iontophorese - ein Überblick

K. Ammer

Ludwig Boltzmann Forschungsstelle für Physikalische Diagnostik (Leiter: Prim.Prof. Dr.O.Rathkolb), Wien

ZUSAMMENFASSUNG

Unter Iontophorese versteht man das Einbringen von Stoffen in das Gewebe mit Hilfe des elektrischen Stroms. Voraussetzung dafür sind ein konstantes elektrisches Feld und Stoffe, die in dissoziierter Form als Ionen vorliegen. Dieses Verfahren wird zu diagnostischen und zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Prinzipiell sind bei der Iontophorese elektrische und pharmakologische Wirkungen zu unterscheiden.

Zu diagnostischen Zwecken wird die Mikro-Iontophorese als etablierte Methode in der neurophysiologischen Forschung vorwiegend zum Einbringen von Neurotransmittern ins Nervengewebe eingesetzt. Der Schweißtest zur Diagnose der cystischen Fibrose wird nach Iontophorese mit Pilocarpin durchgeführt. In der Frühdiagnostik der systemischen Sklerose wird die Iontophorese von Vasodilatoren genutzt, um Aussagen über die Mikrozirkulation zu gewinnen.

Die therapeutische Wirksamkeit von Iontophorese ist für den Großteil der empfohlenen Indikationen nicht gesichert. Zum Teil ist das durch unrealistische Erwartungen hinsichtlich der Resorptionsförderung der einzubringenden Medikamente bedingt, wobei vielfach zu niedrige Konzentrationen des Medikamentes angewendet werden.

SUMMARY

Iontophoresis is defined as the transport of compounds into the tissue enhanced by electric current. For that purpose a constant electric field and compounds that may dissociate into ions are necessary. Iontophoresis is used for diagnosis and therapy. In general, this method provides electric and pharmacologic effects.

Micro-ionsophoresis is an established method in neurophysiological research mostly used to transport neurotransmitters into nerve tissue. The sweat-test for support of the diagnosis of cystic fibrosis is performed with iontophoresis of pilocarpine. Iontophoresis with vasdilators is used as a method for assessing microcirculation in the case of early diagnosis of systemic sclerosis.

The therapeutic effectiveness of iontophoresis lacks evidence in most of the recommended indications. This is partly caused by non realistic expectations of enhanced resorption of the used drugs, which are often applied in a much too low dosage.

Einleitung

Unter Iontophorese versteht man das Einbringen von Stoffen in das Gewebe mit Hilfe des elektrischen Stroms. Voraussetzung dafür sind ein konstantes elektrisches Feld und Stoffe, die in dissoziierter Form als Ionen vorliegen. Die Eindringtiefe und die transportierte Stoffmenge hängen von Parametern des elektrischen Feldes (Stromdichte, Applikationsdauer, Elektrodengröße, Ladung des zu transportierenden Stoffes) insbesondere jedoch von der Leitfähigkeit und der Struktur des zu durchdringenden Gewebes ab (Haut, Hautanhangsgebilde, Faszie, Muskel, Nervengewebe). Edel [1] führt den Leduc'schen Kaninchenversuch mit Strychnin als ersten Beweis dafür an, dass der Transport von Stoffen durch die Haut mit Hilfe des elektrischen Stroms möglich ist. Da nur das von der Anode (+) eingebrachte Strychnin (S) tödlich wirkte, ist auch eine Beweis für die Abhängigkeit des Stofftransportes von der Ladung gegeben.

Grundlagen

Definition der Iontophorese [2]

Die Iontophorese ist ein komplexer Vorgang zum Stofftransport bei der Galvanisation unter Beteiligung der Teilvorgänge ELEKTROPHORESE, ELEKTROOSMOSE (speziell der KATAPHORESE), ELEKTROLYSE und DIFFUSION.

ELEKTROPHORESE ist die Wanderung von Ladungsträgern und ELEKTROOSMOSE die Wanderung von Wasser im elektrischen Spannungsfälle von Leitern zweiter Ordnung. Unter Elektrolyse werden die Redoxvorgänge am Übergang von Leitern erster und zweiter Ordnung verstanden. DIFFUSION ist die zufällige Wanderung von Stoffen. Unter OSMOSE versteht man den Stofftransport durch eine semipermeable Membran, die in der Bilanz zum Ausgleich von Konzentrationsunterschieden führt.

Iontophorese als Methode der pharmakologischen Grundlagenforschung

Der Stofftransport durch die Haut ist von der Hautdicke, der Größe der Kerneozyten, der Dichte der Hautfollikel, dem PH-Wert der Hautoberfläche, der Hydratation des Stratum corneum, vom transepidermalen Wasserverlust und der Menge und Zusammensetzung der Oberflächenlipide der Haut abhängig.

