

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. habil. B. Osten



**„Der Einfluss von topisch appliziertem L-Arginin auf
Trockenheit und Juckreiz der Haut bei
Hämodialysepatienten in vivo“**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)**

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Eingereicht von: Ulrike Durrant-Finn
Geboren am: 10. 09. 1965 in Leipzig
Betreuer: Professor Dr. med. habil. B. Osten
Gutachter: Professor Dr. med. habil. B. Osten
Professor Dr. med. habil. U. Wollina
Verteidigung am: 21.01.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000013014

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000013014>]

Referat

Der urämische Pruritus ist ein sehr quälendes Symptom chronischer Hämodialysepatienten und wird zu 50 - 90 % beobachtet. Die Ursachen für das Auftreten des urämischen Pruritus sind bis heute nicht geklärt. Nur nach stattgehabter Nierentransplantation mit funktionierendem Transplantat sistiert der urämische Pruritus. Deshalb gibt es bis heute keine kausale Therapie.

Wir untersuchten bei 24 chronischen Dialysepatienten über 6 Wochen die topische Wirkung einer 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe im Vergleich mit einer wirkstofffreien Salbe auf Hauttrockenheit, Pruritus, Erythem und Schuppung. Die Kontrollgruppe bestand aus 12 haut- und nierenfunktionsgesunden Personen.

Bei den HD-Patienten konnten die Hautfeuchtigkeit und der Pruritus signifikant mit der Wirkstoff- und Placebopräparation gebessert werden, deutlich wirksamer war der Wirkstoff.

Erythem und Schuppung waren nur mit der Wirkstoffpräparation zu bessern.

Die Messwerte der Corneometrie ließen durch die Wirkstoffpräparation eine stärkere Zunahme der Hautfeuchtigkeit erkennen.

Die Messwerte der Tewametrie ließen keinen Unterschied zwischen der Wirkstoff- und Placebopräparation nachweisen.

Bisher sind durch topische Anwendung von L-Arginin hydrationsfördernde und vasodilatative Effekte bei Gesunden und bei Personen mit Symptomen der Altershaut beschrieben.

Der positive Effekt der 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe auf den urämischen Pruritus ist spekulativ dadurch zu erklären, dass L-Arginin als Substrat der NOS-Isoformen die immunmodulatorischen, antimikrobiellen und solubilisierenden Eigenschaften von NO wirksam werden lässt. In der Urämie bestehen erhöhte ADMA-Spiegel, so dass bei L-Argininzufuhr durch kompetitives Verdrängen von ADMA an den NOS-Isoformen NO zur Wirkung kommt und damit im makro- und mikrovasalen Bereich eine vasodilatatorische Wirkung erzielt wird. Die positiven Wirkungen der wirkstofffreien Salbe sind durch deren hohen Vaselineanteil mit einem hydrationsfördernden Effekt zu erklären.

Durrant-Finn, Ulrike: Der Einfluss von topisch appliziertem L-Arginin auf Trockenheit und Juckreiz der Haut bei Hämodialysepatienten in vivo

Halle, Univ., Med. Fak., Diss.,, 2007

Inhaltsverzeichnis

	Deckblatt	
	Referat	
	Inhaltsverzeichnis	
	Abkürzungsverzeichnis	
1.	Einleitung	1
1.1	Fördernde Einflüsse	4
1.2	Stimuli	5
1.3	Neuropathische Störungen und Rezeptorenproliferation	7
1.4	Zentralnervöse Veränderungen	7
1.5	Immunhypothese	7
1.6	Feuchthalte-Komplex-System der Haut und epidermaler L-Arginin- stoffwechsel	8
2.	Aufgabenstellung	10
3.	Patientengut und Untersuchungsmethoden	11
3.1	Wirkstoff- und Placebopräparation	16
3.2	Studienablauf	17
3.3	Corneometrie	18
3.4	Tewametrie	19
4.	Mathematisch-statistische Auswertung	20
5.	Ergebnisse	21
5.1	Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf das Hautsymptom Trockenheit bei HD-Patienten und Kontrollpersonen	21
5.2	Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf das Hautsymptom Juckreiz bei HD-Patienten und Kontrollpersonen	25
5.3	Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf das Hautsymptom Erythem bei HD-Patienten und Kontrollpersonen	29
5.4	Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf das Hautsymptom Schuppung bei HD-Patienten und Kontrollpersonen	33
5.5	Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf die Hautfeuchtigkeit durch Messung mit Corneometrie bei HD-Patienten und Kontrollpersonen	37
5.6	Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf den transepidermalen Wasserverlust (TEWL) durch Messung mit Tewametrie bei HD-Patienten und Kontrollpersonen	41
5.7	Nebenwirkungen/Unverträglichkeiten	44

6.	Diskussion	45
6.1	Pruritus und Hauttrockenheit - Harnstoffgehalt der Epidermis/Stratum corneum	45
6.2	Einfluss von 2,5 %iger L-argininhydrochloridhaltiger Salbe auf die klinische Symptomatik des urämischen Pruritus	48
6.3	Einfluss von 2,5 %iger L-argininhydrochloridhaltiger Salbe auf die Messungen mit Corneometrie und Tewameter (TEWL)	51
7.	Zusammenfassung	52
8.	Normwerte des Medizinischen Zentrallabors, 04600 Altenburg	56
9.	Literaturverzeichnis	57
	Thesen	
	Anhang (Lebenslauf, Selbständigkeitserklärung, Erklärung über frühere Promotionsversuche, Danksagung)	

Abkürzungsverzeichnis

ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
ANV	Akutes Nierenversagen
CAPD	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
HD	Hämodialyse
s HPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
Kt/V	Produkt aus effektiver Clearance K und der effektiven Dialysezeit t auf das Harnstoffverteilungsvolumen V
Moisture	Feuchtigkeit
NI	Niereninsuffizienz
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Nitric oxide synthase
PTH (i PTH)	intaktes Parathormon
PD	Peritonealdialyse
Pla	Placebo
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
UV-A1-Therapie	Hochdosierte Lichttherapie mit UV-Strahlen im Wellenlängenbereich: 340 - 400 nm
UV-B-Therapie	Lichttherapie mit UV-Strahlen im Wellenlängenbereich 290 - 320 nm
W	Wirkstoff

1. Einleitung

Die terminale Niereninsuffizienz (NI), Urämie, kann akut oder chronisch auftreten.

Die akute Niereninsuffizienz bzw. das akute Nierenversagen (ANV) hat häufig andere Ursachen als das chronische. Das ANV, besonders im Rahmen des Multiorganversagens, ist ein sehr schweres Krankheitsbild der Intensivmedizin, das trotz kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Nierenersatzverfahren auch heute noch eine Mortalität von ca. 40 - 60 % aufweist (DRUML, 2004).

In Deutschland waren 2005 im chronischen Nierenersatztherapieprogramm an der Hämodialyse 60.411, an der Peritonealdialyse 3.016 Patienten, mit funktionierendem Nierentransplantat 23.724 Patienten (FREI et SSCHOBER-HALSTENBERG, 2006).

Die chronische NI ist zahlenmäßig weltweit häufiger als das ANV und kann im Rahmen renaler und systemischer Erkrankungen progressiv auftreten. Die Überlebenschancen sind durch die Verfahren der Nierenersatztherapie (Hämo-/Peritonealdialyse und Nierentransplantation) deutlich besser als beim ANV.

Die chronisch terminale NI wird definiert durch den stufenförmigen Verlust der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Stadieneinteilung erfolgt nach der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) [LEVEY et al., 1999] in 5 Stufen. Das Stadium 1 hat eine GFR von > 90 ml/min/1,73 m², das Stadium 5 eine GFR < 15 ml/min/1,73 m² KOF als Terminalstadium mit der Notwendigkeit der Nierenersatztherapie (METTANG et KUHLMANN, 2003, WANNER et HÖRL, 2004). Das bedeutet eine verminderte Exkretion von Stoffwechselprodukten, eine gestörte Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten und eine veränderte Sekretion von Hormonen (z. B. Erythropoetin, Renin, der aktiven Form von Vitamin D₃ und Prostaglandinen).

Dadurch steigen, neben Kreatinin im Serum, auch die Parameter Harnstoff, anorganisches Phosphat, Kalzium, Harnsäure, Kalium u. a. an. Die Retention verschiedener Substanzen mit niedrigem und mittlerem Molekulargewicht verursacht einen Teil der urämischen Symptome. Zu den wichtigsten gegenwärtig diskutierten Urämietoxinen gehören: Harnstoff, Parathormon, die hyperphosphatämie, das Kalzium-Phosphat-Produkt, Phenole, asymmetrisches Dimethylarginin, advanced glycosilation endproducts = AGE, granulozyteninhibierende Proteine = GIP I und II, degranulationsinhibierende Proteine = DIP, Cyanat und Isocyanensäure, Oxalsäure, Polyamine u. a. (METTANG et KUHLMANN, 2003, SUNDER-PLAßMANN et HÖRL, 2004).

Als zusätzliche proinflammatorische Faktoren bei Dialysepatienten werden die renale Grunderkrankung (alle Formen einer Glomerulonephritis, der Diabetes mellitus u. a.), die Urämie, das asymmetrische Dimethyl-L-Arginin, das Dialysat, der Gefäßzugang, die Zellaktivierung durch die Dialysemembran, der Zahnstatus und die Malnutrition angesehen (GALLE et WANNER, 2004).

Diese komplexen Funktionsstörungen der chronisch terminalen NI bedingen ausgeprägte sekundäre Schäden am kardiovaskulären System, am Skelett, am Nervensystem, am Knochenmark, am Magen-Darm-Trakt, an der Haut u. a. (METTANG et KUHLMANN, 2003).

Trotz der technisch ausgereiften Dialyseverfahren und der Comedikation von Erythropoetin, Phosphatbindern, Antihypertensiva u. a. sind wir heute nicht in der Lage, die exo- und endokrinen Funktionsstörungen bei der terminalen NI vollständig zu kompensieren (STEIN, 1997, WOLF, HARENDZA et STAHL, 2003, METTANG et KUHLMANN, 2003, KUHLMANN et RIEGEL, 2004).

Für die Patienten mit chronischer Urämie ist der Pruritus das häufigste und quälendste Hautsymptom.

Allgemein wird der chronische Pruritus unterschieden als Symptom auf nicht entzündlicher Haut bei systemischen Erkrankungen und als Symptom auf entzündlicher Haut bei dermatologischen Erkrankungen. Das Jucken ist eine eigenständige Sinnesqualität mit eigenen Leitungsbahnen in der Peripherie, langsam leitenden (0,5 m/s) peripheren C-Nervenfasern, die die Reizleitung zum Zentralnervensystem führen. In der Haut finden sich freie Nervenendigungen markloser, sensorischer C-Nervenfasern im Papillarkörper und in der Epidermis als Nozizeptoren, die durch physikalische und mechanische Stimulierung sowie chemische Mediatoren den Pruritus vermitteln können (JUNG, 1991, STÄNDER et WEISSHAAR, 2005).

Der urämische Pruritus kann generalisiert und lokalisiert, oftmals besonders nächtlich, auftreten. Bei Dialysepatienten kann der Pruritus bisweilen während der Dialysebehandlung besonders stark sein. Meistens sind Kratzeffloreszenzen (Exkorationen), wie Prurigo simplex subakuta und Prurigo simplex chronica, das einzige objektive Zeichen. Es findet sich jedoch kein klinisches Korrelat („pruritus sine materia“). Der Pruritus sine materia ist allgemein ein Symptom einer Systemerkrankung. Neben der NI wird der Pruritus sine materia auch bei cholestatischen Lebererkrankungen, hämatologischen und endokrinologischen Krankheitsbildern, soliden Malignomen, Infektionskrankheiten und bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet (PUSL et BEUERS, 2006).

Die Hautveränderungen unter Dialysebedingungen bei chronisch terminaler NI sind vielfältig: Hautalterung und Xerosis, Gefäßveränderungen, Porphyria cutanea tarda (Pseudoporphyrie), Psoriasis, Infektionen, perforierende Dermatosen, Pigment- und Nagelveränderungen, metastatische Kalzinose, kutane Oxalose, Hauttumoren, Pruritus.

Die Erstbeschreibung des urämischen Pruritus erfolgte durch ROSENTHAL, 1931 und CHARGIN, 1932. Die Autoren gaben den urämischen Pruritus nur mit einer Häufigkeit von 13 % an; seit der Anwendung der Dialyseverfahren liegen die Häufigkeitszahlen bei 50 - 90 %. Dabei wird überwiegend für die Hämodialyse die gleiche Häufigkeit wie für die Peritonealdialyse angegeben.

Somit ist hypothetisch anzunehmen, dass den Pruritus fördernde Substanzen durch die Dialyseverfahren freigesetzt werden könnten (ALTMAYER et al. 1982, BENCINI et al., 1985, DENMAN, 1986, MORVAY et MARGHESCU, 1988, PONTICELLI et BENCINI, 1992, FANTINI et al., 1992, METTANG, 1997, EHLERDING et BAHLMANN, 2000, MMETTANG, 2003, BACHARACH-BUHLES et ALTMAYER, 2004, MISTIK et al., 2006).

Allerdings berichteten SCHWAB et al., 1999, nach einer prospektiven Erfassung aller deutschsprachigen pädiatrischen Dialysezentren und 6 Erwachsenenendialysezentren, dass der urämische Pruritus in ihrer prospektiven Studie bei 422 Patienten (HD 90 %, PD 10 %) nur in 22 % beobachtet wurde und führten das auf eine effizientere Dialysebehandlung mit Verwendung biokompatibler Dialysatoren und Schlauchsysteme zurück. Bei 240 pädiatrischen Dialysepatienten (HD 46 %, PD 54 %) fanden sie einen urämischen Pruritus dagegen nur in 8,6 %. DYACHENKO et al., 2006, konnten den urämischen Pruritus bei 74,3 % von 70 chronischen HD-Patienten feststellen und beobachteten durch Verbesserung des Kt/V einen Rückgang der Prävalenz des urämischen Pruritus. ZUCKER et al., 2003, konnten dagegen keine Korrelation zwischen Kt/V, renaler Grunderkrankung und medizinischer Behandlung zum urämischen Pruritus bei 66 % von 219 chronischen HD-Patienten feststellen.

NARITA et al., 2006, sahen bei einer prospektiven Studie über 24 Monate bei 1.773 chronischen HD-Patienten den ausgeprägten urämischen Pruritus nur bei 453 Patienten und konnten als unabhängige Risikofaktoren dafür das männliche Geschlecht, hohe Werte von Harnstoff, beta-2-Mikroglobulin, Kalzium und Phosphor eruieren. In ihrem Kollektiv war die Lebensprognose der Patienten mit schwerem urämischen Pruritus signifikant schlechter gegenüber denen ohne Pruritus. In den letzten 20 bis 30 Jahren wurden unterschiedliche Studien, meist an kleinen Patientengruppen, durchgeführt, um das pathogenetische Prinzip des urämischen Pruritus aufzuklären und somit zu einer kausalen Therapie zu kommen. Bis heute ist das nicht gelungen. Teilweise ergaben die Studienergebnisse kontroverse Aussagen (DENMAN, 1986, PONTICELLI et BENCINI, 1992, METTANG et al., 1996, METTANG, 1997, 2003).

Allerdings haben sich fünf pathophysiologische Hypothesen zur Klärung des urämischen Pruritus ergeben:

1. fördernde Einflüsse
2. Stimuli
3. neuropathische Veränderungen und Rezeptorproliferation
4. zentralnervöse Veränderungen
5. Immunchypothese (METTANG et al. 1996, METTANG 1997, 2003)

1.1 Fördernde Einflüsse

Die Haut von Dialysepatienten ist trocken oder sehr selten auch groblamellär schuppig bei erheblicher Voralterung im Sinne einer aktinischen Elastose (ALTMAYER et al., 1982, BENCINI et al., 1985, MORVAY et MARGHESCU, 1988, METTANG et al., 1996).

Untersuchungen zum Wassergehalt der Haut von Dialysepatienten mit und ohne Pruritus und dem der Haut bei Gesunden ergaben unterschiedliche Ergebnisse.

STAHLE-BÄCKDAHL, 1988, fand mit Untersuchungen des Corneometers, dass Patienten mit Pruritus im Stratum corneum tendenziell einen niedrigeren Wassergehalt hatten gegenüber denen ohne Pruritus. Es konnte aber kein signifikanter Unterschied der Hydratation zwischen der Haut der Urämiker und der der Gesunden nachgewiesen werden. YOSIPOVITCH et al., 1993, konnten ebenfalls eine niedrigere Hautfeuchtigkeit (moisture) bei Dialysepatienten nachweisen gegenüber der Kontrollgruppe, es bestand jedoch keine Korrelation zum Pruritus. Die Autoren führten Messungen des Haut-pH-Wertes und Corneometermessungen durch. Der pH-Wert der Haut der Urämiker war, obwohl der pH-Wert des Blutes abnahm, höher als in der Kontrollgruppe, so dass damit die Möglichkeiten zu vermehrten bakteriellen und mykotischen Infektionen gesehen wurden. OSTERLE et al., 1994, fanden durch Untersuchungen des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) bei HD-Patienten, dass keine Korrelation zwischen TEWL und dem Pruritus besteht. Außerdem konnten sie keinen signifikanten Unterschied bei Dialysepatienten mit und ohne Pruritus in den Parametern Harnstoff, Kreatinin, Kalzium, Magnesium, Phosphat und Hämoglobin feststellen.

BRAZZELLI et al., 1994, fanden bei HD-Patienten nach der Dialyse eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes, der Hautdicke und der Hautelastizität. Ebenfalls konnten sie eine signifikante Korrelation zwischen dem Wassergehalt des Stratum corneum, der Hautdehnbarkeit und dem TEWL nachweisen. MORTON et al., 1996, untersuchten 48 HD- und 24 PD-Patienten corneometrisch. Die Dialyse-Patienten, besonders die PD-Patienten, hatten klinisch eine trockenere Haut als die Kontrollgruppe. Der Wassergehalt des Stratum corneum war bei den PD-Patienten signifikant, bei den HD-Patienten nicht signifikant, erniedrigt. Die Patienten mit Pruritus aus beiden Gruppen hatten eine signifikant niedrigere Hautfeuchtigkeit als die ohne Pruritus. KATO et al., 2000, konnten bei HD-Patienten, die zu 74 % einen urämischen Pruritus angaben, eine signifikant niedrigere Hautfeuchtigkeit gegenüber Gesunden nachweisen, allerdings war keine Korrelation zwischen der Intensität des Pruritus und dem Hautfeuchtigkeitsgehalt vor und nach der Hämodialyse feststellbar.

DONAUBAUER, 2002, fand bei 63 Dialysepatienten mit verminderter Hautfeuchtigkeit einen signifikant erhöhten Harnstoffgehalt von 37,2 ug/2,5 cm² im Stratum corneum gegenüber Gesunden.

Obwohl im Blut von Dialysepatienten erhöhte Vitamin-A-Spiegel nachgewiesen wurden, konnten diese nicht im subcutanen Fettgewebe dieser Patienten nachgewiesen und somit keine Korrelation zum urämischen Pruritus gefunden werden (STEIN et al., 1986).

BLACHLEY et al., 1985, konnten bei Dialysepatienten mit Pruritus bioptisch signifikant höhere Konzentrationen von Kalzium, Magnesium und Phosphat gegenüber Dialysepatienten ohne Pruritus und Gesunden nachweisen. Nach durchgeführter UVB-Phototherapie, UVA- ohne Erfolg, wurde ein Rückgang des Pruritus und des Hautphosphat-, Hautkalzium- und Hautmagnesiumgehaltes nachgewiesen. Die Autoren vermuten, dass Mikropräzipitationen von Kalzium- oder Magnesiumphosphat in der Haut für den urämischen Pruritus verantwortlich sein könnten. Somit konnte auch für serologische Faktoren kein eindeutiger Zusammenhang zum Entstehen des urämischen Pruritus gefunden werden.

1.2 Stimuli

Da der sekundäre Hyperparathyreoidismus (s HPT) mit fortschreitender chronischer NI ein pathophysiologischer Mechanismus ist, wurde von mehreren Arbeitsgruppen nach einem kausalen Zusammenhang zum urämischen Pruritus gesucht. In den letzten Jahren wurde die Bedeutung des s HPT als Folge des erhöhten Kalzium-Phosphat-Produktes nicht nur für die urämische Osteopathie, sondern auch für die Mikro- und Makroverkalkungen des kardiovaskulären Systems beim Urämiker intensiv nachgewiesen (KETTELER et BRANDENBURG, 2006, LOPAU, 2006). Außerdem lagen Beobachtungen vor, dass der Pruritus nach Parathyreoidektomie deutlich zurückging, jedoch auch rezidiert, wenn postoperativ eine Substitution mit Kalzium oder Vitamin D erfolgte (HAMPERS et al., 1968, MASSRY et al., 1968, DENMAN, 1986, PONTICELLI et BENCINI, 1992, CHOU et al., 2000). STAHLÉ-BÄCKDAHL et al., 1989, fanden bei Dialysepatienten mit Pruritus signifikant höhere PTH-Werte als bei denen ohne Pruritus. Die Serumkonzentrationen von Kalzium, Phosphat und Magnesium unterschieden sich nicht zwischen beiden Gruppen. Immunhistologische Untersuchungen der Haut von diesen Urämikern mit verschiedenen Antikörpern gegen PTH waren negativ, so dass PTH offenbar kein peripherer Mediator für den urämischen Pruritus darstellt. MATSUMOTO et al., 1985, konnten keinen signifikanten Unterschied der Zahl dermalen Mastzellen bei Urämikern mit Pruritus und Nierengesunden mit Pruritus feststellen; das gleiche Resultat fanden sie in Bezug auf die PTH-Werte. DIMKOVIC et al., 1992,

fanden dagegen bei terminal Niereninsuffizienten mit Pruritus degranulierte, diffus verbreiterte und vermehrte Mastzellen in der Haut mit signifikant höheren Histamin- und PTH-Werten.

Eine besonders nahe liegende Hypothese zur Entstehung des urämischen Pruritus ist die Annahme, dass Histamin, der klassische Mediator des Juckreizes bei vielen Hauerkrankungen, auch bei Patienten mit chronisch terminaler NI kumuliert und den Pruritus auslösen könnte.

Wiederholt konnten deutlich höhere Plasmahistaminspiegel bei Urämikern nachgewiesen werden (METTANG et al., 1996, METTANG, 1997, 2003, STOCKENHUBER et al., 1990, DE MARCHI et al., 1992, STÄNDER et WEISSHAAR, 2005). STOCKENHUBER et al., 1990, konnten eine vermehrte Freisetzung von Histamin aus basophilen Leukozyten und dermalen Mastzellen bei urämischen Patienten feststellen; keine Korrelation fanden sie bei diesen Patienten zwischen den Plasmahistaminspiegeln, dem Typ der Dialysemembran und deren Sterilisationsmethode. METTANG et al., 1990, konnten keinen Unterschied des urämischen Pruritus in der CAPD- und HD-Gruppe beobachten, ebenso nicht in der Höhe des Plasmahistamins, der Hautmastzellzahl und deren Auswirkungen auf den urämischen Pruritus. Somit ist der Zusammenhang von Plasmahistaminerhöhung bei Urämikern und Proliferation von dermalen Mastzellen nicht gesichert.

Die erhöhten Plasmahistaminspiegel der Urämiker könnten auch durch die pathologisch verminderte renale Elimination des Histamins bedingt sein (METTANG, 1997).

Als mögliche Stimuli für den urämischen Pruritus wurden auch Untersuchungen zu exogenen Substanzen der HD-Behandlung durchgeführt. METTANG et al., 1996, führten Untersuchungen mit dem Weichmacher Diethylhexylphthalat (DEHP) durch. Es konnte eine erhebliche Exposition der HD-Patienten nachgewiesen werden, aber ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln des Weichmachers und der Intensität des Pruritus fand sich nicht.

Die Verbesserung der Dialyseeffizienz zur positiven Beeinflussung der Morbidität von terminal Niereninsuffizienten ist aus nephrologischer Sicht sehr wichtig. Die Untersuchungen der Arbeitsgruppen um MASI et al., 1992 und HIROSHIGE et al., 1995, konnten eine Reduktion des urämischen Pruritus durch Erhöhung der Harnstoffclearance ($Kt/V > 1,2$) nachweisen. Somit könnten durch die bessere Eliminierung (High-Flux-Membranen mit verbesserter Biokompatibilität) endogener Substanzen mit der Dialysebehandlung weitere positive Ergebnisse in der Therapie des urämischen Pruritus zu erwarten sein.

1.3 Neuropathische Störungen und Rezeptorproliferation

Durch die urämische Polyneuropathie haben diese Patienten Störungen der Sensorik und Motorik, so dass an einen Zusammenhang zum urämischen Pruritus gedacht werden kann. JOHANSSON et al., 1989, fanden Unterschiede in der Epidermis von neuronenspezifischen-enolase-reaktiven

Nervenfasern bei HD-Patienten gegenüber Gesunden; allerdings nicht zwischen chronischen Dialysepatienten mit und ohne Pruritus an 12 Patienten. FANTINI et al., 1992, fanden eine Reduktion der Zahl der Hautnervenendigungen bei Urämikern, aber mit der indirekten Immunfluoreszenz keine Korrelation zwischen den immunhistologischen Befunden von Patienten und Gesunden und dem klinischen Bild des Pruritus.

Für die Entstehung des allgemeinen Pruritus sind eine Reihe von anderen Mediatoren (Vanilloide, Capsaicin, Zytokine-Interleukine (IL)-2 und 6 u. a.) beschrieben worden (STÄNDER et WEISSHAAR, 2005).

