



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

**Auswirkungen von Pollenkonzentration und individuellem  
Probandenverhalten, auf Symptomstärke und klinische Parameter**

Sebastian Valentin Johannes Bezold

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

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claudia Traidl-Hoffmann
2. Prof. Dr. Uta Behrends

Die Dissertation wurde am 23.09.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

1	Einleitung .....	17
1.1	Historisches zur allergischen Rhinitis .....	17
1.2	Definition und Klassifikation der allergischen Rhinokonjunktivitis .....	18
1.3	Epidemiologie allergischer Erkrankungen .....	21
1.4	Ätiologie der Pollenallergie .....	23
1.5	Pathophysiologie der allergischen Immunreaktion .....	26
1.6	Klinik .....	29
1.7	Diagnostik .....	30
1.8	Differentialdiagnosen .....	32
1.9	Therapie .....	33
1.10	Prognose .....	35
2	Ziel der Arbeit .....	37
3	Material und Methoden .....	38
3.1	Studienbeschreibung .....	38
3.1.1	Studienverlauf .....	38
3.1.2	Einschlusskriterien .....	39
3.1.3	Untersuchungen .....	39
3.1.4	Probandencharakterisierung .....	41
3.2	Pollenflugdaten .....	43
3.2.1	Die Pollenfälle nach Hirst .....	43
3.2.2	Biomonitoring im Studienverlauf .....	44
3.2.3	Definition der Gräserpollensaison nach EAACI .....	44
3.3	Expositionsfragebogen .....	45
3.4	Symptomerfassung .....	46
3.4.1	Die Pollentagebuch-APP .....	46
3.4.2	Symptomerfassung im modifizierten Fragebogen .....	50
3.5	Rhinomanometrie .....	51
3.5.1	Messprinzip der Rhinomanometrie .....	51
3.5.2	Durchführung der Rhinomanometrie .....	52
3.6	Molekulare Untersuchung des Nasensekrets .....	53
3.6.1	Gewinnung von Nasensekret .....	53
3.6.2	IgE-ELISA mit Nasensekret .....	53
3.6.3	Messung von Immunmediatoren im Nasensekret mittels Multiplex .....	54
3.7	Hautphysiologische Messungen mittels Tewameter, pH-Meter und Corneometer .....	54
3.7.1	Der transepidermale Wasserverlust .....	54
3.7.2	Der Haut-pH .....	55
3.7.3	Die Hautfeuchtigkeitsmessung (Corneometrie) .....	55
3.8	Pricktest .....	56

3.9	Statistische Auswertung .....	57
4	Ergebnisse .....	58
4.1	Pollenflug .....	58
4.1.1	Definition der Gräserpollensaison 2015 und 2016.....	58
4.1.2	Regionale Unterschiede der Pollenkonzentration .....	58
4.1.3	Tageszeitliche Unterschiede der Pollenexposition.....	61
4.2	Exposition und Allergenvermeidung in der Pollensaison.....	63
4.2.1	Expositionsverhalten in der Panelstudie .....	64
4.2.2	Expositionsverhalten in der UFS-Studie .....	68
4.3	Symptomatische Reaktion.....	77
4.3.1	Lokalisation der allergischen Symptomatik.....	78
4.3.2	Korrelation von allergischen Beschwerden mit dem Pollenflug.....	79
4.3.3	Tageszeitliche Unterschiede der Symptomatik .....	87
4.3.4	Abhängigkeit der Symptomatik von der Pollensaison .....	90
4.3.5	Exposition und Symptomatik.....	91
4.3.6	Symptomlinderung durch Allergenvermeidung in alpiner Umgebung.....	105
4.3.7	Einfluss von Tabakrauch auf die allergische Reaktion .....	110
4.4	Die nasale Flussrate als Messgröße der nasalen Obstruktion .....	113
4.5	Nasale Immunreaktion bei unterschiedlicher Pollenexposition .....	117
4.5.1	Nasales Gesamt-IgE im Jahresverlauf .....	117
4.5.2	Änderungen der nasalen Immunglobuline bei einem Aufenthalt in alpiner Hochlage	119
4.6	Pricktest-Variabilität im Jahresverlauf.....	121
4.7	Hautphysiologie bei Gräserpollenallergikern und Nichtallergikern .....	123
4.7.1	Hautphysiologie bei Allergikern und Nichtallergikern.....	123
4.7.2	Hautphysiologie in und außerhalb der Pollensaison 2015 .....	123
4.7.3	TEWL-Messungen während der UFS-Studie .....	125
5	Diskussion .....	128
5.1	Immunologische und symptomatische Reaktion bei Pollenexposition.....	128
5.1.1	Symptomatische Reaktion.....	128
5.1.2	Nasale Immunreaktion .....	131
5.1.3	Hautspezifische Parameter .....	132
5.2	Auswirkung des Probandenverhaltens auf die allergische Symptomatik .....	134
5.3	Limitierungen der Studie.....	138
6	Zusammenfassung.....	141
7	Literaturverzeichnis.....	144

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Häufigkeit von atopischen Erkrankungen nach dem Lebensalter nach dem Modell des atopischen Marsches, auch als „natürlicher“ Verlauf der Allergie bezeichnet (Traidl-Hoffmann 2017). .....	24
Abbildung 2: Das Umwelt-Pathogen-Host-Modell modifiziert und erweitert nach Gilles et al. 2018, als Zusammenfassung der zahlreichen Umweltfaktoren, die auf den Allergiker und sein Immunsystem einwirken. Der Patient steht als Host im Mittelpunkt und wird durch seine intrinsische und extrinsische Umwelt beeinflusst. Zu den Einflussfaktoren gehören die biogenetische Umwelt, die anthropogenetische Umwelt, Lebensumstände und Triggerfaktoren, die auch wechselseitige Beziehungen untereinander haben und zusätzlich von weiteren Kofaktoren beeinflusst werden. Zu den Pathogenen im Modell zählen Allergene (pflanzlich, Lebensmittel), Schadstoffe, Medikamente und Infektionserreger. Außerdem gibt es Triggerfaktoren, die für die allergische Reaktion bedeutsam sind, und Aspekte der modernen Gesellschaft, die sich auf die Entwicklung von Allergien auswirken. ....	25
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienverlaufs der Panelstudie (Mai 2015 bis April 2016) und der UFS-Studie (01.06.2016 bis 06.07.2016). .....	38
Abbildung 4: Untersuchungstermine während der Panelstudie von Mai 2015 bis April 2016. Die Abstände zwischen den Terminen betragen während der Pollensaison (dunkelgrau) zwei bis drei Wochen. Als Datum wurde der erste Untersuchungstag der jeweiligen Untersuchungswoche angegeben.....	38
Abbildung 5: Die UFS-Studie verlief von 01.06. bis 06.07.2016. Die Probanden hielten sich von 13.06. bis 24.06.2016 für 12 Tage auf der Zugspitze in der Umweltforschungsstation (UFS) auf. In den 12 Tagen davor (Prä-UFS) und danach (Post-UFS) fanden Untersuchungen in Augsburg statt. Auf der UFS wurden die Probanden am Freitag, dem fünften Tag, sowie am Montag, Mittwoch und Freitag der zweiten Woche untersucht. ....	39
Abbildung 6: Untersuchungen im Verlauf der Panelstudie. Die Anfangsuntersuchung wurde bei Erstvorstellung durchgeführt und entschied über den Ein- oder Ausschluss der Probanden. Das Symptomtagebuch wurde täglich geführt und an den 15 Studienterminen wurden klinische Messungen durchgeführt. In nasalem Sekret wurde mittels ELISA das Gesamt-IgE bestimmt, mittels Rhinomanometrie wurde die nasale Flussrate gemessen, hautphysiologische Messungen dienten der Bestimmung von TEWL, Hautfeuchtigkeit und Haut-pH und mittels Pricktest wurde die kutane Sensibilisierung auf Lieschgras untersucht. Pollendaten (Poaceae) wurden in München und Augsburg gemessen und ein Expositionsfragebogen im Zeitraum von drei Wochen während der Pollensaison (22.06.-10.07.2015) erhoben. ....	40
Abbildung 7: Pricktests mit Lieschgras wurden an vier Terminen in der Pollensaison (Termine 1, 2, 4 und 6) und an drei Terminen außerhalb der Pollensaison (Termine 9, 11 und 12) durchgeführt. ....	40
Abbildung 8: Untersuchungen im Verlauf der UFS-Studie. In der Anfangsuntersuchung erhielten die Probanden, neben der Anamnese und der IgE-Bestimmung, eine HNO-ärztliche Untersuchung. An den Studienterminen erfolgte die Entnahme von nasalem Sekret zur Bestimmung verschiedener Immunmediatoren mittels Multiplex und die Messung des TEWL. Pollendaten (Poaceae) wurden in Augsburg und auf der UFS (Innen- und Außenbereich) gemessen. Ein Fragebogen erfasste die Symptomatik und die Exposition der Probanden.....	41
Abbildung 9:: Probandencharakterisierung der Gräserpanelstudie mit Geschlecht, Alter und den Ergebnissen des Aufnahmescreenings [Serum Gesamt-IgE und spezifisches IgE von einigen luftübertragenen Allergenen (perennial und saisonal), gemessen mit ImmunoCAP].....	42
Abbildung 10: Probandencharakterisierung der UFS-Studie mit Geschlecht, Alter und den Ergebnissen des Aufnahmescreenings [Serum Gesamt-IgE und spezifisches IgE von einigen luftübertragenen Allergenen (perennial und saisonal), gemessen mit ImmunoCAP]. Proband GA2 hatte während der Studie keinen Kontakt mit Katzen. NA1 mit Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift (Daten nicht gezeigt), deswegen das hohe Gesamt-IgE.....	43
Abbildung 11: Hirst-Pollenfalle ( <a href="http://burkard.co.uk/product/7-day-recording-volumetric-spore-trap/">http://burkard.co.uk/product/7-day-recording-volumetric-spore-trap/</a> ) .....	43

Abbildung 12: Fragen im Expositionsfragebogen der Panelstudie. Daten zur Aufenthaltsdauer im Freien und zu sportlicher Aktivität im Freien oder in geschlossenen Räumen wurden in die 8-Stundenintervallen „morgens bis mittags“, „nachmittags bis abends“ und „spätabends und nachts“ erfasst. Der Aufenthalt in geschlossenen Räumen wird jeweils für den gesamten Tag erfasst. ....	45
Abbildung 13: Fragen zur Exposition im Fragebogen der UFS-Studie. Daten zur Aufenthaltsdauer im Freien sowie zur sportlichen Aktivität im Freien und in geschlossenen Räumen wurden für die 8-Stundenintervalle „morgens bis mittags“, „nachmittags bis abends“ und „spätabends und nachts“ abgefragt. Die Zeit in geschlossenen Räumen daheim und in anderen Innenräumen wurde für den gesamten Tag abgefragt. Ergänzend zu dem Expositionsfragebogen von 2015 wurden weitere Fragen zu exponierendem und allergenvermeidendem Verhalten gestellt. ....	46
Abbildung 14: Erfassung des Standorts in der Pollen-App .....	47
Abbildung 15: Auswahlmöglichkeiten für Medikamente und das Feld für eigene Bemerkungen in der Pollen-APP .....	47
Abbildung 16: Erfassung des Gesamtbefindens in der Pollen-App .....	48
Abbildung 17: Erfassung der organspezifischen Symptomatik zusammen mit der Belastung, am Beispiel von okularen Beschwerden, in der Pollen-App (PHD) .....	49
Abbildung 18: Bildung der Summe der Beschwerden - modifiziert nach Karatzas et al. 2014 .....	50
Abbildung 19: Tageszeitgenaue Erfassung der Beschwerden bei der UFS-Studie. ....	51
Abbildung 20: Rhinomanometer 300, Bild der Firma ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co. KG. ..	51
Abbildung 21: Schematische Zeichnung zur Messung des Choanaldrucks (Bachmann 2013) .....	51
Abbildung 22: Darstellung der klinischen Kenngrößen $V_{150}$ , $V_{300}$ und $\Delta V \%$ (Bachmann 2013) .	52
Abbildung 23: Richtiges Aufsetzen der Maske (Bachmann 2013) .....	52
Abbildung 24: Pricktestung mit Lieschgras-Pricklösung (L) an zwei unterschiedlichen Stellen des volaren Unterarms beidseits, inklusive Negativprobe (NaCl, -) und Positivprobe (Histamin, +). ....	56
Abbildung 25: Die Regressionsanalyse ergibt eine hohe Korrelation der Pollendaten aus Augsburg und München in beiden Jahren (A: 2015, B: 2016). Die Teilabbildungen C und D machen die unterschiedliche Ausprägung des Pollenflugs in München und Augsburg in den Jahren 2015 (C) und 2016 (D) deutlich. Der t-Test ergibt signifikant höhere Pollenwerte in Augsburg .....	59
Abbildung 26: Pollensaison 2015 und 2016 im Jahresvergleich, an den Studienorten Augsburg (A) und München (B). Die unterschiedliche Ausprägung der Pollensaison zeigt sich anhand der Höhe der Pollenkonzentration, sowie anhand der Anzahl an Tagen mit einer Pollenkonzentration von über $50/m^3$ (High Pollen Days, bzw. „HPDs“ in hellgrau). Demnach fallen die Pollenmessungen in Augsburg höher aus als in München. Am Beispiel von 2016 wird deutlich, dass auch der zeitliche Rahmen der Pollensaison (dunkelgrau) regional variieren kann, auch wenn sich die Länge der Pollensaison dadurch nicht wesentlich verändert (Augsburg: 18.05.16 – 28.08.16 vs. München: 04.05.16 – 11.08.16). ....	60
Abbildung 27: Varianzanalyse der Pollenkonzentration während den drei 12-Tages-Intervallen im Verlauf der UFS-Studie. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich zwischen der Pollenkonzentration in Augsburg vor dem UFS-Aufenthalt (Prä-UFS) und der Pollenkonzentration während des UFS-Aufenthalts (UFS). Der Unterschied zwischen der Pollenkonzentration in Augsburg nach dem UFS-Aufenthalt (Post-UFS) zu den anderen 12-Tages-Intervallen ist nicht signifikant, da bereits während des UFS-Aufenthalts die Pollenkonzentration wieder angestiegen war. ....	61
Abbildung 28: Der Pollenflug während der UFS-Studie mit Darstellung der High-Pollen-Days (HPDs) in hellgrau und der Pollensaison in dunkelgrau. Die ersten sieben Tage auf der UFS, mit sehr niedriger Pollenzahl, liegen definitionsgemäß außerhalb der Pollensaison und sind deshalb nicht grau hinterlegt. Hervorzuheben ist der Anstieg der Pollenkonzentration, noch während des Aufenthalts in alpiner Hochlage und ein damit verbundener Wiederbeginn der Pollenexposition bereits auf der Zugspitze. .	61
Abbildung 29: Varianzanalyse der Pollenkonzentration in Augsburg nach dem Faktor „Tageszeit“. Die Pollenkonzentration an verschiedenen Tageszeiten unterscheidet sich signifikant. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der normalisierten Pollenkonzentration an unterschiedlichen Tageszeiten in der gesamten Gräserpollensaison 2015 in Augsburg (04.05.-12.08.2015). A: Pollen-Mittelwerte von „morgens“ (6-10 Uhr), „vormittags“ (10 Uhr), „mittags“ (12 Uhr), „nachmittags“ (14-	