Die Faraday´sche Gesetze liefern die Grundlage zur Berechnung der theoretisch durch Iontophorese einbringbaren Stoffmengen [3]. Allerdings geht diese Rechnung von der unrealistischen Annahme aus, dass nur die therapeutisch gewünschten Ionen im elektrischen Feld wandern. Tatsächlich durchgeführte Bestimmungen des Ionentransportes fand deutlich geringere Konzentrationen.

Ionischen Oberflächenmittel auf beeinflussen den transdermalen Transport [4]. Gestützt auf die Poisson-Boltzmann Gleichung wurden theoretische Ergebnisse des transmembranen Transportes experimentell überprüft. Dabei fördert das anionische Natrium-Dodecyl-Sulfat den Transport, während das kationische Dodecyltrimethyl- ammonium-Bromid den gegenteilige Effekt hat (beides durch eine Ladungsveränderung an den Membranporen bedingt). Natrium-Dodecyl-Sulfat verbessert auch den passiven und elektrophoretischen Transport (250 mV) von $[^{14}C]Urea$ und $3H]Sucrose$ an der menschlichen Epidermis.

Manche Stoffe verändern den transdermalen Transport durch Veränderungen der Ultrastruktur des Stratum corneum [5]. So wurden in der Transmissionselektronenmikroskopie nach Anwendung von

5%Linolensäure in Äthanol (bzw. 5%Limonen in Äthanol und Gleichstrom) eine Schwellung der Zellen im Stratum corneum, eine Auflockerung der Kollagenfasern und Bruchbildung im Keratinmuster beobachtet. Diese Veränderungen dürften für den verstärkten Transport von LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) durch die Epidermis in vitro verantwortlich sein.

Bisweilen ist Einfluss von Penetrationsverstärkern und elektrischem Strom auf den transdermalen Transport von bestimmten Pharmaka größer als die Summe der Einzelmaßnahmen. So wird der transdermale Transport von Zidovudine durch die haarlose Maushaut durch Iontophorese in Abhängigkeit von der Stromdichte 5-40 mal verstärkt. Die alleinige Strombehandlung hat ebenfalls, jedoch einen deutlich geringeren Einfluss auf den passiven transdermalen Transport. Penetrationsverstärker (Propylen-Glycol; Ölsäure) erhöhen den Transport um das 2-50 fache.

Die galvanische Hochvolttherapie soll zu einer Erweiterung der Hautporen führen [7, 8]. Durch diesen Effekt kann in vitro ein Heparintransport von $100-500 \mu g/cm^2h$ erzielt werden [7]. Ein herkömmliche Iontophorese mit gleicher durchschnittlicher Stromstärke erzielt eine um eine 10er-Potenz geringeren Transport.

In Tabelle 1 wird die renale Ausscheidung unterschiedlicher Substanzen nach Permeation der Haut mit und ohne Strom gegenübergestellt. Es zeigt sich hier ganz deutlich, dass tierexperimentelle Untersuchungen keineswegs direkt auf die zu erwartenden Effekte beim Menschen übertragen werden können. Neben Substanz und Spezies abhängigen Un-

Tabelle 1
Vergleich der renalen Elimination nach Permeation mit und ohne Strom (Einheit: $\mu g/cm^2/h$); aus [2]

Substanz	Species	Permeation ohne Strom	Iontophorese 0,1mA/cm ²	Faktor
Salizylsäure-Lösung (0,075%)	Schwein	0,0075	0,84	112
Salizylsäure-Lösung (0,075%)	Mensch	0,0075	4,07	542
Aspirin-Lösung (0,1%)	Schwein	0,044	0,5	11
Indometazin-Gel (1%)	Schwein	0,0058	0,047	8
X8520 Indometazin-Gel (1%)	Mensch	0.043	0,093	7,1±2,3
Exhirud-Gel (5ATE/g)	Mensch	ATE 0,0075	7,5	1000
Exhirud-Gel (5ATE/g)	Schwein	ATE 0,065	2,5	38
Hepathrombin-Gel (500IE/g)	Schwein	IE 0,13	6,2	48
Chlorid-Lösung (3,5%)	Schwein	0,02	2,2	110

terschieden kommt auch der Behandlungsdauer eine wesentliche Rolle hinsichtlich der erzielbaren Konzentrationen im Serum bzw. Gewebe zu. Pratzel et al [9] berichteten, dass die renale Ausscheidung von Salizylsäure nach 30 minütiger Iontophorese mit Salizylsäure (wässrige Lösung, 0,5g/l, Stromdichte 0,1mA/cm², Fläche 400 cm²) 4,37 ± 0,59 mg und nach 60 minütiger Iontophorese 16,47 ± 2,52 mg betrug, während in der Kontrollgruppe ohne Stromanwendung lediglich 2,45 ± 0,60 mg ausgeschieden wurden. Die Serumspiegel erreichten 375 ng/ml nach der ersten Anwendung und 690ng/ml nach der 5. Iontophoresebehandlung.-

Nach fünfmaliger Iontophorese mit 1,5 g einer Flufenaminsäure (3%) und Diethylaminsalicilat (10%) enthaltenden Salbe (Dauer 20 Minuten, Stromdichte 0,1mA/cm²) an einem entzündlich geschwollenen Kniegelenk wurde ein Salizylatserumspiegel 56 ± 63ng/ml bestimmt, während nach 7 tägiger Anwendung von 3 x 0,5g am Kniegelenk ein Serumspiegel von 288 ± 175 ng/ml gefunden wurde [10].