1.4 Zentralnervöse Veränderungen

Die Bedeutung von Veränderungen des ZNS beim urämischen Pruritus ist bis heute ungeklärt. Morphin, ein μ -Rezeptoragonist, ist in der Lage, einen Pruritus hervorzurufen. Dass beim Urämiker eine Kumulation von Endorphinen (μ -Rezeptoragonisten) zu verstärktem Pruritus führt, wäre möglich. In Analogie zur Therapie des cholestatischen Pruritus wurden Untersuchungen mit den Morphinantagonisten Naloxon und Naltrexon durchgeführt. Die Ergebnisse ließen nur kurzzeitige Prurituslinderungen erkennen, teilweise wurde aber bereits nach einer 4-wöchigen Naltrexontherapie eine erhebliche Nebenwirkungsrate beobachtet. Der Unterschied zwischen der Naltrexon- und Placebetherapie war nicht signifikant (ANDERSEN et al., 1984, PEER et al., 1996, PAULI-MAGNUS et al., 2000). Auch mit Thalidomid, einem Glutaminsäurederivat, mit zentral dämpfender, immunsuppressiver und entzündungshemmender Wirkung, konnte in einer Studie mit 18 HD-Patienten und therapieresistentem Pruritus eine signifikante Linderung um 50 % nachgewiesen werden (SILVA et al., 1994).

1.5 Immunchypothese

In den letzten Jahren ergaben Studienergebnisse, dass der urämische Pruritus weniger als eine „isolierte Hauterkrankung“ aufzufassen ist, sondern auf einer Störung des Immunsystems beruhen könnte. GILCHREST et al., 1979, 1982, konnten eine Besserung des urämischen Pruritus durch UVB-Licht, auch wenn nur eine Körperhälfte bestrahlt wurde, erreichen.

BLACHLEY et al., 1985, bestätigte diese Therapieerfolge mit UVB-Licht. Die Untersuchungen von GARSSEN et al., 1999, untermauerten den möglichen immunologischen Effekt, ultraviolette Bestrahlung führt zu einer Modulation der Expression von immunkompetenten Zellen mit Verringerung proinflammatorischer T-Helferzell-Subpopulationen.

Die Bestimmung intrazytoplasmatischer Zytokine zeigte, dass Patienten mit urämischen Pruritus eine vermehrte TH-1-Differenzierung der T-Helferzellen im Vergleich zu Patienten ohne Pruritus aufwiesen (KIMMEL et al., 2002).

Auch durch Akupunktur bzw. Elektroakupunktur konnte sowohl bei gesunden Probanden mit Juckreiz als auch bei Urämikern mit Juckreiz eine Besserung erreicht werden (LUNDEBERG et al., 1987, DUO, 1987).

Nach einer Nierentransplantation mit fortlaufender Immunsuppression sistiert der urämische Pruritus. Auffallend war, dass die ausgeprägte Mikroangiopathie der HD-Patienten nach der Nierentransplantation histologisch nicht mehr nachweisbar war. Nur die schwere aktinische Elastose war bei den Nierentransplantierten noch festzustellen (ALTMAYER et al., 1986). Nicht nur in der Therapie des atopischen Ekzems (GIANNI et SULLI, 2001), sondern auch beim urämischen Pruritus, konnten erfolgreiche Therapieeffekte durch die lokale Applikation von Tacrolimus-Creme erreicht werden (PAULI-MAGNUS et al., 2000). Die Gruppe von KUYPERS et al., 2004) verwendete über 6 Wochen Tacrolimus-Creme lokal in zwei Stärken (0,1 und 0,03 %) bei 21 HD-Patienten. Tendenziell schien die 0,1 % Creme erfolgreicher, nach 6 Wochen ging der Pruritus um 82 % zurück, in der Auswaschphase kam es in 73 % zum Rezidiv. Die Nebenwirkungen waren gering, es konnten keine systemischen Tacrolimusspiegel nachgewiesen werden. Der Calcineurininhibitor Tacrolimus als heute häufig angewendetes Transplantationsimmunsuppressivum unterdrückt die Differenzierung von TH-1-Lymphozyten und nachfolgend die Interleukin-(IL)-2-Produktion (METTANG, 2003).

1.6 Feuchthalte-Komplex-System der Haut und epidermaler L-Argininstoffwechsel

Trockene Haut, u. a. bei Patienten mit atopischem Ekzem, jedoch auch bei der Altershaut, ist, wie seit Jahren bekannt, durch ein Harnstoffdefizit im Stratum corneum der Epidermis charakterisiert. Harnstoff nimmt eine zentrale Rolle im „Feuchthalte-Komplex-System“ der Haut ein. Er ist einer der wichtigsten „natural moisturizing factors“ (MÜLLER et PFLUGSHAUPT, 1979, 1999, PETRES et al., 1989, WOHLRAB, W., 1988, 1990, RAAB, 1993).

Werden diese Faktoren z. B. durch extensives Waschen der Haut aus dem Stratum corneum herausgelöst, verliert diese ihre Wasserbindungsfähigkeit. Sinkt die Feuchtigkeit im Stratum corneum auf Werte unter 8 - 10 %, wird die Haut trocken, rau und rissig. Die Moisturizer sind für die Wasserbindung in der Epidermis verantwortlich. Wenn aber, wie beim atopischen Ekzem, ein Harnstoffdefizit vorliegt, ist die Kausalität der Symptome erklärbar und möglicherweise ein Therapieansatz gegeben. Warum es jedoch zu einem Harnstoffdefizit kommt, ist ungeklärt (DONAUBAUER, 2002). Dialysepatienten haben, nach DONAUBAUER, 2002, jedoch erhöhte

Harnstoffkonzentrationen im Serum und auch im Stratum corneum der Epidermis. Die Harnstoffkonzentration beträgt im Stratum corneum bei chronischen Hämodialysepatienten $37,2 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$. Sie ist damit signifikant höher als bei Hautgesunden, die eine Harnstoffkonzentration von $25,8 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$ haben. Das wirkt sich paradoxerweise nicht günstig auf den Wassergehalt der Epidermis bzw. auf die Feuchtigkeit der Haut der HD-Patienten aus. Außerdem ist unklar, ob die erhöhte epidermale Harnstoffkonzentration Folge einer vermehrten Anflutung aus dem Blut ist oder ob nicht in den Keratinozyten selbst verstärkt Harnstoff gebildet wird.

KATO et al., 2000, gingen in einer Studie mit 50 HD-Patienten der Frage des Schweregrades des Pruritus vor und nach der Dialyse nach. Der Juckreiz wurde anhand einer 100 Punkteskala klinisch bewertet. Es ließ sich keine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Juckreizes und dem Alter und Geschlecht sowie der Dauer der Dialyse, den biochemischen Parametern, der zugrunde liegenden Nierenerkrankung und dem entzogenen Flüssigkeitsvolumen pro Dialyse feststellen. Bei den Dialysepatienten war die Hautfeuchtigkeit signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen, wobei es keine Korrelation zwischen der Ausprägung des Juckreizes und dem Hautfeuchtigkeitsgehalt gab.

Arginin zählt zu den glukoplastischen, nicht essentiellen Aminosäuren und wird vom Menschen endogen synthetisiert. Bei Extremsituationen (Schock, Sepsis, Wachstum) kann wegen eines Stickstoffdefizites die Synthese nicht ausreichend sein, so dass Arginin deshalb zu den „bedingt essentiellen“ Aminosäuren gezählt wird. Arginin liegt physiologisch in der optischen L-Konfiguration vor. L-Arginin ist das Substrat mehrerer enzymatischer Reaktionen. Neben der Protein- und der Keratinsynthese ist Arginin auch das Substrat für die Arginase- und Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese-Reaktion. Das Enzym Arginase setzt L-Arginin zu Harnstoff und L-Ornithin um. L-Ornithin kann wiederum im Harnstoffzyklus zu L-Citrullin metabolisiert werden. Das Enzym NO-Synthase bildet aus L-Arginin NO und L-Citrullin. Beide genannten Enzyme konkurrieren physiologisch um das Substrat L-Arginin. Neben der Arginase Typ 1, der sogenannten hepatischen Form, gibt es eine 2. Isoform, Typ 2 (A 2), die extrahepatische Form. Aus L-Arginin wird intraepidermal Harnstoff durch Keratinozyten neosynthetisiert. Diese exprimieren die L-isomerspezifische Arginase (A 2, Typ 2) in den Mitochondrien. Im Vergleich zu anderen Organen und Kompartimenten enthält die Epidermis den größten prozentualen Anteil an Arginase (WOHLRAB, J., 2002). Der Autor konnte durch eigene Untersuchungen ein Konzentrationsmaximum der Arginase im Stratum basale und im unteren Stratum spinosum nachweisen. Diese Funktionseinheit bildet die germinative Zone des verhornenden Plattenepithels. In Differenzierungsrichtung kommt es zu einer funktionellen und morphologischen Metamorphose der Keratinozyten bis hin zu Korneozyten im Stratum corneum. L-Arginin kommt eine entscheidende Funktion bei der Bildung und Aufrechterhaltung der epidermalen Barrierefunktion zu. L-Arginin ist eine

wichtige Harnstoffquelle und beeinflusst indirekt die Hydratation des Stratum corneum (WOHLRAB, J. et al., 2002).

NO hat eine Schlüsselstellung in der Atherogenese im Sinn eines endogenen antiatherogenen Moleküls. Durch die Entdeckung der methylierten L-Argininderivate symmetrisches (SDMA) und asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) konnte nachgewiesen werden, dass erhöhte ADMA-Konzentrationen NOS kompetitiv hemmen, in dem ADMA anstelle von L-Arginin an NOS bindet, aber nicht zu NO umgesetzt wird. Auch bei Patienten mit chronisch terminaler NI und HD wurden erhöhte ADMA-Konzentrationen nachgewiesen. Die erhöhten ADMA-Konzentrationen und die daraus resultierende endotheliale Dysfunktion erklären das hohe kardiovaskuläre Risiko von Dialysepatienten (KIELSTEIN et FLISER, 2003, SUNDER-PLAßMANN et HÖRL, 2004, FLISER, 2004, BRODDE, 2004).

L-Arginin penetriert in die Haut des Menschen, wobei in der lebenden Epidermis ein ausreichendes Konzentrations-Zeit-Profil erreicht wird.

Nach topischer Anwendung von L-Arginin-haltigen Präparationen konnten vasodilatative Effekte nachgewiesen werden (WOHLRAB, J., 2002, 2004).

2. Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie die Applikation von L-Arginin im „Feuchthalte-Komplex-System“ der Haut in vivo wirkt.

Für unsere Untersuchungen an Hämodialyse-Patienten wurde folgende Konzeption angewendet: Der klinische Hautzustand bei 24 chronischen Hämodialysepatienten und 12 haut- und nierenfunktionsgesunden Kontrollpersonen wurde mittels eines Scores (Score-Index für das atopische Ekzem nach DIEPGEN, 1991) bestimmt. Wir berücksichtigten neben den Hautparametern, Hauttrockenheit, Juckreiz, Erythem, Schuppung, auch die Messungen der Hautfeuchtigkeit mit der Corneometrie sowie des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) mit der Tewametrie. Wir untersuchten den Einfluss der topischen Wirkung einer Präparation von 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe in einer unspezifischen Salbengrundlage (Wirkstoff) im Vergleich zu einer L-argininhydrochloridfreien Präparation mit gleicher unspezifischer Salbengrundlage (Placebo) in einer offenen Studie an den genannten 2 Gruppen. Es erfolgte täglich eine zweimalige Applikation an definierten Hautarealen über 4 Wochen. Die genannten Untersuchungen wurden in 4 Visiten (Woche 0 - ohne Therapie, nach 2, 4 und 6 Wochen) bestimmt. Nach Woche 4 wurde keine Applikation beider Präparationen vorgenommen.

Die Frage war zu klären, wie die 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe den dermatologischen Hautbefund (Score, Corneometrie, TEWL) der Hämodialyse-Patienten und der haut- und nierenfunktionsgesunden Kontrollpersonen beeinflusst.

3. Patientengut und Untersuchungsmethoden

Die Untersuchungen erstreckten sich auf einen Zeitraum von Dezember 2002 bis März 2003. Einbezogen wurden 24 chronischen Hämodialysepatienten und 12 haut- und nierenfunktionsgesunde Kontrollpersonen. Die 24 Dialysepatienten stammten aus dem PHV-Dialysezentrum Altenburg (Leitung: Frau Dres. Weber/Graupner). Die Kontrollpatienten stammten aus der Hautarztpraxis Ulrike Durrant-Finn, Schmöln. Bei beiden Gruppen erfolgten die Untersuchungen in 4 Visiten über einen Zeitraum von 6 Wochen. Beide Gruppen wurden über einen Zeitraum von 4 Wochen mit einer 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe und der wirkstofffreien Salbe behandelt.

Dabei wurde die wirkstoffhaltige Salbe (W) am linken Unterarm volar in einem Areal von 15 x 15 cm zweimal täglich aufgetragen. Die wirkstofffreie Salbe (Pla) wurde am rechten Unterarm volar in einem Areal von 15 x 15 cm zweimal täglich aufgetragen. Beide Gruppen erhielten die codierten Prüfpräparate (ohne Erkennbarkeit des Wirkstoffes). Zwischen Woche 4 und 6 erfolgte keine Salbentherapie.

Tabelle 1

Anzahl und Geschlechtsverteilung der Hämodialysepatienten (n=24) und Kontrollpersonen (n=12)

	Hämodialysepatienten	Kontrollpersonen	Summe
Männlich	13	6	19
Weiblich	11	6	17
Insgesamt	24	12	36

Tabelle 2

Alter der Hämodialysepatienten (n=24) und Kontrollpersonen (n=12)

	Hämodialysepatienten	Kontrollpersonen
Männlich (n=13)	52 - 82 Jahre	37 - 84 Jahre
Weiblich (n=11)	29 - 74 Jahre	35 - 70 Jahre
Mittelwert	60,04 ± 12,2	56,17 ± 17,6

Tabelle 3

Hämodialysedauer zum Zeitpunkt der Untersuchung in Jahren (n=24)

	<= 5 Jahre	6 - 10 Jahre	11 - 17 Jahre	Gesamt
Männlich	6	6	1	13
Weiblich	8	3		11
Gesamt	14	9	1	24

Tabelle 4

Hämodialysezeiten pro Woche (n=24)

3x/Woche	4 Stunden	4,30 Stunden	5 Stunden	5,30 Stunden	Gesamt
Männer	3	4	5	1	13
Frauen	5	4	2		11
Gesamt	8	8	7	1	24

Nephrologische Grunderkrankungen

Chronische Glomerulonephritis	n=4
Chronische Pyelonephritis	n=4
Zystennieren	n=4
Chronisch interstitielle Nephritis	n=3
Nephrosklerose	n=2
Schrumpfnieren (ungeklärter Genese) beidseits	n=2
Schrumpfniere (ungeklärter Genese) bei Einnierigkeit	n=1

Dialysatoren

Die Hämodialysepatienten wurden mit High-flux-Dialysatoren (n=23) und Low-flux-Dialysatoren (n=1) dialysiert:

8	Arylane M 4	18,2 (UF-Faktor: ml/hxmmHg)	Fa. Hospal
6	Polyflux L 17	13 „	Fa. Gambro
3	Tricea 150 G	28,9 „	Fa. Baxter
3	Tricea 190 G	37 „	Fa. Baxter
3	Allwall GFS Plus 20	11,4 „	Fa. Gambro
1	Allwall GFS Plus 16	9,4 „	Fa. Gambro

Heparindosierungen der Hämodialysepatienten

Die Patienten erhielten während der Hämodialysedauer folgende Heparindosierungen:
n=21: Liquemin N (Wirkstoff: Heparin-Natrium) initial und als kontinuierliche Gabe; die Initialdosis lag zwischen 2000 - 5000 I.E., die kontinuierliche Dosis pro Stunde zwischen 400 und 1500 I.E..

n=1: Liquemin N nur initial (Dosis 2500 I.E.).

n=2: Fragmin (Wirkstoff: Dalteparin-Natrium) mit Initialdosis von 3000 und 5000 I.E..

Laborparameter der Hämodialysepatienten

Folgende Laborparameter wurden untersucht: Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Natrium, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, intaktes PTH anorganisches Phosphat. Die Laborwerte zu Beginn, d. h. in Woche 0 und am Ende der Untersuchung, d. h. nach Woche 6, werden jeweils geschlechtsgetrennt dargestellt.

Tabelle 5

Intaktes Parathormon (iPTH) der Hämodialysepatienten (n=24)

Weiblich n=11		Männlich n=13	
Normbereich jeweils 32 (17 - 72) pg/ml			
Patient 1	175	Patient 12	11,6
Patient 2	201	Patient 13	167
Patient 3	286	Patient 14	28,1
Patient 4	14,2	Patient 15	359
Patient 5	12,1	Patient 16	58,5
Patient 6	21	Patient 17	75,3
Patient 7	125	Patient 18	5

Patient 8	33,1	Patient 19	858
Patient 9	518	Patient 20	221
Patient 10	870	Patient 21	399
Patient 11	54,5	Patient 22	124
		Patient 23	318
		Patient 24	562

Tabelle 6

Laborwerte mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichung (SD) der Hämodialysepatienten (n=24)

		Woche 0	Woche 6	Normbereich
Hämoglobin	weiblich	MW 6,90 SD 0,80	MW 6,86 SD 0,71	7,4 - 10,5 mmol/l
	männlich	MW 7,20 SD 0,94	MW 7,40 SD 0,57	8,6 - 12,0 mmol/l
Hämatokrit	weiblich	MW 0,34 SD 0,04	MW 0,33 SD 0,03	0,37 - 0,47
	männlich	MW 0,35 SD 0,04	MW 0,35 SD 0,02	0,40 - 0,54
Leukozyten	weiblich	MW 6,86 SD 2,70	MW 6,20 SD 1,61	4,0 - 11,0 Gpt/l
	männlich	MW 6,90 SD 1,79	MW 7,26 SD 2,09	4,0 - 11,0 Gpt/l
Thrombozyten	weiblich	MW 210,76 SD 61,35	MW 226,63 SD 76,77	150 - 440 Gpt/l
	männlich	MW 202,76 SD 75,30	MW 195,07 SD 75,35	150 - 440 Gpt/l
Natrium im Serum	weiblich	MW 137,81 SD 3,60	MW 138,50 SD 4,71	135 - 148 Gpt/l
	männlich	MW 139,76 SD 3,13	MW 140,84 SD 4,09	135 - 148 Gpt/l
Phosphat im Serum	weiblich	MW 1,69 SD 0,51	MW 1,66 SD 0,33	2,50 - 4,80 mg/dl
	männlich	MW 1,75 SD 0,47	MW 1,99 SD 0,34	2,50 - 4,80 mg/dl
Kreatinin im Serum	weiblich	MW 865,90 SD 171,01	MW 838,00 SD 155,98	44 - 88 µmol/l
	männlich	MW 913,30 SD 190,88	MW 917,00 SD 186,82	53 - 106 µmol/l
Harnstoff	weiblich	MW 22,63 SD 5,99	MW 24,29 SD 5,27	3,3 - 6,7 mmol/l
	männlich	MW 22,31 SD 5,39	MW 24,43 SD 3,90	3,3 - 6,7 mmol/l

Harnsäure	weiblich	MW 413,00 SD 55,32	MW 411,81 SD 90,62	< 340 µmol/l
	männlich	MW 427,39 SD 34,69	MW 431,84 SD 45,86	< 420 µmol/l

Tabelle 7

Laborwerte mit Mittelwerten (MW) und Standardabweichung (SD) der Kontrollpatienten (n=12)

		Woche 0	Woche 6	Normbereich
Hämoglobin	weiblich	MW 8,64 SD 0,39	MW 8,50 SD 0,33	7,4 - 10,5 mmol/l
	männlich	MW 9,18 SD 0,80	MW 9,01 SD 0,65	8,6 - 12,0 mmol/l
Hämatokrit	weiblich	MW 0,41 SD 0,02	MW 0,41 SD 0,02	0,37 - 0,47
	männlich	MW 0,43 SD 0,03	MW 0,42 SD 0,03	0,40 - 0,54
Leukozyten	weiblich	MW 7,01 SD 2,16	MW 6,40 SD 1,58	4,0 - 11,0 Gpt/l
	männlich	MW 6,60 SD 1,37	MW 6,90 SD 2,24	4,0 - 11,0 Gpt/l
Thrombozyten	weiblich	MW 273,20 SD 30,36	MW 270,40 SD 30,11	150 - 440 Gpt/l
	männlich	MW 211,10 SD 33,57	MW 215,00 SD 48,65	150 - 440 Gpt/l
Natrium im Serum	weiblich	MW 140,40 SD 2,22	MW 141,30 SD 2,28	135 - 148 Gpt/l
	männlich	MW 141,80 SD 2,31	MW 141,50 SD 3,01	135 - 148 Gpt/l
Phosphat im Serum	weiblich	MW 2,99 SD 0,38	MW 3,17 SD 0,49	2,50 - 4,80 mg/dl
	männlich	MW 3,01 SD 0,41	MW 3,26 SD 0,29	2,50 - 4,80 mg/dl
Kreatinin im Serum	weiblich	MW 70,85 SD 8,39	MW 67,71 SD 11,87	44 - 88 µmol/l
	männlich	MW 90,33 SD 9,41	MW 86,83 SD 12,57	53 - 106 µmol/l
Harnstoff	weiblich	MW 4,51 SD 1,21	MW 4,71 SD 0,98	3,3 - 6,7 mmol/l
	männlich	MW 5,43 SD 1,51	MW 5,48 SD 1,37	3,3 - 6,7 mmol/l
Harnsäure	weiblich	MW 283,14 SD 77,71	MW 307,00 SD 86,15	< 340 µmol/l
	männlich	MW 363,50 SD 76,09	MW 319,50 SD 46,73	< 420 µmol/l

Dermatologischer Befund

Beide Untersuchungsgruppen wurden in Anlehnung an den Atopiescore nach DIEPGEN, 1991, dermatologisch beurteilt: Hauttrockenheit, Pruritus, Erythem und Schuppung.

Bei den HD-Patienten bestanden dermatologisch nur urämisch bedingte Hautveränderungen. Bei den *Kontrollpersonen* war der dermatologische Befund völlig unauffällig.

Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten und Kontrollpersonen

Einschlusskriterien n=36

- mindestens 18 Jahre alt
- vorliegende Einverständniserklärung
- Diagnosen:
 - terminale Niereninsuffizienz - dialysepflichtig
 - gesunde Patienten als Vergleichsgruppe

Ausschlusskriterien n=36

- Diabetes mellitus
- akute entzündliche Dermatosen
- bekannte Allergien gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe des Präparates
- systemische Medikation oder lokale Therapie von Dermatosen
- Schwangerschaft und Stillzeit

3.1 Wirkstoff- und Placebopräparation

Wirkstoffhaltige Salbe: 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe mit

Salbengrundlage:

Cetylstearylalkohol 0,25 Teile

Wollwachsalkohol 3,00 Teile

weiße Vaseline 46,75 Teile

gereinigtes Wasser 50,00 Teile

Wirkstofffreie Salbe: kein Wirkstoff mit Salbengrundlage s. o.

3.2 Studienablauf

Im Rahmen der sechswöchigen Studie (vier Wochen mit Therapie, ab 4. Woche keine Therapie) wurden 4 Visiten vorgenommen. Der Zeitpunkt 0 stellte den Beginn der Untersuchungen (vor Therapie) dar, der Zeitpunkt 2 folgte nach zwei, der Zeitpunkt 4 nach vier, der Zeitpunkt 6 nach sechs Wochen.

Zunächst erfolgte die Dokumentation des dermatologischen Befundes (Hauttrockenheit, Juckreiz, Erythem, Schuppung) der betroffenen Hautareale. Es wurden vier Ausprägungsstufen unterschieden:

0 = keine, 1 = gering, 2 = mäßig, 3 = stark.

Nach Erhebung der Anamnese und Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Aufklärung der Patienten über Art und Umfang der Studie. Dies wurde durch eine schriftliche Einwilligung der Studienteilnehmer belegt. Die durchgeführten dermatologischen Untersuchungen erfassten den klinischen Hautstatus. Zusätzlich erfolgte die klinische Dokumentation in Anlehnung an den Atopiescore nach DIEPGEN, 1991, über Hauttrockenheit, Juckreiz, Erythem und Schuppung der betroffenen Hautareale. Anschließend erhielten die Patienten die Präparate ohne Erkennbarkeit des Wirkstoffes, also „blind“. Die Studienteilnehmer erhielten die Anweisung, zweimal täglich auf die definierten Hautareale die Salbe zu applizieren. Als Hautareale wurden der rechte und linke Unterarm volar definiert.

Die Messungen der Corneo- und Tewametrie erfolgten während einer Hämodialysebehandlung.

Tabelle 8

Dokumentation des dermatologischen Befundes und klinische Befunderhebung, zeitlicher Verlauf der Studie

	Woche 0	Woche 2	Woche 4	Woche 6
Hauttrockenheit	+	+	+	+
Erythem	+	+	+	+
Schuppung	+	+	+	+
Juckreiz	+	+	+	+
Corneometrie	+	+	+	+
TEWL	+	+	+	+

3.3 Corneometrie

Die Hautfeuchtigkeitsmessung erfolgte mit dem Corneometer CM 820 der Firma Schwarzhaupt Medizintechnik GmbH (Köln).