18 Uhr), „abends“ (18-22 Uhr) und „nachts“ (22-6 Uhr) unterscheiden sich signifikant voneinander. B: Die Zusammenfassung der Tageszeitenabschnitte in „morgens / mittags“ (6-14 Uhr), „nachmittags / abends“ (14-22 Uhr) und „spätabends / nachts“ (22-6 Uhr) ergibt 8-Stunden-Intervalle, die sich wiederum signifikant voneinander unterscheiden.....	62
Abbildung 30: Varianzanalyse der Pollenkonzentration in Augsburg und während UFS-Aufenthalt (UFS-Studie) nach dem Faktor „Tageszeit“. Die Pollenkonzentration an den verschiedenen Tagesintervallen unterscheidet sich signifikant ( $r^2 = 0,06$ , $p = 0,043$ ). Der zirkadiane Rhythmus des Pollenflugs in Augsburg entspricht dem von 2015.....	63
Abbildung 31: Varianzanalyse der Pollenkonzentration in Augsburg, vor und nach dem UFS-Aufenthalt (A) und auf der UFS (B) nach dem Faktor „Tageszeit“. Die Pollenkonzentration variiert zwischen den Tagesintervallen nur in Augsburg signifikant und nicht auf der UFS. Auf der UFS ist die mittlere Pollenkonzentration im Zeitraum von „nachmittags bis abends“ am höchsten. ....	63
Abbildung 32: Anteil der Exposition (Zeit draußen, Sport draußen) und Allergenvermeidung in geschlossenen Räumen (Zeit drinnen, Sport drinnen) bei GA und NA in einem Zeitraum der Pollensaison 2015 vom 22.06. bis 10.07.2015. Die Exposition ist besonders am Wochenende, von Freitag bis Sonntag erhöht (Fr/Sa/So). Allergenvermeidung gelingt folglich am ehesten unter der Woche. ....	64
Abbildung 33: Gepaarter t-Test der Exposition (Aufenthaltsdauer inkl. Sport im Freien) ergibt signifikant höhere Werte bei Allergikern (GA). Die Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen (Allergenvermeidung) von GA unterscheidet sich nicht signifikant von den Nichtallergikern (NA)..	65
Abbildung 34: Die Regressionsanalysen ergeben keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Pollenkonzentration und der Aufenthaltsdauer im Freien oder in geschlossenen Räumen bei GA und NA der Panelstudie.....	66
Abbildung 35: Regressionsanalyse der Expositionsfaktoren und Allergenvermeidung mit der Pollenkonzentration, an Tagen mit Pollen $> 20$ Pollen/m <sup>3</sup> . Grundsätzlich kann man von einem allergenvermeidenden Verhalten bei Pollenwerten über 20 Pollen/m <sup>3</sup> sprechen.....	66
Abbildung 36: Aufenthalt im Freien zu unterschiedlichen Tageszeiten bei allergischen (GA) und nichtallergischen (NA) Probanden der Panelstudie. Am längsten halten sich die Probanden nachmittags bis abends im Freien auf. ....	67
Abbildung 37: Da sich die Exposition an den verschiedenen Tagesabschnitten voneinander unterscheidet, wurde die Exposition vor und nach 14 Uhr mit der Pollenkonzentration des jeweiligen Tages mittels Regressionsanalyse verglichen. Dabei ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang. ..	67
Abbildung 38: Zeitlicher Verlauf des Aufenthalts drinnen (B) und draußen (A) im Vergleich mit der Pollenkonzentration während der UFS-Studie bei GA und NA. Die Wochenenden sind in der Zeitleiste unten markiert (Fr/Sa/So). Das Probandenverhalten in dem mittleren Studienabschnitt (UFS Zugspitze) unterscheidet sich aufgrund des UFS-Aufenthalts stark gegenüber den 12-Tagesintervallen in Augsburg davor und danach. ....	68
Abbildung 39: Gepaarter t-Test der Zeit draußen und drinnen in Augsburg ergibt für die Gruppe der GA eine signifikant längere Aufenthaltsdauer im Freien und eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen. ....	69
Abbildung 40: Die in Augsburg vor und nach dem UFS-Aufenthalt erhobenen Daten zur Aufenthaltsdauer draußen (A, B) und in geschlossenen Räumen (C, D) ergeben in der Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang mit der Pollenkonzentration.....	70
Abbildung 41: Die Regressionsanalyse mit der Zeit draußen (A, B) und drinnen (C, D) ergibt statistisch signifikante Zusammenhänge, wenn die Daten des UFS-Aufenthalts gemeinsam mit den in Augsburg erhobenen Daten analysiert werden. ....	71
Abbildung 42: Varianzanalyse der Zeit im Freien (Zeit draußen) in Augsburg, bei GA und NA der UFS-Studie. Der Schwerpunkt der Aufenthaltsdauer im Freien liegt im Zeitraum von nachmittags bis abends.....	71
Abbildung 43: Regressionsanalyse der Zeit im Freien zu verschiedenen Tageszeiten mit tageszeitspezifischer Pollenkonzentration. Die Zeit draußen von „nachmittags und abends“ korreliert signifikant mit der Pollenkonzentration dieses Tagesabschnittes was für einen verstärkenden	

(kumulativer) Effekt zwischen den beiden Faktoren spricht. In den Intervallen „morgens bis mittags“, sowie „abends und nachts“ ist der Aufenthalt im Freien weitgehend unabhängig von der Pollenkonzentration.....	72
Abbildung 44: Zwischen der Zeit in geschlossenen Räumen daheim (in der eigenen Wohnung) und der Pollenkonzentration des Tages besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang, der bei GA der UFS-Studie negativ und bei NA positiv ausfällt. Die Zeit in geschlossenen Räumen auswärts (außerhalb der eigenen Wohnung) korreliert nur bei NA signifikant mit der Pollenkonzentration. ....	73
Abbildung 45: Die sportliche Aktivität im Freien (draußen) und in geschlossenen Räumen (drinnen) bei Gräserallergikern (GA) der UFS-Studie steht insbesondere im Zeitraum von nachmittags bis abends in Abhängigkeit mit der Pollenkonzentration. Damit einhergehend ist die Pollenexposition bei Sport im Freien erhöht und bei Sport in geschlossenen Räumen, durch die Allergenvermeidung, erniedrigt. ....	74
Abbildung 46: Tätigkeiten, die eine vermehrte Pollenexposition zuhause mit sich bringen, verstärken den Effekt der erhöhten Pollenkonzentration im ersten 12-Tages-Intervall der UFS-Studie. In der letzten 12-Tages-Periode werden solche Tätigkeiten vor allem an Tagen mit geringer Pollenkonzentration durchgeführt. ....	75
Abbildung 47: Schlaf bei geschlossenem Fenster im zeitlichen Verlauf mit der Pollenkonzentration. GA der UFS-Studie schlafen erkennbar seltener als NA bei geschlossenem Fenster. ....	75
Abbildung 48: Die Regressionsanalyse mit der Pollenkonzentration und dem allergenvermeidenden Faktor „Fenster nachts geschlossen“ (A) ergibt, dass die Probanden am häufigsten bei niedriger Pollenkonzentration mit geschlossen Fenstern schlafen, wobei der Zusammenhang bei NA signifikant und bei GA nicht signifikant ausfällt. Im gepaarten t-Test (B) wird ein Unterschied zwischen GA und NA deutlich. NA schlafen im Studienzeitraum signifikant häufiger bei geschlossenen Fenstern als GA. ....	76
Abbildung 49: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Wechseln der Bettwäsche und dem Pollenflug und kein signifikanter Unterschied zwischen GA und NA bezüglich dieses Faktors. ....	76
Abbildung 50: Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem allergenvermeidenden Faktor „Haare gewaschen“ und der Pollenkonzentration bei GA. Allergiker waschen sich insgesamt seltener die Haare (B) aber dafür häufiger abends (F) und NA häufiger morgens (D). ....	77
Abbildung 51: Häufigkeit von organspezifischer Symptomatik bei Gräserallergikern (GA) der Panelstudie. ....	78
Abbildung 52: Differenzierung der organspezifischen Symptomatik bei GA der UFS-Studie. ....	79
Abbildung 53: A: Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamtbefinden von Gräserpollenallergikern (GA) und der Gräserpollenkonzentration in der Pollensaison 2015 ( $p < 0,001$ , $r = 0,44$ ). B: Noch deutlicher zeigt sich der Zusammenhang bei Allergikern der UFS-Studie ( $p < 0,001$ , $r = 0,63$ ). Das Gesamtbefinden ist normalisiert dargestellt. ....	80
Abbildung 54: Zeitlicher Verlauf der Symptomstärke und der Pollenkonzentration bei GA und NA der Panelstudie in München. ....	80
Abbildung 55: Verlauf der Symptomatik (A: Symptomscore, B: Nasenbeschwerden, C: Augenbeschwerden und D: Lungenbeschwerden) in der Pollensaison 2015 (grau hinterlegt) bei Gräserallergikern (GA) und Nichtallergikern (NA), zusammen mit der Pollenkonzentration im zeitlichen Verlauf. Der organspezifische Beschwerdeindex berechnet sich aus der Summe der organspezifischen Belastung und den organspezifischen Symptomen. ....	81
Abbildung 56: Die Linearen Regressionsanalysen von Pollenkonzentration und der Summe der allergischen Beschwerden (Symptomscore) sowie den organspezifischen Beschwerden (Nasen-, Augen- und Lungenscore), ergeben bei Allergikern, während der Gräserpollensaison 2015, durchweg signifikante Zusammenhänge. Die Beschwerden von Nichtallergikern sind unabhängig von der Pollenkonzentration. Die organspezifischen Scores setzen sich aus dem organspezifischen Beschwerdegrad und den organspezifischen Symptomen zusammen und wurden normalisiert dargestellt. ....	82
Abbildung 57: Die nasale Symptomantwort auf unterschiedliche Pollenkonzentrationen wird anhand von vier allergietypischen nasalen Symptomen mittels Regressionsanalyse untersucht. Die subjektiv	

empfundene nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Juckreiz und Niesreiz korrelieren bei Gräserallergikern (GA) signifikant mit der Pollenkonzentration des Tages, aber nicht bei Nichtallergikern (NA). Auffällig ist, dass bereits niedrige Pollenwerte zum Erreichen von höchsten nasalen Symptomwerten führen können.....	83
Abbildung 58: Die okulare Symptomantwort auf unterschiedliche Pollenkonzentrationen wird anhand von vier allergietypischen okularen Symptomen mittels Regressionsanalyse untersucht. Fremdkörpergefühl, tränende Augen, juckende Augen und Augenrötung von GA korrelieren signifikant mit der Pollenkonzentration des Tages. Juckreiz ist mit Abstand das häufigste allergische Symptom der Augen. Auch bei okularen Symptomen fällt auf, dass die Symptomatik bereits bei Pollenkonzentrationen unter 100 Pollen/m <sup>3</sup> auf ein Maximum ansteigt. ....	83
Abbildung 59: Die Regressionsanalyse mit vier allergietypischen pulmonalen Symptomen und der Pollenkonzentration ergibt signifikante Zusammenhänge. Pfeifendes Atemgeräusch, Kurzatmigkeit und Husten korrelieren bei Allergikern signifikant mit der Pollenkonzentration des Tages. Asthma wurde von keinem Allergiker oder Nichtallergiker angegeben. ....	84
Abbildung 60: Der zeitliche Verlauf der Symptomstärke von GA und NA der UFS-Studie hat augenscheinlich einen direkten Zusammenhang mit der Pollenkonzentration. Die plötzlich aussetzende Pollenexposition auf der UFS hat nämlich einen langsam aber stetigen Rückgang der Symptomatik zur Folge, bis die Pollenkonzentration am vierten Tag der UFS-Aufenthalts geringfügig ansteigt. ....	84
Abbildung 61: Verlaufskurven der allergischen Symptomatik nach typischen Lokalisationen (Symptomscore, nasale, okulare und pulmonale Beschwerden) in der Pollensaison 2016 bei GA und NA der UFS-Studie. Nasale Symptome reagieren am schnellsten auf kurzfristige Änderungen der Pollenkonzentration.....	85
Abbildung 62: Die Regressionsanalysen mit der Summe der Beschwerden sowie den organspezifischen Nasen- Augen- und Lungenscore, ergeben signifikante Korrelationen mit der Pollenkonzentration, bei Gräserallergikern (GA) der UFS-Studie. ....	86
Abbildung 63: Regressionsanalyse der Pollenkonzentration und Symptomatik bei Gräserpollenallergikern (GA) der UFS-Studie. Ebenso wie der Symptomscore-Wert des Tages mit der täglichen Pollenkonzentration korreliert, korrelieren die 8-stündlich erfassten Summenwerte der Symptomstärke, die nasale und okulare Symptome einschließen, mit der 8-stündlichen Pollenkonzentration, auch wenn die tagesintervallspezifische Symptomstärke weniger Symptome beinhaltet als der Symptomscore des gesamten Tages. Die Werte sind als durchschnittliche Summe der Beschwerden im jeweiligen Tagesintervall angegeben (nicht standardisiert). ....	88
Abbildung 64: Die Summe der tageszeitgenau erfassten Symptome umfasst die vier nasalen Symptome, das Symptom „juckende Nase“ und die Angabe zu „schlechtem Schlaf“. Die Varianzanalyse mit multipler Testung ergibt bei GA vor dem UFS-Aufenthalt, im Tagesintervall „morgens / mittags“, signifikant niedrigere Symptome als in den anderen Intervallen. Im Zeitraum von 6 bis 14 Uhr war die Symptomstärke folglich am geringsten. Bei NA fallen die Symptome niedriger aus und es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tagesintervallen. Tendenziell wurden im Zeitraum von morgens bis mittags höhere Symptome angegeben. ....	89
Abbildung 65: Der Unterschied der nasalen Symptomatik im Tagesverlauf wird mittels Varianzanalyse untersucht. Dafür werden 8-stündlich erfasste nasale Einzelsymptome miteinander verglichen. Im Zeitraum von „morgens bis mittags“ (6-14 Uhr) tritt vermehrt nasaler Juckreiz auf. Niesreiz ist in diesem Zeitraum weniger stark ausgeprägt und tritt am ehesten „nachmittags und abends“ (14-22 Uhr) auf. Rhinorrhoe und Niesreiz sind „nachmittags und abends“ signifikant stärker ausgeprägt als „spätabends und nachts“ (22-6 Uhr) und die nasale Obstruktion zeigt keine signifikante Veränderung im Tagesverlauf. Nasale Obstruktion prägt die nächtliche Symptomatik von GA. ....	89
Abbildung 66: Die Varianzanalyse des Symptoms Augenjucken an den drei 8-Stunden-Intervallen des Tages, ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen „morgens bis mittags“ (6-14 Uhr) und „nachmittags bis abends“ (14-22 Uhr). Juckende Augen traten demnach insbesondere zwischen 14 und 22 Uhr und seltener von 6 bis 14 Uhr auf. ....	90
Abbildung 67: Gepaarter t-Test mit der Summe der Beschwerden (Symptomscore) von Allergikern (GA) und Nichtallergikern (NA) innerhalb (A) und außerhalb (B) der Pollensaison. Der	

