



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

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

ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt der Technischen Universität München

Einflüsse des alpinen Hochgebirgsklimas auf Parameter allergischer Erkrankungen: Untersuchungen an der Umweltforschungsstation Schneefernerhaus (UFS - Zugspitze)

Marie S. B. Kriegisch

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. B. Eberlein

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

Die Dissertation wurde am 10.04.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 7.05.2014 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

a.u.	arbitrary units
Ag(AgCl)	Silber/Silberchlorid
DIELH	Fragebogen "Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen"
ECP/ a-ECP	Eosinophiles kationisches Protein
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure/ Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
FEV 1	Forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (l)
FEV 1/VC	Relative Sekundenkapazität (%)
Flow	Nasale Atemflussgeschwindigkeit (ml/s)
FVC	Forcierte Vitalkapazität (l)
H+	Wasserstoff-Ionen
Hg/Hg ₂ Cl ₂	Quecksilber/Kalomel
IgE	Immunoglobulin E
IL-16/ IL-33	Interleukin 16 /Interleukin 33
Immuno-CAP	In-vitro Diagnostiktest zum quantitativen Nachweis von spezifischen Antikörper gegen Allergene
IU/ml	International Units pro Milliliter
kPA*s/l	Kilopascal x Sekunde/Liter
kPa/l	Kiloppascal pro Liter
kU/l	Kiloeinheiten pro Liter

MCH	Mittlere Korpuskuläre Hämoglobin (pg)
MCHC	Mittlere Korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (g/dl)
MCV	Mittlere Erythrozyteneinzelvolumen (fl)
MEF 25	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25 % der Vitalkapazität (l/s)
MEF 50	Maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % der Vitalkapazität (l/s)
MMEF 25/75	Maximaler expiratorischer Fluss: gemittelt zwischen 25% und 75% der Vitalkapazität
n	Größe der Stichprobe
NaCl 0,9%	Kochsalzlösung mit 0,9%
NaOH 0,5 M	Natriumhydroxid/Natriumlauge mit 0,5 Molar
NO	Stickstoffmonoxid
p	Signifikanzwert
PEF	Peak-Flow: Maximaler expiratorischer Spitzenfluss (l/s)
pH-Wert	Negativer dekadische Logarithmus (= „Zehnerlogarithmus“) der Wasserstoffionen-Aktivität
ppb	parts per billion
Resistance	Atemwegswiderstand (kPA*s/l)
rPhl p1	Lieschgras (Phleum pratense), rekombinant
rPhl p5b	Lieschgras (Phleum pratense), rekombinant
SCORAD-Index	Scoring of atopic dermatitis-Index
SD	Standardabweichung
Ser	Hautrauigkeit
Sesc	Hautschuppigkeit
Sesm	Hautglätte

Sew	Hautfaltigkeit
SF-36- Test	Test zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten
t1	Zeitpunkt 1 im ZAUM
t2	Zeitpunkt 2 zu Beginn des Höhengaufenthaltes (2650m)
t3	Zeitpunkt 3 am Ende des Höhengaufenthaltes (2650m)
t4	Zeitpunkt 4 im ZAUM
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
TGV	Gesamtlungenvolumen (l)
Th2- Lymphozyten	T-Helferzellen (CD4 positiv)
UFS	Umweltforschungsstation Schneefernerhaus
VC	Vitalkapazität (l)
ZAUM	Zentrum für Allergie und Umwelt, München

Verzeichnis der veröffentlichten Daten

- Eberlein B, Huss-Marp J, Pfab F, Fischer R, Franz R, Schmitt M, Leibl M, Allertseder V, Liptak J, Hennico R, Latotoski J, Kriegisch M, Ebner von Eschenbach C, Darsow U, Behrendt H, Huber R, Ring J
Einflüsse des Hochgebirges auf Allergien und Umweltkrankheiten an der Umweltforschungsstation Schneefernerhaus (UFS) – Projektbereich III: Prüfung und Untersuchung von Parametern und phänotypischen Merkmalen der allergischen Entzündung an Patienten und Kontrollpersonen.
Vortrag auf der ersten wissenschaftlichen Tagung Umweltforschungsstation Schneefernerhaus, 20.-21. Mai 2010, Iffeldorf, Deutschland
- Eberlein B, Huss-Marp J, Pfab F, Fischer R, Franz R, Schmitt M, Leibl M, Allertseder V, Liptak J, Hennico R, Latotoski J, Kriegisch M, Ebner von Eschenbach C, Darsow U, Behrendt H, Huber R, Ring J
Influences of high mountain climate on allergies and environmental diseases at the Environmental Research Station Schneefernerhaus (UFS).
Poster auf dem Kongress New Trends of Allergy VII and 6th Georg Rajka Symposium on Atopic Dermatitis, 22-24 July 2010, Munich, Germany
Allergo J 2010; 5: 318-319
- Eberlein B, Huss-Marp J, Pfab F, Fischer R, Franz R, Schmitt M, Leibl M, Allertseder V, Liptak J, Hennico R, Latotoski J, Kriegisch M, Ebner von Eschenbach C, Darsow U, Behrendt H, Huber R, Ring J
Einflüsse des Hochgebirges auf Allergien und Umweltkrankheiten an der Umweltforschungsstation Schneefernerhaus (UFS) - Projektbereich III: Prüfung und Untersuchung von Parametern und phänotypischen Merkmalen der allergischen Entzündung an Patienten und Kontrollpersonen.
Vortrag auf dem 17. Isinger Allergie- Roundtable, 9./10. Juli 2010, Erding

Inhalt

1. Einleitung.....	4
1.1. Atopische Erkrankungen	4
1.2. Prävalenz allergischer Erkrankungen.....	7
1.3. Klimatherapie.....	9
1.4. Problemstellung und Zielsetzung.....	11
2. Material und Methoden	13
2.1. Studienkonzept.....	13
2.1.1. Studiendurchführung.....	13
2.1.2. Studienpopulation.....	15
2.1.3. Umweltbedingungen während der Studie	19
2.2. Material und Methoden	22
2.2.1. Geräteliste.....	22
2.2.2. Materialien.....	23
2.2.3. Hautphysiologische Parameter	25
2.2.3.1. Sebumetrie.....	25
2.2.3.2. Corneometrie	26
2.2.3.3. PH-Metrie	27
2.2.3.4. Transepidermaler Wasserverlust (TEWL).....	28
2.2.3.5. Profilometrie.....	29
2.2.3.6. Alkali-resistenztest.....	30
2.2.4. Hautreaktion.....	31
2.2.4.1. Laser-Doppler-Flowmetrie	31
2.2.4.2. Pricktest	32
2.2.5. Juckreizintensität.....	33
2.2.6. SCORAD-Index	34
2.2.7. Atemwegsmessungen.....	35
2.2.7.1. Rhinomanometrie	35
2.2.7.2. NO-Messung.....	36
2.2.7.3. Peak-Flow-Messung	37
2.2.7.4. Spirometrie.....	37
2.2.7.5. Bodyplethysmographie und Provokationstest mit Methacholinchlorid	38

2.2.8.	Konjunktivaler Provokationstest.....	40
2.2.9.	Fragebögen.....	41
2.2.10.	In-vitro-Untersuchungen.....	43
2.2.10.1.	Untersuchung von Blutparametern.....	43
2.2.10.2.	Untersuchung von Nasalsekret.....	43
2.2.11.	Statistische Auswertung.....	44
3.	Ergebnisse.....	45
3.1.	Studienpopulation.....	45
3.2.	Hautphysiologische Messungen.....	49
3.2.1.	Sebumetrie.....	49
3.2.2.	Corneometrie.....	50
3.2.3.	PH-Metrie.....	51
3.2.4.	Transepidermaler Wasserverlust (TEWL).....	52
3.2.5.	Profilometrie.....	53
3.2.6.	Alkaliresistenztest.....	57
3.3.	Hautreaktion.....	59
3.3.1.	Laser-Doppler-Flowmetrie.....	59
3.3.2.	Pricktest.....	61
3.4.	Juckreizintensität.....	63
3.5.	SCORAD-Index.....	69
3.6.	Atemwegsmessungen.....	70
3.6.1.	Rhinomanometrie.....	70
3.6.2.	NO-Messung.....	72
3.6.3.	Peak-Flow-Messung.....	73
3.6.4.	Spirometrie.....	74
3.6.5.	Bodyplethysmographie und Provokationstest mit Methacholinchlorid.....	81
3.7.	Konjunktivaler Provokationstest.....	85
3.8.	Fragebögen.....	87
3.9.	In-vitro-Untersuchungen.....	94
3.9.1.	Untersuchung von Blutparametern.....	94
3.9.2.	Untersuchung von Nasalsekret.....	101
4.	Diskussion.....	102
4.1.	Hautphysiologische Parameter.....	102
4.2.	Hautreaktion und SCORAD-Index.....	107
4.3.	Atemwegsmessungen.....	110

4.4. Konjunktivaler Provokationstest und Provokationstest mit Methacholinchlorid	113
4.5. Subjektives Empfinden	114
4.6. Blutparameter und Nasalsekret	117
4.7. Schlussfolgerung	120
5. Zusammenfassung	122
6. Literaturverzeichnis	126
7. Anhang	135
8. Danksagung	149
9. Lebenslauf	150

1. Einleitung

1.1. Atopische Erkrankungen

Definitionsgemäß wird die Atopie als familiär auftretende Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhaut gegenüber Umweltstoffen beschrieben, die mit einer erhöhten Immunglobulin E-Bildung und/oder einer veränderten unspezifischen Reaktivität assoziiert ist. Sie stellt ein heterogenes Syndrom dar und manifestiert sich in unterschiedlichsten Organen, wobei die allergische Rhinokonjunktivitis, das atopische Ekzem und das Bronchialasthma die häufigsten Manifestationen darstellen. Diese drei Erkrankungen, die auch als atopische Trias bezeichnet werden, treten sowohl gleichzeitig als auch nach einander auf, wobei das atopische Ekzem als Erstmanifestation im Kindesalter überwiegt. Im Rahmen des „Etagenwechsels“ kann sich aus dem atopischen Ekzem sowohl ein Bronchialasthma als auch eine allergische Rhinokonjunktivitis entwickeln [20, 34, 48, 50, 61].

Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem wird definiert als eine chronische oder chronisch rezidivierende, entzündliche, nicht kontagiöse Hauterkrankung, die mit starkem Juckreiz einhergeht und häufig familiär, allein oder in Verbindung mit Asthma bronchiale oder Heuschnupfen auftritt [20]. Sie gilt mit 10-20% als die häufigste chronische Hauterkrankung im Kindesalter. Als Pathogenese wird ein multifaktorieller Ansatz diskutiert mit mehreren auslösenden Faktoren wie genetische Disposition, trockene Haut mit gestörter epidermaler Barrierefunktion, vegetative Dysregulation, gestörte T-Zell-Regulation, erhöhte IgE-Bildung sowie eine psychosomatische Beeinflussung. Der genaue Zusammenhang ist aber noch nicht vollends aufgeklärt. Die im Serum der Patienten gefundenen IgE-Antikörper sind gegen Umweltallergene gerichtet, in Mitteleuropa am häufigsten gegen Hausstaubmilben, Tierepithelien, Gräserpollen und Nahrungsmittel. Das klinische Bild unterscheidet sich in den verschiedenen Lebensaltern und auch interindividuell sehr stark. So überwiegt im Säuglingsalter die akute exsudative Form mit gelegentlicher Krustenbildung (Milchschorf), die sich hauptsächlich im Gesicht, am behaarten Kopf, am Stamm und an den Streckseiten manifestiert. Im Kleinkindalter und der beginnenden Pubertät sind dagegen vorwiegend die großen Gelenkbeugen (Handgelenk, Ellenbogengelenk, Kniegelenk) betroffen und es

finden sich vermehrt trockene Ekzeme. Auch die unbefallene Haut weist eine generelle Hauttrockenheit auf. Im Erwachsenenalter stellen Gesicht, Hals, die großen Gelenkbeugen sowie Hand- und Fußrücken die wichtigsten Prädilektionsstellen dar, wobei auch große flächenhafte Ekzeme und eine generalisierte Erythrodermie beobachtet werden können. Das Leitsymptom des atopischen Ekzems ist der quälende Juckreiz, der zu einem schlechten Allgemeinzustand führt und durch nach sich ziehende Kratzvorgänge die klinischen Hautveränderungen noch verschlimmert. Sekundärinfektion durch Viren, Bakterien und Dermatophyten stellen die wichtigsten Komplikationen dar. Zusätzlich können Krankheitsschübe durch Infektion, jahreszeitliche Variabilität, Allergenexposition und psychische Belastung ausgelöst werden [20, 34, 50, 61].

Allergische Rhinokonjunktivitis

Unter allergischer Rhinokonjunktivitis versteht man eine allergische Entzündung der Nasenschleimhaut, die durch eine IgE-vermittelte Sofortreaktion des Immunsystems auf Allergene ausgelöst wird und von einer Konjunktivitis mit Rötung und Schwellung der Bindehaut begleitet werden kann [34]. Es liegt somit eine Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut vor, die nach Allergenkontakt einerseits zu einer gesteigerten Gefäßpermeabilität und einer cholinerg-reflektorischen Sekretion der Drüsen führt, andererseits zu einer Vasodilatation des venösen Schwellgewebes und einer damit verbundenen Schleimhautschwellung. Daraus resultieren die klassischen Symptome wie Niesreiz, Juckreiz, wässrige Sekretion, nasale Obstruktion, nasale Stimme, Beeinträchtigung des Geruchs- und Geschmacksempfindens sowie sinusitische Beschwerden. Als erstes Symptom nach Allergenkontakt werden Niesreiz und Juckreiz durch die sensorische Nervenstimulation am Histaminrezeptor der Gruppe H1 ausgelöst. Unterschieden wird zwischen einer saisonal auftretenden Rhinokonjunktivitis und einer perenniale auftretenden Form. Das Allergenspektrum der saisonalen Form besteht zu einem großen Prozentsatz aus den Pollen von Erle, Hasel, Birke, Gräser, Roggen und Beifuß sowie den Sporen des Schimmelpilzes *Alternaria alternata*, wogegen die perenniale Rhinokonjunktivitis durch Hausstaubmilben und Tierepithelien hervorgerufen wird. Nach einem langjährigen Krankheitsverlauf kann es zu einer Ausweitung des Allergenspektrums und zu einer Chronifizierung mit hyperplastischer Rhinosinusitis kommen. Da der allergischen Rhinokonjunktivitis und dem Asthma bronchiale eine gemeinsame Grunderkrankung zugrunde liegt, kann sich aus der

allergischen Rhinokonjunktivitis durch den sog. „Etagenwechsel“ ein manifestes Bronchialasthma entwickeln [20, 34, 35, 48].

Bronchialasthma

Beim Bronchialasthma handelt es sich um eine chronisch rezidivierende Entzündung der unteren Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreaktivität und eine reversible Bronchialobstruktion charakterisiert ist. Die Hyperreaktivität des Bronchialsystems wird hervorgerufen durch das Einwandern von eosinophilen Granulozyten in die Bronchialwand und durch die Degranulation von Mastzellen. Diese lokale Entzündungsreaktion bewirkt eine Bronchokonstriktion durch die Kontraktion der glatten Muskulatur, eine Hyper- und Dyskrinie der Bronchialdrüsen sowie einer Ödembildung in der Bronchialwand, woraus schließlich die Bronchialobstruktion resultiert. Verursacht wird die chronische Entzündung beim extrinsischen Asthma durch einen IgE-vermittelten Allergenkontakt, wogegen das intrinsische Asthma durch Infekte, Medikamente, Chemikalien und Stress ausgelöst wird. Die häufigsten Allergene, die ein extrinsisches Asthma hervorrufen, sind Pollen, Tierepithelien, Hausstaubmilben und Schimmelpilze. Das klassische klinische Bild eines Bronchialasthmas äußert sich in einer anfallartigen, vorwiegend expiratorischen Atemnot mit thorakalem Engegefühl, Husten, Kurzatmigkeit und pfeifenden Atemgeräuschen. Jedoch sind oligosymptomatische Asthmaformen, die sich zum Beispiel ausschließlich in einem persistierenden, nächtlichen, trockenen Husten äußern, nicht selten. Verstärkt werden können die asthmatischen Beschwerden durch Triggerfaktoren wie kalte Luft, körperlichen Belastung und Zigarettenrauch. Um die Diagnose Bronchialasthma stellen zu können, ist es wichtig, dass es sich um eine reversible Bronchialobstruktion handelt, das heißt, dass eine zeitweise Verbesserung der Lungenfunktion möglich ist [34, 62].

1.2. Prävalenz allergischer Erkrankungen

In den letzten 50 Jahren kam es in den Industriestaaten zu einem massiven Anstieg der Prävalenz von allergischen Erkrankungen. Laut der ISAAC-Studie (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood), einer weltweit durchgeführten Querschnittstudie, leiden heutzutage bereits 300 Millionen Menschen weltweit an einem Asthma bronchiale, wobei ein starker geografischer Unterschied festzustellen ist. Während in den westeuropäischen Ländern und in Nordamerika eine sehr hohe Prävalenzrate zu verzeichnen ist, wurden in den osteuropäischen Ländern und in den Entwicklungsländern niedrige Prävalenzraten erfasst. In Deutschland ist jeder vierte bis fünfte Einwohner von einer allergischen Erkrankung betroffen. Der Bundesgesundheitsurvey von 1998 ergab, dass bereits bei 40 bis 43 % aller Deutschen schon einmal eine allergische Symptomatik diagnostiziert wurde, wobei Heuschnupfen und atopisches Ekzem die häufigsten Manifestationsformen darstellen. Gemäß der KiGGS-Studie (Kinder- und Jugendgesundheitsurvey) von 2006 leiden in Deutschland 18 % der unter 18-Jährigen an einer atopischen Erkrankung. Dies stellt die am häufigsten betroffene Altersgruppe dar. Während bei den Kindern das atopische Ekzem mit ca. 10 % als die häufigste Allergieform vorliegt, überwiegen bei den Erwachsenen mit ca. 15% die respiratorischen Allergien. Ob sich dieser Trend in Deutschland während der letzten 5 Jahren verlangsamt hat oder weiter steigt, kann leider nicht mit Sicherheit gesagt werden, da in diesem Zeitraum keine großen populationsbezogenen Studien durchgeführt wurden [11, 71, 79].

Die Ursachen für diesen Anstieg sind noch nicht eindeutig geklärt und werden heftig diskutiert [75]. Eine Ursache wird in der vermehrten Luftschadstoffbelastung vermutet [73]. Jedoch ist zu beobachten, dass allergischen Erkrankungen in den westeuropäischen Ländern eine höhere Prävalenz aufzeigen als in Osteuropa, wo die Luftverschmutzung vergleichbar ist. Wissenschaftlich bewiesen ist, dass die Symptomatik von bereits bestehenden Allergieformen durch die Interaktion von Luftschadstoffen mit Allergenen verstärkt wird [74, 79]. Im Rahmen der globalen Klimaerwärmung führen zusätzlich die höheren Durchschnittstemperaturen zu einer steigenden Pollenkonzentration in der Luft und zu einer Einwanderung neuer Allergenauslöser. Dieser Ansatz erklärt jedoch nicht die extremen geografischen Unterschiede. Die von David P. Strachan 1989 veröffentlichte Hygienehypothese vermutet, dass durch die

übertriebene Hygiene, besonders in den Städten, das Immunsystem der Kinder nicht mehr ausreichend mit Infektionskrankheiten geschult wird. Dieser Erklärungsansatz, der durch epidemiologische und experimentelle Studien belegt wird, findet in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit immer mehr Anhänger. Mit dieser These könnten auch die Studienergebnisse erklärt werden, die für Kinder, die auf dem Bauernhof aufwachsen, ein geringeres Allergierisiko aufzeigen. Auf dem Bauernhof scheint das Immunsystem der Kinder durch den hohen Endotoxin-Gehalt stärker stimuliert zu werden [41, 59, 61, 62, 76, 79].

Durch das gehäufte Auftreten von allergischen Erkrankungen ist die Forschung zur Zeit damit beschäftigt, geeignete Therapieformen und Präventionsmaßnahmen zu finden, um diese Entwicklung abzubremsen [11, 72]. Mit Antihistaminika und Glukokortikoiden steht bereits eine sehr effektive symptomatische Therapiemöglichkeit bereit. Als kausalen Ansatz ist momentan lediglich die Hyposensibilisierung zu erwähnen. Da es sich bei allergischen Erkrankungen um chronische Erkrankungen handelt, würde eine symptomatische Therapie eine Langzeit-, meistens sogar eine lebenslange Therapie bedeuten. Da die antiallergischen Pharmaka, wie Glukokortikoide, ein sehr hohes Nebenwirkungsspektrum aufweisen, kann eine lebenslangen Therapie mit diesen Pharmaka zu einem Auftreten von weiteren Folgeerkrankungen und zu einer steigenden Morbidität der betroffenen Patienten führen. Aus diesem Grund ist es wichtig den Focus der Forschung auf kausale Therapieansätze und auf symptomatische Therapieformen mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil zu legen. Außerdem sollten die Präventionsmaßnahmen weiter verbessert werden. Eine Möglichkeit stellt die Klimatherapie dar, deren positive Wirkung bereits im Rahmen von Studien bewiesen wurde [30, 85].

1.3. Klimatherapie

Die Grundzüge der medizinischen Klimatologie finden sich bereits in der Antike. Mit der Behandlung der Lungentuberkulose mittels Frischluft-Liegetherapien sowie der Rachitis mittels Heliotherapie erzielte die Klimatherapie Mitte bis Ende des 19. Jahrhunderts einen erheblichen Aufschwung. Den positiven Einfluss des Hochgebirgsklimas auf Asthma bronchiale und allergische Rhinitis erkannten Wolfer und Campbell bereits vor 100 Jahren. Aber erst seit den letzten 50 Jahren finden systematische Untersuchungen zu den heilsamen Klimaeffekten statt. In Deutschland können 3 klimatherapeutisch nutzbare Gebiete unterschieden werden, auf der einen Seite das Mittelgebirgsklima, das überwiegend entlastende Klimafaktoren, wie Luftreinheit und nächtliche Abkühlung, aufweist, und auf der anderen Seite das Seeklima und das Hochgebirgsklima, die ein immunstimulierendes Reizklima darstellen. Aufgrund der zahlreichen positiven Studienergebnisse, die besonders an der Nordseeküste und im Hochgebirgsklima erzielt werden konnten, kommt die Klimatherapie nun vermehrt bei der Behandlung von Allergien und Dermatosen zum Einsatz, wobei klassische Therapieverfahren mit den positiven Klimaeffekten kombiniert werden [62, 82, 85].

Die Wirkung des Hochgebirgsklima wird zurückgeführt auf eine ganzjährige intensive UV-Strahlung, auf eine Verminderung der Allergenexposition und auf eine immunstimulierende Reizwirkung. Demnach führen die relative Sauerstoffarmut, die niedrige Luftfeuchtigkeit und die niedrige Jahresdurchschnittstemperatur zu einer Kreislaufaktivierung, einer Vertiefung der Atmung und zu einer Verbesserung der Hautdurchblutung. Der daraus resultierende positive Einfluss auf den menschlichen Organismus ist anhand von verschiedenen Parametern zu beobachten: Verbesserung der Insulinsensitivität, Absinken des Blutdruckes, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Stärkung des Immunsystems und Verbesserung der Lungenfunktion. Der Erfolg in der Behandlung von Asthma bronchiale, atopischen Ekzem und anderen allergischen Manifestationen konnte durch zahlreiche wissenschaftliche Studien bewiesen werden [30]. Im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen, die von 1961-1995 in der Alexanderhausklinik in Davos durchgeführt wurden, konnte bei 96,7% der Patienten mit atopischen Ekzem bei Entlassung ein erscheinungsfreier beziehungsweise wesentlich gebesserter Hautzustand nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte eine Abnahme der Hautreaktion gegenüber intrakutan applizierten Histamin, Serotonin, Aze-

tylcholin und Bradykinin sowie eine Rückgang des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) beobachtet werden. Bei Patienten mit Asthma bronchiale wurde während des Höhengaufenthaltes eine Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität sowie ein Absinken des Gesamt Immunglobulin E Wertes (Gesamt IgE) und der spezifischen Immunglobulin E Werte (spezifische IgE) im Blut erfasst. Sowohl bei Asthma Patienten als auch bei Patienten mit atopischen Ekzem kam es während der Höhenexposition zu einem Abfall der eosinophilen Granulozyten und des eosinophilen kationischen Proteins sowie zu einer Normalisierung der T-Zellaktivierung. Durch die erniedrigte Hauttemperatur und der damit verbundenen erhöhten Abdunstung über die Hautoberfläche wurde eine Reduktion des Juckreizes festgestellt. Um den Einfluss des Hochgebirgsklimas optimal zu nutzen, sollte die Klimatherapie in Höhen über 1500 m während eines 6-wöchigen Aufenthaltes durchgeführt werden, da die Anpassungsvorgänge des Körpers auf das Reizklima einen zweigipfligen positiven Verlauf aufweisen [1, 30, 70, 82, 85, 89].

1.4. Problemstellung und Zielsetzung

Dieses Studienprojekt wurde durchgeführt, um der Frage nachzugehen, ob eine alpine Höhenlage von über 2600 m positive Effekte auf Allergien und Umweltkrankheiten, wie sie von Höhenlagen von 1600 m (z.B. Davos, Schweiz) bekannt sind, aufweist. Es wurden wissenschaftlich anerkannte Testverfahren gewählt, um den Einfluss des Hochgebirgsklimas anhand von messbaren Parametern zu objektivieren. Zu dieser Fragestellung wurde bereits eine Pilotstudie von Herrn Hennico an der Forschungsstation Schneesfernerhaus (UFS) mit 10 Personen durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie konnte der positive Einfluss des Hochgebirgsklimas auf Allergien bestätigt werden, wobei dieser positive Trend anhand von hautphysiologischen und Blutparametern sowie anhand von verbesserten Lungenfunktionswerten gezeigt werden konnte [41]. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse wurde dieses Studienprojekt an der Forschungsstation Schneesfernerhaus in einem vergrößerten Umfang fortgeführt. Die Probandenzahl wurde auf 29 Personen erhöht, die Einschlusskriterien wurden in Hinblick auf atopisches Ekzem und Bronchialasthma in der Anamnese erweitert. Es wurde ein zusätzlicher vierter Untersuchungszeitpunkt im Flachlandklima nach der Höhenexposition festgelegt, um längerfristige Veränderungen der Parameter zu untersuchen. Außerdem wurde das Spektrum der Parameter durch weitere wissenschaftlich belegte Testverfahren erweitert.

Die Hypothese dieser erweiterten Studie postuliert, dass sich der positive Einfluss des Hochgebirgsklimas anhand von objektiven Parametern im Rahmen einer größeren Stichprobe bestätigt.

Im Einzelnen werden folgende Fragen diskutiert:

- Kann während des Höhengaufenthaltes eine geringere Symptomatik der atopischen Erkrankungen anhand der objektiven Parameter festgestellt werden?
- Wie verändert sich die Hautbeschaffenheit während der Höhenexposition (Struktur, Oberflächenbeschaffenheit)?
- Welchen Einfluss hat das Hochgebirgsklima auf die Schutzfunktionen der Haut (Talggehalt, Hautfeuchtigkeit, transepidermaler Wasserverlust, pH-Wert, Alkaliresistenztest)

- Verändert sich die Hautdurchblutung und die Juckreizintensität durch den Einfluss des Hochgebirgsklimas?
- Kann durch die Bestimmung des SCORAD-Indexes eine Verbesserung des atopischen Ekzems objektiviert werden?
- Kommt es zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und von Entzündungswerten der Lunge?
- Kommt es zu Veränderungen der Blutparameter? Treten eine Reduktion der Entzündungsmarker im Nasalsekret sowie eine Abnahme des nasalen Atemwegswiderstandes auf?
- Kann ein Rückgang der allergischen Reaktivität anhand von Provokationstests objektiv gemessen werden (Pricktest, konjunktivaler Provokationstest, Provokationstest mit Methacholinchlorid)?
- Wie verändert sich das subjektive Empfinden im Hochgebirge anhand von Fragebögen?
- Lässt sich durch den 5-tägigen Höhengaufenthalt eine nachhaltige positive Wirkung auf atopische Erkrankungen erzielen?

2. Material und Methoden

2.1. Studienkonzept

2.1.1. Studiendurchführung

Aus jahrzehntelanger Erfahrung von speziellen Rehabilitationskliniken im Hochgebirge, insbesondere in Davos, Schweiz (1600 m), weiß man, dass das Hochgebirgsklima einen günstigen Einfluss auf zahlreiche entzündliche Erkrankungen von Haut und Atemwegen ausübt. Um diesen Einfluss anhand von objektiven Parametern wissenschaftlich zu analysieren, wurde die vorliegende Studie durchgeführt, in der zwei verschiedene Klimazonen miteinander verglichen wurden. Zu diesem Zweck wurden sowohl im Flachlandklima am Zentrum für Allergie und Umwelt (ZAUM) in München, Biedersteiner Straße, in einer Höhe von 512 m über dem Meeresspiegel als auch im Hochgebirgsklima an der Umweltforschungsstation Schneefernerhaus (UFS), das auf der Zugspitze in einer Höhe von 2650 m liegt, Untersuchungen an Probanden durchgeführt. Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt, in eine Patientengruppe, bei denen allergische Erkrankungen in Form von Bronchialasthma, atopischem Ekzem oder allergischer Rhinokonjunktivitis vorlagen, und in eine Kontrollgruppe, bei der keine allergischen Erkrankung nachweisbar war. Die Ausgangswerte der Parameter wurden zum Zeitpunkt t1 in München bestimmt. Während sich die Probanden dann 5 Tage kontinuierlich auf der Zugspitze (2650 m) aufhielten, wo sie einer allergenarmen Umgebung ausgesetzt waren, wurden die Messungen zum Zeitpunkt t2 (Tag 2 auf der Zugspitze) und t3 (Tag 4 auf der Zugspitze) erneut durchgeführt. Bei einem Teil der Probanden wurden die Parameter noch ein viertes Mal erfasst und zwar zum Zeitpunkt t4 wieder am Zentrum für Allergie und Umwelt in München. Die Untersuchungen zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden jeweils zur gleichen Tageszeit, vornehmlich in den Morgenstunden durchgeführt [41].

An der Studienplanung und den Erhebungen der Messwerte waren Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, TU München, des Zentrums Allergie und Umwelt - ZAUM, TU München/Helmholtz Zentrum München und der Medizinischen Klinik Innenstadt, Fachbereich Pneumologie, LMU Mün-

chen (Herr Prof. Dr. Dr. Johannes Ring, Frau Prof. Dr. Heidrun Behrendt, Herr Prof. Dr. Rudolf Maria Huber, Frau Prof. Dr. Bernadette Eberlein, Herr Prof. Dr. Ulf Dar-sow, Herr PD. Dr. Johannes Huss-Marp, Herr PD. Dr. Florian Pfab, Herr PD. Dr. Rai-nald Fischer, Frau Dr. Regina Franz, Frau Dr. Michele Schmitt, Frau Dr. Maria Leibl, Frau Dr. Veronika Allertseder, Frau Jarmila Liptak, Herr Dr. Romain Hennico, Frau Julia Latotoski, Frau Cordula Ebner von Eschenbach) beteiligt.

Im Einzelnen wurden folgende Parameter zu den verschiedenen Zeitpunkten be-stimmt:

- Talggehalt der Haut (Sebumetrie)
- Hydratationszustand des Stratum corneum (Corneometrie)
- pH-Wert der Haut (pH- Metrie)
- Transepidermaler Wasserverlust (TEWL) der unbehandelten Haut und nach dem Einwirken von NaOH (Alkali-resistenztest)
- Hautoberflächenbeschaffenheit (Profilometrie)
- Hautreaktion auf Allergene (Pricktest)
- Hautdurchblutung (Laser-Doppler-Flowmetrie)
- Subjektives Empfinden durch Bestimmung der Juckreizintensität mit einer vi-suellen Analog-Skala
- Subjektives Wohlergehen anhand von Fragebögen
- Luftdurchgängigkeit der Nase und nasaler Widerstand (Rhinomanometrie)
- NO-Gehalt in der Ausatemungsluft
- Peak- Flow
- Lungenfunktion (Spirometrie)
- Ausmaß der bronchiale Hypereagibilität im Rahmen des Provokationstests mit Methacholinchlorid
- Schweregrad des atopischen Ekzems anhand des SCORAD-Indexes
- Reaktivität der Konjunktiven nach der Provokation mit einer Allergenlösung
- Blutparameter und Entzündungsmediatoren im Nasalsekret

2.1.2. Studienpopulation

Die Studiengröße umfasste 29 Personen, wobei die Patientengruppe aus 18 Personen bestand und die Kontrollgruppe aus 11 Personen. In der Patientengruppe konnten Symptome von allergischen Erkrankungen, wie Rhinokonjunktivitis, Bronchialasthma oder atopischen Ekzem in unterschiedlichen Schweregraden beobachtet werden. In der Kontrollgruppe lagen keine allergischen Erkrankungen vor. Um die anamnestisch erfassten Symptome zu objektivieren, wurden im Rahmen der Rekrutierung Pricktests sowie die Bestimmung des spezifischen Immunglobulin E (IgE) gegen häufige Allergene mit Hilfe des Immuno-CAP-Systems durchgeführt. Außer dem spezifischen IgE wurde auch die Konzentration des Gesamt-IgE im Blut gemessen. Für das Vorliegen einer Allergie sprach, dass das spezifische IgE $> 0,35$ kU/l und das Gesamt-IgE > 100 kU/l war. Ein negativer Befund lag vor, wenn das spezifische IgE $< 0,10$ kU/l und das Gesamt-IgE < 20 kU/l war. Zwischen den Grenzwerten liegt eine Grauzone mit der Möglichkeit einer Allergie. Die Symptome des atopischen Ekzems wurden anhand der Diagnose-Kriterien nach Hanifin und Rajka beurteilt [37]. Zusätzlich wurde die aktuelle medikamentöse Therapie dokumentiert, die zum Studienbeginn über 72 Stunden abgesetzt sein musste. Neben der Eigenanamnese wurde auch eine familiäre Anamnese erhoben mit der Befragung bezüglich des Auftretens von Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis oder von sonstigen Allergien. Im Folgenden finden Sie noch einmal die Einschlusskriterien für die beiden Studiengruppen zusammengefasst:

Patienten

- Anamnese einer Rhinokonjunktivitis, eines Bronchialasthma oder eines atopischen Ekzems
- Vorliegen eines atopischen Ekzems nach Kriterien von Hanifin und Rajka
- Alter über 18 Jahre
- Positiver Nachweis von Graspollen-spezifischen IgE-Antikörper $> 0,35$ kU/l
- Positiver Pricktest auf Graspollen

Kontrolle

- Kein Hinweis auf eine atopische/allergische Erkrankung in der Anamnese
- Alter über 18 Jahre
- Fehlender Nachweis von Gräserpollen-spezifischen IgE-Antikörper (IgE $< 0,35$ kU/l) im Serum
- Fehlender Nachweis von erhöhtem Gesamt-IgE im Serum
- Negativer Pricktest auf Gräserpollen

Da die allergischen Erkrankungen in der Patientengruppe in unterschiedlichen Ausprägungen vorliegen, finden Sie unten angefügt eine Auflistung der einzelnen Patienten:

2.1.3. Umweltbedingungen während der Studie

Aus organisatorischen Gründen wurden die Probanden in 3 Gruppen eingeteilt, die während drei unterschiedlicher Zeiträume getestet wurden. Die erste Probandengruppe nahm im Zeitraum vom 24.07.2008 bis zum 1.08.2008 an der wissenschaftlichen Studie teil, die zweite Probandengruppe befand sich im März 2009 (4.03.2009-8.04.2009) auf der Zugspitze und die dritte Probandengruppe wurde vom 22.07.2009 bis zum 26.08.2009 getestet.

Um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, war es wichtig, dass innerhalb der Forschungslabore konstante atmosphärische Rahmenbedingungen herrschten. So lag die Temperatur innerhalb der Untersuchungsräume im Mittel bei 22 Grad Celsius, während die relative Feuchtigkeit innerhalb der Untersuchungsräume im Mittel bei 43 % lag. In München, wo die Untersuchungen am Zeitpunkt t1 und t4 durchgeführt wurden, betrug der Luftdruck 952 hPA. Auf der Zugspitze wurde im Untersuchungszeitraum ein Luftdruck von 740 hPA gemessen.

Die meteorologischen Bedingungen außerhalb der Forschungslabore wurden mit Hilfe des Deutschen Wetterdienstes ermittelt [107]. Hierbei ist zu beachten, dass im Juli/August 2008/2009 sommerliche Temperaturen im München und auf der Zugspitze herrschten, wogegen im März 2009 winterliche Verhältnisse vorlagen. In der folgenden Graphik ist die genaue Temperaturentwicklung für die drei Studienzeiträume angegeben.

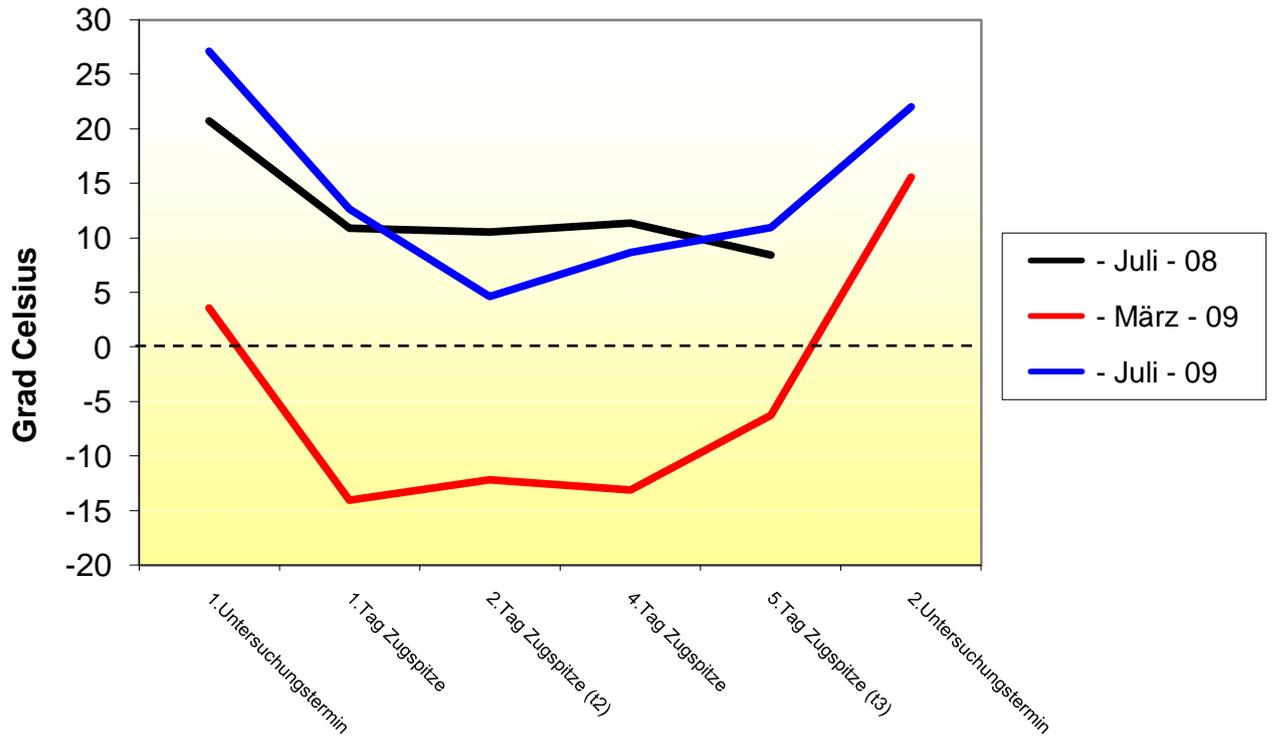


Abbildung 1: Messungen der Außenlufttemperatur während der Untersuchungszeiträume

Zum Zeitpunkt t1 und t4 wurden die Außenlufttemperaturen in München (Stadt) bestimmt, wo die Untersuchungen zu diesen Zeitpunkten durchgeführt wurden. Die Außenlufttemperaturen zu den Zeitpunkten t2 und t3 spiegeln die Temperaturverhältnisse auf der Zugspitze wider. Für die erste Probandengruppe vom Juli/August 2008 wurden keine wissenschaftlichen Daten zum Zeitpunkt t4 erhoben (Abb.1). Um die atmosphärischen Bedingungen während der Exposition zu vervollständigen, veranschaulicht die folgende Graphik die relative Luftfeuchtigkeit (Abb.2).

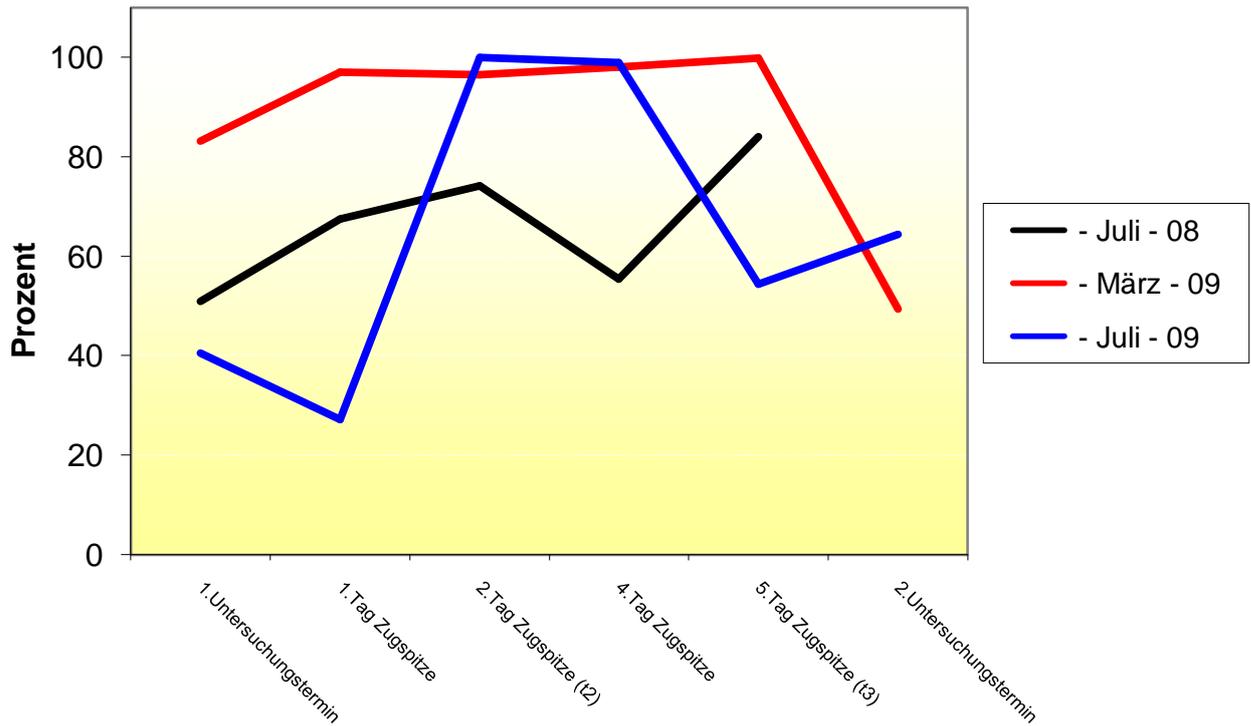


Abbildung 2: Messungen der relativen Luftfeuchtigkeit während der Untersuchungszeiträume

In dieser Abbildung wurde zum Zeitpunkt t1 und t4 die relative Luftfeuchtigkeit in München (Stadt) dargestellt, die Werte zum Zeitpunkt t2 und t3 geben die relative Luftfeuchtigkeit auf der Zugspitze an.

2.2. Material und Methoden

2.2.1. Geräteliste

Bei den Untersuchungen kamen folgende Geräte zum Einsatz:

Tewameter	TM 210®; Courage & Khazaka electronics GmbH, Köln Deutschland
Corneometer	CM 825®; Courage & Khazaka electronics GmbH, Köln Deutschland
Sebumeter	SM 810®; Courage & Khazaka electronics GmbH, Köln Deutschland
Skin-pH- Meter	PH 900®; Courage & Khazaka electronics GmbH, Köln Deutschland
Laser Doppler Bildgeber	Moor LDI, Moor Instrument Ltd. Devon, England
Spiro-/Rhinometer	Flowscreen Pro, Jaeger GmbH, Hoechberg, Deutschland
Bodyplethysmograph	Master Screen Body, Jaeger GmbH, VIASYS Healthcare, Hoechberg, Deutschland
Profilometer	Visioscan® VC 98 und der Software SELS 2000 (Surface Evaluation of the Living Skin), Courage & Khazaka elect- ronics GmbH, Köln, Deutschland
NO- Messgerät	NO-Messgerät von Aerocrine®, Solna, Schweden
Peak-Flow-Meter	Mini-Wright-Peak-Flow-Meter, Clemente Clark, Essex, England
Laptop	mit Juckreiz- Video- Analog- Skala
Blutbildanalyse	Sysmex XT- 2000 i/XT- 1800i® von Sysmex Corporation Japan
Immuno-CAP	Immuno-Cap 250, Thermo Fisher, Freiburg, Deutschland

Zentrifuge	Hettich LAB Technology, Tuttlingen, Deutschland
Gefrierschrank	Kühlbereich: – 18°C bis – 30°C, Robert Bosch GmbH, Gerlingen, Deutschland
Photometer	Microtiter plate absorbance reader MRX II, Dynex Hybaid Labsystems, Dynex Technologies, Chantilly, USA, Software: Revelation 4.22 und 4.25

2.2.2. Materialien

Folgende Materialien wurden bei der Studie verwendet:

- Plexiglaskasten
- Handschuhe
- Silikon Zahnabdruckmaterial/Abformmasse (Permadyne® Garant 2:1, ESPE, Seefeld, Deutschland)
- Glaslose Diarahmen 5x5 (alfi Arbeitsgemeinschaft, Augsburg, Deutschland)
- Mundstücke für NO-Messung
- Nasenklemme und Mundstücke für Lungenfunktionsmessung
- Nasenstöpsel für die Rhinomanometrie
- Watte, Spekulum, Pinzette zur Gewinnung von Nasensekret, PCR- Tubes
- Applikator für Abdruckmasse (ESPE MIXPAC D550 1:1/2:1 Seefeld, Deutschland)
- Histamindihydrochlorid 10mg/ml, 3 ml Testallergen, HAL- Allergie GmbH, Düsseldorf, Ch.- B.: B 1609024, Deutschland
- Lösungsmittel für lyophilisierte Testallergene, Zusammensetzung Natriumchlorid- Phenol Ch.- B.: T7000320- DE, Allergopharma, 21462 Reinbek, Deutschland
- Prick Testlösung 006 Gräser, Konzentration: 50000 SBE/ml, Zul.- Nr. 505a/85a, T7000298- DE, Allergopharma, 21462 Reinbek, Deutschland
- Pricklanzetten (Mediprick- Lanzette von Servoprax®, 46485 Wesel, Deutschland)

- Eppendorf- Pipette 10 und 100 µl
- Blutabnahme- Zubehör: Monovetten, Adapter, Stauschlauch, Tupfer, Pflaster, Kissen, Cutasept
- Ulmer Notfallkoffer für Zwischenfälle
- PreAnalytix Röhrchen Paxgene 96 (Blut- RNA Röhrchen) REF 762165 16x100mm, Qiagen N.V., Becton, Dickinson and Company, Erembodegem, Niederlande
- Methacholinchloridlösung in verschiedenen Konzentrationen bezogen über die Apotheke des Klinikums rechts der Isar
- Fragebögen nach dem Schema SF-36 [103]
- Rhinitis Quality of Life Questionnaire [43]
- Fragebogen „Klinische Symptome und Lebensqualität“
- Eppendorfer Juckreiz- Fragebogen[24]
- Fragebogen DIELH, „Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen“ [80]
- Deckplättchen, Fa. Menzel, Braunschweig, Deutschland
- Alkalilösung bezogen über die Apotheke des Klinikums rechts der Isar
- Lösung für die konjunktivale Provokation, Sonderanfertigung der FA. ALK-SCHERAX, Wedel, Deutschland
- Testbogen zur Bestimmung des SCORAD-Index [51]
- Human IL-33 ELISA Quantitation Kit, Genway Biotech, Inc., San Diego, USA
- Human IL-16 Immunassay, Quantikine, R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA

2.2.3. Hautphysiologische Parameter

2.2.3.1. Sebumetrie

Ein Schutzschild der Haut ist die Hydrolipidschicht, die aus Feuchtigkeitsstoffen der Schweißdrüsen und aus Lipidstoffen der Talgdrüsen besteht. Diese Hydrolipidemulsion breitet sich als dünner Film auf der gesamten Haut aus und schützt so die Haut vor Austrocknung und vor pathogenen Hautirritationen, die Hauterkrankungen hervorrufen können. Die Talgdrüsen produzieren pro Tag 1-5 g ihrer Lipidmischung, die auch als Sebum bezeichnet wird. Diese Lipidmischung beinhaltet Triglyceride, Fettsäureester, ungesättigte Fettsäuren, Cholesterin und Cholesterinester. Im Rahmen der vorliegenden Studie bestimmten wir den Talggehalt der Haut mit Hilfe des Sebumeters SM 810®, der mit photometrischen Methoden arbeitet. Um Messstörungen zu verkleinern war es entscheidend, dass die Probanden keine Hautcremes und Makeups anwandten oder Medikament nahmen, die das Ergebnis verfälscht hätten. Außerdem hielten sich die Probanden mindestens 15 min vor Beginn der Messung in den Untersuchungsräumen auf, währenddessen sie sich an die atmosphärischen Bedingungen akklimatisierten, um körperliche und emotionale Anstrengungen als Störfaktor auszuschließen. Denn durch jegliche Anstrengung könnte die Körpertemperatur erhöht werden und der Feuchtigkeitsgehalt des Schweißes gesteigert werden, wodurch die Messung des Talggehalts beeinträchtigt wird. Die Durchführung der Fettmessung begann mit der Nullabgleichung des Geräts. Danach erfolgte die direkte Messung der Talgsekretion per Fettphotometer, der gegen Feuchtigkeit unempfindlich ist. Als Ort der Werteerhebung wurde die Stirnregion oberhalb der Nasenwurzel ausgewählt, da man im Gesicht und an der Kopfhaut proportional die meisten Talgdrüsen antrifft. Der Messkopf der Fettmesskassette in Form eines Kunststoffbandes mit einem Messabschnitt von ca. 64 mm² wurde für ca. 30 Sekunden mit konstantem Druck des Sondenkopfes auf die Stirnregion aufgedrückt. Anschließend wurde die Fettmesskassette in den Messschacht des SEBUMETER SM 810® geschoben und die Transparenz der Folie mittels einer Photozelle gemessen. Die Änderung der Lichtdurchlässigkeit spiegelt den Oberflächentalggehalt der gemessenen Stelle in µg Sebum/ cm² Haut wieder [2, 41, 83, 84].