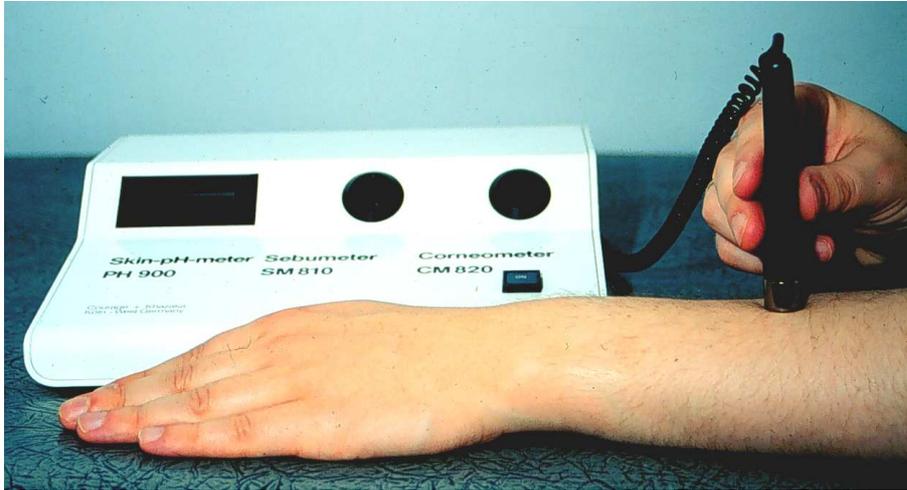


Abb. 1: Corneometer CM 820 für Messung von Wasser (TRONNIER, 1952)

Messprinzip

Die elektronischen Kapazitätsmessungen nach dem Kondensationsverfahren mit dem Corneometer basieren auf der relativ hohen Dielektrizitätszahl von Wasser (TRONNIER et WAGENER, 1952). Der Messkopf ist als Streufeldkondensator ausgebildet. Die Hornschicht bildet den Hauptanteil des gemessenen Dielektrikums. Zwischen den Kondensatorplatten und der Haut befindet sich eine Kunststofffolie als Trennschicht. Abhängig vom Wassergehalt werden die dielektrischen Eigenschaften der Hornschicht verändert.

Durchführung der Corneometrie

Zur Messung der Feuchtigkeit des Stratum corneum wurde ein flacher Messkondensator benutzt, der die Stirnfläche des Messkopfes darstellt. Nach Auflegen des Messkopfes auf die Haut gelangt die Hornschicht in den Streubereich des Kondensatorfeldes und ihr unterschiedlicher Wassergehalt macht sich durch Kapazitätsänderungen bemerkbar. Das Gerät arbeitet vollautomatisch und der Kontakt zwischen Messobjekt und Messfühler wurde so gestaltet, dass Messfehlern, die auf unsachgemäße Anwendung zurückzuführen sind, weitgehend vorgebeugt wurde. Die einheitliche Messphase läuft einheitlich 0,8 s nach Aufsetzen des Messkopfes an. Da die Messphase sehr kurz ist (3 ms), ergibt sich nur ein geringer Einfluss von Hautdeformation oder Verdampfungsstau auf das Messergebnis. Die Reproduzierbarkeit ist gut (RAJKA, 1974 et 1979,

MOSLER, 1983).

Bei jeder Untersuchung wurde der Mittelwert aus 10 Einzelmessungen, die an benachbarten Messstellen im Untersuchungsareal vorgenommen wurden, gebildet. Die Messungen selbst erfolgten im PHV Dialysezentrum Altenburg und in der Hautarztpraxis. Vor Beginn der Messungen wurden die Probanden auf einer Untersuchungsliege über ca. 10 Minuten akklimatisiert. Die Messwerte werden nicht mit einer Maßeinheit ausgegeben, sondern als Anzeigeeinheit (AE). Eine Anzeigeneinheit beträgt, bei einer Nominaleindringtiefe des Messfeldes von 20 μm , etwa 1,2 bis 1,3 mg Wasser/cm^2 . Dabei entsprachen 0,07 mg Wasser einer Anzeigeeinheit des CM 820.

3.4 Tewametrie

Der TEWL wurde mit dem Tewameter TM 210 Courage-Khazaka electronic GmbH (Köln) gemessen.

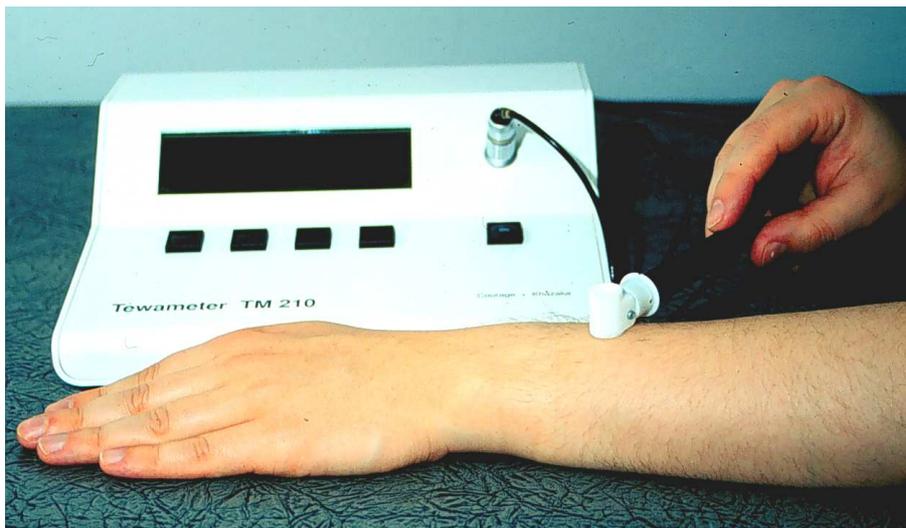


Abb. 2: Tewameter TM 210

Der TEWL wird in der Regel mit dem von NILSON, 1977, erstmals beschriebenen Evaporimeter bestimmt. In einem Teflonrohr sind zwei Temperatur- und Feuchtigkeitssensoren in geringem Abstand übereinander befestigt. Das Rohr ist nach oben offen. Somit wird das Mikroklima unmittelbar über der Haut durch die Messung nur minimal beeinflusst. Die Sensoren ermitteln den Dampfdruckgradienten in der Diffusionszone über der Haut. Dieser ist dem transepidermalen Wasserverslust in Annäherung proportional. Dies entspricht dem TEWL der Haut in $\text{g/m}^2 \times \text{h}$.

Messprinzip

Das Tewameter TM 210 ist ein Gerät zur Messung der Wasserverdunstung einer Oberfläche. Physikalische Grundlage hierfür ist das 1855 von Adolf FICK entdeckte Diffusionsgesetz:

$$\frac{dm}{dt} = D \cdot A \cdot \frac{ds}{dl}$$

Dabei gibt der Diffusionsstrom dm/dt an, wie viel Masse je Zeiteinheit transportiert wird. Der Diffusionsstrom ist dem Inhalt A der Grenzfläche und der Dichteänderung je Weglängeneinheit ds/dl proportional. D ist der Diffusionskoeffizient vom Wasserdampf in Luft.

Dieses Gesetz hat nur innerhalb einer homogenen Diffusionszone Gültigkeit. Diese wird annäherungsweise durch einen an beiden Seiten offenen Hohlzylinder geschaffen. Das von der Hautoberfläche verdunstete Wasser tritt durch den Zylinder aus. Der dabei auftretende Dichtegradient wird durch zwei im Zylinder befindliche Sensorenpaare (Temperatur und relative Feuchte) indirekt gemessen und mit einem Mikroprozessor ausgewertet.

Die Messung der Wasserverdunstung mit Hilfe des Gradientenverfahrens ist eine äußerst empfindliche Messmethode. Der Aufbau der Messsonde bedingt jedoch eine starke Anfälligkeit gegenüber Umwelteinflüssen (Wind, Temperaturstrahlung). Deshalb war es wichtig, auf eine genaue Einhaltung der Messbedingungen zu achten. So wurde immer unter den gleichen Raumbedingungen, d. h. bei konstanter Temperatur und relativer Luftfeuchtigkeit gearbeitet. Idealwerte laut Hersteller sind ca. 20 °C Raumtemperatur und eine relative Luftfeuchtigkeit von ca. 40 - 60 %. Außerdem sollten die Einstrahlung von direktem Sonnenlicht oder starker Lampen sowie jegliche Luftbewegungen, die zu Schwankungen der Messwerte führen könnten, vermieden werden (Courage-Khazaka electronic GmbH, 1985).

4. Mathematisch-statistische Auswertung

Die mathematisch-statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in der Abteilung für Medizinische Informatik im Klinikum Chemnitz gGmbH durch Herrn Dipl.-Math. J. Thomser.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm „Fragebogenauswertung und statistische Standardprüfverfahren“ durchgeführt. Für alle Signifikanzaussagen wurde eine maximale Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zugelassen. „Signifikante Unterschiede“ zwischen zu vergleichenden Stichproben hinsichtlich der betrachteten Zielstellung sind echte (interpretierbare) Unterschiede, die nicht mehr zufälliger Natur sind.

Wenn sich Abhängigkeiten nicht feststellen bzw. nachweisen lassen, erhält man als Testergebnis „nicht signifikant“. Allerdings ist dies noch kein hinreichender Beleg dafür, dass es tatsächlich keine Unterschiede zwischen den betreffenden Gruppen gibt.

5 Ergebnisse

5.1 Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf das Hautsymptom Trockenheit bei HD-Patienten und Kontrollpersonen

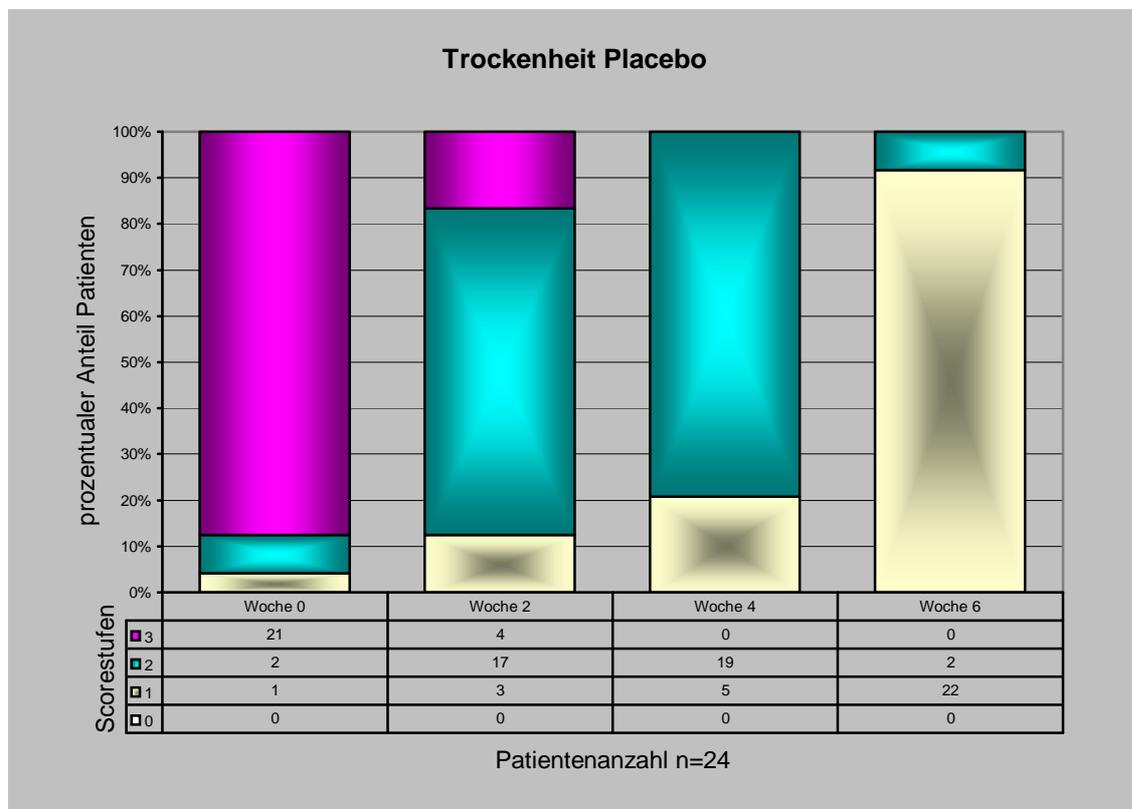


Abb. 3: Das Hautsymptom Trockenheit konnte über den angegebenen Zeitraum, besonders von Woche 4 bis 6, mit der wirkstofffreien Salbe signifikant bei den Hämodialysepatienten beeinflusst werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 19,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 17,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

Woche 0 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 23,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

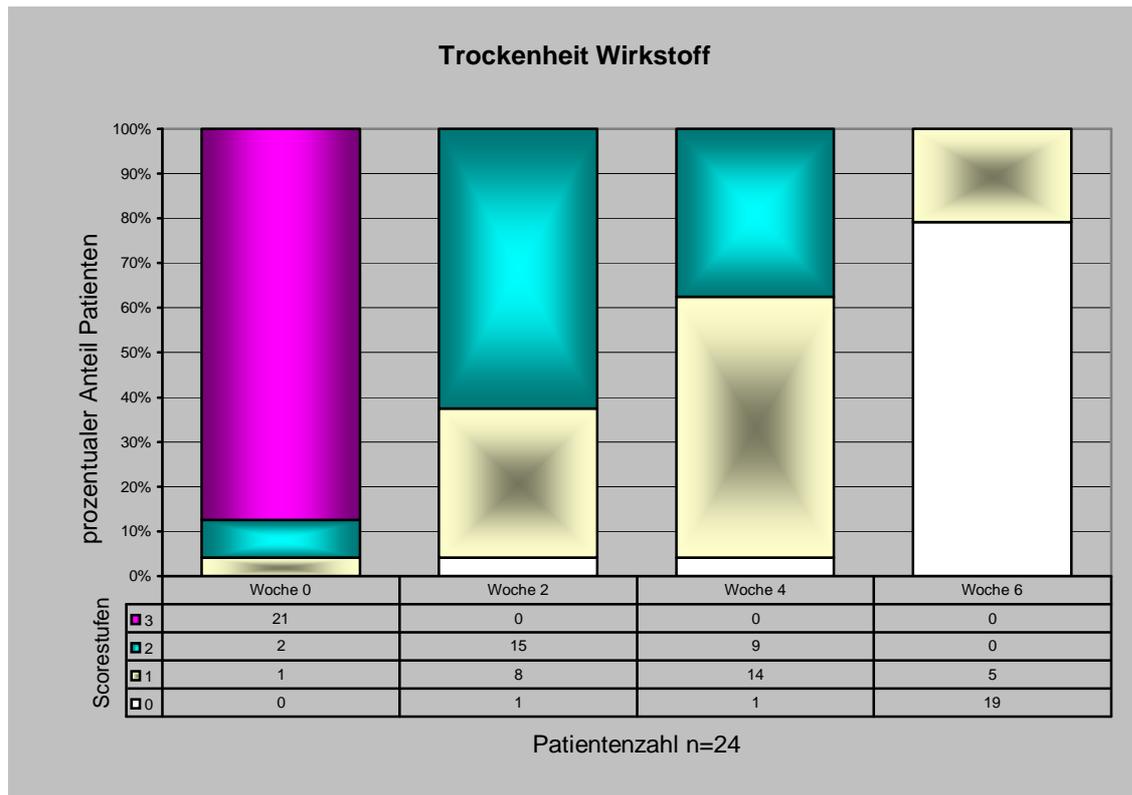


Abb. 4: Das Hautsymptom Trockenheit konnte über den angegebenen Zeitraum mittels wirkstoffhaltiger Salbe im Vergleich zum Placebo trotz gleicher Signifikanzverteilung über den Zeitraum Woche 0 bis 6 deutlich wirksamer beeinflusst werden; nach 2 Wochen war bei den Hämodialysepatienten keine starke Trockenheit mehr vorhanden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 24,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 22,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

Woche 0 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 24,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

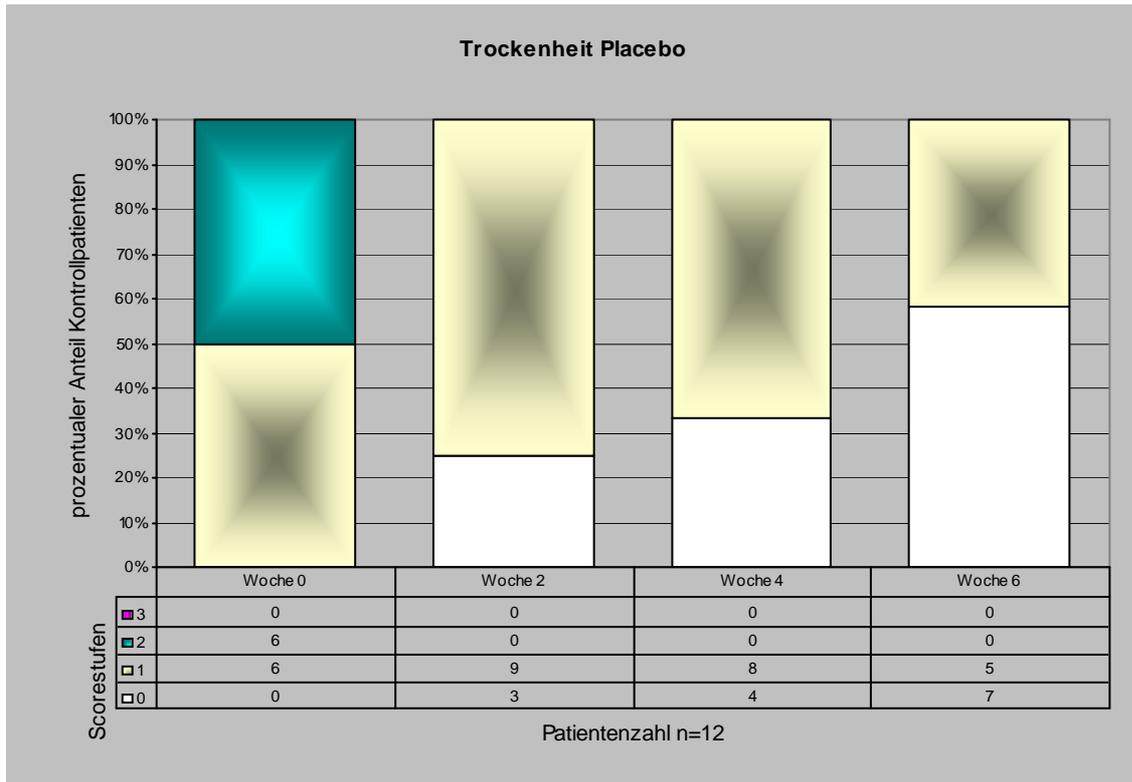


Abb. 5: Das Hautsymptom Trockenheit konnte mit der wirkstofffreien Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den hautgesunden Kontrollpersonen nicht signifikant verbessert werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

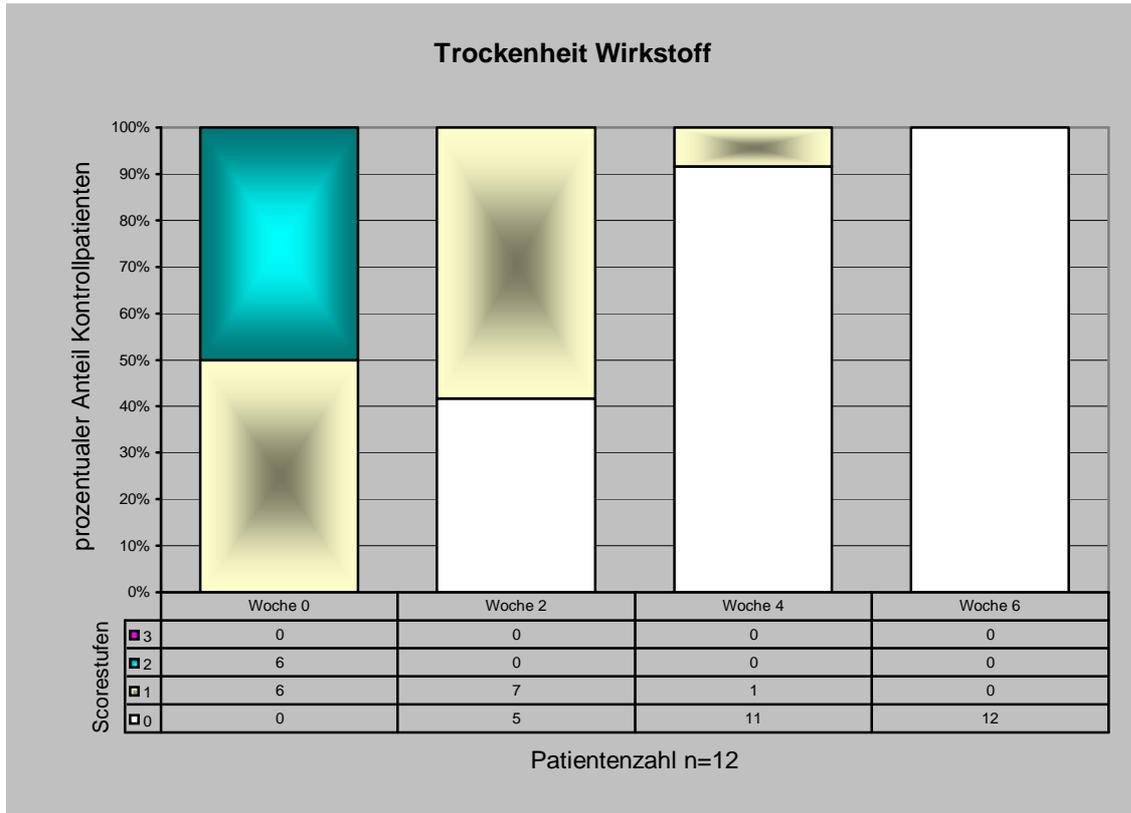


Abb. 6: Das Hautsymptom Trockenheit konnte mit der wirkstoffhaltigen Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den hautgesunden Kontrollpersonen nicht signifikant verbessert werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

5.2 Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf das Hautsymptom Juckreiz bei HD-Patienten und Kontrollpersonen

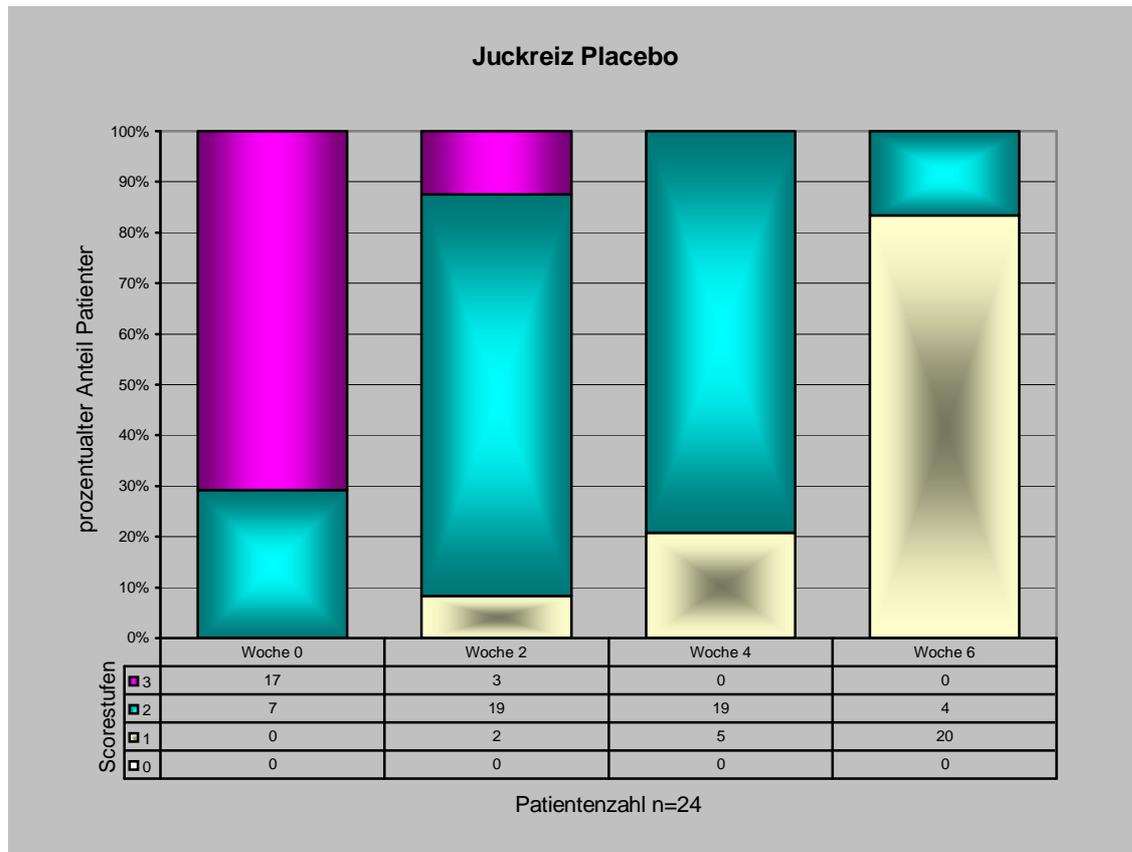


Abb. 7: Das Hautsymptom Juckreiz konnte mit der wirkstofffreien Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den Hämodialysepatienten signifikant, besonders zwischen Woche 4 bis 6, verbessert werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: signifikant bei $\alpha = 5\%$ (Prüfgröße = 16,0; χ^2 -Tafelwert [5 %,6] = 12,6)

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: signifikant bei $\alpha = 5\%$ (Prüfgröße = 15,0; χ^2 -Tafelwert [5 %,6] = 12,6)

Woche 0 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 23,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