Symptomscore innerhalb der Pollensaison ist bei GA erwartungsgemäß signifikant höher als bei NA. Außerhalb der Pollensaison ist die Summe der Beschwerden bei NA signifikant höher als bei GA, auch wenn der zahlenmäßige Unterschied im Vergleich zu innerhalb der Pollensaison deutlich geringer ausfällt.....	91
Abbildung 68: Vergleich der normalisierten Symptomscores in und außerhalb der Pollensaison (In- und Off-Season) mittels ungepaartem t-Test bei GA und NA der Panelstudie. GA haben erwartungsgemäß einen signifikant höheren Symptomscore während der Pollensaison. NA gaben innerhalb der Pollensaison signifikant weniger Beschwerden an als außerhalb der Pollensaison. ....	91
Abbildung 69: A: Im Zeitraum der Erfassung des Expositionsfragebogens (22.06. - 10.07.2015) waren die Expositionswerte von GA der Panelstudie unter der Woche signifikant niedriger als am Wochenende (Wochentage < 0,5, Wochenende > 0,5). B: An den Wochenenden mit erhöhter Exposition gaben GA auch signifikant höhere Symptome an als unter der Woche bei niedriger Exposition ( $p = 0,008$ ). Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied der Pollenkonzentration an diesen Tagen (Tage mit Exposition > 0,5: 25,36 Pollen/m <sup>3</sup> /Tag; Tage mit Exposition < 0,5: 26,38 Pollen/m <sup>3</sup> /Tag) (Daten nicht dargestellt).....	92
Abbildung 70: Im Zeitraum von 22.06. bis 10.07.2015, in dem der Expositionsfragebogen erfasst wurde, ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Pollenkonzentration und Symptomscore, da durch den kumulativen Effekt der Pollenexposition, in der fortgeschrittenen Pollensaison, bereits ein erhöhtes Symptomlevel erreicht worden ist. ....	92
Abbildung 71: Die Summe der Allergenvermeidung (Summe der Gesamtzeit in Innenräumen und der sportlichen Aktivität in geschlossenen Räumen) und die Summe der Exposition (Summe der Gesamtzeit im Freien und der sportlichen Aktivität im Freien) haben einen signifikanten Zusammenhang mit der Summe der Beschwerden (Symptomscore). Symptomänderungen in der Mitte der Pollensaison sind am ehesten durch die Exposition oder Allergenvermeidung begründet. ....	93
Abbildung 72: Die Exposition nach 14 Uhr (B) hat einen signifikanten Zusammenhang mit der Symptomatik. Die Exposition vor 14 Uhr (A) zeigt zwar eine Tendenz in dieselbe Richtung, jedoch ergibt sich keine Signifikanz. Die Probanden der Panelstudie halten sich vor 14 Uhr nicht so lange im Freien auf wie nachmittags, weshalb der Effekt auf die Symptomatik geringer ausfällt. ....	93
Abbildung 73: Regressionsanalyse mit Expositionsdaten von GA der UFS-Studie in Zusammenhang mit der Symptomantwort, ausgedrückt als Symptomscore. Die Analyse von Expositionsdaten von morgens bis mittags (Zeit draußen und Sport draußen 6-14 Uhr) ergibt einen negativen Zusammenhang mit dem Symptomscore vor 14 Uhr (A). Die Exposition nach 14 Uhr (14-6 Uhr) hingegen hat einen positiven Zusammenhang mit der allergischen Symptomatik nach 14 Uhr (B). ....	94
Abbildung 74: Zur Untersuchung eines Verzögerungseffektes (Lag-Effekt) der Exposition auf die allergische Symptomatik wurden die abgebildeten Regressionsanalysen durchgeführt. Der Zusammenhang mit der Exposition bleibt auch bei der Korrelation mit Symptomscores aus nachfolgenden Tagesabschnitten erhalten.....	94
Abbildung 75: Die Summe der Exposition (Summe der Gesamtzeit im Freien und der sportlichen Aktivität im Freien, inklusive der Angabe einer verstärkten Exposition) ergibt keinen signifikanten Zusammenhang mit der Summe der Beschwerden (Symptomscore), aber eine positive Tendenz mit ansteigender Regressionsgerade (A). Die Summe der Allergenvermeidung (Summe der Aufenthaltszeit in geschlossenen Innenräumen und der sportlichen Aktivität in geschlossenen Räumen) ergibt jedoch einen signifikanten negativen Zusammenhang (B). ....	95
Abbildung 76: Einfluss der Aufenthaltsdauer im Freien auf den Symptomscore bei GA und NA der Panelstudie. Die Regressionsanalyse des Symptomscores und der Aufenthaltsdauer im Freien (Zeit draußen) ergibt einen positiv-signifikanten Zusammenhang bei GA (A) und einen negativ-signifikanten Zusammenhang bei NA (B). ....	95
Abbildung 77: Bei GA der UFS-Studie ergibt die Regressionsanalyse mit der Aufenthaltsdauer im Freien (draußen) über den gesamten Tag gesehen keinen Zusammenhang mit dem Symptomscore (A), aber eine negative Korrelation im Zeitraum „morgens / mittags“ (B) und eine positive Korrelation in dem Intervall „nachmittags / nachts“ (C).....	96

Abbildung 78: A: Bei GA der UFS-Studie ergibt die Regressionsanalyse einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Zeit, die den gesamten Tag über in geschlossenen Räumen verbracht wurde (Zeit drinnen gesamt) und der Symptomatik (Symptomscore). B: Bei NA gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern.....	97
Abbildung 79: Die Regressionsanalyse mit der täglichen Aufenthaltsdauer in der eigenen Wohnung bei verschlossenen Fenstern (A: Zeit und drinnen daheim) ergibt bei GA der UFS-Studie einen signifikanten Zusammenhang mit dem Symptomscore des jeweiligen Tages. Die Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen außerhalb der eigenen Wohnung steht demgegenüber nicht in Zusammenhang mit der allergischen Symptomatik. ....	98
Abbildung 80: Regressionsanalyse der allergischen Symptomatik (Symptomscore) von GA der Panelstudie mit der sportlichen Aktivität im Freien (Sport draußen) und in geschlossenen Räumen (Sport drinnen). Ein Zusammenhang zwischen Symptomscore und Sport draußen besteht im Zeitraum „nachmittags / abends“. Zudem besteht eine negative Tendenz, dass Sport draußen im Zeitraum „vormittags / mittags“ mit geringeren Symptomen einhergeht (C). Dies wirkt sich auf das Gesamtergebnis der sportlichen Aktivität aus, welches nicht signifikant ausfällt (A). Ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Symptomantwort und Sport drinnen besteht im Zeitraum „morgens / mittags“ (D), was sich auch in der Tagessumme bemerkbar macht (B). ....	99
Abbildung 81: Regressionsanalysen mit der allergischen Symptomatik (Symptomscore) von GA der UFS-Studie und der sportlichen Aktivität im Freien (Sport draußen) und in geschlossenen Räumen (Sport drinnen). Das Gesamtergebnis des Tages (A und B) ergibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, wobei die Regressionsgeraden Tendenzen zeigen, dass Sport draußen mit einer erhöhten Symptomatik einhergeht. Die Auswertung der einzelnen 8-Stunden-Intervalle ergibt signifikante Zusammenhänge zwischen Sport draußen und der Symptomatik, wobei der negative Zusammenhang im Zeitraum „morgens / mittags“ (C) im Gegensatz zu den anderen Tagesintervallen steht (E und G). Mit der sportlichen Aktivität in geschlossenen Innenräumen besteht lediglich im zweiten Tagesdrittel (nachmittags / abends) ein signifikanter Zusammenhang mit dem Symptomscore (F) und im ersten und zweiten Tagesdrittel ergibt sich kein Zusammenhang (D und H). ....	100
Abbildung 82: Zwischen Symptomscore und dem Faktor „vermehrte Pollenexposition zuhause“ ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang bei GA und NA der UFS-Studie. ....	101
Abbildung 83: Multipliziert man den Faktor „vermehrte Pollenexposition zuhause“ mit der Pollenkonzentration ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit der allergischen Symptomatik (Symptomscore). Die Tage, an denen eine erhöhte Exposition zuhause angegeben wurde, sind deutlich erkennbar mit einem erhöhten Symptomscore-Wert assoziiert. ....	102
Abbildung 84: Die Regressionsanalyse mit der Symptomatik und dem allergenvermeidenden Faktor „Fenster nachts geschlossen“ (A und B) ergibt keinen Zusammenhang mit geschlossenen Fenstern nachts.....	103
Abbildung 85: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der allergischen Symptomatik und dem Wechseln der Bettwäsche bei GA und NA der UFS-Studie. ....	103
Abbildung 86: Zwischen der Angabe „Haare gewaschen morgens“ und der Symptomatik von GA der UFS-Studie besteht ein positiver Zusammenhang, der darauf hinweist, dass Haarewaschen am Morgen eher keinen symptomlindernden Effekt hat. Der positive Zusammenhang mit der Symptomatik ist durch den Zusammenhang mit der Pollenkonzentration nachvollziehbar, wird aber nicht signifikant durch das morgendliche Haarewaschen verändert. Der Zusammenhang mit dem abendlichen Haarewaschen fällt hingegen nicht signifikant aus, obwohl ebenfalls ein Zusammenhang mit der Pollenkonzentration besteht. Hier könnte der symptomlindernde Effekt des abendlichen Haarewaschens ursächlich sein. ....	104
Abbildung 87: Varianzanalyse von Symptomscores vor-, während und nach dem UFS-Aufenthalt. Der Symptomscore ist nicht normalisiert dargestellt. Nasenscore, Augenscore und Lungenscore sind normalisiert wiedergegeben. Die allergische Symptomatik verringert sich durch den UFS-Aufenthalt signifikant. Ein signifikanter Langzeiteffekt auf die Symptomatik ist bei okularen und pulmonalen Symptomen zu beobachten, aber auch nasale Symptome fallen nach dem UFS-Aufenthalt tendenziell ab. ....	105