2.2.3.2. Corneometrie

Ein weiterer Parameter, um den physiologischen Zustand der Haut zu ermitteln, ist der Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneum. Wie bereits zuvor erwähnt bildet sich auf der Hautoberfläche eine hydrolipide Schutzschicht aus, um die Haut vor Austrocknung und pathologischen Irritationen zu schützen. Je höher der Wassergehalt der Hydrolipidemulsion ist, desto intakter ist der Schutzfilm der Haut. Aus diesem Grund kann man mit der Bestimmung der Hydratation des Stratum corneum Schädigungen der Haut frühzeitig erkennen. Zum Beispiel konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Psoriasis und atopischen Ekzem der Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneum reduziert ist. Da die Wärmeregulationsmechanismen der Haut die Messung des Feuchtigkeitsgehalts stark beeinflussen, war es von großer Wichtigkeit, dass die atmosphärischen Bedingungen im Rahmen der Studie konstant blieben. Deswegen herrschte im Untersuchungsraum eine konstante Raumtemperatur von 20 Grad Celsius und die relative Luftfeuchtigkeit wurde auf 40-60 % eingestellt. Nach einer Akklimatisationszeit der Probanden von 15 Minuten, um körperliche und emotionale Anstrengungen als Störfaktor auszuschließen, wurden die Messungen im Bereich der Beugeseite des linken Unterarmes an je drei verschiedenen unbehaarten Hautpartien durchgeführt. Als Messgerät wurde in unserer Studie das Corneometer CM 825 verwendet, dessen Messung auf einer kapazitiven Methode beruht. In diesem Verfahren wird eine Messelektrode auf die Haut aufgesetzt, wodurch in den oberen Schichten der Epidermis bis zu einer Tiefe von 100 µm ein elektrisches Feld erzeugt wird. Die trockene Hornschicht ist ein dielektrisches Medium. Wenn es zu Veränderungen des Wassergehaltes in der Hornschicht kommt, verändern sich die dielektrischen Eigenschaften. Die daraus resultierenden Kapazitätsänderungen werden vom Messkondensator registriert. Aus den Messergebnissen, die in der gerätespezifischen Einheit, arbitrary units (a.u.) angegeben werden, wird abschließend der Mittelwert berechnet. Die Spannbreite der arbitrary units erstreckt sich von 0 bis 130, wobei 30-60 a.u. eine sehr trockene Haut, 60-70 eine trockene Haut, 70-90 eine feuchte Haut und über 90 eine sehr feuchte Haut charakterisiert [2, 41, 84].

2.2.3.3. PH-Metrie

Die Haut hat die Aufgabe den menschlichen Körper gegenüber schädlichen Umwelteinflüssen zu schützen, wozu sie verschiedene Hilfsmittel entwickelt hat. Einerseits bildet sie eine Hydrolipidemulsion, die die Haut vor Austrocknung und vor mechanischen Irritationen schützt. Andererseits spricht man von dem „Säureschutzmantel der Haut“. Die Mechanismen, die zu dem sauren pH-Wert führen, sind noch nicht vollständig erforscht, jedoch schreibt man dem sauren pH-Wert protektive Eigenschaften zu. Der pH-Wert liegt in einem Intervall von 4.0 bis 5.8, wobei er an den unterschiedlichen Körperstellen variiert. Durch das saure Milieu wird das Wachstum von pathologischen Mikroorganismen auf der Hautoberfläche gehemmt, wogegen die Mikroorganismen der physiologischen Hautflora an das saure Milieu angepasst sind. Daraus erklärt sich die bakterizide und fungizide Wirkung des „Säureschutzmantels“. Auch für die Regeneration des epidermalen Epithels ist der pH-Wert von entscheidender Bedeutung, da viele Enzyme pH-abhängig arbeiten. In der vorliegenden Studie wurden die Daten nach einer elektrometrischen Methode mit dem Skin-pH-Meter PH 900 erhoben. Um den pH-Wert elektrometrisch zu bestimmen, misst man die Potentialdifferenz zwischen zwei Ionenlösungen, die durch eine Glasmembran voneinander getrennt sind. Eine Lösung befindet sich in Form eines Ionenpuffers (Quecksilber/Kalomel ($\text{Hg}/\text{Hg}_2\text{Cl}_2$) oder Silber/Silberchlorid (Ag/AgCl)) in der Glaselektrode, wogegen die Referenzelektrode mit einer Elektrolytlösung angefüllt ist. Über diese Elektrolytlösung wird die H^+ -Ionen Aktivität der Haut, durch die der pH-Wert definiert ist, abgeleitet. Für die Untersuchung wurde eine flache Sonde verwendet, in der die Glaselektrode und die Referenzelektrode kombiniert werden, um einen guten Hautkontakt zu ermöglichen. Zur Messung des pH-Wertes wurde diese Sonde 10 Sekunden lang auf drei verschiedene Stellen an der Beugeseite des linken Unterarmes aufgesetzt, wobei aus den ermittelten Messergebnissen dann der Mittelwert gebildet wurde. Um den Einfluss von Schweißbildung als Störfaktor auszuschließen, mussten die Probanden sich in einem Untersuchungsraum befinden, in dem die Temperatur 23 Grad Celsius nicht überschritt und die Luftfeuchtigkeit unter 65 % lag. Außerdem mussten die Probanden auf Seifenlösungen und Kosmetika verzichten, da die basische Komponente den pH-Wert der Haut verfälscht hätte [2, 41, 84].

2.2.3.4. Transepidermaler Wasserverlust (TEWL)

Um verschiedene Umwelteinflüsse und pathologische Irritationen abzuwehren, bildet das Stratum corneum eine Barriere aus gegen die passive Diffusion von Wasser durch die Epidermis. Denn durch die passive Diffusion von Wasser können auch körpereigene Moleküle die Epidermis durchwandern. Die Effizienz dieser Barriere wird gewährleistet durch die Corneozyten, die mit den dazwischen liegenden Fetten eine wasserabweisende Schutzschicht bilden. In vorangegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Hauterkrankungen, wie zum Beispiel Ekzeme, oder das Verwenden von Spüllösungen zu einem Anstieg des transepidermalen Wasserverlusts führt und dadurch die Barriere durchlässiger wird. Da der Wärmeregulationsmechanismus des Körpers zu einem aktiven transepidermalen Wasserverlust im Folge des Schwitzens führt, war es für die Messung des transepidermalen Wasserverlusts infolge von passiver Diffusion wichtig, dass sich die Studienteilnehmer 15 Minuten an das Raumklima akklimatisierten und jegliche körperliche und emotionale Anstrengung vermieden. Zur Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes verwendeten wir in dieser Studie das Tewameter TM 210, das den Wasserdampf-Partialdruck misst. Durch die Diffusion von Wasser durch die Epidermis baut sich an der Hautoberfläche ein Druck auf, der dabei gemessene Wert wird in $g/(hm^2)$ angegeben. Um reproduzierbare Werte zu erheben, fand die Untersuchung in einem speziellen Plexiglaskasten (Open-Top-Box) mit zwei Öffnungen für Untersucher- und Probandenarm statt, welcher zusätzlich mit einem grünem Operationstuch abgedeckt wurde als Schutz vor Direktlicht und Luftströmung. Um Störfaktoren von Seiten des Untersuchers zu minimieren, trug der Untersucher spezielle Isolierhandschuhe. Anschließend wurde die Sonde, in der sich die Temperatur- und Feuchtigkeitssensoren sowie die Messelektronik und die Kalibrierdaten befinden, an der Beugeseite des linken Unterarmes aufgesetzt ohne jeglichen Druck auszuüben. Der Wasserdampf-Partialdruck wurde innerhalb der Sonde auf zwei verschiedenen festgelegten Abständen von der Haut gemessen und daraus ein Gradient berechnet. Somit kann das Tewameter einen subklinischen Barrierschaden erfassen, der zu degenerativen Ekzemen und Allergien prädisponiert [2, 41, 84].

2.2.3.5. Profilometrie

Um objektive Veränderungen an der Haut feststellen zu können, ist es wichtig die Oberflächenstruktur zu analysieren. Zu den Parametern, die über die Beschaffenheit der Haut Auskunft geben, gehören die Hautglätte, Hautrauigkeit, Hautschuppigkeit und die Hautfältigkeit, die anhand der Profilometrie bestimmt werden. Beginnend mit der Replikatechnik wurde ein negativer Abdruck der Hautoberfläche angefertigt. Zu diesem Zweck wurde ein markierter Diarahmen auf die Beugeseite des Unterarmes aufgelegt. Mittels eines Applikators wurde dann die zähflüssige Abdruckmasse (Silikon Zahnabdruckmaterial/Abformmasse) blasenfrei auf die Haut innerhalb des Diarahmens aufgetragen. Nach einer Wartezeit von 5 Minuten, in denen sich die Silikonmasse verfestigte, wurde der Diarahmen mit dem negativen Abdruck von der Haut abgelöst und anschließend luftdicht in einem Plastikbeutel verpackt. Zur Vermeidung einer möglichen Austrocknung wurde der Plastikbeutel gekühlt aufbewahrt. Die Analyse des Hautoberflächenreliefs erfolgte über eine Spezial-Videokamera Vioscan VC 98 und über das Computerprogramm SELS 2000. Das Programm beruht auf der graphischen Darstellung des Hautabdrucks unter Spezialbeleuchtung des Bildes und der daraus resultierenden elektronischen Auswertung in die vier klinischen Parameter: Hautglätte (smoothness - Sesm), Hautrauigkeit (roughness - Ser), Hautschuppigkeit (scaliness - Sesc) und die Hautfältigkeit (wrinkels - Sew). Das graphische Bild, das von dem Computerprogramm entwickelt wird, besteht aus hellen und dunklen Pixel, wobei die hellen Pixel die Corneozyten wiedergeben und die dunklen Pixel die Falten. Aus dem Verhältnis der hellen Pixel berechnet der Computer die Hautschuppigkeit (Sesc). Je kleiner Sesc ist, desto feuchter ist die Hornschicht. Die Hautrauigkeit (Ser) wird aus dem Verhältnis der dunklen Pixel berechnet. Je kleiner Ser ist, desto glatter ist die Haut. Die Hautglätte (Sesm) wird aus der Anzahl und Breite der Falten bestimmt. Je höher Sesm ansteigt, desto glatter ist die Haut. Der letzte Parameter, die Hautfältigkeit (Sew), ist proportional zur Anzahl und Breite der Falten. Das bedeutet, je höher dieser Wert ist, desto mehr Falten und desto breiter sind diese [2, 41, 83, 84].

2.2.3.6. Alkali-resistenztest

Die Barrierefunktion der Haut kann durch die Wirkung von NaOH zum Beispiel während Waschvorgängen geschädigt werden, indem es den physiologischen sauren Haut-pH ansteigen lässt. Die wiederholte Einwirkung von alkalischen Lösungen schädigt die Puffersysteme der Haut und somit die Barrierefunktion, so dass chronisch entzündliche Vorgänge leichter in der Haut ausgelöst werden können. Eine durch eine chronische Entzündung oder durch eine allergische Reaktion vorgeschädigte Haut reagiert auch verstärkt auf die Einwirkung von NaOH im Gegensatz zu einer Haut mit einer intakten Barrierefunktion. Dieses Phänomen wird mit Hilfe des Alkali-resistenztest erfasst, um den Grad der geschädigten Haut zu quantifizieren. Wie vorher beschrieben wurde der transepidermale Wasserverlust mit dem Gerät Tewameter 210 in Ruhe gemessen. Im Rahmen des Alkali-resistenztest wurden nun auf der Beugeseite des Unterarms zwei Testareale markiert, wobei das eine Areal 2 x 10 Minuten lang einer 0,5 M NaOH Lösung ausgesetzt wurde. Das andere Testareal diente als Kontrolle und wurde 2 x 10 Minuten lang mit einer 0,9 % NaCl Lösung behandelt. Zwischen den 2 x 10 Minuten langen Provokationsphasen lag ein Trocknungs- und Beobachtungsintervall von 10 Minuten. Zur Beurteilung der Hautirritationen wurde 10 Minuten nach Beendigung der zweiten Provokationsphase erneut der transepidermale Wasserverlust für beide Testareale bestimmt und die Ergebnisse graphisch dargestellt [39, 46].

2.2.4. Hautreaktion

2.2.4.1. Laser-Doppler-Flowmetrie

Wenn in einer Körperregion ein Entzündungsprozess vorliegt, kommt es zu einer erhöhten Durchblutung in dem betroffenen Bereich, da Entzündungsmediatoren freigesetzt werden. Auch bei ekzematösen Hauterkrankungen, wie zum Beispiel dem atopischen Ekzem, kommt es zu einer gesteigerten Hautdurchblutung im Bereich der ekzematösen Herde. Mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie kann man feststellen, ob es zu einem Anstieg beziehungsweise zu einem Abfall der Hautdurchblutung kommt, woraus auf die Entzündungsaktivität in dem betroffenen Bereich geschlossen werden kann. Als Messregion wurde die Beugeinnenseite der Unterarme im Seitenvergleich ausgewählt. Das Prinzip der Laser-Doppler-Flowmetrie beruht darauf, dass die Perfusion definiert ist als ein Produkt aus Blutzellgeschwindigkeit und deren Konzentration. Zu diesem Zweck wird ein Laserstrahl mit niedriger Energie verwendet, der die Hautoberfläche bis zu einer Eindringtiefe von einigen hundert Mikrometern abtastet. Nach dem Doppler Effekt verändert sich die Wellenlänge des Laserlichts, sobald der Laserstrahl mit sich in Bewegung befindenden Blutzellen interagiert. Die Veränderungen im Lichtspektrum des Laserstrahls werden von den Detektoren analysiert und dann in ein elektrisches Signal umgewandelt. Aus diesem elektrischen Signal wird der Parameter Flux proportional zur Perfusion berechnet und in gerätespezifischen Einheiten, arbitrary units, angegeben [2, 41, 84].

2.2.4.2. Pricktest

Im Rahmen der Allergiediagnostik führt man den Pricktest durch, um eine Allergie vom Soforttyp zu diagnostizieren. Eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ 1 ist IgE-vermittelt und führt zur Degranulation von Mastzellen, wodurch Entzündungsmediatoren freigesetzt werden. In der Fragestellung, ob sich die Überempfindlichkeitsreaktionen im Hochgebirge reduzieren, wurde der Pricktest als Messverfahren gewählt. Als Allergenextrakt wurde eine Testlösung mit Gräserpollen in verschiedenen Konzentrationen verwendet. Diese Testlösung wurde auf die Innenseite des linken Unterarms aufgetropft, wobei ein Abstand von je 3 cm zwischen den verschiedenen Konzentrationen eingehalten werden musste. Mit einer genormten Lanzette wurde das Testareal dann leicht angestochen, so dass das Allergenextrakt in die oberen Hautschichten eindringen konnte. Bei der Einstichttechnik war es entscheidend, dass dabei keine Blutung ausgelöst wurde. Um Störfaktoren, wie zum Beispiel die Urticaria factitia, auszuschließen, wurde eine Testung mit physikalischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) als negative Kontrolle durchgeführt. Zur Beurteilung der Reaktionsfähigkeit erfolgte die Positivkontrolle mit Histaminchlorid. Eine negative oder nur schwache Reaktion auf Histamin hätte auf die Einnahme von antiallergischen Medikamenten hingedeutet. Nach einer Wartezeit von 15-20 Minuten wurde die Testlösung abgewischt und das Testergebnis abgelesen. Wenn eine Sensibilisierung vorlag, konnte die „Lewis Trias“ beobachtet werden: Das Auftreten einer Quaddel, die von einem erythematösen Hof („Reflexerythem“) umgeben ist und von einem starken Juckreiz begleitet wird. Dieses positive Ergebnis beweist noch keine Allergie, sondern es weist auf das Vorliegen einer Sensibilisierung des Körpers auf das verwendete Allergen hin. Zur Auswertung wurden die Quaddelgröße und die Erythemfläche abgemessen und in Beziehung gesetzt zu der Negativkontrolle (Null-Quaddel mit Kochsalzlösung) und zu der Positivkontrolle (Maximal-Quaddel mit Histaminlösung 1:1000 (10mg/ml)). Eine signifikante Reaktion entsprach einem Durchmesser der Quaddel von wenigstens der Hälfte der Histaminquaddel und von mindestens 3 mm Größe [2, 34, 41, 84].

2.2.5. Juckreizintensität

Der Juckreiz, der ein Leitsymptom allergischer Reaktionen ist, wurde während der Höhenexposition mit Hilfe einer visuellen Analog-Skala (0-100%) quantifiziert. Als Testlösungen wurden eine Histaminlösung und eine Lösung mit Gräserextrakt verwendet. Mit der Histaminlösung wurde die Juckreizintensität sowohl bei den Patienten als auch bei der Kontrollgruppe bestimmt, da Histamin als Gewebshormon und Neurotransmitter physiologisch im menschlichen Körper vorkommt. Es spielt eine zentrale Rolle bei allergischen Reaktionen und bewirkt dabei die vermehrte Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Aus diesem Grund löst die Histaminlösung auch bei gesunden Probanden dosisabhängig Allergiesymptome, wie zum Beispiel den Juckreiz, aus. Die Messung der Juckreizintensität anhand der Lösung mit Gräserextrakt wurde nur an der Patientengruppe durchgeführt, da in der Kontrollgruppe keine Sensibilisierung auf Gräser vorlag. Zu Beginn der Messung, die an allen vier Zeitpunkten stattfand, wurde den Probanden die Testlösung auf den distalen Unterarm aufgetragen und mit einer Prick-Lanzette das Testareal leicht angestochen, so dass die Testlösung in die oberen Hautschichten eindringen konnte. Gleichzeitig wurde das Messtool am Computer mit folgenden Angaben gestartet: Zeiteingabe 900 Sekunden, Zeitabstand 20 Sekunden und Kratzschwelle 33 %. Während der nächsten 15 Minuten (900 sec) sollten die Probanden in einem Abstand von 20 Sekunden die Stärke ihres Juckreizes auf einer visuellen Analog-Skala, die auf dem Computer erschien, angeben. Das Computerprogramm speicherte die Werte der einzelnen Probanden und stellte die Auswertung graphisch dar, wobei die Werte in Prozent angegeben wurden. Die Kratzschwelle, die in dieser Studie auf 33 % festgesetzt wurde, wird als die Intensität an gefühlten Juckreiz bezeichnet, ab welcher der Patient normalerweise beginnen würde, sich an dieser Stelle zu kratzen. Anhand der graphischen Auswertung konnte man nun die Entwicklung des Juckreizes und das Überschreiten der Kratzschwelle beobachten und quantitativ bewerten [41].

2.2.6. SCORAD-Index

Um den Hautbefund des atopischen Ekzems objektiv beurteilen zu können, wurde der SCORAD-Index (scoring of atopic dermatitis) ausschließlich in der Patientengruppe bestimmt. Der SCORAD-Index erfasst die Ausdehnung des atopischen Ekzems und den Schweregrad der betroffenen Stellen als objektive Erkrankungsparameter sowie den Leidensdruck der Patienten als subjektiven Erkrankungsparameter. Die Ausdehnung wird nach der Neunerregel als Wert A bezeichnet, der den relativen Anteil der Körperoberfläche, welche von dem atopischen Ekzem befallen ist, erfasst. Der Wert B dagegen spiegelt die Ausprägung des Hautbefundes wieder. Zu diesem Zweck werden sechs verschiedene Kriterien herangezogen, die mit vier verschiedenen Antwortmöglichkeiten von 0 für nicht vorhanden bis 3 für starken Befall bewertet werden. Die zu beurteilenden Kriterien sind Erythem, Ödem und Papelbildung, Nässen und Krustenbildung, Exkoration, Lichenifikation und Trockenheit. Der Leidensdruck der Patienten wurde mit Hilfe einer visuellen Analog-Skala gemessen, mit deren Hilfe die Patienten das Auftreten von Juckreiz und Schlaflosigkeit innerhalb der letzten drei Tage beschreiben sollten. Der Wert C stellt die Summe aus den Ergebnissen der beiden visuellen Analog-Skalen dar. Mit diesen drei Werten wird der SCORAD-Index nun wie folgt berechnet:

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7 B/2 + C$$

Der Wert A und C tragen folglich jeweils 20 %, der Wert B 60 % zum SCORAD bei. Als Fazit kann man sagen: je höher der SCORAD-Index ist, desto höher ist der Schweregrad des atopischen Ekzems [51, 108]. Die Vorlage für die Erhebung des SCORAD-Indexes ist im Anhang angeführt.

2.2.7. Atemwegsmessungen

2.2.7.1. Rhinomanometrie

Um die nasalen Symptome der allergischen Rhinokonjunktivitis besser objektivieren zu können, wurden die Luftdurchgängigkeit und der nasale Widerstand mit Hilfe des Rhinometers Flowscreen Pro erfasst. Die Rhinomanometrie misst den nasalen Atemstrom (Flow) und die postnasalen Druckdifferenzen zwischen dem Raum vor dem Nasenloch und der Mundhöhle bei Inspiration und Expiration, während die Probanden mit geschlossenem Mund durch eine spezielle Atemmaske ein- und ausatmen. Die Messergebnisse werden graphisch dargestellt, indem die nasale Atemflussgeschwindigkeit (Volumenstrom pro Zeiteinheit) als Funktion der Druckdifferenz aufgetragen wird. Der nasale Widerstand (Resistance) wird aus dieser Kurve berechnet. Störmöglichkeiten, die die Messwerte verfälschen könnten, sind strukturelle Nasenveränderungen wie zum Beispiel die Nasenseptumdeviation. Nachdem der Flow und die Resistance in Ruhe bestimmt wurden, wurde ein nasaler Provokationstest durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde eine 0,9 % NaCl Lösung auf die Schleimhaut der unteren Nasenmuschel der besseren Nasenhälfte aufgetropft. Als Testlösung wurden keine Allergenextrakte verwendet, da die Gefahr bestand, dass die Allergenlösung in das Bronchialsystem gelangen würde und so zu lebensbedrohlichen asthmatischen Beschwerden oder zu einem anaphylaktischen Schock führen könnte. 20 Minuten nach der Provokation mit 0,9 % NaCl Lösung wurde mit dem Rhinometer erneut der Flow und die Resistance gemessen, wobei eine Verminderung des nasalen Atemvolumens um 40 % oder mehr als positives Ergebnis gewertet wurde. Daneben konnten auch nasale Symptome wie Juckreiz, nasale Sekretion oder Niesattacken auftreten [32, 34, 41].

2.2.7.2. NO-Messung

Die NO-Messung spielt seit den 90er Jahren eine entscheidende Rolle in der Diagnostik und Beurteilung von allergischen Atemwegserkrankungen. Stickstoffmonoxid (NO) wird im Rahmen von Entzündungen, besonders von eosinophilen Entzündungen, vermehrt in den bronchialen Epithelzellen gebildet und dient der Keimabwehr und der Immunregulation. Aufgrund des gasförmigen Aggregatzustandes diffundiert das Stickstoffmonoxid durch das Epithel und kann in der Ausatemungsluft gemessen werden. Die Messung des exhalieren NO-Gehaltes hat sich als sinnvoller Biomarker bei der Diagnostik von Bronchialasthma entpuppt, da eosinophile Entzündungsherde die histopathologische Grundlage von allergischen Atemwegserkrankungen bilden. Bei gesunden Erwachsenen wird zwischen 5 und 25 ppb (parts per billion) Stickstoffmonoxid in der exhalieren Luft gemessen, wogegen dieser Wert bei Asthmapatienten bis auf das 4fache erhöht ist. Aufgrund der großen interindividuellen Schwankungsbreite stellen diese Werte jedoch keine fixen Grenzwerte für die Diagnose Asthma dar, sondern die NO-Messung wird hauptsächlich für longitudinale Verlaufsmessungen verwendet. Da der NO-Gehalt in der ausgeatmeten Luft schnell auf Allergenkontakte reagiert, können so bevorstehende Asthmaexzerbationen erfasst werden und rechtzeitig passende Therapieformen eingeleitet werden [5]. Deswegen wurde vor der Lungenfunktionsprüfung mit Hilfe eines Messgeräts von Aerocrine der NO-Gehalt in der ausgeatmeten Luft bestimmt. Während der Testphase setzte der Proband das Mundstück des NO-Gerätes an den Mund an und atmete einmal tief aus und ein, dann blies er mit konstantem Luftstrom, prüfbar anhand eines Signaltones und einer Grafik, 15 Sekunden lang durch das Mundstück aus. Das Gerät zeigte den gemessenen Wert in der Einheit ppb (parts per billion) auf dem Display an [41, 109].

2.2.7.3. Peak-Flow-Messung

Um den Einfluss des Hochgebirgsklimas auf die Atemwege untersuchen zu können, war es wichtig, die Lungenfunktion mit verschiedenen Messmethoden zu erfassen. Eine Methode ist die Peak-Flow-Metrie, mit der die maximale Atemstromstärke bei forcierter Expiration gemessen werden kann. Anhand der Messung des Peak-Flows (PEF), der in l/s oder l/min angegeben wird, kann die Schwere einer Atemstörung eingeschätzt werden. In der vorliegenden Studie wurde die Peak-Flow-Messung 4 mal täglich, und zwar um 7 Uhr, um 12 Uhr, um 17 Uhr und um 21 Uhr, mit Hilfe des Mini-Wright-Peak-Flow-Meters durchgeführt. Die Probanden sollten das Gerät im Stehen an den Mund ansetzen und mit aufgesetzter Nasenklemme dreimal so stark und so schnell wie möglich über das Gerät ausatmen. Der höchste ermittelte Wert wurde dann auf dem Peak-Flow Protokoll notiert. Bei gesunden Probanden liegt der Peak-Flow-Wert in der Regel zwischen 400 und 700 l/min, bei Asthmatikern sowie bei starken Allergikern sind die Atemwege aufgrund der Obstruktion verengt und die Werte dem entsprechend niedriger, da die Luft langsamer ausströmt [41, 52, 77].

2.2.7.4. Spirometrie

Mit Hilfe der Spirometrie wurden die meisten Lungenfunktionswerte im Rahmen dieser Studie bestimmt, wobei das Gerät Flowscreen Pro verwendet wurde. Das Prinzip der Spirometrie beruht auf der Messung atemabhängiger Volumenschwankungen an der Mundöffnung im zeitlichen Verlauf und der Aufzeichnung von Volumen-/Zeitdiagrammen und Fluss-/Volumendiagrammen, um die spirometrischen Messdaten zu visualisieren. Begonnen wurde die Durchführung der Testphase, indem die Probanden an das Gerät gewöhnt wurden, um eine ruhige Spontanatmung zu erreichen. Nach der Gewöhnungsphase wurde die konstante Ruheatmung gemessen und anschließend die Patienten aufgefordert, maximal einzuatmen, den Atem anzuhalten und dann so schnell wie möglich vollständig auszuatmen [41, 52, 77].

Folgende Parameter wurden erfasst:

- VC: Vitalkapazität
- FVC: forcierte Vitalkapazität
- FEV 1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen
- FEV1/VC: relative Sekundenkapazität
- PEF: maximaler expiratorischer Spitzenfluss
- MMEF 25/75: maximaler expiratorischer Fluss, gemittelt 25% und 75% der Vitalkapazität
- MEF 50: maximaler expiratorischer Fluss bei 50 % der Vitalkapazität
- MEF 25: maximaler expiratorischer Fluss bei 25 % der Vitalkapazität

2.2.7.5. Bodyplethysmographie und Provokationstest mit Methacholinchlorid

Mit Hilfe eines bronchialen Provokationstests wurde in der vorliegenden Studie untersucht, inwieweit sich die Reaktivität des Bronchialepithels im Hochgebirge verändert. Die Lungenfunktion wurde während des Provokationstests mit dem Bodyplethysmographen Master Screen Body gemessen.

Die Bodyplethysmographie stellt eine Methode dar zur objektiven Erfassung der Lungenfunktion, wobei das Gesamtlungenvolumen(TGV), das Residualvolumen und der Atemwegswiderstand (Resistance) exakt bestimmt werden können. Während dieser Untersuchung nimmt der Proband in einer luftdicht abgeschlossenen Kammer Platz, trägt eine Nasenklemme und atmet über ein Mundstück, über welches Atemstromstärke und Druck registriert werden. Gleichzeitig werden die Druckänderungen im Inneren der Kammer gemessen, die durch das atembedingte Heben und Senken des Brustkorbes entstehen. Diese Kammerdruckänderungen sind das negative Spiegelbild der alveolaren Druckänderungen und werden mit Hilfe eines Computerprogramms in einem Druck-Strömungsdiagramm visualisiert. In diesem Diagramm kann der Atemwegswiderstand sowohl während der Inspiration als auch während der Expiration anhand der Steigung abgelesen werden. Die Resistance beschreibt den Druck, der in den Bronchien erreicht werden muss, um eine gewisse Atemstromstärke erzielen zu können. Bei einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes liegt eine

Obstruktion der Atemwege vor, wobei man einen Anstieg der Resistance während der Inspiration von einem Anstieg während der Expiration unterscheiden muss: Der Anstieg der Resistance während der Inspiration spricht für ein extrathorakales Strömungshindernis, wogegen ein Anstieg während der Expiration für eine intrathorakale Ursache steht.

Vor Beginn des bronchialen Provokationstests war es wichtig, die normale Lungenfunktion zu erheben und Kontraindikationen zu überprüfen. Kontraindikationen sind das Vorhandensein einer deutlichen Bronchialobstruktion, $FEV_1 < 70\%$ des Sollmittelwertes, das Vorhandensein einer Hypoxämie oder Hyperkapnie vor Provokation und das Vorliegen einer schweren Hypertonie oder Schwangerschaft. Zur Messung der bronchialen Obstruktion und Hyperreaktivität wurde ein unspezifischer inhalativer Provokationstest mit Methacholinchlorid durchgeführt. Methacholinchlorid ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Muskarinrezeptor-Agonisten und wirkt bronchospastisch. Dosisabhängig führt diese Substanz auch bei gesunden Probanden zu einer Bronchialverengung. Am Anfang der Testphase wurde der Leerwert bestimmt, indem die Probanden die Trägerlösung, in unserem Fall physiologische Kochsalzlösung, inhalierten. Danach wurden die Probanden einer Aerosollösung ausgesetzt, die Methacholinchlorid enthielt. Die Dosierung von Methacholinchlorid wurde stufenweise gesteigert: Konzentrationen von 0,00625 %, 0,025 %, 0,1 %, 0,2 % und 0,8 %. Zwischen den einzelnen Dosiserhöhungen wurde jeweils die Lungenfunktion gemessen und bei Vorliegen einer bronchialen Obstruktion wurde die Testreihe abgebrochen. Die Abbruchkriterien bestanden aus: Abfall der FEV_1 um mehr als 20 % oder Verdopplung der Ausgangsresistance, mindestens über 0,6 kPa/l. Wenn die Testserie abgebrochen werden musste, konnte man die Diagnose einer bronchialen Hyperreaktivität stellen. Blieb eine Obstruktion aus, ist eine Asthmaerkrankung unwahrscheinlich. Kam es durch die Provokation bei den Probanden zu asthmatischen Beschwerden, wurden ein Salbutamol-Spray, ein inhalatives Beta-2-Mimetika, zur Symptom-milderung verabreicht [41, 52, 77].

2.2.8. Konjunktivaler Provokationstest

Ein weiterer Provokationstest zur Untersuchung der Sensibilisierung auf Allergene ist der konjunktivale Provokationstest. Mit diesem Test, bei dem die Risiken einer systemischen allergischen Reaktion im Vergleich zum bronchialen Provokationstest vermindert sind, kann man die Reaktivität der Bindehaut des Auges auf Allergene beurteilen. Zu Beginn des Tests wurde den Patienten bei leicht zurückgebeugtem Kopf eine Kontrolllösung, in diesem Fall eine 0,1 % Kochsalzlösung, in den unteren Konjunktivalsack getropft. Wenn es in der folgenden Wartezeit von 20 Minuten zu keiner positiven Reaktion, in Form von Rötung, Juckreiz, Tränensekretion oder Augenlidschwellung kam, konnte mit der niedrigsten Allergenlösung begonnen werden. In der ausführlichen Form des konjunktivalen Provokationstest werden alle Verdünnungslösungen des Allergenextraktes in steigender Zehnerpotenz verwendet: 1:10000, 1:1000, 1:100, 1:10, 1:1. In dieser Studie kamen lediglich die Allergenkonzentrationen von 1:100 und 1:10 (Gräserpollenextrakt) zum Einsatz. Die Allergenlösung mit einer Verdünnung von 1:100 wurde in den Konjunktivalsack eines Auges getropft und anschließend während eines Zeitraumes von 20 Minuten die symptomatische Reaktion mit Hilfe einer Skala von 0 = keine Reaktion, 1 = leichte Reaktion, 2 = mittlere Reaktion und 3 = starke Reaktion in einem Abstand von 5 Minuten beurteilt. Danach wurde der gleiche Testvorgang mit der Allergenkonzentration von 1:10 am anderen Auge durchgeführt. Dieser Provokationstest wurde ausschließlich an der Patientengruppe angewandt, da in der Kontrollgruppe keine nennenswerte Sensibilisierung vorlag. Die bei den Patienten aufgetretenen Symptome klangen nach der Testphase folgenlos ab [58].

2.2.9. Fragebögen

Neben der objektiven Datenerhebung wurde auch das subjektive Befinden der Teilnehmer im Verlauf der Höhenexposition bewertet. Um die Lebensqualität der Probanden studiengerecht erfassen zu können, kamen folgende wissenschaftlich belegte Fragebögen zum Einsatz: Eppendorfer Juckreiz-Fragebogen, DIELH, SF-36-Health-Survey-Test, Rhinitis Quality of Life Questionnaire, Fragebogen „Klinische Symptome und Lebensqualität“. Diese Fragebögen wurden am Zeitpunkt t1 in München, am Zeitpunkt t2 und t3 während des Aufenthalts auf der Zugspitze und am Zeitpunkt t4 wieder in München von den Teilnehmern ausgefüllt.

Der Fragebogen DIELH, der als „Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen“ anerkannt ist, umfasst 36 Fragen, die sich auf 7 Bereiche erstrecken: Körperliche Beschwerden, seelisches Befinden, Alltag, Freizeit, Beruf/Schule, persönliches Umfeld und Behandlung. Bei der Auswertung wurde der Summenscore aus den 36 Fragen gebildet, wobei die Probanden pro Frage 5 verschiedene Antwortmöglichkeiten zur Auswahl hatten. Der Summenscore kann in seiner Ausprägung zwischen 0-144 variieren. Je höher das Ergebnis jedoch ausfällt, desto stärker ist die Lebensqualität der Probanden eingeschränkt [80].

Der Fragebogen „Rhinitis Quality of Life Questionnaire“ erfasst die allergische Symptomatik an den Augen und der Nase (wie Juckreiz, Brennen, Reizung, Schwellung), die zentralen Auswirkungen (wie Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit, Einschlafschwierigkeit) sowie emotionale Auswirkungen (Frustration, Ungeduld, Reizbarkeit). Für die 28 Fragen standen den Teilnehmern jeweils 7 Antwortmöglichkeiten zu Verfügung. Ausgewertet wurde der Testbogen durch Berechnung des Mittelwertes. Je höher der Mittelwert ist, desto geringer ist die Beeinträchtigung durch die allergische Symptomatik des Heuschnupfens [43].

Um die aktuelle Symptomatik an dem jeweiligen Tag zu evaluieren, wurde der Fragebogen „Klinische Symptome und Lebensqualität“ verwendet. In diesem Testbogen werden die nasalen (Niesen, Juckreiz, Schwellung, laufende Nase), nicht-nasalen Symptome (wie Giemen der Lunge, juckende wässrige Augen, chronisch trockener Husten, Kopfschmerzen) und die gesamte Lebensqualität anhand einer visuellen Analogskala abgefragt. Nach Auswertung der visuellen Analogskala wurde die Intensität der einzelnen Symptome in Prozent angegeben. Bei der Lebensqualität wurde

der Mittelwert berechnet, wobei die Höhe des Mittelwertes den Grad der Beeinträchtigung wieder spiegelt.

Um das Symptom „Juckreiz“ besser charakterisieren zu können, wurde der Eppendorfer Juckreizfragebogen eingesetzt, in dem auf verschiedene Juckreizqualitäten eingegangen wird. Auf der einen Seite wird der Juckreiz in diesem Testbogen sensorisch beschrieben (wie „hell, brennend, pulsierend“), auf der anderen Seite affektiv („unerträglich, unkontrollierbar, gemein“). Aus diesem Grund werden im Rahmen der Auswertung zwei Summenscores erhoben, einen, der die sensorische Intensität wiedergibt, und einen, der die affektive Intensität darstellt. Je höher der Summenscore ist, desto intensiver haben die Probanden den Juckreiz beschrieben. Zusätzlich konnten die Teilnehmer der Studie anhand einer visuellen Skala subjektiv die Stärke ihres Juckreizes angeben [24].

Der letzte Fragebogen, der verwendet wurde, beruht auf dem amerikanischen SF-36-Health-Survey-Test und ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten. In diesem Verfahren werden 8 verschiedene Dimensionen abgefragt, die das körperliche und psychische Wohlbefinden und deren Auswirkungen auf Alltag, Beruf und soziale Kontakte erfassen. Die Auswertung erfolgt durch Bestimmung des Mittelwerts, wobei die Höhe des Mittelwerts mit der Beeinträchtigung der Lebensqualität korreliert [103].

Die Vorlagen für alle beschriebenen Fragebögen sind im Anhang aufgeführt [41].

2.2.10. In-vitro- Untersuchungen

2.2.10.1. Untersuchung von Blutparametern

In Rahmen dieser Studie wurden auch In-Vitro-Untersuchungen anhand von Blutproben und gewonnenem Nasalsekret durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden den Probanden an den vier Untersuchungszeitpunkten unter sterilen Bedingungen EDTA-Blut und Blutserum abgenommen. Die Differenzierung der Blutbestandteile und der Leukozyten erfolgte über eine automatische Auszählung der EDTA-Blutprobe, die das Blutbild beziehungsweise das Differentialblutbild lieferte. Die Serumproben wurden zunächst bei – 20 Grad Celsius eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt dienten sie dann nach erfolgreicher Zentrifugierung der Bestimmung von Markern, die bei entzündlichen Reaktionen im Körper ansteigen: Interleukin 16, Interleukin 33 und eosinophiles kationisches Protein [41]. Interleukin 16 und Interleukin 33 wurden mit Hilfe der ELISA Methode bestimmt. In diesem Verfahren wurden Platten, die mit einem Trägerantikörper beschichtet waren, mit 100µl der jeweils unverdünnten Serumprobe beimpft. Nach einer Inkubationszeit (IL-33: 60 min, IL-16: 120 min), in der die Interleukin-Proteine mit den Trägerantikörpern eine kovalente Bindung eingingen, wurde der Meerrettich-Peroxidase Detektions-Antikörper auf die Platten aufgetragen. Nach einer weiteren Inkubationszeit, in der sich der Detektions-Antikörper an den Trägerantikörper/Interleukin-Komplex anheftete, wurde das Substrat Tetramethylbenzidine dazugegeben, welches von der Meerrettich-Peroxidase zu einer farbigen Verbindung umgesetzt wurde. Photometrisch konnte nun bei einer Wellenlänge von 450nm die Interleukin-Konzentration in den Serumproben nachgewiesen werden [33, 69]. Die Konzentration des eosinophilen kationischen Proteins wurde mit Hilfe des Geräts Immuno CAP 250 in den Serumproben gemessen. Die Testmethode ist ein Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay mit dem ImmunoCAP® als Festphase, wobei die einzelnen Arbeitsschritte automatisiert ablaufen [31].

2.2.10.2. Untersuchung von Nasalsekret

Zur Beurteilung der Reaktivität der Nasenschleimhaut wurde eine NaCl-Lösung in die Nase eingebracht und mit Hilfe der Rhinomanometrie, wie bereits vorher beschrieben, die Luftdurchgängigkeit der Nase gemessen. Zusätzlich wurde Nasalsekret ge-

wonnen, indem für 20 Minuten ein Watteröllchen in den mittleren Nasengang eingebracht wurde. Nach der Wartezeit wurde das Watteröllchen in spezielle Tubes (Pax-Gene-Röhrchen) gelegt und bei 3000 Rotationen/Minute 20 Minuten lang zentrifugiert. Das gewonnene Sekret wurde zunächst bei -80 Grad Celsius eingefroren, später wurde mit Hilfe des Immuno CAP Verfahrens die Konzentration des Entzündungsmarkers, eosinophiles kationisches Protein (α -ECP), in den einzelnen Proben bestimmt [41].

2.2.11. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Computerprogramm SPSS für Windows. Bei der graphischen Darstellung wurden die Mittelwerte und die einfache Standardabweichung verwendet. Um festzustellen, ob sich die Messergebnisse zwischen den vier Zeitpunkten signifikant voneinander unterschieden, wurden nicht parametrische Testverfahren für verbundene Stichproben gewählt. Hierbei wird zum einen keine Annahme über die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Stichprobe getroffen, zum anderen wird berücksichtigt, dass die Tests an verschiedenen Orten und Zeitpunkten an den gleichen Testpersonen vorgenommen werden. Aufgrund der kleinen Stichprobe konnten lediglich die Messergebnisse des Gesamtkollektivs zwischen den vier Zeitpunkten miteinander verglichen werden, da der Vergleich Kontrolle zu Patienten keine statistisch relevante Aussage geliefert hätte. Im Einzelnen bedeutet das, dass zuerst die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman, mit der man alle vier Zeitpunkte miteinander vergleichen kann, eingesetzt wurde und dann der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, mit dem zwei Zeitpunkte miteinander verglichen werden. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % ($p < 0,05$) festgelegt. Zusätzlich wurde eine Regressionsanalyse (ANOVA) durchgeführt. Diese quantifiziert den Einfluss der Erkrankungen Rhinokonjunktivitis, Bronchialasthma und atopisches Ekzem auf die Veränderungen der Messergebnisse zwischen den einzelnen Zeitpunkten und ermöglicht eine Aussage im Hinblick auf deren Signifikanz [41]. Die statistische Auswertung wurde von Herrn Bernhard Haller vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie, TU München, begleitet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

An dieser Studie nahmen insgesamt 29 Probanden teil, wobei 18 Personen nach Erfüllen der Einschlusskriterien in die Patientengruppe eingeteilt wurden. 11 Personen, bei denen keine allergische Symptomatik vorlag, wurden der Kontrollgruppe zugeteilt. Das Durchschnittsalter lag in der Patientengruppe bei 26 Jahren (24-43 Jahre) und in der Kontrollgruppe bei 30 Jahren (18-32 Jahre). Die Geschlechtsverteilung in der Patientengruppe beinhaltete 6 Männer und 12 Frauen. Die Kontrollgruppe bestand aus 4 Männern und 7 Frauen. Die Exploration von Risikofaktoren ergab, dass in der Patientengruppe vier Personen rauchten und in der Kontrollgruppe eine Person.

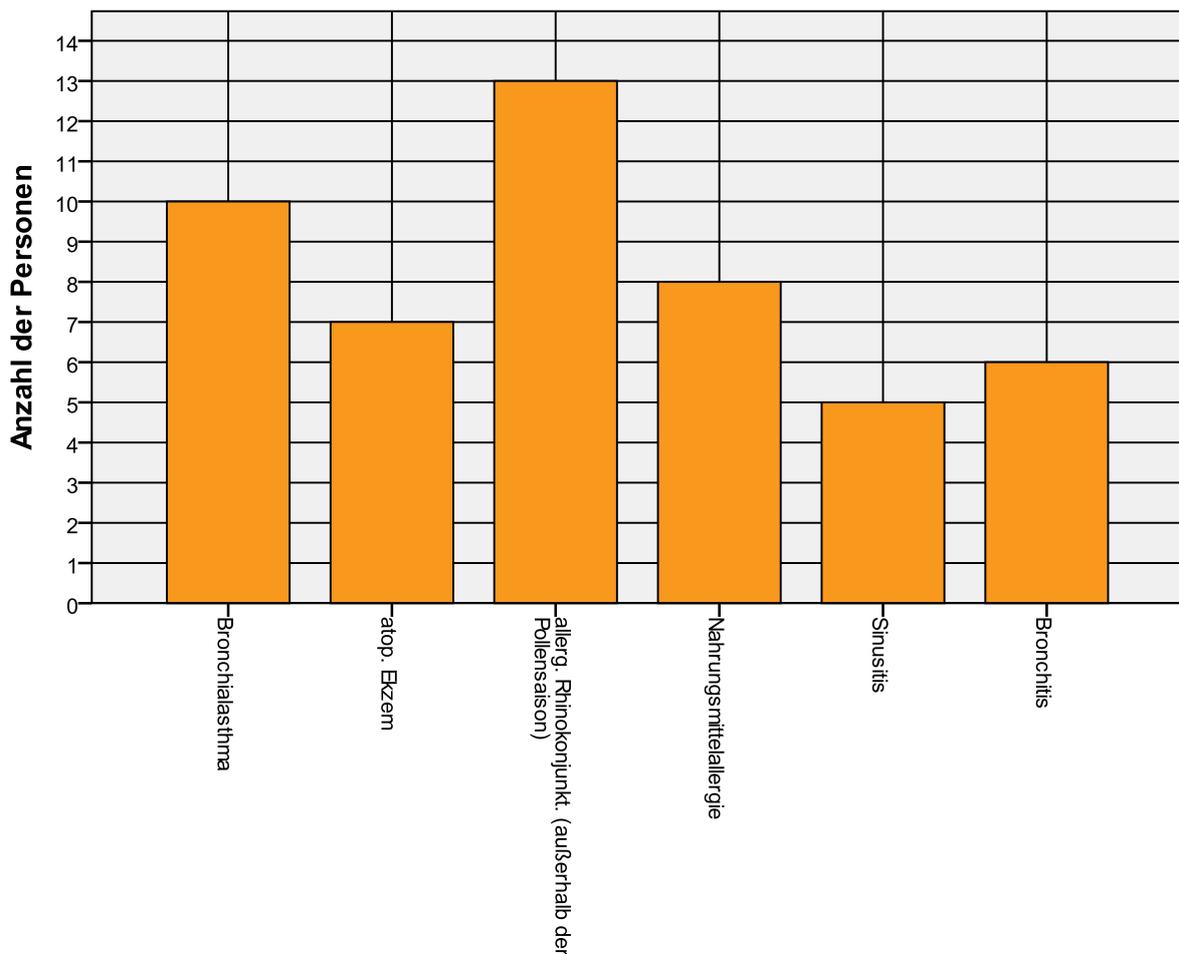


Abbildung 3: Anzahl der verschiedenen atopischen Erkrankungen der Studienteilnehmer

Aus der Graphik (Abb.3) ist die Anzahl der Personen des Studienkollektivs zu erkennen, die unter Erkrankungen des atopischen Formenkreises litten. Demzufolge litten

10 Personen an einem Bronchialasthma, 7 Personen an einem atopischen Ekzem, 8 Personen an einer Nahrungsmittelallergie und 11 Personen an einer Sinusitis oder einer Bronchitis. Bei dem größten Anteil der Patienten (13 Personen) lag eine allergische Rhinokonjunktivitis vor.