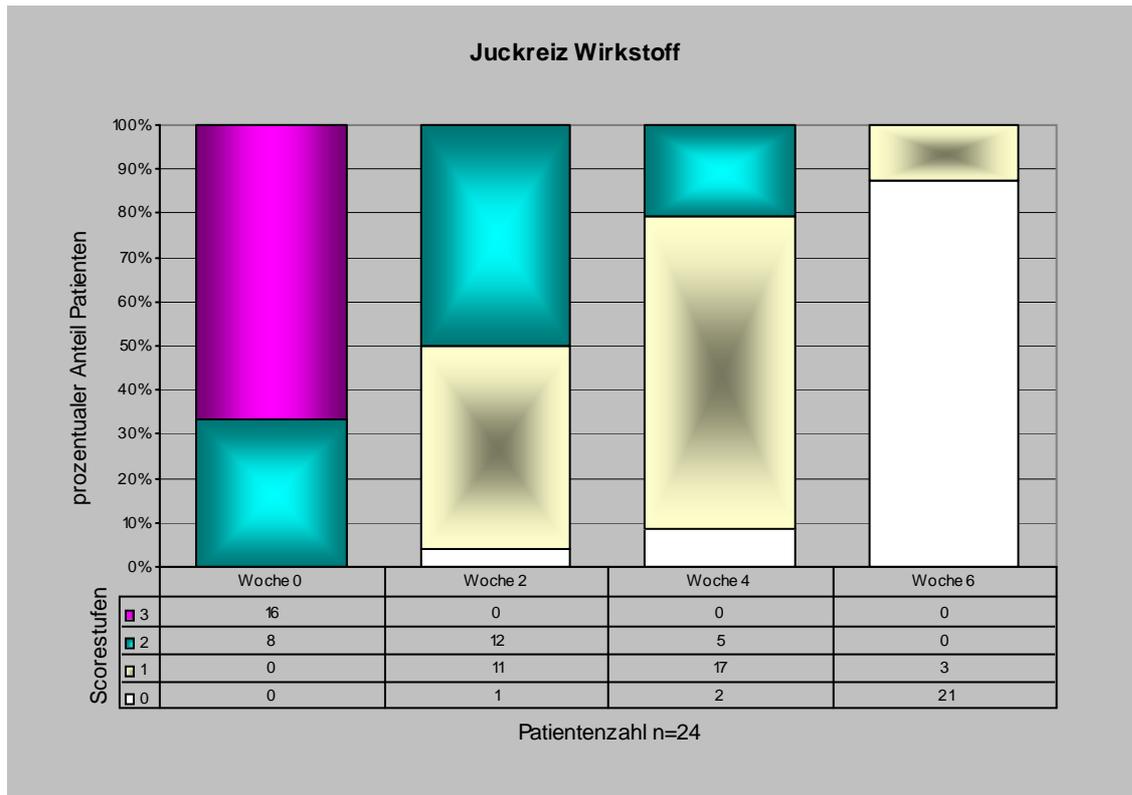


Abb. 8: Das Hautsymptom Juckreiz konnte mit der wirkstoffhaltigen Salbe über den angegebenen Zeitraum mit einer deutlichen Signifikanz bei den Hämodialysepatienten verbessert werden; zum Zeitpunkt Woche 6 bestand bei 87 % der Dialysepatienten kein Juckreiz mehr.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 24,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 21,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

Woche 0 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 24,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

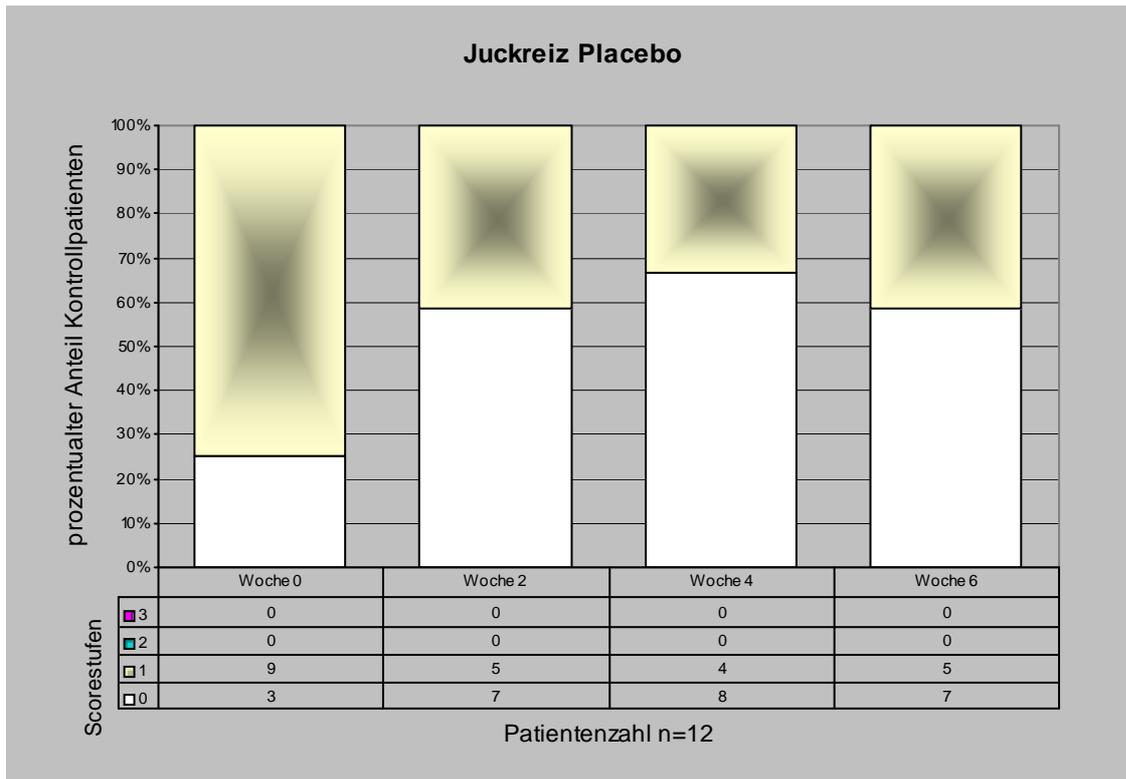


Abb. 9: Das Hautsymptom Juckreiz konnte mit der wirkstofffreien Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den hautgesunden Kontrollpersonen nicht signifikant beeinflusst werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

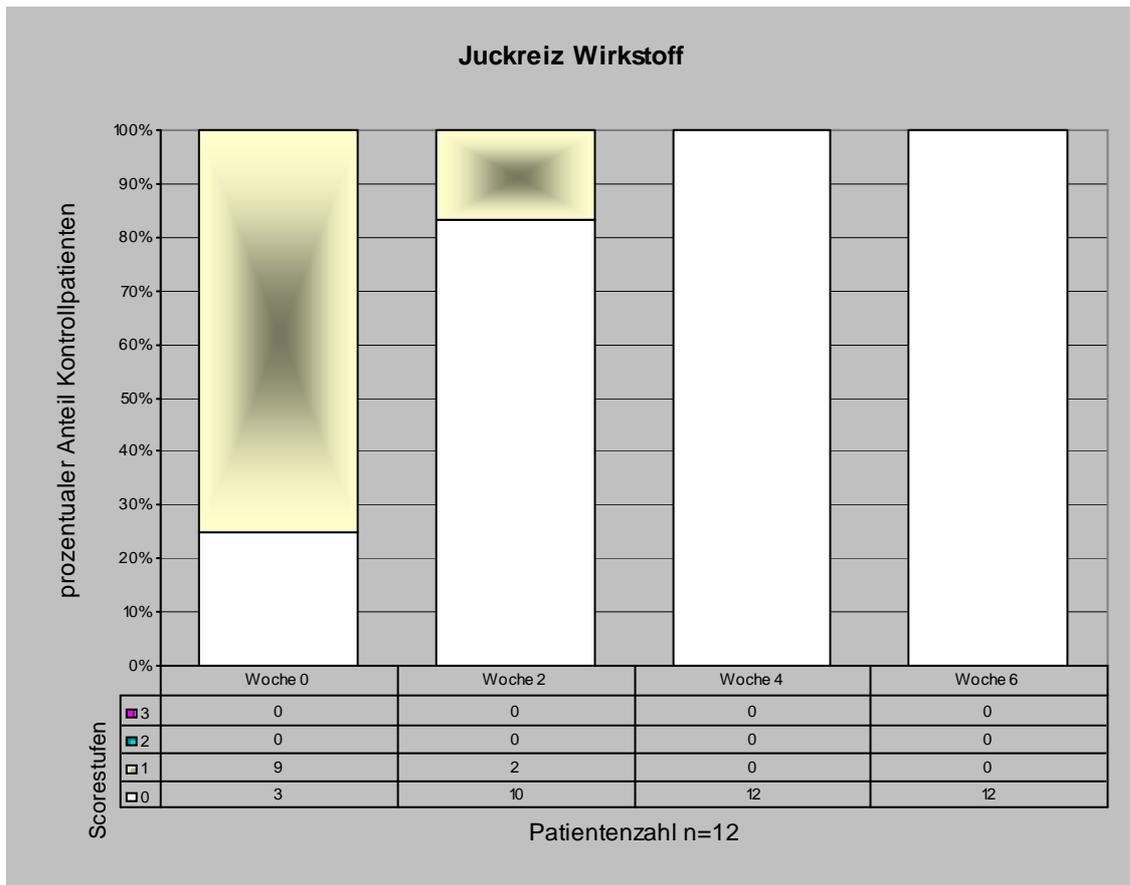


Abb. 10: Das Hautsymptom Juckreiz konnte mit der wirkstoffhaltigen Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den hautgesunden Kontrollpersonen nicht signifikant verbessert werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

5.3 Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf das Hautsymptom Erythem bei HD-Patienten und Kontrollpersonen

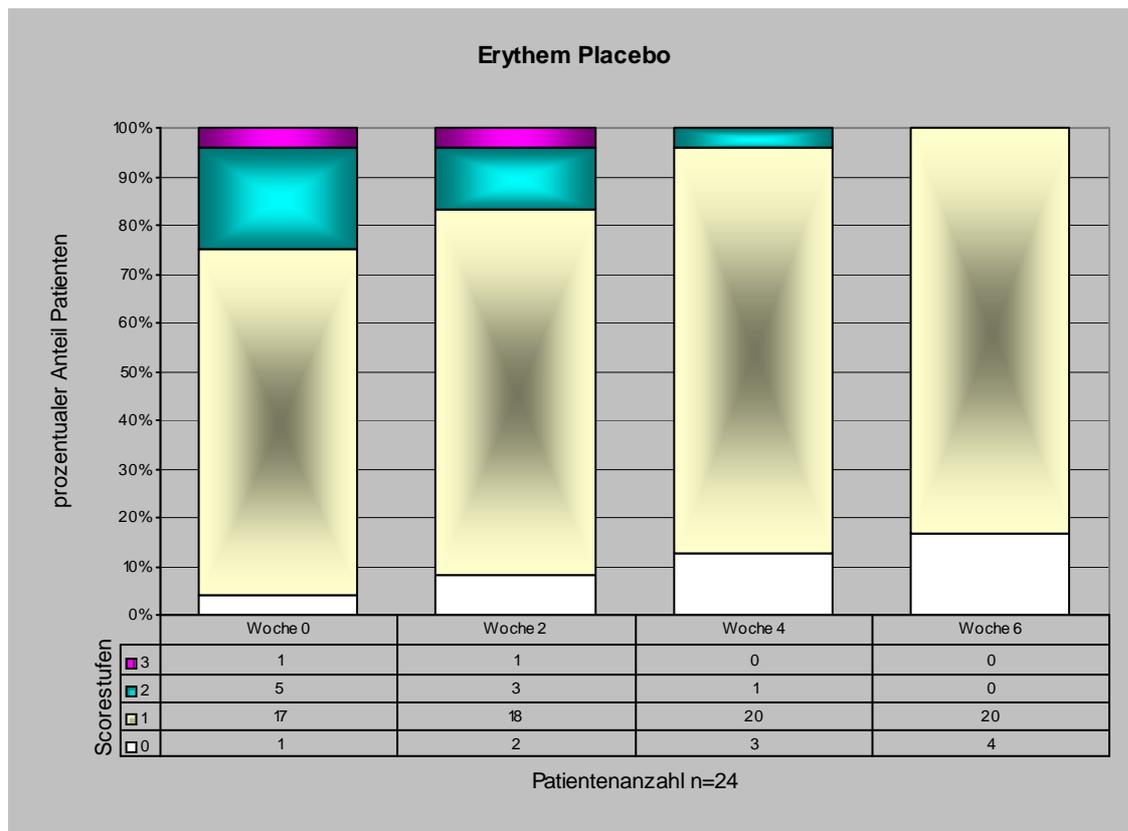


Abb. 11: Das Hautsymptom Erythem konnte mit der wirkstofffreien Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den Hämodialysepatienten nicht signifikant beeinflusst werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

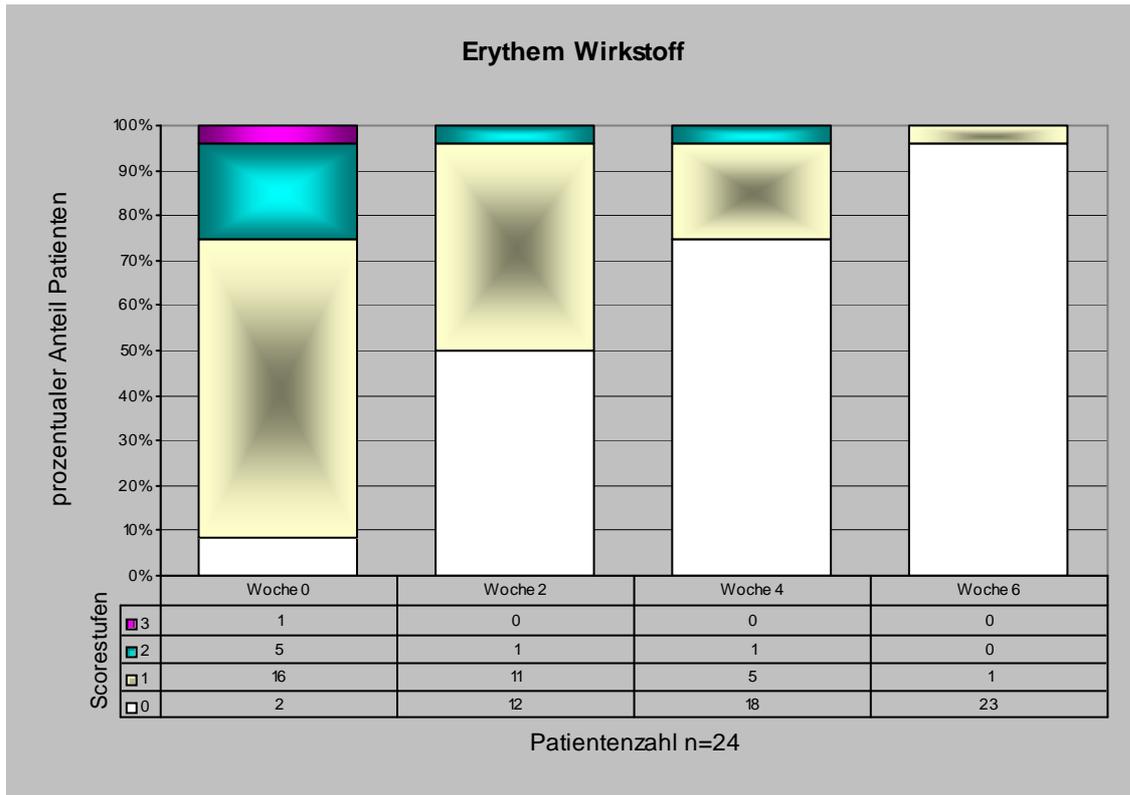


Abb. 12: Das Hautsymptom Erythem konnte mit der wirkstoffhaltigen Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den Hämodialysepatienten, besonders von Woche 0 bis 2 und von Woche 0 bis 6, signifikant beeinflusst werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: signifikant bei $\alpha = 5\%$ (Prüfgröße = 15,0; χ^2 -Tafelwert [5 %,6] = 12,6)

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 22,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

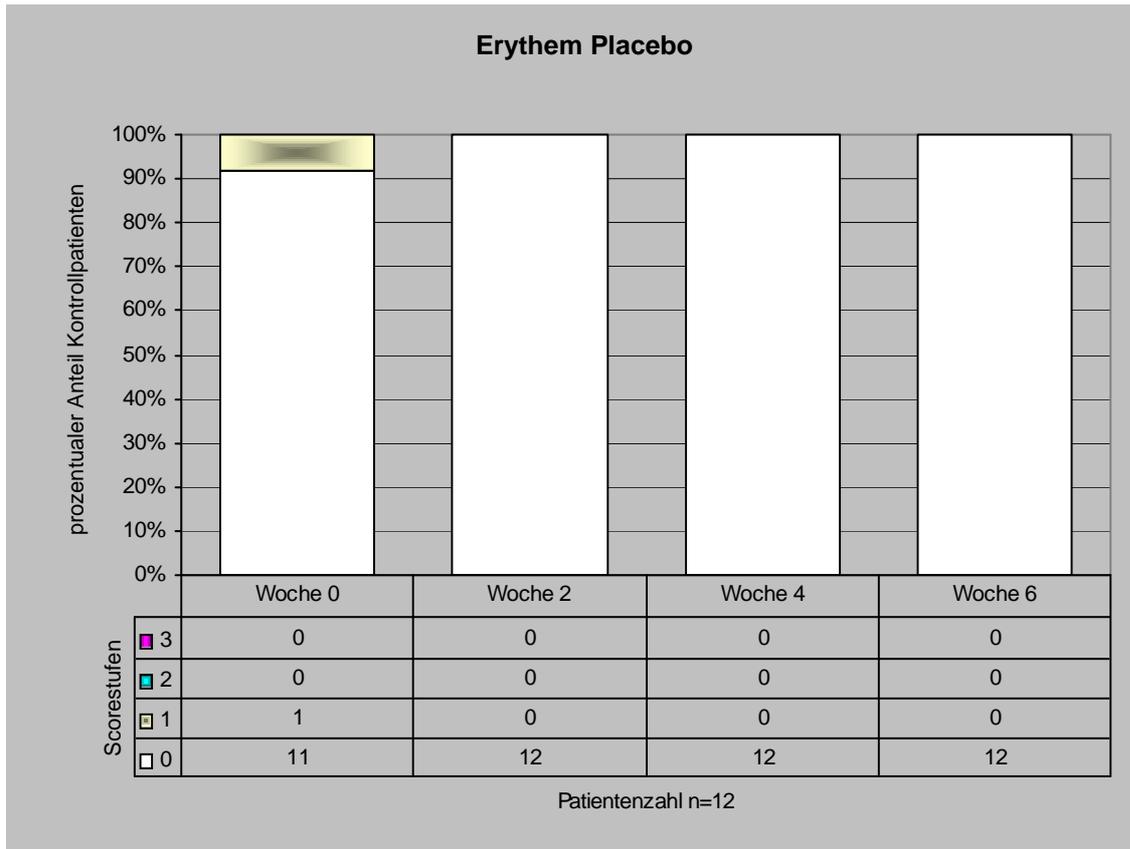


Abb. 13: Das Hautsymptom Erythem konnte mit der wirkstofffreien Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den hautgesunden Kontrollpersonen nicht signifikant beeinflusst werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

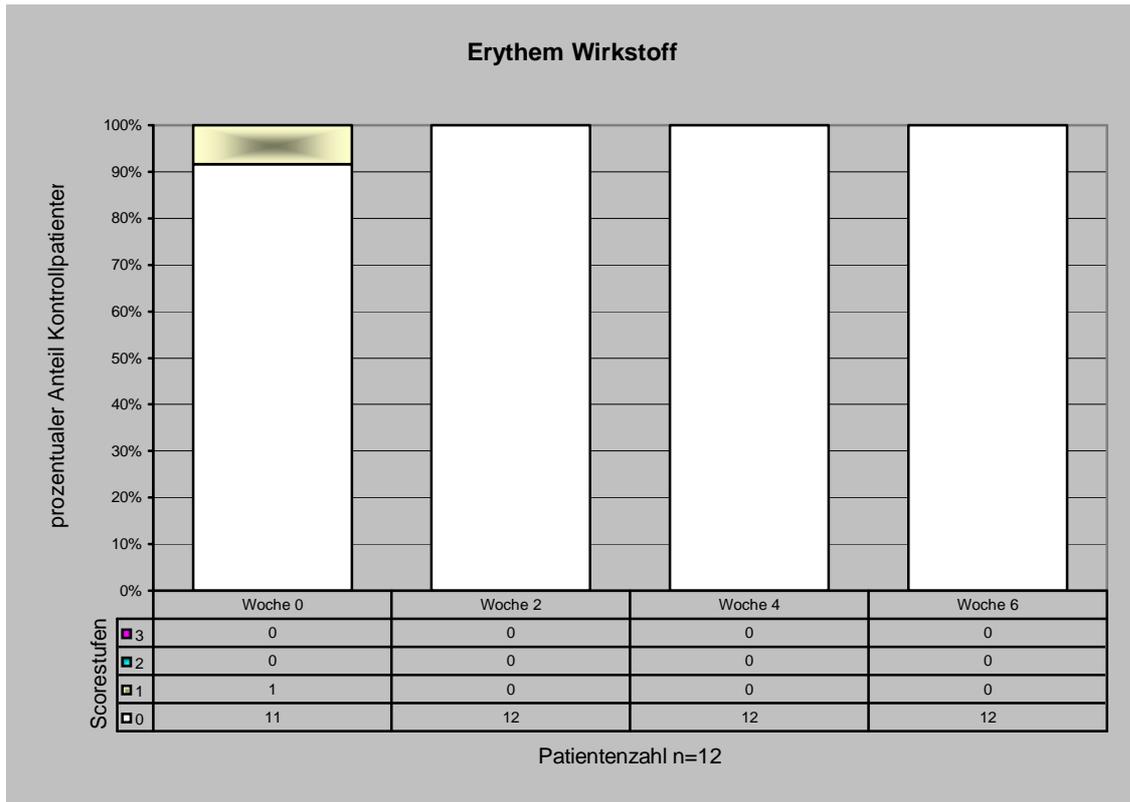


Abb. 14: Das Hautsymptom Erythem konnte mit der wirkstoffhaltigen Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den hautgesunden Kontrollpersonen nicht signifikant beeinflusst werden.

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

5.4 Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf das Hautsymptom Schuppung bei HD-Patienten und Kontrollpersonen

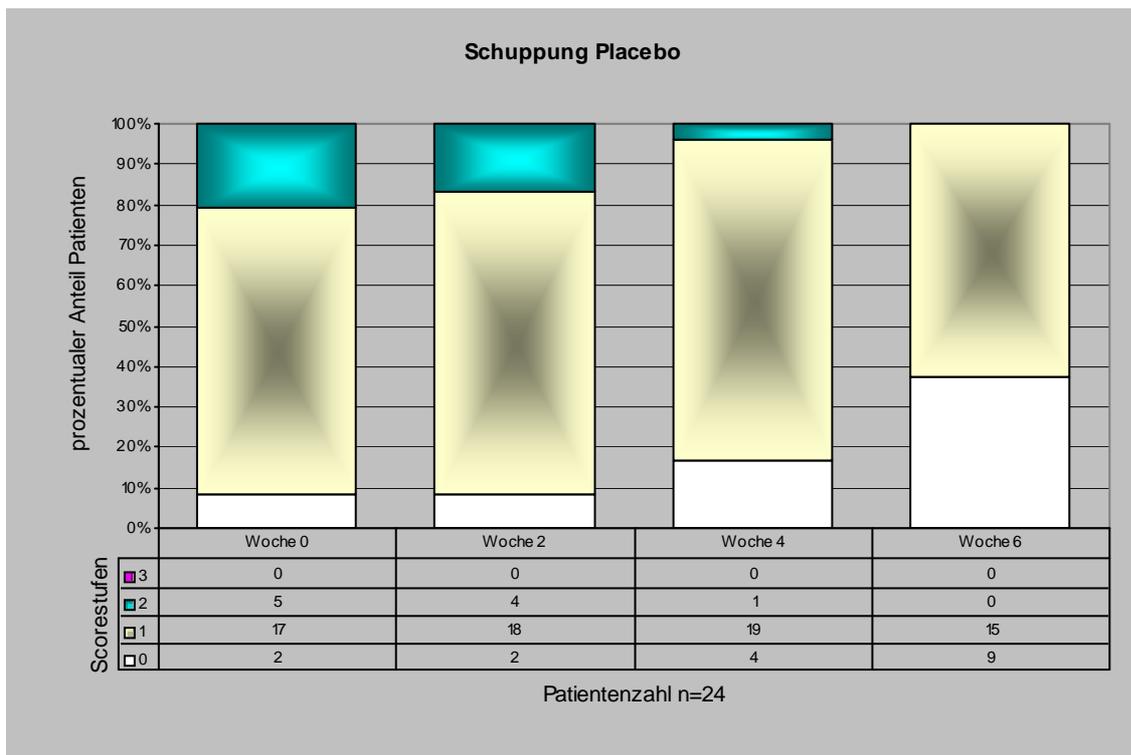


Abb. 15: Das Hautsymptom Schuppung konnte mit der wirkstofffreien Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den Hämodialysepatienten nicht signifikant beeinflusst werden