Panus et al. [11] haben nach 40 minütiger Iontophorese (Stromdichte 0,28mA/cm²) einer Lösung, die 750 mg Ketoprofen enthielt, in der Muskulatur in 1cm und 2cm Tiefe höhere Medikamentenkonzentrationen gefunden als in der Anwendung ohne Strom. Allerdings sind Konzentration des Wirkstoffs und die Dauer der Stromanwendung deutlich länger als in der Routine der Iontophorese-Behandlung.

Auf den Umstand, dass erst nach 60 Minuten Iontophorese ausreichend Wirkstoff in den Organismus gebracht wird, weisen weitere Studien von Pratzel et al. hin, in denen Indometazin [12,] und Hirudin [13] untersucht worden waren. Die Plasmawerte für Indometazin waren nach 60 minütiger Iontophorese und einer Elektrodenfläche von 1380cm² [12,] 10mal höher als nach einer 15 Minuten dauernden Iontophorese mit einer Elektrodenfläche von 108cm² [145].

Iontophorese als diagnostischer Test

Zystische Fibrose

Die von der Stromstärke abhängige kontrollierte Einbringung von hochwirksamen Medikamenten in die Haut, hat dazu geführt, dass die Iontophorese für medikamentöse Provokationstests verwendet wird. Die Bestimmung der Chlorid-Konzentration nach quantitativer Pilocarpin-Iontophorese wird bei Patienten mit zystischer Fibrose seit 1959 diagnostisch eingesetzt. Der oberer Grenzwert: bei Gesunden beträgt 60 mEq/l, während Patienten mit zystischer Fibrose Werte von 80 und mehr mEq/l zeigen [15]. Diese Methode kann auch bei Neuge-

borenen bis zu einem Alter von 6 Wochen erfolgreich als Suchtest eingesetzt werden. Für diese Altersgruppe sollte jedoch der oberer Grenzwert auf 40 mEq/l korrigiert werden [16]. Das Testverfahren hat bei genetischen Varianten der Erkrankung unterschiedliche Konzentration in der Chloridkonzentration des Schweißes gefunden [17]. Die quantitative Pilocarpin-Iontophorese gilt als Gold-Standard für die Schweißanalyse, die jedoch mit anderen, den Schweiß beurteilenden Methoden verglichen wurde [18, 19].

Beurteilung der Mikrozirkulation

Die Iontophorese vasoaktiver Substanzen wurde wiederholt zur Beurteilung der Mikrozirkulation eingesetzt. Es werden dabei Endothel-abhängige wie bei Azetylcholinchlorid und Endothel-unabhängige Mechanismen wie bei Natrium-Nitroprussid unterschieden. Die resultierenden Veränderungen werden oft mittels Laser-Doppler-Imaging dokumentiert. Die Variabilität der Antwort auf Azetylcholinchlorid beträgt weniger als 10% , und 10% bis 20% bei Nitroprussid an aufeinanderfolgenden Tagen bei demselben Individuum und gleichartiger Lokalisation [20].

Bei Patienten mit systemischer Sklerose fand sich im Vergleich zu Gesunden eine verminderte Fähigkeit zur Vasodilation der Hautgefäße [21]. Die Reaktion auf Azetylcholinchlorid fand sich bei Sklerodermiepatienten mit Raynaud-Phänomen vermindert. Der Mechanismus dürfte von der L-arginin abhängigen Nitroxidproduktion unabhängig sein [22].

Eine verminderte Durchblutungssteigerung nach Azetylcholin fand sich bei herztransplantierten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden, sowie eine signifikante Korrelation zwischen dem Blutdruck und der Gefäßreaktion auf Azetylcholin. Damit ist eine verminderte Endothel abhängige Vasodilation bei herztransplantierten Patienten bei noch unklarer Ursache (Grundkrankheit, immunsuppressive Therapie) eindeutig [23]. Unterschiedliche Durchblutungsveränderungen nach Nitroprussid-Iontophorese wurde bei Herztransplantierten vor und nach einer Serie von Muskelkontraktionen beobachtet [24]. Der selektive Beta-1-Blocker Nebivolol verstärkt die vasodilatorische Antwort nach Azetylcholin- Iontophorese, während Atenolol die Antwort auf Azetylcholin nicht verändert [25].