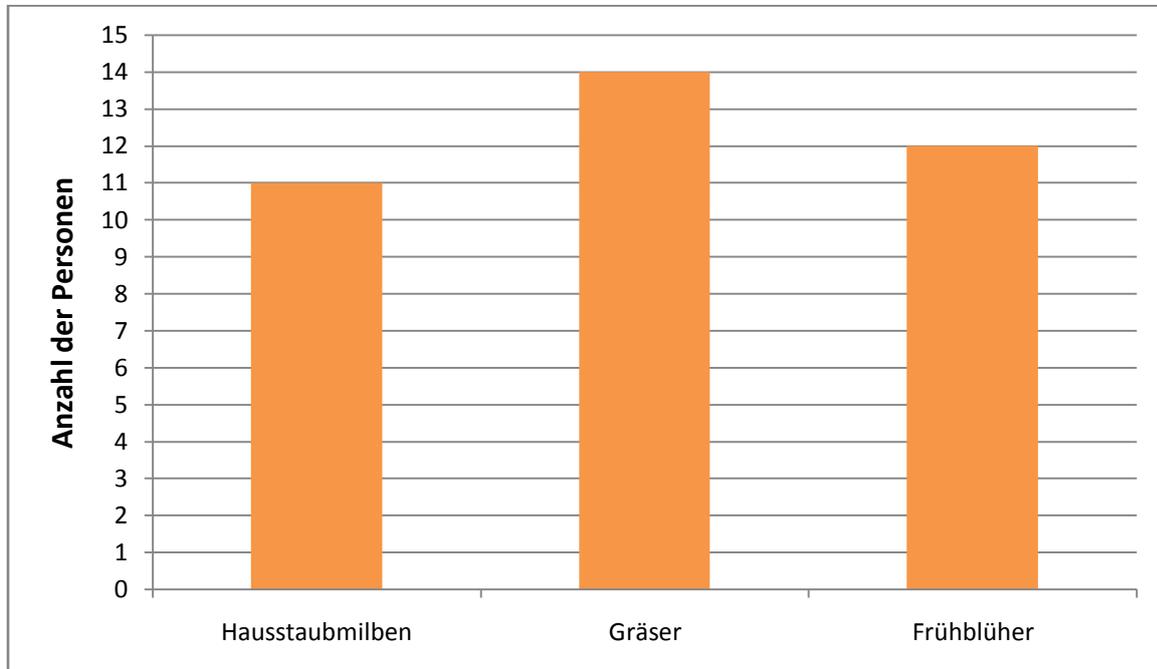


Abbildung 4: Anzahl der Studienteilnehmer mit positiven Pricktest-Ergebnissen auf Hausstaubmilben, Gräser und Frühblüher

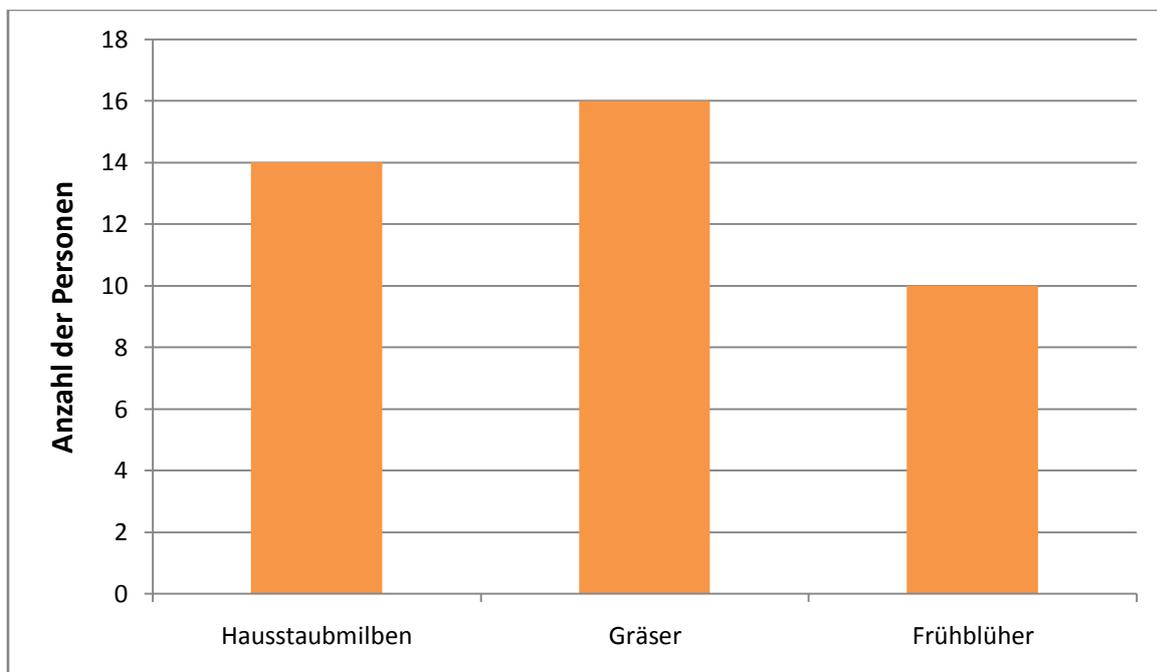


Abbildung 5: Anzahl der Studienteilnehmer mit einer erhöhten Konzentration von spezifischen IgE gegen Hausstaubmilben, Gräser und Frühblüher

Die Abb.4 veranschaulicht die Anzahl von Studienteilnehmer, die im Pricktest eine positive Reaktion auf Hausstaubmilben, Gräser und Frühblüher zeigten. In der Abb.5 ist die Anzahl von Studienteilnehmer zu sehen, die eine erhöhte Konzentration von spezifischem IgE gegen Hausstaubmilben, Gräser und Frühblüher aufwiesen. Zu den Hausstaubmilben zählen die Allergene *D. farinae* und *D. pteronyssinus*, zu den Frühblühern Hasel, Birke und Erle. Der Hauptvertreter der Gräser stellt das Lieschgras dar.

Im Rahmen der Anamnese wurde die aktuelle medikamentöse Therapie der Studienteilnehmer dokumentiert, die zum Studienbeginn über 72 Stunden abgesetzt sein musste. Eine Patientin bekam eine Dauermedikation mit Atmadisc, einem β 2-Sympathomimetikum. Wegen ihres Bronchialasthmas wurde eine Patientin mit einer längerfristigen Steroidtherapie behandelt. Ein anderer Patient erhielt eine Dauermedikation mit Cyclosporin, einem Immunsuppressivum. Bei assoziiertem Morbus Crohn wurde eine Patientin längerfristig mit Pentasa behandelt. Wegen einer Hypothyreose erhielten zwei Patientinnen eine Dauermedikation mit Thyroxin. Beim Auftreten von allergischen Symptomen nahmen mehrere Patienten bedarfsorientiert ein Antihistaminikum sowie im Einzelfall ein Cortisonaerosol oder ein β 2-Sympathomimetikum. In der Kontrollgruppe bekam ein Proband eine Dauermedikation mit Finasterid. Sowohl in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe nahmen mehrere Probandinnen regelmäßig orale Kontrazeptiva.

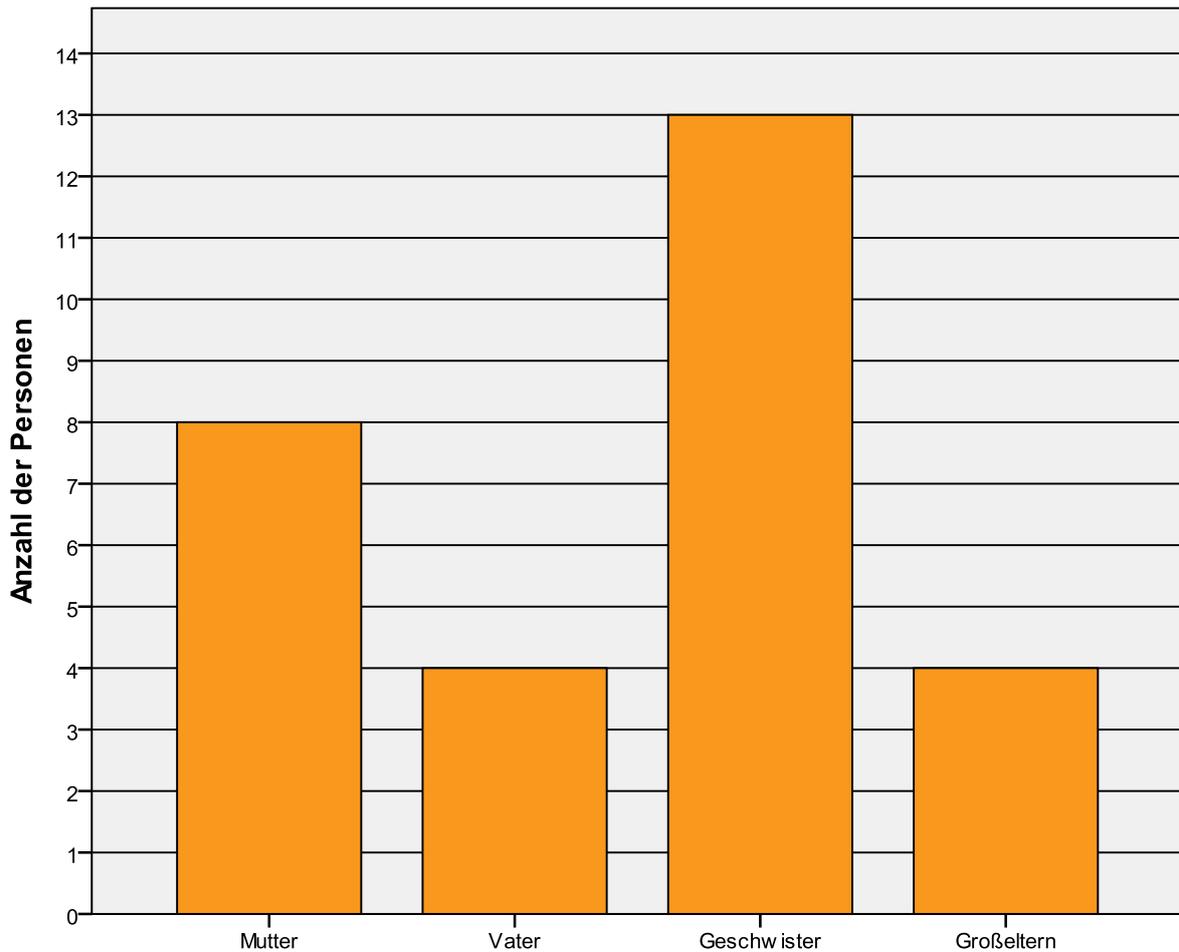


Abbildung 6: Anzahl der Familienangehörigen mit einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis

Anamnestisch wurde bei der Rekrutierung sowohl die Eigenanamnese als auch die Familienanamnese erhoben. Die Anzahl der Familienangehörigen, die ebenfalls an einer Erkrankung des atopischen Formenkreises litten, veranschaulicht die oben dargestellte Graphik (Abb.6). In der Generation der Großeltern waren 22 % der Familienangehörigen der Patienten von atopischen Erkrankungen betroffen, während die Familienangehörigen der Kontrollgruppe in 0 % der Fälle betroffen waren. Die Eltern der Patientengruppe erkrankten in 31 % der Fälle, wogegen die Eltern der Kontrollgruppe in 4,5 % der Fälle wegen atopischer Erkrankungen behandelt wurden. Bei den Müttern (Patientengruppe: 39 %, Kontrollgruppe: 9 %) manifestierten sich diese Erkrankungen häufiger als bei den Vätern (Patientengruppe: 22 %, Kontrollgruppe: 0 %). Die Geschwister der Patienten litten in 50 % der Fälle an den Erkrankungen und die Geschwister der Kontrollgruppe in 36 % der Fälle.

3.2. Hautphysiologische Messungen

3.2.1. Sebumetrie

Mit Hilfe des SEBUMETER SM 810 wurde der Talggehalt der Haut, der auch als Sebum bezeichnet wird, an allen vier Zeitpunkten gemessen und mit einander verglichen.

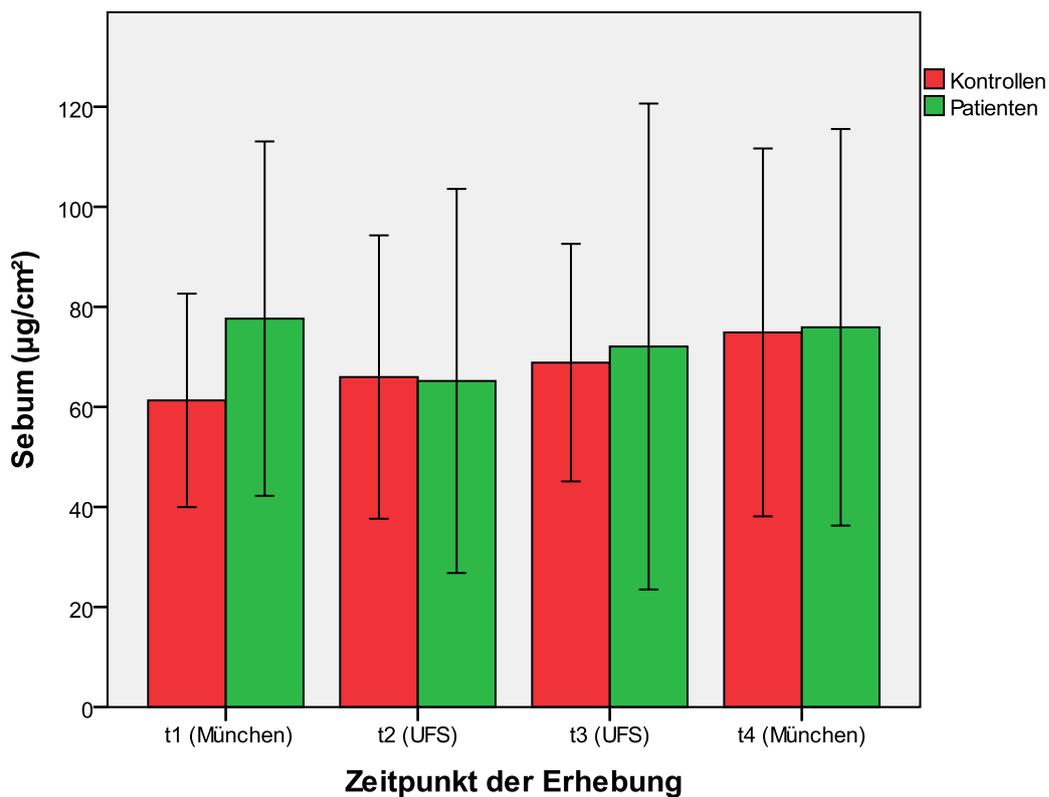


Abbildung 7: Sebum-Mittelwerte (\pm SD) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18)

Aus der Graphik (Abb.7) ist die Entwicklung des Talggehalts der Haut in den zwei Testgruppen ersichtlich. Nach der statistischen Auswertung durch die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman ist festzustellen, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Testzeitpunkten vorlagen, da der Test einen p-Wert von 0,753 ergab. Auch im Rahmen der Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der einzelnen Erkrankungen auf die Messergebnisse nachgewiesen werden.

3.2.2. Corneometrie

In dieser Studie wurde die Hautfeuchtigkeit in gerätespezifischen arbitrary units gemessen, deren Messbereich sich von 0 bis 130 erstreckt. Der Feuchtigkeitsgehalt der Haut ist im oberen Messbereich der arbitrary units am höchsten.

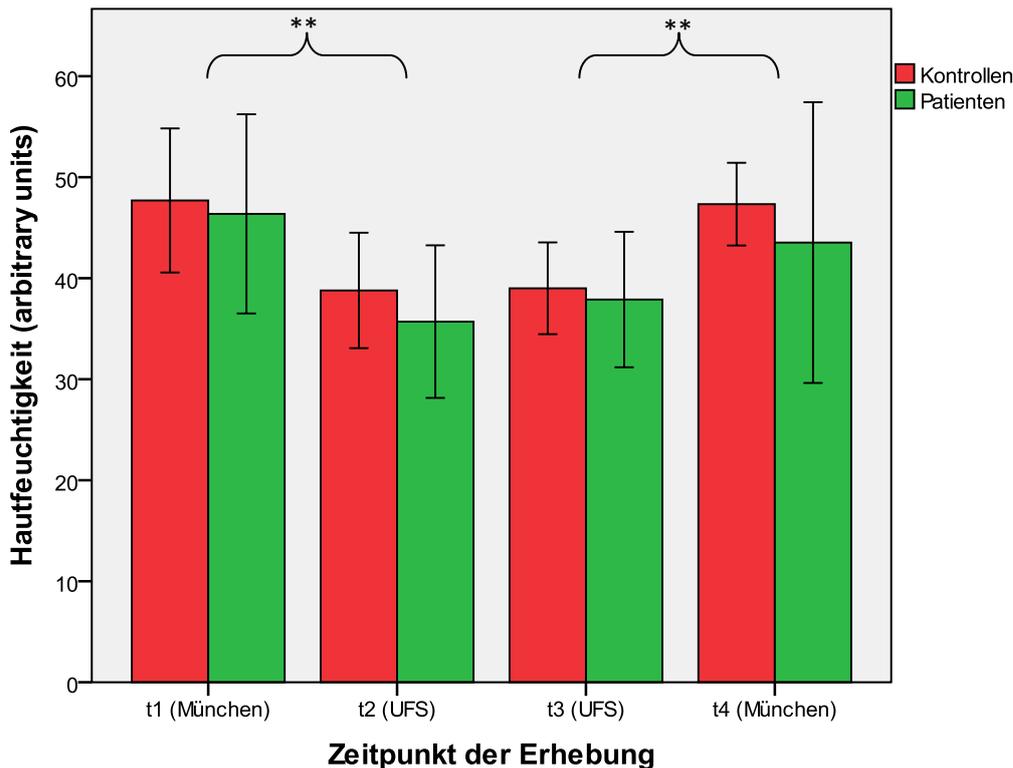


Abbildung 8: Hautfeuchtigkeit-Mittelwerte (\pm SD) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), ** p < 0,01

Die graphische Darstellung (Abb.8) der Messergebnisse verdeutlicht, dass für beide Probandengruppen auf der Zugspitze deutlich abfallende Feuchtigkeitswerte gemessen wurden im Verhältnis zu den Werten, die in München bestimmt wurden. Im Rahmen der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurde mit einem p-Wert < 0,001 ein stark signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festgestellt. Der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 (p < 0,001) und zwischen t3 und t4 (p = 0,004). Mit einem p-Wert von 0,063 wurde auch zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 nur knapp das festgelegte Signifikanzniveau verfehlt. Die

Regressionsanalyse ergab keinen Einfluss der einzelnen Erkrankungen auf die Entwicklung des Feuchtigkeitswertes während der Studie.

3.2.3. PH-Metrie

Die pH-Werte der Haut, die nach photometrischer Methode bestimmt wurden, bewegen sich im sauren Milieu.

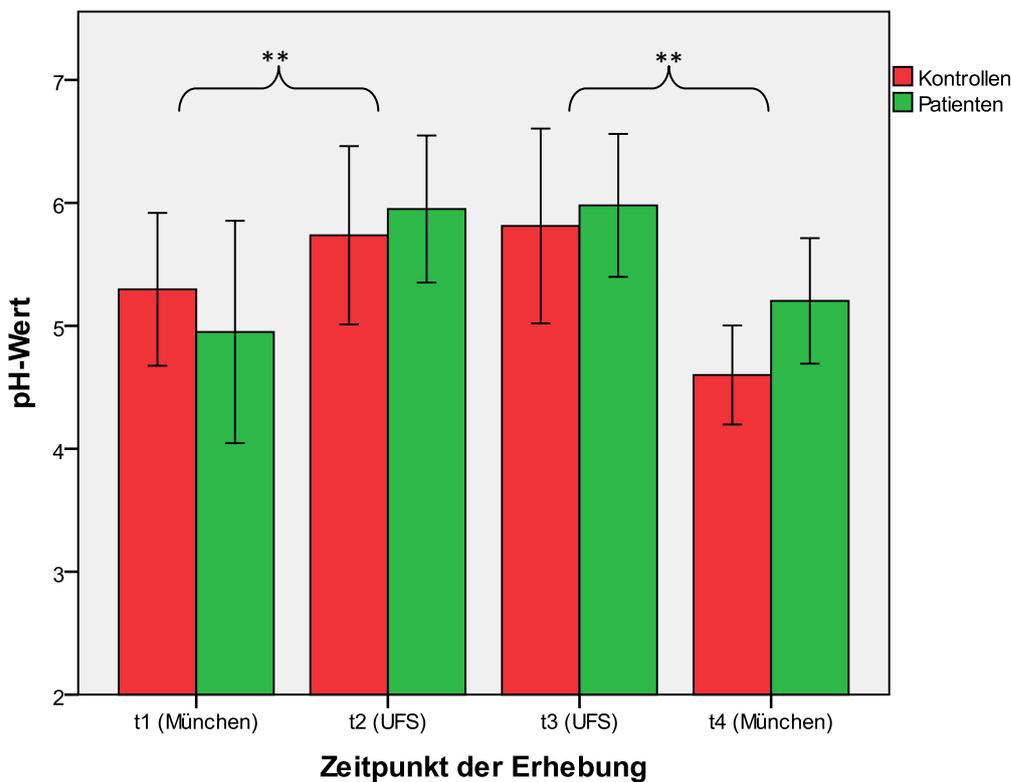


Abbildung 9: pH-Mittelwerte (\pm SD) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), ** $p < 0,01$

Die Abbildung 9 zeigt für beide Probandengruppen zu den Zeitpunkten t2 und t3 höhere pH-Werte an, als zu den Messzeitpunkten in München. Anhand der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurde ein stark signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten nachgewiesen ($p < 0,001$). Der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 ($p < 0,001$) und zwischen t3 und t4 ($p = 0,001$). Im Rahmen der Regressionsanalyse konnte eine signifikante Tendenz

aufgezeigt werden. Bei Patienten mit Bronchialasthma konnte zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 ein signifikanter pH-Anstieg beobachtet werden ($p = 0,039$), wogegen es zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 zu einem signifikantem pH-Abfall kam ($p = 0,021$).

3.2.4. Transepidermaler Wasserverlust (TEWL)

Der transepidermale Wasserverlust wurde mit Hilfe des Tewameters TM 210 bestimmt.

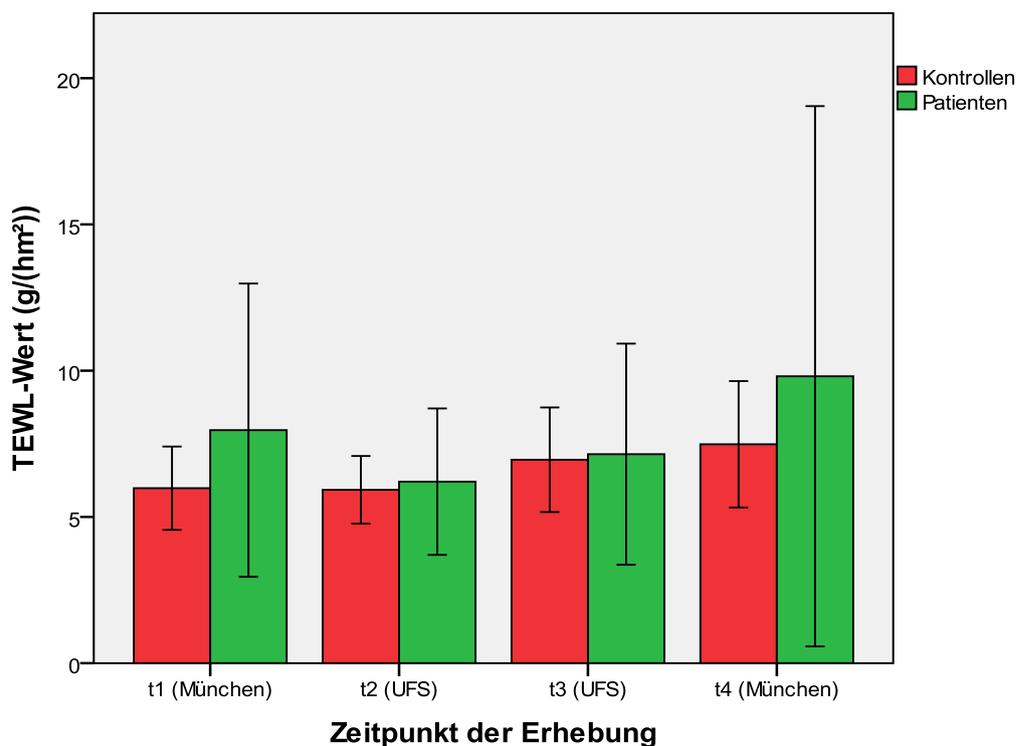


Abbildung 10: TEWL-Mittelwerte (\pm SD) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: $n=29$; t4: $n=18$)

Die graphische Darstellung (Abb.10) zeigt, dass zu Beginn des Aufenthaltes in der Forschungsstation Schneefernerhaus die niedrigsten TEWL-Werte gemessen wurden. Im weiteren Studienverlauf konnte ein stetiger Anstieg des transepidermalen Wasserverlusts beobachtet werden. Die statistische Auswertung nach Friedman ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten (t1 – t3: $p = 0,388$; t1 - t4: $p = 0,464$). Mit Hilfe der Regressionsanalyse wur-

den dagegen signifikante Tendenzen festgestellt. Zwischen den Zeitpunkten t3 und t4 wurde bei Patienten mit atopischen Ekzem ($p = 0,014$) ein signifikanter TEWL-Anstieg nachgewiesen, wogegen es bei Patienten mit Bronchialasthma ($p = 0,020$) zu einer deutlichen Abnahme des transepidermalen Wasserverlustes kam.

3.2.5. Profilometrie

Nach der Analyse des Hautoberflächenreliefs mit der Spezial-Videokamera Visioscan VC98 lieferte das Computerprogramm SELS 2000 die Auswertung für die hautphysiologischen Parameter Hautglätte, Hautschuppigkeit, Hautrauhigkeit und Hautfaltigkeit.

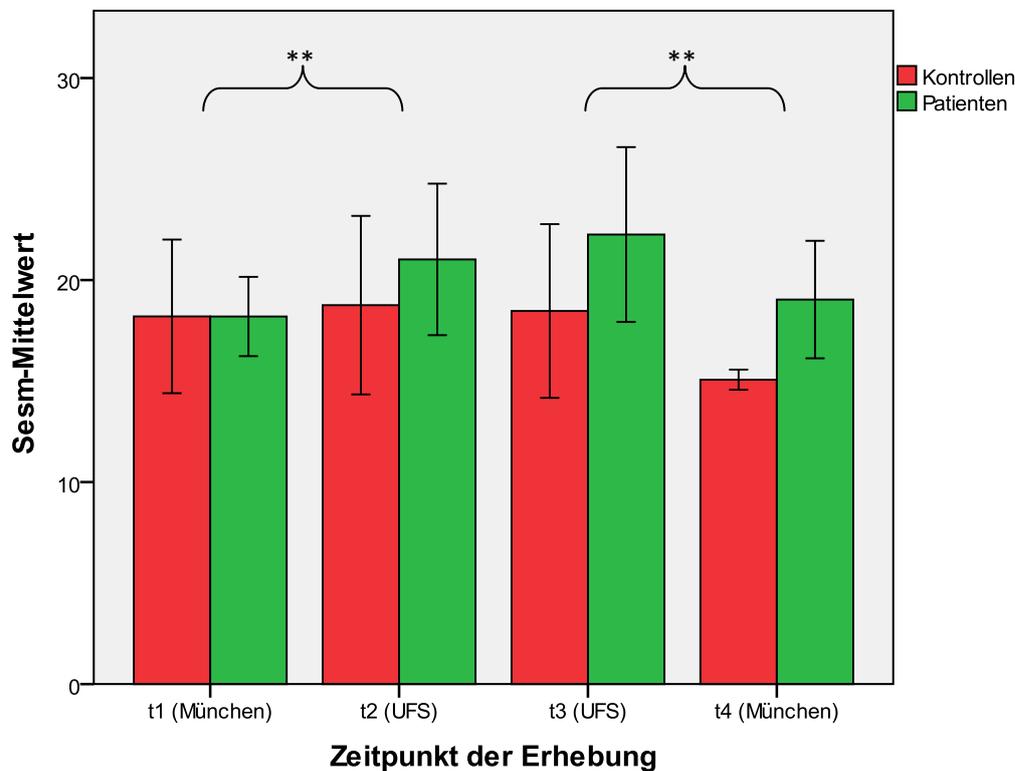


Abbildung 11: Mittelwerte (\pm SD) der Hautglätte (Sesm) von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: $n=29$; t4: $n=18$), ** $p < 0,01$

Aus der Graphik (Abb.11) ist erkennbar, dass der Sesm-Wert zum Zeitpunkt t1 für beide Probandengruppen identisch ist. Während des Höhenaufenthaltes kam es im Gesamtkollektiv zu einer Zunahme der Hautglätte. Zum Zeitpunkt t4 wurden in Mün-

chen die niedrigsten Werte für Hautglätte während des Studienprojekts gemessen. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten (t1 – t3: $p = 0,038$; t1 - t4: $p = 0,034$). Im Einzelnen bedeutet das nach dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test einen signifikanten Anstieg zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 ($p = 0,003$) und einen signifikanten Abfall zwischen t3 und t4 ($p = 0,006$). Auch im Rahmen der Regressionsanalyse wurden signifikante Tendenzen nachgewiesen. Bei Patienten mit Bronchialasthma ($p = 0,022$) wurde eine signifikante Zunahme der Hautglätte von t1 auf t2 beobachtet, wogegen bei Patienten mit atopischen Ekzem ($p = 0,037$) eine deutliche Abnahme der Hautglätte erfasst wurde. Bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis ($p = 0,046$) kam es zwischen den Zeitpunkten t3 und t4 zu einer signifikanten Abnahme der Hautglätte.

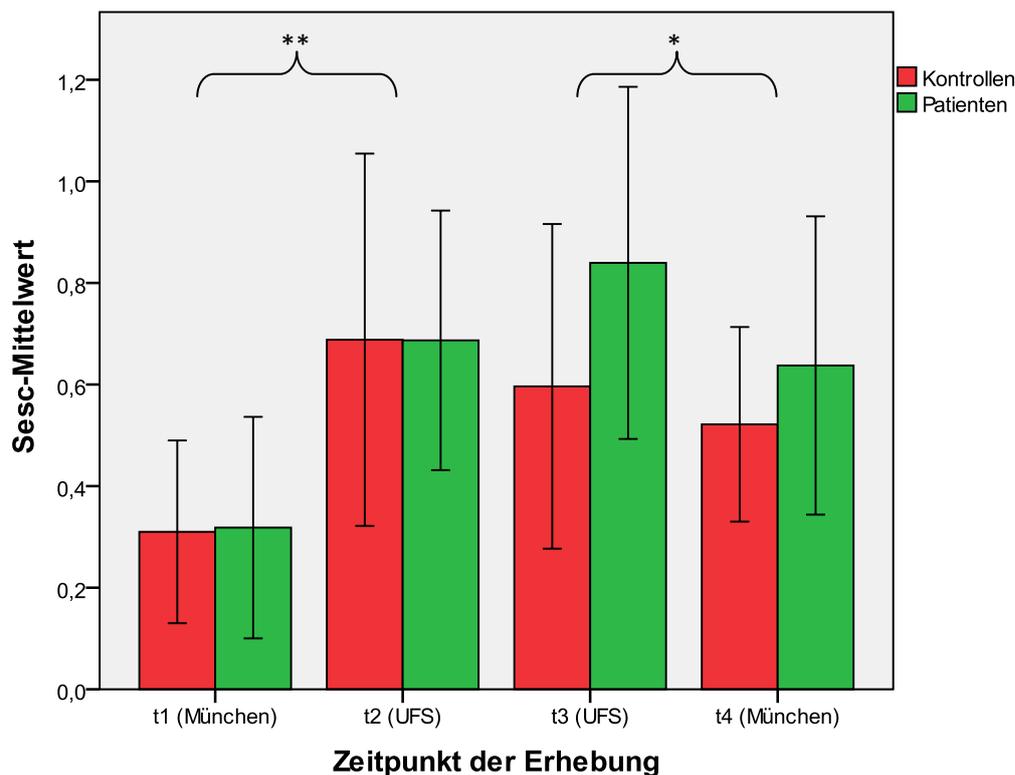


Abbildung 12: Mittelwerte (\pm SD) der Hautschuppigkeit (Sesc) von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: $n=29$; t4: $n=18$), ** $p < 0,01$ * $p < 0,05$

Die Abbildung 12 veranschaulicht die Ergebnisse der Hautschuppigkeit während des Studienzeitraumes. In dem trockenen Klima auf der Zugspitze kam es im Gesamtkol-

ektiv zu einem starken Anstieg der Hautschuppigkeit. Statistische Auswertung nach Friedman erfasste ein stark signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten ($p < 0,001$). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte den signifikanten Unterschied zwischen t1 und t2 ($p < 0,001$) und zwischen t3 und t4 ($p = 0,029$). Im Rahmen der Regressionsanalyse wurden keine signifikanten Tendenzen für den Einfluss der einzelnen Erkrankungen auf die Entwicklung der Hautschuppigkeit festgestellt.

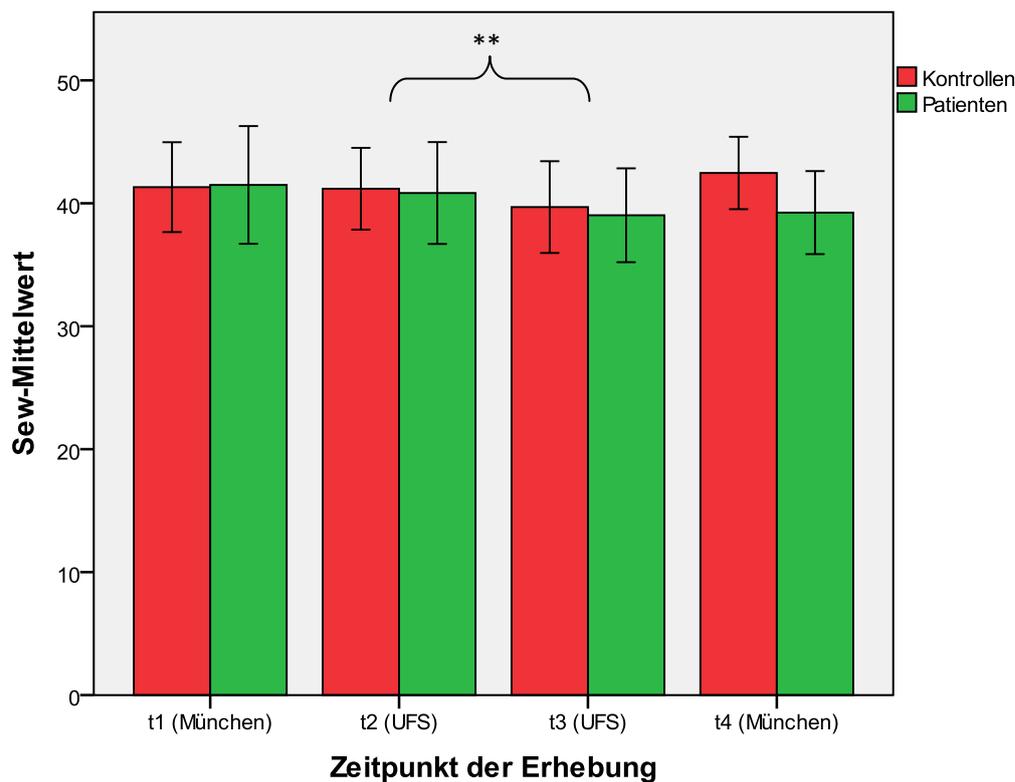


Abbildung 13: Mittelwerte (\pm SD) der Hautfaltung (Sew) von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), ** $p < 0,01$

Wie anhand der graphischen Darstellung (Abb.13) zu sehen ist, bleiben die Messergebnisse der Hautfaltung während des gesamten Studienverlaufs relativ konstant. Es kommt lediglich am Ende des Zugspitzaufenthaltes zu einem leichten Abfall der Hautfaltung. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten auf (t1 – t3: $p = 0,020$; t1 - t4: $p = 0,019$). Diesen signifikanten Unterschied wies der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 nach ($p =$

0,009). Die Regressionsanalyse lieferte in diesem Fall keinen Hinweis auf signifikante Einflüsse der Erkrankungen.

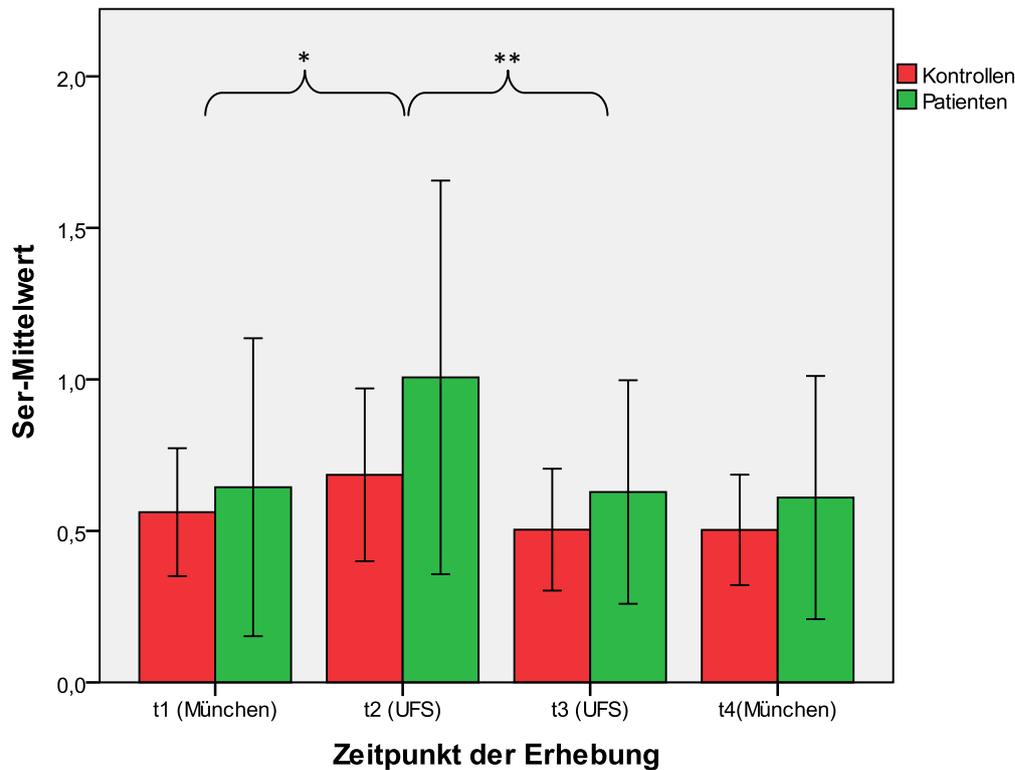


Abbildung 14: Mittelwerte (\pm SD) der Hautrauheit (Ser) von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), ** $p < 0,01$ * $p < 0,05$

Aus der Graphik (Abb.14) ist zu erkennen, dass es in den ersten Tagen auf der Zugspitze zu einem Anstieg der Hautrauheit kam. Am Ende des Aufenthalts im Hochgebirgsklima fielen die Werte wieder auf vergleichbare Werte, die im Flachland (München) gemessen wurden. Im Rahmen der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt (t1 – t3: $p = 0,003$; t1 - t4: $p = 0,045$). Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde der Anstieg von t1 zu t2 ($p = 0,013$) und der Abfall zwischen t2 und t3 ($p = 0,003$) als signifikant bewiesen. Im Rahmen der Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der einzelnen Erkrankungen auf die Entwicklung der Hautrauheit nachgewiesen werden.

3.2.6. Alkali-resistenztest

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben wurde der transepidermale Wasserverlust bereits in Ruhe bestimmt. Im Rahmen des Alkali-resistenztest wurden zwei Testareale auf der Haut markiert. Das eine Testareal wurde mit einer 0,5 M NaOH Lösung provoziert, wogegen das andere Testareal als Kontrolle diente und mit einer 0,9 % NaCl Lösung behandelt wurde. Nach Beendigung der Provokationsphase wurde erneut der TEWL-Wert bestimmt.

Provokation mit NaOH

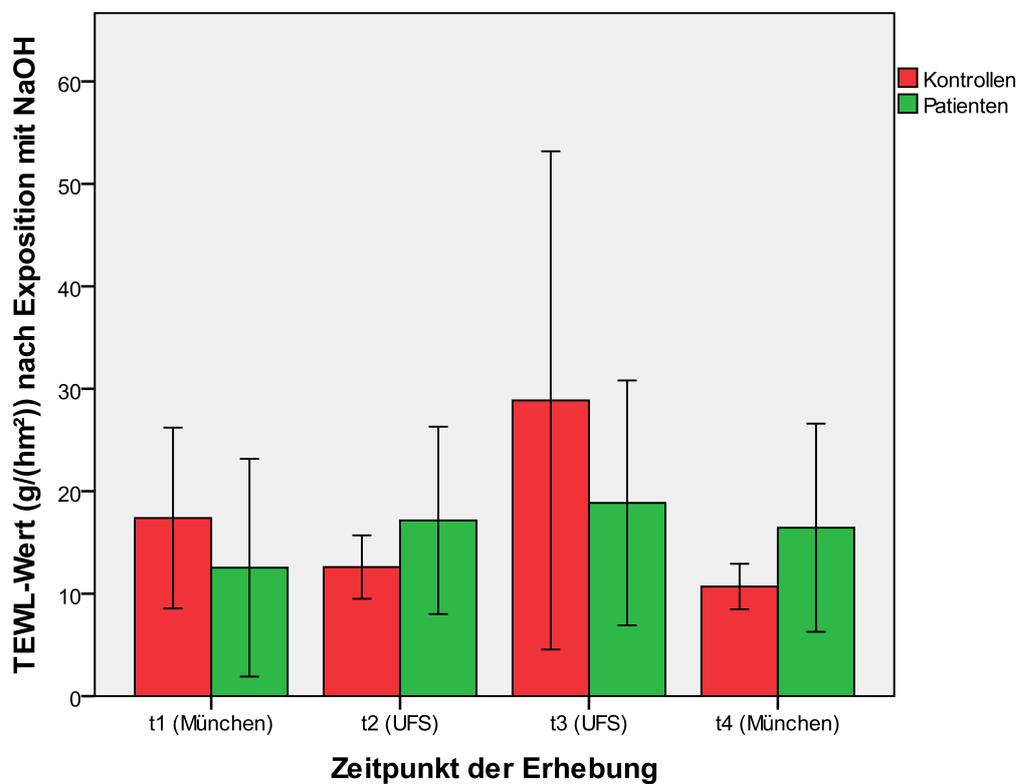


Abbildung 15: TEWL-Mittelwerte (\pm SD) nach der Exposition mit NaOH von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=19; t4: n=18)

Kontrolle mit NaCl

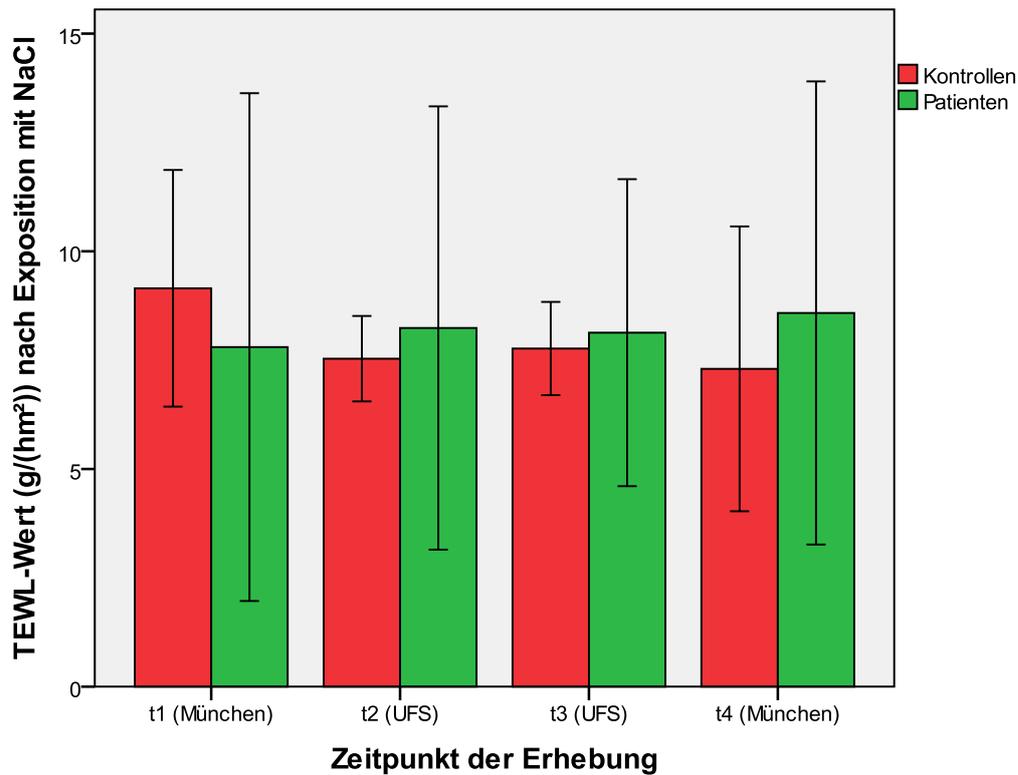


Abbildung 16: TEWL-Mittelwerte (\pm SD) nach der Exposition mit NaCl von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=19; t4: n=18)

In den zwei Abbildungen 15 und 16 werden die TEWL-Werte des Alkaliresistenztest graphisch veranschaulicht. Die statistische Auswertung nach Friedman (Provokation mit NaOH: t1 – t3: $p = 0,114$; t1 - t4: $p = 0,191$) und die Regressionsanalyse brachten keine signifikanten Ergebnisse zum Vorschein.

3.3. Hautreaktion

3.3.1. Laser-Doppler-Flowmetrie

Mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie wurde die Hautdurchblutung gemessen und in arbitrary units angegeben. Als Messregion wurden die Beugeinnenseiten der Unterarme im Seitenvergleich ausgewählt. Wegen organisatorischer Schwierigkeiten (Transport des schweren Geräts auf die UFS) konnte dieser Test zum Zeitpunkt t2 nicht durchgeführt werden.