- Abbildung 88: Der Symptomwert, der für die 8-Stunden-Intervalle erfasst wurde, schließt den Nasenscore (verstopfte Nase, Rhinorrhoe, juckende Nase und Niesreiz), das Symptom „juckende Augen“ und die Angabe zu „schlechtem Schlaf“ mit ein. Hier werden die tageszeitlichen Unterschiede der allergischen Symptomatik von GA der UFS-Studie vor (A), während (B) und nach (C) dem UFS-Aufenthalt mittels Varianzanalyse untersucht. Für die Höhe des Symptomscores ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tagesintervallen. Der Nasenscore hingegen ist „nachmittags / abends“ signifikant höher als „morgens / mittags“ und „spätabends / nachts“. Die tageszeitliche Variabilität geht jedoch nach dem ersten Studienabschnitt verloren. .... 107
- Abbildung 89: Varianzanalyse von nasalen Einzelsymptomen und dem Symptom „juckende Augen“ (nicht normalisiert) vor (A), während (B) und nach (C) dem UFS-Aufenthalt zu unterschiedlichen Tageszeiten bei GA der UFS-Studie. Im ersten Studienabschnitt (A) besteht eine tageszeitliche Variabilität bei fast allen Einzelsymptomen – Rhinorrhoe ausgenommen. Die tageszeitlichen Unterschiede verschwinden auf der UFS weitgehend – außer bei nasaler Obstruktion – und sind auch nach dem UFS-Aufenthalt deutlich verändert. .... 108
- Abbildung 90: Die Varianzanalyse der normalisierten 8-stündlich erfassten Symptome zeigt die unterschiedliche Symptomänderung in den drei 12-Tagesintervallen der UFS-Studie (Augsburg Prä-UFS, UFS und Augsburg Post-UFS). Von links nach rechts sind die Tagesintervalle „morgens / mittags“, „nachmittags / abends“ und „spätabends / nachts“ für die nasalen Symptome „nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“, „nasaler Juckreiz“ und „Niesreiz“ sowie für „okularen Juckreiz“ (von oben nach unten) aufgeführt. Aus diesen Abbildungen wird ein durchgehender Rückgang der Einzelsymptome ersichtlich, der auf der UFS gemessen werden konnte. Eine anhaltende Reduktion der Symptomwerte bis in den letzten Studienabschnitt („Post-UFS“), wurden für nasale Obstruktion (alle Tagesintervalle), Rhinorrhoe (22-6 Uhr), nasalen Juckreiz (14-22 Uhr) und okularen Juckreiz (alle Tagesintervalle) gemessen. Die Symptomwerte für „nasale Obstruktion“ und „Rhinorrhoe“ steigen post-UFS nicht wieder an, was als Lag-Effekt (Verzögerungseffekt) bezeichnet wird (A-F). Nasaler Juckreiz, Niesreiz und okulärer Juckreiz steigen hingegen nach dem UFS-Aufenthalt wieder signifikant an (G-O). .... 109
- Abbildung 91: Der Vergleich der Angabe von schlechtem Schlaf „spätabends / nachts“ vor, während und nach dem UFS-Aufenthalt mittels Varianzanalyse ergibt bei GA der UFS-Studie einen signifikanten Unterschied. Der Mittelwert für schlechten Schlaf ist vor und nach dem UFS-Aufenthalt höher als auf der UFS. Nach dem UFS-Aufenthalt liegt der Mittelwert unter dem Niveau von davor. .... 110
- Abbildung 92: Der t-Test mit durchschnittlichen Symptomscores von rauchenden und nicht-rauchenden Gräserpollenallergikern (GA) im Zeitraum der gesamten UFS-Studie ergibt keinen signifikanten Unterschied. .... 110
- Abbildung 93: T-Test zur Überprüfung des Einflussfaktors „Rauchen“ auf die Symptomatik anhand des Symptomscores der allergischen Probanden in den drei Phasen der UFS-Studie: vor (Pre-UFS), während (UFS) und nach (Post-UFS) dem Aufenthalt auf der Forschungsstation in alpiner Hochlage. .... 111
- Abbildung 94: T-Test zur Überprüfung des Einflussfaktors „Rauchen“ auf die nasalen, okularen und pulmonalen Symptomscores der allergischen Probanden in den drei Phasen der UFS-Studie: vor (Prä-UFS), während (UFS) und nach (Post-UFS) dem Aufenthalt auf der Forschungsstation in alpiner Hochlage. .... 111
- Abbildung 95: Varianzanalyse mit multipler Testung der organspezifischen Symptomcores von Rauchern (links) und Nichtrauchern mit Gräserpollenallergie (rechts) im Verlauf der UFS-Studie. Der Unterschied zwischen vor und nach dem UFS-Aufenthalt ist bei rauchenden Allergikern ausgeprägter als bei nichtrauchenden Allergikern. .... 112
- Abbildung 96: Allergische und nichtallergische Probanden (NA und GA) der Panelstudie zeigen über den gesamten Studienzeitraum gesehen keinen signifikanten Unterschied der nasalen Flussrate bei 150 Pascal (V 150 beidseits). .... 113

Abbildung 97: Während der Pollensaison (In-Season) ergibt sich kein Unterschied der nasalen Flussrate (V 150 beidseits) bei GA und NA. Außerhalb der Pollensaison (Off-Season) zeigen NA statistisch signifikant niedrigere Werte als GA.....	114
Abbildung 98: Die Regressionsanalyse mit Pollenkonzentration und nasaler Flussrate ergibt bei GA einen signifikanten negativen Zusammenhang. Bei NA ist ebenfalls eine Tendenz zu beobachten, die jedoch nicht signifikant ausfällt. ....	114
Abbildung 99: Der statistische Zusammenhang der nasalen Flussrate mit der Pollenkonzentration ist rechts ausgeprägter als links (p-Wert <sub>rechts</sub> = 0,018 vs. p-Wert <sub>links</sub> = 0,046). ....	115
Abbildung 100: Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der nasalen Flussrate In-Season und Off-Season im t-Test zeigt sich bei Allergikern und Nichtallergikern. Bei Allergikern ist dieser Unterschied jedoch stärker ausgeprägt (GA: p = 0,001 vs. NA: p = 0,024). ....	115
Abbildung 101: Seitenspezifische Analyse der rhinomanometrischen Messung bei GA und NA der Panelstudie mittels t-Test. Der p-Wert für den saisonabhängigen Unterschied ist bei Messungen im rechten Nasenloch niedriger als bei Messungen im linken Nasenloch, was für eine Seitendifferenz der nasalen Obstruktion spricht. Zudem ergibt sich bei NA ein signifikanter Unterschied der nasalen Flussrate nur auf der linken Seite.....	116
Abbildung 102: Regressionsanalyse zwischen den nasalen Beschwerden und der relativen Änderung der nasalen Flussrate (V 150 beidseits normalisiert). Das Symptom „verstopfte Nase“ wurde am Tag der Rhinomanometrie im Symptomtagebuch erfasst. Bei Gräserpollenallergikern ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Angabe im Symptomtagebuch und der rhinomanometrischen Messung (r = -0,36, p = 0,012).....	117
Abbildung 103: Regressionsanalyse zwischen dem Symptom „verstopfte Nase“ und der nasalen Flussrate (normalisiert). Das Symptom „verstopfte Nase“ wurde am Tag der Rhinomanometrie im Symptomtagebuch erfasst. Bei Gräserpollenallergikern ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Angabe im Symptomtagebuch und der rhinomanometrischen Messung (r = -0,32, p = 0,026). ....	117
Abbildung 104: Der zeitliche Verlauf der IgE-Mittelwerte im Nasensekret von GA der Panelstudie ist hier als prozentualer Anteil von einem Baseline-Wert (in %) dargestellt. Die Übersicht der 15 Untersuchungstermine, die in und außerhalb der Pollensaison durchgeführt wurden, zeigt die Variabilität der nasalen IgE-Werte im Verlauf der Pollensaison und den Rückgang zum Ende der Pollensaison. Hierbei ist zu bemerken, dass die IgE-Höchstwerte nicht im Zeitraum der höchsten Pollenkonzentration auftreten, sondern vielmehr ein kumulativer Effekt der Pollenexposition in der zweiten Hälfte der Pollensaison erkennbar ist. ....	118
Abbildung 105: Regressionsanalyse mit der Pollenkonzentration und nasalem Gesamt-IgE von GA der Panelstudie während der gesamten Pollensaison (In-Season: A) und in der Pollensaison bei Pollenkonzentrationen von bis zu 50 Pollen/m <sup>3</sup> (Low-Season: B). ....	118
Abbildung 106: Der nasale Gesamt-IgE-Wert wurde bei Gräserallergikern der Panelstudie in und außerhalb der Pollensaison (In- und Off-Season) gemessen. Innerhalb der Pollensaison (In-Season) wurden Messungen in der Low-Season (Pollen <50/m <sup>3</sup> ) und in der High-Season (Pollen >50/m <sup>3</sup> ) durchgeführt. A: Nasale Gesamt-IgE-Werte in und außerhalb der Pollensaison unterscheiden sich nicht signifikant. Ein Anstieg des IgE-Mittelwertes um 10 Prozentpunkte lässt aber eine Tendenz zu erhöhten Werten in der Pollensaison vermuten. B: Der Vergleich des nasalen Gesamt-IgE-Wertes in der Low- und in der High-Season ergibt signifikant erhöhte Gesamt-IgE-Werte bei höchster Pollenkonzentration.....	119
Abbildung 107: Immunglobuline im nasalen Sekret bei GA der UFS-Studie. Vor dem UFS-Aufenthalt (Prä-UFS) wurden relativ hohe IgE- und IgM-Werte gemessen, die während des UFS-Aufenthalts (UFS) und danach in Augsburg signifikant niedriger sind (Post-UFS). IgA-Werte verhalten sich gegensätzlich – mit relativ niedrigen Werten im ersten Studienabschnitt (Prä-UFS) und erhöhten Werten auf der UFS und danach – wobei jedoch kein signifikanter Unterschied gemessen wurde (Damialis et al. 2019b). ....	120
Abbildung 108: Zytokine und Chemokine im Verlauf der UFS-Studie. IL-33, Eotaxin-2, MIP-1 $\beta$ , MCP-1 und IL-8 sind vor dem UFS-Aufenthalt (Prä-UFS) signifikant höher als während des UFS-	

Aufenthalts in alpiner Umgebung (UFS) und danach in Augsburg (Post-UFS) (Damialis et al. 2019b). .....	121
Abbildung 109: A: Lineare Regression von Pollenkonzentration und Quaddeldurchmesser bei GA und NA im Pricktest mit Lieschgras im Jahr 2015, von Mai bis Dezember. B: Pricktest-Ergebnisse von GA innerhalb der Pollensaison 2015 (Mai bis August) zeigen einen starken signifikanten Effekt der Pollenkonzentration auf den Quaddeldurchmesser ( $r = 0,61$ , $p = 0,020$ ). .....	122
Abbildung 110: Der Durchmesser der Quaddel beim Pricktest mit Lieschgras korreliert nicht mit dem Symptomscore von GA der Panelstudie, wenn man die Daten des gesamten Studienzeitraumes analysiert. Wird die Analyse auf Daten, die während der Gräserpollensaison erfasst wurden, beschränkt, ergibt sich eine ansteigende Tendenz, jedoch ebenfalls keine Signifikanz. ....	122
Abbildung 111: Vergleich von hautphysiologischen Messungen in und außerhalb der Pollensaison, bei GA und NA der Panelstudie. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen GA und NA, auch wenn GA einen höheren TEWL-Mittelwert haben als NA, was auf eine Tendenz zur Hautbarrierestörung bei GA hindeutet. ....	123
Abbildung 112: Ungepaarter t-Test: Gräserallergiker (GA) haben signifikant höhere TEWL-Mittelwerte als Nichtallergiker (NA) der UFS-Studie 2016. ....	123
Abbildung 113: TEWL, Haut-pH und Hautfeuchtigkeit (von links nach rechts) bei GA und NA (oben), GA (Mitte) und NA (unten) in und außerhalb der Pollensaison 2015. TEWL und Hautfeuchtigkeit sind bei GA und NA während der Pollensaison (In-Season) signifikant erhöht. Der Haut-pH ist lediglich bei GA In-Season signifikant niedriger als Off-Season. ....	124
Abbildung 114: Der Vergleich der Luftfeuchtigkeit in und außerhalb der Pollensaison mittels t-Test ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Dafür wurden die Daten von TEWL-Messungen an GA und NA verwendet, bei denen die Luftfeuchtigkeit gleichzeitig miterfasst wurde. ....	125
Abbildung 115: Die dargestellten Regressionsanalysen wurden für GA und NA der Panelstudie durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen TEWL und Luftfeuchtigkeit auszuschließen. Dabei ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang. Die Ergebnisse der Tewametrie sind demzufolge unabhängig von der Luftfeuchtigkeit. ....	125
Abbildung 116: Hautphysiologische Messungen mit dem Tewameter bei GA und NA während der UFS-Studie bestätigen die These, dass hohe Pollenwerte einen höheren TEWL zur Folge haben. Bei Allergikern ist dieser Effekt deutlicher zu sehen als bei Nichtallergikern, aber auch bei gesunden Probanden ist ein Anstieg des transepidermalen Wasserverlusts bei erhöhter Pollenexposition festzustellen. ....	126
Abbildung 117: Zwischen der relativen Änderung des TEWL und der relativen Luftfeuchtigkeit besteht kein signifikanter Zusammenhang. ....	126
Abbildung 118: Die Regressionsanalyse stellt den Zusammenhang der TEWL-Änderung vom Baseline-Wert dar, in Abhängigkeit von der Pollenkonzentration auf der UFS (niedrige Exposition) und in Augsburg (hohe Exposition). Der Tagesmittelwert der Pollenkonzentration (Poaceae) korreliert mit der TEWL-Änderung bei Allergikern (GA: $r = 0,41$ ; $p < 0,001$ ) aber nicht mit der TEWL-Änderung bei Nichtallergikern (NA: n.s.). ....	127

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz-Änderungen bei allergischen Erkrankungen in ausgewählten Studien. (DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; ECRHS: European Community Respiratory Health Survey; KiGGS: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (Schmitz et al. 2014); ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (Asher et al. 2006). .....	23
Tabelle 2: Organspezifische Symptome (Symptomwerte) werden zusammen mit der jeweiligen Belastung in der Pollen-APP erfasst. ....	48
Tabelle 3: Die Belastung drückt aus, welche Beeinträchtigung der Patient aufgrund von der jeweiligen organspezifischen Symptomatik empfindet. ....	49
Tabelle 4: Die sportliche Aktivität draußen, steht im Zeitraum nachmittags / abends (14-22Uhr) in positivem Zusammenhang mit der täglichen Pollenkonzentration. Dies trifft sowohl für GA als auch für NA der UFS-Studie zu. Bei GA der Studie ergibt die sportliche Aktivität in geschlossenen Räumen (drinnen) im zweiten Tagesintervall (nachmittags / abends) sogar einen negativen Zusammenhang mit der Pollenkonzentration (vgl. Abbildung 45).....	73
Tabelle 5: Zusammenfassung der Regressionsanalysen zwischen den Symptomwerten und der täglichen Pollenkonzentration bei GA der UFS-Studie. Einige Symptomdaten wurden spezifisch für die 8-Stundenintervalle „morgens / mittags“ (6-14 Uhr), „nachmittags / abends“ (14-22 Uhr) und „spätabends / nachts“ (22-6 Uhr) erhoben und hier mit der täglichen Pollenkonzentration korreliert. .	87
Tabelle 6: Mit den Expositionsdaten von GA und NA der UFS-Studie wurden Regressionsanalysen durchgeführt, die über den gesamten Tag gesehen keinen Zusammenhang zwischen der Aufenthaltsdauer im Freien (draußen) und dem Symptomscore ergeben. Bei GA ergibt sich aber eine negative Korrelation im Zeitraum „morgens / mittags“ und eine positive Korrelation in dem Intervall „nachmittags / nachts“. Bei NA der Studie ergibt sich im Zeitraum „morgens / mittags“ eine positive Korrelation der Parameter. ....	96
Tabelle 7: Der Zusammenhang zwischen der täglichen Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen (drinnen daheim und drinnen auswärts) und dem täglichen Symptomscore wurde mittels Regressionsanalyse untersucht. Bei GA der Panelstudie ist die insgesamt negative Tendenz nicht signifikant, während sich bei NA der Studie ein signifikanter positiver Zusammenhang ergibt. Bei GA der UFS-Studie ergibt die Regressionsanalyse einen signifikanten negativen Zusammenhang der Zeit drinnen daheim mit der Symptomatik (Symptomscore). Bei NA der UFS-Studie gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern.....	97
Tabelle 8: Die Regressionsanalyse der sportlichen Aktivität im Freien (Sport draußen) mit dem täglichen Symptomscore ergibt signifikante Zusammenhänge für den Zeitraum nachmittags / abends (14-22 Uhr) und die sportliche Aktivität in geschlossenen Räumen (Sport drinnen) von morgens / mittags korreliert signifikant mit der täglichen Symptomatik bei GA der Panelstudie. ....	98
Tabelle 9: Der Zusammenhang zwischen Sport in geschlossenen Räumen (Sport drinnen) und dem täglichen Symptomscore wurde mittels Regressionsanalyse bei GA der Panelstudie und der UFS-Studie untersucht. Bei GA der Panelstudie korreliert „Sport drinnen“ im Tagesintervall „morgens / mittags“ signifikant mit der täglichen Symptomatik. Bei GA der UFS-Studie liegt ein signifikanter negativer Zusammenhang im Zeitraum „nachmittags / abends“ vor. ....	101
Tabelle 10: Regressionsanalysen mit verschiedenen allergischen Symptomen und dem Produkt aus „erhöhter Pollenexposition zuhause“ und der Pollenkonzentration. ....	102

## Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
AC	Allergische Konjunktivitis
AD	Atopische Dermatitis
AMP	Antimikrobielle Proteine
APC	Antigenpräsentierende Zellen
APP	Smartphone-Applikation
AR	Allergische Rhinitis
ARC	Allergische Rhinokonjunktivitis
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
AUG	Augsburg
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZV	Atemzugvolumen
BGS	Bundesgesundheitsurvey
Breg-Zellen	regulatorische B-Zellen
CAP	carrier polymer
CDSS	clinical descision support system
CM	Corneometer
CRS	chronische Rhinosinusitis
DC	Dendritische Zellen
DECA	Documento dE Consenso sobre Conjuntivitis Alérgica
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ECHRS	European Community Respiratory Health Survey
ECP	eosinophiles kationisches Protein
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
g	Gramm
GA	Gräserallergier
h	Stunde
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HPD	High Pollen Days
HPS	High Pollen Season
HSM	Hausstaubmilben
IAR	Intermittierende Allergische Rhinitis
ICS	intranasalen Kortikosteroiden
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
ILC	innate lymphoid cells
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LAR	Lokale Allergische Rhinitis

LTRA	Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten
LZP	Lebenszeitprävalenz
m	Meter
MACVIA	Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillissement Actif
MALT	Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe
MAMP	microbe-associated molecular pattern
MASK	MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis
MBP	major basic protein
MHC	Major Histocompatibility Complex
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MUC	München
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
NA	Nichtallergiker
NAR	Nichtallergischen Rhinitis
NARES	Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome
NK-Zellen	Natürlichen Killerzellen
NNH	Nasennebenhöhlen
PAMP	pathogen-associated molecular patterns
PAR	Persistierende Allergische Rhinitis
PHD	patient's hay-fever diary
PPP	Peak Pollen Period
PRR	pattern recognition receptors
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SD	Standardabweichung
SFH	Schneefernerhaus
SIT	Spezifische Immuntherapie
STIKO	Ständige Impfkommission
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
TGF- $\beta$	Transforming growth factor beta
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
TLR	Toll-like-Rezeptoren
Treg-Zellen	regulatorische T-Zellen
TSLP	Thymic stromal lymphopietin
UFS	Umweltforschungsstation
VMR	vasomotorische Rhinitis
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organisation
ZAUM	Zentrum für Allergie und Umweltmedizin

# 1 Einleitung

Die Allergische Rhinitis (AR) ist ein globales Gesundheitsproblem mit Auswirkungen auf das Wohlbefinden und die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit der Betroffenen. 400 Millionen Menschen leiden weltweit an Rhinitis und der Prävalenzanstieg der letzten Jahrzehnte setzt sich weiter fort (Pawankar et al. 2013; Traidl-Hoffmann 2017). Patienten mit AR haben schlechtere Lebens- und Bildungschancen. Sie leiden unter Einschränkungen in ihren Alltagsaktivitäten, wie z.B. beim Autofahren, sowie unter einem eingeschränkten Sozialleben und berichten von Schlafstörungen (Vuurman et al. 2014; Walker et al. 2007; Muzalyova et al. 2019). Die jährlichen Kosten, die allergische Krankheiten allein in Europa durch Fehltag in der Arbeit oder eine allergiebedingte Minderung der Produktivität verursachen, werden auf 55 bis 151 Milliarden Euro geschätzt (Zuberbier et al. 2014). Trotz dieser Missstände wird jedoch noch zu wenig gegen allergische Krankheiten unternommen. Die vorhandenen Möglichkeiten zur Allergieprävention werden nicht konsequent umgesetzt und es besteht ein Mangel an primärer Prävention in Deutschland (Bergmann et al. 2016). Zahlreiche Handlungsempfehlungen für Allergiker sind zudem nicht mit hinreichender Evidenz belegt. Dazu gehören beispielsweise die Empfehlungen, nur frühmorgens nach draußen zu gehen, die Fenster während des Pollenflugs geschlossen zu halten, Pollenmasken zu verwenden und die Haare nach der Pollenexposition im Freien zu waschen. Diese Empfehlungen sind allgemein anerkannt und folgen dem gesunden Menschenverstand. Ihre Wirksamkeit wurde jedoch nicht durch kontrollierte Studien bestätigt (Gautier und Charpin 2017; Wise et al. 2018). Allergische Erkrankungen werden häufig nicht adäquat therapiert und von Patienten und Ärzten unterschätzt (Muzalyova et al. 2019). Das Wissen um den richtigen Umgang mit der Erkrankung scheint selbst beim Fachpersonal nicht ausreichend vorhanden zu sein (Stukus et al. 2015).

Für den adäquaten Umgang mit der Pollenallergie ist ein besseres Verständnis für die Schnittstelle zwischen Allergenexposition und allergischer Reaktion notwendig. Es gibt mehrere Modelle, die allergische Erkrankungen und ihre Entwicklung beschreiben. Das Modell des atopischen Marsches beschreibt, dass sich Allergie auf Grundlage einer Hautbarrierestörung entwickelt. Ob diese Hautbarrierestörung auch während der Pollensaison eine Rolle für die allergische Symptomatik spielt und sich hieraus eine Veränderung der Sensibilisierung ergibt, ist derzeit noch nicht geklärt. Nach dem Umwelt-Pathogen-Host-Modell beeinflussen sich „Umwelt“, „Pathogen“ und „Host“ gegenseitig (Gilles und Traidl-Hoffmann 2014). Der Einfluss der Umgebung (Umwelt) auf die Gräserpollenkonzentration (Pathogen) und die Auswirkungen auf das Immunsystem der Probanden (Host) sind bisher noch unvollständig verstanden.

Die Komplexität dieses Systems zeigt sich auch im Einfluss des Klimawandels auf die Pollenallergie. In den letzten Jahren wurden relevante Veränderungen bezüglich der Pollenexposition beobachtet. Die ansteigende kumulative Tagesmitteltemperatur und die erhöhte Anzahl an frostfreien Tagen führen zu einer signifikant längeren Pollensaison und zu einem Anstieg der kumulativen Pollenkonzentration (Ziska et al. 2019). Damit trägt die globale Erwärmung als meteorologischer Einflussfaktor zur Erhöhung der Pollenexposition bei. Es wurde ein Zusammenhang zwischen globaler Erwärmung und allergischen Erkrankungen beschrieben, der mit den oben genannten klimatischen Veränderungen und einem Anstieg der Luftverschmutzung assoziiert wird (Chan et al. 2018; Pawankar 2019).

## 1.1 Historisches zur allergischen Rhinitis

Die AR, umgangssprachlich als Heuschnupfen bezeichnet, wurde im 19ten Jahrhundert als sog. „Heufieber“ bekannt. Das heutige Wissen über die AR beruht im Wesentlichen auf Entdeckungen im 19ten und 20ten Jahrhundert (Bousquet et al. 2008; Kay 2014). Bereits im frühen 19ten Jahrhundert existierten Aufzeichnungen die sich mit dem Thema „Heufieber“ erstmals präziser auseinandersetzten. John Bostock (1773-1846) beschrieb die typischen Symptome des „Heufiebers“, genau gesagt gerötete und juckende Augen, Rhinorrhoe und Atembeschwerden in den Sommermonaten, zum ersten Mal in dieser ausführlichen Form (Bostock 1819). Charles Blackley (1820-1900) konnte bereits einen Zusammenhang zwischen täglichen Pollenmessungen in der Luft und seinen eigenen allergischen

Symptomen feststellen (Blackley 1873), während Dr. Philip Phoebus im Jahr 1873 mit der ersten epidemiologischen Studie zum Thema Heuschnupfen die methodischen Grundlagen für weitere Untersuchungen schaffte.

Der Begriff „Allergie“ wurde von dem Wiener Kinderarzt Clemens von Pirquet eingeführt (Pirquet 1906), der ein neues Wort für die Überempfindlichkeit des Organismus gegenüber einer äußeren, toxischen Substanz suchte. Pirquet hob besonders hervor, dass die Reaktion des Organismus auf ein Allergen nicht nur von der äußeren Substanz, sondern auch von körpereigenen Faktoren abhängt (Huber 2006). Blackley hatte bereits 1880 davon berichtet, Graspollen über die aufgeritzte Haut am Unterarm gestreut zu haben (Blackley 1880). Pirquet entwickelte dann die kutane Tuberkulinprobe (Pirquet 1907a, 1907b), ein Vorläufer des heutigen Prick-Tests, auf Grundlage des subkutanen Tuberkulintests, den Robert Koch bereits im Jahre 1890 vorgestellt hatte. Im Jahr 1959 wurde der modifizierte Prick-Test von Frau Helmutraut Ebruster vorgestellt, der noch heute Verwendung findet (Ebruster 1959). Im Laufe des zwanzigsten Jahrhunderts entwickelte sich das Konzept der Allergie weiter und es wurden zahlreiche neue Begriffe, wie die „lokale Immunität“ (Besredka 1919), der „anaphylaktische Schock“ (Turcanu und Marinov 1963) und der sich wandelnde Begriff der „Atopie“ (Coca und Cooke 1923; Ring et al. 2006), eingeführt. Schließlich wurde auch der Begriff der Allergischen Rhinitis mit den Kardinalsymptomen Niesreiz, nasaler Obstruktion und nasaler Sekretion definiert (Hansel 1929). Neben der neuen immunologischen Einteilung von allergischen Reaktionen nach Coombs und Gell (Gell und Coombs 1963), entwickelten sich moderne diagnostische Methoden zur Provokationstestung (Fuchs et al. 1956) und immunologischen Untersuchung. Die Entdeckung des Immunglobulin E (IgE) im Jahre 1966 (Ishizaka et al. 1966; Johansson 1967) ermöglichte neue Wege der Diagnostik und Therapie sowie ein besseres Verständnis der immunologischen Reaktion bei einem Allergenkontakt. Die Forschung der letzten zwei Jahrhunderte bildete somit die Grundlage der heutigen Definition und Klassifikation von allergischen Erkrankungen.

## 1.2 Definition und Klassifikation der allergischen Rhinokonjunktivitis

Das Wort „Allergie“ kommt vom griechischen „allos“ (gr. „anders“) und „ergon“ (gr. „Arbeit, Handlung“) und bedeutet so viel wie „anders reagieren“. Pirquet, der den Begriff erstmals verwendete, verstand darunter die Reaktion des Körpers auf die Exposition gegenüber infektiösen und körperfremden Substanzen, wie bei „Tetanus, Tuberkulose, Syphilis, Diphtherie, Serum, Bakterien im Allgemeinen, Organextrakten, diversen Eiweissubstanzen und Heufieber“ (Pirquet 1906), dem damaligen Ausdruck für allergische Rhinitis. Der Begriff umfasste die protektive und immunitätsbildende Reaktion des Körpers (Hyposensitivität) bei Kontakt mit Infektionserregern sowie die schädliche Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivität) durch Allergene, die dem heutigen Allergiebegriff am ehesten entspricht.

Allergie wird als IgE-vermittelte Immunreaktion bei Allergenkontakt verstanden (Kay 2001). Die World Allergy Organization (WAO) definiert Allergie als eine „Hypersensitivitätsreaktion, ausgelöst durch spezifische immunologische Mechanismen“, befürwortet den Begriff „Hypersensitivität“ zur Beschreibung von „objektiv reproduzierbaren Symptomen, verursacht durch einen definierten Stimulus, in einer Dosis, die von normalen Personen toleriert wird“ und empfiehlt die Abgrenzung von allergischer und nichtallergischer Hypersensitivität (Johansson et al. 2004). Allergie wird heute vor allem als eine systemische Erkrankung mit multiplen Manifestationsformen verstanden (Quillen und Feller 2006; Kakli und Riley 2016; Brunner et al. 2017; Cingi et al. 2017; Tham und Leung 2019), die im Folgenden beschrieben werden.

Als Hinführung wird zunächst auf den Zusammenhang zwischen Allergenen und allergischer Reaktion eingegangen. Allergene sind der Stimulus bei allergischen Erkrankungen. Es sind Substanzen, die das Potential haben, eine allergische Reaktion auszulösen. Solche Substanzen werden vom Immunsystem fälschlicherweise als Gefahr erkannt, sodass eine Sensibilisierung mit IgE-Antikörperbildung folgt. Dadurch wirkt das Allergen bei erneuter Exposition als Antigen, wird von IgE-Antikörpern erkannt und verursacht eine allergische Immunreaktion. Bei gesunden, nicht allergischen Individuen rufen Allergene

keine allergische Reaktion hervor, da der Körper eine Toleranz gegenüber der entsprechenden Substanz entwickelt.