Eine amerikanische Forschergruppe hat den Einfluss der Östrogene auf die Endothelfunktion mittels Azetylcholin und Nitroprussid-Iontophorese an 20 premenopausalen Frauen (Alter: 24-50 Jahre, Se-

rum Östradiol: 196 ± 170 pg/ml), 9 postmenopausale Frauen (Alter 53- 65 Jahre; Serum Östradiol: 35 ± 12 pg/ml:) und 11 postmenopausale Frauen mit Östrogentherapie (Alter 43-58 Jahre, Serum Östradiol: 107 ± 78 pg/ml) untersucht [26]. Die höchsten Durchblutungssteigerungen wurden in den Gruppen mit den höchsten Östrogenspiegeln gefunden. Eine Abhängigkeit der Gefäßfunktion vom weiblichen Zyklus wurde an einer verminderten Reaktion auf Nitroprussid beim Übergang von der frühen in die späte Follikelphase gezeigt [27].

Mittels Laser Doppler Imaging wurde kein Unterschied im Verhältnis der Vasodilatation an Fuß und Unterarm zwischen neuropathischen und nicht neuropathischen Diabetikern und gesunden Probanden gefunden [28]. Generell ist die Antwort am Fuß deutlich geringer. Neuropathische Patienten zeigen nach Azetylcholin eine deutlich verringerte Gefäß-erweiterung am Fuß.

Die lokale Applikation von Insulin verändert die Mikrozirkulation im Sinne einer verstärkten Vasomotio-n, erhöhter Nitroxid abhägiger Vasodilatation und erhöhter Hautdurchblutung [29].

Die Histamin-Iontophorese wurde zur Überprüfung der Wirkung von Antihistaminika eingesetzt. Nach Iontophorese mit 10% Histamin (30 s, 1,4 mA/cm²) vor, 2, 5 und 7 Stunden nach Einnahme zweier Antihistaminika wurde die histamininduzierten Hautveränderungen mittels Laser Doppler Flowmetrie beurteilt und unterschiedliche Wirkungen beobachtet [30]. Die Iontophorese scheint für die Untersuchung von spezifischen mikrovaskulären Veränderungen am Wirk-ort des Histamins geeignet zu sein, wie eine japanische Studie zur antihistaminischen Wirkung zeigt [31].

Mikro-Iontophorese

Die Mikro-Iontophorese ist ein etabliertes Verfahren, um vor allem in neurophysiologischen Experimenten eine kontrollierte Wirkstoffabgabe zu erreichen. GABA [32, 33], 2-Methylserotonin [34], Angiotensin II [35], Acetylcholine, Atropine, Curare [36] Flurazepam und Norepinephrin [37] wurden mit dieser Methode appliziert. Die Technik kann mit der Gerätschaft, mit der therapeutische Iontophorese verabreicht wird, nicht verglichen werden.

Iontophorese als Therapie

Die Aussage, das es kaum randomisierte vergleichende Studien gibt, die eine positive Wirkung der

therapeutischen Iontophorese stützen, ist leider nach wie vor zutreffend [38].

Bewegungsapparat

Bei Arthritispatienten war nach Mobilisin-Iontophorese eine signifikant bessere und länger anhaltende Schmerzreduktion zu beobachten als nach Schein-Iontophorese mit einer Plazebosalbe [39]. Kein signifikanter Unterschied fand zwischen Mobilisin-Iontophorese und Mobilisin mit Schein-Iontophorese.

In einer Pilotstudie mit 10 rheumatoider Arthritis des Kniegelenks fand sich ein signifikant geringerer Ruheschmerz nach Dexamethason-Iontophorese (4mg Dexamethason/ml) als nach Behandlung mit Galvanisation [40]. Bewegungsschmerz, Druckschmerz und Bewegungsumfang unterschieden sich nach der Therapie nicht signifikant in den beiden Gruppen.

Patienten mit Ansatzdendrosen im Schulter oder Ellbogenbereich erfuhren eine deutlich bessere Schmerzreduktion nach Iontophorese mit Diclofenac als Kontrollpatienten [41]. Allerdings wurde pro Behandlung 150 mg/10 ml Diclofenac eingesetzt.

Am M.masseter gesunder Männer konnte im Vergleich zur mit Galvanisation behandelten Gegenseite keine unterschiedliche Druckschmerzschwelle nach Lidocain-Iontophorese gefunden werden [42]. Nach einer einmaligen Procainiontophorese von 20 Minuten Dauer kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Druckschmerzschwelle am lateral Epicondylus humeri von Gesunden im Vergleich zu einer konstanten Galvanisation [43]. Eine türkische Gruppe hat eine deutlicher Reduktion des Widerstandschmerzes und des llokalen Druckschmerzes bei Patienten mit Tennisellbogen nach Diclofenac-Iontophorese als nach Salizyl-Iontophorese beobachtet [44].