Rechter Unterarm

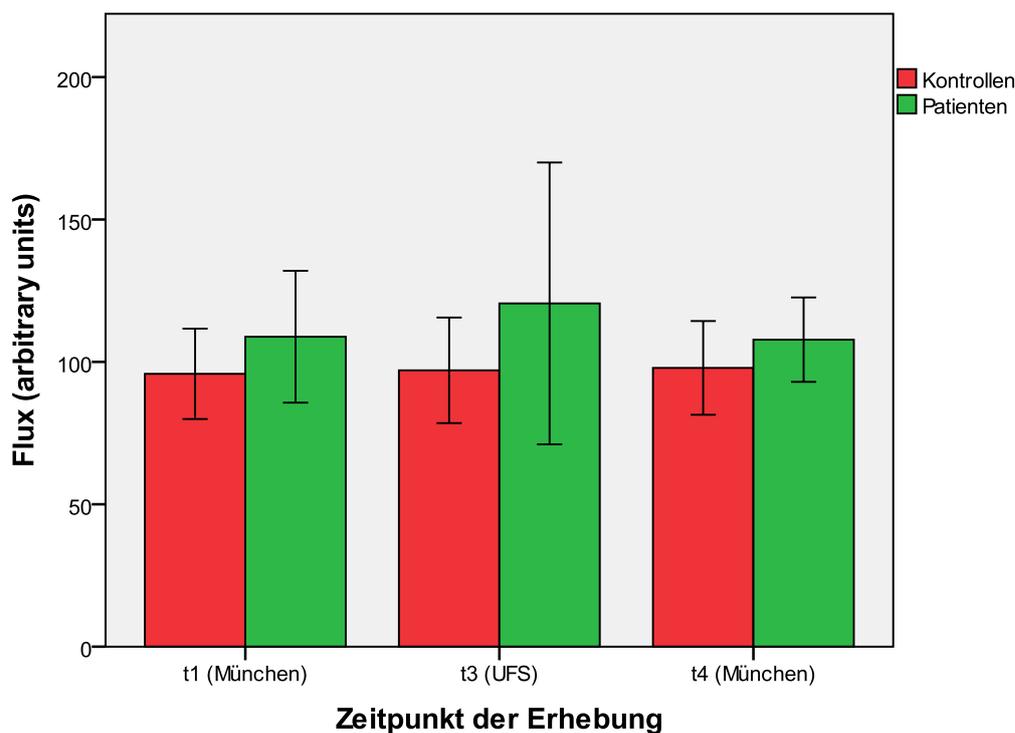


Abbildung 17: Mittelwerte (\pm SD) der Flux-Messung (arbitrary units) am rechten Unterarm der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 - t3: n=29; t4: n=18)

Die graphische Darstellung (Abb.17) zeigt für das Gesamtkollektiv eine Zunahme der Hautdurchblutung im Höhenklima. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman lieferte keine signifikanten Veränderungen zwischen den einzelnen Zeitpunkten ($p =$

0,069). Mittels Regressionsanalyse wurde bei Patienten mit atopischem Ekzem ein stark signifikanter Anstieg der Hautdurchblutung zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 festgestellt ($p = 0,003$).

Linker Unterarm

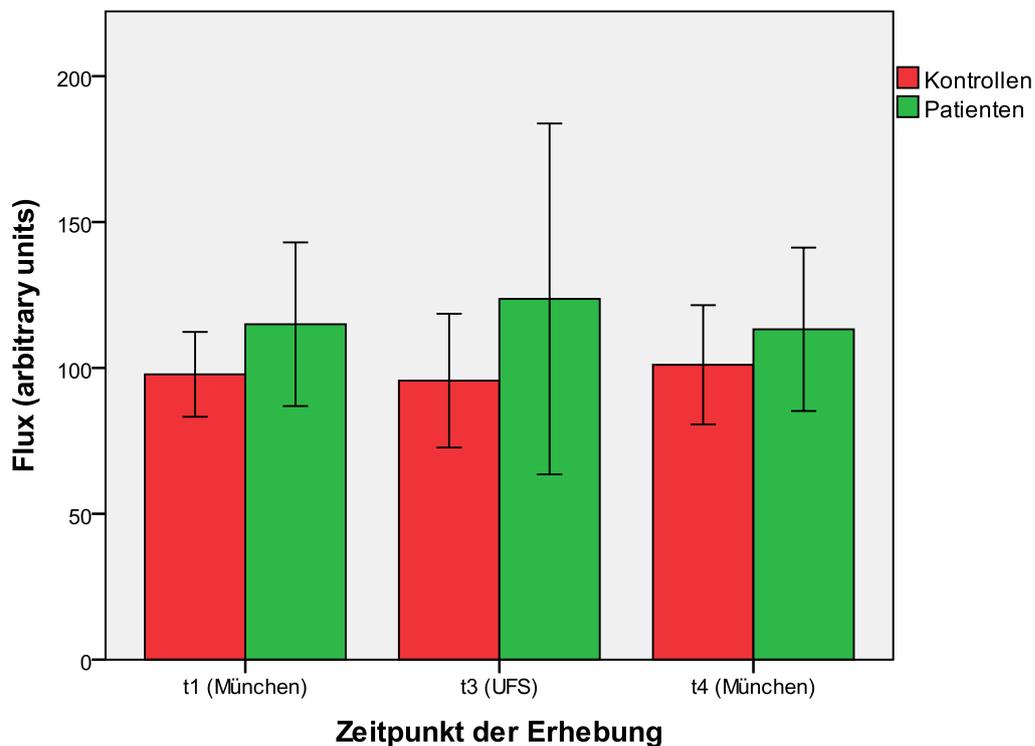


Abbildung 18: Mittelwerte (\pm SD) der Flux-Messung (arbitrary units) am linken Unterarm der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 - t3: n=29; t4: n=18)

Wie aus der Abbildung 18 zu erkennen, wurde am linken Unterarm ein nahezu identischer Verlauf beobachtet wie am rechten Unterarm. Die statistische Auswertung nach Friedman ergab auch in diesem Fall keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten ($p = 0,486$). Im Rahmen der Regressionsanalyse konnte bei Patienten mit atopischem Ekzem erneut eine stark signifikante Zunahme der Hautdurchblutung zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 bestätigt werden (t1 - t3: $p = 0,002$). Zusätzlich erfuhren Patienten mit atopischem Ekzem zwischen den Zeitpunkten t3 und t4 eine signifikante Abnahme der Hautdurchblutung (t3 - t4: $p = 0,049$).

3.3.2. Pricktest

In der Patientengruppe wurde der Pricktest mit Verdünnungen von 1:100, 1:10 und 1:1 eines Gräserpollenextraktes durchgeführt. Die Stärke der allergischen Reaktion vom Typ 1 wurde anhand des Durchmessers von Quaddel und Erythem erfasst und mit der Positivkontrolle, die mit einer Histaminlösung ausgelöst wurde, verglichen.

Quaddel

Tabelle 3: Mittelwerte (\pm SD) des Quaddel-Durchmessers (mm) bei der Pricktestung mit verschiedenen Verdünnungen eines Gräserpollenextraktes in der Patientengruppe (t1 bis t3: n=17; t4: n=11), * p < 0,05 versus t2

		t 1	t 2	t 3	t 4
Gräserpollenkonzentration 1:100	Mittelwert	2,88	2,88	3,59 *	2,82
	Standardabweichung	1,05	1,58	1,18	0,98
Gräserpollenkonzentration 1:10	Mittelwert	6,24	5,71	6,06	4,91
	Standardabweichung	2,93	2,28	2,59	1,58
Gräserpollenkonzentration 1:1	Mittelwert	8,65	8,47	8,71	7,55
	Standardabweichung	3,95	3,43	5,03	2,25
Positivkontrolle Histaminlösung (10mg/ml)	Mittelwert	5,69	5,31	5,97	5,06
	Standardabweichung	1,23	1,31	2,53	2,07
Negativkontrolle 0,9% NaCl Lösung	Mittelwert	0,83	0,83	0,86	0,83
	Standardabweichung	0,38	0,38	0,35	0,38

Die Messwerte des Quaddel-Durchmessers (Tab. 3) für die verschiedenen Gräserpollenkonzentrationen lassen keine Veränderungen zwischen Flachlandklima und Höhenklima erkennen. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman wurde ein signifikanter Unterschied für die Verdünnung 1:100 festgestellt ($p = 0,045$). Der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wies auf einen signifikanten Anstieg des Quaddel-Durchmessers zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 hin ($p = 0,044$). Die Regressionsanalyse ergab eine signifikante Tendenz für die Verdünnung 1:10. Entgegen des Trends, der zu einer Verkleinerung der Quaddel zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 führt, bewirkt die Erkrankung allergische Rhinokonjunktivitis eine Vergrößerung der Quaddel zwischen diesen beiden Zeitpunkten ($p = 0,021$).

Erythem

Tabelle 4: Mittelwerte (\pm SD) des Erythem-Durchmessers (mm) bei der Pricktestung mit verschiedenen Verdünnungen eines Gräserpollenextraktes in der Patientengruppe (t1 bis t3: n=17; t4: n=11), ** p < 0,01 versus t1

		t 1	t 2	t 3	t 4
Gräserpollenkonzentration 1:100	Mittelwert	17,88	13,65	15,88	17,82
	Standardabweichung	7,14	9,19	6,61	10,22
Gräserpollenkonzentration 1:10	Mittelwert	31,29	25,12 **	23,35	25,00
	Standardabweichung	10,11	10,79	8,45	9,62
Gräserpollenkonzentration 1:1	Mittelwert	37,18	33,47	30,18	33,36
	Standardabweichung	10,32	11,31	10,00	11,17
Positivkontrolle Histaminlösung (10mg/ml)	Mittelwert	29,17	27,66	26,38	26,72
	Standardabweichung	10,96	9,56	12,14	12,07
Negativkontrolle 0,9% NaCl Lösung	Mittelwert	0,00	0,00	0,28	0,00
	Standardabweichung	0,00	0,00	1,49	0,00

Wie aus der Tabelle 4 ersichtlich, wurde bei allen Verdünnungslösungen während des Höhengaufenthaltes ein kleinerer Erythem-Durchmesser gemessen als im Flachland zum Zeitpunkt t1. Mit der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman (t1 – t3: p = 0,001; t1 - t4: p = 0,016) und dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (p = 0,003) wurde die Verkleinerung des Erythems von dem Zeitpunkt t1 auf t2 lediglich für die Verdünnung 1:10 als signifikant anerkannt. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde kein signifikanter Einfluss der einzelnen Erkrankungen auf die Veränderungen des Erythem-Durchmessers festgestellt.

3.4. Juckreizintensität

Im Rahmen dieser Studie wurde die Juckreizintensität mit Hilfe einer visuellen Analog-Skala bestimmt. Als Testlösungen dienten eine Histaminlösung und eine Lösung mit Gräserextrakt. Mit der Histaminlösung wurde die Juckreizintensität in beiden Probandengruppen nach Prick-Testung bestimmt, wogegen mit Hilfe der Lösung mit Gräserextrakt ausschließlich die Juckreizintensität in der Patientengruppe untersucht wurde.

Juckreizintensität nach Provokation mit Histamin

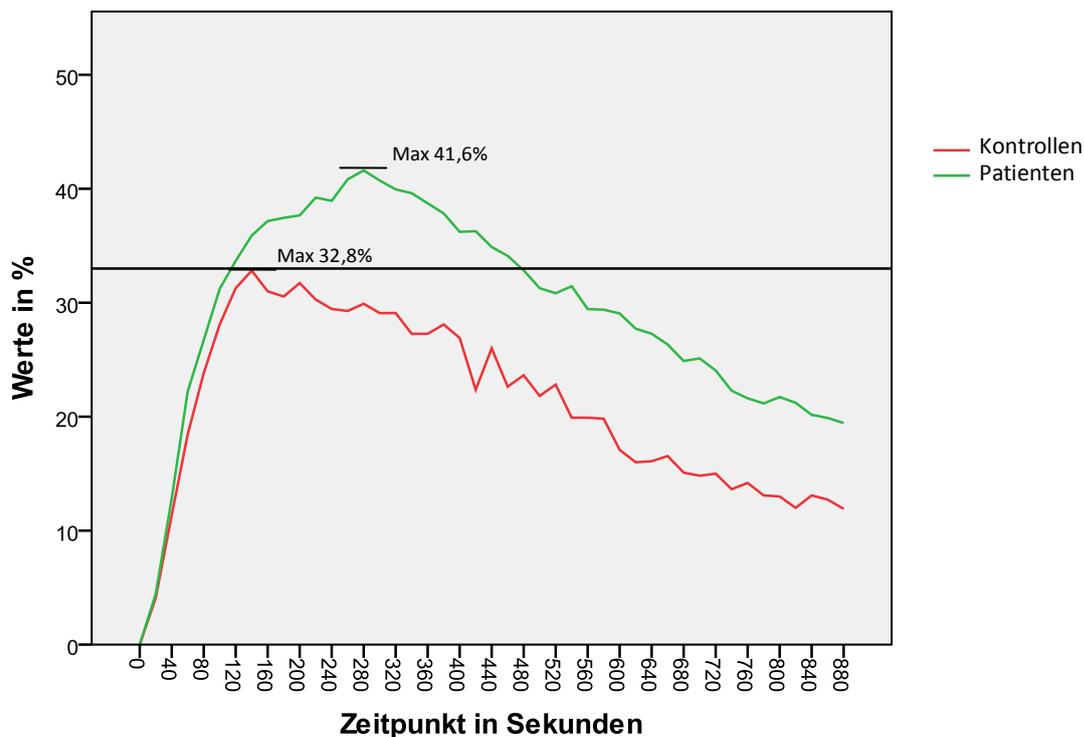


Abbildung 19: Mittelwerte der Juckreizintensität nach Histaminquaddel der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu dem Zeitpunkt t1 (n= 29); Kratzschwelle bei 33% festgelegt

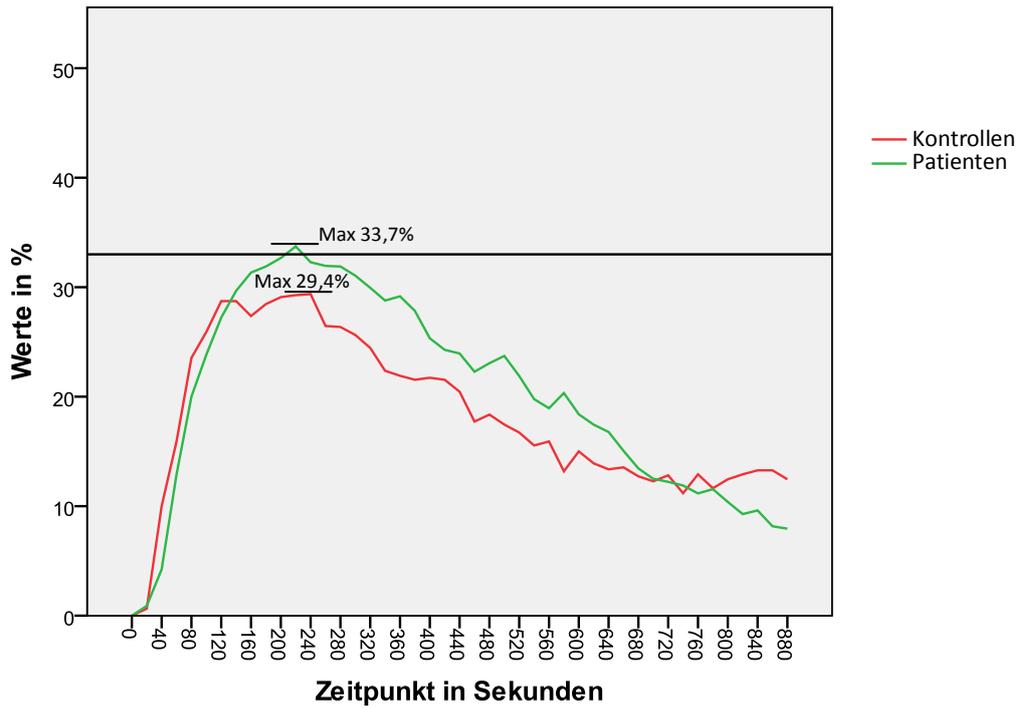


Abbildung 20: Mittelwerte der Juckreizintensität nach Histaminquaddel der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu dem Zeitpunkt t2 (n= 29); Kratzschwelle bei 33% festgelegt

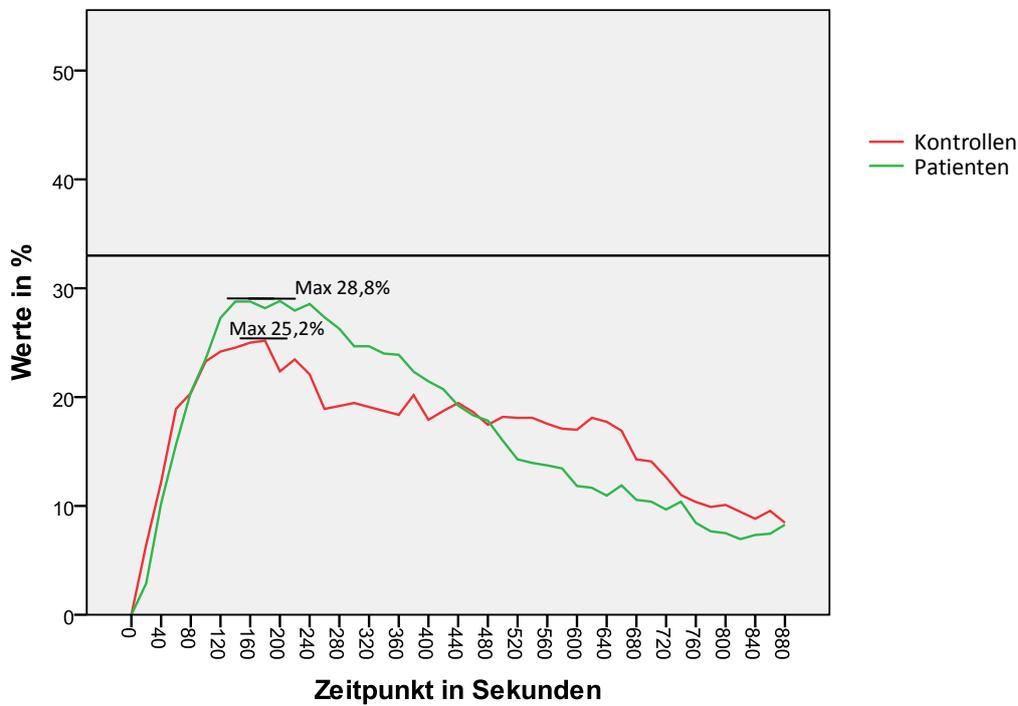


Abbildung 21: Mittelwerte der Juckreizintensität nach Histaminquaddel der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu dem Zeitpunkt t3 (n= 29); Kratzschwelle bei 33% festgelegt

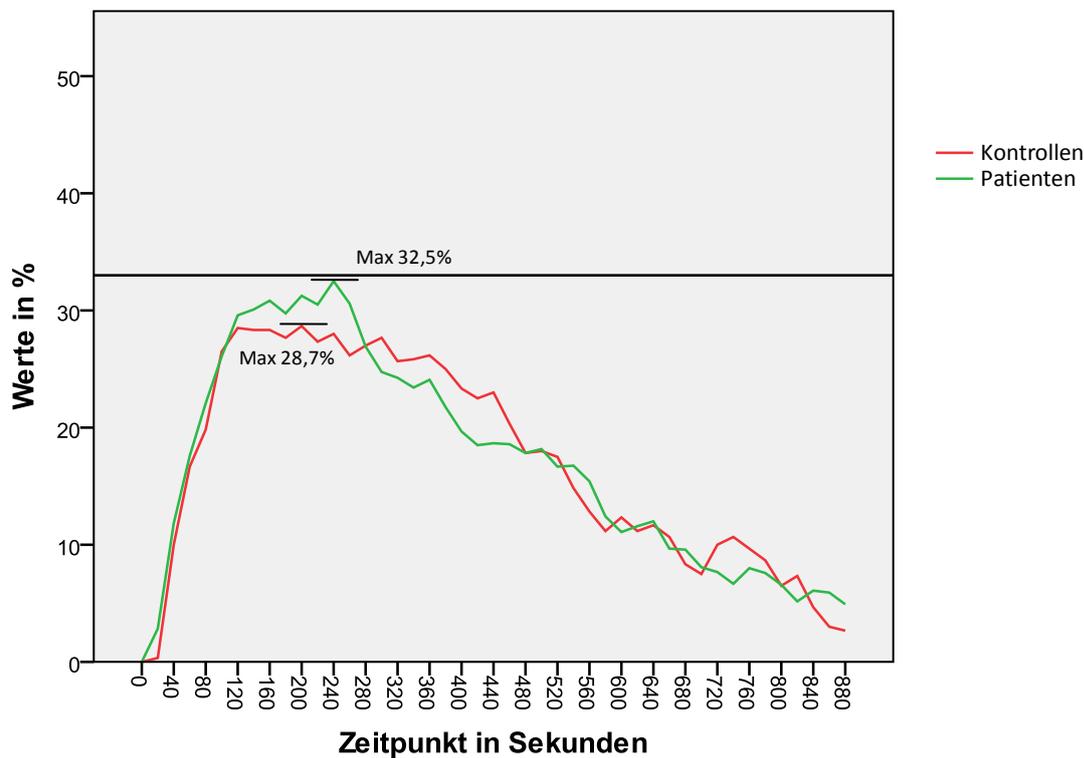


Abbildung 22: Mittelwerte der Juckreizintensität nach Histaminquaddel der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu dem Zeitpunkt t4 (n= 18); Kratzschwelle bei 33% festgelegt

In den vorausgegangenen Abbildungen 19 - 22 ist zu erkennen, dass die Werte der Kontrollgruppe die Kratzschwelle von 33 % zu keinem Untersuchungszeitpunkt überschritten. Die Juckreizintensität in der Patientengruppe erreichte zum Zeitpunkt t1 ihr Maximum, das weit über der Kratzschwelle von 33 % lag, fiel dann jedoch während des Aufenthalts im Hochgebirgsklima stetig ab. Zum Zeitpunkt t4 in München behält sie den konstanten Wert unterhalb der Kratzschwelle bei. Auch in der Kontrollgruppe ist ein leichter Abfall der Juckreizintensität während des Aufenthalts auf der Zugspitze zu beobachten. Im Rahmen der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurden signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten nachgewiesen (t1 – t3: p = 0,001; t1 - t4: p = 0,017). Der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte einen signifikanten Abfall des Maximums von t1 auf t2 (p = 0,001) und zwischen t2 und t3 (p = 0,035). Die Regressionsanalyse wies auf eine signifikante Tendenz hin. Bei Patienten mit allergische Rhinokonjunktivitis konnte ein deutliche Abnahme der Juckreizintensität von t1 auf t2 beobachtet werden (p = 0,049).

Juckreizintensität nach Provokation mit Gräserextrakt

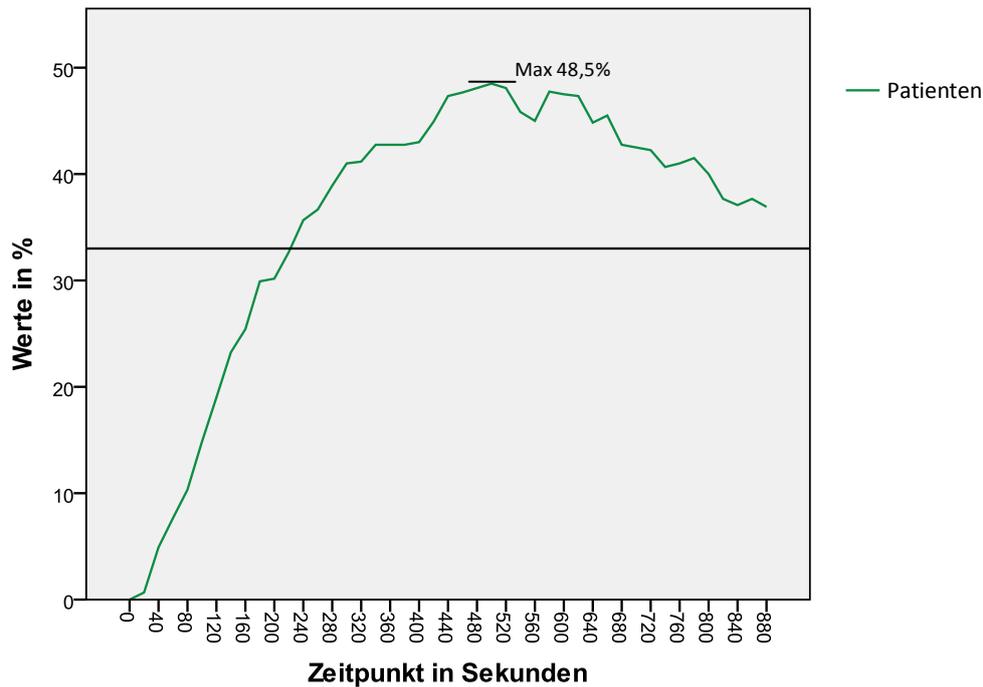


Abbildung 23: Mittelwerte der Juckreizintensität nach Prick-Testung mit Gräserextraktlösung der Patientengruppe zu dem Zeitpunkt t1 (n=12); Kratzschwelle bei 33% festgelegt

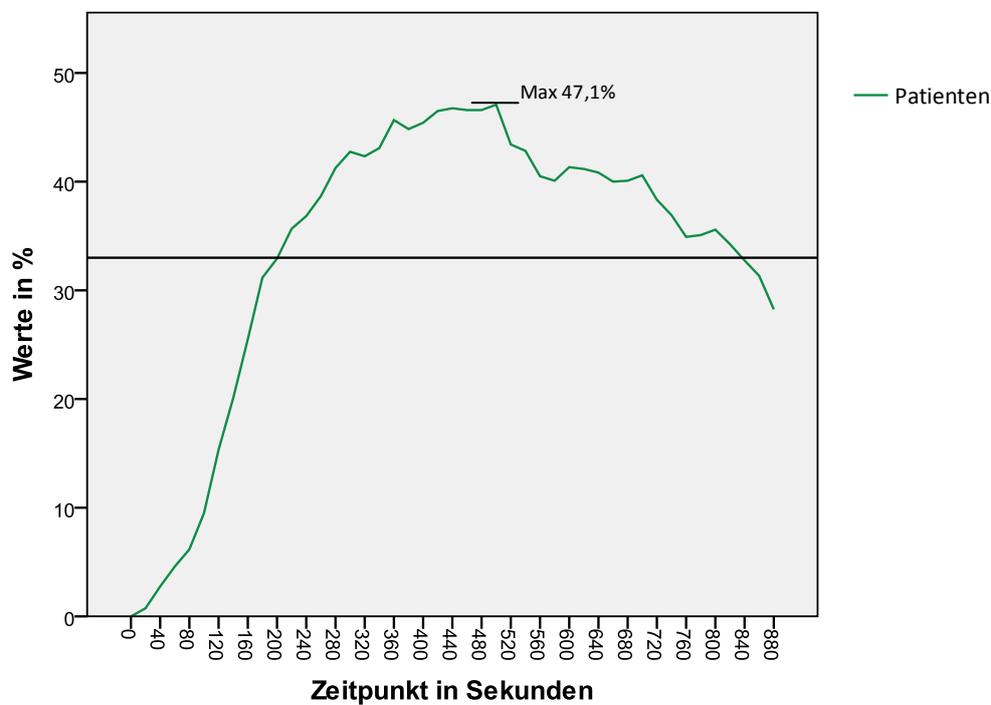


Abbildung 24: Mittelwerte der Juckreizintensität nach Prick-Testung mit Gräserextraktlösung der Patientengruppe zu dem Zeitpunkt t2 (n=12); Kratzschwelle bei 33% festgelegt

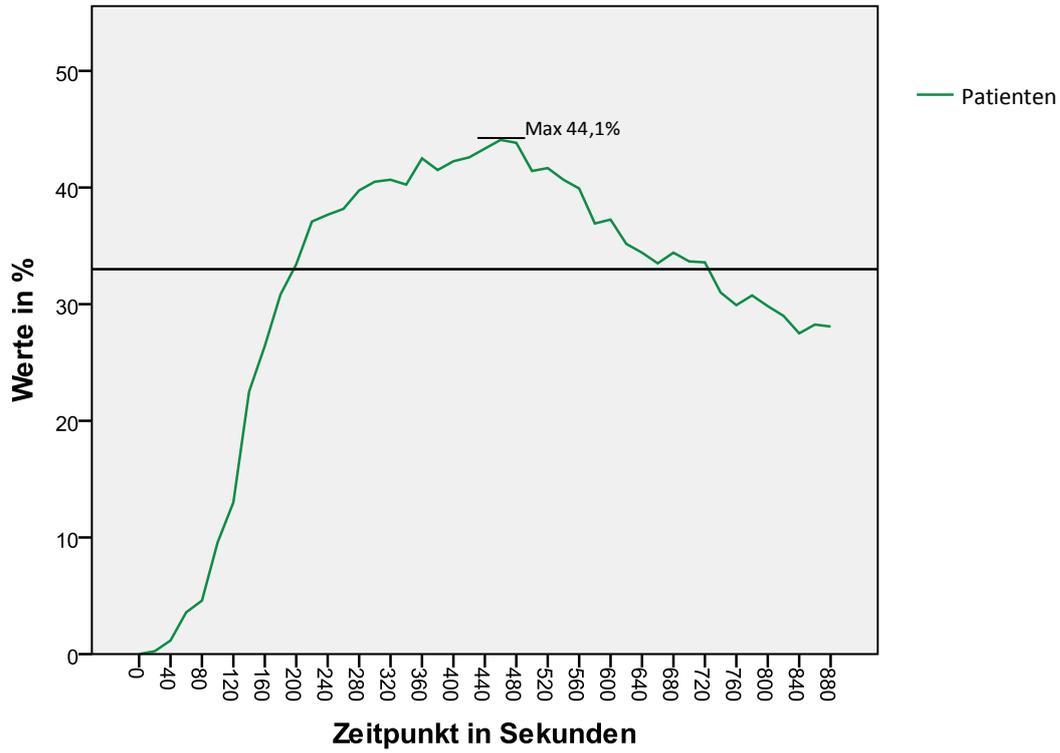


Abbildung 25: Mittelwerte der Juckreizintensität nach Prick-Testung mit Gräserextraktlösung der Patientengruppe zu dem Zeitpunkt t3 (n=12); Kratzschwelle bei 33% festgelegt

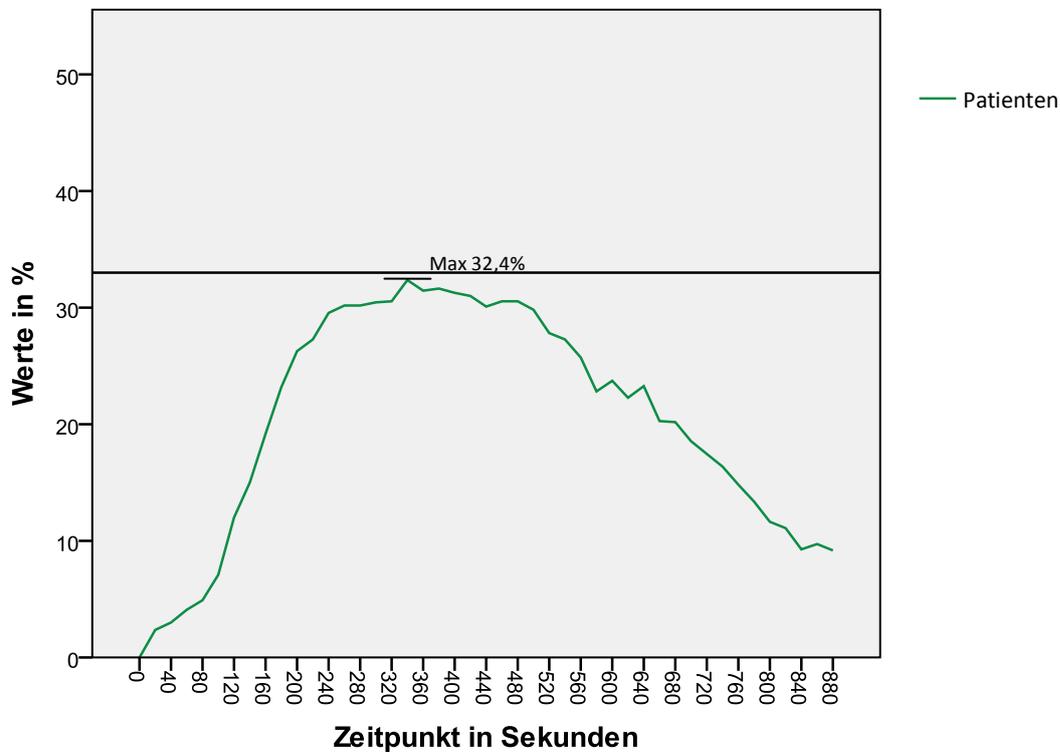


Abbildung 26: Mittelwerte der Juckreizintensität nach Prick-Testung mit Gräserextraktlösung der Patientengruppe zu dem Zeitpunkt t4 (n=11); Kratzschwelle bei 33% festgelegt

Anhand der graphisch dargestellten Ergebnisse (Abb. 23-26) ist festzustellen, dass es während des Höhengaufenthaltes zu einem sichtbaren Abfall der Juckreizintensität kam. Die niedrigsten Werte wurden zum Zeitpunkt t4 in München gemessen, an dem die Kratzschwelle von 33 % nicht mehr überschritten wurde. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wies auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten hin ($p = 0,012$). Der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab eine signifikante Abnahme der Juckreizintensität zwischen dem Zeitpunkt t1 und t4 ($p = 0,008$). Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde ebenfalls eine signifikante Tendenz nachgewiesen. Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis zeigten zwischen den Zeitpunkten t3 und t4 eine signifikante Zunahme der Juckreizintensität ($p = 0,026$).

3.5. SCORAD-Index

Der SCORAD-Index, der ausschließlich an der Patientengruppe mit atopischen Ekzemen ($n=7$) zur Anwendung kam, erfasst die Ausprägung des atopischen Ekzems im Verlauf der Studie. Je höher der SCORAD-Index ausfällt, desto höher ist der Schweregrad des atopischen Ekzems zu bewerten.

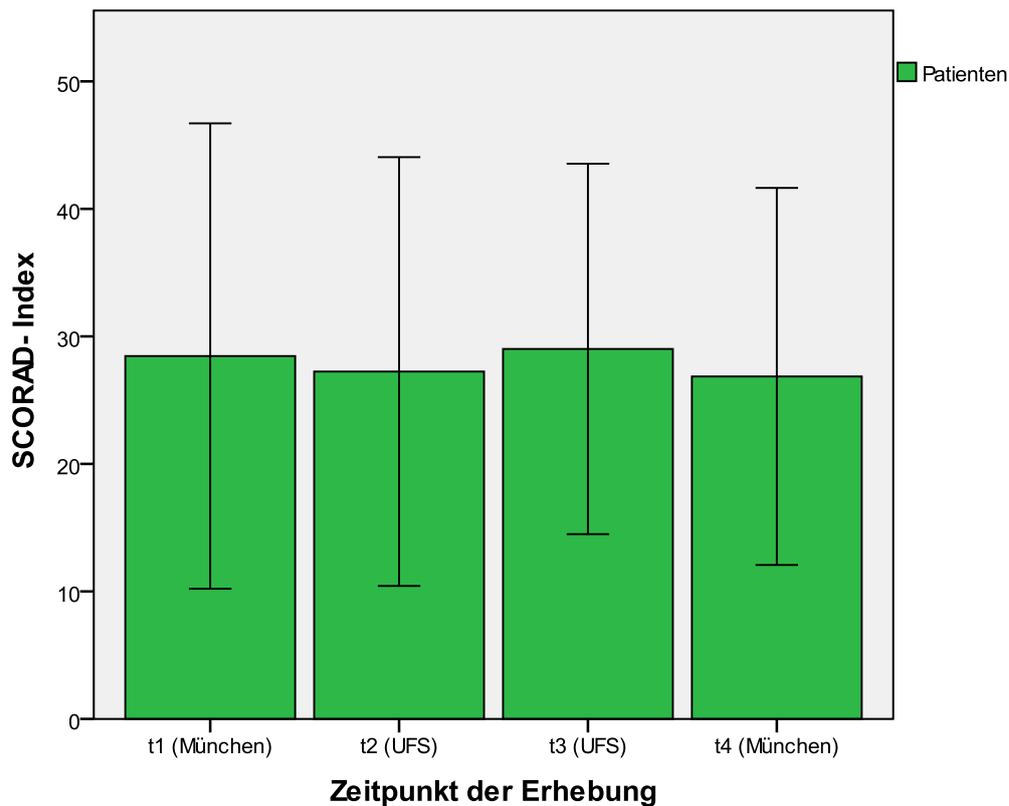


Abbildung 27: Mittelwerte des SCORAD-Index (\pm SD) der Patientengruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t4: $n=7$)

In der Abbildung 27 sind die Messergebnisse des SCORAD-Index graphisch dargestellt. Nach der statistischen Auswertung nach Friedman zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten ($p = 0,959$). Auch im Rahmen der Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der einzelnen Erkrankungen auf die Entwicklung der Messwerte nachgewiesen werden.

3.6. Atemwegsmessungen

3.6.1. Rhinomanometrie

Um die nasalen Symptome objektivieren zu können, wurden mit Hilfe der Rhinomanometrie die nasale Atemflussgeschwindigkeit (Flow) und der nasale Widerstand (Resistance) erfasst. Beide Parameter wurden in Ruhe und nach einer 20 minütigen Provokationsphase mit einer 0,9 % NaCl-Lösung bestimmt und miteinander verglichen.

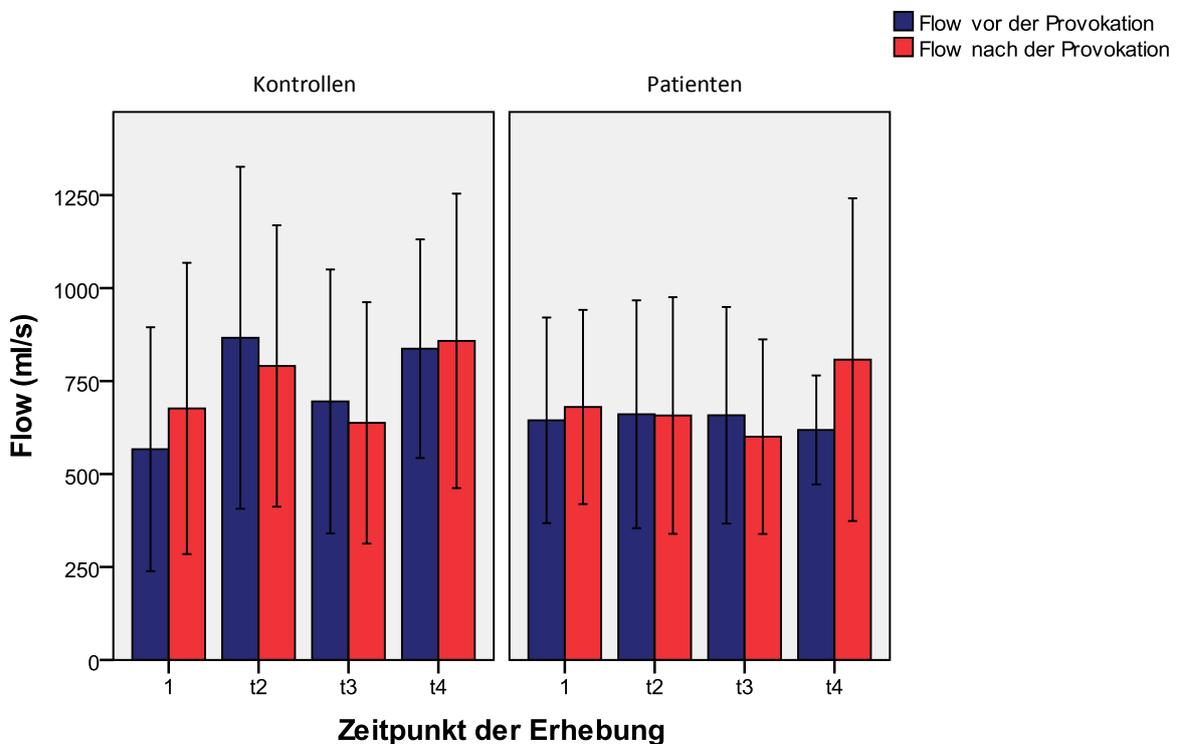


Abbildung 28: Mittelwerte (\pm SD) der nasalen Atemflussgeschwindigkeit (Flow) vor und nach der Provokation mit 0,9 % NaCl-Lösung von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18)

Abbildung 28 zeigt die gemessene Atemflussgeschwindigkeit in den beiden Probandengruppen während des Studienzeitraumes. Ein interessanter Aspekt liegt zum Zeitpunkt t1 und t4 vor, an denen für alle Studienteilnehmer nach der Provokation ein höherer Flow-Wert gemessen wurde als vor der Provokation. Mit Hilfe der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurden keine signifikanten Veränderungen zwi-

schen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde das Signifikanzniveau für den Einfluss der Erkrankung allergische Rhinokonjunktivitis auf die Flow-Entwicklung zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 knapp verfehlt ($p = 0,052$).

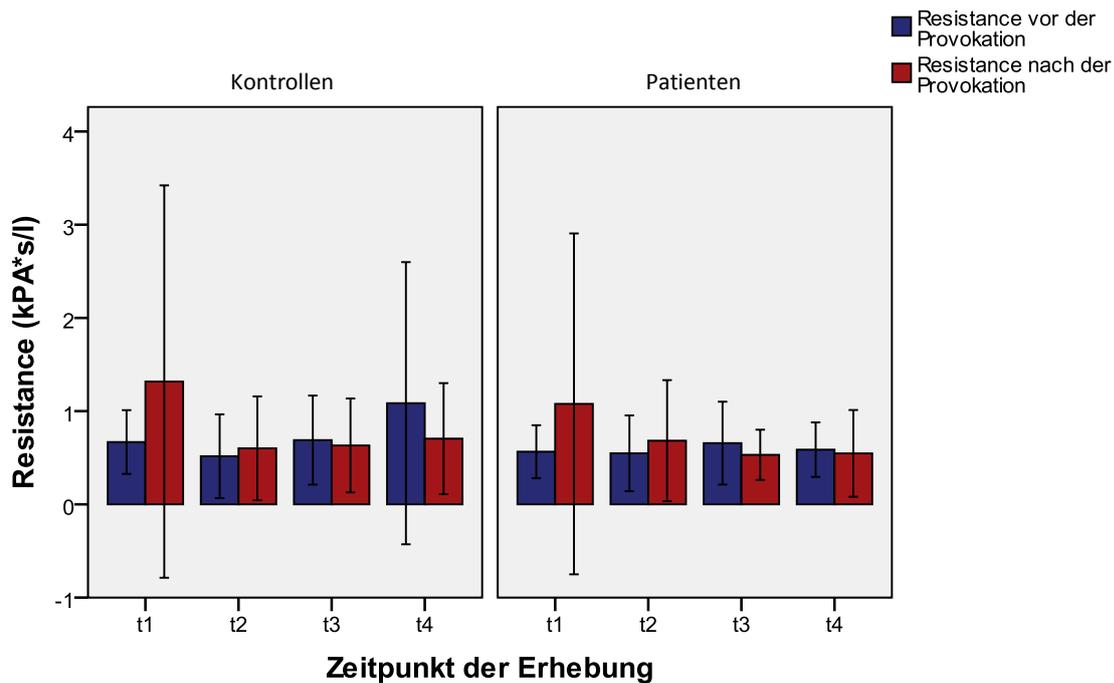


Abbildung 29: Mittelwerte (\pm SD) des nasalen Widerstandes (Resistance) vor und nach der Provokation mit 0,9 % NaCl-Lösung von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: $n=29$; t4: $n=18$)

Die graphisch dargestellten Messwerte (Abb.29) zeigen, dass der nasale Widerstand für alle Studienteilnehmer zum Zeitpunkt t1 nach der Provokation sein Maximum erreicht. Die statistische Auswertung nach Friedman lieferte keine signifikanten Ergebnisse. Die Regressionsanalyse wies jedoch auf eine signifikante Tendenz hin: Patienten mit Bronchialasthma verspürten eine signifikante Resistance-Zunahme zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 ($p = 0,042$).

3.6.2. NO-Messung

Mit Hilfe eines Messgeräts von Aerocrine wurde der NO-Gehalt in der ausgeatmeten Luft zu allen vier Zeitpunkten bestimmt.

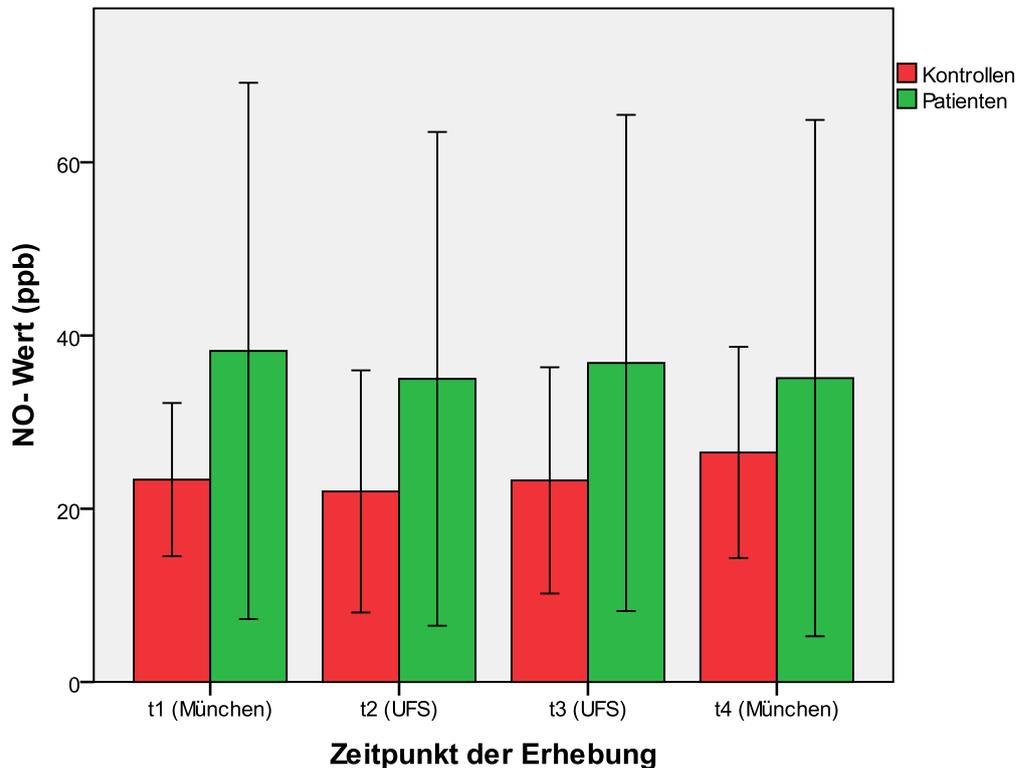


Abbildung 30: NO-Mittelwerte (\pm SD) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18)

Die Entwicklung des NO-Gehalts in der ausgeatmeten Luft ist aus der Graphik (Abb. 30) ersichtlich. Im Rahmen der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten vor ($p = 0,627$). Auch bei der Regressionsanalyse konnten keine signifikanten Tendenzen im Hinblick auf den Einfluss einzelner Erkrankungen festgestellt werden.

3.6.3. Peak-Flow-Messung

Die maximale Atemstromstärke bei forcierter Expiration (Peak-Flow) wurde im Studienverlauf viermal täglich gemessen. Bei gesunden Probanden liegt der Peak-Flow-Wert in der Regel zwischen 400-700 l/min.