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

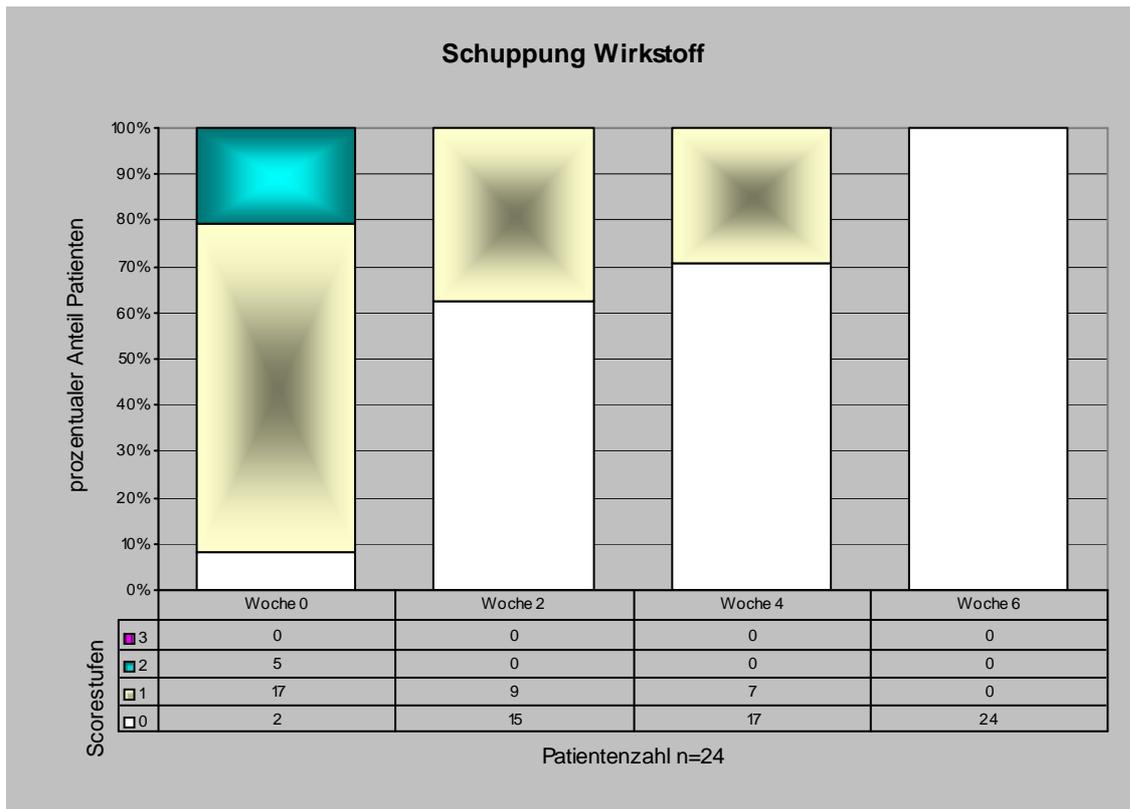


Abb. 16: Das Hautsymptom Schuppung konnte mit der wirkstoffhaltigen Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den Hämodialysepatienten signifikant beeinflusst werden; besonders auch nach dem Absetzen der wirkstoffhaltigen Salbe bis zur Woche 6

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 18,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 22,0; χ^2 -Tafelwert [1 %,6] = 16,8)

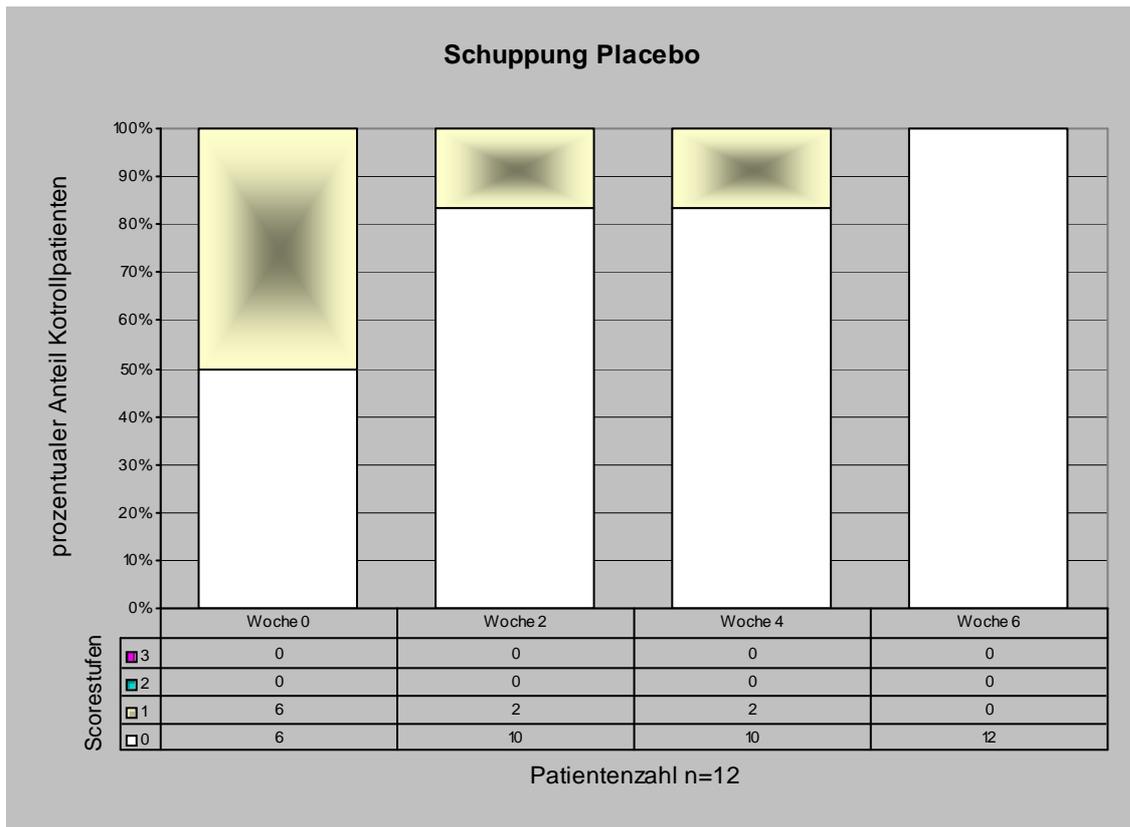


Abb. 17: Das Hautsymptom Schuppung konnte mit der wirkstofffreien Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den hautgesunden Kontrollpersonen nicht signifikant beeinflusst werden

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

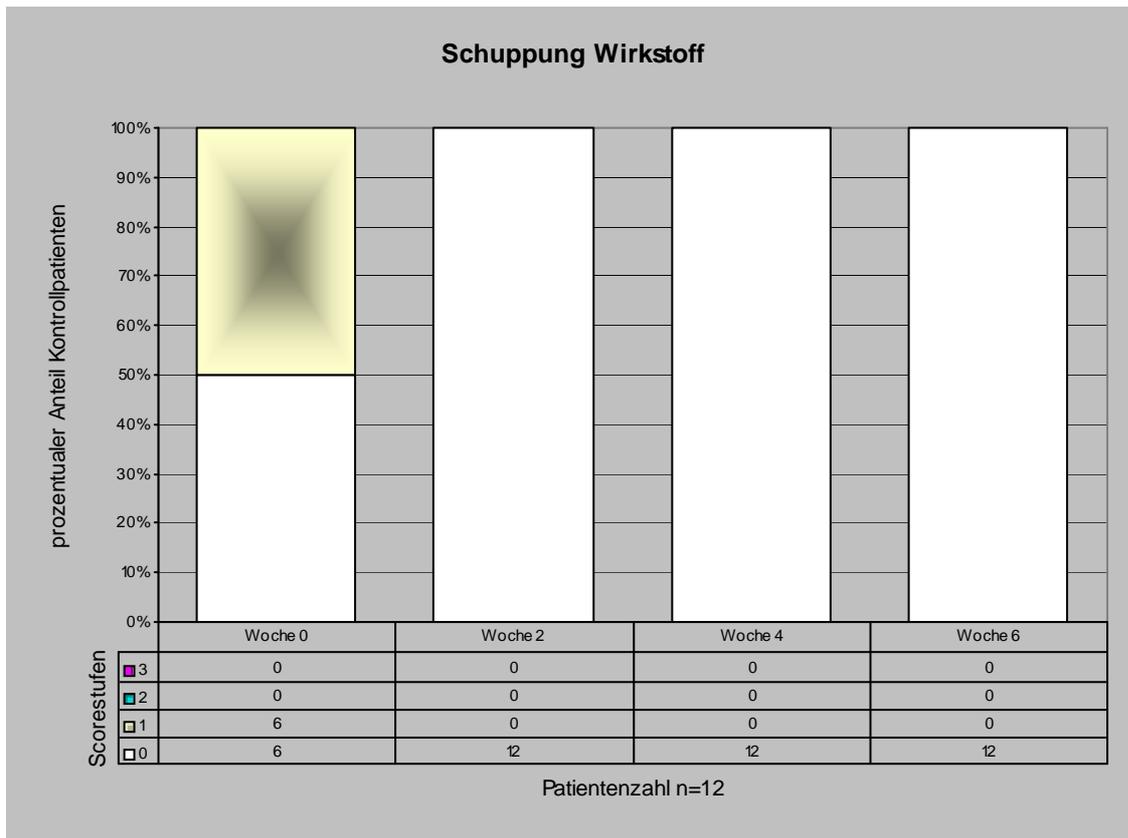


Abb. 18: Das Hautsymptom Schuppung konnte mit der wirkstoffhaltigen Salbe über den angegebenen Zeitraum bei den hautgesunden Kontrollpersonen nicht signifikant beeinflusst werden

Statistische Auswertung, Veränderungen im Symmetrietest, Wochenvergleich:

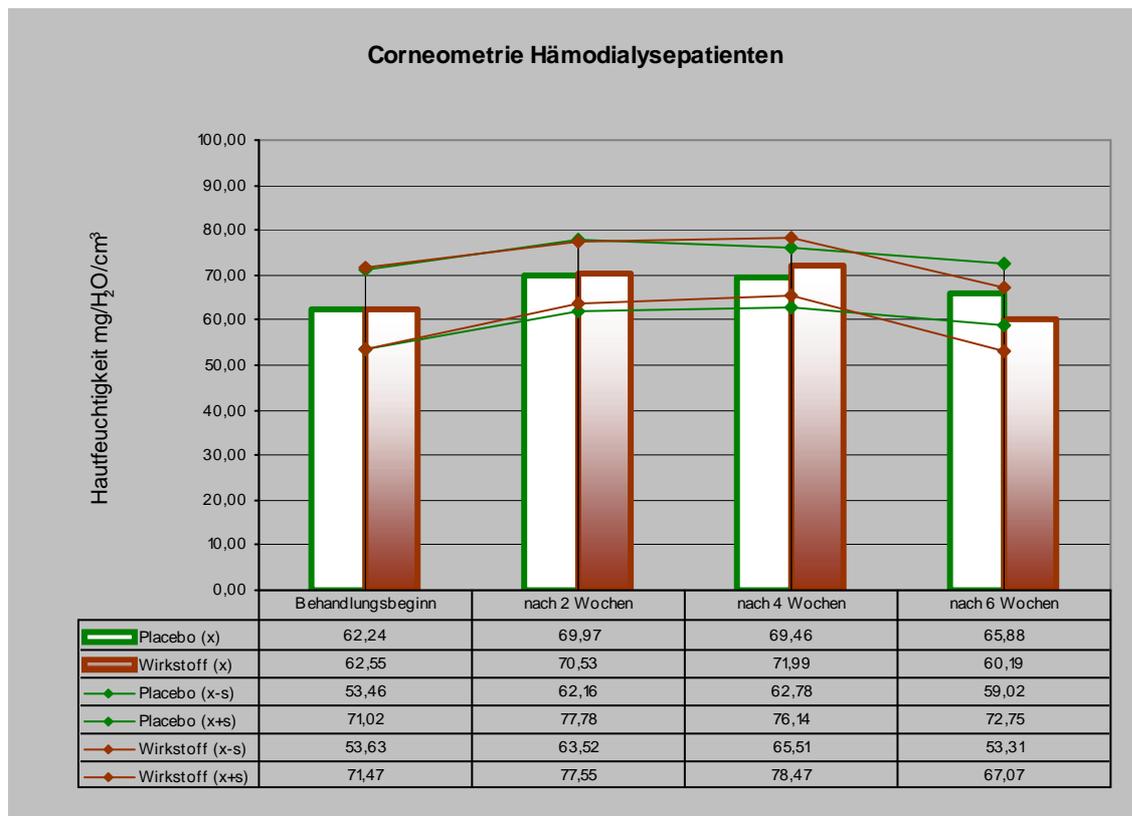
Woche 0 bis 2: nicht signifikant

Woche 2 bis 4: nicht signifikant

Woche 4 bis 6: nicht signifikant

Woche 0 bis 6: nicht signifikant

5.5 Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf die Hautfeuchtigkeit durch Messung mit Corneometrie bei HD-Patienten und Kontrollpersonen



Legende: x = Mittelwert
 x - s = MW - min. Standardabweichung
 x + s = MW + max. Standardabweichung

Abb. 19: Die Messwerte zeigten in der Woche 6, nach Absetzen von W und Pla in der Woche 4, zwischen W und Pla signifikante Unterschiede: stärkerer Abfall bei W auf 60,19 mg/H₂O/cm³ und bei Pla auf 65,88 mg/H₂O/cm³. Von Woche 0 bis 4 stiegen die Messwerte unter W von 62,55 auf 71,99 mg/H₂O/cm³, unter Pla von 62,24 auf 69,46 mg/H₂O/cm³. Somit zeigte sich eine stärkere Wirkung auf die Erhöhung der Hautfeuchtigkeit unter W bis zur Woche 4.

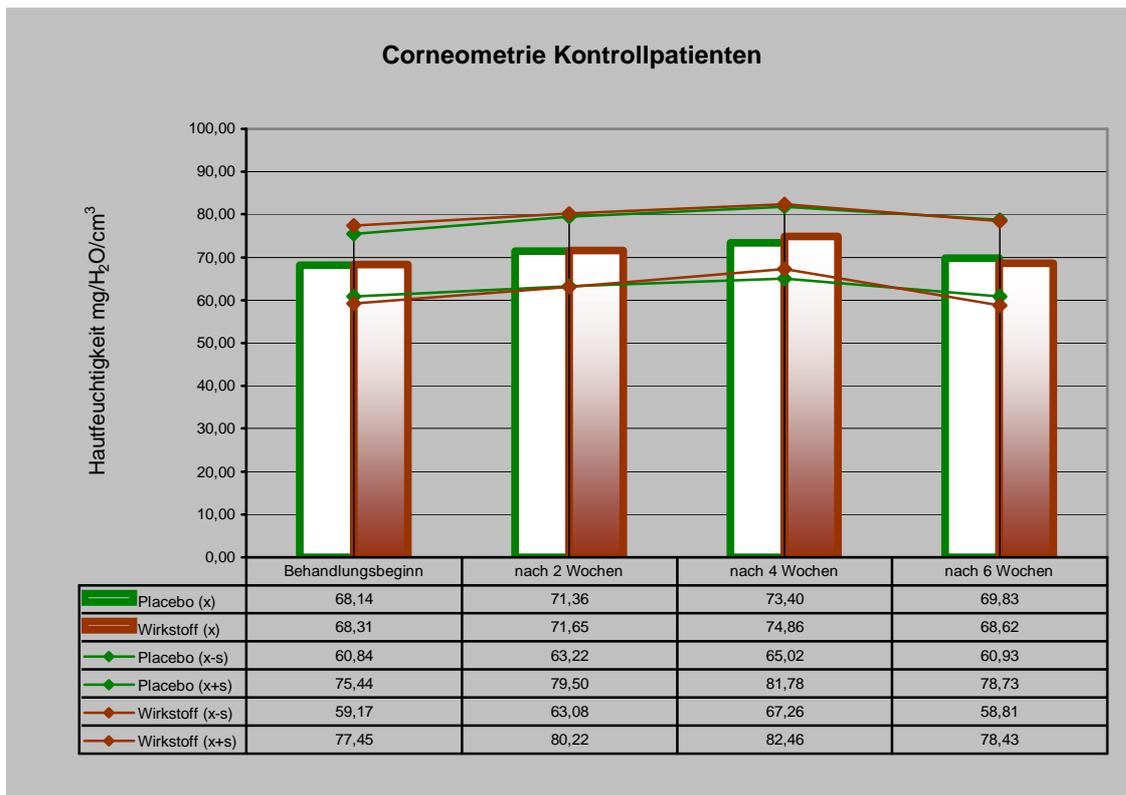
T-Test für Differenzen gegen Null, Veränderungen im Wochenvergleich:

Woche 0 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant

Woche 2 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant

Woche 4 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant

Woche 6 (T-Test für Differenzen gegen Null): signifikant bei $\alpha = 1\%$ (Prüfgröße = 3,79; T-Tafelwert [1%;23] = 2,81)

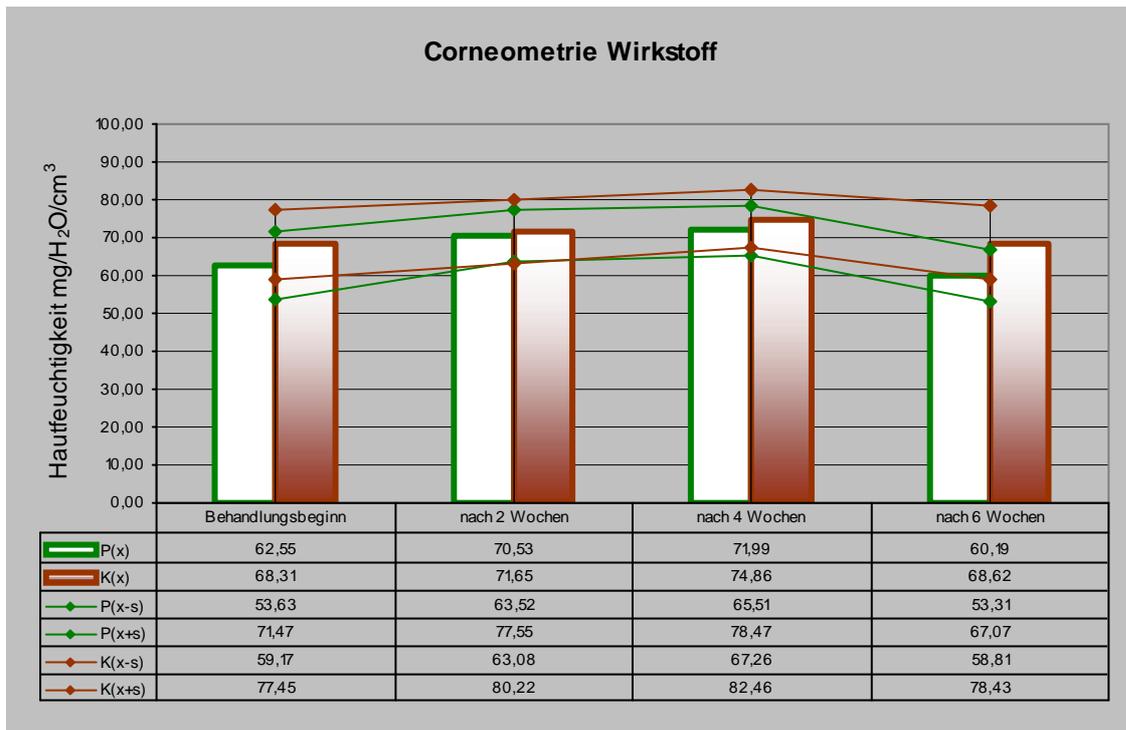


Legende: x = Mittelwert
 x - s = MW - min. Standardabweichung
 x + s = MW + max. Standardabweichung

Abb. 20: Die Messwerte zeigten zwischen W und Pla keine signifikanten Unterschiede. Unter W stieg die Hautfeuchtigkeit von Woche 0 zu Woche 4 von 68,31 auf 74,86 mg/H₂O/cm³, unter Pla in diesem Zeitraum von 68,14 auf 73,40 mg/H₂O/cm³. Somit zeigte sich eine etwas stärkere Wirkung auf die Erhöhung der Hautfeuchtigkeit unter W bis zur Woche 4.

T-Test für Differenzen gegen Null, Veränderungen im Wochenvergleich:

Woche 0 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 2 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 4 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 6 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant



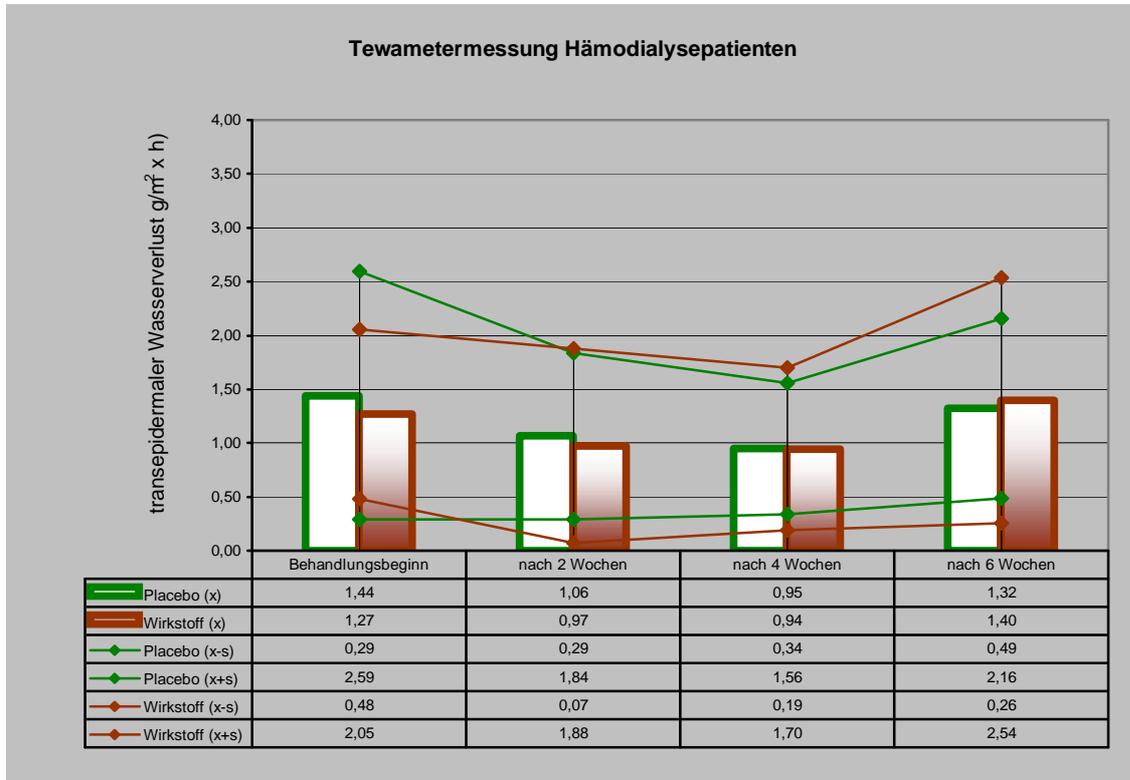
Legende: x = Mittelwert P = Patienten
 $x - s$ = MW - min. Standardabweichung K = Kontrollpersonen
 $x + s$ = MW + max. Standardabweichung

Abb. 22: Die Messwerte zeigten im gesamten Zeitabschnitt zu keinem Zeitpunkt bis Woche 4 einen signifikanten Unterschied unter W. Zum Zeitpunkt Woche 6, nach Absetzen von W in Woche 4, war die Hautfeuchtigkeit der HD-Patienten mit $60,19 \text{ mg/H}_2\text{O/cm}^3$ signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen mit $68,62 \text{ mg/H}_2\text{O/cm}^3$.

T-Test für Differenzen gegen Null, Veränderungen im Wochenvergleich:

Woche 0 (Prüfgröße 2,00 T) $5,0 \% + 34 = 2,03$: nicht signifikant
 Woche 2 (Prüfgröße 0,50 T) $5,0 \% + 34 = 2,03$: nicht signifikant
 Woche 4 (Prüfgröße 1,53 T) $5,0 \% + 34 = 2,03$: nicht signifikant
 Woche 6 (Prüfgröße 1,47 T) $5,0 \% + 34 = 2,03$: nicht signifikant

5.6 Einfluss wirkstofffreier und wirkstoffhaltiger Salbe auf den transepidermalen Wasserverlust (TEWL) durch Messung mit Tewametrie bei HD-Patienten und Kontrollpersonen

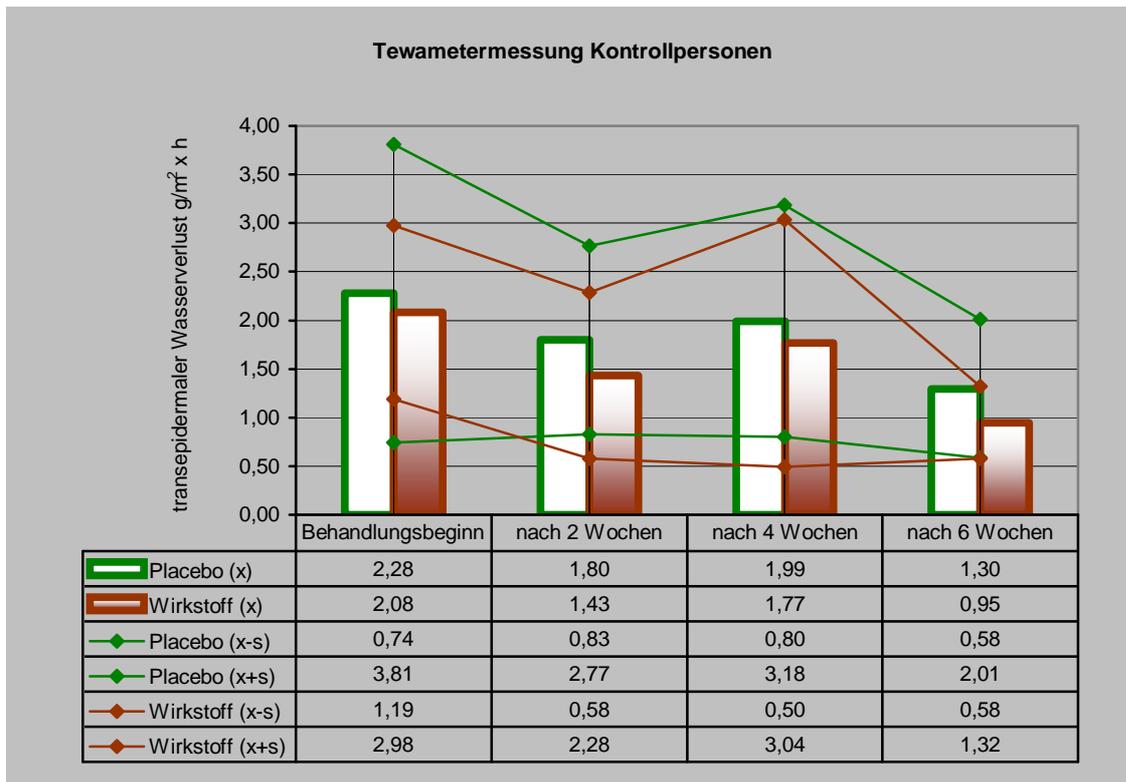


Legende: x = Mittelwert
 x - s = MW - min. Standardabweichung
 x + s = MW + max. Standardabweichung

Abb. 23: Der TEWL zeigte im gesamten Zeitabschnitt bei den HD-Patienten keine signifikanten Veränderungen zwischen W und Pla. Eine Senkung des TEWL unter W und Pla war zwischen Woche 2 und 4 erkennbar. In Woche 6, nach Absetzen von W und Pla in Woche 4, zeigte sich eine tendenzielle Erhöhung des TEWL in beiden Gruppen.