Hautanästhesie

Lidocain-Iontophrese und EMLA-Creme erzielten ein grösseres Ausmass von Oberflächenanästhesie an der Haut als Scheinbehandlungen [45]. Die Lidocain-Iontophorese ist länger und etwas besser wirksam als EMLA-Creme. Nach Lidocain-Iontophorese (5% + Adrenaline 1:50,000) war im Gegensatz zu EMLA-Creme bei 5/6 Probanden eine schmerzfrei i.v. Injektion möglich [46]. EMLA-Creme und Lidocain-Iontophorese führen zu einer ausreichenden Anästhesie des Trommelfells. Bei wiederholt notwendigen Anwendungen scheint die Cre-

me praktikabler zu sein [47]. Obwohl Lidocain-Injektionen schmerzhafter erlebt werden als eine Lidocain-Iontophorese, wurde die Injektion von den Patienten und der betreuenden Krankenschwester als wirksamer hinsichtlich der Schmerzreduktion angegeben [48].

Lidocain-Iontophorese führt zu mehr und länger dauernder Anästhesie als topisch applizierte Lidocain. Der Effekt ist jedoch signifikant geringer als der einer Lidocain-Injektion [49]. Nach Iontophorese von 2% Lidocain-Lösung von 1 Min. Dauer waren 76% der Venenpunktionen schmerzfrei, während nach Schein-Iontophorese lediglich 13% der Punktionen schmerzfrei waren [50]. Eine randomisierte, Placebo kontrollierte Studie bestätigte, dass die iontophoretische Anwendung von 2% Lidocain plus Epinephrine 1:100000 ein wirksames Vorgehen ist, bei Kindern Schmerzen bei der Venenpunktion zu verringern [51].

Tinnitus

Umstritten ist der Wert Lidocain-Iontophorese beim Tinnitus. Während in einer Studie eine Besserung des Tinnitus bei 31/50 Patienten berichtet wurde [52], fanden andere Autoren lediglich in 10% der behandelten Patienten [53] bzw. bei Besserungen bei 10/54 Patienten [54]. Eine holländische Studie konnte bei keinem der behandelten 44 Patienten eine relevante Verringerung der Ohrgeräusche beobachten [55].

Postzoster-Neuralgie

Zur Behandlung der postherpetischen Neuralgie wurde die Vincristine-Iontophorese von Csillik und Knyihar-Csillik [56] vorgeschlagen. Eine bessere Wirkung von Vincristine als von konstanter Galvanisation wurde in 2 kleinen Studien berichtet, obwohl keiner der Patienten nach der Behandlung völlig beschwerdefrei war [57, 58]. Csillik and Knyihar-Csillik]. Kein Unterschied zwischen Vincristine-Iontophorese und konstanter Galvanisation hinsichtlich Schmerzreduktion unmittelbar und 3 Monate nach Therapie fand sich in einer rezenten randomisierten kontrollierten Studie [59].

Leitungswasser-Iontophorese

Der Begriff Leitungswasser-Iontophorese taucht immer wieder in der Literatur auf. Tatsächlich kann diese Methode nicht als Iontophorese bezeichnet werden, sondern muss als konstante Galvanisation bezeichnet werden.

Es wurde eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zur Pseudobehandlung bei Hyperhidrose der

Hände [60] beobachtet. Allerdings muss diese Therapie in regelmässigen Abständen (2–3/Woche) wiederholt werden, um einen anhaltenden Nutzen zu erzielen [61]. Vergleichbar gute Effekte konnten durch konstante Galvanisation und durch Impulsstrom von 4,3 kHz oder 10 kHz bei Schweißhänden erzielt werden [62]. Patienten, die neben der Hyperhidrose auch an einem palmoplantaren Ekzem litten, erzielten nach 10 unter ärztlicher Kontrolle durchgeführten Behandlungen und einer anschließenden durch 6 Monate durchgeführte Heimbehandlung nicht nur eine Besserung der Hyperhidrose und eine Abheilung des Ekzems innerhalb von 20 Tagen, sondern ein durchschnittliches Rezidiv freies Intervall von 25 Wochen [63].

Diskussion

Das Einbringen von Substanzen durch die Haut in tiefer liegende lebende Gewebe ist von einer Reihe komplexer physikalischer und physiko-chemischer Prozesse begleitet. Die Erforschung dieser Mechanismen ist weiterhin Thema pharmakologischer Forschung [4,5, 6,7,8]. Die Freisetzung hochaktiver Substanzen im elektrischen Feld erlaubt in physiologischen Experimenten eine exakte Dosierung. Standardisierte Testsysteme erlauben es, Veränderungen der Mikrozirkulation und andere Funktionen des Hautorgans durch iontophoretisch eingebrachte Medikamente zu untersuchen und diagnostisch relevante Schlüsse zu ziehen.

Die Wirksamkeit der therapeutischen Iontophorese ist nicht durch eine ausreichende Zahl randomisierter kontrollierter Studien gesichert. Insbesondere für klassische Indikationen bei Erkrankungen des Bewegungsapparates fehlen ausreichend Argumente. Ebenso sollten Behandlungsdauer und Konzentration des Medikamentes revidiert werden, da experimentelle Untersuchungen die derzeit empfohlene Praxis nicht stützen.