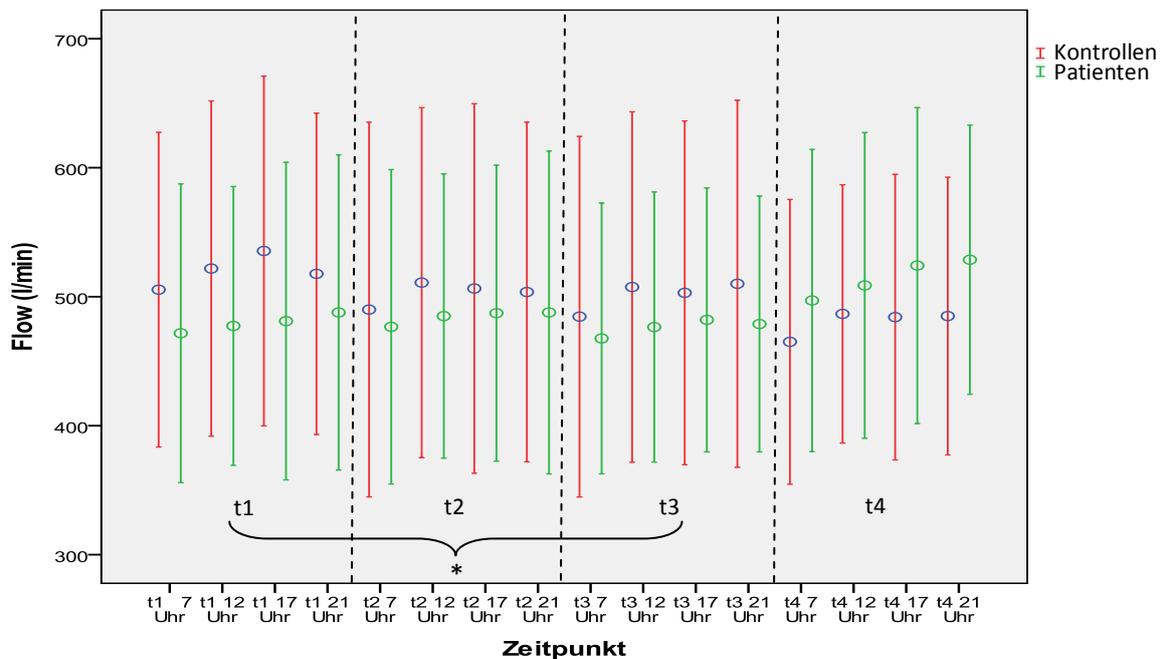


Abbildung 31: Mittelwerte (\pm SD) der Peak-Flow-Messung von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1+ t2: n=29; t3: n=27; t4: n=18), * $p < 0,05$

Aus der Graphik (Abb.31) ist die Entwicklung des Peak-Flows in den zwei Probandengruppen zu erkennen. Während des Höhenaufenthaltes kam es im Gesamtkollektiv zu einer Abnahme des Peak-Flows. Mit Hilfe der statistischen Auswertung nach Friedman wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt (t1 – t3: $p = 0,032$; t1 - t4: $p = 0,029$). Durch den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konnte ein signifikanter Abfall zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 bestätigt werden ($p = 0,025$). Die Regressionsanalyse ergab keine signifikanten Ergebnisse.

3.6.4. Spirometrie

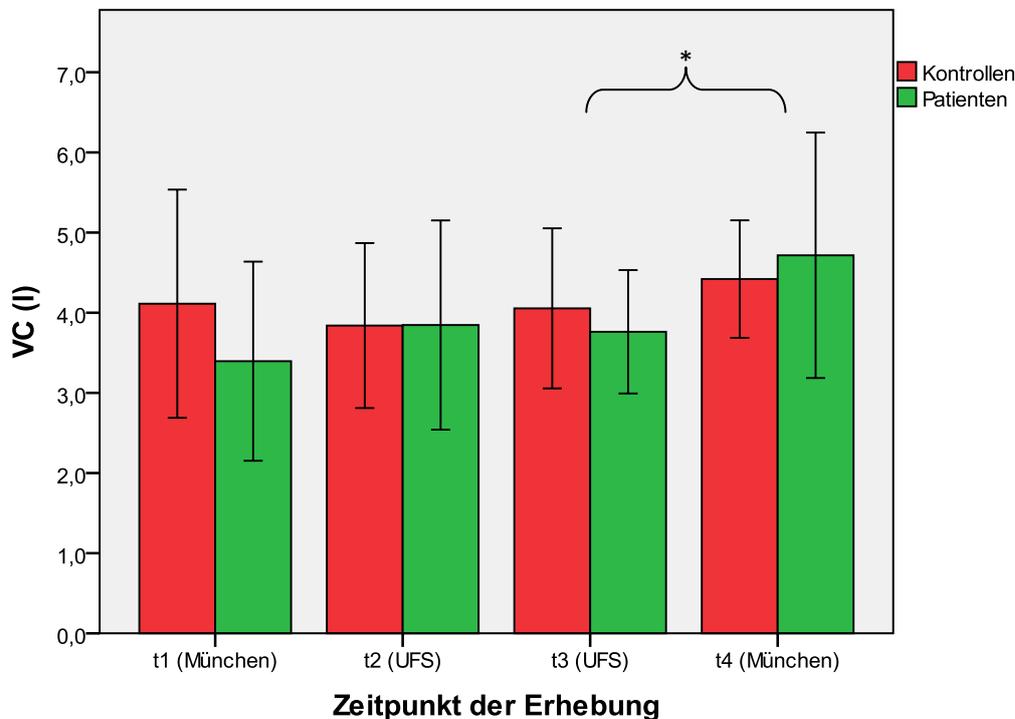


Abbildung 32: Mittelwerte (\pm SD) der Vitalkapazität der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), * $p < 0,05$

Die Entwicklung der Vitalkapazität, die in der Graphik (Abb.32) dargestellt ist, zeigt, dass es im Gesamtkollektiv am Zeitpunkt t4 nach dem Aufenthalt auf der Zugspitze zu einem Anstieg der Vitalkapazität kam. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman (t1 - t4 $p = 0,021$) und Wilcoxon ($p = 0,035$) wurde der Anstieg der Vitalkapazität zwischen den Zeitpunkten t3 und t4 als signifikant anerkannt. Die Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss der einzelnen Erkrankungen auf den Studienverlauf der Vitalkapazität.

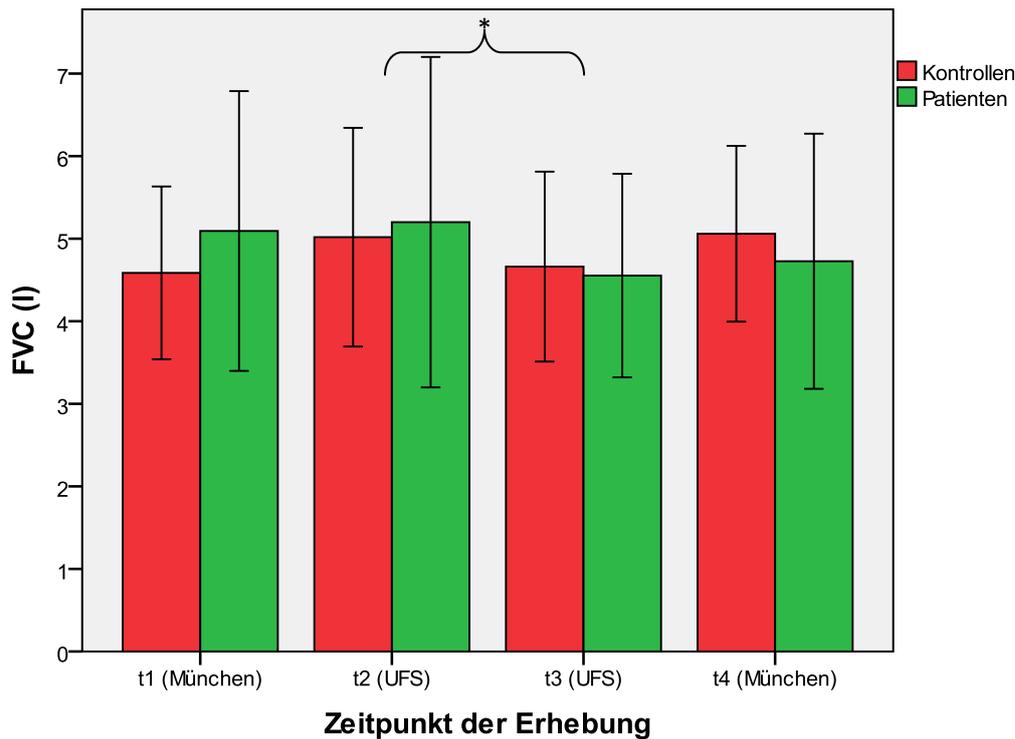


Abbildung 33: Mittelwerte (\pm SD) der forcierten Vitalkapazität von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), * $p < 0,05$

Wie in der Abbildung 33 zu erkennen, erhöhte sich die forcierte Vitalkapazität von Zeitpunkt t1 auf t2 in beiden Probandengruppen. Während des Höhengaufenthaltes kam es zu einem starken Abfall der Messwerte, die sich am Zeitpunkt t4 wieder auf einem höheren Niveau stabilisierten. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wies auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten hin (t1 – t3: $p = 0,029$; t1 - t4: $p = 0,039$). Der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte eine signifikante Abnahme zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 ($p = 0,041$). Die Regressionsanalyse lieferte keinen signifikanten Hinweis auf einen Einfluss der Erkrankungen auf die Messergebnisse.

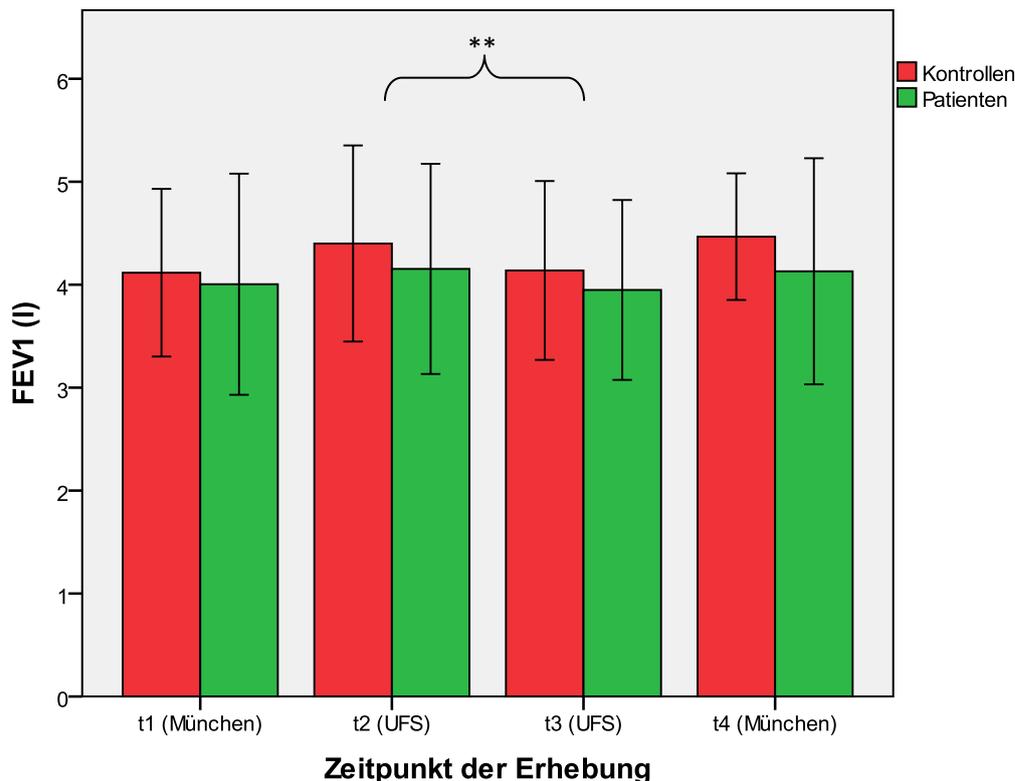


Abbildung 34: Mittelwerte (\pm SD) des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), ** $p < 0,01$

Die Graphik (Abb.34) zeigt, dass sich das forcierte expiratorische Einsekundenvolumen in beiden Probandengruppen zum Zeitpunkt t2 vergrößerte, im Verlauf des Höhenaufenthaltes verkleinerte und zum Zeitpunkt t4 auf ein Volumen vergleichbar mit dem Volumen zum Zeitpunkt t2 einpendelte. Mittels Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurden signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt (t1 - t3 $p = 0,012$). Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde der Abfall der Messwerte von t2 auf t3 als signifikant erfasst ($p = 0,007$). Im Rahmen der Regressionsanalyse wurden keine signifikanten Tendenzen nachgewiesen.

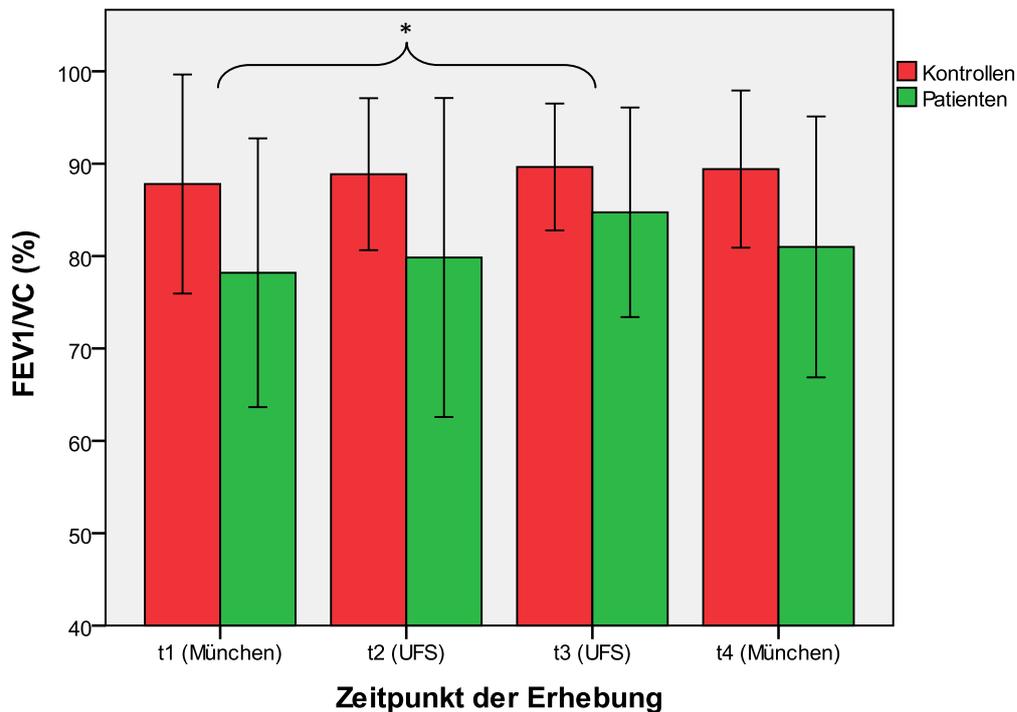


Abbildung 35: Mittelwerte (\pm SD) der relativen Sekundenkapazität der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), * $p < 0,05$

Die Messergebnisse (Abb.35) des Gesamtkollektivs stiegen zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 stetig an und fielen am Zeitpunkt t4 wieder ab. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman (t1 - t3 $p = 0,023$) lieferte signifikante Ergebnisse, die der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ($p = 0,025$) als signifikante Zunahme zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 bestätigte. Nach der Regressionsanalyse beeinflussten die einzelnen Erkrankungen die Entwicklung der relativen Sekundenkapazität nicht signifikant.

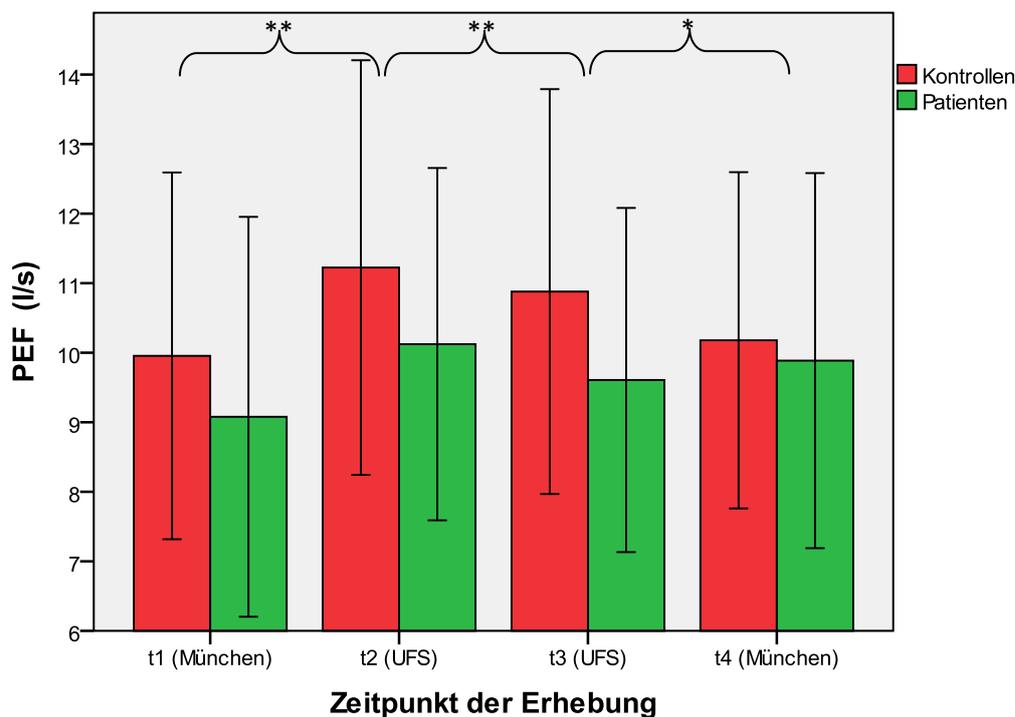


Abbildung 36: Mittelwerte des maximalen expiratorischen Spitzenfluss von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4 n=18), ** p < 0,01, * p < 0,05

Wie in der Abbildung 36 zu erkennen, lagen zum Zeitpunkt t1 in beiden Probandengruppen die niedrigsten PEF-Werte vor. Zu Beginn des Höhengaufenthaltes kam es zu einem deutlichen Anstieg des maximalen expiratorischen Spitzenflusses, der während des Höhengaufenthaltes wieder abfiel. Zum Zeitpunkt t4 in München hatten die Probandengruppen höhere Werten als zum Zeitpunkt t1 der Studie. Mit der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurden stark signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten erfasst (t1 – t3: p < 0,001; t1 - t4: p = 0,001). Im Rahmen des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden alle Veränderungen zwischen den vier Zeitpunkten als signifikant anerkannt: stark signifikanter Anstieg von t1 auf t2, stark signifikanter Abfall zwischen t2 und t3 und signifikanter Abfall von t3 auf t4 (t1 - t2: p < 0,001; t2 - t3: p = 0,001; t3 - t4: p = 0,048). Mittels Regressionsanalyse

konnte kein signifikanter Einfluss der einzelnen Erkrankungen auf die PEF-Entwicklung festgestellt werden.

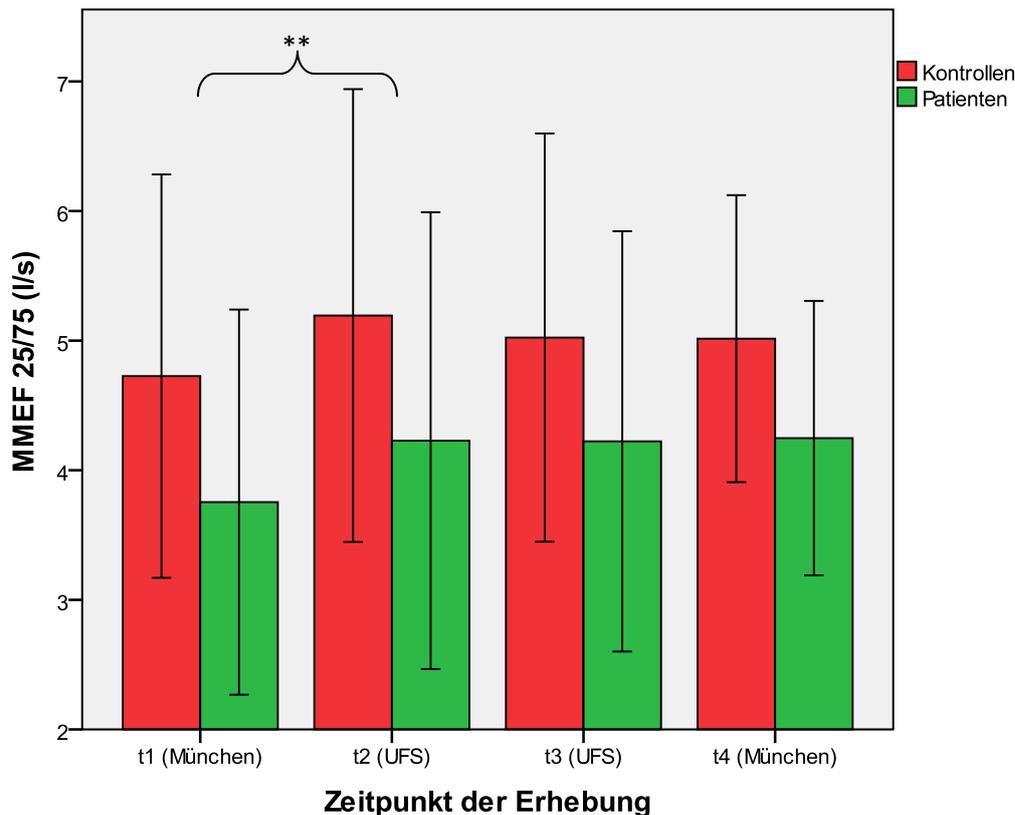


Abbildung 37: Mittelwerte (\pm SD) der MMEF 25/75 Messung von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), **p < 0,01

Die Graphik (Abb.37) zeigt, dass zum Zeitpunkt t1 die niedrigsten MMEF 25/75 Werte gemessen wurden. Zum Zeitpunkt t2 kam es zu einer sichtbaren Zunahme des Atemflusses. Diese Werte blieben während der Zeitpunkte t3 und t4 auf einem niedrigeren Messniveau relativ konstant. Die statistische Auswertung nach Friedman ergab signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten (t1 – t3: $p = 0,029$; t1 - t4: $p = 0,011$). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte einen signifikanten Anstieg des Atemflusses von t1 auf t2 ($p = 0,005$). Im Rahmen der Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der Erkrankungen auf den MMEF 25/75 Verlauf nachgewiesen werden.

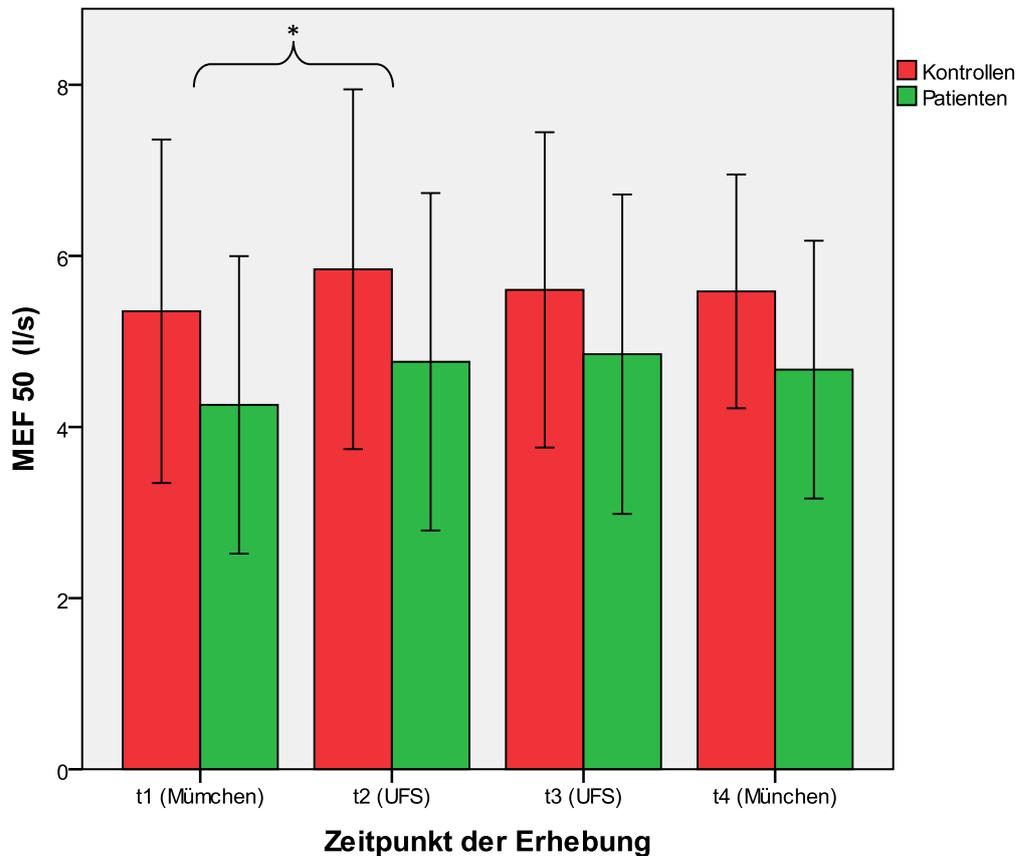


Abbildung 38: Mittelwerte (\pm SD) der MEF 50 Messung der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 + t3: n=29; t2: n=28; t4: n=17), * $p < 0,05$

Die Graphik (Abb.38) beschreibt einen deutlichen Anstieg des expiratorischen Flusses zu Beginn des Aufenthaltes auf der Zugspitze. Während der Zeitpunkte t3 und t4 wurde eine Abnahme der MEF 50-Werte beobachtet. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman (t1 - t3 $p = 0,032$) und Wilcoxon ($p = 0,021$) konnte der Anstieg zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 als signifikant nachgewiesen werden. Die Regressionsanalyse lieferte in diesem Fall keine signifikanten Ergebnisse.

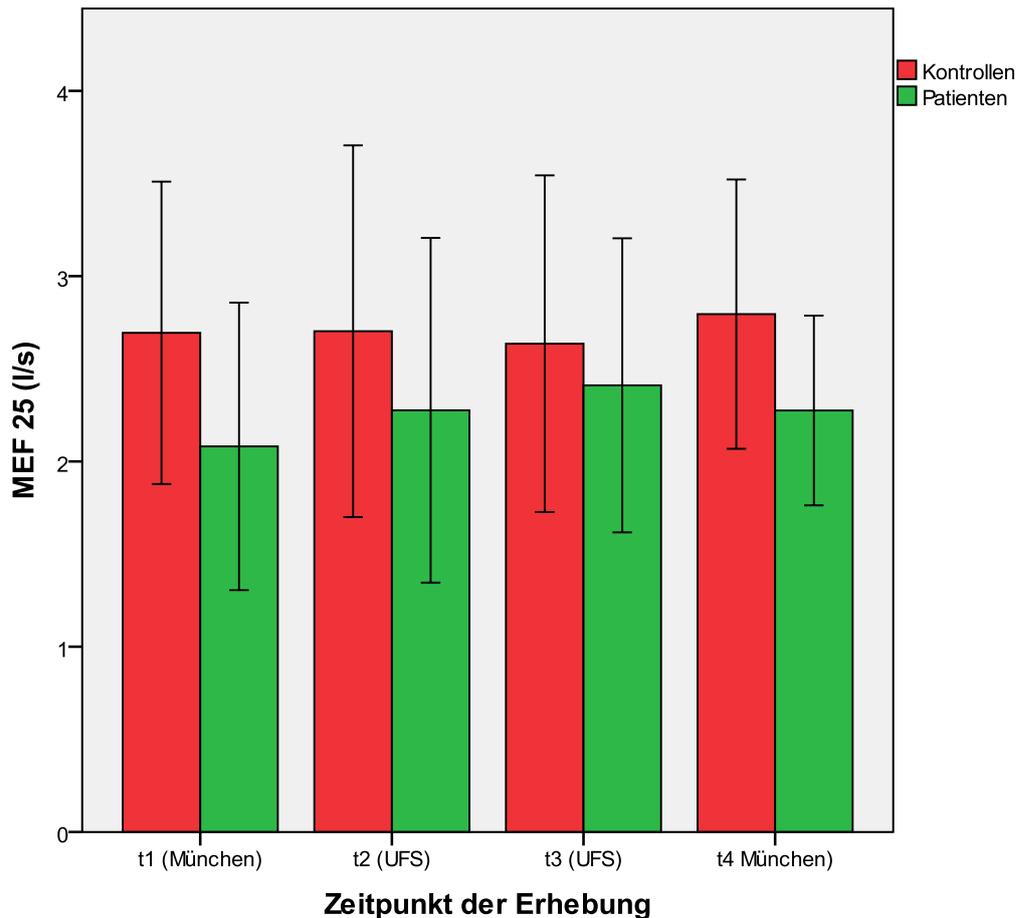


Abbildung 39: Mittelwerte (\pm SD) der MEF 25 Messung der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 + t3: n=27; t2: n=28; t4: n=16)

In der Graphik (Abb.39) sind die Ergebnisse für den maximalen expiratorischen Fluss bei 25 % der Vitalkapazität dargestellt. Mit der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt (t1 – t3: $p = 0,93$; t1 - t4: $p = 0,231$). Auch die Regressionsanalyse ergab keine signifikanten Tendenzen.

3.6.5. Bodyplethysmographie und Provokationstest mit Methacholinchlorid

Um die bronchiale Hyperreaktivität zu messen, wurde ein inhalativer Provokationstest mit verschiedenen Konzentrationsstufen von Methacholinchlorid durchgeführt. Zwischen den einzelnen Dosiserhöhungen wurde jeweils die Lungenfunktion mit Hilfe der Bodyplethysmographie bestimmt. Beim Vorliegen einer bronchialen Obstruktion

wurde die Testreihe für den jeweiligen Probanden abgebrochen. Aus organisatorischen Gründen konnte der Provokationstest zum Zeitpunkt t4 nicht stattfinden.

Patienten

Tabelle 5: Mittelwerte (\pm SD) der Resistance (kPA*s/l) beim Provokationstest mit verschiedenen Konzentrationen an Methacholinchlorid von der Patientengruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten, ** p < 0,01 versus t1 (gültig für Gesamtkollektiv), * p < 0,05 versus t1 (gültig für Gesamtkollektiv)

		t 1	t 2	t 3
Ausgangswert	Mittelwert	0,21	0,26 **	0,26
	Standardabweichung	0,07	0,08	0,07
	Auswertbare Anzahl	13	18	18
	Gesamtanzahl	18	18	18
Konzentration: 0,00625%	Mittelwert	0,26	0,31	0,29
	Standardabweichung	0,08	0,12	0,09
	Auswertbare Anzahl	13	18	18
	Gesamtanzahl	18	18	18
Konzentration: 0,025%	Mittelwert	0,31	0,38	0,37 *
	Standardabweichung	0,14	0,16	0,15
	Auswertbare Anzahl	13	17	18
	Gesamtanzahl	18	18	18
Konzentration: 0,1%	Mittelwert	0,33	0,42	0,52 **
	Standardabweichung	0,12	0,15	0,15
	Auswertbare Anzahl	11	15	13
	Gesamtanzahl	18	18	18
Konzentration: 0,2%	Mittelwert	0,48	0,55	0,65
	Standardabweichung	0,26	0,24	0,21
	Auswertbare Anzahl	11	12	11
	Gesamtanzahl	18	18	18
Konzentration: 0,8%	Mittelwert	0,63	0,48	0,69
	Standardabweichung	0,39	0,20	0,06
	Auswertbare Anzahl	6	5	3
	Gesamtanzahl	18	18	18

Kontrolle

Tabelle 6: Mittelwerte (\pm SD) der Resistance (kPA*s/l) beim Provokationstest mit verschiedenen Konzentrationen an Methacholinchlorid von der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten, ** $p < 0,01$ versus t1 (gültig für Gesamtkollektiv), * $p < 0,05$ versus t1 (gültig für Gesamtkollektiv)

		t 1	t 2	t 3
Ausgangswert	Mittelwert	0,18	0,21 **	0,21
	Standardabweichung	0,04	0,04	0,03
	Auswertbare Anzahl	6	11	11
	Gesamtanzahl	11	11	11
Konzentration: 0,00625%	Mittelwert	0,21	0,24	0,21
	Standardabweichung	0,04	0,05	0,05
	Auswertbare Anzahl	6	11	11
	Gesamtanzahl	11	11	11
Konzentration: 0,025%	Mittelwert	0,22	0,25	0,21 *
	Standardabweichung	0,02	0,04	0,05
	Auswertbare Anzahl	6	11	11
	Gesamtanzahl	11	11	11
Konzentration: 0,1%	Mittelwert	0,23	0,31	0,24 **
	Standardabweichung	0,02	0,16	0,05
	Auswertbare Anzahl	6	11	11
	Gesamtanzahl	11	11	11
Konzentration: 0,2%	Mittelwert	0,24	0,26	0,29
	Standardabweichung	0,03	0,04	0,14
	Auswertbare Anzahl	6	8	11
	Gesamtanzahl	11	11	11
Konzentration: 0,8%	Mittelwert	0,27	0,35	0,28
	Standardabweichung	0,03	0,12	0,07
	Auswertbare Anzahl	6	8	9
	Gesamtanzahl	11	11	11

Wie aus den vorangestellten Tabellen 5 und 6 ersichtlich ist, liegen die Resistance-Werte in der Patientengruppe konstant höher als in der vergleichenden Kontrollgruppe. Anhand der auswertbaren Anzahl von Probanden ist zu beobachten, dass erst ab einer Konzentration von 0,2 % Metacholinchlorid einzelne Probanden in der Kontroll-

gruppe die Testreihe abbrechen mussten, wogegen in der Patientengruppe bereits ab einer Konzentration von 0,025 % Metacholinchlorid der erste Proband die Testreihe abbrechen musste. Bei einer Konzentration von 0,8 % Metacholinchlorid konnten lediglich 17-33 % der Patientenpopulation noch an der inhalativen Testreihe teilnehmen, wogegen in der Kontrollgruppe noch 66-81 % der Probanden an der Testreihe teilnahmen. Weiterhin ist zu erkennen, dass während des Höhengaufenthaltes mehr Probanden in der Kontrollgruppe an den Dosiserhöhungen der Testreihe teilnehmen konnten als im Flachland zum Zeitpunkt t1. In der Patientengruppe ist bis zu einer Konzentration von 0,2 % Metacholinchlorid der gleiche Trend zu beobachten. Bei einer Konzentration von 0,8 % Metacholinchlorid dreht sich das Verhältnis in der Patientengruppe jedoch um, so dass während des Höhengaufenthaltes weniger Probanden an dieser Dosiserhöhung teilnehmen konnten als im Flachland. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman wurden für den Ausgangswert ($p < 0,001$), die Konzentration 0,025% ($p = 0,047$) und für die Konzentration 0,1 % ($p = 0,021$) signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt. Der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte für den Ausgangswert ($p = 0,001$) die Resistance-Zunahme von t1 zu t2 als stark signifikant. Zusätzlich wurden sowohl bei der Konzentration 0,025% ($p = 0,016$) als auch bei der Konzentration 0,1 % ($p = 0,005$) der Anstieg zwischen t1 und t3 als signifikant erfasst. Mittels Regressionsanalyse wurden mehrere signifikante Tendenzen nachgewiesen.

- **Konzentration 0,00625%:** Bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis ($p = 0,034$) wurde zwischen t1 und t2 eine Resistance-Abnahme beobachtet. Von t2 auf t3 wurde bei Patienten mit Bronchialasthma ($p = 0,018$) eine Resistance-Abnahme festgestellt, wogegen Patienten mit atopischem Ekzem ($p = 0,043$) einen Anstieg erfuhren.
- **Konzentration 0,1 %:** Von t1 auf t2 erlitten Patienten mit atopischem Ekzem eine Resistance-Zunahme ($p = 0,026$), während Patienten mit Bronchialasthma eine Abnahme erfuhren ($p = 0,030$).
- **Konzentration 0,8%:** Zwischen t2 und t3 wurde bei Patienten mit Bronchialasthma eine Resistance-Abnahme nachgewiesen ($p < 0,001$), während bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis eine Zunahme erfasst wurde ($p = 0,001$).

3.7. Konjunktivaler Provokationstest

Im Rahmen des konjunktivalen Provokationstests wurde die Stärke der allergischen Reaktion von 0 (keine Reaktion) bis 3 (starke Reaktion) in der Patientengruppe erfasst, wobei eine Allergenlösung mit einer Verdünnung von 1:100 und 1:10 verwendet wurde.

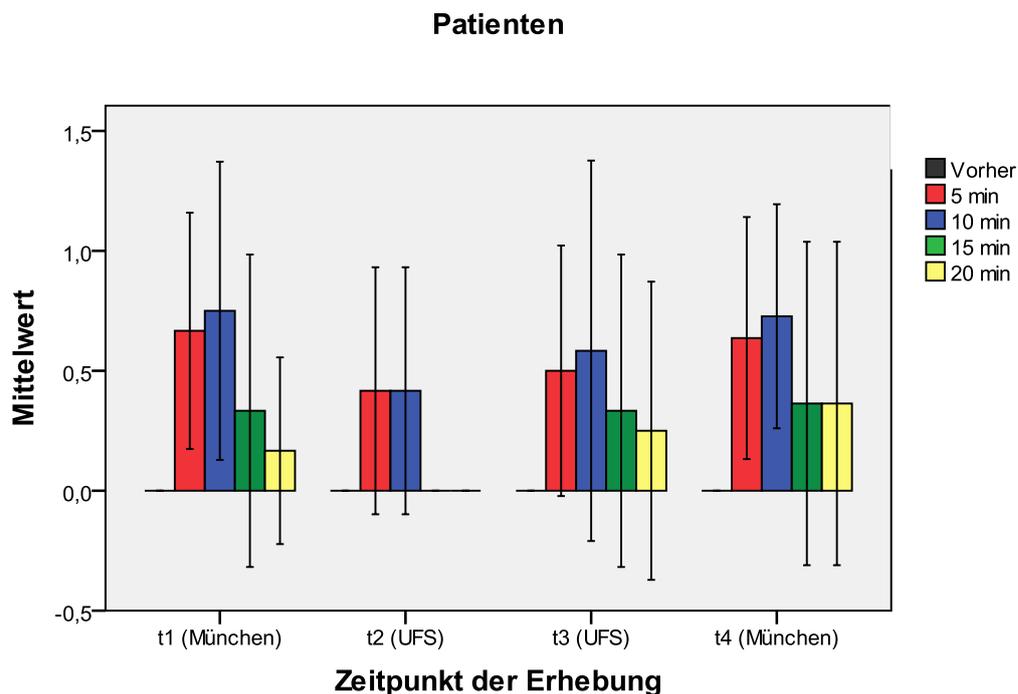


Abbildung 40: Mittelwerte (\pm SD) der Reaktion auf die Allergenkonzentration 1:100 (Gräserpollenextrakt) der Patientengruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=12; t4: n=11)

Wie in der Graphik (Abb.40) dargestellt, nahm die Stärke der allergischen Reaktion zu Beginn des Höhengaufenthaltes ab, stieg jedoch bis zum Zeitpunkt t4 wieder an. Eine weitere Besonderheit liegt zum Zeitpunkt t2 vor. Nach einer Wartezeit von 15 Minuten nach der Provokation ist die allergische Reaktion bereits vollständig abgeklungen. Da die statistische Auswertung nach Friedman keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten (t1 – t3: $p = 0,247$; t1 - t4: $p = 0,234$) erfasste, kann hier nur von Schwankungen gesprochen werden. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde jedoch eine signifikante Tendenz festgestellt. Die Stärke

der allergischen Reaktion nach 5 minütiger Wartezeit nahm bei Patienten mit Bronchialasthma zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 ($p = 0,033$) zu und zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 ab ($p = 0,015$).

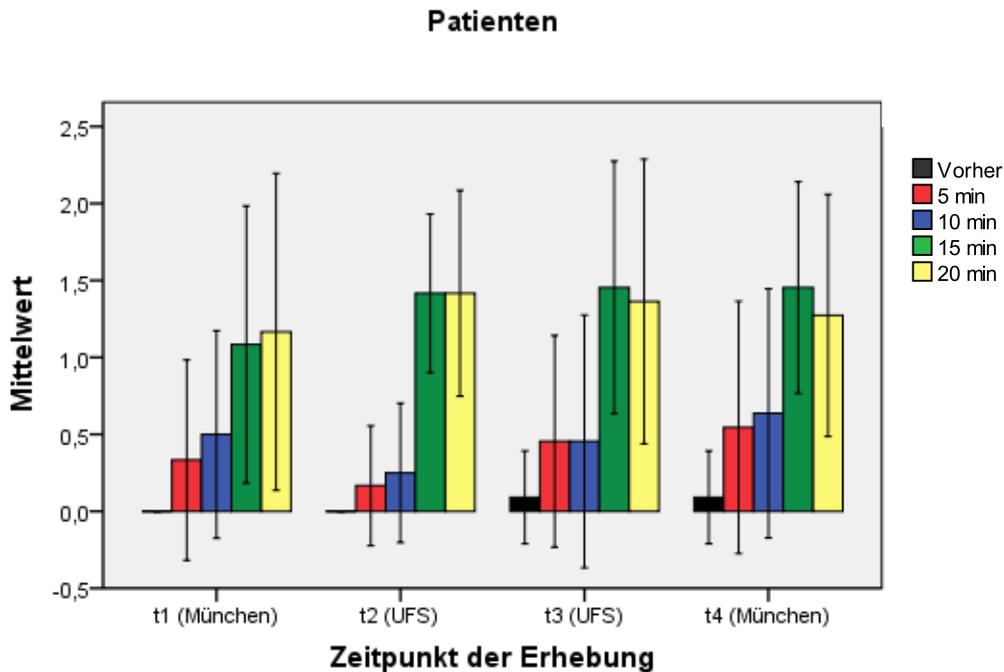


Abbildung 41: Mittelwerte (± 1 SD) der Reaktion auf die Allergenkonzentration 1:10 (Gräserpollenextrakt) der Patientengruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: $n=12$; t4: $n=11$)

Die Entwicklung der allergischen Reaktion bei einer Allergenkonzentration von 1:10 ist in der Abbildung 41 graphisch dargestellt. Zu erwähnen ist, dass die allergische Reaktion nach einer Provokationsphase von 15 Minuten im Vergleich zu der Verdünnungslösung 1:100 anstieg. Sowohl in der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman (t1 - t4: $p = 0,234$) als auch in der Regressionsanalyse wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen.

3.8. Fragebögen

Wissenschaftlich belegte Fragebögen wurden verwendet, um neben der objektiven Datenerhebung auch das subjektive Befinden der Probanden bewerten zu können.

DIELH

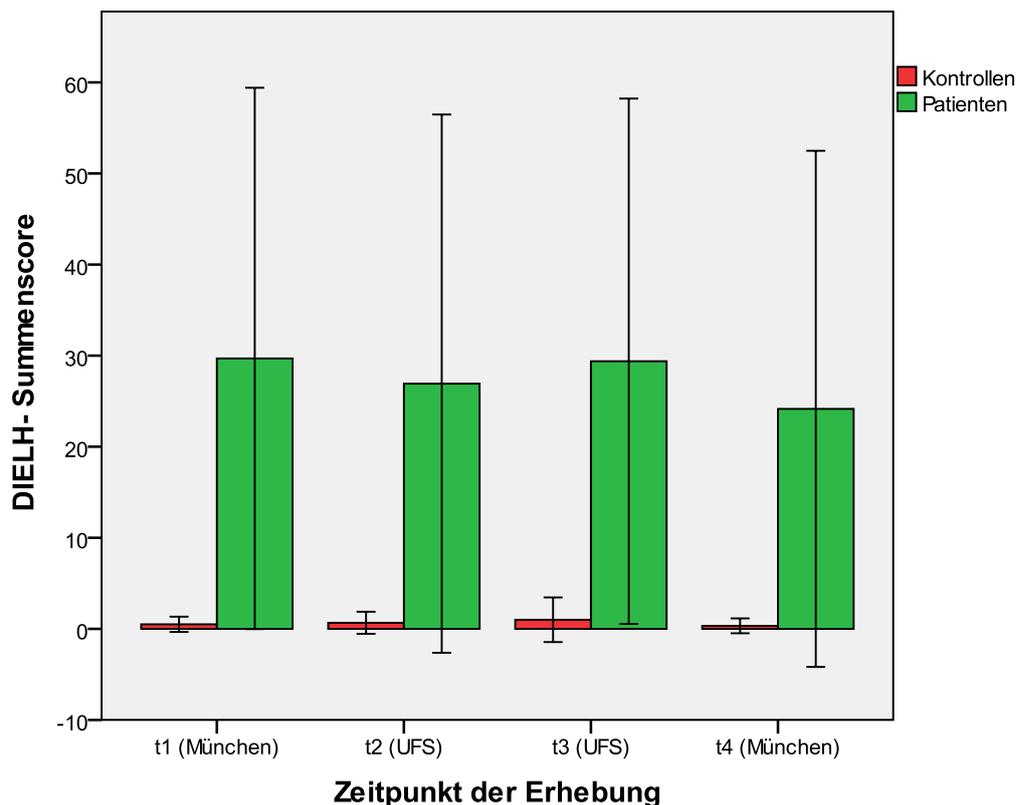


Abbildung 42: DIELH-Summscores (\pm SD) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t4 n=19)

Die graphische Darstellung (Abb.42) zeigt die Testergebnisse des Fragebogens DIELH, die in ihrer Ausprägung zwischen 0-144 variieren können. Je höher das Ergebnis ausfällt, desto stärker ist die Lebensqualität der Probanden eingeschränkt. Die Einschränkung der Lebensqualität in der Kontrollgruppe ist mangels Symptomen vernachlässigbar gering. In der Patientengruppe ist zu beobachten, dass sich die Lebensqualität zu Beginn des Höhengaufenthalts verbessert, im Verlauf des Höhengaufenthalts wieder verschlechtert und zum Zeitpunkt t4 in München ihren besten Wert erreicht. Mit der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten fest-

gestellt werden ($p = 0,303$), wogegen die Regressionsanalyse eine signifikante Tendenz ergab. Patienten mit atopischen Ekzem gaben an, zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 eine signifikante Verschlechterung ihrer Lebensqualität verspürt zu haben ($p = 0,041$).