T-Test für Differenzen gegen Null, Veränderungen im Wochenvergleich:

Woche 0 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 2 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 4 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 6 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant



Legende: x = Mittelwert
 x - s = MW - min. Standardabweichung
 x + s = MW + max. Standardabweichung

Abb. 24: Der TEWL zeigte im gesamten Zeitabschnitt bei den Kontrollpersonen keine signifikanten Veränderungen zwischen W und Pla.

T-Test für Differenzen gegen Null, Veränderungen im Wochenvergleich:

Woche 0 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 2 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 4 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant
 Woche 6 (T-Test für Differenzen gegen Null): nicht signifikant

6. Diskussion

6.1 Pruritus und Hauttrockenheit - Harnstoffgehalt der Epidermis/Stratum corneum

Der urämische Pruritus wird auf nicht entzündlicher Haut bei terminaler NI häufig beobachtet (STÄNDER et WEISSHAAR, 2004, PUSL et BEUERS, 2006). Auch unter den Therapiemöglichkeiten der chronischen HD- und PD-Behandlung ist der quälende urämische Pruritus zu 50 - 90 % vorhanden (STAHLE-BÄCKDAHL, 1992, KATO et al., 2000, ULRICH et STOCKFLETH, 2006).

Wir fanden bei den n = 24 chronischen HD-Patienten in ca. 67 % einen sehr starken und in ca. 33 % einen mäßigen Pruritus (Atopie-Score-Stufen 3 und 2 nach DIEPGEN, 1991).

Die Untersuchungen der letzten 20 bis 30 Jahre zur kausalen Klärung des urämischen Pruritus sind bis heute vielschichtig und wurden von uns bereits aufgezeigt. Eine definitive Klärung konnte bisher nicht erreicht werden.

Nur durch die Nierentransplantation mit suffizienter Nierenfunktion ist der urämische Pruritus zum Sistieren zu bringen. Das konnte auch noch nach 3-jähriger postoperativer Nachbeobachtung festgestellt werden (ALTMAYER et al., 1986). Allerdings persistieren die unter der chronischen NI erworbenen Alterationen des Hautbindegewebes. Außerdem standen die Nierentransplantierten unter fortlaufender kombinierter Immunsuppression. Deshalb bleibt offen, ob das Schwinden des urämischen Pruritus nach der Nierentransplantation auf die Wiederherstellung der Nierenfunktion oder die ständige Immunsuppression zurückzuführen ist (METTANG, 1996, METTANG et KUHLMANN, 2003, BACHARACH-BUHLES et ALTMAYER, 2004).

Allerdings zeichnen sich mehrere Faktoren ab, die das Entstehen des urämischen Pruritus mindern oder begünstigen können. Die Effektivität der Hämodialyse ($Kt/V > 1,2$) hat einen positiven Einfluss auf die geringere Intensität des Pruritus (MASI et COHEN, 1992, HIROSHIGE et al., 1995, SCHWAB et al., 1999, KATO et al., 2000). Der starke urämische Pruritus der untersuchten HD-Patienten war zu beobachten, obwohl die Dialyseparameter (Dialysedauer, Membranqualität der Dialysatoren) eine effektive Dialysetherapie erwarten ließen. Kt/V -Werte lagen uns nicht vor. Parameter des Urämiesyndroms, wie der s HPT, begünstigen die Entstehung des Pruritus (HAMPERS et al., 1968, ALTMAYER et al., 1982, DENMAN, 1986, STAHLE-BÄCKDAHL et al., 1989, PONTICELLI et BENCINI, 1992, CHOU et al., 2000). Zirka 2/3 der untersuchten HD-Patienten hatten erhöhte Werte des iPTH als Ausdruck des s HPT, bei ca. 1/3 lagen die Werte im Normbereich. Somit konnten wir bei den HD-Patienten mindernde und fördernde Faktoren für den urämischen Pruritus feststellen, die aber keine Häufigkeitsveränderung im Auftreten des urämischen Pruritus erbrachten. Zunehmend werden biochemische und immunologische Veränderungen bei der terminalen NI für die Entstehung des urämischen Pruritus verantwortlich

gemacht (PONTICELLI et BENCINI, 1992, METTANG et al., 1996, METTANG, 1997, 2003). Die positive Beeinflussung des urämischen Pruritus durch eine UVB-Fototherapie, auch wenn nur eine Körperhälfte bestrahlt wurde (GILCHREST et al., 1979, 1982, BLACHLEY et al., 1985, GARSEN et al., 1999), weist auf immunologische Vorgänge hin. Ebenso zeigt die wirksame lokale Anwendung von Tacrolimus, einem heute häufig angewandten Immunsuppressivum bei Organtransplantationen, auf die Bedeutung immunologischer Prozesse zur Entstehung des urämischen Pruritus hin (PAULI-MAGNUS et al., 2000, METTANG, 2003, KUYPERS et al., 2004). Die derzeitigen Therapieempfehlungen zum urämischen Pruritus beruhen auf der oralen Gabe von Aktivkohle, topischen Anwendung fetthaltiger Cremes sowie Ölbädern und vorwiegend auf den 5 pathophysiologischen Hypothesen, die wir oben aufgezeigt haben: Überprüfen der Dialyseeffektivität, UVB-Bestrahlung, Elektroakupunktur, systemische Behandlung mit dem μ -Rezeptor-Antagonisten Naltrexon, Applikation von Tacrolimussalbe (METTANG, 2003, METTANG et KUHLMANN, 2003).

Verschiedene Untersuchungen konnten Hauttrockenheit und niedrige Hautfeuchtigkeit bei Dialysepatienten mit Pruritus durch Messungen mit der Corneometrie und der Tewametrie (TEWL) nachweisen. Allerdings wurde kein direkter Zusammenhang im Vergleich zu Dialysepatienten ohne Pruritus zwischen Hauttrockenheit und niedriger Hautfeuchtigkeit gefunden (STAHLBÄCKDAHL, 1988, YOSIPOVITCH et al., 1993, OSTERLE et al., 1994, MORTON et al., 1996, KATO et al., 2000).

Nach Untersuchungen von DONAUBAUER, 2002, beträgt der Harnstoffgehalt im Stratum corneum bei hautgesunden Männern $27,28 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$, bei hautgesunden Frauen $24,9 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$.

FIEDLER, 1993, gab für hautgesunde Probanden einen fast gleichem Wert an: $23,19 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$.

WELLNER et WOHLRAB, W., 1993, ermittelten einen Harnstoffgehalt in der Hornschicht mit ebenfalls ca. $23 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$.

Bei der Haut alter Menschen konnte DONAUBAUER, 2002, im Vergleich zur Haut junger Menschen, einen verminderten Harnstoffgehalt im Stratum corneum von $13,3 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$ messen.

1974 fanden v. KÜGELGEN et SCHWARZ bereits eine deutliche Minderung bzw. das Fehlen von Harnstoff im Stratum corneum alter Menschen.

Mit dem Begriff „Feuchthalte-Komplex-System“ der Haut werden alle Faktoren zusammengefasst, die in der Lage sind, das Wasserverbindungsvermögen der Haut, besonders der Epidermis mit dem Stratum corneum, zu beeinflussen. Das Stratum corneum enthält in seinen tiefen Schichten auch Nichtkeratinstoffe, die in der Lage sind, Wasser an sich zu binden und in der Hornschicht festzuhalten, so genannte natürliche Feuchthaltefaktoren (natural moisturizing factors). Unter den Komponenten des natürlichen Feuchthaltekomplexes ist Harnstoff einer der wichtigsten neben Pyrrolidincarbonsäure, freien Carbonsäuren und Aminosäuren u. a. (MÜLLER

et PFLUGSHAUPT, 1979 et 1999, HORSCH et WOLF, 1985, WOHLRAB, W., 1988 et 1990, PETRES et al., 1989, JUNG, 1991, WELLNER et WOHLRAB, W., 1993, FLYNN et al., 2001).

Der Hydratationszustand der Haut nimmt im Laufe der Alterung ab. Dadurch neigt die Haut alter Menschen zum Entstehen von Elastose, Xerosis, Pruritus cum/sine materia, Erythrodermie, Hypo- und Hyperpigmentierung, Scabies und Ulcus cruris (TRONNIER, 1984, BLUM, 2005). Die Altershaut hat bekannte pathophysiologische Veränderungen, die etwa im 4. Lebensjahrzehnt beginnen und fast alle Strukturen morphologisch reduzieren. Die Fähigkeit der Haut, sich vor zu starker Wasserverdunstung zu schützen und Wasser zu binden, ist herabgesetzt. Die Haut trocknet aus, wird rau und spröde. Damit kommt es zu Veränderungen der Barrierefunktion, der Lipidmenge und -zusammensetzung. Die Trockenheit der Haut kann durch einen erniedrigten Wassergehalt der Hornschicht und/oder in einer verminderten Fähigkeit der Wasserbindung zu suchen sein (DONAUBAUER, 2002).

Die Untersuchungen von KATO et al., 2000, an HD-Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren führten zu der Feststellung, dass die Trockenheit der Haut dieser Patienten stärker war als die gleichaltriger, nierenfunktionsgesunder Kontrollpersonen, die keinen Pruritus hatten.

Das Durchschnittsalter der von uns untersuchten chronischen HD-Patienten lag bei 60 Jahren, das der Kontrollpersonen bei 56 Jahren. Somit waren für beide Untersuchungsgruppen auch die pathophysiologischen Veränderungen der Altershaut gegeben. DONAUBAUER, 2002, konnte aber im Stratum corneum von HD-Patienten einen Harnstoffgehalt von $37,2 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$ messen.

Dieser Wert war signifikant höher als der bei Hautgesunden. Die von uns untersuchten HD-Patienten hatten im Rahmen der terminalen NI höhere Serumharnstoffwerte, der Harnstoffgehalt im Stratum corneum wurde von uns nicht gemessen. Die Haut der Urämiker war, im Vergleich zur Haut der Kontrollpersonen (Altershaut), sehr trocken und stark juckend. Das bestätigten wir die Hautbefunde von DONAUBAUER, 2002, der bei $n = 63$ chronischen HD-Patienten die angegebenen hohen Harnstoffwerte im Stratum corneum gemessen hatte.

Das Gas Stickstoffmonoxid (NO) hat neben dem vegetativen Nervensystem eine sehr wichtige Regulationsfunktion im kardiovaskulären System, in der Makro- und in der Mikrostrombahn. NO wird durch die NO-Synthase (NOS) aus L-Arginin gebildet und rasch nach Oxygenierung zu Nitraten und Nitriten metabolisiert und damit inaktiviert. Es gibt bisher 3 Isoformen dieses Enzyms. Alle Isoformen sind spezifisch für L-Isomere des Arginins. Die Wirkung des Enzyms im Epithel ist bisher nur zu vermuten im Sinne eines Radikalfängers und in der Bedeutung immunologischer Signaltransduktion. Von besonderer Bedeutung ist die Funktion von NO bei der Auslösung und Unterhaltung von Entzündungsabläufen. NO ist für eine Maximierung der durch natürliche Killerzellen bzw. durch lymphozytenaktivierte Killerzellen bedingten Zytotoxizität verantwortlich und nimmt damit Einfluss auf tumor- und transplantationsimmunologische Ent-

zündungsreaktionen. Zusätzlich reguliert NO die Freisetzung einer Reihe von Hormonen, besonders solcher mit direkter oder indirekter Wirkung auf das kardiovaskuläre System (WOHLRAB, J., 2002).

6.2 Einfluss von 2,5 %iger L-argininhydrochloridhaltiger Salbe auf die klinische Symptomatik des urämischen Pruritus

Die HD-Patienten hatten folgenden Ausgangsbefund nach dem Atopiescore (DIEPGEN, 1991): Hauttrockenheit ca. 88 % - Stufe 3, Pruritus ca. 67 % - Stufe 3, Erythem ca. 67 % - Stufe 2, Schuppung ca. 70 % - Stufe 1.

Somit war die Hauttrockenheit stärker ausgeprägt als der urämische Pruritus.

Die Hauttrockenheit konnte bei den HD-Patienten mit W und Pla signifikant gebessert werden, deutlich wirksamer war W (Abb. 3, 4). Nach 2 Wochen topischer Anwendung von W war die Trockenheit der Scorestufe 3 restlos geschwunden!

WOHLRAB, J., 2002, konnte durch topische Anwendung einer 10 %igen L-argininhaltigen Creme an gesunden Probanden eine Senkung des TEWL und eine Steigerung der Hydratation der Hornschicht erreichen. Ursächlich wurde vom Autor die Aktivierung der keratinozytären Arginase angenommen. L-Arginin ist eine wichtige Harnstoffquelle und hat eine solubilisierende Wirkung auf Proteine und trägt dadurch zusätzlich zur Steigerung der Wasserbindungskapazität der Hornschicht bei. L-Arginin kann aus zytotoxikologischer Sicht als unbedenklich beurteilt werden. Die Anwendung von L-Arginin als Substrat der NOS-Isoformen in Keratinozyten und kutanen mikrovaskulären Endothelzellen führt nach Ansicht des Autors weiterhin zu Wirkungen der immunmodulatorischen und antimikrobiellen Eigenschaften von NO. Die Keimdichte auf der Haut und virale Superinfektionen bei trockener Haut werden durch Minderung der Keimadhärenz und immunmodulatorische Einflüsse erschwert.

DONAUBAUER, 2002 und NENOFF et al., 2004, untersuchten den Einfluss von topisch applizierter 2,5 %iger Argininhydrochloridsalbe auf den Harnstoffgehalt des Stratum corneums und die Hautfeuchtigkeit bei atopischem Ekzem und Altershaut. Topisch zugeführtes Arginin stimuliert signifikant die Harnstoffsynthese der Hornhautzellen der Altershaut und zumindest temporär die der Haut bei atopischem Ekzem. Damit verbunden war ein Schwinden von Hauttrockenheit, Pruritus, Erythem und Schuppung. Die Autoren schlossen daraus, dass ein Harnstoffmangel bei Altershaut auf einer reduzierten Zufuhr bzw. Synthese und/oder einem erhöhten Verbrauch bzw. Abtransport beruhen kann.

Die Hauttrockenheit der Urämiker konnte von uns besonders durch die 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe, schwächer durch die wirkstofffreie Präparation signifikant gebessert werden.

Dieses Ergebnis ist durch eine Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Stratum corneum aus oben angegebenen Gründen nicht zu erklären. Vergleichende Untersuchungen an der urämischen Haut liegen uns nicht vor. Offenbar müssen andere Mechanismen in der Haut der Urämiker durch topische Applikation von 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe zur Wirkung kommen. Der positive, aber geringere Effekt der wirkstofffreien Salbe ist offenbar auf den 47 %igen Anteil von Vaseline zurückzuführen. Nach TRONNIER, 1984, entsteht nach Auftragen einer Vaselineschicht über eine gewisse Zeit hinweg ein Wasserstau, der solange anhält, bis diese Lipidschicht durch auf der Haut stehende kleine Wasserdepots gesprengt und durchbrochen wird.

Der urämische Pruritus dagegen konnte bei den HD-Patienten mit 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe deutlich signifikant gebessert werden. In Woche 6, nach Absetzen des W in Woche 4, war bei 87 % der Patienten kein Pruritus mehr nachweisbar, bei 12 % nur noch mit der Scorestufe 1! Mit der Placebopräparation war dieser Effekt auch signifikant, aber schwächer nachzuweisen (Abb. 7, 8).

Nach BACHARACH-BUHLES et ALTMAYER, 2004, konnten in der Haut der Urämiker mit chronischer Hämodialyse schwere Alterationen der kleinen korealen Gefäße nachgewiesen werden. Die Gefäßwände waren auf Kosten des Lumens stark verdickt.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, dass NO in seiner Wirkung als ein antiarteriosklerotisches Molekül anzusehen ist. Bei arteriosklerotischen Risikofaktoren: Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Hyperhomocysteinämie, sHPT, wie sie beim chronischen Urämiesyndrom vorliegen, kommt es zur Erhöhung des asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA). Die ADMA-Erhöhung korreliert mit der endothelialen Dysfunktion. Die Akkumulation von ADMA bei der terminalen NI ist u. a. durch die fehlende Nierenausscheidung bedingt (PALMER et al., 1988, MORI et GOTOH, 2000, BÖGER et BODE-BÖGER, 2001, ZOCALI et al., 2001, XIAO et al., 2001, BERKOWITZ et al., 2003, DELLES et al., 2003, BÖGER, 2004, KIELSTEIN et FLISER, 2003, SUNDERPLAßMANN et HÖRL, 2004, BRODDE, 2004, FLISER, 2004, BODE-BÖGER, 2005, GALLE, 2005).

Die Hemmung der NOS-Aktivität durch erhöhte ADMA-Spiegel lässt sich durch ein vermehrtes Substratangebot von L-Arginin durch kompetitives Verdrängen von ADMA an der NOS aufheben. Damit lässt sich erklären, warum L-Arginin die Endothelfunktion bei Patienten mit arteriosklerotischen Risikofaktoren bzw. vaskulären Erkrankungen verbessert. Es liegen Untersuchungen vor, die durch orale, intravenöse und intraarterielle Gabe von L-Arginin bei Hypercholesterinämie, koronarer Herzkrankheit, Hypertension, Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und chronischer NI (Dialysepatienten) eine Verbesserung der Durchblutung erzielen konnten. Bei den Hämodialysepatienten wurde eine Fluss-vermittelte Dilatation in der Arteria radialis und Arteria brachiales nachgewiesen. L-Arginin könnte auch über seinen Meta-

boliten L-Agmatin vasodilatierend wirken. L-Agmatin ist ein Agonist mit clonidinähnlichen Wirkungen, d. h., es stimuliert zentrale Alpha-2-Adrenozeptoren. Das führt zur Senkung des peripheren Sympatikotonus und damit (indirekt) zu einer Vasodilatation. Somit zeigen diese Studien, dass durch gezielte Substitution von L-Arginin die Wirkung von ADMA aufgehoben oder abgeschwächt werden kann. Durch die erhöhten ADMA-Konzentrationen erklärt sich u. a. die endotheliale Dysfunktion bei terminal Niereninsuffizienten und damit das sehr hohe kardiovaskuläre Risiko der chronischen Dialysepatienten (VOGEL et al., 1994, BÖGER et al., 1998, LERMAN et al., 1998, LEKAKIS et al., 2002, NIEBAUER et al., 2003, BODE-BÖGER et al., 2003, DELLES et al., 2003, PIATTI et al., 2003, BÖGER, 2004).

Nach topischer Applikation von L-argininhaltigen Präparationen konnte WOHLRAB, J., 2002, durch Laser-Doppler-Fluxmetrie vasodilatative Effekte nachweisen, die er auf eine Aktivitätssteigerung der NOS-Isoformen zurückführte.

Somit lässt sich ein mikrovasodilatativer Wirkmechanismus von 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe auf den Rückgang von Hauttrockenheit und urämischen Pruritus annehmen. Die effektive Wirkung von 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe auf den Pruritus ist offenbar zusätzlich durch den immunmodulatorischen und antimikrobiellen Effekt von NO bedingt, der von WOHLRAB, J., 2002, beschrieben wurde.

Auffallend waren die Ergebnisse des Wirkstoffes und der Placebopräparation auf die Symptome Erythem und Schuppung der HD-Patienten. Diese Symptome waren gegenüber Hauttrockenheit und Pruritus deutlich schwächer ausgeprägt. Sie waren aber nur mit dem Wirkstoff signifikant zu bessern (Abb. 12, 16). Ursächlich ist weiterhin eine gesteigerte Penetration von L-Arginin in koreale Schichten bei pathologischen Hautzuständen nach WOHLRAB, J., 2004, anzunehmen. Bei den Kontrollpersonen waren die Symptome Trockenheit, Pruritus, Erythem und Schuppung erheblich diskreter ausgeprägt, praktisch im Rahmen der Veränderungen bei der Altershaut. Zwischen W und Pla waren in der Wirkung auf Trockenheit und Pruritus keine signifikanten Unterschiede festzustellen, intensiver wirkte jedoch die 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe (Abb. 5, 6, 9, 10). Das entspricht prinzipiell den Ergebnissen von NENOFF et al. 2004, zur Wirkung von 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe auf die Zunahme der Hautfeuchtigkeit und den Rückgang der Symptome bei der Altershaut, obwohl wir keine signifikanten Wirkungen feststellen konnten. Erythem und Schuppung waren bei den Kontrollpersonen so diskret ausgeprägt, dass sich keine nennenswerten Aussagen zwischen W und Pla ergaben.

6.3 Einfluss von 2,5 %iger L-argininhydrochloridhaltiger Salbe auf die Messungen mit Corneometrie und Tewameter (TEWL)

Bei den HD-Patienten wurde mit der Corneometrie in der Woche 0 (vor Therapie) ein Wert von $62,55 \text{ mg/H}_2\text{O/cm}^2$ gemessen, bei den Kontrollpersonen ein Wert von $68,14 \text{ mg/H}_2\text{O/cm}^2$ (Abb. 21). Somit konnten wir, ebenfalls wie andere Autoren (STAHLE-BÄCKDAHL, 1988, YOSIPOVITCH et al., 1993, KATO et al., 2000), eine deutlich erniedrigte Hautfeuchtigkeit bei den HD-Patienten bestätigen. Unter der topischen Anwendung von W konnte, gegenüber Pla, bei den HD-Patienten die Hautfeuchtigkeit stärker angehoben werden. Auffallend waren die Messwerte in der Woche 6, nach Absetzen von W und Pla in Woche 4. Bei den HD-Patienten wurde ein signifikant stärkerer Abfall der Hautfeuchtigkeit nach Absetzen von W gegenüber Pla gemessen (Abb. 19). Somit muss ein ausgeprägter, drastischer Wirkmechanismus durch die 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe auf die Hydratation des Stratum corneum bei Urämikern angenommen werden, zusätzlich kommt die kurze Halbwertszeit von NO zur Wirkung.

Die Messwerte bei den Kontrollpersonen ergaben zwischen W und Pla in der Zunahme der Hautfeuchtigkeit keinen signifikanten Unterschied, eine stärkere Wirkung war durch die 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe nachzuweisen (Abb. 20). Die Wirkungen von W und Pla auf die Haut der Kontrollpersonen entsprechen im Prinzip, allerdings ohne Signifikanz, den Ergebnissen von NENOFF et al., 2004, bei Applikation beider Präparationen auf die Altershaut.

Die Messungen des transepidermalen Wasserverlustes ergaben bei den HD-Patienten zwischen topischer Applikation von W und Pla keinen signifikanten Unterschied (Abb. 23). Mit beiden Präparationen war eine Abnahme des TEWL festzustellen, nach Absetzen beider in Woche 4 ein tendenzieller Anstieg. Bei den HD-Patienten war in Woche 0 (vor Therapie) der Wert des TEWL signifikant niedriger als der der Kontrollpersonen ($1,27 \text{ g/m}^2 \times \text{h}$ vs. $2,08 \text{ g/m}^2 \times \text{h}$). Das untermauert die von uns gemessene niedrige Hautfeuchtigkeit der Urämiker gegenüber den Kontrollpersonen (Abb. 26). Damit konnten wir auch die Befunde von KATO et al., 2000, bestätigen, der signifikant niedrigere Hautfeuchtigkeitswerte bei HD-Patienten gegenüber gesunden Alterspatienten messen konnte.

Auffallend war auch, dass der TEWL durch Pla bei den HD-Patienten signifikant stärker bis Woche 4 erniedrigt war als bei den Kontrollpersonen (Abb. 25). Die Messwerte bei den Kontrollpersonen ergaben zwischen W und Pla keinen signifikanten Unterschied in der Abnahme des TEWL. Das entspricht im Prinzip, hier ohne Signifikanz, den Befunden von NENOFF et al., 2004, an der Altershaut.

Es konnten während des sechswöchigen Untersuchungsablaufes mit der 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe und der wirkstofffreien Salbe keine kutanen Nebenwirkungen (Brennen, progrediente Rötung, kontaktallergische Reaktionen, irritativ-subtoxische Reaktionen) bei beiden Un-

tersuchungsgruppen festgestellt werden. Das entspricht den Erfahrungen von NENOFF et al., 2004.

Die topisch stärkeren Wirkungen von 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe auf der urämischen Haut sind spekulativ zu interpretieren:

Bei pathologischen Hautveränderungen kommt es zu einer intensiveren Penetration von L-Arginin in koreale Schichten bei vermehrtem Substratangebot von L-Arginin.

Bei der terminalen Niereninsuffizienz liegen erhöhte ADMA-Spiegel vor, die die endotheliale Dysfunktion bewirken. Durch vermehrte Applikation von L-Arginin (topisch oder systemisch) kommt es zum kompetitiven Verdrängen von ADMA an den NOS-Isoformen und damit werden vasodilatative Wirkungen von NO erzielt.