Die Immunreaktion bei Allergischer Rhinitis ist nach Coombs und Gell eine Typ I Reaktion. Die Forscher führten 1963 eine Systematik der Hypersensitivitätsreaktion ein, die im Laufe der Zeit teilweise überarbeitet und ergänzt wurde (Rajan 2003; Czarnobilska et al. 2007; Mal'tsev et al. 2012), jedoch immer noch Gültigkeit in ihrer ursprünglichen Form besitzt. Es werden vier Typen der Immunreaktion unterschieden. Typ I entspricht einer IgE-vermittelten Reaktion vom Soforttyp mit Mastzelldegeneration und Histaminausschüttung, und beschreibt die immunologischen Vorgänge bei allergischer Rhinitis und allergischem Asthma. Typ II stellt eine Antigen-Antikörper-Interaktion an der Zelloberfläche dar und wird als zytotoxischer Typ bezeichnet, der unter anderem bei hämolytischen Anämien auftritt. Typ III beschreibt eine Immunkomplexbildung im Blut. Diese Form der Immunreaktion tritt bei der Serumkrankheit und bei der leukozytoklastischen Vaskulitis auf. Typ IV entspricht der zellvermittelten Immunreaktion vom Spättyp und beschreibt die Reaktion beim allergischen Kontaktekzem (Gell und Coombs 1963; Rajan 2003).

Der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen ein bestimmtes Allergen wird in der Regel als Atopie bezeichnet (Mutius 2016). Erstmals wurde dieser Begriff von Coca und Cooke im Jahre 1923 als Teilaspekt der Hypersensitivität beschrieben. Das Wort kommt von dem griechischen „a-topos“ (gr. „Ortlosigkeit“) und beschränkte sich zunächst nur auf Heufieber und Asthma (Coca und Cooke 1923). Aktuelle Quellen beschreiben Atopie als eine Tendenz zur Ausbildung von atopischen Krankheiten wie Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale und Ekzem, assoziiert mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Umweltstoffen und einer überhöhten IgE-Produktion (Ring et al. 2006; Johansson et al. 2004). Atopie ist demnach noch keine manifeste allergische Erkrankung, sondern drückt lediglich die Neigung hierzu aus. Ein IgE-Nachweis ohne Symptomatik wird als Sensibilisierung bezeichnet. Atopische Erkrankungen treten häufig gemeinsam auf, zudem werden weitere Komorbiditäten diskutiert, was eine systemische Komponente wahrscheinlich macht (Cingi et al. 2017; Brunner et al. 2018).

Die Lokalisation der allergischen Symptomatik definiert schließlich die allergische Erkrankung als Allergische Rhinitis, Rhinokonjunktivitis oder allergisches Asthma. Eine Beschreibung der Symptomatik erfolgt im Kapitel zur „Klinik“ der AR. Außerdem wird der Einfluss von intrinsischen und extrinsischen Faktoren sowie der Zusammenhang von Pathophysiologie und Symptomatik in den Kapiteln „Ätiologie der Pollenallergie“ und „Pathophysiologie der allergischen Immunreaktion“ erläutert. Dabei wird deutlich, dass multiple Einflussfaktoren die Entwicklung einer allergischen Erkrankung beeinflussen.

**Zusammenfassend ist die Allergische Rhinitis eine Hypersensitivitätsreaktion mit IgE-vermittelter Immunreaktion bei einem Allergenkontakt, die in einer lokalen Entzündungsreaktion mit typischen Symptomen, wie nasaler Obstruktion, Juckreiz, Niesreiz und nasaler Sekretion, manifest wird. Sie gehört zu den atopischen Krankheiten mit multifaktorieller Genese und tritt gehäuft zusammen mit Komorbiditäten auf, was sie zu einer systemischen Erkrankung macht.**

Die aktuelle Klassifikation der AR wurde im Jahre 2001 von der ARIA-Arbeitsgruppe (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) in Zusammenarbeit mit der WHO (World Health Organisation) veröffentlicht (Bousquet et al. 2001). Dabei wurde das Krankheitsbild in eine „intermittierende“ und eine „persistierende“ Form eingeteilt. Die intermittierende Rhinitis besteht weniger als vier Tage pro Woche, beziehungsweise weniger als vier Wochen am Stück. Die persistierende Form besteht dementsprechend länger als vier Tage pro Woche und länger als vier Wochen am Stück. Außerdem wurde die Unterteilung in eine „milde“ AR und eine „mäßig-schwere“ Form vorgenommen. Dabei gilt eine AR als mild, wenn die Symptomatik keine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt. Bei der milden Form bestehen keine Schlafstörungen und keine Beeinträchtigungen bei täglichen Aktivitäten und beim Sport, in der Schule und am Arbeitsplatz. Patienten mit der mäßig-schweren AR klagen dagegen über

Einschränkungen ihrer Leistungsfähigkeit in diesen Bereichen. Vor der Veröffentlichung der aktuellen Klassifikation, wurde die AR in eine „saisonale“ und „perenniale“ Form unterteilt. Dabei versteht man unter „saisonal“ eine zeitliche Beschränkung auf die Pollensaison, während man unter „perennial“ eine ganzjährige Symptomatik versteht.

### **Klassifikation der Allergischen Rhinitis nach ARIA und WHO (Bousquet et al. 2001)**

#### Dauer der Symptome:

#### **1. Intermittierend**

- Symptome nicht mehr als 4 Tage pro Woche
- oder nicht länger als 4 Wochen

#### **2. Persistierend**

- Symptome an mehr als 4 Tagen pro Woche
- und länger als 4 Wochen

#### Schweregrad der Symptome bei AR:

**1. Mild:** Folgende Aussagen treffen nicht zu:

**2. Mäßig-schwer:** Folgende Aussagen treffen zu:

- Schlafstörungen
- Beeinträchtigungen bei täglichen Aktivitäten, Freizeit und Sport
- Beeinträchtigungen in der Schule und am Arbeitsplatz
- Symptome sind störend

Ein Sonderfall der AR ist die lokale allergische Rhinitis (LAR), bei der keine systemische Atopie besteht, also keine IgE-Erhöhung im Serum zu messen ist. Man spricht hier von „Entopie“ (Powe et al. 2003). Die Th2-Immunantwort bei natürlicher Allergenexposition, die lokale Erhöhung von spezifischem IgE im nasalen Sekret und die positive Reaktion auf spezifische nasale Provokation weisen darauf hin, dass eine lokale allergische Immunreaktion mit Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen stattgefunden hat (Rondón et al. 2012). Die weitere Abgrenzung zu verschiedenen anderen Formen der Rhinitis findet sich zusammen mit den Differentialdiagnosen in Kapitel 1.8.

Sánchez-Hernández et al. haben 2015 im „Consensus Document on Allergic Conjunctivitis“ (DECA) eine ähnliche Klassifikation, wie die der ARIA und WHO, für die allergische Konjunktivitis beschlossen. Auch die allergische Konjunktivitis wird in eine intermittierende und eine persistierende Form eingeteilt. Der Schweregrad der Symptome richtet sich nach der Beeinträchtigung durch die Symptome („Signs and symptoms are bothersome“), nach der Auswirkung auf das Sehvermögen („Effect on vision“), nach Beeinträchtigungen in der Schule und am Arbeitsplatz („Interference in school or work tasks“) und nach Schwierigkeiten im täglichen Leben, beim Lesen und beim Sport („Difficulties in activities of daily living, reading, and/or sport“). Werden alle diese Punkte verneint, so ist die Symptomatik als „mild“ einzustufen. Treffen bis zu drei der Punkte zu, so ist eine „mäßig“-schwere Symptomatik anzunehmen. Treffen alle Punkten zu, geht man von einer „schweren“ Symptomatik aus (Sánchez-Hernández et al. 2015).

### **Klassifikation der Allergischen Konjunktivitis (AC) nach DECA (Sánchez-Hernández et al. 2015)**

#### Dauer der Symptome:

#### **1. Intermittierend**

- Symptome nicht mehr als 4 Tage pro Woche
- oder nicht mehr als 4 Wochen

#### **2. Persistierend**

- Symptome an mehr als 4 Tagen pro Woche
- und länger als 4 Wochen

#### Schweregrad der Symptome bei AC:

**1. Mild:** Folgende Aussagen treffen nicht zu

**2. Mäßig:** 1-3 der folgenden Aussagen treffen zu

**3. Schwer:** Alle Aussagen treffen zu

- Symptome sind störend
- Symptome haben Auswirkungen auf das Sehvermögen
- Schwierigkeiten im täglichen Leben, beim Lesen und Sport
- Beeinträchtigungen in der Schule und am Arbeitsplatz

### 1.3 Epidemiologie allergischer Erkrankungen

Nachfolgend werden Häufigkeiten und zeitliche Trends der allergischen Rhinokonjunktivitis (ARC) und des allergischen Asthmas in Deutschland sowie im internationalen Vergleich beschrieben.

Die Allergische Rhinitis (AR) ist die häufigste nichtinfektiöse und die häufigste chronische Rhinitis (Bousquet et al. 2008; Dykewicz und Hamilos 2010). Bezogen auf die aktuelle Definition der AR, ist die persistierende Form am häufigsten und macht einen Anteil von 40% der AR-Fälle aus. Bei etwa 20% findet sich eine intermittierende AR (IAR), während rund 40% Mischformen darstellen (Klimek et al. 2019).

Die Prävalenz von allergischen Erkrankungen in Deutschland wurde zuletzt im Zeitraum von 2008 bis 2011 in einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) untersucht. Auf der Grundlage des 10 Jahre zuvor durchgeführten Gesundheitssurveys 1998 (DEGS98) sind außerdem Längsschnittuntersuchungen möglich. Das Studienkollektiv bestand aus 18- bis 79-jährigen Probanden und stellt einen repräsentativen Querschnitt der deutschen erwachsenen Bevölkerung dar. Es wurde ausschließlich nach ärztlich diagnostizierten allergischen Erkrankungen gefragt. In der aktuellen Befragung (DEGS1) gaben 19,4% der Teilnehmer an, in den letzten 12 Monaten an mindestens einer Allergie zu leiden oder neu erkrankt zu sein. Die Lebenszeitprävalenz (LZP) für alle untersuchten allergischen Erkrankungen (Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Neurodermitis, Urtikaria, Kontaktekzem, Nahrungsmittelallergie, Insektengiftallergie) betrug 30,0%. Die 12-Monats-Prävalenz lag für Heuschnupfen bei 12,0% und für Asthma bei 5,0%. Das lässt darauf schließen, dass der Anteil an asthmatischen Beschwerden bei Patienten mit Heuschnupfen bei etwa 40% liegt. Die LZP lag für Heuschnupfen bei 14,8% und für Asthma bronchiale bei 8,6%. Frauen waren von allergischen Erkrankungen signifikant häufiger betroffen als Männer (Heuschnupfen (LZP): 16,5% vs. 13,0%; Asthma bronchiale (LZP): 9,9% vs. 7,3%) und jüngere Erwachsene waren häufiger betroffen als ältere Menschen (Langen et al. 2013). Dieser Unterschied zwischen jungen Erwachsenen und älteren Menschen wird am ehesten auf einen Kohorteneffekt zurückgeführt, weshalb von einer weiteren Zunahme der Allergieprävalenz in den nächsten Jahrzehnten ausgegangen wird (Robert Koch-Institut 2018).

Die deutschlandweite Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen (KiGGS) liefert repräsentative Daten zu allergischen Krankheiten bei Kindern und Jugendlichen von 0 bis 17 Jahren. Im Zeitraum von 2003 bis 2006 sowie in einer Folgebefragung von 2009 bis 2012, wurden ärztlich diagnostizierte allergische Erkrankungen erfragt. 15,6% der Kinder und Jugendlichen waren von mindestens einer atopischen Erkrankung betroffen. Die 12-Monats-Prävalenzen betrug für Heuschnupfen 9,1% und für Asthma 4,1%. Die Häufigkeit von asthmatischen Beschwerden bei jungen Patienten mit Heuschnupfen beträgt daher etwa 45%. Jungen vor der Pubertät haben dabei eine höhere Asthmaprävalenz als Mädchen. Nach der Pubertät ist das Verhältnis umgekehrt. Die LZP für Heuschnupfen lag bei 12,6%, für Asthma betrug sie 6,3% (Schmitz et al. 2014).

Prävalenz und Häufigkeit der allergischen Konjunktivitis (AC) werden seltener erfasst, obwohl es sich um eine häufige Komorbidität der AR handelt. Als isoliertes Symptom kommt die AC relativ selten vor (6-30%). Häufiger wird die AC gemeinsam mit einer AR als ARC beobachtet (30-71%) (Leonardi et al. 2015). Daten aus Ungarn weisen darauf hin, dass eine Beteiligung (Beeinträchtigung?) der Augen bei Kindern mit AR in über 80% der Fälle auftritt (Sultész et al. 2017).

Der Anstieg der Prävalenz allergischer Erkrankungen wird weltweit beobachtet (Bousquet et al. 2008). In Deutschland gibt es besonders für den Zeitraum vor 1998 deutliche Anhaltspunkte für eine Prävalenzzunahme der allergischen Sensibilisierung und der allergischen Rhinitis (Hermann-Kunz und Thierfelder 2001). Der Trend der 1970er bis 1990er Jahre scheint sich teilweise fortzusetzen, wenn auch nicht mehr in demselben Ausmaß. Im 10-Jahres-Trend des Bundesgesundheitsurvey (DEGS98 und DEGS1) ergibt sich ein Anstieg der Asthmaprävalenz um knapp 3%. Die LZP für Heuschnupfen blieb in demselben Zeitraum unverändert (DEGS98: 14,5% vs. DEGS1: 14,8%), jedoch stieg die allergische Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene von 29,8% auf 33,6% an (Haftenberger et al. 2013). Die Allergieprävalenz (LZP) insgesamt ging von 32,7% auf 28,7% zurück (Langen et al. 2013). Es wird vermutet, dass der Aufwärtstrend der letzten Jahrzehnte auf hohem Niveau ein Plateau erreicht hat. Die Zahl der ärztlich diagnostizierten AR-Fälle in Deutschland stagniert in den letzten 15 Jahren laut Bergmann et al. 2016. Dem steht der anhaltende Aufwärtstrend von allergischem Asthma gegenüber. Außerdem ist ein Anstieg der ARC-Dunkelziffer nicht auszuschließen, da viele Menschen mit allergischen Symptomen sich ihrer Krankheit gar nicht bewusst sind oder diese unterschätzen. Viele Allergiker nehmen keine medizinische Hilfe in Anspruch, sondern therapieren sich selbst (Palmares et al. 2010; Rosario und Bielory 2011; Leonardi et al. 2015; Muzalyova et al. 2019). Die europaweite ECHRS-Studie (European Community Respiratory Health Survey) beobachtete in den letzten 20 Jahren einen geringfügigen Anstieg der Prävalenz von Asthma-Anfällen (0,6%) und allergischem Schnupfen (2,7%) (Janson et al. 2001; Klimek et al. 2019).