Neben den geläufigen Indikationen wird immer wieder neue Indikationen berichtet, bei denen die Iontophorese von therapeutischem Nutzen sei. Erwähnt werden die Urologie [64,65], die Krebstherapie [66] und die Neurologie [67]. Alle diese Indikationen müssen jedoch durch methodisch gute Studien abgesichert werden, um eindeutig zum Wert der therapeutischen Iontophorese Stellung nehmen zu können.

Literatur

1. Edel H. Fibel der Elektrodiagnostik und Elektrotherapie. 5. Auflage. Müller & Steinicke, München, 19983, p.108-110
2. Pratzel H. Die Iontophorese. Transkutan, Kehl, 1984

3. Jantsch H, Schuhfried F. Niederfrequente Ströme zur Diagnostik und Therapie. Wilhelm Maudrich, Wien-München-Bern, 1974; p.130-134
4. Peck KD; Hsu J; Li SK; Ghanem AH; Higuchi WI Flux enhancement effects of ionic surfactants upon passive and electroosmotic transdermal transport. *J Pharm Sci* 1998; 87(9):1161-1169
5. Bhatia KS; Singh J Effect of linolenic acid/ethanol or limonene/ethanol and iontophoresis on the in vitro percutaneous absorption of LHRH and ultrastructure of human epidermis. *Int J Pharm* 1999 ;180(2):235-250
6. Oh SY; Jeong SY; Park TG; Lee JH. Enhanced transdermal delivery of AZT (Zidovudine) using iontophoresis and penetration enhancer. *J Controlled Release* 1998; 51 (2-3): 161-168
7. Prausnitz MR; Edelman ER; Gimm JA; Langer R, Weaver JC. Transdermal delivery of heparin by skin electroporation. *Biotechnology (N Y)* 1995;13(11):1205-9
8. Ilic L, Gowrishankar TR, Vaughan TE, Herndon TO Weaver JC. Microfabrication of Individual 200 µm Diameter Transdermal Microconduits Using High Voltage Pulsing in Salicylic Acid and Benzoic Acid. *J Invest Dermatol* 2001; 116, 40-49
9. Pratzel H, Machens R, Dittrich P. Iontophorese zur forcierten Hautresorption von Indometazin und Salizylsäure. *Z.Rheumatol* 1986; 45:74-78
10. Ammer K., R. Zeillinger, J. Spona. Perkutane Resorption einer Salizylat und Flufenaminsäure enthaltenden antirheumatischen Creme. *Therapiewoche Österreich* 1986; 1: 193-198
11. Panus PC, Ferselew KE, Tober-Meyer B, Kao RL. Ketoprofen tissue permeation in swine following cathodic iontophoresis. *Phys Ther* 1999, 79. 40-49
12. Pratzel H, Dittrich P, Kukovetz W. Spontaneous and Forced Cutaneous Absorption of Indomethacin in Pigs and Humans. *J Rheumatol* 1986; 13: 1122-1125
13. Pratzel H, Seemüller U, Dodt J, Gemmerli R. Forcierte und spontane Hautresorption von Hirudin bei Schweinen und am Menschen. *Z Phys Med Blan Med Klim* 1986; 15: 129-142
14. Ebel R, Dittrich P. Indometacin-Spiegel nach Applikation von Amuno Gel unter Iontophorese. *Akt. Rheumatol* 1986; 11: 23-24
15. Boone DC. Applications of iontophoresis. In: Wolf SL, ed. "Electrotherapy. Churchill Livingstone, New York, 1981, p.99-1 *Int J Pharm* 1999 Feb 1;178(1):121-821
16. Farrell PM; Koscik RE Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97(4):524-528
17. De Braekeleer M; Allard C; Leblanc JP; Aubin G, Simard F Correlation of sweat chloride concentration with genotypes in cystic fibrosis patients in Saguenay Lac-Saint-Jean, Quebec, Canada. *Clin Biochem* 1998; 31(1):33-36
18. Hammond KB; Turcios NL; Gibson LE Clinical evaluation of the macroduct sweat collection system and conductivity analyzer in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124(2):255-260
19. Pillion DJ; Meezan E Chloride measurement by microelectrode in cystic fibrosis and normal sweat Miner Electrolyte Metab 1987; 13(3):196-200