Rhinitis Quality of Life Questionnaire

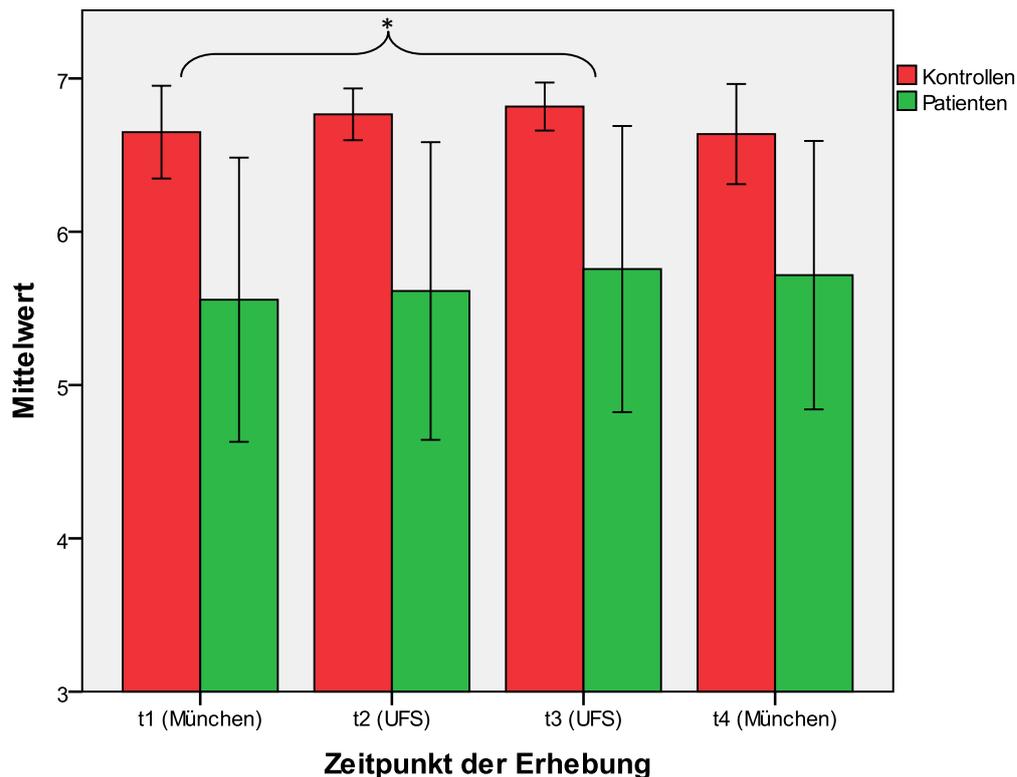


Abbildung 43: Mittelwerte des Rhinitis Quality of Life Questionnaire (\pm SD) der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: $n=29$; t4: $n=18$), * $p < 0,05$

Aus der Abbildung 43 sind die Mittelwerte des Fragebogens ersichtlich. Je höher der angegebene Mittelwert ist, desto geringer ist die Beeinträchtigung durch die allergische Symptomatik des Heuschnupfens. Während des Aufenthaltes auf der Zugspitze erhöhen sich die Mittelwerte in beiden Probandengruppen. Am Zeitpunkt t4 fallen die Mittelwerte wieder leicht ab. Die statistische Auswertung nach Friedman (t1 - t3 $p = 0,025$) und Wilcoxon ($p = 0,032$) ergab signifikante Veränderungen zwischen den Zeitpunkten t1 und t3. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurden zwei signifikante

Tendenzen erfasst. Patienten mit Bronchialasthma ($p = 0,005$) zeigten zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 eine deutliche Verbesserung ihrer allergischen Symptomatik, wogegen Patienten mit atopischen Ekzem ($p = 0,000$) eine stark signifikante Verschlechterung ihrer allergischen Symptomatik erfuhren.

„Klinische Symptome und Lebensqualität“

Tabelle 7: Prozentuale Beeinträchtigung (\pm SD) der Patientengruppe durch einzelne Symptome zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=18; t4: n=12),* $p < 0,05$ versus t2 (gültig für Gesamtkollektiv)

		t 1	t 2	t 3	t 4
Nasale Symptome					
Niesen	Mittelwert	15,70	10,80	3,70 *	7,20
	Standardabweichung	21,50	10,20	4,50	11,50
Laufende Nase	Mittelwert	12,60	13,20	10,30	10,40
	Standardabweichung	18,30	13,30	14,10	14,10
Nasale Schwellung	Mittelwert	11,40	9,60	8,40	10,00
	Standardabweichung	14,90	14,50	14,70	15,80
Juckende Nase	Mittelwert	18,60	11,00	9,40	8,70
	Standardabweichung	21,70	15,30	13,60	13,20
Nicht nasale Symptome					
Juckende wässrige Augen	Mittelwert	8,00	5,40	8,80	14,70
	Standardabweichung	14,40	7,70	12,30	16,50
Giemen der Lunge	Mittelwert	6,40	3,50	4,90	5,90
	Standardabweichung	17,00	6,00	9,00	11,20
Chronisch trockener Husten	Mittelwert	10,50	4,70	6,40	10,80
	Standardabweichung	18,10	7,30	8,30	20,90
Kopfschmerzen	Mittelwert	8,90	2,80	2,70	11,10
	Standardabweichung	18,20	5,60	7,70	25,20

Tabelle 8: Prozentuale Beeinträchtigung (\pm SD) der Kontrollgruppe durch einzelne Symptome zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=5; t4: n=4), * p < 0,05 versus t2 (gültig für Gesamtkollektiv)

		t 1	t 2	t 3	t 4
Nasale Symptome					
Niesen	Mittelwert	0,10	0,10	0,10 *	5,10
	Standardabweichung	0,30	0,10	0,10	8,00
Laufende Nase	Mittelwert	0,00	0,20	0,10	11,50
	Standardabweichung	0,00	0,40	0,10	8,00
Nasale Schwellung	Mittelwert	0,30	0,80	0,40	2,80
	Standardabweichung	0,70	1,60	0,70	2,40
Juckende Nase	Mittelwert	0,10	0,10	0,00	3,00
	Standardabweichung	0,10	0,20	0,00	4,00
Nicht nasale Symptome					
Juckende wässrige Augen	Mittelwert	0,00	0,00	0,00	0,90
	Standardabweichung	0,00	0,00	0,00	0,80
Giemen der Lunge	Mittelwert	0,00	0,00	0,00	1,40
	Standardabweichung	0,00	0,00	0,00	1,60
Chronisch trockener Husten	Mittelwert	0,00	0,00	0,00	2,60
	Standardabweichung	0,00	0,00	0,00	3,50
Kopfschmerzen	Mittelwert	0,00	0,10	0,00	1,90
	Standardabweichung	0,00	0,30	0,00	2,10

Die zwei vorangestellten Tabellen 7 und 8 stellen die Beeinträchtigung der Probandengruppe durch einzelne nasale und nicht nasale Symptome im Studienverlauf dar. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman (t1- t4 p = 0,035) und Wilcoxon (p = 0,020) wurden lediglich die Veränderungen durch das Symptom „Niesen“ zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 als signifikant bestätigt.

Mit Hilfe der Regressionsanalyse wurden mehrere signifikante Tendenzen nachgewiesen.

- **Niesen:** Bei Patienten mit Bronchialasthma wurde eine signifikante Abnahme des Symptoms „Niesen“ zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 nachgewiesen (p = 0,033).

- **Laufende Nase:** Patienten mit Rhinokonjunktivitis zeigten eine signifikante Abnahme des Symptoms „laufende Nase“ von t1 auf t2 ($p = 0,038$).
- **Nasale Schwellung:** Patienten mit atopischem Ekzem erfuhren zwischen t1 und t2 eine deutliche Symptomverstärkung ($p = 0,009$).
- **Juckende Nase:** Bei Patienten mit Bronchialasthma ($p = 0,002$) konnte eine deutliche Abnahme des Symptoms „Juckende Nase“ zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 festgestellt werden, wogegen Patienten mit atopischem Ekzem ($p = 0,003$) eine Symptomverstärkung zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 erfuhren.
- **Juckende wässrige Augen:** Bei Patienten mit atopischem Ekzem wurde eine signifikante Zunahme des Symptoms „Juckende wässrige Augen“ zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 beobachtet ($p = 0,002$).
- **Giemen der Lunge:** Bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis konnte einerseits zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 ($p = 0,010$) eine deutliche Zunahme des Symptoms „Giemen der Lunge“ nachgewiesen werden, andererseits zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 ($p = 0,019$) eine signifikante Abnahme des Symptoms. Patienten mit Bronchialasthma ($p = 0,031$) zeigten zwischen t3 und t4 eine signifikante Zunahme des Symptoms „Giemen der Lunge“, wogegen Patienten mit atopischen Ekzem ($p = 0,011$) eine deutliche Symptomabnahme zwischen diesen Zeitpunkten erfuhren.
- **Kopfschmerzen:** Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis verspürten zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 eine Symptomverstärkung ($p = 0,013$).

Tabelle 9: Lebensqualitätseinschränkung (\pm SD) der Probandengruppe durch verschiedene nasale und nicht-nasale Symptome anhand einer Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (stark) zu den verschiedenen Zeitpunkten (t1 bis t3: $n=23$; t4: $n=16$)

		t 1	t 2	t 3	t 4
Kontrolle					
Beeinträchtigung der Lebensqualität	Mittelwert	1,00	1,20	1,00	1,00
	Standardabweichung	0,00	0,45	0,00	0,00
Patienten					
Beeinträchtigung der Lebensqualität	Mittelwert	1,72	1,67	1,72	1,50
	Standardabweichung	0,75	0,69	0,75	0,67

Die Tabelle 9 beschreibt die Entwicklung der Lebensqualität während des Studienzeitraumes. Zu erkennen ist, dass zum Zeitpunkt t4 für das Gesamtkollektiv die Beeinträchtigung der Lebensqualität am niedrigsten war. Mittels Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt werden (t1- t4: $p = 0,398$; t1 - t3: $p = 1,000$). Die Regressionsanalyse ergab dagegen, dass Patienten mit atopischem Ekzem entgegen dem Trend eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 erfuhren ($p = 0,041$).

Eppendorfer Juckreizfragenbogen

Tabelle 10: Mittelwerte (\pm SD) der Parameter des Eppendorfer Juckreizfragebogens von der Patientengruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t4: $n=19$)

		t 1	t 2	t 3	t 4
Subjektive Skala	Mittelwert	19,00	9,00	13,00	12,00
	Standardabweichung	30,00	16,00	18,00	23,00
Sensorischer Summenscore	Mittelwert	21,00	17,00	19,00	17,00
	Standardabweichung	28,00	29,00	30,00	29,00
Affektiver Summenscore	Mittelwert	22,00	19,00	22,00	19,00
	Standardabweichung	33,00	32,00	31,00	33,00

In der Tabelle 10 sind die drei Parameter des Eppendorfer Juckreizfragebogens ausschließlich für die Patientengruppe dargestellt, da die Kontrollgruppe wegen fehlender Symptomatik keine Juckreizempfindung angab. Zum Zeitpunkt t1 erreicht die subjektive Juckreizempfindung in der Patientengruppe sein Maximum, fällt dann zu Beginn des Höheraufenthaltes ab, steigt am Ende des Aufenthaltes wieder an und liegt am Zeitpunkt t4 wieder auf niedrigerem Niveau. Die Schwankungen sind am Parameter Subjektive Skala besonders ausgeprägt zu beobachten. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Testzeitpunkten (Subjektive Skala: $p = 0,477$; Sensorische Summenscore: $p = 0,854$; affektiver Summenscore: $p = 0,989$). Mit Hilfe der Regressionsanalyse wurde eine signifikante Tendenz für den Parameter bestätigt: Bei Patienten mit Bronchialasthma konnte eine signifikante Abnahme des subjektiven Juckreizempfindens zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 festgestellt werden (Subjektive Skala: $p = 0,049$).

SF-36-Health-Survey-Test

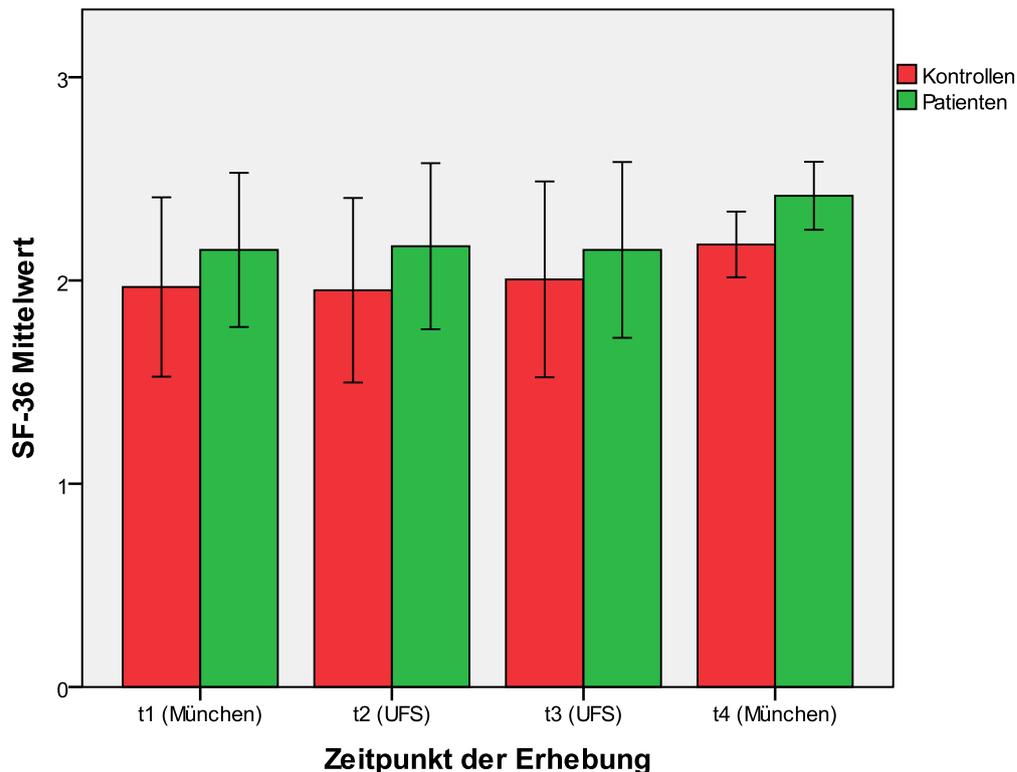


Abbildung 44: Mittelwerte (\pm SD) des SF-36-Health-Survey-Test von der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18)

Die Graphik (Abb.44) veranschaulicht die Mittelwerte des SF-36-Health-Survey-Tests, wobei die Höhe des Mittelwertes mit der Beeinträchtigung der Lebensqualität korreliert. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität bleibt in beiden Probandengruppen zu den Zeitpunkten t1 und t2 konstant, steigt jedoch in beiden Gruppen im Verlauf der Studie an, so dass die Beeinträchtigung der Lebensqualität zum Zeitpunkt t4 am höchsten ist. Bei der statistischen Auswertung nach Friedman konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden (t1 – t3: $p = 0,868$; t1 - t4: $p = 0,287$). Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde ein signifikanter Abfall des Mittelwertes von t2 auf t3 bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis beobachtet ($p = 0,019$).

3.9. In-vitro-Untersuchungen

3.9.1. Untersuchung von Blutparametern

Das Blutbild und Differentialblutbild wurde anhand einer EDTA-Blutprobe bestimmt, wogegen eine Serumprobe zur Bestimmung der Entzündungsparameter, Interleukin 16, Interleukin 33 und Eosinophiles kationisches Protein (α -ECP) diente.

Tabelle 11: Mittelwerte (\pm SD) der einzelnen Blutparameter der Patientengruppe zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (t1 - t3: n=18; t4: n=12), ** p < 0,01; ⁽¹⁾ signifikant versus Zeitpunkt (gültig für Gesamtkollektiv), * p < 0,05; ⁽¹⁾ signifikant versus Zeitpunkt (gültig für Gesamtkollektiv)

Patientengruppe		t 1	t 2	t 3	t 4
Erythrozyten ($10^6/\mu\text{l}$)	Mittelwert	4,85	5,27** ^(t1)	4,92 ** ^(t2)	5,01
	Standardabweichung	0,44	0,53	0,42	0,37
Hämoglobin (g/dl)	Mittelwert	14,20	15,30** ^(t1)	14,40* ^(t2)	14,50* ^(t3)
	Standardabweichung	1,50	1,80	1,50	1,40
Hämatokrit (%)	Mittelwert	42,90	46,60** ^(t1)	43,40** ^(t2)	44,80
	Standardabweichung	3,70	4,60	3,60	3,20
MCV (fl)	Mittelwert	88,50	88,50	88,40	89,50** ^(t3)
	Standardabweichung	3,90	3,60	3,60	4,70
MCH (pg)	Mittelwert	29,30	29,00	29,20	28,90** ^(t3)
	Standardabweichung	1,50	1,50	1,60	1,80
MCHC (g/dl)	Mittelwert	33,20	32,70	33,00	32,30** ^(t3)
	Standardabweichung	0,90	1,10	1,00	0,90
Lymphozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	Mittelwert	1,95	1,71	2,07** ^(t2)	1,84
	Standardabweichung	0,56	0,49	0,56	0,57
Eosinophile ($10^3/\mu\text{l}$)	Mittelwert	0,23	0,22	0,30** ^(t2)	0,26* ^(t3)
	Standardabweichung	0,16	0,14	0,19	0,17
Eosinophile (%)	Mittelwert	4,00	4,30	4,90** ^(t2)	4,20
	Standardabweichung	3,10	2,90	3,10	3,10
Basophile ($10^3/\mu\text{l}$)	Mittelwert	0,03	0,02* ^(t1)	0,03** ^(t2)	0,03** ^(t3)
	Standardabweichung	0,02	0,01	0,02	0,01
Basophile (%)	Mittelwert	0,50	0,40* ^(t1)	0,50** ^(t2)	0,50
	Standardabweichung	0,20	0,20	0,20	0,20

Leukozyten (10 ³ /μl)	Mittelwert	6,14	5,43	6,43	6,87
	Standardabweichung	1,06	1,38	1,66	2,30
Thrombozyten (10 ³ /μl)	Mittelwert	256,00	242,00	267,00	260,00
	Standardabweichung	21,00	44,00	24,00	44,00
Neutrophile (10 ³ /μl)	Mittelwert	3,40	3,04	3,51	4,19
	Standardabweichung	0,76	0,92	1,40	1,97
Monozyten (10 ³ /μl)	Mittelwert	0,50	0,40	0,50	0,60
	Standardabweichung	0,20	0,20	0,20	0,20
Neutrophile (%)	Mittelwert	55,30	55,50	53,50	59,00
	Standardabweichung	7,40	5,30	8,80	9,00
Lymphozyten (%)	Mittelwert	31,70	31,90	33,20	28,00
	Standardabweichung	6,50	6,50	8,30	7,60
Monozyten (%)	Mittelwert	8,60	7,90	7,90	8,30
	Standardabweichung	2,70	2,40	1,80	2,30
IL- 33 (ng/ml)	Mittelwert	2,96	2,81 ^{*(t1)}	2,72	1,85
	Standardabweichung	4,04	4,05	3,91	2,45
a-ECP (ug/l)	Mittelwert	16,00	5,00 ^{** (t1)}	11,00 ^{** (t2)}	14,00 ^{** (t3)}
	Standardabweichung	11,00	5,00	11,00	9,00
IL- 16 (pg/ml)	Mittelwert	178,64	153,30	151,85	172,66
	Standardabweichung	83,98	52,84	48,80	75,10

Tabelle 12: Mittelwerte (± SD) der einzelnen Blutparameter der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten (t1 - t3: n=11; t4: n=6) ** p < 0,01; ⁽¹⁾ signifikant versus Zeitpunkt (gültig für Gesamtkollektiv), * p < 0,05; ⁽¹⁾ signifikant versus Zeitpunkt (gültig für Gesamtkollektiv)

Kontrollgruppe		t 1	t 2	t 3	t 4
Erythrozyten (10 ⁶ /ul)	Mittelwert	4,85	5,09 ^{** (t1)}	4,86 ^{** (t2)}	4,79
	Standardabweichung	0,63	0,92	0,57	0,40
Hämoglobin (g/dl)	Mittelwert	14,10	14,90 ^{** (t1)}	14,00 ^{** (t2)}	13,80 ^{** (t3)}
	Standardabweichung	1,70	2,60	1,60	1,20
Hämatokrit (%)	Mittelwert	42,30	44,30 ^{** (t1)}	42,60 ^{** (t2)}	43,00
	Standardabweichung	4,50	6,70	4,00	2,90
MCV (fl)	Mittelwert	87,50	87,50	88,00	89,90 ^{** (t3)}
	Standardabweichung	3,10	2,90	3,20	1,40
MCH (pg)	Mittelwert	29,10	29,30	28,90	28,90 ^{** (t3)}
	Standardabweichung	1,00	0,70	0,90	0,20

MCHC (g/dl)	Mittelwert	33,30	33,50	32,90	32,10** ^(t3)
	Standardabweichung	0,90	1,00	0,70	0,60
Lymphozyten (10 ³ /μl)	Mittelwert	1,70	1,90	1,91** ^(t2)	2,13
	Standardabweichung	0,49	0,43	0,49	0,56
Eosinophile (10 ³ /μl)	Mittelwert	0,10	0,12	0,18** ^(t2)	0,13* ^(t3)
	Standardabweichung	0,06	0,08	0,10	0,06
Eosinophile (%)	Mittelwert	1,90	2,00	3,10** ^(t2)	2,30
	Standardabweichung	1,30	1,20	1,80	1,10
Basophile (10 ³ /μl)	Mittelwert	0,02	0,02* ^(t1)	0,03** ^(t2)	0,02** ^(t3)
	Standardabweichung	0,01	0,01	0,01	0,01
Basophile (%)	Mittelwert	0,40	0,30* ^(t1)	0,50** ^(t2)	0,30
	Standardabweichung	0,20	0,20	0,20	0,20
Leukozyten (10 ³ /μl)	Mittelwert	5,63	5,85	5,89	5,59
	Standardabweichung	1,03	1,00	0,79	1,07
Thrombozyten (10 ³ /μl)	Mittelwert	241,00	239,00	244,00	251,00
	Standardabweichung	58,00	58,00	49,00	34,00
Neutrophile (10 ³ /μl)	Mittelwert	3,37	3,38	3,28	2,80
	Standardabweichung	0,85	1,05	0,88	0,82
Monozyten (10 ³ /μl)	Mittelwert	0,40	0,40	0,50	0,50
	Standardabweichung	0,10	0,10	0,20	0,20
Neutrophile (%)	Mittelwert	59,40	56,90	55,20	49,50
	Standardabweichung	7,40	9,10	9,40	6,50
Lymphozyten (%)	Mittelwert	30,40	30,50	32,90	38,30
	Standardabweichung	7,60	7,10	9,20	9,10
Monozyten (%)	Mittelwert	7,90	7,50	8,20	9,50
	Standardabweichung	2,10	2,30	2,60	3,40
IL- 33 (ng/ml)	Mittelwert	4,16	4,00* ^(t1)	3,72	5,16
	Standardabweichung	5,98	5,92	5,97	6,94
α-ECP (ug/l)	Mittelwert	6,00	2,00** ^(t1)	6,00** ^(t2)	5,00** ^(t3)
	Standardabweichung	4,00	2,00	6,00	3,00
IL- 16 (pg/ml)	Mittelwert	117,91	124,04	152,47	128,51
	Standardabweichung	17,11	18,37	39,18	14,41

In den zwei vorangestellten Tabellen 11 und 12 sind die Ergebnisse der Blutparameter detailliert dargestellt. Im Folgenden werde ich auf die Parameter, für die signifikante Testergebnisse vorliegen, näher eingehen.

Erythrozyten

In beiden Probandengruppen kam es zu Beginn des Höhengaufenthaltes zu einem Anstieg der Erythrozytenzahl, die im Verlauf des Höhengaufenthaltes wieder abfiel. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman (t1 bis t3: $p < 0,001$; t1 bis t4: $p = 0,001$) und Wilcoxon wurden der Anstieg der Messwerte von t1 auf t2 ($p < 0,001$) und der Abfall der Werte zwischen t2 und t3 ($p = 0,001$) als stark signifikant erfasst. Die Regressionsanalyse ergab bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis einen signifikanten Abfall der Erythrozytenzahl zwischen t2 und t3 ($p = 0,036$).

Hämoglobin

Die Messwerte des Parameters Hämoglobin stiegen ebenfalls in beiden Probandengruppen zum Zeitpunkt t2 an und fielen zum Zeitpunkt t3 wieder ab. Mittels Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt (t1 bis t3: $p = 0,005$; t1 bis t4: $p = 0,003$). Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden alle Veränderungen zwischen den vier Zeitpunkten als signifikant bestätigt: stark signifikanter Anstieg zwischen t1 und t2, signifikanter Abfall von t2 auf t3 und signifikanter Abfall von t3 auf t4 (t1 - t2: $p = 0,002$; t2 - t3: $p = 0,011$; t3 - t4: $p = 0,016$). Die Regressionsanalyse wies auf keinen signifikanten Einfluss der einzelnen Erkrankungen hin.

Hämatokrit

Zu Beginn des Höhengaufenthaltes kam es in beiden Probandengruppen zu einer Zunahme des Hämatokrits, am Ende des Höhengaufenthaltes zu einer Abnahme des Hämatokrits und zum Zeitpunkt t4 im Flachland stiegen die Werte wieder an. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman (t1 bis t3: $p < 0,001$) und Wilcoxon wurden der Anstieg von t1 auf t2 ($p < 0,001$) und der Abfall zwischen t2 und t3 ($p = 0,002$) als stark signifikant erfasst. Mit Hilfe der Regressionsanalyse wurde bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis ein signifikanter Abfall des Hämatokrits zwischen t2 und t3 erfasst ($p = 0,032$).

MCV

Während der Zeitpunkte t1 bis t3 kam es nur zu geringen Veränderungen der Messergebnisse in beiden Probandengruppen. Zum Zeitpunkt t4 ist jedoch ein Anstieg der Werte zu beobachten. Dieser Anstieg war gemäß Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman (t1 bis t4 $p = 0,001$) und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ($p = 0,004$) stark signifikant. Die Regressionsanalyse ergab bei Patienten mit atopischen Ekzem einen signifikanten Anstieg zwischen t3 und t4 ($p = 0,041$).

MCH

Im Verlauf des Studienzeitraumes wurde für das Gesamtkollektiv ein stetiger Abfall der MCH-Werte beobachtet. Im Rahmen der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman ($p < 0,001$) und des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ($p < 0,001$) wurde ein stark signifikanter Abfall zwischen t3 und t4 erfasst. Mittels Regressionsanalyse wurden keine signifikanten Tendenzen festgestellt.

MCHC

Die MCHC-Werte des Gesamtkollektivs fielen während des Studienzeitraumes stetig ab. Die statistische Auswertung nach Friedman (t1 bis t4: $p < 0,001$) und Wilcoxon ($p < 0,001$) ergab einen stark signifikanten Abfall zwischen den Zeitpunkten t3 und t4. Die Regressionsanalyse lieferte keine signifikanten Ergebnisse.

Lymphozyten

Absolute Lymphozytenzahl ($10^3/\mu\text{l}$): Zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 kam es zu einer Abnahme der absoluten Lymphozytenzahl, wogegen während des Höhengaufenthaltes ein deutlicher Anstieg nachgewiesen werden konnte. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman wies auf einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten hin (t1 bis t3: $p = 0,032$). Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte einen signifikanten Anstieg zwischen t2 und t3 ($p = 0,002$). Die Regressionsanalyse lieferte ebenfalls signifikante Ergebnisse. Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis zeigten sowohl von t1 auf t2 ($p < 0,000$) als auch zwischen t2 und t3 ($p = 0,015$) eine Zunahme der absoluten Lymphozytenzahl.

Relative Lymphozytenzahl (%): Die relative Lymphozytenzahl stieg während des Höhengaufenthaltes in beiden Probandengruppen an. Die statistische Auswertung nach Friedman lieferte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen

Zeitpunkten. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde ein signifikanter Anstieg der relativen Lymphozytenzahl zwischen t2 und t3 bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis nachgewiesen ($p = 0,015$).

Eosinophile

Absolute Eosinophilenzahl ($10^3/\mu\text{l}$): Im Gesamtkollektiv kam es auf der Zugspitze zu einem deutlichen Anstieg der absoluten Eosinophilenzahl, die im Flachland nach dem Höhengaufenthalt stark abnahm. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman (t1 bis t3: $p < 0,001$) und Wilcoxon wurden der Anstieg von t2 auf t3 ($p < 0,001$) und der Abfall zwischen t3 und t4 ($p = 0,039$) als signifikant erfasst. Mit Hilfe der Regressionsanalyse wurden keine signifikanten Tendenzen festgestellt.

Relative Eosinophilenzahl (%): Während der Zeitpunkte t1 bis t3 kann in beiden Probandengruppen ein stetiger Anstieg der Messwerte beobachtet werden. Zum Zeitpunkt t3 erreichen sie ihre maximalen Werte und fallen danach wieder deutlich ab. Mittels Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman (t1 bis t3: $p = 0,002$) wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt, den der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ($p = 0,003$) als signifikanter Anstieg zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 bestätigte. Die Regressionsanalyse deutete auf keine signifikanten Tendenzen hin.

Basophile

Absolute Basophilenzahl ($10^3/\mu\text{l}$): Die absolute Basophilenzahl im Gesamtkollektiv fiel zu Beginn des Zugspitze-Aufenthaltes ab, stieg während des Aufenthaltes an und fiel im Flachland am Zeitpunkt t4 wieder ab. Die statistische Auswertung nach Friedman (t1 - t4: $p = 0,002$; t1 - t3: $p = 0,001$) und Wilcoxon ergab stark signifikante Unterschiede zwischen allen vier Zeitpunkten: signifikante Abnahme zwischen t1 und t2, stark signifikanter Anstieg von t2 auf t3 und signifikanter Abfall von t3 auf t4 (t1 - t2: $p = 0,016$; t2 - t3: $p < 0,001$; t3 - t4: $p = 0,008$). Die Regressionsanalyse lieferte keine signifikanten Ergebnisse.

Relative Basophilenzahl (%): Zu Beginn des Aufenthaltes im Hochgebirgsklimas fielen die Messwerte in beiden Probandengruppen ab, stiegen aber am Ende des Aufenthaltes wieder an. Im Rahmen der statistischen Auswertung nach Friedman (t1 - t4: $p = 0,028$; t1 - t3: $p = 0,006$) und Wilcoxon wurden die Abnahme von t1 auf t2 ($p = 0,047$) und der Anstieg zwischen t2 und t3 ($p = 0,004$) als signifikant erfasst. Mittels

Regressionsanalyse wurden keine signifikanten Einflüsse der einzelnen Erkrankungen nachgewiesen.

Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$)

In beiden Probandengruppen kam es zu Beginn des Höhengaufenthaltes zu einem Abfall der absoluten Thrombozytenzahl, die am Ende des Höhengaufenthaltes wieder anstieg. Die statistische Auswertung nach Friedman lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten. In der Regressionsanalyse wurden dagegen signifikante Tendenzen sichtbar. Bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis wurden sowohl der Abfall der absoluten Thrombozytenzahl von t1 auf t2 ($p = 0,039$) als auch der Anstieg der Werte zwischen t2 und t3 ($p = 0,016$) als signifikant erfasst.

a-ECP

Zu Beginn des Höhengaufenthaltes fielen die Messwerte in beiden Probandengruppen deutlich ab, wobei sie am Ende des Höhengaufenthaltes wieder stark anstiegen. Zum Zeitpunkt t4 konnte für das Gesamtkollektiv ein deutlicher Anstieg der a-ECP Konzentration im Blut nachgewiesen werden. Die statistische Auswertung nach Friedman (t1 - t3: $p < 0,001$; t1 - t4: $p < 0,001$) und Wilcoxon ergab einen stark signifikanten Unterschied zwischen allen vier Zeitpunkten: stark signifikanter Abfall zwischen t1 und t2, stark signifikante Zunahme von t2 auf t3 und signifikante Zunahme zwischen t3 und t4 (t1 - t2: $p < 0,001$; t2 - t3: $p < 0,001$; t3 - t4: $p = 0,001$). Die Regressionsanalyse lieferte keine signifikanten Ergebnisse.

Interleukin 33

In beiden Probandengruppen wurde ein stetiger Abfall der Interleukin 33-Werte zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 beobachtet. Am Zeitpunkt t4 kam es im Gesamtkollektiv zu einem Anstieg der Werte. Im Rahmen der Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten festgestellt werden (t1 bis t3: $p = 0,021$). Mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden ein signifikanter Abfall zwischen t1 und t2 nachgewiesen ($p = 0,033$). Mit Hilfe der Regressionsanalyse wurde bei Patienten mit Bronchialasthma ein signifikanter Anstieg der Interleukin 33-Werte zwischen t3 und t4 festgestellt ($p = 0,047$).

Für die Parameter Leukozyten, Neutrophile, Monozyten und Interleukin 16 konnten keine signifikanten Veränderungen während des Höhengaufenthaltes festgestellt werden.

3.9.2. Untersuchung von Nasalsekret

Mit Hilfe des Immuno CAP Verfahrens wurde die a-ECP Konzentration in den gewonnenen Nasalsekret-Proben bestimmt.

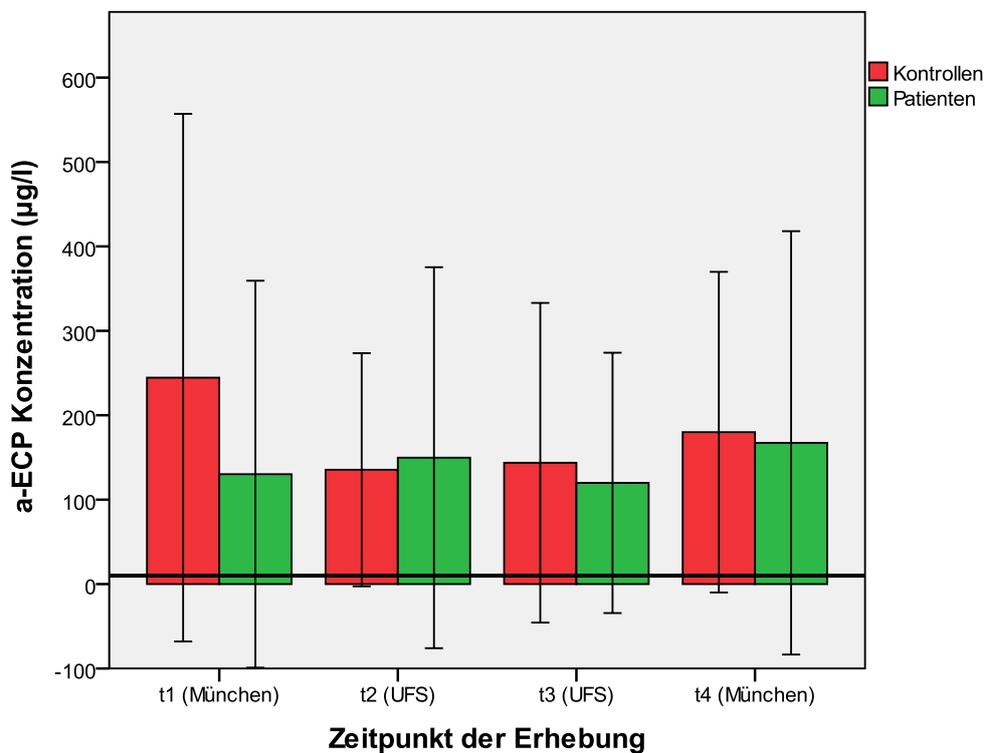


Abbildung 45: Mittelwerte (\pm SD) der a-ECP Konzentration im Nasalsekret der Patientengruppe und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Testzeitpunkten (t1 bis t3: n=29; t4: n=18), Nachweisgrenze bei $< 10 \mu\text{g/l}$ (--)

Die a-ECP Konzentrationen sind in der Graphik (Abb.45) veranschaulicht, wobei die Nachweisgrenze bei $< 10 \mu\text{g/l}$ liegt. Die Zweifach-Rangvarianzanalyse nach Friedman lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Testzeitpunkten (t1 - t3: $p = 0,427$; t1 - t4: $p = 0,414$). Auch die Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss einzelner Erkrankungen auf die a-ECP Entwicklung während der Studie.

4. Diskussion

In Rehabilitationskliniken im Hochgebirge, insbesondere in Davos, macht man sich schon seit Jahren den positiven Einfluss des Hochgebirgsklimas auf die Therapie von entzündlichen Erkrankungen der Haut und der Atemwege zu Nutzen [30, 85]. Aus diesem Grund ist die Objektivierung des Einfluss des Hochgebirgsklimas anhand von messbaren Parametern ein wichtiger Aspekt der Forschung. Die im Jahr 2008 durchgeführte Pilotstudie untersuchte erstmalig die Effekte des Höhenklimas auf Parameter allergischer Erkrankungen, wobei die Machbarkeit des standardisierten Studiendesigns anhand eines Studienkollektivs von 10 Probanden getestet wurde [41]. Aufgrund der geringen Probandenzahl wiesen die Ergebnisse jedoch lediglich einen deskriptiven Charakter auf. Für eine weitergehende statistische Analyse wurde dieses Studienprojekt an der Forschungsstation Schneefernerhaus auf der Zugspitze erweitert, so dass insgesamt 29 Probanden ausgewertet werden konnten.

4.1. Hautphysiologische Parameter

Das Sebum, das von den Talgdrüsen produziert wird, bildet eine wichtige Komponente des Hydrolipidfilms, der die Hautoberfläche benetzt und die Haut vor Austrocknung und pathologischen Hautirritationen schützt. Kurz nach der Geburt steigt der Talgehalt der Haut durch die mütterlichen und vom Kind selbst gebildeten Androgene stark an, fällt in der Kindheit wieder ab und erreicht in der Pubertät durch den Einfluss der vermehrt gebildeten Androgene sein Maximum. Im Alter wird bei einem Rückgang der Talgproduktion eine zunehmende Hauttrockenheit beobachtet. Nicht nur die Androgene, sondern auch andere Hormone wie Östrogene, Glucocorticoide und Prolaktin beeinflussen die Sebumsekretion signifikant [110]. Durch das Einwirken von Seifen, Detergenzien oder Badezusätzen wird der Talgehalt der Haut zusätzlich deutlich reduziert [55]. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie darauf geachtet, dass von den Probanden keine Detergenzien oder Hautcremes verwendet wurden, die die Messergebnisse verfälschen könnten. Als Messregion wurde die Stirnregion oberhalb der Nasenwurzel ausgewählt, da im Gesicht und an der Kopfhaut proportional die meisten Talgdrüsen liegen. Der durchschnittliche Sebumgehalt an der Stirnregion beträgt 100-200 μg Sebum/cm² [41]. Während des gesamten Studienverlaufs lagen

die gemessenen Talggehalte der Probanden, sowohl in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe unter dieser physiologischen Norm (Abb.7). Somit wurde bei allen Studienteilnehmern eine Hyposeborrhoe festgestellt. Ein signifikanter Einfluss des Hochgebirgsklimas auf die Talgproduktion konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, was die Ergebnisse der Pilotstudie bestätigt [41]. Auch in der AURA-Studie, in der der Einfluss des Klimas im bayerischen Voralpenland (890-1200 m) auf allergische Erkrankungen und auf COPD untersucht wurde, konnte keine signifikant veränderte Sebumkonzentration während eines mehrwöchigen Aufenthaltes nachgewiesen werden [29]. Das bedeutet, dass ein Einfluss des Höhenklimas auf atopische Erkrankungen anhand der Sebumetrie nicht objektiviert werden konnte. Dafür gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze. Auf der einen Seite ist es möglich, dass die Trockenheit der Haut, die bei atopischen Erkrankungen auftritt, nicht auf eine verminderte Talgdrüsenaktivität, sondern auf eine veränderte Zusammensetzung der epidermalen Lipide zurückzuführen ist. Auf der anderen Seite wäre vielleicht ein längerer Aufenthalt im Hochgebirgsklima notwendig, um eine signifikante Veränderung des Talggehaltes feststellen zu können.

Der Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneum ist ein wichtiges Merkmal der gesunden Haut. Denn je höher der Wassergehalt ist, desto intakter ist die Schutzbarriere der Haut. Somit können durch die Bestimmung der Hydratation des Stratum corneums Schädigungen der Haut frühzeitig erkannt werden. Durch Studien konnte gezeigt werden, dass der Feuchtigkeitsgehalt der atopischen Haut aufgrund einer verminderten Wasserbindungsfähigkeit reduziert ist und somit die Schutzfunktion der Haut gestört ist [7, 20, 27, 53, 55, 96, 106]. Klimafaktoren haben einen großen Einfluss auf die Feuchtigkeit der Haut. Erhöhte Luftfeuchtigkeit und Temperatur bewirken einen Anstieg der Hautfeuchtigkeit, wogegen eine geringe Luftfeuchtigkeit kombiniert mit einer niedrigen Temperatur das Gegenteil bewirkt [28, 92]. Dieses Phänomen ist besonders in den Wintermonaten zu beobachten, in denen auch Personen ohne dermatologische Erkrankungen über eine trockene Haut klagen. Auch das Höhenklima ist charakterisiert durch eine niedrige Jahresdurchschnittstemperatur kombiniert mit einer geringen Luftfeuchtigkeit, so dass das ebenfalls zu einer Abnahme des Feuchtigkeitsgehaltes der Haut führt [85]. So ergab auch diese Studie einen signifikanten Abfall der Hautfeuchtigkeit für alle Studienteilnehmer während des Höhenaufenthaltes. Während in München vor und nach der Höhenexposition Werte von 40-50 arbitrary units gemessen wurden, sanken die Werte auf der Zugspitze auf 30-40

arbitrary units ab. Die Feuchtigkeitswerte der Patienten lagen konstant an allen vier Zeitpunkten niedriger als die der vergleichenden Kontrollgruppe, was auf die gestörte epidermale Barrierefunktion bei atopischen Erkrankungen zurückzuführen ist (Abb.8). Das bedeutet, dass die Ergebnisse der Pilotstudie bestätigt werden konnten und der signifikante Einfluss des Hochgebirgsklimas auf die Hautfeuchtigkeit mit Hilfe der Corneometrie objektiviert werden kann [41]. Eine Abnahme der Hautfeuchtigkeit im Höhenklima stellt jedoch für das Krankheitsbild des atopischen Ekzems einen negativen Einflussfaktor dar.

Dem sauren pH-Wert der Haut, der sich physiologischerweise in einem Bereich von 5,4-5,9 bewegt, werden protektive Eigenschaften gegenüber pathologischen Mikroorganismen, wie Bakterien und Pilzen, zugeschrieben. Während sich die pathologischen Mikroorganismen erschwert auf der Hautoberfläche ansiedeln können, sind die physiologische Hautflora und die epidermalen Enzyme an das saure Milieu angepasst [19, 108]. Die Verwendung von alkalischen Lösungen, wie z.B. Seife und Waschmittel, führen zu einem Anstieg des pH-Wertes und somit zu einer Alkalisierung des pH-Wertes. Bereits durch das einmalige Waschen der Hände mit einer normalen Seife, die einen pH-Wert von 7 aufweist, wird das Gleichgewicht des Säureschutzmantels der Haut für 5 Stunden aus dem Gleichgewicht gebracht [26, 49, 108]. Um die Ergebnisse dieser Studie nicht zu verfälschen, wurden die Probanden darauf aufmerksam gemacht, auf Seifenlösungen und Kosmetika zu verzichten. Wie mehrere Studien belegen, führen auch Entzündungen, Traumata oder Trockenheit der Haut zu einem Anstieg des pH-Wertes [27, 36]. So konnte zum Beispiel im Rahmen der MIRIAM Studie 2000 bei Kindern mit atopischen Ekzem ein signifikant höherer Haut-pH-Wert gemessen werden als in der vergleichenden Kontrollgruppe [27]. In der vorliegenden Studie kam es in beiden Probandengruppen zu einem signifikanten Anstieg des pH-Wertes während des Höhengaufenthaltes (Abb.9). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Pilotstudie und der AURA-Studie, die ebenfalls einen Anstieg des pH-Wertes im Alpenklima nachwies [27, 41]. Die Regressionsanalyse dieser Studie ergab bei Patienten mit Bronchialasthma zu Beginn des Höhengaufenthaltes einen signifikanten pH-Anstieg, der sich im Verlauf des Aufenthaltes in einen signifikanten pH-Abfall umkehrte. Dieser Zusammenhang sollte jedoch in weiteren Studien mit größeren Stichproben näher beleuchtet werden. Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich der Einfluss des Höhenklimas anhand der pH-Metrie objektivieren lässt. Als Ursache könnte ein vermindertes Schwitzverhalten in der Hö-

he verantwortlich sein, da der Schweiß einen sauren pH-Wert aufweist [41]. Für das Krankheitsbild des atopischen Ekzems hat die Zunahme des Haut-pH-Wertes im Höhenklima einen eher ungünstigen Effekt für die Hautflora.

Die Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes ist ein etabliertes dermatologisches Testverfahren, da man damit eine Störung der epidermalen Barrierefunktion nachweisen kann, bevor es zu einer sichtbaren Hautirritation kommt [36]. Das bedeutet, je höher der transepidermale Wasserverlust ist, desto durchgängiger ist die Hautbarriere. Das hat zu Folge, dass Allergene oder andere Fremdpartikel leichter in die Haut eindringen und Entzündungsreaktionen auslösen können [67]. Bei atopischen Erkrankungen, vor allem beim atopischen Ekzem, liegt eine epidermale Barriestörung vor, was zu einem vermehrten transepidermalen Wasserverlust führt. Dies wurde durch viele Studien wissenschaftlich belegt und die TEWL-Bestimmung wird heutzutage zum Verlaufsmonitoring bei ekzematösen Erkrankungen verwendet [9, 20, 87, 93-95, 108]. Auch bei der häufigen Verwendung von Lösungsmitteln, Tensiden und Detergenzien kann eine Zunahme des transepidermalen Wasserverlustes beobachtet werden, woraus man auf eine vermehrte Durchlässigkeit der Hautbarriere schließen kann [20, 55]. Die Haut ist für die Wärmeregulation des menschlichen Körpers verantwortlich, so dass bei steigenden Umgebungstemperaturen aktiv Wasser über die Haut abgesondert wird, um eine Abkühlung der Hautoberfläche zu garantieren. Weitere klimatische Faktoren, wie relative Luftfeuchtigkeit, Wind und Sonneneinstrahlung beeinflussen die Wärmeregulation. Bei steigender relativer Luftfeuchtigkeit kann zum Beispiel eine Abnahme des transepidermalen Wasserverlustes beobachtet werden [64, 88]. Bei dieser Studie wurde deswegen darauf geachtet, dass die atmosphärischen Bedingungen im Untersuchungsraum konstant waren, um durch klimatische Faktoren ausgelöste Störmechanismen zu minimieren. Die Ergebnisse des Gesamtkollektivs zeigen (Abb.10), dass zu Beginn des Aufenthaltes in der Forschungsstation Schneefernerhaus die niedrigsten TEWL-Werte gemessen wurden. Im weiteren Studienverlauf konnte ein stetiger Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes beobachtet werden. Jedoch lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Zeitpunkten vor. Mittels Regressionsanalyse wurde bei Patienten mit atopischem Ekzem ein signifikanter TEWL-Anstieg zwischen t3 und t4 nachgewiesen, während Patienten mit Bronchialasthma zwischen diesen Zeitpunkten eine TEWL-Abnahme erfuhren. Hier kann man jedoch nur von Tendenzen sprechen, da die Regressionsanalyse nur anhand einer kleinen Stichprobe durchgeführt worden

ist. Als Fazit kann man sagen, dass während des Aufenthaltes auf der Zugspitze eine Abnahme des transepidermalen Wasserverlustes beobachtet wurde. Jedoch konnte in dieser Studie keine signifikante Abnahme nachgewiesen werden, sowie das in anderen Studien bereits der Fall war. Der Grund dafür könnte in der kurzen Dauer des Höhengaufenthaltes liegen, da in anderen Studien die Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes während eines 3-6 wöchigen Aufenthaltes in den Rehabilitationskliniken in Davos stattfand [85].

Im Rahmen des Alkaliresistenztest wird die Belastbarkeit der Haut gegenüber unspezifischen irritativen Noxen untersucht [36]. Wie bereits zuvor beschrieben, führt eine wiederholte Einwirkung von alkalischen Lösungen zu einer Schädigung der epidermalen Barriere und zu einem damit verbundenen gesteigerten transepidermalen Wasserverlust. Demzufolge reagiert eine durch chronische Entzündungsvorgänge vorgeschädigte Haut auch verstärkt auf das Einwirken von NaOH [39, 46]. Aus diesem Grund wurde die Haut der Probanden, nachdem der TEWL-Wert in Ruhe bestimmt worden war, mit einer 0,5 M NaOH Lösung provoziert und nach einer 30 minütigen Wartezeit der transepidermale Wasserverlust erneut gemessen (Abb.15 und 16). Die Fragestellung war, ob sich eine Verbesserung des Hautzustandes während des Höhengaufenthaltes in einer Abnahme des transepidermalen Wasserverlustes nach der Provokationsphase widerspiegelt. Die Auswertung der Studiendaten lieferte keine eindeutig signifikante Ergebnisse, die diese These belegen würden. Der Grund dafür könnte einerseits darin liegen, dass ein längerer Aufenthalt im Hochgebirgsklima notwendig gewesen wäre, um signifikante Veränderungen erkennen zu können. Andererseits wäre es sinnvoll, die Untersuchungen erneut an einer größeren Stichprobe durchzuführen, die mehr Patienten mit atopischem Ekzem einschließt. In dieser Studie litten nur 7 Patienten an einem atopischen Ekzem. Bei den restlichen Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Bronchialasthma ist die epidermale Barrierefunktion in einem geringeren Ausmaß gestört als bei Patienten mit atopischen Ekzem [23, 91].