Das internationale ISAAC-Programm („International Study of Asthma and Allergies in Childhood“) stellt im Zeitraum von 1992 bis 2004 einen Anstieg allergischer Krankheiten bei Kindern fest. Von 75 Studienzentren meldeten 48 einen Anstieg der Prävalenz allergischer Symptome, davon ausgenommen asthmatische Beschwerden (Asher et al. 2006). Aktuelle Daten der deutschlandweiten KiGGS bestätigen den ansteigenden Trend bei Kindern. Im Vergleich zur KiGGS-Erstbefragung, war der Anteil an Asthma bronchiale in den letzten 12 Monaten bei der Folgebefragung höher (4,1 vs. 3,2%;  $p = 0,0034$ ). Auch bei Heuschnupfen gab es, im Vergleich zur Erstbefragung, einen Anstieg der 12-Monats-Prävalenz, jedoch ohne statistische Signifikanz (9,1 vs. 8,3%;  $p = 0,08$ ) (Schmitz et al. 2014). Zudem wurde für die AC bei 6-12 jährigen Schulkindern ein Anstieg von 2% pro Jahr festgestellt (Sultész et al. 2017).

Tabelle 1: Prävalenz-Änderungen bei allergischen Erkrankungen in ausgewählten Studien. (DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; ECRHS: European Community Respiratory Health Survey; KiGGS: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (Schmitz et al. 2014); ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (Asher et al. 2006).

	Erwachsene		Kinder und Jugendliche	
	DEGS	ECRHS	KiGGS	ISAAC
Studiengebiet	Deutschland	Europa	Deutschland	Weltweit
Studienzeitraum	1998-2011	1991-2009	2003-2011	1992-2004
Allergische Sensibilisierung	(+) von 29,8% auf 33,6%			
Allergische Rhinitis	(=)	(+) um 2,7%	(+) von 8,3% auf 9,1%	
Allergisches Asthma	(+) um 3%	(+) um 0,6%	(+) von 3,2% auf 4,1%	(=)
Allergische Erkrankungen	(-) von 32,7% auf 28,7%			(+) bei 48 von 75 Studienzentren

Neben zeitlichen Veränderungen weißt die Prävalenz der AR auch große regionale Unterschiede auf (Katelaris et al. 2012). Ost- und West-Deutschland, vor und nach der Wiedervereinigung, stellen ein Beispiel für regionale Unterschiede dar und weisen auf lokale Risikofaktoren für eine allergische Sensibilisierung hin (Mutius et al. 1994; Nicolai et al. 1997). In den Jahren nach der Wiedervereinigung stieg die Zahl von allergischen Sensibilisierungen in Ost-Deutschland auf das Niveau von Westdeutschland an. In besonderer Weise scheint der Anstieg der Sensibilisierungen in Ost-Deutschland vom Leben als Einzelkind abhängig zu sein (Krämer et al. 2015). Auch bei der ISAAC ergeben sich regionale Unterschiede zwischen den einzelnen Studienzentren (Asher et al. 2006).

Im internationalen Vergleich der Prävalenzen von allergischen Erkrankungen liegt Deutschland je nach Studie im unteren Drittel (Bousquet et al. 2001; Bergmann et al. 2016) beziehungsweise im Mittelfeld der Häufigkeitsverteilung. Bei Asthma liegt Deutschland im oberen Drittel der Häufigkeitsverteilung (Robert Koch-Institut 2018).

#### 1.4 Ätiologie der Pollenallergie

Die Ursachen für die Entwicklung einer Allergie sind komplex. Man spricht von einem multifaktoriellen Geschehen. Familiäre Prädisposition und zahlreiche Umweltfaktoren tragen zur Ausbildung einer allergischen Erkrankung bei. Zudem geht man davon aus, dass ein wesentlicher Anteil der Rhinitis-Patienten unter einer Mischform von allergischer und nichtallergischer Rhinitis leidet (Dykewicz und Hamilos 2010). Es gibt zahlreiche nichtallergische Rhinitis-Formen, die im Kapitel „Differentialdiagnosen“ besprochen werden.

Auslöser der allergischen Rhinitis sind Allergene. In diesem Abschnitt werden die häufigsten luftübertragenen Allergene genannt. Im Speziellen wird auf Gräserpollenallergene eingegangen. Faktoren, die eine Allergieentwicklung begünstigen, werden beschrieben und anhand des Umwelt-Pathogen-Host-Modells zusammengefasst. Zudem werden Umweltfaktoren beschrieben, die zur Verstärkung von rhinitischen Beschwerden (Rhinopathie) führen.

Viele Allergene sind natürlich vorkommende Proteine, aber auch Nahrungsmittel und künstlich hergestellte Stoffe entfalten eine allergene Wirkung. Die häufigsten Auslöser der allergischen Rhinitis sind inhalative Allergene. Man unterscheidet zwischen Indoor-, Outdoor- und Berufsallergenen. Das Allergen der Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*) und das Allergen der Katze (*Felis*

*domesticus*) zählen zu den Indoorallergenen. Pollenallergene, wie die von Birkenpollen (*Betula*) und Gräserpollen (*Poaceae*), gehören zu den Outdoorallergenen (Kay 2001). Häufige Berufsallergene sind Isozyanat, Holzstaub und Latex (Bousquet et al. 2008). Outdoorallergene von Gräser- und Baumpollen verursachen dabei die häufigsten Sensibilisierungen in Deutschland (Langen et al. 2013).

Für die vorliegende Arbeit sind insbesondere die Gräserpollenallergene, die *Poaceae*-Spezies, von Bedeutung. Der Begriff *Poaceae* ist ein Taxon und beschreibt eine Gruppe von verschiedenen Gräserpollen, die aufgrund ihrer einheitlichen Morphologie unter dem Mikroskop nicht voneinander unterschieden werden können. Einige der Gräserpollenspezies mit dem größten allergenen Potential sind *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata* und *Phleum pratense* (Lieschgras). Die meisten Gräserpollen haben eine aerodynamische Form und werden über die Luft verbreitet, was als Anemophilie (Windbestäubung) bezeichnet wird. Deshalb werden Gräserpollen auch luftübertragene Pollen genannt (Winkler et al. 2001; Sofiev und Bergmann 2013).

Warum ein Allergen eine allergene Wirkung entfaltet ist nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass Pollenallergene proinflammatorische Mediatoren produzieren und so die allergische Reaktion begünstigen (Behrendt et al. 1999). Es wurde die Notwendigkeit von bestimmten Adjuvanzen und Kofaktoren für die allergische Immunreaktion beschrieben, die entscheidend für die allergene Wirkung von Pollen sind (Gilles et al. 2009; Gilles-Stein et al. 2016; Aglas et al. 2018; Soh et al. 2019). Andererseits spielen bei allergischen Patienten genetische Faktoren eine wichtige Rolle. Insbesondere für das HLA-System (Human-Leukocyte-Antigen-System) wurde ein Zusammenhang mit allergischen Erkrankungen gefunden (Bousquet et al. 2008). Die genetische Komponente der allergischen Genese führt zu einer familiären Häufung von allergischen Krankheiten (Shaker 2014). Unklar bleibt allerdings, in welcher Kombination die Faktoren zu einer allergischen Reaktion führen (Traidl-Hoffmann et al. 2009).

Der atopische Marsch beschreibt den „natürlichen Verlauf“ von atopischen Erkrankungen mit der Häufigkeit im jeweiligen Lebensalter des Menschen. Es gibt eine klinische Evidenz dafür, dass sich aus einer anfänglichen Sensibilisierung, die aufgrund einer Hautbarrierestörung bei atopischer Dermatitis (AD) erleichtert wird, weitere allergische Manifestationen ausbilden, die je nach Lebensalter häufiger oder seltener auftreten (Schneider et al. 2016; Traidl-Hoffmann 2017).

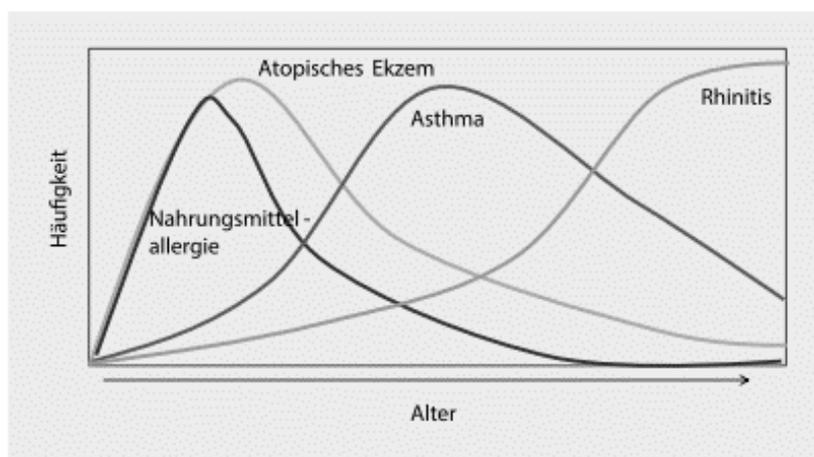


Abbildung 1: Darstellung der Häufigkeit von atopischen Erkrankungen nach dem Lebensalter nach dem Modell des atopischen Marsches, auch als „natürlicher“ Verlauf der Allergie bezeichnet (Traidl-Hoffmann 2017).

Die AD tritt am häufigsten bei Kleinkindern auf und wird mit dem Alter seltener. Im Kindesalter entwickeln sich Lebensmittelallergien sowie allergisches Asthma und bis ins Erwachsenenalter steigt die Häufigkeit der allergischen Rhinitis an. Das Auftreten einer AD ist mit der Häufigkeit und dem Schweregrad von anderen allergischen Erkrankungen assoziiert, wobei der atopische Marsch nur bei 10% der Patienten vollständig mit der Ausbildung aller atopischen Erkrankungen verläuft (Belgrave et al. 2014). Dies stellt die Regelmäßigkeit eines „natürlichen“ Verlaufs in Frage, weshalb das Modell des

atopischen Marsches einer kontroversen Diskussion unterliegt und weitere Studien zur Aufklärung der klinischen Relevanz von Nöten sind (Tham und Leung 2019).

Das Konzept der Umwelt-Pathogen-Host-Interaktion beschreibt das komplexe Zusammenspiel von intrinsischen und extrinsischen Einflüssen (Umwelt) auf den Menschen (Host) und das Allergen (Pathogen) (Gilles und Traidl-Hoffmann 2014; Garn et al. 2016). Zu den extrinsischen Umweltfaktoren, die Einfluss auf den Patienten und seine intrinsische Umwelt nehmen, zählen unter anderem die Lebensumstände, die anthropogenetische und biogenetische Umwelt sowie verschiedene Triggerfaktoren. Diese äußeren Faktoren beeinflussen die Haut und die Schleimhaut des Menschen, auf denen Antigenpräsentation und allergische Sensibilisierung stattfinden (Egawa und Kabashima 2018). Werden Haut und Schleimhaut beeinträchtigt, wirkt sich das auf die allergische Immunreaktion aus.

Die Intaktheit von Haut und Schleimhaut hängt unter anderem von der biogenetischen Umwelt des Patienten ab. Diese wird durch das Mikrobiom des Hosts und das Mikrobiom des Allergens gebildet. Es wird vermutet, dass Mechanismen, die mit Urbanisierung und Luftverschmutzung assoziiert werden, zu einer Veränderung der biogenetischen Umwelt führen (Obersteiner et al. 2016; Garn et al. 2016). Aktuelle Forschungsergebnisse geben Hinweise darauf, dass auch gastrointestinale eukaryotische Viren, als Virom, die mukosale Immunität beeinflussen (Kernbauer et al. 2014). Außerdem kann es zu einer Veränderung allergenspezifischer Gene durch Umweltfaktoren kommen (Gilles et al. 2018).

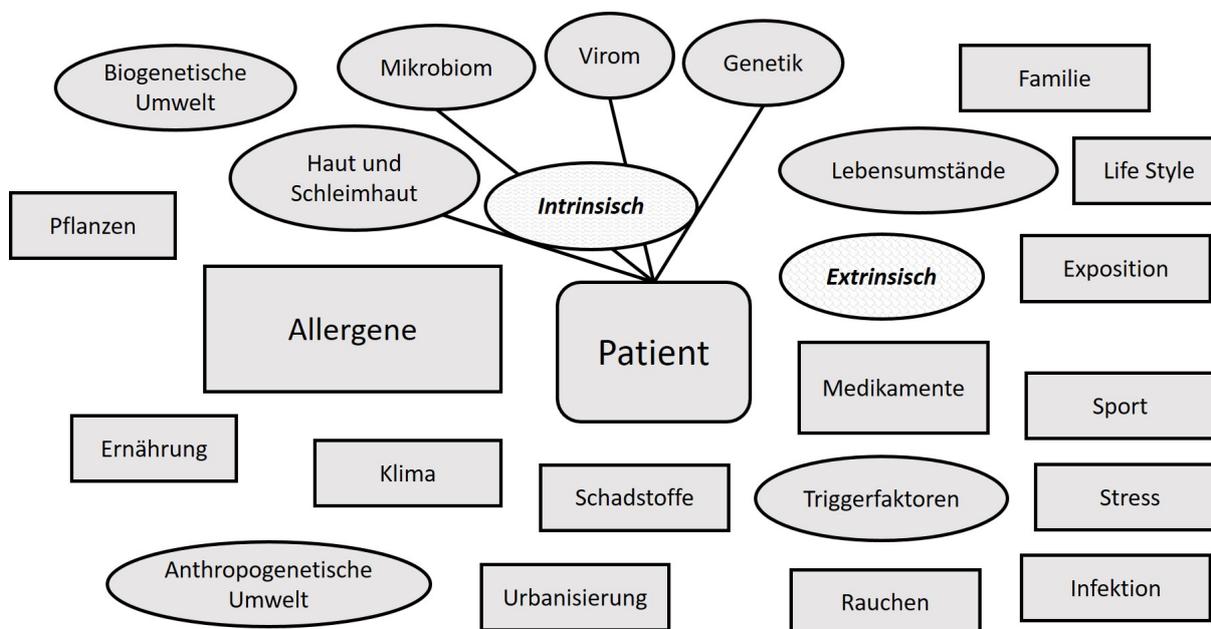


Abbildung 2: Das Umwelt-Pathogen-Host-Modell modifiziert und erweitert nach Gilles et al. 2018, als Zusammenfassung der zahlreichen Umweltfaktoren, die auf den Allergiker und sein Immunsystem einwirken. Der Patient steht als Host im Mittelpunkt und wird durch seine intrinsische und extrinsische Umwelt beeinflusst. Zu den Einflussfaktoren gehören die biogenetische Umwelt, die anthropogenetische Umwelt, Lebensumstände und Triggerfaktoren, die auch wechselseitige Beziehungen untereinander haben und zusätzlich von weiteren Kofaktoren beeinflusst werden. Zu den Pathogenen im Modell zählen Allergene (pflanzlich, Lebensmittel), Schadstoffe, Medikamente und Infektionserreger. Außerdem gibt es Triggerfaktoren, die für die allergische Reaktion bedeutsam sind, und Aspekte der modernen Gesellschaft, die sich auf die Entwicklung von Allergien auswirken.