20. Kubli S, Waeber B, Dalle-Ave A, Feihl F. Reproducibility of laser Doppler imaging of skin blood flow as a tool to assess endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(5): 640-648
21. La Civita L; Rossi M; Vagheggini G; Storino FA, Credidio L; Pasero G; Giusti C; Ferri C Microvascular involvement in systemic sclerosis: laser Doppler evaluation of reactivity to acetylcholine and sodium nitroprusside by iontophoresis. *Ann Rheum Dis* 1998;57(1):52-55
22. Khan F, Belch JJ. Skin blood flow in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon: effects of oral L-arginine supplementation. *J Rheumatol* 1999; 26(11): 2389-2394
23. Andreassen AK; Gullestad L; Holm T; Simonsen S, Kvernebo K Endothelium-dependent vasodilation of the skin microcirculation in heart transplant recipients. *Clin Transplant* 1998;12(4):324-32
24. Wu YT, Chen SY, Chou NK, Wang SS Comparisons of cutaneous blood flow reactivity to norepinephrine and sodium nitroprusside between patients with heart transplantation and healthy subjects. *Clin Transplant* 2001;15(1):63-67
25. Kubli S, Feihl F, Waeber B Beta-blockade with nebivolol enhances the acetylcholine-induced cutaneous vasodilation. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(4):238-244
26. Arora S; Veves A; Caballero AE; Smakowski P, LoGerfo FW Estrogen improves endothelial function. *J Vasc Surg* 1998;27(6):1141-147
27. Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, Komesaroff PA. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Nov;86(11):5389-95
28. Arora S; Smakowski P; Frykberg RG; Simeone LR, Freeman R; LoGerfo FW; Veves A. Differences in foot and forearm skin microcirculation in diabetic patients with and without neuropathy. *Diabetes Care* 1998, 21(8):1339-44
29. Serne EH, IJzerman RG, Gans RO, Nijveldt R, De Vries G, Evertz R, Donker AJ, Stehouwer CD Direct evidence for insulin-induced capillary recruitment in skin of healthy subjects during physiological hyperinsulinemia. *Diabetes* 2002; 51(5):1515-22
30. Leroy T; Tasset C; Valentin B; Van Neste D. Comparison of the effects of cetirizine and ebastine on the skin response to histamine iontophoresis monitored with laser Doppler flowmetry. *Dermatology* 1998;197(2):146-151
31. Furue M, Terao H, Koga T. Effects of cetirizine and epinastine on the skin response to histamine iontophoresis. *J Dermatol Sci* 2001 Jan;25(1):59-63
32. Crook JM; Eysel UT. GABA-induced inactivation of functionally characterized sites in cat visual cortex (area 18): effects on orientation tuning. *J Neurosci* 1992; 12(5): 1816-1825
33. Simson PE; Criswell HE; Breese GRE. Ethanol potentiates gamma-aminobutyric acid-mediated inhibition in the inferior colliculus: evidence for local ethanol/gamma-aminobutyric acid interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259(3):1008-12
34. Beauregard M; Ferron A; Descarries L. Comparative analysis of the effects of iontophoretically applied dopamine in different regions of the rat brain, with special reference to the cingulate cortex. *Synapse* 1991; 8(3):155-161
35. Felix D; Khosla MC; Barnes KL; Imboden H; Montani B, Ferrario CM. Neurophysiological responses to angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1991; 17: 1111-4
36. Fite KV; Wang SR. Microiontophoresis and single-unit analysis of cholinergic drugs in the optic tectum of frog. *Brain Behav Evol* 1986;28(4):198-20