Die Hautbeschaffenheit unterliegt vielen Einflussfaktoren, wie zum Beispiel dem Alter, dem Nikotinkonsum und der Hormonwirkung. Auch Klimaeffekte sind beschrieben, so führt eine starke UV-Exposition über einen längeren Zeitraum hinweg zu einer vorzeitigen Hautalterung mit vermehrter Faltenbildung [10]. Geringe Luftfeuchtigkeit kombiniert mit niedrigen Temperaturen, wie es vor allem im Winter vorherrscht,

führt zu einer trockenen Haut verbunden mit einem Anstieg der Hautrauigkeit. Eine trockene Haut reagiert wiederum empfindlicher gegenüber Irritationen und neigt eher zur Ausbildung von ekzematösen Hauterkrankungen [68]. Demzufolge scheint es auch nicht verwunderlich, dass auch bei Patienten mit atopischem Ekzem eine deutliche Hauttrockenheit verbunden mit einer gesteigerten Hautrauheit vorliegt [27, 28, 105]. In dieser Studie wurde mit Hilfe der Profilometrie die Hautbeschaffenheit analysiert, die die Parameter Hautrauheit, Hautfaltigkeit, Hautschuppigkeit und Hautglätte beinhaltet. Zu Beginn des Höhengaufenthaltes kam es zu einem signifikanten Anstieg der Hautrauheit, der während des Aufenthaltes wieder signifikant abfiel (Abb.14). Der Anstieg der Hautrauheit kann durch die trockene Höhenluft erklärt werden, wogegen hinter dem signifikanten Abfall Anpassungsreaktionen des menschlichen Körpers an das Hochgebirgsklima vermutet werden kann. Zusätzlich wurde während der Höhenexposition ein signifikanter Anstieg sowohl der Hautschuppigkeit als auch der Hautglätte gemessen (Abb.11 und 12). Dagegen fiel die Hautfaltigkeit im Verlauf des Aufenthaltes signifikant ab (Abb.13). Die starke Abschuppung der oberflächlichen Hautschichten, die ebenfalls durch das trockene Klima ausgelöst sein kann, könnte die Abnahme der Faltigkeit und die Zunahme der Glätte bedingt haben. Die Regressionsanalyse ergab bei Patienten mit Bronchialasthma einen signifikanten Anstieg der Hautglätte zu Beginn des Höhengaufenthaltes, wogegen bei Patienten mit atopischem Ekzem eine signifikante Abnahme der Hautglätte beobachtet wurde. Zusätzlich konnte bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis ein signifikanter Abfall der Hautglätte zum Zeitpunkt t4 im Flachland nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Probandenzahl, die uns für die Regressionsanalyse zu Verfügung stand, wäre es sinnvoll diese Ergebnisse mit weiteren Datenerhebungen zu untermauern.

4.2. Hautreaktion und SCORAD- Index

Der Pricktest wurde ursprünglich von Lewis und Grant entwickelt und wird seit 1972 in einer von Pepys modifizierten Form in der Allergiediagnostik verwendet [56]. Als Standardverfahren dient er heute, um Typ-1 Allergien aufzudecken, indem er Sensibilisierungen gegenüber spezifischen Allergenen identifiziert. Die IgE-vermittelte Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhaut gegenüber Umweltstoffen stellt ein wichtiges Diagnosekriterium für atopische Erkrankungen dar [20]. Demzufolge weisen auch die Patienten dieser Studie positive Ergebnisse im Pricktest auf. In zahlrei-

chen Studien wird eine Verbesserung der allergischen Symptomatik während eines Aufenthaltes im Hochgebirgsklimas beschrieben, die auf die Allergenarmut in der Höhe zurückgeführt wird [1, 30]. Eine der Fragstellungen der vorliegenden Studie war, ob sich diese Verbesserung auch in einer verminderten Sensibilisierung im Rahmen des Pricktests widerspiegelt. Die Auswertung der Studiendaten ergab allerdings keine eindeutigen Veränderungen zwischen Flachlandklima und Höhenklima. Bei einer Verdünnung von 1:100 wurde sogar anders als vermutet ein signifikanter Anstieg des Quaddel-Durchmessers während des Höhenaufenthaltes erfasst (Tab.3). Auf der anderen Seite konnte bei alle Verdünnungslösungen eine Verkleinerung des Erythem-Durchmessers im Verlauf der Höhenexposition beobachtet werden. Bei einer Verdünnung von 1:10 wurde die Verkleinerung des Erythems zwischen den Zeitpunkten t1 und t2 sogar als signifikant nachgewiesen (Tab.4). Die Datenerhebung in der Pilotstudie wies auf eine Abnahme sowohl der Quaddelgröße als auch der Erythemfläche während des Höhenaufenthaltes hin, wobei diese Unterschiede nicht signifikant waren [41]. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde bei einer Verdünnung von 1:10 ein signifikanter Abfall des Quaddel-Durchmessers zwischen t1 und t2 im Patientengut mit allergischer Rhinokonjunktivitis nachgewiesen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Daten von Borelli und Chlebarov. Sie konnten ebenfalls keine verminderte Sensibilisierung im Pricktest nach einem 4-10-wöchigen Hochgebirgsaufenthalt nachweisen, obwohl sie während des gleichen Aufenthaltes eine deutliche Abnahme der Histamin-Reagibilität in der Haut feststellten [17, 100].

Im Rahmen der Thermoregulation übernimmt die Hautdurchblutung eine wichtige Aufgabe, da durch Vasokonstriktion und Vasodilatation die Wärmeabgabe über die Haut gesteuert wird. Demzufolge variiert der intradermale Blutfluss unter physiologischen Bedingungen zwischen 0,3 l/min und 3 l/min [3]. Viele verschiedene Faktoren, wie Medikamente, Hormone, körperliche und geistige Aktivität, können die Hautdurchblutung beeinflussen. Zum Beispiel wird die Durchblutung durch vasoaktive Substanzen wie Nikotin und Coffein gesenkt, wogegen Alkohol die Flussrate erhöht [8, 90, 101]. Auch durch lokale Irritationen und Entzündungsreaktion an der Haut wird die Hautdurchblutung weiter gesteigert. In dem Fall stellt die Laser-Doppler-Flowmetrie ein wichtiges Verfahren dar, um die gesteigerte Durchblutung in Rahmen von Entzündungsvorgängen quantifizieren zu können, bevor optische Veränderungen an der Hautoberfläche zu sehen sind [36]. Da auch bei atopischen Erkrankungen allergische Entzündungsvorgänge in der Haut auftreten, wurde die Laser-Doppler-

Flowmetrie in dieser Studie zur Bestimmung der Entzündungsaktivität verwendet. Die Datenerhebung (Abb.17 und 18) ergab einen nicht signifikanten Anstieg der Hautdurchblutung während des Aufenthaltes auf der Zugspitze, wogegen die vorangegangene Pilotstudie eine signifikante Abnahme der Hautdurchblutung in der Patientengruppe während des Höhengaufenthaltes erfasste [41]. Da auch andere Studien eine vermehrte Hautdurchblutung kombiniert mit einer verbesserten allergische Symptomatik nach Hochgebirgsklimatherapie beschreiben, scheint die vermehrte Hautdurchblutung nicht durch eine gesteigerte Entzündungsaktivität hervorgerufen zu werden [85, 89]. Mittels Regressionsanalyse wurden bei Patienten mit atopischem Ekzem zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 ein signifikanter Anstieg und zwischen t3 und t4 ein signifikanter Abfall der Hautdurchblutung nachgewiesen. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das atopische Ekzem eine chronisch entzündliche Hauterkrankung darstellt, die mit einer vermehrte Hautdurchblutung einhergeht [20]. Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Hochgebirgsklima eine Anpassung der Hautdurchblutung bewirkt, die mit Hilfe der Laser-Doppler-Flowmetrie objektiviert werden kann. Jedoch sollte der Zusammenhang zwischen Hautdurchblutung, Entzündungsaktivität und Verbesserung der Hautbefunde bei atopischem Ekzem noch ausgiebig erforscht werden.

Der SCORAD-Index (Score of Atopic Dermatitis) ist eine Methode zur Erfassung von Ausdehnung und Schweregrad des atopischen Ekzems und wird heutzutage im Rahmen von Vergleichs- und Verlaufsuntersuchungen zur objektiven Bewertung der Hautbefunde eingesetzt [61]. In einigen Studien, die sich mit der Klimatherapie im Hochgebirge beschäftigen, konnte der Erfolg der Behandlung von Patienten mit atopischen Ekzem durch einem Rückgang des SCORAD-Index veranschaulicht werden [29, 85]. In dieser Studie konnte jedoch kein Rückgang des SCORAD-Indexes während des Höhengaufenthaltes beobachtet werden (Abb.27). Ein Grund könnte in der kurzen Aufenthaltsdauer von 5 Tagen liegen. Zusätzlich lagen dieser Studie lediglich 7 Probanden mit atopischen Ekzem vor, was für die statistische Auswertung eine sehr geringe Anzahl darstellt. Die restlichen Patienten mit Bronchialasthma und allergischer Rhinokonjunktivitis litten während des Studienprojekts an keiner ekzematösen Symptomatik. Ein anderer Punkt, den man beachten sollte, ist, dass die Probanden in den erwähnten Studien eine dermatologische Therapie in speziellen Rehabilitationskliniken im Hochgebirge erhalten haben, wohingegen unsere Probanden die medikamentöse Therapie während des Studienzeitraumes absetzten.

4.3. Atemwegsmessungen

Die allergische Symptomatik im Bereich der oberen Atemwege beinhaltet Niesen, nasale Schleimhautschwellung und Juckreiz. Die Schleimhautschwellung bewirkt eine Verschlechterung der Luftdurchgängigkeit der Nase (Flow) und erhöht folglich den nasalen Widerstand (Resistance) [48]. Diese beiden Parameter wurden in dieser Studie mit Hilfe der Rhinomanometrie bestimmt. In der Fragestellung, ob die Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut im Hochgebirgsklima nachlässt, wurde nach einer nasalen Provokation mit einer 0,9 % NaCl-Lösung erneut Flow und Resistance gemessen. Aufgrund der im Hochgebirge herrschenden Allergenarmut wurde ursprünglich eine Abnahme der nasalen Schwellung erwartet. Im Rahmen der Datenanalyse konnten jedoch keine eindeutigen Veränderungen der nasalen Symptomatik nachgewiesen werden (Abb.28 und 29), was die Ergebnisse der Pilotstudie bestätigt [41]. Zusätzlich ergab die Regressionsanalyse eine signifikante Resistance-Zunahme bei Patienten mit Bronchialasthma während des Höhengaufenthaltes. Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Einfluss des Hochgebirgsklima auf Allergien anhand der Rhinomanometrie nicht objektiviert werden konnte. Die Ursache kann in der Kürze des Höhengaufenthaltes liegen. Jedoch sollte der Zusammenhang zwischen Hochgebirgsklima und nasalen Allergiesymptomatik auch unter Beachtung der Regressionsergebnisse weiter untersucht werden.

1991 wies Gustafsson et al. erstmalig das gasförmige Stickstoffmonoxid (NO) in der Ausatemluft von Kaninchen und Menschen nach und heutzutage gehört die Messung von exhalieren NO bereits zur pneumologischen Routinediagnostik. Im Rahmen von eosinophilen Entzündungen, die besonders bei Allergien und atopischen Erkrankungen vorliegen, kommt es im Bronchialepithel zu einer vermehrten NO-Produktion. Aufgrund des gasförmigen Aggregatzustandes diffundiert das NO durch das Epithel und kann in der Ausatemluft bestimmt werden. In Studien wurde ein signifikanter Anstieg der exhalieren NO-Konzentration bei Asthmaexzerbationen und Allergenkontakten bestätigt [5, 41]. Da der NO-Anstieg bereits vor Beginn einer allergischen Symptomatik beobachtet werden kann, können prädiktive Aussagen zu einer bevorstehenden Entzündungssymptomatik oder dem Auftreten eines Asthmaanfalls getroffen werden. Zusätzlich belegen Studienergebnisse eine positive Korrelation zwischen der Sputumeosinophilie und dem NO-Gehalt [5]. Störfaktoren, die den Einsatz der

NO-Messung als diagnostischer Marker beeinflussen, sind einerseits Atemwegsinfekte, die eine Erhöhung des NO-Wertes bewirken, andererseits Nikotinkonsum und antiinflammatorische Therapien, die zu einer Abnahme der NO-Freisetzung führen. Diese Faktoren wurden in der vorliegenden Studie durch das Absetzen der medikamentösen Therapie und durch Nikotinkarenz auf ein Minimum reduziert. Die Auswertung der Studiendaten (Abb.30) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Messwerten im Flachland und auf der Zugspitze. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu anderen Studien, die einen signifikanten Rückgang der NO-Messungen im Hochgebirgsklima belegen [29, 70]. Die Ursache dafür kann erneut auf die Kürze des Höhengaufenthaltes zurückzuführen sein, da die anderen Studien eine Abnahme des NO-Wertes erst ab einem Aufenthalt von 3 Wochen beschreiben.

Die maximale Atemstromstärke bei forcierter Expiration, der sogenannte Peak-Flow, liegt bei gesunden Probanden in der Regel zwischen 400-700 l/min. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen, wie sie bei Allergie- und Asthma-Patienten vorliegen, kommt es zu einer Verengung der Atemwege und einen damit verbundenen langsameren expiratorischen Fluss. Auch diese Studie startete mit niedrigeren Atemstromstärken in der Patientengruppe. Während des Höhengaufenthaltes kam es im Gesamtkollektiv zu einer signifikanten Abnahme des Peak-Flows zwischen den Zeitpunkten t1 und t3 (Abb.31). Das interessanteste Ergebnis zeigt sich am vierten Zeitpunkt im Flachland, an dem die Peak-Flow-Werte der Patientengruppe höher lagen als die der Kontrollgruppe. Die Gründe für diese Ergebnisse sind relativ unklar, da aufgrund der Allergenarmut und der geringeren Luftschadstoffbelastung im Hochgebirge eine Steigerung des Peak-Flows erwarten worden wäre, wie das andere Studien bereits belegen [70]. Da der Höhengaufenthalt mit 5 Tagen relativ kurz war, könnte die Auseinandersetzung mit dem Reizklima erst negative Anpassungsreaktionen des menschlichen Körpers ausgelöst haben. Nach der Rückkehr ins Flachland bewirkten vermutlich die gemäßigten Wetterverhältnisse den kurzfristigen Anstieg des Peak-Flows in der Patientengruppe. Aus diesem Erklärungsansatz könnte man schließen, dass ein längerer Höhengaufenthalt notwendig ist, um die positive Effekte des Höhenklimas einzufangen. Der Abfall des Peak Flows in der Kontrollgruppe könnte auf das Einwirken von Störfaktoren, wie akute Atemwegsinfekte, zurückzuführen sein, jedoch sind die Ursachen unklar [41, 52, 77].

Mehrere Studien weisen bereits auf eine Verbesserung der Lungenfunktion im Höhenklima hin und verweisen auf den Erfolg der Klimatherapie bei der Behandlung von Asthma-Patienten [22, 70, 85, 104]. An auslösenden Faktoren werden die Allergenarmut, die geringere Luftschadstoffbelastung, der geringe Sauerstoffpartialdruck und das generell herrschende Reizklima vermutet. Die Fragestellung dieser Studie war, wie sich die positiven Effekte anhand der einzelnen Lungenparameter widerspiegeln, wobei zu beachten ist, dass die Studienteilnehmer im Gegensatz zu anderen Asthmastudien die medikamentöse Therapie bereits vor dem Höhengaufenthalt komplett absetzten. Im Rahmen der Datenauswertung wurde bei allen Parametern des maximalen expiratorischen Flusses ein Anstieg im Hochgebirge verzeichnet, was mit der geringen Luftdichte in der Höhe zusammenhängen kann (Abb.32-39) [54]. Während der Anstieg bei MEF 20 nicht signifikant war, wurde der Anstieg bei MEF 50, MEF 25/75 und PEF als deutlich signifikant beschrieben, was mit einer Verbesserung der allergischen Symptomatik korreliert. Ein weiterer wichtiger Parameter zur Diagnose von asthmatischen Beschwerden stellt die relative Sekundenkapazität (FEV1/VC) dar, die bei bronchialer Obstruktion reduziert ist [48]. Auch in diesem Fall wurde eine signifikante Steigerung während des Höhengaufenthaltes beobachtet. Dagegen fielen die Werte der forcierten Vitalkapazität (FVC) und des forcierten expiratorische Einsekundenvolumens (FEV1) während der Höhenexposition signifikant ab (Abb.33 und 34). Der signifikante Abfall der forcierten Vitalkapazität wird in der Literatur bestätigt, wogegen die Studienergebnisse zum forcierten Einsekundenvolumen sehr unterschiedlich sind. Zum Beispiel kam es in der AURA-Studie zu einem signifikanten Anstieg des FEV1 während eines 4-wöchigen Aufenthaltes im Alpenraum, während andere Studien im Hochgebirge keine nennenswerten Veränderungen des FEV1 beschreiben [21, 29, 41, 45, 65, 66, 70, 86, 98]. Die Vitalkapazität stieg in der vorliegenden Studie am vierten Zeitpunkt im Flachland signifikant an (Abb.32). Resümierend lässt sich sagen, dass das Hochgebirgsklima signifikante Veränderungen der einzelnen Lungenparameter ausgelöst hat. Jedoch sollte der Zusammenhang zwischen den einzelnen Lungenparametern, zum Beispiel zwischen relativer Einsekundenkapazität und FEV1, weiter untersucht werden, um die Mechanismen, die zu der Verbesserung der Lungenfunktion führen, besser zu verstehen.

4.4. Konjunktivaler Provokationstest und Provokationstest mit Methacholinchlorid

Eine weitere Fragestellung der Studie war, ob sich der Sensibilisierungsgrad gegenüber Allergenen im Hochgebirgsklima verringert oder die gebesserte Allergiesymptomatik ausschließlich auf die Allergenkarenz im Hochgebirge zurückzuführen ist? Daher wurden drei Tests, der Pricktest, der konjunktivale und bronchiale Provokationstest ausgewählt, um die Stärke der allergischen Reaktion nach Allergenkontakt im Studienverlauf zu messen. Da die Pricktest-Ergebnisse bereits in einem vorangegangenen Kapitel (4.2.) besprochen wurden, wenden wir uns jetzt dem konjunktivalen Provokationstest zu. In diesem Test wurde die Reaktivität der Bindehaut des Auges nach der Provokation mit einer spezifischen Allergenlösung untersucht. Im Rahmen der Datenanalyse wurde zu Beginn des Höhengaufenthaltes eine Abnahme der Reaktivität beobachtet, die jedoch keinen signifikanten Charakter aufwies (Abb.40 und 41). Im weiteren Verlauf kam es wieder zu einem nicht-signifikanten Anstieg der Reaktivität. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurde bei Patienten mit Bronchialasthma zu Beginn des Aufenthaltes im Höhenklima ein signifikanter Anstieg beobachtet, während am Ende des Aufenthaltes eine signifikante Abnahme der Reaktivität vorlag. Diese Ergebnisse zeigen Tendenzen auf, dass das Hochgebirgsklima eine kurzzeitig reduzierte Reaktivität bewirkte. Da vergleichende Studien in der Literatur jedoch fehlen, wäre es sinnvoll die vorliegenden Ergebnisse anhand einer größeren Stichprobe zu konkretisieren.

Der bronchiale Provokationstest wird zum Nachweis der bronchialen Hyperreaktivität eingesetzt. Als provozierende Faktoren werden entweder Allergenextrakte oder unspezifische Faktoren, wie Parasympathomimetika und physikalische Reize (Kälte, körperliche Belastung, Hyperventilation) verwendet [34]. Wegen des Risikos, schwere allergische Sofortreaktionen auszulösen, wurde in der vorliegenden Studie die Provokation mit Methacholinchlorid, einem Parasympathomimetikum, durchgeführt. Diese Substanz wirkt bronchospastisch und sie kann dosisabhängig auch bei gesunden Kontrollpersonen zu einer Verengung der Atemwege führen [41, 52, 77]. In dieser Studie mussten ab einer Konzentration von 0,2 % die ersten Probanden aus der Kontrollgruppe wegen bronchialer Obstruktion die Testreihe abbrechen, während der erste Proband aus der Patientengruppe die Testreihe bereits bei einer Konzentration von 0,025 % abbrach. Während des Höhengaufenthaltes wurde in der Patientengrup-

pe ein signifikanter Anstieg der Resistance beobachtet. Jedoch konnten im Höhenklima mehr Patienten an der Dosiserhöhung bis zur Konzentration von 0,2 % teilnehmen als im Flachland. Bei der höchsten Konzentration von 0,8 % änderte sich der Trend, so dass die Anzahl der teilnehmenden Patienten nun im Flachland zum Zeitpunkt t1 höher lag als im Hochgebirge (Tab.5 und 6). Diese Ergebnisse decken sich mit Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls einen Rückgang der bronchialen Hyperreaktivität nach der Provokation mit Methacholinchlorid im Höhenklima belegen [12, 22, 57, 60, 70, 97]. Jedoch gibt es Aussagen in der Literatur, die die Provokation mit Adenosin und körperlicher Belastung für ein sensitiveres Testverfahren halten als mit Methacholinchlorid. Gestützt wird diese These mit einer Studie, bei der während eines 1-monatigen Aufenthaltes in Davos eine bessere Reaktion auf die Provokation mit Adenosin und körperlicher Belastung beobachtet werden konnte, wohingegen die Reaktion auf Methacholinchlorid unverändert blieb [6, 70]. Als Ursachen für die übereinstimmend festgestellte Abnahme der bronchialen Hyperreaktivität im Hochgebirgsklimas werden einerseits die Allergenkenz, andererseits die verbesserte Ventilation und pulmonale Durchblutung aufgrund des niedrigen Sauerstoffpartialdruck und der geringeren Luftdichte angeführt [29, 70, 104]. Im Rahmen der Regressionsanalyse wurden signifikante Einflüsse der einzelnen Erkrankung auf die Resistance-Entwicklung nachgewiesen. Während das Vorliegen von Bronchialasthma und allergischer Rhinokonjunktivitis mit der Abnahme der Resistance korrelierte, korrelierte das atopische Ekzem mit dem Anstieg der Resistance. Aufgrund der kleinen Stichprobe und der fehlenden Vergleichsliteratur sollten die Ergebnisse der Regression mit weiteren Datenerhebungen belegt werden.

4.5. Subjektives Empfinden

Als Leitsymptom von Allergien stellt der Juckreiz einen empfindlichen Parameter dar, da der Juckreiz frühzeitig nach Allergenkontakt einsetzt und ein typisches Merkmal des atopischen Ekzems ist. Demzufolge spielt er auch eine wichtige Rolle in der Symptomatik von atopischen Erkrankungen. Die Juckreizintensität spiegelt ein subjektives Empfinden wider, das interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägt ist [34, 61, 99]. Mit Hilfe von standardisierten Testmethoden wird dennoch versucht die Juckreizintensität objektiv zu erfassen. In dieser Studie wurde die Juckreizintensität einerseits mit dem Eppendorfer Juckreizfragebogen festgehalten, andererseits mit einer

visuellen Analog-Skala, auf der die Probanden den Juckreiz nach einer Provokation mit Histamin und Gräserpollenextrakt bewerteten. Die Datenanalyse des Eppendorfer Juckreizfragebogens ergab keine signifikante Verbesserung des Juckreizempfindens während des Höhengaufenthaltes (Tab.10), was sich mit den Ergebnissen der AURA-Studie deckt [29]. Der Eppendorfer Juckreizfragebogen geht hauptsächlich auf die verschiedenen Qualitäten des Symptoms Juckreiz ein und weniger auf die Quantität. Aus diesem Grund könnte das Hochgebirgsklima eine Reduzierung des Juckreizes bewirken ohne, dass sich die Qualitäten des Juckreizes verändern. Dieser Ansatz würde auch die Ergebnisse des zweiten verwendeten Verfahrens mit Hilfe der visuellen Analog Skala erklären. Denn nach dem Setzen einer Histaminquaddel konnte ein stark signifikanter Abfall der Juckreizintensität während der Höhenexposition beobachtet werden (Abb.19-22). Zum Zeitpunkt t1 im Flachland lag die Juckreizintensität in der Patientengruppe noch weit oberhalb der festgesetzten Kratzschwelle von 33 %, wogegen sie sich bei längerem Höhengaufenthalt konstant unterhalb dieser Kratzschwelle befand. Nicht nur in der Patientengruppe, sondern auch in der Kontrollgruppe sank die niedrigere Juckreizintensität während des Höhengaufenthaltes weiter ab. Durch den fehlenden Anstieg der Juckreizintensität zum Zeitpunkt t4 im Flachland ist von einem nachhaltigen Effekt des Hochgebirgsklimas auf diesen Parameter auszugehen. Auch bei der Provokation mit einem Gräserpollenextrakt, die ausschließlich in der Patientengruppe durchgeführt wurde, kam es zu einer signifikanten Reduzierung der Juckreizintensität im Verlauf der Höhenexposition (Abb.23-26). Der nachhaltige Effekt des Hochgebirgsklimas zeigt sich zum Zeitpunkt t4 im Flachland, an dem die geringste Juckreizintensität unterhalb der festgelegten Kratzschwelle von 33 % gemessen wurde. Der Rückgang des Juckreizes wird auch von anderen Studien belegt, wobei mehrere Gründe für den Rückgang diskutiert werden [85, 99]. Eine Ursache wird in der Allergenkarrenz im Hochgebirge vermutet. Ein anderer Ansatz weist auf den Einfluss einzelner Klimaparameter auf die Ausprägung des Juckreizes hin. Demzufolge führen eine gemäßigte Lufttemperatur, von ca.18 Grad Celsius, eine mittlere Luftbewegung und niedrige relative Luftfeuchtigkeit (< 73%) zu einer Reduzierung der Juckreizintensität. Außerdem wird eine inverse Korrelation zwischen Juckreiz und Luftdampfdruck beschrieben. Mittels Regressionsanalyse wurde bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Bronchialasthma eine signifikante Abnahme des Juckreizes zu Beginn des Höhengaufenthaltes nachgewiesen, während zum Zeitpunkt t4 im Flachland eine signifikante Zunahme des Juckreizes bei Patienten mit allergi-

scher Rhinokonjunktivitis beobachtet wurde. Diese Ergebnisse sollten mit weiteren Daten untermauert werden, um eine klarere Aussage treffen zu können.

Ein wichtiger Parameter für die Erfassung des subjektiven Befindens stellt die Lebensqualität dar, die soziale, psychische, körperliche und persönliche Aspekte sowie die Auswirkung auf Alltag, Beruf und Freizeitverhalten widerspiegelt. Sowohl der Fragebogen DIELH und der SF-36-Health-Survey-Test als auch der Fragebogen „Klinische Symptome und Lebensqualität“ beschäftigen sich mit Parametern der Lebensqualität, so dass die Fragebögen in dieser Studie zum Einsatz kamen. Deren Auswertung lieferte keine signifikanten Veränderungen der Lebensqualität während des Studienverlaufes (Abb.42), wogegen in der AURA-Studie, die mehrwöchige Aufenthalte in Reha-Kliniken erfasste, eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität anhand des Fragebogens DIELH festgestellt wurde [29]. Ein Grund kann in der kurzen Aufenthaltsdauer auf der Zugspitze vermutet werden. Der Fragebogen „Klinische Symptome und Lebensqualität“ evaluiert zusätzlich die aktuelle nasale und nicht-nasale Symptomatik an dem jeweiligen Untersuchungstag. Hier konnte eine Verbesserung der nasalen Symptome (Niesen, nasale Schwellung, juckende Nase) und der nicht-nasalen Symptome wie Kopfschmerzen, chronisch trockener Husten und Gieren der Lunge während der Höhenexposition beobachtet werden. Jedoch lag lediglich für das Niesen eine signifikante Verbesserung der Symptomatik vor (Tab.7-9). Als Ursache für diese Verbesserung kann die schadstoff- und allergenarme Höhenluft genannt werden. Dieser Erklärungsansatz wird durch die Ergebnisse des Rhinitis Quality of Life Questionnaire untermauert, der eine signifikant verbesserte Allergiesymptomatik bei den Patienten mit Heuschnupfen nachweisen konnte (Abb.43). Die Regressionsanalyse wies auf mehrere signifikante Einflüsse hin. Im Großen und Ganzen korreliert das Vorliegen von Bronchialasthma positiv mit der Besserung der Lebensqualität, der nasalen und nicht-nasalen Symptomatik sowie mit der Verminderung der Allergiesymptomatik, wogegen beim atopischen Ekzem eine negative Korrelation bestand. Auch diese Ergebnisse lassen sich mit der Allergenkenz im Hochgebirge erklären. Da der Allergenkontakt bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis und Bronchialasthma ein IgE-vermittelte Sofortreaktion des Immunsystems auslöst und somit zu einem schnellen Eintreten der allergischen Symptomatik führt, lässt sich dadurch auch das schnelle Abklingen der Allergiesymptomatik bei Allergenkenz ableiten. Auch beim atopischen Ekzem spielen allergische Komponenten eine wichtige Rolle, jedoch tritt eine Reduzierung der Symptomatik erst nach einer mehre-

re Wochen andauernden konsequenten Allergiekarenz ein, wie das andere Studien belegen [16-18, 48, 85, 86, 102].

4.6. Blutparameter und Nasalsekret

Seit Jahren kommt das Höhentraining im Leistungssport, besonders in den Ausdauersportarten zum Einsatz. Die Anpassungsreaktionen des menschlichen Körpers auf die in der Höhe herrschende Hypoxie beinhaltet eine vermehrte Freisetzung von Erythropoetin, die eine Steigerung der Erythrozytenzahl und der Hämoglobin-Konzentration auslöst. Durch diese Erhöhung der Sauerstofftransportkapazität wird der O_2 -Mangel in der Höhe ausgeglichen [40, 42]. Der erhöhte Hämoglobin-Gehalt bewirkt die Leistungssteigerung der Sportler im Flachland nach dem Höhentraining. Bei längeren Aufenthalten im Flachland passen sich die erhöhten Werte wieder dem dort herrschenden Sauerstoffpartialdruck an. Demzufolge konnte auch in der vorliegenden Studie zu Beginn des Aufenthaltes ein signifikanter Anstieg der Erythrozytenzahl, des Hämoglobin-Gehalts und des Hämatokrits beobachtet werden (Tab.11 und 12). Verschiedene Autoren weisen drauf hin, dass ein Aufenthalt von 84-120 min im hypoxischen Klima ausreicht, um die Erythropoetin Produktion anzuregen [81]. Während der 5 Tage auf der Zugspitze kam es dann zu einem signifikanten Abfall der drei Parameter, was mit längerfristigen Anpassungsvorgängen des menschlichen Körpers erklärt werden kann. Zum vierten Zeitpunkt in München stiegen die Werte an, wobei lediglich der Anstieg der Hämoglobin-Konzentration signifikant war. Die Erythrozytenindizes, die sich aus den drei Parameter Erythrozytenzahl, Hämoglobin und Hämatokrit berechnen lassen, wiesen auf ein größeres Volumen der einzelnen Erythrozyten und auf eine Abnahme des Hämoglobin-Gehalts pro Erythrozyt hin, da zum vierten Zeitpunkt ein signifikanter Anstieg von MCV sowie ein signifikanter Abfall von MCH und MCHC erfasst wurde. Als Ursache kann die vermehrte Bildung von Retikulozyten, den jugendlichen Erythrozyten, genannt werden. Die Regressionsanalyse ergab bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis einen signifikanten Abfall sowohl der Erythrozytenzahl als auch des Hämatokrits zwischen den Zeitpunkten t2 und t3. Patienten mit atopischem Ekzem erfuhren zum Zeitpunkt t4 einen signifikanten Anstieg des MCV-Wertes. Jedoch sind weitere Datenerhebungen notwendig,

um die vorliegenden Regressionsergebnisse in den wissenschaftlichen Zusammenhang einordnen zu können.

Wie reagierte das Immunsystem auf das Höhenklima? Die Auswertung des weißen Blutbildes ergab einen signifikanten Anstieg der Lymphozyten zum Zeitpunkt t3 auf der Zugspitze (Tab.11 und 12). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Daten von Hans Hartmann, der ebenfalls beim Übergang von Flachland zum Hochgebirge eine kurzfristige Lymphozytose nachwies [38]. Die Zahl der Neutrophilen und Monozyten verändert sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant. Sowohl die eosinophilen als auch die basophilen Granulozyten spielen eine wichtige Rolle bei allergischen Reaktionen. Nach dem Allergenkontakt mit spezifischen IgE-Antikörpern, die auf der Oberfläche von Mastzellen und Basophilen lokalisiert sind, kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Histamin aus den Granula der Mastzellen und der Basophilen. Durch diese Mediatoren werden die Eosinophilen chemotaktisch angezogen, die dann die allergische Entzündungssymptomatik an der Haut und den Schleimhäuten auslösen [34, 41, 42]. Demzufolge gibt die Anzahl der Basophilen und Eosinophilen Auskunft über das Ausmaß der allergischen Entzündung. Während der 5 Tage auf der Zugspitze wurde ein signifikanter Abfall der absoluten und relativen Basophilenzahl gemessen, die am Ende des Aufenthaltes wieder signifikant anstiegen. Zusätzlich kam es zu einem signifikanten Anstieg der absoluten und relativen Eosinophilenzahl während des Höhengaufenthaltes. Zum vierten Zeitpunkt im Flachland wurde ein signifikanter Abfall der absoluten Zahl sowohl der Eosinophilen als auch der Basophilen beobachtet. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch mit anderen Studiendaten [29, 70, 85, 86, 98]. So konnten die AURA-Studie, Simon et al und Van Velzen et al einen signifikanten Rückgang der Eosinophilenzahl im Hochgebirge verzeichnen, wobei jedoch zu erwähnen ist, dass der Rückgang in diesen Studien nach einem 3-wöchigen oder längerem Höhengaufenthalt erfasst wurde. Da das Höhenklima ein Reizklima darstellt, stellen die Veränderungen in der vorliegenden Studie womöglich die kurzfristigen Anpassungsvorgänge des Immunsystems an das Höhenklima dar, während bei längerem Aufenthalt eine nachhaltige Reduktion der Eosinophilen aufgrund fehlender Stimuli in Form von Allergenen einsetzt. Mittels Regressionsanalyse wurden in dieser Studie signifikante Tendenzen nachgewiesen. Demzufolge korrelierte das Vorliegen einer allergischen Rhinokonjunktivitis signifikant mit dem Anstieg der Lymphozytenzahl. Zusätzlich konnte bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis eine signifikante Abnahme der Thrombozytenzahl zu

Beginn des Höhengaufenthaltes beobachtet werden, sowie eine signifikante Zunahme der Thrombozytenzahl im weiteren Verlauf des 5-tägigen Aufenthaltes. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um diese Zusammenhänge besser verstehen zu können.

Wenn Epithelzellen an der Haut und an den Schleimhäuten durch Noxen oder Allergene geschädigt werden, setzen diese Zellen vermehrt Interleukin 33 und Interleukin 16 frei. Diese Zytokine führen zur T-Zell Aktivierung, zur Mastzellendegranulation und zur chemotaktischen Anlockung von eosinophilen Granulozyten. Durch die Stimulation der TH2- Lymphozyten kommt es zusätzlich zu einer verstärkten Bildung von spezifischen IgE-Antikörper gegen die einzelnen Allergene und zum Anstieg des Gesamt IgE-Wertes im Serum [4, 25, 78]. Studienergebnisse zeigen, dass durch den Einsatz von Antikörpern gegen Interleukin 33 die allergische Reaktion an Haut und Schleimhäuten abgeschwächt werden konnte [44, 47]. So führt diese Therapie im Einzelnen zur einer Abnahme des Gesamt IgEs, der spezifischen IgEs und zur einer Verringerung der Mastzellendegranulation. In der vorliegenden Studie diente die Bestimmung von Interleukin 33 und 16 der Messung des Entzündungsgrades. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Abnahme des Interleukin 33 im Serum während des Höhengaufenthaltes (Tab.11 und 12), was mit der Besserung der klinischen Symptome korreliert. Für Interleukin 16 waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Flachland und Zugspitze nachweisbar. Im Rahmen der Regressionsanalyse konnte bei Patienten mit Bronchialasthma ein signifikanter Abfall der Interleukin 33-Werte zum Zeitpunkt t4 festgestellt werden.

Das eosinophile kationische Protein (α -ECP) wird aus den Granula aktivierter eosinophiler Granulozyten freigesetzt und führt durch Lochbildungen an der Zellmembran zur Zerstörung von Epithelzellen und Nervenzellen [34]. Es kann im Serum und in anderen Körperflüssigkeiten im Rahmen von allergischen Reaktionen vom Sofort-Typ nachgewiesen werden und stellt einen wichtigen Parameter dar, um den Aktivierungszustand von eosinophilen Granulozyten zu erfassen [41]. In vorliegender Studie wurde α -ECP sowohl im Serum als auch im Nasalsekret bestimmt. Während im Nasalsekret keine signifikanten Veränderungen des α -ECP-Wertes im Hochgebirge vorlagen (Abb.45), wurde im Blut zu Beginn des Höhengaufenthaltes ein stark signifikanter Abfall der α -ECP-Konzentration beobachtet (Tab.11 und 12). Im weiteren Studienverlauf kam es dann zu einem stetig signifikanten Anstieg der α -ECP-

Konzentration, wobei der Ausgangswert von Zeitpunkt t1 nicht überschritten wurde. Vergleichende Studien bestätigen den Rückgang des eosinophilen kationischen Proteins im Hochgebirgsklima [29, 70, 85]. Als Fazit lässt sich sagen, dass die Besserung allergischer Symptome im Höhenklima anhand der Abnahme der Entzündungsmediatoren im Blut objektiviert werden kann und so der Erfolg der Höhentherapie bei bestimmten Allergiesymptomen weiter untermauert wird.

4.7. Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Studie ließ sich ein Einfluss des Hochgebirgsklimas auf atopische Erkrankungen anhand von wissenschaftlich belegten Parametern objektivieren. So konnte während des Höhenaufenthaltes einerseits ein signifikanter Abfall der Hautfeuchtigkeit und ein signifikanter Anstieg des pH-Wertes nachgewiesen werden, andererseits kam es zu einem signifikanten Anstieg der Hautrauheit, Hautschuppigkeit und der Hautglätte. Diese Beobachtungen deuten auf eine Verschlechterung der Hautphysiologie im Höhenklima hin, so dass man anhand dieser Parameter von einem eher negativen Einfluss des Höhenklimas auf das atopische Ekzem ausgehen muss. Die Hautdurchblutung stieg ebenfalls im Höhenklima signifikant an, was aber nicht mit einer gesteigerten Entzündungsaktivität zusammenhängen kann, da gleichzeitig die Entzündungsmediatoren im Blut (α-ECP, Interleukin 33) signifikant abnahmen. Das gesteigerte subjektive Wohlempfinden spiegelte sich in der Besserung der klinischen Symptome insbesondere in der deutlichen Abnahme des Juckreizes wider. Anhand der Juckreizintensität ließ sich auch ein nachhaltiger Effekt der Klimatherapie im Hochgebirge nachweisen, da im Flachland nach dem Höhenaufenthalt die geringste Juckreizintensität gemessen wurde. Durch die signifikante Abnahme sowohl des Juckreizes als auch des Niesreizes konnte ein positiver Einfluss des Höhenklimas auf die Rhinokonjunktivitis objektiv bestätigt werden. Anhand der Rhinomanometrie konnte jedoch auf der anderen Seite keine signifikante Verbesserung der nasalen Obstruktion während des Höhenaufenthaltes belegt werden. Mit dem signifikanten Anstieg des expiratorischen Flusses (MEF 50, MEF25/75, PEF) sowie der relativen Einsekundenkapazität (FEV1/VC) konnte die Verbesserung der Asthmabeschwerden quantifiziert werden. Das größte Volumen der Vitalkapazität (VC) wurde im Flachland nach dem Höhenaufenthalt bestimmt, was wiederum die nachhaltige Wirkung der Höhentherapie veranschaulicht. Im Rahmen des Provokationstest mit Methacholin-

lorid konnten mehr Patienten an einer Dosiserhöhung im Hochgebirge teilnehmen, was mit einer Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität korreliert. Bei anderen Parametern, wie zum Beispiel der Anzahl der eosinophilen Granulozyten oder dem NO-Gehalt in der Ausatemungsluft, haben wir aufgrund von vorangegangenen Studienergebnisse eine signifikante Abnahme im Höhenklima erwartet, was jedoch in unserer Studie nicht der Fall war. Das scheint mit der Länge des Höhengaufenthaltes zusammenzuhängen, da in den vergleichenden Studien ein längerer Aufenthalt im Höhenklima vorausgesetzt wurde [70, 85]. Ein wichtiger Aspekt dieser Studie ist, dass die medikamentöse Therapie 72 Stunden vor Beginn der Studie abgesetzt wurde. Das bedeutet, dass die Veränderungen, die im Hochgebirge beobachtet wurden, ausschließlich auf der Klimawirkung beruhen im Gegensatz zu Studien, die während einer Therapie in dermatologischen oder allergischen Rehabilitationskliniken im Hochgebirge durchgeführt wurden [70, 85]. Natürlich darf man den Einfluss der stressfreien Umgebung auf den menschlichen Organismus nicht vergessen, der einen stimmungsaufhellenden Effekt auf die Studienteilnehmer gehabt haben kann. Im Großen und Ganzen kann man sagen, dass diese Studie objektive Daten liefert, die den Erfolg der Klimatherapie bestätigt. Die Klimatherapie stellt eine wichtige nebenwirkungslose Therapieoption bei der Behandlung von Allergien und atopischen Erkrankungen dar. Die Auswirkungen des Höhenklimas auf die verschiedenen Bereiche des menschlichen Körpers sollten auch in Zukunft weiter erforscht werden, um die Vorteile der Klimatherapie in der Dermatologie, in der Allergologie und auch in anderen Bereichen der Medizin noch effektiver nutzen zu können.

5. Zusammenfassung

In Deutschland ist jeder vierte bis fünfte Einwohner von einer allergischen Erkrankung betroffen. Die am häufigsten auftretenden Allergief Formen sind das atopische Ekzem, die allergische Rhinokonjunktivitis und das Bronchialasthma, die auch als atopische Trias bezeichnet werden. Vor allem mit Antihistaminika und Glukokortikosteroiden stehen bereits sehr effektive Therapieoptionen bereit. Jedoch stellen diese Medikamente eine rein symptomatische Behandlungsmöglichkeit dar, so dass häufig eine lebenslange Therapie mit diesen Medikamenten notwendig ist. Aus diesem Grund ist es wichtig, den Focus der Forschung auf die Entwicklung von kausalen Therapieansätzen und von symptomatischen Therapieformen mit geringerem Nebenwirkungsprofil zu richten. Eine Therapiemöglichkeit stellt die Klimatherapie dar, deren Erfolg bei der Behandlung von Asthma, atopischem Ekzem und anderen allergischen Manifestationen bereits nachgewiesen werden konnte. Ein Unterschied zwischen bereits durchgeführten Studien und der vorliegenden Studie stellt die Höhenlage dar. Während zahlreiche Studien in einer Höhe von etwa 1600m durchgeführt wurden, hielt sich das Studienkollektiv dieser Studie auf über 2600m auf. Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass die Studienteilnehmer der vorliegenden Studie keine dermatologische oder antiallergische Therapie während des Beobachtungszeitraumes erhielten. Um den Einfluss des Hochgebirgsklimas in einer Höhe von 2600m bewerten zu können, wurden objektive Parameter, wie Blutwerte, Lungenfunktionswerte und hautphysiologische Parameter herangezogen, sowie Fragebögen ausgewertet.

An diesem Studienprojekt nahmen 11 Probanden ohne allergische Sensibilisierung und 18 Patienten, bei denen allergische Erkrankungen, wie atopisches Ekzem, allergische Rhinokonjunktivitis und Bronchialasthma in unterschiedlichen Schweregraden vorlagen, teil. Die Ausgangswerte der einzelnen Parameter wurden zum Zeitpunkt t1 im Zentrum für Allergie und Umwelt, Biedersteiner Straße München (520m), bestimmt. Danach hielten sich die Probanden 5 Tage lang in der Umweltforschungsstation Schneefernerhaus auf der Zugspitze (2650m) auf, wo am 2. Tag und am 4. Tag erneut die Parameter erfasst wurden. Bei einem Teil der Probanden wurden die Werte noch ein viertes Mal gemessen und zwar 26 Tage nach dem Höhengaufenthalt im Zentrum für Allergie und Umwelt, München. Um Störfaktoren zu reduzieren, wurden

die Untersuchungen an allen vier Zeitpunkten um die gleiche Uhrzeit, vornehmlich in den Morgenstunden, in einem Untersuchungsraum mit konstanten atmosphärischen Bedingungen durchgeführt. Zusätzlich wurden die Studienteilnehmer angehalten auf Nikotinkonsum und die Verwendung von Kosmetika während der Studie zu verzichten. Ein weiterer wichtiger Aspekt der vorliegenden Studie ist, dass die Patienten ihre jeweilige medikamentöse Therapie bereits 72 Stunden vor Studienbeginn absetzten.

Im Bezug auf die hautphysiologischen Parameter kam es im Hochgebirge zu einem signifikanten Abfall der Hautfeuchtigkeit und der Hautfaltigkeit sowie zu einem signifikanten Anstieg des pH-Wertes, der Hautschuppigkeit und der Hautglätte, insbesondere bei Patienten mit atopischem Ekzem. Die Hautrauheit stieg zu Beginn des Höhengaufenthaltes signifikant an und fiel dann zwischen den Zeitpunkten t2 und t3 signifikant ab. Für den Sebum-Gehalt, den transepidermalen Wasserverlust und den Alkaliresistenztest konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden. Auch der Pricktest und die Laser-Doppler-Flowmetrie lieferten keine signifikant unterschiedlichen Messergebnisse. Während es im Blut zu einer signifikanten Abnahme der Entzündungsparameter (Interleukin 33, α -ECP) kam, veränderte sich die α -ECP Konzentration im Nasalsekret nicht signifikant. Im Hochgebirge wurde ein signifikanter Anstieg der Erythrozytenzahl, des Hämoglobins und des Hämatokrits bestätigt. Zum vierten Zeitpunkt im Flachland resultierte eine größeres Volumen der Erythrozyten und eine Abnahme des Hämoglobin-Gehaltes pro Erythrozyt aus dem signifikanten Anstieg von MCV und dem signifikanten Abfall von MCH und MCHC. Zusätzlich wurde ein signifikanter Anstieg der Lymphozyten im Hochgebirge festgestellt. Die absolute und relative Basophilenzahl nahm zu Beginn des Höhengaufenthaltes signifikant ab und stieg am Ende des Aufenthaltes wieder signifikant an. Zusätzlich wurde ein signifikanter Anstieg der absoluten und relativen Eosinophilenzahl im Höhenklima beobachtet. Zum vierten Zeitpunkt in Flachland wurde ein signifikanter Abfall der absoluten Zahl der Eosinophilen und Basophilen erfasst. Die Auswertung der Fragebögen wies auf ein gesteigertes subjektives Wohlempfinden im Hochgebirge durch Besserung der klinischen Symptome hin. Zusätzlich kam es zu einer signifikanten Abnahme des Juckreizes, die auch noch nach dem Höhengaufenthalt im Flachland bestand. Im Höhenklima konnte eine Verbesserung der Lungenfunktion anhand eines signifikanten Anstieges des expiratorischen Flusses (MEF 50, MEF25/75, PEF) und der relativen Einsekundenkapazität (FEV1/VC) nachgewiesen werden. Die Vitalkapazität (VC) stieg zum Zeitpunkt t4 im Flachland signifikant an. Demgegenüber

steht eine signifikante Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC), des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens (FEV1) und des Peak-Flows während der Höhenexposition. Im Rahmen der NO-Messung und der Rhinomanometrie wurden keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen. Während im Provokationstest mit Methacholinchlorid eine signifikante Abnahme der bronchialen Hyperreaktivität im Höhenklima gemessen wurde, lieferte der konjunktivale Provokationstest keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Mithilfe des SCORAD-Index wurden keine signifikanten Veränderungen im Schweregrad des atopischen Ekzems im Studienverlauf erfasst. Im Rahmen der Regressionsanalyse kann man zusammenfassend sagen, dass bei Patienten mit Bronchialasthma und Rhinokonjunktivitis eher eine Verbesserung der allergischen Symptomatik im Höhenklima auftrat, wogegen Patienten mit atopischem Ekzem eher eine Verschlechterung ihrer Symptomatik erfuhren.