Durch die topische Applikation von L-Arginin als Substrat der NOS-Isoformen lassen sich immunmodulatorische und antimikrobielle Eigenschaften von NO zur Wirkung bringen.

Die topische Applikation von L-Arginin lässt dessen solubilisierende Wirkung auf Proteine zur Geltung kommen und damit wird die Wasserbindungskapazität auf der Hornschicht gesteigert.

Die positiven, aber geringeren Effekte nach topischer Applikation einer wirkstofffreien Salbe auf die urämischen Hautveränderungen sind auf deren hohen Anteil von Vaseline (47 %) mit einem hydrationsfördernden Effekt zurückzuführen.

Die positiven Wirkungen beider Präparationen auf die Altershaut der gesunden Kontrollpersonen entsprechen den Ergebnissen der Literatur, in dem die altersbedingte niedrige Harnstoffkonzentration im Stratum corneum erhöht wird.

7. Zusammenfassung

Der urämische Pruritus wird bei 50 - 90 % der chronischen Dialysepatienten beobachtet.

Die Haut der Urämiker mit Pruritus ist sehr trocken und neigt zu Erythem und Schuppung.

Die Genese des urämischen Pruritus ist bis jetzt nicht geklärt. In den letzten 20 bis 30 Jahren wurden besonders 5 pathophysiologische Hypothesen wissenschaftlich bearbeitet: fördernde Einflüsse (z. B. Kalziumphosphatablagerungen in der Epidermis), Stimuli (z. B. s HPT), neuropathische Störungen (z. B. anomale kutane Innervation bei urämischer peripherer Neuropathie) sowie zentralnervöse Veränderungen (z. B. Kumulation von Endorphinen beim Urämiker mit Verstärkung des Pruritus) und immunologische Vorgänge (z. B. Linderung durch lokal applizierte Tacrolimuscreme).

Nach einer Nierentransplantation mit suffizienter Nierenfunktion schwindet der urämische Pruritus. Allerdings werden Nierentransplantierte dauerhaft immunsupprimiert, so dass das Sistieren

des Pruritus auf die wiederhergestellte Nierenfunktion oder die Immunsuppression zurückzuführen ist.

Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten beim urämischen Pruritus sind deshalb symptomatisch bzw. polypragmatisch.

Für die Hydratation der Haut hat das „Feuchthalte-Komplex-System“ eine große Bedeutung. Harnstoff ist einer der wichtigsten natürlichen Feuchthaltefaktoren (natural moisturizing factors). Die Harnstoffuntersuchungen im Stratum corneum ergaben, dass die Haut älterer Menschen einen erniedrigten, die Haut von Urämikern aber einen erhöhten Harnstoffwert hat (Normwert bei Hautgesunden um $25 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$). Die Bedeutung des Harnstoffs im „Feuchthalte-Komplex-System“ der urämischen Haut ist deshalb nicht geklärt.

L-Arginin ist eine semiessentielle Aminosäure. Das Enzym Arginase setzt L-Arginin zu Harnstoff und L-Ornithin um. Das Enzym Stickstoffmonoxid-Synthase bildet aus Arginin Stickstoffmonoxid (NO) und L-Citrullin. Beide Enzyme konkurrieren physiologisch um das Substrat L-Arginin. NO hat eine wichtige Regulationsfunktion im kardiovaskulären System sowohl in der Makro- als auch in der Mikrostrombahn. Bei chronisch arteriosklerotischen Risikosituationen, z. B. chronischer Urämie, kommt es zu einer Erhöhung des asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA) mit den Folgen der endothelialen Dysfunktion. Die Hemmung der NOS-Aktivität durch erhöhte ADMA-Spiegel lässt sich durch ein vermehrtes Substratangebot von L-Arginin durch kompetitives Verdrängen von ADMA an der NOS aufheben. Damit lässt sich erklären, warum L-Arginin die Endothelfunktion bei Patienten mit arteriosklerotischen Risikofaktoren bzw. vaskulären Erkrankungen verbessert. Dazu finden sich Untersuchungen in der Literatur u. a. bei coronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und bei Dialysepatienten, die durch orale und parenterale L-Argininingabe vasodilatative Wirkungen zeigten. Diese Effekte wurden auch nach topischer Applikation von L-Arginin an Gesunden nachgewiesen. Zusätzlich werden nach topischer Anwendung von L-Arginin immunmodulatorische und antimikrobielle Eigenschaften von NO wirksam. NO hat außerdem eine solubilisierende Wirkung auf Proteine. Bei pathologischen Hautveränderungen kommt es durch ein vermehrtes topisches Angebot von L-Arginin zu einer intensiveren Penetration des L-Arginins in die korealen Schichten. Wir untersuchten 24 chronische HD-Patienten (Durchschnittsalter 60 Jahre) mit urämischem Pruritus und zum Vergleich 12 haut- und nierenfunktionsgesunde Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 56 Jahre).

Die Hautuntersuchungen wurden mit dem Atopie-Score nach DIEPGEN, 1991, vorgenommen und in 4 Visiten über einen Zeitraum von 6 Wochen ausgewertet. Gleichzeitig erfolgten Messungen mit dem Corneo- und Tewameter. Die Untersuchungsgruppen wurden mit codierten Prüfpräparaten, ohne Erkennbarkeit des Wirkstoffes, durch eine 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe

und durch eine wirkstofffreie Salbe über einen Zeitraum von 4 Wochen behandelt, bis zur 6. Woche nachuntersucht. Beide Präparationen wurden zweimal täglich auf vorgegebene Hautareale aufgetragen.

Die HD-Patienten hatten vor der topischen Applikation beider Präparationen nach dem Atopie-Score in der Woche 0 folgende Befunde: Hauttrockenheit ca. 88 % - Ausprägungsstufe 3, Pruritus ca. 67 % - Ausprägungsstufe 3, Erythem ca. 67 % - Ausprägungsstufe 2, Schuppung ca. 70 % - Ausprägungsstufe 1.

Die Hauttrockenheit konnte bei den HD-Patienten mit W und Pla signifikant gebessert werden, W war deutlicher wirksam. Nach Woche 2 war die Hauttrockenheit der Stufe 3 restlos geschwunden. Andere Autoren konnten mit topischer Applikation von L-Arginin an gesunden Probanden ebenfalls die Hydratation der Hornschicht steigern. Auch an der Altershaut wurden gleiche Untersuchungsergebnisse festgestellt, die allerdings ursächlich durch Erhöhung des erniedrigten Harnstoffgehaltes im Stratum corneum bedingt sind. Somit müssen bei Urämikern andere Wirkmechanismen zur Trockenheit der Haut führen.

Der urämische Pruritus konnte mit W deutlich signifikant gebessert werden. In Woche 6, nach Absetzen von W in Woche 4, war bei 87 % der Patienten kein Pruritus nachzuweisen. Mit der Placebopräparation war eine schwächere signifikante Besserung nachzuweisen.

Erythem und Schuppung waren dagegen bei den HD-Patienten nur mit W signifikant rückläufig zu beeinflussen, nicht mit Pla.

Der geringere positive Placeboeffekt auf Trockenheit und Pruritus bei den Urämikern lässt sich durch den 47 %igen Vaselineanteil der Präparation erklären, weil dadurch ein nachgewiesener Hydratationseffekt auf der Haut entsteht

Bei den Kontrollpersonen waren Hauttrockenheit und Pruritus gering im Sinne der Veränderungen bei der Altershaut festzustellen. Zwischen W und Pla gab es keine signifikanten Wirkunterschiede, aber der Wirkstoff war effektiver. Das stimmt prinzipiell mit den Untersuchungen anderer Autoren bei der Altershaut überein. Die Symptome Erythem und Schuppung waren bei den Kontrollpersonen so diskret vorhanden, dass eine Auswertung zwischen W und Pla nicht möglich war.

Die Messungen mit der Corneometrie zeigten bei den HD-Patienten in Woche 0 (vor Therapie) deutlich niedrigere Werte gegenüber den gesunden Kontrollpersonen. Damit konnten wir die erheblich herabgesetzte Hautfeuchtigkeit der Urämiker bestätigen. Unter W konnte, gegenüber Pla, bei den HD-Patienten die Hautfeuchtigkeit stärker angehoben werden. Diese Ergebnisse entsprechen anderen Untersuchungen mit topischer Applikation von L-Arginin bei Gesunden. Für Urämiker liegen keine Daten vor. Bei den Kontrollpersonen war kein signifikanter Unter-

schied in der Wirkung von W und Pla festzustellen, allerdings war W effektiver. Das entspricht prinzipiell den Angaben anderer Autoren bei der Altershaut.

Die Messungen des TEWL ergaben allerdings bei den HD-Patienten zwischen W und Pla keinen signifikanten Unterschied. In der Woche 0 (vor Therapie) waren die Werte des TEWL bei den HD-Patienten wiederum signifikant niedriger als die der Kontrollpersonen. Damit konnten wir die sehr niedrige Hautfeuchtigkeit bei Urämikern bestätigen. Bei den Kontrollpersonen bestand zwischen W und Pla kein signifikanter Wirkunterschied. Das entspricht den Befunden anderer Autoren bei der Altershaut.

Während des sechswöchigen Untersuchungszeitraumes konnten wir mit dem Wirkstoff und der Placebopräparation keine kutanen Nebenwirkungen feststellen.

Die Ergebnisse der topischen Applikation von 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe gegenüber einer wirkstofffreien Präparation auf der Haut chronischer Urämiker lassen eine effektivere Wirkung der 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe erkennen. Bei den Kontrollpersonen, die die Hautveränderungen der Altershaut hatten, war die Wirkung beider Präparationen fast identisch, allerdings war der Wirkstoff gering effektiver.

Die Wirkungen von 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe auf Trockenheit, Pruritus, Erythem und Schuppung chronischer HD-Patienten sind folgendermaßen spekulativ zu deuten:

Bei pathologischen Hautveränderungen besteht eine intensivere Penetration von L-Arginin in die korealen Schichten.

Bei der chronischen Niereninsuffizienz werden die erhöhten ADMA-Spiegel durch L-Argininzufuhr kompetitiv von den NOS-Isoformen verdrängt, damit werden durch NO vasodilatative Wirkungen erreicht.

Durch topische Applikation von L-Arginin lassen sich die immunmodulatorischen und antimikrobiellen Eigenschaften von NO zur Wirkung bringen sowie die solubilisierende Wirkung von NO auf Proteine wirksam werden, so dass die Wasserbindungskapazität auf der Hornschicht gesteigert wird.

Da der Harnstoffgehalt im Stratum corneum von HD-Patienten über dem Normwert der gesunden Haut liegt, ist die positive L-Argininwirkung auf der Haut chronischer Urämiker in einer Aktivitätssteigerung der NOS-Isoformen zu sehen.

Die positiven Wirkungen von beiden Präparationen auf die Altershaut entsprechen den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren und können mit der Erhöhung des verminderten Harnstoffgehaltes im Stratum corneum erklärt werden.

8. Normbereiche des Medizinischen Zentrallabors, 04600 Altenburg, 2002 (Privatinstitut für Laboratoriumsdiagnostik am Kreiskrankenhaus, Geschäftsführer: Dipl.-Chem. Drogies, Dr. med. Meyer)

Laborwert	Material	Normbereich	Methode
iPTH	EDTA-Plasma 2 ml	32 (12 - 72) pg/ml	Limuneszenz-Immunoassay
Hämoglobin	EDTA-Blut 5 ml	Mann 8,6 - 12,0 Tpt/l Frau 7,4 - 10,5 Tpt/l	Impedanz
Hämatokrit	EDTA-Blut 5 ml	Mann 0,40 - 0,54 Frau 0,37 - 0,47	Impedanz
Leukozyten	EDTA-Blut 5 ml	4,0 - 11,0 Gpt/l	Impedanz
Thrombozyten	EDTA-Blut 5 ml	150 - 440 Gpt/l	Impedanz
Natrium i. S.	Serum 1 ml	135 - 148 mmol/l	Ionen selektive Elektrode
Phosphat i. S.	Serum 1 ml	Erwachsene 2,50 - 4,80 mg/dl	Photometrische Bestimmung
Kreatinin i. S.	Serum 1 ml	Mann 53 - 106 μ mol/l Frau 44 - 88 μ mol/l	Photometrische Bestimmung
Harnstoff i. S.	Serum 1 ml	3,3 - 6,7 mmol/l	Photometrische Bestimmung
Harnsäure i. S.	Serum 1 ml	Mann < 420 μ mol/l Frau < 340 μ mol/l	Photometrische Bestimmung

Literaturverzeichnis

1. Altmeyer P, Kachel H-G, Jünger M, Koch K-M, Holzmann H: Hautveränderungen bei Langzeitdialysepatienten. *Der Hautarzt* 33 (1982) 303-309
2. Altmeyer P, Kachel H-G, Schäfer G, Fassbinder W: Normalisierung der urämischen Hautveränderungen nach Nierentransplantation. *Der Hautarzt* 37 (1986) 217-221
3. Andersen LW, Friedberg M, Lokkegaard N: Naloxone in the treatment of uremic pruritus: a case history. *Clin Nephrol* 21 (1984) 355-356
4. Bacharach-Buhles M, Altmeyer P: Hauterkrankungen in Hörl WH, Wanner Ch: *Dialyseverfahren in Klinik und Praxis*. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (2004) 534-540
5. Bencini PL, Montagnino G, Citterio A, Graziani G, Crosti C, Ponticelli C: Cutaneous Abnormalities in Uremic Patients. *Nephron* 40 (1985) 316-321
6. Berkowitz DE, White R, Li D, Minhas KM, Cernetich A, Kim S, Burke S, Shoukas AA, Nyhan D, Champion HC, Hare JM: Arginase Reciprocally Regulates Nitric Oxide Synthase, Activity and Contributes to Endothelial Dysfunction in Aging Blood Vessels. *Circulation* 108 (2003) 2000-2006
7. Blachley JD, Blankenship M, Menter A, Parker III T F, Knochel JP: Uremic Pruritus: Skin Divalent Ion Content and Response to Ultraviolet Phototherapy. *American Journal of Kidney Diseases* (1985), Band V, No 5, 237-241
8. Blum A: Haut im Alter. *Dtsch Med Wochenschr* 130 (2005) 1820-1822
9. Böger RH, Bode-Böger StM, Thiele W, Creutzig A, Alexander K, Frölich JC: Restoring Vascular Nitric Oxide Formation by L-Arginine Improves the Symptoms of Intermittent Claudication in Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease. *JACC* (1998), Vol. 32, No 5, 1336-1344

10. Böger RH, Bode-Böger StM: The Clinical Pharmacology of L-Arginine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41 (2001) 79-99
11. Böger RH: Asymmetrisches Dihethylarginin (ADMA) als kardiovaskulärer Risikofaktor. *Dtsch Med. Wochenschr* 129 (2004) 820-824
12. Bode-Böger StM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Böger RH, Frölich J: Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vascular Medicine* 8 (2003) 77-81
13. Bode-Böger StM: Einfluss von L-Arginin auf die Arterioskleroseentwicklung: Was ist therapeutisch gesichert? *Dtsch Med Wochenschr* 130 (2005) 593-598
14. Brazelli V, Borroni G, Vignoli GP, Rabbiosi G, Cavagnino A, Berardesca E: Effects of Fluid Volume Changes during Hemodialysis on the Biophysical Parameters of the Skin. *Dermatology* 188 (1994) 113-116
15. Brodde O-E: Die Bedeutung von L-Arginin und NO für die Behandlung der endothelialen Dysfunktion. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 33 (2004) 679-686
16. Chou F-F, Ho J-Ch, Huang S-C, Sheen-Chen S-M: A Study on Pruritus after Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *American College of Surgeons* (2000) 65-70
17. Courage-Khazaka electronic GmbH: Bedienungsanleitung des Tewameter TM 210 (1985) 4-20
18. Delles Ch, Schneider M, Oehmer S, Fleischmann EH, Schmieder RE: L-Arginine-Induced Vasodilatation of the Renal Vasculature Is Not Altered in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 26 (2003) 1836-1840
19. De Marchi S, Cecchin E, Villhalte D, Sepiacci G, Santini G, Bartoli E: Relief of pruritus and decreases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med* 326 (1992) 969-974

20. Denman ST: Continuing medical education. A review of pruritus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 14 (1986) 375-392
21. Diepgen TL, Fatasch M, Hornstein OP: Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Dermatosen Beruf Umwelt* 39 (1991) 79-83
22. Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A, Bojic P, Juloski T: Uremic pruritus and skin mast cells. *Nephron* 61 (1992) 5-9
23. Donaubaue K: Untersuchungen zum Harnstoffgehalt des Stratum corneum der Epidermis bei Dermatologischen Erkrankungen sowie unter dem Einfluss von aminosäurehaltigen Externa. Dissertation Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, 2002, 2-78
24. Druml W: Akutes Nierenversagen in Hörl WH, et Wanner Ch: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (2004) 11-24
25. Duo LJ: Electrical Needle Therapy of Uremic Pruritus. *Nephron* 47 (1987) 179-183
26. Dyachenko P, Shustak A, Rozenman D: Hemodialysis-related pruritus and associated cutaneous manifestations. *Int J dermatol.* 45 (2006) 664-667
27. Ehlerding G, Bahlmann J: Haut und Niere in Koch: Klinische Nephrologie, Urban und Fischer-Verlag, München-Jena (2000) 927-936
28. Fantini F, Baraldi Al, Seignani C, Spattini A, Pincelli C, Giannetti A: Cutaneous Innervation in Chronic Renal Failure Patients. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 72 (1992) 102-105
29. Fiedler G: Bestimmung des absoluten Harnstoffgehaltes der Hornschicht von hautgesunden, neurodermitischen und psoriatischen Probanden. Dissertation Medizinische Fakultät der MLU Halle-Wittenberg (1993) 31-34
30. Fliser D: Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA). *Nephro-News* 23 (2004)

31. Flynn TC, Petros J, Clark RE, Viehman GE: Dry Skin and Moisturizers. *Clinics in Dermatology* 19 (2001) 387-392
32. Frei U, Schober-Halstenberg H-J: Nierenersatztherapie in Deutschland - QUASI Niere 6 (2005)
33. Galle J, Wanner Ch: Oxidativer Stress, Inflammation und Atherosklerose in Hörl WH, Wanner Ch: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (2004) 402-407
34. Galle J: Lipide und endotheliale Dysfunktion - Kardiovaskuläre Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz. *Mitteilungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie* (2005) 107-111
35. Garssen J, Vandebriel RJ, De Gruijl FR, Wolvers DA, Van Dijk M, Fluitman A, Van Loveren H: UVB exposure-induced systemic modulation of Th1- and Th2-mediated immune responses. *Immunology* 97 (1999) 506-514
36. Gianni LM, Sulli MM: Topical Tacrolimus in the Treatment of Atopic Dermatitis. *The Annals of Pharmacotherapy* 35 (2001) 943-946
37. Gilchrist BA, Rowe JW, Brown RS, Steinmann T, Arndt KA: Ultraviolet Phototherapy of Uremic Pruritus. Long-term results and possible mechanism of action. *Ann Intern Med* 91 (1979) 17-21
38. Gilchrist BA, Stern RS, Steinmann T, Brown R, Arndt KA, Anderson W: Clinical features of pruritus among patients undergoing maintenance hemodialysis. *Arch Dermatol* 118 (1982) 154
39. Hampers CL, Katz AI, Wilson RE, Merrill JP: Disappearance of Uremic Itching after subtotal Parathyroidectomy. *N Engl J Med* 279 (1968) 695-697
40. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A: Optimal Dialysis Improves Uremic Pruritus. *Am J Kidney Dis* 25 (1995) 413-419

41. Horsch W, Wolf B: Harnstoff - Eine Übersicht unter besonderer Berücksichtigung seiner pharmazeutischen Verwendung und Analytik. *Pharmazie* 40 (1985) 665-676
42. Johansson O, Hilliges M, Stahle-Bäckdahl M: Intraepidermal neuron-specific enolase (NSE)-immunoreactive nerve fibres: evidence for sprouting in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Neurosci Lett* 99 (1989) 281-286
43. Jung EG: Dermatologie - Duale Reihe. Unsere dynamische Haut. Hippokrates Verlag Stuttgart (1991) 19-32
44. Kato A, Hamada M, Maruyama T, Maruyama Y, Hishida A: Pruritus and Hydration State of Stratum corneum in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 20 (2000) 437-442
45. Ketteler M, Brandenburg V: Pathomechanismen der Entstehung von extraossären Verkalkungen. *Osteologie forum* 12 (2006) 3-8, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart- New York
46. Kielstein JT, Fliser D: Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) - ein kleines Molekül mit großer Bedeutung für den Nephrologen? *Nephro-News* (2003) 2-5
47. Kimmel M, Alscher DM, Dunst R, Kuhlmann U, Mettang T: Uremic pruritus and TH1/TH2 subsets in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 13 (2002) 588 A
48. Kuhlmann MK, Riegel W: Quantifizierung von Blutreinigungsverfahren in Hörl WH, Wanner Ch: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (2004) 202-212
49. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y: A Prospective Proof of Concept Study of the Efficacy of Tacrolimus Ointment in Uremic Pruritus in Patients on Chronic Dialysis Therapy. Abstract in *Spektrum der Nephrologie* 6 (2004) 25
50. Kügelgen v H, Schwarz E: Zur Frage von Altersveränderungen der Hautoberfläche. *Arch Derm Forsch* 248 (1974) 355-360

51. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, Papamichael CM, Zakopoulos N, Kotsis V, Dagle AG, Stamatelopoulos K, Protogerou A, Stamatelopoulos StF: Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *International Journal of Cardiology* 86 (2002) 317-323
52. Lerman A, Burnett JC, Higano StT, McKinley LJ, Holmes DR: Long-term L-Arginine Supplementation Improves Small-Vessel Coronary. Endothelial Function in Humans. *American Heart Association* (1998) 2123-2128
53. Lopau, K: "Wissen und glauben zu wissen" - Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels und kardiovaskuläres Risiko bei chronischer Niereninsuffizienz *Osteologie forum* 12 (2006) 9-16, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart- New York
54. Lundeberg T, Bondesson L, Thomas M: Effect of acupuncture on experimentally induced itch. *British Journal of Dermatology* 117 (1987) 771-777
55. Masi ChM, Cohen EP: Dialysis Efficacy and Itching in Renal Failure. *Nephron* 62 (1992) 257-261
56. Massry SG, Popovtzer MM, Coburn JW, Makoff DL, Maxwell MH, Kleemann ChR: Intractable Pruritus as a Manifestation of secondary Hyperparathyroidism in Uremia *N Engl J Med* 279 (1968) 697-700
57. Matsumoto M, Ichimaru K, Horie A: Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clinical Nephrology* 23 (1985) 285-288
58. Mettang T, Fritz P, Weber J, Machleidt C, Hübel E, Kuhlmann U: Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). The role of plasma histamine and skin mast cells. *Clinical Nephrology* 34 (1990) 136-141
59. Mettang T, Thomas S, Kiefer T, Fischer F-P, Kuhlmann U, Wodarz R, Rettenmeier AW. Uraemic pruritus and exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 11 (1996) 2439-2443

60. Mettang T, Fischer F-P, Kuhlmann U: Urämischer Pruritus - pathophysiologische und therapeutische Konzepte. *Dtsch Med Wschr* 121 (1996) 1025-1031
61. Mettang T: Urämischer Pruritus - Klinik und Pathophysiologie. In *Spektrum der Nephrologie* 1 (1997) 11-18, Spektrum Verlag Krahn e.K., D-47877 Willich
62. Mettang T: Urämischer Pruritus - Therapeutische Konzepte. In *Spektrum der Nephrologie* 2 (1997) 3-7, Spektrum Verlag Krahn e. K., D-47877 Willich
63. Mettang T: Urämischer Pruritus - Neue Sichtweise eines alten Problems. In *Spektrum der Nephrologie* 1 (2003) 3-10, Spektrum Verlag Krahn e. K., D-47877 Willich
64. Mettang T, Kuhlmann U: Chronische Niereninsuffizienz. In *Nephrologie - Kuhlmann U, Walb D, Luft FrC, Georg Thieme Verlag, Stuttgart* (2003) 306-370
65. Mistik S, Utas S, Ferahbast A, Tokgoz B, Unsal G, Sahan H, Ozturk A, Utas C: An epidemiology study of patients with uremic pruritus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 20 (2006) 672
66. Mori M, Gotoh T: Regulation of Nitric Oxide Production by Arginine Metabolic Enzymes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 275 (2000) 715-719
67. Morton CA, Lafferty M, Hau C, Henderson I, Jones M, Lowe JG: Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 11 (1996) 2031-2036
68. Morvay M, Marghescu S: Hautveränderungen bei Hämodialysepatienten. *Med Klin* 83 (1988) 507-510
69. Mosler K: Hautfeuchtigkeitsmessung - kein Problem mit dem Corneometer CM 420. *Parfümerie und Kosmetik* 64 (1983) 375-379
70. Müller KH, Pflugshaupt Ch: Review - Harnstoff in der Dermatologie. *Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten* 142 (1979) 157-168