37. Waterhouse BD; Moises HC; Yeh HH; Geller HM, Woodward DJ Comparison of norepinephrine- and benzodiazepine-induced augmentation of Purkinje cell responses to gamma-aminobutyric acid (GABA). *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228(2):257-67
38. Fahrer H: Analgesic Low-Frequency Electrotherapy. In: P. Schlappbach, N.J. Gerber, Herausgeber: *Physiotherapy: Controlled Trials and Facts*, Karger, 1991, p.151-162
39. Pavelka K Jr; Pavelka K Sr; Svarcova J; Vacha J, Trnavsky K. Kann man die analgetische Wirkung der Mobilisin-Salbe durch die Iontophorese verstärken? Plazebokontrollierte Dreifach-cross-over-Doppelblindstudie. *Z. Rheumatol* 1988, 47:233-237
40. Li LC; Scudds RA; Heck CS; Harth M. The efficacy of dexamethasone iontophoresis for the treatment of rheumatoid arthritic knees: a pilot study. *Arthritis Care Res* 1996; 9(2):126-32
41. Vecchini L. Grossi E: Ionization with diclofenac sodium in rheumatic disorders: A double blind placebo-controlled trial. *J Int Med Res* 1984, 12: 346-350
42. Fujisawa M, Shoji S, Ishibashi K, Clark GT. Pressure pain threshold with and without iontophoretic anesthesia of the masseter muscle in asymptomatic males. *J Orofac Pain* 1999;13(2):97-103
43. Ammer K., T. Scharfelmüller. Überprüfung der analgetischen Wirkung einer einmaligen Prokainiontophorese. *Phys Rehab Kur Med* 1994: 4:227-228,
44. Demirtas RN; Oner C The treatment of lateral epicondylitis by iontophoresis of sodium salicylate and sodium diclofenac. *Clin Rehabil* 1998;12(1):23-9
45. Greenbaum SS; Bernstein EF. Comparison of iontophoresis of lidocaine with a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA) for topically administered local anesthesia. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20(9):579-83
46. Irsfeld S; Klement W; Lipfert P. Dermal anaesthesia: comparison of EMLA cream with iontophoretic local anaesthesia. *Br J Anaesth* 1993;71(3):375-8
47. Sirimanna KS; Madden GJ; Miles S. Anaesthesia of the tympanic membrane: comparison of EMLA cream and iontophoresis. *J Laryngol Otol* 1990;104(3):195-6
48. Zeltzer L; Regalado M; Nichter LS; Barton D, Jennings S; Pitt L. Iontophoresis versus subcutaneous injection: a comparison of two methods of local anesthesia delivery in children. *Pain* 1991;44(1):73-8
49. Russo J. Lipman AG, chomstock TJ: Lidocaine anesthesia: Comparison of iontophoresis, injection, and swabbing. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37(6):843-7
50. Petelenz T, Axenti I, Petelenz Tjm Iwinski Jm Dubel S. Mini set for iontophoresis for topical analgesia before injection. *Int J Clin Pharm Ther Toxicol* 1984; 22(3): 152-155
51. Squire SJ, Kirchhoff KT, Hissong K. Comparing two methods of topical anesthesia used before intravenous cannulation in pediatric patients. *J Pediatr Health Care* 2000 Mar-Apr;14(2):68-72
52. Brusis T, Loennecken I. Die Behandlung von Ohrgeräuschen mit Iontophorese-Lokalanästhesie. *Laryng Rhinol Otol* 1985, 64:355-8
53. von Wedel H; Strahlmann U; Zorowka P Effektivität verschiedener nicht medikamentöser Therapiemassnahmen bei Tinnitus. Eine Langzeitstudie. *Laryngorhinootologie* 1989; 68(5):259-66
54. Welkeborsky HJ, Bumb P: Ergebnisse der Tinnitusbehandlung mit der Lidocain-Iontophorese. *Laryng Rhinol Otol* 1988, 67:289-293
- 55 Laffree JB, Vermeij P, Hulshof JH The effect of iontophoresis of lignocaine in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol* 1989 Oct;14(5):401-4
- 56 Tajti J, Somogyi I, Szilard J. Treatment of chronic pain syndromes with transcutaneous iontophoresis of vinca alkaloids, with special regard to post-herpetic neuralgia. *Acta Med Hung* 1989;46(1):3-12
- 57 Layman PR, Argyras A, Glynn CJ. Iontophoresis of Vincristine or Saline in Postherpetic Neuralgia. *Pain* 1986; 25(2):165-70)
- 58 Volmink J; Lancaster T; Gray S; Silagy C Treatments for postherpetic neuralgia--a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 1996 Feb;13(1):84-91
- 59 Dowd NP, Day F, Timon D, Cunningham AJ, Brown L. Iontophoretic vincristine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(3):175-80
- 60 Dahl JC; Glent-Madsen L Treatment of hyperhidrosis manuum by tap water iontophoresis. *Acta Derm Venereol* 1989;69(4):346-8.
- 61 Raulin C, Rosing S, Petzoldt D. Heimbehandlung der Hyperhidrosis manuum et pedum durch Leitungswasser-Iontophorese. *Hautarzt* 1988;39:504-8.
- 62 Reinauer S, Neußer A, Schauf G, Hölzle E. Die gepulste Gleichstromiontophorese als neue Behandlungsmöglichkeit der Hyperhidrosis. *Hautarzt* 1995; 46(8) 543-547
- 63 Wollina U, Uhlemann C, Elstermann D, Köber L, Barta U. Therapie der Hyperhidrosis mittels Leitungswasseriontophorese Positive Effekte auf Abheilungszeit und Rezidivfreiheit bei Hand-Fuß-Ekzemen. *Hautarzt* 1998, 49(2): 109-113
64. Riedl CR, Plas E, Engelhardt P, Daha K, Pflüger H. Iontophoresis for treatment of Peyronie's J Urol 2000; 163(1): 95-9 disease.
65. Jewett MA, Valiquette L, Sampson HA, Katz J, Fradet Y, Redelmeier D Electromotive drug administration of lidocaine as an alternative anesthesia for transurethral surgery. *J Urol* 1999;161(2):482-5
66. Colombo R, Brausi M, Da Pozzo L, Salonia A, Montorsi F, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P. Thermo-chemotherapy and electromotive drug administration of mitomycin C in superficial bladder cancer eradication. a pilot study on marker lesion. *Eur Urol* 2001;39(1):95-100
67. Singh P; Boniello S; Liu P; Dinh S. Transdermal iontophoretic delivery of methylphenidate HCl in vitro. *Int J Pharm* 1999 Feb 1;178(1):121-8

Korrespondenzadresse des Autors

OA. Prof. DDr. Kurt Ammer

Ludwig Boltzmann Forschungsstelle für Physikalische Diagnostik im Hanuschkrankenhaus,
Heinrich Collinstr. 30, 1140 Wien

Email: KAmmer1950@aol.com.