Die Analyse der hautphysiologischen Parameter deutet auf eine Verschlechterung im vorliegenden Höhenklima hin, so dass man von einem eher ungünstigen Einfluss eines 5-tägigen Aufenthaltes in 2600m Höhe, insbesondere auf die Haut beim atopischen Ekzem ausgehen muss. Die deutliche Abnahme des Juckreizes deutet dagegen auf einen positiven Effekt des Höhenklimas auf dieses Symptom hin. Am Beispiel der Juckreizintensität konnten auch nachhaltige Effekte der Klimatherapie veranschaulicht werden, da im Flachland nach dem Höhengaufenthalt die geringste Juckreizintensität gemessen wurde. Die deutliche Abnahme des Niesreizes bestätigt einen positiven Einfluss des Hochgebirgsklimas auf die allergische Rhinokonjunktivitis. Mit der Abnahme der bronchialen Hyperreagibilität und der Verbesserung der Lungenfunktion konnte eine verbesserte Asthmasymptomatik quantifiziert werden. Die Abnahme systemischer Entzündungsparameter (ECP, Interleukin 33) im Blut weist auf einen generalisierten antiinflammatorischen Effekt hin. Die Veränderungen, die im Hochgebirge beobachtet wurden, beruhen ausschließlich auf der Klimawirkung, da während der Studie keine spezifische dermatologische und antiallergische Therapie durchgeführt wurde. Als Fazit kann man sagen, dass diese Studie die Wirkung der Klimatherapie auf Allergien und atopische Erkrankungen der Atemwege bestätigt, dass aber eine positive Wirkung des Höhenklimas auf die Haut beim atopischen Ekzem innerhalb des kurzen Aufenthaltes nicht gesehen wurde. Dies sollte in einer neuen Studie mit längerer Aufenthaltsdauer im Höhenklima genauer untersucht werden. Um die Vorzüge der Klimatherapie in der Dermatologie, in der Allergologie und

auch in anderen Bereichen der Medizin noch effektiver nutzen zu können, sollten auch in Zukunft die Auswirkungen des Höhenklimas weiter erforscht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. a Porta, B., Barandun, J., Wüthrich, B. Neurodermatitis atopica-Therapie im Hochgebirge. *Praxis* 89 (2000) 1147-1153
2. Agache, P., Humbert, P. "Measuring the skin" Springer Verlag, Berlin, 2004
3. Akyüz-Güler, N. "Das Fluxsignal der Laser-Doppler-Flowmetrie und des Laser-Doppler-Perfusion-Imaging bei Psoriasis vulgaris und atopischer Dermatitis" Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, 2003
4. Angelova-Fischer, I., Hipler, U.C., Bauer, A., Fluhr, J.W., Tsankov, N., Fischer, T.W., Elsner, P. Significance of interleukin-16, macrophage-derived chemokine, eosinophil cationic protein and soluble E-selectin in reflecting disease activity of atopic dermatitis-from laboratory parameters to clinical scores. *Br. J. Dermatol.* 154 (2006) 1112-1117
5. Barker, M. Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids (NO) bei Kindern und Jugendlichen. *Der Pneumologe* 8 (2011) 168-175
6. Benckhuijsen, J., Van den Bos, J.W., Van Velzen, E., De Bruijn, R., Aalbers, R. Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and exercise in asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* 22 (1996) 147-153
7. Berardesca, E., Maibach, H.I. Transepidermal water loss and skin surface hydration in the non-invasive assessment of stratum corneum function. *Derm. Beruf Umwelt* 38 (1990) 50-53
8. Bircher, A.J., Roskos, K.V., Maibach, H.I., Guy, R.H. Laser Doppler-measured cutaneous blood flow: effects with age. In: "Aging skin: properties and functional changes", Leveque, J.L., Agache, P. (Hrsg.), New York, Basel, Hong Kong, Dekkar, 1993
9. Blichmann, C.W., Serup, J. Reproducibility and variability of transepidermal water loss measurement. *Studies in the Servo Med Evaporimeter. Acta Derm. Venereol.* 67 (1987) 206-210
10. Blum, A. Haut im Alter. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 130 (2005) 1820-1822
11. Böcking, C., Renz, H., Pfeifferle, P.I. Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 55 (2012) 303-307

12. Boner, A.L., Conis, A., Schiassi, M., Venge, P., Piacentini, G.L. Bronchial reactivity in asthmatic children at high and low altitude. Effect of budenonide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 151 (1995) 1194-1200
13. Borelli, S. Medizinische Rehabilitation und Heilverfahren bei Hauterkrankungen und Allergikern aus arbeits- und sozialmedizinischen Sicht. *Soz.-Präventivmed.* 11 (1976) 70-87
14. Borelli, S. "Chronische Hautkrankheiten und Hochgebirgsklimatherapie" Lichtenwys, Frankfurt am Main, 1995
15. Borelli, S., Brenn, H. Zur Rehabilitation der atopischen Neurodermatitis. *Z. Haut Geschlechtskr.* 44 (1969) 819-826
16. Borelli, S., Chlebarov, S. Änderungen der neurovegetativen Reagibilität der Haut nach Hochgebirgs-Klimabehandlung. *Münch. Med. Wschr.* 108 (1966) 589-592
17. Borelli, S., Chlebarov, S. Änderungen der Histamin-Reagibilität der Haut nach Hochgebirgs-Klimabehandlung. *Münch. Med. Wschr.* 108 (1966) 592-596
18. Borelli, S., Michailov, P., Ene-Popescu, C. Die Veränderungen der allergisch-mediatorischen Reaktivität bei Neurodermatitis-constitutionalis-Kranken nach Höhenklimatherapie. *Hautarzt* 18 (1967) 456-458
19. Braun-Falco, O., Korting, H.C. Der normale pH-Wert der menschlichen Haut. *Hautarzt* 37 (1986) 126-129
20. Braun-Falco, P., Wolff, H.H., Burgdorf, W.H.C., Landthaler, M. "Dermatologie und Venerologie" Springer Verlag, Heidelberg, 2005, 5.Auflage
21. Christie, P., Yntema, J.L., Tagari, P., Ysselstijn, H., Ford-Huntchinson, A.W., Lee, T.H. Effect of altitude on urinary leukotriene (LT) E₄ excretion and airway responsiveness to histamine in children with atopic asthma. *Eur. Respir. J.* 8 (1995) 357-363
22. Cogo, A., Fischer, R., Schoene, R. Respiratory diseases and high altitude. *High Alt. Med. Biol.* 5 (2004) 435-444
23. Conti, A., Seidenari, S. No increased skin reactivity in subjects with allergic rhinitis during the active phase of the disease. *Acta Derm. Venereol.* 80 (2000) 192-195
24. Darsow, U., Mautner V., Bromm, B., Scharein, E., Ring, J. The Eppendorf Pruritus Questionnaire. *Hautarzt* 48 (1997) 730-733.

25. Deng, J.M., Shi, H.Z. Interleukin-16 in asthma. *Chin Med J* 119 (2006) 1017-1025
26. Dikstein, S., Zlotogorski, A. Skin surface hydrogen ion concentration (pH). In: "Cutaneous investigation in health and disease. Non-invasive methods and instrumentation", Leveque, J.-L. (Hrsg.), Marcel Dekkar Inc., New York, 1989
27. Eberlein-König, B., Schäfer, T., Huss-Marp, J., Darsow, U., Möhrenschrager, M., Herbert, O., Abeck, D., Kramer, U., Behrendt, H., Ring, J. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm. Venereol.* 80 (2000) 188-191
28. Eberlein-König, B., Spiegl, A., Przybilla, B. Change of skin roughness due to lowering air humidity in climate chamber. *Acta Derm. Venereol.* 76 (1996) 447-449
29. Eberlein, B., Gulyas, A., Schultz, K., Lecheler, J., Flogel, S., Wolfmeyer, C., Thiessen, K., Gass, S., Kroiss, M., Huss-Marp, J., Darsow, U., Hollweck, R., Schuster, T., Behrendt, H., Ring, J. Benefits of alpine mountain climate of Bavaria in patients with allergic diseases and chronic obstructive pulmonary disease: results from the AURA* study. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 19 (2009) 159-161
30. Engst, R., Vocks, E. Hochgebirgsklimatherapie bei Dermatosen und Allergien - Wirkmechanismen, Ergebnisse und Einflüsse auf immunologische Parameter. *Rehabilitation* 39 (2000) 215-222
31. Fisher Thermo, Immuno-Cap 250 Gebrauchsanweisung. Freiburg, Deutschland, 2005
32. Franzen, A. "Kurzlehrbuch Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde" Urban & Fischer Verlag, München, 2007
33. Genway Biotech Inc., Human IL-33 ELISA Quantitation Kit, Gebrauchsanweisung. San Diego, USA, 2009
34. Gerhard Grevers, M.R. "Taschenatlas Allergologie Grundlagen, Diagnostik, Klinik" Thieme Verlag, Stuttgart, 2008
35. Gillissen, A., Hoffken, G., Juergens, U.R. Gemeinsamkeit der allergischen Rhinitis und des allergischen Asthma bronchiale? Die "one-airway-one-disease"-Hypothese. *Pneumologie* 59 (2005) 112-119
36. Hanau, A., Stücker, M., Gambichler, T., Orlikov, A., Hoffmann, K., Altmeyer, P., Freitag, M. Nichtinvasive Diagnostik von Hautfunktionen. *Hautarzt* 54 (2003) 1211-1223
37. Hanifin, J.M.R.G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 2 (1980) 44-47

38. Hartmann, H. Das Blutbild in Grossen Höhen. *J. Mol. Med.* 12 (1933) 458-460
39. Heber, A. "Anionaktive Waschmittel-Grundsubstanzen und Alkaliresistenztest nach Burckhardt" Dissertation, Universität München, München, 1966
40. Heinicke, K., Heinicke, I., Schmidt, W., Wolfarth, B. A three-week traditional altitude training increases hemoglobin mass and red cell volume in elite biathlon athletes. *Int. J. Sports Med.* 26 (2005) 350-355
41. Hennico, R.H. "Einfluss des Hochgebirgsklimas auf Allergien und Umweltkrankheiten an der Umweltforschungsstation Schneefernerhaus (UFS): Ergebnisse einer Pilotstudie bei Patienten mit Gräserpollenallergie und Kontrollpersonen" Dissertation, Technische Universität München, München, 2010
42. Huppelsberg, Jens W.K. "Kurzlehrbuch Physiologie" Thieme Verlag, Stuttgart, 2005
43. Juniper, E.F., Guyatt, G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin. Exp. Allergy* 21 (1991) 77-83
44. Kearley, J., Buckland, K.F., Mathie, S.A., Lloyd, C.M. Resolution of allergic inflammation and airway hyperreactivity is dependent upon disruption of the T1/ST2-IL-33 pathway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179 (2009) 772-781
45. Kerrebijn, K. Endogenous factors in childhood chronic nonspecific lung disease; methodological aspects in population studies. In: "Bronchitis III." Orie, N.G.M., vdL, R. (Hrsg.), Royal Van Gorkum, Assen, the Netherlands, 1970, 38-48
46. Khrenova, L. "Pathophysiologie und Immunologie der Hautreagibilität gegenüber NaOH" Dissertation, Universität Osnabrück, Osnabrück, 2008
47. Kim, Y.H., Yang, T.Y., Park, C.S., Ahn, S.H., Son, B.K., Kim, J.H., Lim, D.H., Jang, T.Y. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in a murine model of allergic rhinitis. *Allergy* 67 (2012) 183-190
48. Kleine-Tebbe, J., Merget, R. IgE-vermittelte allergische Atemwegserkrankungen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 131 (2006) 2017-2026
49. Korting, H.C., Kober, M., Müller, M., Braun-Falco, O. Influence of repeated washings with the soap and synthetic detergents on pH and resident flora of the skin of forehead and forearm. *Acta Derm. Venereol.* 67 (1987) 41-47
50. Kreuter, A., Altmeyer, P. Atopische Erkrankungen - Neurodermitis als multifaktorielle Dispositionskrankheit. *Notfallmedizin* 29 (2003) 236-237

51. Kunz, B., Oranje, A., Labreze, L., Stalder, J.F., Ring, J., Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 195 (1997) 10-19

52. Lorenz, J. "Checkliste XXL Pneumologie" Thieme Verlag, Stuttgart, 2008

53. Madison, K.C. Barrier function of the skin: "La raison d'etre" of the epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 121 (2003) 231-241

54. Marugg, D. Lung problems in acute to subacute exposure to medium altitudes. *Praxis* 84 (1995) 1101-1107

55. Melnik, B., Braun-Falco, O. Bedeutung der Ölbäder für die adjuvante Basistherapie entzündlicher Dermatosen mit trockener, barrieregestörter Haut. *Hautarzt* 47 (1996) 665-672

56. Menardo, J.L., Bousquet, J., Michel, F.B. Comparison of three prick test methods with intradermal test and with the RAST in the diagnosis of mite allergy. *Ann. Allergy* 48 (1982) 235-239

57. Milanese, M., Peroni, D., Costella, S., Aralla, R., Loiacano, A., Barp, C., Boner, A., Brusasco, V. Improved bronchodilator effect of deep inhalation after allergen avoidance in asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114 (2004) 505-511

58. Müller, A. "Basics Allergologie" Urban & Fischer Verlag, München, 2006

59. Müller, H.E. Steht die Hygiene vor einem Paradigmenwechsel? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 127 (2002) 38-41

60. Nelson, H.S., Szeffler, S.J., Jacobs, J., Huss, K., Shapiro, G., Sternberg, A.L. The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the childhood asthma management program. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104 (1999) 775-785

61. Niemann, S., Höger, P.H. Das atopische Ekzem. *Pädiatrie up2date* 1 (2006) 113-131

62. Nowak, D., von Mutius, E. Asthma bronchiale im Kindes- und Erwachsenenalter: Risikofaktoren, Diagnose, Standardtherapie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 129 (2004) 509-516

63. Peroni, D.G., Boner, A.L., Vallone, G., Antolini, I., Warner, J.O. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 (1994) 1442-1446

64. Pinnagoda, J., Tupker, R.A., Coenraads, P.J., Nater, J.P. Comparability and reproducibility of the results of water loss measurements: a study of 4 evaporimeters. *Contact Dermatitis* 20 (1989) 241-246
65. Platts-Mills, T., Chapman, M.D. Dust mites: immunology, allergic disease, environmental control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 80 (1987) 755-775
66. Platts-Mills, T., Tovey, E.R., Mitchell, E.B., Moszoro, H., Nock, P., Wilkins, S.R. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 2 (1982) 675-678
67. Proksch, E., Folster-Holst, R., Bräutigam, M., Sepehrmanesh, M., Pfeiffer, S., Jensen, J.M. Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis. *JDDG* 7 (2009) 899-910
68. Proksch, E., Weidinger, S. Neue Erkenntnisse zur Pathogenese der empfindlichen Haut. *Hautarzt* 62 (2011) 900-905
69. Quantikine Human IL-16 Immunoassay Gebrauchsanweisung. R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA, 2002
70. Rijssenbeek-Nouwens, L.H., Bel, E.H. High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? *Clin. Exp. Allergy* 41 (2011) 775-782
71. Ring, J. "Epidemiologie allergischer Erkrankungen" MMV Fortschr. Medizin, München, 1991
72. Ring, J. Allgemeine Allergietherapie und -Prävention. In: "Angewandte Allergologie", Ring, J. (Hrsg.), MMV Fortschr. Medizin, München, 2004, 307-312
73. Ring, J., Behrendt, H., Schäfer, T., Vieluf, D., Krämer, U. Impact of pollution in allergic diseases. Clinical and epidemiological studies. *Prog. Allergy Clin. Immunol.* 3 (1995) 174-182
74. Ring, J., Krämer, U., Schäfer, T., Abeck, D., Vieluf, D., Behrendt, H. Environmental risk factors for respiratory and skin atopy: Results from epidemiological studies in former East and West Germany. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 118 (1999) 403-407
75. Ring, J., Krämer, U., Schäfer, T., Behrendt, H. Why are allergies increasing? *Curr. Opin. Immunol.* 13 (2001) 701-708
76. Ring, J. Allergy and modern society: Does "western life style" promote the development of allergies? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 113 (1997) 7-10
77. Rothe, T. "Lungenfunktion leicht gemacht" Jungjohann Verlag, Neckarsulm, 2006

78. Saglani, S. Innate helper cells: a novel cell type essential in the initiation of asthma? *Thorax* 66 (2011) 834-835

79. Schäfer, T., Ring, J. Allergien. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 127 (2002) 781-783

80. Schäfer, T., Staudt, A., Ring, J. German instrument for the assessment of quality of life in skin diseases (DIELH). Internal consistency, reliability, convergent and discriminant validity and responsiveness. *Hautarzt* 52 (2001) 624-628

81. Schmidt, W. Effects of intermittent exposure to high altitude on blood volume and erythropoietic activity. *High Alt. Med. Biol.* 3 (2002) 167-176

82. Schuh, A. Möglichkeiten der modernen Klimatherapieformen - Teil 1. *Phys. Rehab. Kur. Med.* 08 (1998) 54-59

83. SELS, SELS 2000 Gebrauchsanweisung Computerprogramm für Visioscan. 2001

84. Serup, J., Jemec, B.E. "Handbook of non-invasive methods and the skin" CRC Press, Boca Raton, 1995

85. Simon, D., Borelli, S. Wissenschaftliche Untersuchungen zur Wirkung der Hochgebirgsklimatherapie. *Phys. Rehab. Kur. Med.* 11 (2001) 104-109

86. Simon, H-U., Grotzer, M., Nikolaizik, W.H., Blaser, K., Schöni, M.H. High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 17 (1994) 304-311

87. Smith, H.R., Rowson, M., Basketter, D.A., McFadden, J.P. Intra-individual variation of irritant threshold and relationship to transepidermal water loss measurement of skin irritation. *Contact Dermatitis* 51 (2004) 26-29

88. Spencer, T.S., Linamen, C.E., Akers, W.A., Jones, H.E. Temperature dependence of water content of stratum corneum. *Br. J. Dermatol.* 93 (1975) 159-164

89. Steiner, C. Neurodermatitis und Psoriasis: was bringt die stationäre Therapie im Hochgebirge mehr? *Praxis* 98 (2009) 1373-1376

90. Stevenson, J.M., Maibach, H.I., Guy, R.H. Laser doppler and photoplethysmographic assessment of cutaneous microvasculature. In: "Models of dermatology", Maibach, H.I., Lowe, N.L. (Hrsg.), Karger, Basel, 1987, 121-140

91. Tanaka, M., Okada, M., Zhen, Y.X., Inamura, N., Kitano, T., Shirai, S., Sakamoto, T., Inamura, T., Tagami, H. Decreased hydration state of the stratum corneum and reduced amino acid content of the skin surface in patients with seasonal allergic rhinitis. *Br. J. Dermatol.* 139 (1998) 618-621

92. Tovey, E., Marks, G. Methods and effectiveness of environmental control. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103 (1999) 179-191

93. Tupker, R.A., Bunte, E.E., Fidler, V., Wiechers, J.W., Coenraads, P.J. Irritancy ranking of anionic detergents using one-time occlusive, repeated occlusive and repeated open tests. *Contact Dermatitis* 40 (1999) 316-322

94. Tupker, R.A., Pinnagoda, J., Coenraads, P.J., Nater, J.P. The influence of repeated exposure to surfactants on the human skin as determined by transepidermal water loss and visual scoring. *Contact Dermatitis* 20 (1989) 108-114

95. Tupker, R.A., Pinnagoda, J., Coenraads, P.J., Nater, J.P. Evaluation of detergent-induced irritant skin reactions by visual scoring and transepidermal water loss measurement. *Dermatol. Clin.* 8 (1990) 33-35

96. Uter, W., Gefeller, O., Schwanitz, H.J. An epidemiology study on the influence of season (cold and dry air) on occurrence of irritant skin changes of the hands. *Br. J. Dermatol.* 138 (1998) 266-272

97. Valletta, E., Comis, A., Del Col, G., Spezia, E., Boner, A.L. Peak expiratory flow variation and bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children during periods of antigen avoidance and reexposure. *Allergy* 50 (1995) 366-369

98. van Velzen, E., van den Bos, J.W., Benckhuijsen, J.A., van Essel, T., de Bruijn, R., Aalbers, R. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* 51 (1996) 582-584

99. Vocks, E., Borelli, S., Busch, R., Düngemann, H., Ring, J. Biometrische Studie zur Wetterabhängigkeit und Wetterempfindlichkeit beim atopischen Ekzem. *Akt. Dermatol.* 28 (2002) 363-369

100. Vocks, E., Busch, R., Fröhlich, C., Borelli, S. Changes of meteorologic factors influence pruritus in atopic dermatitis. In: "New trends in allergy IV.", Ring, J. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1977, 241-244

101. Waeber, B., Schaller, M.D., Nussberger, J., Bussien, J.P., Hofbauer, K.G., Brunner, H.R. Skin blood flow reduction induced by cigarette smoking: role of vasopressin. *Am. J. Physiol.* 247 (1984) 895-901

102. Walker, C., Kägi, M.K., Ingold, P., Braun, P., Blaser, K., Bruinzeel-Komen, C.A., Wüthrich, B. Atopic dermatitis: correlation of peripheral blood T cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity. *Clin. Exp. Allergy* 23 (1993) 145-153
103. Ware, J.J.S.K., Kosinski, M., Gandek, B. "SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide" The Health Institute, New England Medical Center, Boston, 1993
104. Warner, J.O. Asthma, allergen avoidance and residence at high altitude. *Pediatr. Allergy Immunol.* 20 (2009) 509
105. Werner Linde, Y., Bengtsson, A., Loden, M. Dry' skin in atopic dermatitis. II. A surface profilometry study. *Acta Derm. Venereol.* 69 (1989) 315-319
106. Werner, Y., Lindberg, M., Forslind, B. The waterbinding capacity of stratum corneum in dry non-eczematous skin of atopic eczema. *Acta Derm. Venereol.* 62 (1982) 334-337
107. Elste, T. Deutscher Wetterdienst (www.dwd.de/mohp), Stand 20.12.2010
108. Wirtz, P. "Objektive Beurteilung physiologischer Parameter der Haut von an atopischem Ekzem erkrankten Kindern: eine Untersuchung von pH-Wert, transepidermalem Wasserverlust und Corneometrie an der Haut gesunder und erkrankter Kinder mit klinisch nicht betroffener und mittels lokalem SCORAD differenzierter ekzematöser Haut" Dissertation, Technische Universität München, München, 2001
109. Aerocrine (www.aerocrine.de), Stand 2012
110. Zouboulis, C.C. Die Talgdrüse. *Hautarzt* 61 (2010) 467-477

7. Anhang

DIELH (vom Patienten auszufüllen)

(Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen)

Datum:

Probandenname:

Nr.

Körperliche Beschwerden

Wie sehr leiden Sie unter folgenden Symptomen ihrer Hauterkrankung?

1. Juckreiz

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					
(4)	(3)	(2)	(1)	(0)	(0)

2. Brennen

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

3. Hauttrockenheit

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

4. Hitzegefühl an der Haut

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

5. Hautbluten

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

6. Schuppenbildung

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

Seelisches Befinden

Wie sehr leiden Sie aufgrund Ihrer Hauterkrankung unter folgenden Empfindungen?

7. Mangelndes Selbstbewusstsein, Attraktivitätsverlust

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

8. Stimmungsschwankungen

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

9. Unzufriedenheit

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

10. Trauer, Niedergeschlagenheit oder Depressivität

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

11. Nervosität, Gereiztheit oder Agressivität

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

12. Konzentrationsschwäche

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

13. Verzweiflung

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

14. Gefühl der Ohnmacht

sehr stark	stark	mäßig	ein wenig	gar nicht	trifft nicht zu
<input type="checkbox"/>					

15. Ungewissheit über Diagnose und Ursache Ihrer Hauterkrankung

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

16. Ungeduld wegen der Dauer Ihrer Hauterkrankung

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

17. Angst vor Verschlechterung Ihrer Hauterkrankung

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

18. Angst vor bzw. wegen der Bösartigkeit Ihrer Hauterkrankung

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

Alltag

Wie sehr fühlen Sie sich durch Ihre Hauterkrankung in folgenden Alltagsbereichen beeinträchtigt?

19. Organisation des Tagesablaufes

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

20. Körperpflege (z.B. Duschen& Baden)

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

21. Hausarbeit

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

22. Friseurbesuch

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

23. Wahl der Kleidung (auch Anschaffung spezieller Kleidung)

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

24. Schlaf / Nachtruhe

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

25. Handwerkliche Tätigkeit

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

Freizeit

Wie sehr fühlen Sie sich durch Ihre Hauterkrankung bei folgenden Freizeitaktivitäten beeinträchtigt?

26. Ausübung von Sport

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

27. Besuch von öffentlichen Bädern oder Sauna

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

Beruf/ Schule

Wenn Sie nicht berufstätig oder in Ausbildung sind, gehen Sie bitte gleich zu Frage 30.

Wie sehr fühlen Sie sich durch Ihre Hauterkrankung in folgenden Bereichen der Arbeit oder Schule beeinträchtigt?

28. Allgemeine Ausübung der Berufstätigkeit, Schulbesuch

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

29. Teilnahme an Bepfechtungen oder Repräsentation nach außen

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

Persönliches Umfeld

Wie sehr fühlen Sie sich in Ihrem persönlichen Umfeld aufgrund Ihrer Hauterkrankung in folgender Weise beeinträchtigt?

30. Einschränkung der Annahme von Einladungen oder Besuchen bei Freunden

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

31. Schwierigkeiten im Sexualleben

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

32. Ärger über zu viele Fragen oder Ratschläge

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

Behandlung

Wie sehr fühlen Sie sich durch folgende Punkte beeinträchtigt, die sich aus der Behandlung Ihrer Hauterkrankung ergeben

33. Zeitaufwand für Arztbesuche, Behandlung oder Hautpflege

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

34. Einschränkung bei der Urlaubsplanung

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

35. Nebenwirkung der Behandlung an der Haut (Verfärbung, Verschmutzung)

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

36. Kosten für die Behandlung, die Sie selbst tragen müssen

sehr stark stark mäßig ein wenig gar nicht trifft nicht zu

Fragebogen Heuschnupfen/ Allergische Rhinitis:

Bevor Sie mit dem Ausfüllen dieses Fragebogens beginnen, bitten wir Sie drei Alltagsaktivitäten aus Arbeit, Familienleben, Freizeit oder Sport aufzuführen, die Sie in den letzten Tagen, einschließlich heute, wegen Ihrer Nasen- oder Augenbeschwerden einschränken mussten:

1. Aktivität:

.....

2. Aktivität:

.....

3. Aktivität:

.....

Anweisung: Für die Beantwortung folgender Fragen stehen Ihnen verschiedene Antwortmöglichkeiten zur Verfügung. Tragen Sie die für Sie zutreffende Antwort mit einem Kreuz (X) in die entsprechende Spalte ein.

Die abgestuft nummerierten Antwortmöglichkeiten bezeichnen den jeweiligen Grad der Beeinträchtigung als Folge Ihrer Nasen- und Augenbeschwerden innerhalb der letzten Tage einschließlich heute.

1. Wie beeinträchtigt waren Sie in Ihrem Schlaf?

Bitte ankreuzen

	(1) extrem	(2) sehr	(3) ziemlich	(4) mäßig	(5) etwas	(6) kaum	(7) gar nicht
1) Einschlafschwierigkeiten	<input type="checkbox"/>						
2) Aufwachen während der Nacht	<input type="checkbox"/>						
3) Mangel an gutem Nachtschlaf	<input type="checkbox"/>						

2. Wie stark beeinträchtigt waren Sie in den letzten Tagen, einschließlich heute, durch folgende Beschwerden?

Bitte ankreuzen

	(1) extrem	(2) sehr	(3) ziemlich	(4) mäßig	(5) etwas	(6) kaum	(7) gar nicht
4) Abgeschlagenheit	<input type="checkbox"/>						
5) Durst	<input type="checkbox"/>						
6) Eingeschränkte Leistungsfähigkeit	<input type="checkbox"/>						
7) Müdigkeit	<input type="checkbox"/>						
8) Konzentrationsschwierigkeiten	<input type="checkbox"/>						
9) Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>						
10) Mattigkeit	<input type="checkbox"/>						

3. Wie lästig empfanden Sie es, infolge Ihrer Nasen- oder Augenbeschwerden:

Bitte ankreuzen

	(1) extrem	(2) sehr	(3) ziemlich	(4) mäßig	(5) etwas	(6) kaum	(7) gar nicht
11) ständig Taschentücher mit sich tragen zu müssen?	<input type="checkbox"/>						
12) ständig Nase oder Augen reiben zu müssen?	<input type="checkbox"/>						
13) ständig die Nase putzen zu müssen?	<input type="checkbox"/>						

4. Wie beeinträchtigt waren Sie in den letzten Tagen, einschließlich heute, durch nachfolgende Beschwerden?

Bitte ankreuzen

	(1) extrem	(2) sehr	(3) ziemlich	(4) mäßig	(5) etwas	(6) kaum	(7) gar nicht
14) verstopfte Nase	<input type="checkbox"/>						
15) laufende Nase	<input type="checkbox"/>						
16) Niesen	<input type="checkbox"/>						
17) juckende Nase	<input type="checkbox"/>						

5. **Wie beeinträchtigt waren Sie in den letzten Tagen, einschließlich heute, durch folgende Beschwerden?**

Bitte ankreuzen

	(1) extrem	(2) sehr	(3) ziemlich	(4) mäßig	(5) etwas	(6) kaum	(7) gar nicht
18) juckende Augen	<input type="checkbox"/>						
19) tränende Augen	<input type="checkbox"/>						
20) wund Augen	<input type="checkbox"/>						
21) geschwollene Augen	<input type="checkbox"/>						

6. **Wie beeinträchtigt waren Sie in Ihren eingangs genannten Aktivitäten infolge der Nasen- und Augenbeschwerden in den letzten Tagen, einschließlich heute?**

Bitte ankreuzen

	(1) extrem	(2) sehr	(3) ziemlich	(4) mäßig	(5) etwas	(6) kaum	(7) gar nicht
22) Aktivität Nr. 1	<input type="checkbox"/>						
23) Aktivität Nr. 2	<input type="checkbox"/>						
24) Aktivität Nr. 3	<input type="checkbox"/>						

Achtung: Die Beantwortungsmöglichkeiten für die letzte Frage unterscheiden sich von den vorherigen!

7. **Wie oft während der letzten Tage, einschließlich heute, waren Sie wegen Ihrer Nasen- und Augenbeschwerden:**

Bitte ankreuzen

	(1) immer	(2) meistens	(3) ziemlich oft	(4) manchmal	(5) selten	(6) kaum	(7) gar nicht
25) frustriert?	<input type="checkbox"/>						
26) ungeduldig oder unruhig?	<input type="checkbox"/>						
27) reizbar?	<input type="checkbox"/>						
28) verlegen?	<input type="checkbox"/>						

Klinische Symptome und Lebensqualität

Datum:

Probandenname:

Nr.

--	--	--

Nasale Symptome am heutigen Tag

(bitte einen vertikalen Strich auf der Skala machen)

Symptom

Intensität

Keine Symptome

Schwerste Symptome

Niessen -----

Laufende Nase -----

Schwellung -----

Juckende Nase -----

Nicht -nasale Symptome am heutigen Tag

(bitte einen vertikalen Strich auf der Skala machen)

Symptom

Intensität

Keine Symptome

Schwerste Symptome

Juckende-wässrige
Augen -----

Giemen der Lunge -----

Chronischer
trockener Husten -----

Kopfschmerzen -----

Lebensqualität

Wie stark schränkten die nasalen und/oder nicht-nasalen Symptome die täglichen Aktivitäten ein?

Überhaupt nicht	
Ein bißchen	
In mittelstarker Ausprägung	
Stark	

Eppendorfer Juckreiz-Fragebogen

Datum:

Probandenname:

Nr.

--	--	--

Die folgenden Beschreibungen treffen (mehr oder weniger) zu:

nein ja
0 1 2 3 4

nein ja
0 1 2 3 4

schmerzend	<input type="checkbox"/>				
pulsierend	<input type="checkbox"/>				
pochend	<input type="checkbox"/>				
pieksend	<input type="checkbox"/>				
bohrend	<input type="checkbox"/>				
kneifend	<input type="checkbox"/>				
ziehend	<input type="checkbox"/>				
kitzelnd	<input type="checkbox"/>				
beissend	<input type="checkbox"/>				
stechend	<input type="checkbox"/>				

unerträglich	<input type="checkbox"/>				
ärgerlich	<input type="checkbox"/>				
triebhaft	<input type="checkbox"/>				
gemein	<input type="checkbox"/>				
dröhnend	<input type="checkbox"/>				
schrecklich	<input type="checkbox"/>				
grausam	<input type="checkbox"/>				
störend	<input type="checkbox"/>				
für andere Gefühle kein Platz	<input type="checkbox"/>				
peinigend	<input type="checkbox"/>				

warm	<input type="checkbox"/>				
eindringend	<input type="checkbox"/>				
brennend	<input type="checkbox"/>				
kalt	<input type="checkbox"/>				
Ameisenlaufen	<input type="checkbox"/>				
durchdringend	<input type="checkbox"/>				
in Kälte mehr	<input type="checkbox"/>				
in Kälte geringer	<input type="checkbox"/>				
in Wärme mehr	<input type="checkbox"/>				
in Wärme geringer	<input type="checkbox"/>				

gnadenlos	<input type="checkbox"/>				
erregend	<input type="checkbox"/>				
aufpeitschend	<input type="checkbox"/>				
qualvoll	<input type="checkbox"/>				
betäubend	<input type="checkbox"/>				
marternd	<input type="checkbox"/>				
zermürend	<input type="checkbox"/>				
unangenehm	<input type="checkbox"/>				
lustvoll	<input type="checkbox"/>				
ekelhaft	<input type="checkbox"/>				

berührend	<input type="checkbox"/>				
dumpf	<input type="checkbox"/>				
weich	<input type="checkbox"/>				
scharf	<input type="checkbox"/>				
kribbelnd	<input type="checkbox"/>				
wellenförmig	<input type="checkbox"/>				
spitz	<input type="checkbox"/>				
wundheitsgefühlähnlich	<input type="checkbox"/>				
hell	<input type="checkbox"/>				
nadelstichartig	<input type="checkbox"/>				

verwirrend	<input type="checkbox"/>				
lästig	<input type="checkbox"/>				
ermüdend	<input type="checkbox"/>				
angenehm	<input type="checkbox"/>				
lebenseinschränkend	<input type="checkbox"/>				
schlafstörend	<input type="checkbox"/>				
mörderisch	<input type="checkbox"/>				
aufwühlend	<input type="checkbox"/>				
plagend	<input type="checkbox"/>				
entsetzlich	<input type="checkbox"/>				

heiss	<input type="checkbox"/>				
juckend	<input type="checkbox"/>				
sonnenbrandähnlich	<input type="checkbox"/>				
zwickend	<input type="checkbox"/>				
prickelnd	<input type="checkbox"/>				
streichelnd	<input type="checkbox"/>				
vibrierend	<input type="checkbox"/>				
pressend	<input type="checkbox"/>				
mückenstichartig	<input type="checkbox"/>				
durch Mark und Bein	<input type="checkbox"/>				

unbeherrschbar	<input type="checkbox"/>				
empfinde nur noch Jucken	<input type="checkbox"/>				
größter Wunsch: kein Jucken	<input type="checkbox"/>				
hartnäckig	<input type="checkbox"/>				
fürchterlich	<input type="checkbox"/>				
drückend	<input type="checkbox"/>				
eindringlich	<input type="checkbox"/>				
heftig	<input type="checkbox"/>				
unkontrollierbar	<input type="checkbox"/>				
zwanghaft	<input type="checkbox"/>				

Die folgenden Beschreibungen treffen mehr oder weniger zu:
Wann empfinden Sie den Juckreiz?

	0	1	2	3	4
morgens	<input type="checkbox"/>				
abends	<input type="checkbox"/>				
nachts	<input type="checkbox"/>				
in Ruhe stärker	<input type="checkbox"/>				
in Bettwärme stärker	<input type="checkbox"/>				
keine Tageszeitliche Häufung	<input type="checkbox"/>				
anfallsweise	<input type="checkbox"/>				
ständig	<input type="checkbox"/>				
Juckreizattacken: Dauer.....					
zeitlicher Abstand.....					

Aussagen zum Kratzen:

	0	1	2	3	4
Gesellschaft lenkt ab	<input type="checkbox"/>				
vergesse mich selbst	<input type="checkbox"/>				
Befriedigung	<input type="checkbox"/>				
rauschhaft	<input type="checkbox"/>				
triebhaft	<input type="checkbox"/>				
Kratzen aus Lust	<input type="checkbox"/>				
Steigerung bis Entspannung	<input type="checkbox"/>				
ständiger Zwang zu kratzen	<input type="checkbox"/>				
Juckreiz lässt nach Kratzen nach	<input type="checkbox"/>				

Wie gehen Sie gegen den Juckreiz vor?

Dem Juckreiz gehen Hautveränderungen voraus
Der Juckreiz ist von Hautveränderungen begleitet

Seit wann leiden Sie unter Juckreiz?
Sind Ihnen Auslöser bekannt?

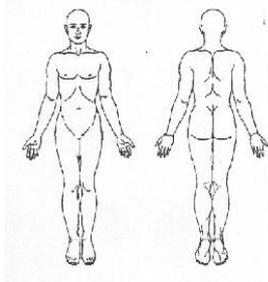
Welche Gefühle ruft der Juckreiz bei Ihnen hervor?
.....

Lokalisation des Juckreizes:

	0	1	2	3	4
auf Extremität beschränkt	<input type="checkbox"/>				
symmetrisch	<input type="checkbox"/>				
lokalisierbar	<input type="checkbox"/>				
tief innen	<input type="checkbox"/>				
am ganzen Körper	<input type="checkbox"/>				
scharf begrenzt	<input type="checkbox"/>				
von außen	<input type="checkbox"/>				
springend	<input type="checkbox"/>				

	0	1	2	3	4
scheuernd	<input type="checkbox"/>				
hebeln	<input type="checkbox"/>				
kratzen	<input type="checkbox"/>				
rubbeln	<input type="checkbox"/>				
reiben	<input type="checkbox"/>				
drücken	<input type="checkbox"/>				
kneten	<input type="checkbox"/>				
kneifen	<input type="checkbox"/>				
streicheln	<input type="checkbox"/>				
kalt duschen	<input type="checkbox"/>				
warm duschen	<input type="checkbox"/>				
heiß duschen	<input type="checkbox"/>				
ablenken	<input type="checkbox"/>				
kühlen	<input type="checkbox"/>				
eincremen	<input type="checkbox"/>				
schaben	<input type="checkbox"/>				
mit Fingernagel einkerben	<input type="checkbox"/>				
Gesellschaft	<input type="checkbox"/>				
kratzen bis Haut blutet	<input type="checkbox"/>				

Markieren Sie bitte die Stellen, wo Ihr Juckreiz auftritt:



Mund/Rachen
Genital
anal

Anmerkung des Patienten:

Schulabschluss:

Markieren Sie bitte mit einem Kreuz die Stärke Ihres Juckreizes auf dieser Skala:



Fragebogen SF-36

Datum:

Probandenname:

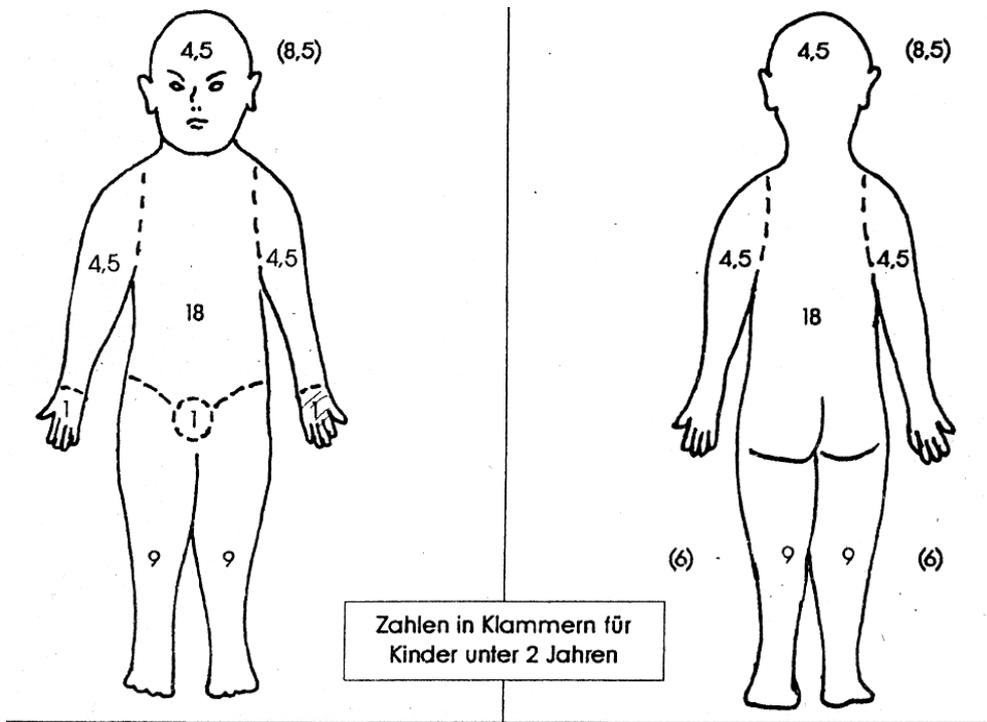
Nr.

--	--	--	--

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihren allgemeinen Gesundheitszustand.

- | | | | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <p>1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?</p> | <input type="checkbox"/> |
| | ausgezeichnet | sehr gut | gut | weniger gut | schlecht |
| <p>2. Im Vergleich zur vergangenen Woche, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?</p> | <input type="checkbox"/> |
| | derzeit viel besser | derzeit etwas besser | etwa wie vor einer Woche | derzeit etwas schlechter | derzeit viel schlechter |
| <p>3. Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Aufgaben im Beruf bzw. zu Hause?
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.
Ich habe weniger geschafft als ich wollte.
Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.
Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung.</p> | | | | ja | nein |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <p>4. Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Aufgaben im Beruf bzw. zu Hause?
Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.
Ich habe weniger geschafft als ich wollte.
Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.</p> | | | | ja | nein |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <p>5. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der vergangenen Woche Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?</p> | <input type="checkbox"/> |
| | überhaupt nicht | etwas | mäßig | ziemlich | sehr |
| <p>6. Wie stark waren ihre Schmerzen in der vergangenen Woche?</p> | <input type="checkbox"/> |
| | keine Schmerzen | sehr leicht | leicht | mäßig | stark |
| | n | | | | sehr stark |

7. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause oder im Beruf behindert?
- | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | <input type="checkbox"/> |
| | überhaupt nicht | ein bißchen | mäßig | ziemlich | sehr |
8. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der vergangenen Woche ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuch bei Freunden, Verwandten, etc.) beeinträchtigt?
- | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | <input type="checkbox"/> |
| | immer | meistens | manchmal | Selten | nie |
9. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?
- | | Trifft ganz zu | trifft weitgehend zu | weiß nicht | trifft weitgehend nicht zu | trifft überhaupt nicht zu |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |



A: AUSDEHNUNG in % <i>Bitte betroffenes Areal einzeichnen</i>	____ / 100
---	------------

B: INTENSITÄT		Intensität Ekzem-Morphe (repräsentatives Areal)	C: SUBJEKTIVE SYMPTOME Visuelle Analog-Skala	
Kriterien	Intensität			
Erythem		0 = keine 1 = schwach 2 = mäßig 3 = ausgeprägt	JUCKREIZ (0 - 10)	
Ödem/Papeln o. Infiltr.			SCHLAFVERLUST (0 - 10)	
Nässen/Krusten				
Exkoration				
Lichenifikation				
Trockenheit <small>Trockenheit wird an nicht betroffenen Arealen beurteilt</small>			SUMME (A/5+7B/2+C):	

Visuelle Analog-Skala ☺ | | ☹

Juckreiz 0 ————— 10

.Schlafverlust 0 ————— 10

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die mich bei der Erstellung dieser Promotionsarbeit tatkräftig unterstützt haben.

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München, sowie bei Frau Prof. Dr. med. Heidrun Behrendt für die Überlassung der Dissertationsarbeit und ihre freundliche Unterstützung bedanken. Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Bernadette Eberlein, Oberärztin der Dermatologischen Klinik am Biederstein, für Ihre exzellente Betreuung bei der Ausarbeitung dieser Promotionsarbeit. Frau Prof. Dr. Eberlein stand mir jederzeit mit wertvollen Ideen und Feedbacks zu Seite und gab mir die Möglichkeit, fundierte Kenntnisse im Forschungsbereich allergischer Erkrankungen zu erwerben.

Bei Frau Latotoski bedanke ich mich für die Datenerhebung sowie bei Herrn Bernhard Haller, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München, für die tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung. Mein weiterer Dank gilt Frau Cordula Ebner von Eschenbach für ihre Einführung in die labortechnischen Verfahren der ELISA-Methode sowie Herrn Thomas Elste vom deutschen Wetterdienst für die meteorologischen Daten. Dem gesamten Team (Mitarbeiter der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, TU München, des Zentrums Allergie und Umwelt - ZAUM, TU München/Helmholtz Zentrum München und der Medizinischen Klinik Innenstadt, Fachbereich Pneumologie, LMU München (Herr Prof. Dr. Dr. Johannes Ring, Frau Prof. Dr. Heidrun Behrendt, Herr Prof. Dr. Rudolf Maria Huber, Frau Prof. Dr. Bernadette Eberlein, Herr Prof. Dr. Ulf Darsow, Herr PD. Dr. Johannes Huss-Marp, Herr PD. Dr. Florian Pfab, Herr PD. Dr. Rainald Fischer, Frau Dr. Regina Franz, Frau Dr. Michele Schmitt, Frau Dr. Maria Leibl, Frau Dr. Veronika Allertseder, Frau Jarmila Liptak, Herr Dr. Romain Hennico, Frau Julia Latotoski, Frau Cordula Ebner von Eschenbach)), das an der Datenerhebung und der Auswertung der Daten beteiligt war, danke ich für seinen engagierten Einsatz sowie den Probanden für ihre Kooperationsbereitschaft.

Meiner Freundin, Caroline Gehring, danke ich für die Einführung in das Softwareprogramm Endnote sowie natürlich meinem Freund, Robert Körner, der mir bei allen auftretenden Problemen, insbesondere bei Software-Problemen, mit Rat und Tat zu Seite stand.

Zum Schluss möchte ich noch meinen Eltern danken, die mir meine umfangreiche Ausbildung ermöglicht und mich stets moralisch unterstützt haben.

9. Lebenslauf

Geb. 02.01.1985

Berufsausbildung

Staatsexamen Humanmedizin Nov. 2012

Praktisches Jahr 2011/12

I. Tertial: Innere Medizin

Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

James Cook University Hospital, Newcastle University, Middlesbrough, England

II. Tertial: Gynäkologie

Frauenklinik Taxisstraße, Rotkreuzklinikum, München

III. Tertial: Chirurgie

Universitätsklinik, Universidad de Sevilla, Sevilla, Spanien

Klinischer Abschnitt 2008- 2011

TU München, Klinikum rechts der Isar

Physikum 2008

Vorklinischer Abschnitt 2006-2008

Johannes Gutenberg Universität, Mainz

Schulausbildung

Abitur 2004

Humanistisches Maximiliansgymnasium, München

Abschlussnote: 1,8

Aug. 2001 - Feb. 2002

Crescent Heights High School, Calgary, Canada

Schwerpunkte: Chemistry, Social Studies, English

Highschool-Abschluss in englischer Sprache