71. Müller KH, Pflugshaupt Ch: Harnstoff in der Dermatologie III. Zeitschrift für Hautkrankheiten, H+G 12 74 (1999) 732-741
72. Narita I, Alchi B, Omori K, Sato F, Ajiro J, Saga D, Kondo D, Skatsume M, Maruyama S, Kazama JJ, Akazawa K, Gejyo F: Etiology and prognostic significance of severe uremic pruritus in chronic hemodialysis Patients. *Kidney Int* 69 (2006) 626-32
73. Nenoff P, Donaubaue K, Arndt T, Haustein U-F: Topisch appliziertes Agininhydrochlorid. *Hautarzt* 55 (2004) 58-64
74. Niebauer J, Maxwell AJ, Lin PS, Wang D, Tsao PS, Cooke JP: NOS inhibition accelerates atherogenesis: reversal by exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285 (2003) 535-540
75. Ostlere L, Taylor S, Baillo C, Wright R: Relationship between pruritus, transepidermal water loss, and biochemical markers of renal itch in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 9 (1994) 1302-1304
76. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S: L-Arginine ist the Physiological Precursor for the Formation of Nitric oxide in Endothelium-Dependent Relaxation *Biochemical and Biophysical Research Communications* 153 (1988) 1251-1256
77. Pauli-Magnus C, Klumpp S, Alscher DM, Kuhlmann U, Mettang T: Short-Term Efficacy of Tacrolimus Ointment in Severe Uremic Pruritus. *Abstract Peritoneal Dialysis International* 20 (2000) 802-803
78. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alscher DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, Tisler T, Berger ED, Kuhlmann U, Mettang T: Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of arandomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 11 (2000) 514-519
79. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, Iaina A: Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *The Lancet* 348 (1996) 1552-1554

80. Petres J, Antal I, Füzesi Sz: Klinische Erfahrungen zur Intervallbehandlung mit harnstoffhaltigen Dermatika. *Zeitschrift für Hautkrankheiten H+G* 65 (1989) 740-745
81. Piatti PM, Fragasso G, Monti LD, Setola E, Lucotti P, Fermo I, Paroni R, Galluccio E, Pozza G, Chierchia S, Margonato A: Acute Intravenous L-Arginine Infusion Decreases Endothelin-1 Levels and Improves Endothelial Function in Patients with Angina pectoris and normal Coronary Arteriograms. *Circulation* (2003) 429-436
82. Ponticelli C, Bencini PL: Uremic Pruritus: A Review. *Nephron* 60 (1992) 1-5
83. Pusch T, Beuers U: Leitsymptom Juckreiz. *Dtsch Ärztebl* 103 (2006) 1249-1256
84. Raab W: Harnstoff in der Dermatologie. *TW Dermatologie* 23 (1993) 257-269
85. Rajka G: Transepidermal water loss on the hands in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Forsch* 251 (1974) 111-115
86. Rajka G: Emollient therapy in atopic dermatitis. *J Dermatol Treatm* 8 (1997) 19-21
87. Schwab M, Mikus G, Mettang T, Pauli-Magnus C, Kuhlmann U: Urämischer Pruritus im Kindes- und Jugendalter. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde* (1999) 147: 232
88. Silva SRB, Viana PCF, Lugon NV, Hoette M, Ruzany F, Lugon JR: Thalidomide for the Treatment of Uremic Pruritus: A. Crossover Randomized Double-Blind Trial. *Nephron* 67 (1994) 270-273
89. Stahle-Bäckdahl M: Stratum corneum hydration in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 68 (1988) 531-544
90. Stahle-Bäckdahl M, Hägermark Ö, Lins L-E, Törring O, Hilliges M, Johansson O: Experimental and immunohistochemical studies on the possible role of Parathyroid hormone in uraemic pruritus. *Journal of Internal Medicine* 225 (1989) 411-415
91. Stahle-Bäckdahl M: Pruritus in Hemodialysis Patients. *Skin Pharmacol* 5 (1992) 14-20

92. Ständer S, Weisshaar E: Chronischer Pruritus. Dtsch Arztebl 102 (2005) 2553-2559
93. Stein G, Schöne S, Geinitz D, Abendroth K, Kokot F, Fünfstück R, Sperschneider H, Keil E: No tissue level abnormality of vitamin A concentration despite elevated serum vitamin A of uremic patients. Clinical Nephrology 25 (1986) 87-93
94. Stein G: Progression von Nierenerkrankungen in Franz HE und Hörl WH, Blutreinigungsverfahren - Technik und Klinik. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York (1997) 1-19
95. Stockenhuber F, Kurz RW, Sertl K, Grimm G, Balcke P: Increased plasma histamine levels in uraemic pruritus. Clinical Science 79 (1990) 477-482
96. Sunder-Platzmann G, Hörl WH: Urämietoxine in Hörl WH, Wanner Ch: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag Stuttgart (2004) 397-401
97. Tronnier M, Wagener HM: Über die Frequenzleitfähigkeit der menschlichen Haut. Dermatologica 104 (1952) 135-151
98. Tronnier M: Hydratation der Haut. Ärztliche Kosmetologie 14 (1984) 365-375
99. Ulrich M, Stockfleth E: Hauterkrankungen bei Dialyse - sowie organtransplantierten Patienten. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 35 (2006) 103-109
100. Vogel RM, Sonntag M, Deussen A: Einfluss der Arginin-abhängigen Stickoxidsynthese auf die regionale Durchblutung des Auges am narkotisierten Hund. Ophthalmologie 91 (1994) 763-767
101. Wanner Ch, Hörl WH: Beginn der Nierenersatztherapie in Hörl WH, Wanner, Ch: Dialyseverfahren in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag Stuttgart (2004) 29-34
102. Wellner K, Wohlrab W: (1993) Quantitative evaluation of urea in stratum corneum of human skin. Arch Dermatol Res 285 (1993) 239-240

103. Wolf G, Harendza S, Stahl RAK: Progression von chronischen Nierenerkrankungen in Franz HE, Rislér T. *Klinische Nephrologie - Handbuch für Klinik und Praxis* ecomed Verlagsgesellschaft, 18. Ergänzungslieferung (2003) 2-8
104. Wohlrab J: Der epidermale Arginin-Stoffwechsel und dessen therapeutische Beeinflussung. *Akt Dermatol* 28 (2002) 13-20
105. Wohlrab J: L-Arginin oder Agmatin? *Hautarzt* 55 (2004) 689-691
106. Wohlrab J, Siemens Ch, Marsch WC: The Influence of L-Arginine on the Regulation of Epidermal Arginase. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15 (2002) 44-45
107. Wohlrab W: Der Einfluss von Harnstoff auf die Wasserbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. *Dermatol Mon schr* 174 (1988) 622-627
108. Wohlrab W: Einfluss des Harnstoffgehaltes unterschiedlicher Emulsionen auf die Wasserbindungskapazität der menschlichen Hornschicht. *Z Hautk* 66 (1990) 390-395
109. Xiao S, Wagner L, Mahaney J, Baylis Ch: Uremic levels of urea inhibit L-arginine transport in cultured endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 280 (2001) 989-995
110. Yosipovitch G, Tur E, Morduchowicz G, Boner G: Skin surface pH, moisture, and pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8 (1993) 1129-1132
111. Zoccali C, Bode-Böger M, Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frölich JC, Böger RH: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *The Lancet* 358 (2001) 2113-2117
112. Zucker I, Yosipovitch G, David M, Gafter U, Boner G: Prevalence and characterization of uremic pruritus in patients undergoing Hemodialysis: uremic pruritus is still a major problem for patients with end-stage renal disease. *J Am Acad Dermatol* 49 (2003) 842-846

Ulrike Durrant-Finn: „Der Einfluss von topisch appliziertem L-Arginin auf Juckreiz und Trockenheit der Haut bei Hämodialysepatienten in vivo“
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Medizinische Fakultät
Dissertation
2007 - 67 Seiten

Thesen zur Dissertation

1. Der urämische Pruritus wird bei 50 - 90 % der chronischen Dialysepatienten beobachtet.
2. In den letzten 20 - 30 Jahren wurden zur kausalen Genese des urämischen Pruritus im wesentlichen 5 pathophysiologische Hypothesen erarbeitet.
3. Die Immunhypothese gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, da eine Besserung des urämischen Pruritus z. B. durch die topische Anwendung von Tacrolimus zu beobachten ist.
4. Der urämische Pruritus ist nur durch eine suffiziente Nierentransplantation zum Sistieren zu bringen.
5. Bisher gibt es keine gesicherte Ursache für die Entstehung des urämischen Pruritus, damit auch keine kausale Therapie.
6. Nach Messungen von DONAUBAUER, 2002, ist der Harnstoffgehalt bei Urämikern im Stratum corneum der Epidermis mit $37,2 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$ deutlich höher als bei Hautgesunden (ca. $25,8 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$).
7. Nach Literaturangaben ist der Harnstoffgehalt im Stratum corneum bei der Altershaut ($13,3 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$) deutlich niedriger als bei Hautgesunden.
8. L-Arginin als semiessentielle Aminosäure wird durch das Enzym Arginase zu Harnstoff und L-Ornithin und durch das Enzym Stickstoffmonoxid-Synthase zu NO und L-Citrullin umgesetzt.

9. NO hat eine wichtige Regulationsfunktion im kardiovaskulären System sowohl in der Makro- als auch in der Mikrostrombahn.
10. Bei arteriosklerotischen Risikosituationen: Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, sekundärer HPT, chronischer Urämie u. a. kommt es zu einer Erhöhung des asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA). Die ADMA-Erhöhung korreliert mit der endothelialen Dysfunktion. Durch erhöhte ADMA-Spiegel kommt es zur Hemmung der NOS-Aktivität.
11. Durch ein vermehrtes Substratangebot von L-Arginin kann durch kompetitives Verdrängen von ADMA an der NOS die Hemmung der NOS-Aktivität aufgehoben werden. Mit topischer, oraler und parenteraler L-Argininzufuhr konnten Verbesserungen der Durchblutung im mikro- und makrovaskulären Bereich erzielt werden
12. 24 chronische HD-Patienten (Durchschnittsalter 60 Jahre) und 12 hautgesunde Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 56 Jahre) wurden mit jeweils 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe (Wirkstoff) und einer wirkstofffreien Salbe (Placebo) über einen Zeitraum von 4 Wochen durch 2 x tägliches Auftragen auf ein definiertes Hautprüfareaal behandelt und mit 4 Visiten über 6 Wochen beobachtet. Zusätzlich erfolgten Messungen mit der Corneo- und Tewametrie.
13. Die Haut der 24 chronische Hämodialysepatienten zeigte nach dem Atopie-Score von DIEPGEN (mit 4 Ausprägungsstufen) vor der topischen Applikation beider Präparationen folgende Symptome: Trockenheit: ca. 88 % - Scorestufe 3, Pruritus: ca. 67 % - Scorestufe 3, Erythem: ca. 67 % Scorestufe 1, Schuppung: ca. 70 % Scorestufe 1.
14. Die Haut der 12 Kontrollpersonen zeigte vor der topischen Applikation beider Substanzen folgende Symptome: Trockenheit: ca. 50 % - Scorestufe 2; Pruritus: ca. 75 % Scorestufe 1; Erythem: ca. 8 % Scorestufe 1; Schuppung: ca. 50 % Scorestufe 1.
15. Die Hauttrockenheit konnte bei den chronischen HD-Patienten mit Wirkstoff- und Placebopräparation statistisch signifikant, aber deutlich wirksamer mit dem Wirkstoff rückläufig beeinflusst werden. Unter dem Wirkstoff war nach Woche 2 die Trockenheit der Scorestufe 3 geschwunden.

16. Der urämische Pruritus konnte bei den HD-Patienten mit der Wirkstoff- gegenüber der Placebopräparation mit einer deutlicheren Signifikanz gebessert werden. In Woche 6, nach Absetzen von W in Woche 4, war bei 87 % kein Pruritus nachweisbar.
17. Die Symptome Erythem und Schuppung ließen sich bei den chronischen HD-Patienten nur mit dem Wirkstoff signifikant bessern.
18. Bei den Kontrollpersonen war für die Symptome Trockenheit und Pruritus zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation kein signifikanter Wirkunterschied festzustellen. Der Wirkstoff war effektiver. Die Symptome Erythem und Schuppung waren sehr diskret ausgeprägt, so dass sich eine Auswertung zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation erübrigte.
19. Durch die Corneometrie wurde in Woche 0 bei den HD-Patienten ein deutlich niedrigerer Wert zu dem der Kontrollpersonen festgestellt.
Bei den chronischen HD-Patienten konnte nach Woche 4 unter dem Wirkstoff eine stärkere Hautfeuchtigkeit im Vergleich zum Placebopräparat erzielt werden.
Bei den HD-Patienten konnte in Woche 6, nach Absetzen beider Präparationen in Woche 4, ein signifikant stärkerer Abfall der Hautfeuchtigkeit nach Applikation des Wirkstoffes gegenüber der Placebopräparation festgestellt werden.
Bei den Kontrollpersonen konnte zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation kein signifikanter Unterschied auf die Erhöhung der Hautfeuchtigkeit festgestellt werden, allerdings war eine stärkere Wirkung des Wirkstoffes festzustellen.
20. Durch die Tewametrie konnte festgestellt werden, dass bei den chronischen HD-Patienten nach 4 Wochen zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation kein signifikanter Wirkunterschied bestand.
Bei den chronischen HD-Patienten konnte in Woche 0 (vor Therapie) signifikant niedrigere Werte gegenüber denen der Kontrollpersonen gemessen werden.
Bei den chronischen HD-Patienten waren unter dem Wirkstoff in Woche 4 niedrigere Werte gegen über denen der Kontrollpersonen zu messen.
Bei den Kontrollpersonen bestand zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation kein signifikanter Unterschied im TEWL.

21. Die 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe zeigte eine stärkere Wirkung auf Trockenheit und Pruritus bei chronischen HD-Patienten gegenüber der wirkstofffreien Placebopräparation.
- Die Symptome Erythem und Schuppung waren bei den chronischen HD-Patienten nur mit der 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe signifikant zu beeinflussen.
22. Bei Hauttrockenheit und Pruritus sowie Erythem und Schuppung der Haut chronischer HD-Patienten ist die positive Wirkung der 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe spekulativ zu erklären:
- Bei pathologischen Hautveränderungen besteht eine intensivere Penetration von L-Arginin in die korealen Schichten.
 - L-Arginin als Substrat der NOS-Isoformen in den Keratinozyten und kutanen mikrovaskulären Endothelzellen bringt die immunmodulatorischen, antimikrobiellen und solubilisierenden Eigenschaften des NO zur Wirkung.
 - Topische L-Argininzufuhr, in Analogie zur systemischen Applikation, führt zu einer Verbesserung der Vasodilatation. Die erhöhten ADMA-Spiegel in der Urämie werden durch L-Arginin an den NOS-Isosformen kompetitiv verdrängt mit konsekutiver makro- und mikrovaskulärer Dilatation durch NO.
23. Die positiven, aber geringeren Wirkungen der wirkstofffreien Placebopräparation auf Trockenheit und Juckreiz bei chronischen HD-Patienten sind offenbar auf den hohen (47 %) Vaselineanteil mit hydratationsfördernder Wirkung zurückzuführen.
24. Wir konnten in beiden Untersuchungsgruppen mit der Wirkstoff- und Placebopräparation im 6-wöchigen Untersuchungszeitraum keine kutanen Nebenwirkungen beobachten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Durrant-Finn
Vorname Ulrike
Anschrift Tulpenstraße18, 04600 Altenburg
Geburtsdatum 10. 09. 1965
Geburtsort Leipzig
Familienstand verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung

09/72 bis 08/80 POS „Georgi Dimitroff“ Altenburg
09/80 bis 08/84 EOS „Karl Marx“ Altenburg, Abitur

Studium

09/84 bis 08/85 Vorpraktikum am Kreiskrankenhaus Altenburg
09/85 bis 08/91 Studium der Humanmedizin an der Universität
Leipzig

Berufsausbildung

09/91 bis 01/92 AiP Klinikum Nordhausen
02/92 bis 08/93 Erziehungsurlaub
09/93 bis 09/95 AiP und Facharztausbildung Klinikum
Aue
10/95 bis 12/95 ohne ärztliche Tätigkeit wegen Tod des
Ehemannes
01/96 bis 12/99 Fortsetzung der Facharztausbildung
Hautklinik des Diakoniekrankenhauses
Halle und Hautklinik der Universität
Leipzig
2/2000 Facharztanerkennung für Haut- und
Geschlechtskrankheiten

Niederlassung

seit 01.10.2000 Niederlassung als Facharzt für Haut- und
Geschlechtskrankheiten in Schmölln/Thüringen

Altenburg, den 2007

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbst angefertigt habe. Die Untersuchungen der Dialysepatienten erfolgten im PHV-Dialysezentrum Altenburg, die der Kontrollpersonen in meiner Hautarztpraxis. Ich habe keine anderen als die aufgeführten Hilfsmittel benutzt.

Die Ergebnisse sind als Manuskript in Vorbereitung zur Einreichung der Publikation:

„Der Einfluss von topisch appliziertem L-Arginin auf Trockenheit und Juckreiz der Haut bei Hämodialysepatienten in vivo“

Durrant-Finn, U. et. Nenoff, P., 2007, Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG)

Altenburg, den 2007

Ulrike Durrant-Finn

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass nur dieser Antrag auf Veröffentlichung eines Promotionsverfahrens von mir eingereicht wurde und dass auch keine anderen Promotionsversuche zu einem früheren Zeitpunkt an dieser oder einer anderen Universität erfolgt sind.

Altenburg, den 2007

Ulrike Durrant-Finn

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. habil. B. Osten, Direktor der Klinik für Innere Medizin II der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Überlassung des Themas und die sehr gute wissenschaftliche Beratung.

Herrn Professor Dr. med. habil. P. Nenoff, Laborarzt und FA f. Haut- und Geschlechtskrankheiten/Allergologie, 04579 Mölbis, danke ich für die dermatologische Beratung.

Herrn Dipl.-Mathematiker J. Thomser, Klinikum Chemnitz, danke ich für die exakte statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

Frau Dr. med. Weber und Frau Dr. med. Graupner, PHV-Dialysezentrum Altenburg, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Untersuchungen.

Altenburg, den 2007

Ulrike Durrant-Finn

Ulrike Durrant-Finn: „Der Einfluss von topisch appliziertem L-Arginin auf Juckreiz und
Trockenheit der Haut bei Hämodialysepatienten in vivo“
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Medizinische Fakultät
Dissertation
2007 - 67 Seiten

Thesen zur Dissertation

1. Der urämische Pruritus wird bei 50 - 90 % der chronischen Dialysepatienten beobachtet.
2. In den letzten 20 - 30 Jahren wurden zur kausalen Genese des urämischen Pruritus im wesentlichen 5 pathophysiologische Hypothesen erarbeitet.
3. Die Immunhypothese gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung, da eine Besserung des urämischen Pruritus z. B. durch die topische Anwendung von Tacrolimus zu beobachten ist.
4. Der urämische Pruritus ist nur durch eine suffiziente Nierentransplantation zum Sistieren zu bringen.
5. Bisher gibt es keine gesicherte Ursache für die Entstehung des urämischen Pruritus, damit auch keine kausale Therapie.
6. Nach Messungen von DONAUBAUER, 2002, ist der Harnstoffgehalt bei Urämikern im Stratum corneum der Epidermis mit $37,2 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$ deutlich höher als bei Hautgesunden (ca. $25,8 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$).
7. Nach Literaturangaben ist der Harnstoffgehalt im Stratum corneum bei der Altershaut ($13,3 \mu\text{g}/2,5 \text{ cm}^2$) deutlich niedriger als bei Hautgesunden.
8. L-Arginin als semiessentielle Aminosäure wird durch das Enzym Arginase zu Harnstoff und L-Ornithin und durch das Enzym Stickstoffmonoxid-Synthese zu NO und L-Citrullin umgesetzt.

9. NO hat eine wichtige Regulationsfunktion im kardiovaskulären System sowohl in der Makro- als auch in der Mikrostrombahn.
10. Bei arteriosklerotischen Risikosituationen: Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, sekundärer HPT, chronischer Urämie u. a. kommt es zu einer Erhöhung des asymmetrischen Dimethylarginins (ADMA). Die ADMA-Erhöhung korreliert mit der endothelialen Dysfunktion. Durch erhöhte ADMA-Spiegel kommt es zur Hemmung der NOS-Aktivität.
11. Durch ein vermehrtes Substratangebot von L-Arginin kann durch kompetitives Verdrängen von ADMA an der NOS die Hemmung der NOS-Aktivität aufgehoben werden. Mit topischer, oraler und parenteraler L-Argininzufuhr konnten Verbesserungen der Durchblutung im mikro- und makrovaskulären Bereich erzielt werden
12. 24 chronische HD-Patienten (Durchschnittsalter 60 Jahre) und 12 hautgesunde Kontrollpersonen (Durchschnittsalter 56 Jahre) wurden mit jeweils 2,5 %iger L-Argininhydrochloridsalbe (Wirkstoff) und einer wirkstofffreien Salbe (Placebo) über einen Zeitraum von 4 Wochen durch 2 x tägliches Auftragen auf ein definiertes Hautprüfareaal behandelt und mit 4 Visiten über 6 Wochen beobachtet. Zusätzlich erfolgten Messungen mit der Corneo- und Tewametrie.
13. Die Haut der 24 chronische Hämodialysepatienten zeigte nach dem Atopie-Score von DIEPGEN (mit 4 Ausprägungsstufen) vor der topischen Applikation beider Präparationen folgende Symptome: Trockenheit: ca. 88 % - Scorestufe 3, Pruritus: ca. 67 % - Scorestufe 3, Erythem: ca. 67 % Scorestufe 1, Schuppung: ca. 70 % Scorestufe 1.
14. Die Haut der 12 Kontrollpersonen zeigte vor der topischen Applikation beider Substanzen folgende Symptome: Trockenheit: ca. 50 % - Scorestufe 2; Pruritus: ca. 75 % Scorestufe 1; Erythem: ca. 8 % Scorestufe 1; Schuppung: ca. 50 % Scorestufe 1.
15. Die Hauttrockenheit konnte bei den chronischen HD-Patienten mit Wirkstoff- und Placebopräparation statistisch signifikant, aber deutlich wirksamer mit dem Wirkstoff rückläufig beeinflusst werden. Unter dem Wirkstoff war nach Woche 2 die Trockenheit der Scorestufe 3 geschwunden.

16. Der urämische Pruritus konnte bei den HD-Patienten mit der Wirkstoff- gegenüber der Placebopräparation mit einer deutlicheren Signifikanz gebessert werden. In Woche 6, nach Absetzen von W in Woche 4, war bei 87 % kein Pruritus nachweisbar.
17. Die Symptome Erythem und Schuppung ließen sich bei den chronischen HD-Patienten nur mit dem Wirkstoff signifikant bessern.
18. Bei den Kontrollpersonen war für die Symptome Trockenheit und Pruritus zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation kein signifikanter Wirkunterschied festzustellen. Der Wirkstoff war effektiver. Die Symptome Erythem und Schuppung waren sehr diskret ausgeprägt, so dass sich eine Auswertung zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation erübrigte.
19. Durch die Corneometrie wurde in Woche 0 bei den HD-Patienten ein deutlich niedrigerer Wert zu dem der Kontrollpersonen festgestellt.
Bei den chronischen HD-Patienten konnte nach Woche 4 unter dem Wirkstoff eine stärkere Hautfeuchtigkeit im Vergleich zum Placebopräparat erzielt werden.
Bei den HD-Patienten konnte in Woche 6, nach Absetzen beider Präparationen in Woche 4, ein signifikant stärkerer Abfall der Hautfeuchtigkeit nach Applikation des Wirkstoffes gegenüber der Placebopräparation festgestellt werden.
Bei den Kontrollpersonen konnte zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation kein signifikanter Unterschied auf die Erhöhung der Hautfeuchtigkeit festgestellt werden, allerdings war eine stärkere Wirkung des Wirkstoffes festzustellen.
20. Durch die Tewametrie konnte festgestellt werden, dass bei den chronischen HD-Patienten nach 4 Wochen zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation kein signifikanter Wirkunterschied bestand.
Bei den chronischen HD-Patienten konnte in Woche 0 (vor Therapie) signifikant niedrigere Werte gegenüber denen der Kontrollpersonen gemessen werden.
Bei den chronischen HD-Patienten waren unter dem Wirkstoff in Woche 4 niedrigere Werte gegen über denen der Kontrollpersonen zu messen.
Bei den Kontrollpersonen bestand zwischen Wirkstoff- und Placebopräparation kein signifikanter Unterschied im TEWL.

21. Die 2,5 %ige L-Argininhydrochloridsalbe zeigte eine stärkere Wirkung auf Trockenheit und Pruritus bei chronischen HD-Patienten gegenüber der wirkstofffreien Placebopräparation.
- Die Symptome Erythem und Schuppung waren bei den chronischen HD-Patienten nur mit der 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe signifikant zu beeinflussen.
22. Bei Hauttrockenheit und Pruritus sowie Erythem und Schuppung der Haut chronischer HD-Patienten ist die positive Wirkung der 2,5 %igen L-Argininhydrochloridsalbe spekulativ zu erklären:
- Bei pathologischen Hautveränderungen besteht eine intensivere Penetration von L-Arginin in die korealen Schichten.
 - L-Arginin als Substrat der NOS-Isoformen in den Keratinozyten und kutanen mikrovaskulären Endothelzellen bringt die immunmodulatorischen, antimikrobiellen und solubilisierenden Eigenschaften des NO zur Wirkung.
 - Topische L-Argininzufuhr, in Analogie zur systemischen Applikation, führt zu einer Verbesserung der Vasodilatation. Die erhöhten ADMA-Spiegel in der Urämie werden durch L-Arginin an den NOS-Isosformen kompetitiv verdrängt mit konsekutiver makro- und mikrovaskulärer Dilatation durch NO.
23. Die positiven, aber geringeren Wirkungen der wirkstofffreien Placebopräparation auf Trockenheit und Juckreiz bei chronischen HD-Patienten sind offenbar auf den hohen (47 %) Vaselineanteil mit hydratationsfördernder Wirkung zurückzuführen.
24. Wir konnten in beiden Untersuchungsgruppen mit der Wirkstoff- und Placebopräparation im 6-wöchigen Untersuchungszeitraum keine kutanen Nebenwirkungen beobachten.