Als „Lebensumstände“ werden die Faktoren zusammengefasst, die nach der Hygiene-Hypothese für die Entwicklung einer Allergie von Bedeutung sind (Strachan 1989). Das Geburtsverfahren, der Ort des Aufwachsens und die Geschwisterzahl beeinflussen die Exposition gegenüber Viren und Bakterien in der Kindheit und haben damit einen Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems. Die Urbanisierung und die damit einhergehenden Life-Style-Änderungen bringen veränderte „Lebensumstände“ mit sich. Schadstoffe und eine erhöhte Umweltbelastung schädigen die Schleimhaut und gelten als prädisponierend für allergische Erkrankungen. Auch Übergewicht und Bewegungsmangel wurden mit

der Entwicklung von allergischen Krankheiten assoziiert. Zudem wurde gezeigt, dass Stressfaktoren einen Einfluss auf allergische Erkrankungen haben (Bousquet et al. 2008; Gilles et al. 2018). Tabakrauch verstärkt allergische Symptome und hängt mit der Allergieentwicklung in der Kindheit zusammen (Bousquet et al. 2008; Simons et al. 2014). Virale Infektionen setzen Histamin und proinflammatorische Mediatoren frei und gelten als Trigger für asthmatische Anfälle (Bousquet et al. 2008). Außerdem gelten klimatische Einflüsse als Trigger für rhinitische Beschwerden. Kalte trockene Luft sowie plötzliche Temperaturveränderungen und Gewitter können die allergische Symptomatik verstärken oder zu einem sogenannten Thunderstorm Asthma (Gewitter-Asthma) führen (Rangamuwa et al. 2017; Damialis et al. 2019b). Außerdem wurde beobachtet, dass körperliche Anstrengung zu einer Verschlechterung der allergischen Symptomatik führen kann (Walker et al. 2018). Die wechselseitigen Beziehungen dieser Einzelfaktoren und der zusätzliche Einfluss von Kofaktoren erschweren die Behandlung und Prävention der Allergie.

### 1.5 Pathophysiologie der allergischen Immunreaktion

Unter Allergie versteht man eine unangemessene Immunreaktion gegenüber normalerweise nicht-pathogenen Stoffen. Die pathophysiologischen Hintergründe dieser Fehlregulation werden durch die Beschreibung des Immunsystems und dessen komplexen Zusammenspiels von lokalen und systemischen Komponenten deutlich. Die einzelnen Komponenten des Immunsystems werden in Oberflächenbarrieren, zelluläre und humorale Bestandteile unterteilt.

Die Hautoberflächen und Schleimhäute bilden die erste mechanisch-physikalische Barriere zur Umwelt und stellen den Bereich der Antigen- und Allergenpräsentation dar. Bevor es jedoch zu einem Kontakt von Antigenen oder Allergenen mit zellulären oder humoralen Bestandteilen des Immunsystems kommt, gibt es wirksame physikalische und chemische Barrieren an den Eintrittspforten des Körpers. Am Beispiel der Birkenpollenallergie wurde bereits gezeigt, dass dieser Abwehrmechanismus der Haut bei Allergikern im Vergleich zu Nichtallergikern vermindert ist (Mattila et al. 2010). Die primäre Barriere gegenüber Umweltfaktoren bilden Epithelzellen, die durch sog. „tight junctions“ miteinander verbunden sind. Filaggrin und interzelluläre Lipide haben dabei eine wichtige Funktion für die Hautbarriere und beeinflussen unter anderem die Permeabilität der Haut (Elias und Choi 2005; Jungersted et al. 2010). Schleimhautepithelien (mukosale Epithelien) setzen Schleim (Mucus) frei, der einen zusätzlichen chemischen Schutz bietet und Enzyme und Peptide enthält, die zusammen als Antimikrobielle Proteine (AMP) bezeichnet werden. Enzyme, wie zum Beispiel das Lysozym, können die Zellwand von Bakterien auflösen und sind in der Tränenflüssigkeit und im Speichel vorzufinden. Daneben gehören sog. Defensine zur Gruppe der AMPs, welche die Zellmembranen direkt lysieren können und unter anderem von Keratinozyten und Pneumozyten produziert werden. AMPs werden im Allgemeinen von Epithelzellen und Phagozyten produziert und hindern Mikroorganismen daran, in den Körper einzutreten. (Murphy und Weaver 2018).

Auch der normalerweise saure Haut-pH-Wert vermindert als chemische Barriere das Eindringen von pathogenen Keimen durch die Haut. Ein ausreichend saurer pH-Wert (Normbereich 4 – 6) begünstigt das Wachstum einer normalen Hautflora, die wiederum bedeutsam für die Entwicklung der gesunden Immunität ist (Korpela und Vos 2018). Die Haut ist von zahlreichen Bakterien (z.B. Koagulasenegative Staphylokokken und Propionibakterien) und Pilzen besiedelt, die im Normalfall keine pathogenen Eigenschaften besitzen und mit dem Menschen in Symbiose leben. Sie bilden zusammen die Hautflora, einen Teil des Mikrobioms. Ist der Haut-pH-Wert abnormal erhöht, wird dieses symbiontische Gleichgewicht gestört. Ein erhöhter Haut-pH-Wert wird deshalb als prädisponierender Faktor für Akne vulgaris diskutiert (Prakash et al. 2017). Der pH-Wert der Haut hat zudem einen Einfluss auf die extrazelluläre Lipidschicht der Haut und trägt damit zu einer intakten Hautbarriere bei (Elias und Choi 2005; Bandier et al. 2014). Ein Zusammenhang von erhöhten pH-Werten der Hautoberfläche und atopischer Dermatitis mit Filaggrin-Mutation wurde bereits beschrieben (Jungersted et al. 2010).

Haut und Schleimhäute stellen zusammen mit den Tonsillen und dem Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) wichtige lokale Kontrollpunkte für das Immunsystem dar. Dabei

stehen die einzelnen Komponenten in ständigem Austausch mit dem systemischen Immunsystem. Schleimhäute sind über das MALT und über Lymphgefäße mit Lymphknoten und Milz verbunden. Teile des lymphatischen Systems, die mit dem Verdauungstrakt, den Atemwegen und dem Urogenitaltrakt assoziiert sind, bezeichnet man als mukosales Immunsystem.

Im Knochenmark werden lymphatische Stammzellen zu Immunzellen, den zellulären Bestandteilen des Immunsystems, ausgebildet. In der Hämatopoese werden Thrombozyten, Erythrozyten und Leukozyten gebildet. Leukozyten werden weiter in Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und Mastzellen differenziert. Mastzellen sind entscheidend an der allergischen Typ-I-Reaktion beteiligt. Monozyten entwickeln sich nach der Migration in das Gewebe zu gewebespezifischen Makrophagen und nehmen damit eine wichtige Rolle als Antigenpräsentierende Zelle (APC) der unspezifischen Immunantwort ein. Noch im Knochenmark erfolgt die Reifung von Vorläuferzellen in B-Lymphozyten und Natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Die Reifung von entsprechenden Vorläuferzellen zu T-Lymphozyten findet dagegen erst im Thymus statt. Von besonderer Bedeutung für die allergische Immunreaktion sind außerdem eosinophile und basophile Granulozyten.

Der Blutkreislauf transportiert diese Immunzellen zu lymphatischen Organen oder zum Ort der Immunreaktion und hat somit eine wichtige Verteilerfunktion für das Immunsystem. Das lymphatische System dient als Speicher- und Differenzierungsort von Lymphozyten. Die Einteilung der lymphatischen Organe in primäre und sekundäre lymphatische Organe richtet sich nach den jeweiligen Entwicklungsstadien der Immunzellen in diesen Organen. In Knochenmark und Thymus reifen Lymphozyten zu immunkompetenten B- und T-Lymphozyten heran, weshalb sie als primäre lymphatische Organe bezeichnet werden. Zu den sekundär lymphatischen Organen gehören Lymphknoten, Milz, Tonsillen und das Mukosa-assoziierte lymphatische Gewebe (MALT), wo reife T-Lymphozyten mit Antigenen in Kontakt kommen und sich zu Effektorzellen differenzieren können, was für die allergische Reaktion von entscheidender Bedeutung ist, weil dies zu einer allergischen Sensibilisierung gegenüber Antigenen führen kann.

Das humorale Immunsystem besteht aus Plasmaproteinen, zu denen Immunglobuline, Zytokine und das Komplementsystem gezählt werden. Immunglobuline sind antigenspezifische Antikörper und werden nach Antigenkontakt von B-Lymphozyten gebildet, die dann als Plasmazellen bezeichnet werden. Zytokine stellen eine Gruppe von regulatorischen Botenstoffen dar, die von Zellen des Immunsystems sezerniert werden. Hierzu gehören Interleukine, die für die Interaktion von Leukozyten entscheidend sind, sowie Chemokine, die an der Einwanderung von Leukozyten (Chemotaxis) beteiligt sind. Das Komplementsystem stellt eine Gruppe von im Blut zirkulierenden Proteinen dar, die von Krankheitserregern oder Antikörpern über unterschiedliche Wege aktiviert werden. Das Komplementsystem zählt zu einer der Hauptkomponenten der angeborenen Immunität und agiert als nächste Barriere, nachdem Mikroorganismen die physikalischen und chemischen Abwehrmechanismen der Haut überwunden haben. Es hat zudem Auswirkungen auf die adaptive Immunität, weil es die Antigenpräsentation durch Opsonierung erleichtert.

Die angeborene oder innate Immunität ist der Teil des Immunsystems, der ohne vorherigen Antigenkontakt immunwirksam ist. Zu deren Bestandteilen zählen neben dem Komplementsystem unspezifische APCs wie Neutrophile Granulozyten, Dendritische Zellen (DC) und Makrophagen. Außerdem gibt es eine Gruppe von innaten lymphoiden Zellen (engl.: „innate lymphoid cells“, ILC), zu denen die sog. NK-Zellen zählen (van de Poel et al. 2013; Walker et al. 2013).

Die Präsentation von Antigenen durch APCs aktiviert im nächsten Schritt naive T-Zellen, was als sog. „Priming“ bezeichnet wird. Für die Aktivierung der APCs sind Signale notwendig. Hierzu übertragen Toll-like-Rezeptoren (TLR) Signale von Mikroorganismen (microbe-associated molecular pattern, MAMP) an Zellen des angeborenen Immunsystems. Bei TLRs handelt es sich um Mustererkennungsrezeptoren (pattern recognition receptors, PRR) welche regelmäßige Muster molekularer Strukturen erkennen, die als pathogenassoziierte molekulare Muster (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) dem angeborenen Immunsystem bekannt sind (Murphy und Weaver 2018).

Das Erkennen dieser pathogenen Muster aktiviert APCs, was die Präsentation dieses Pathogens zur Folge hat und schließlich das Priming von naiven T-Zellen bewirkt. Eine geprimte naive T-Zelle differenziert sich unter dem Einfluss von Zytokinen weiter und wird anschließend als Effektorzelle bezeichnet.

Das Aufeinandertreffen von naiven T-Zellen und DCs in sekundär lymphatischen Organen ist ein Startpunkt für die adaptive Immunität, die von den Fähigkeiten der immunwirksamen T- und B-Zellen geprägt ist. Sie bilden zusammen das immunologische Gedächtnis, das zu den wichtigsten Elementen des adaptiven Immunsystems zählt. Unter dem immunologischen Gedächtnis versteht man eine Sensibilisierung gegenüber Antigenen, die eine verstärkte Immunreaktion bei erneuter Antigenpräsentation nach sich zieht. Die Toleranzentwicklung hingegen führt dazu, dass der Körper gegenüber ungefährlichen Organismen keine Abwehrreaktion einleitet. Entscheidend ist, ob bei einem Allergenkontakt eine Toleranzinduktion oder Sensibilisierung stattfindet. Allergene treffen auf die Schleimhaut des Menschen und werden von antigenpräsentierenden Zellen, wie DCs, Monozyten oder spezifischen B-Zellen, aufgenommen, prozessiert und über MHCII-Moleküle (Major-Histocompatibility-Complex-II-Molekül) den naiven T-Zellen präsentiert. Hier entscheidet sich, ob eine Toleranz oder eine Sensibilisierung induziert wird.

Bei Nichtallergikern kommt es nach einer Antigenpräsentation zu einer Toleranzentwicklung, die keine allergische Reaktion nach sich zieht. Eine wichtige Rolle spielen dabei regulatorische T-Zellen (Treg-Zellen), die bei einer Allergenpräsentation toleranzinduzierende, also immunsupprimierende, Zytokine produzieren. Entscheidend sind dabei das Interleukin 10 (IL-10) und der Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ). Einige für die Allergentoleranz bedeutende Treg-Zellen, wie Tr1-Zellen und Th3-Zellen, können, induziert von DCs, in der Peripherie gebildet werden und ermöglichen eine lokale Regulation der Immunität. Außerdem tragen regulatorische B-Zellen (Breg-Zellen) durch IL-10-Produktion sowie DC-Untergruppen und NK-Zellen durch IL-10 und TGF- $\beta$  zur Toleranzinduktion bei. Zytokine wie IL-10 und TGF- $\beta$  führen zu einer Inhibition der T-Zell-Antwort sowie zu einer Suppression der T-Zell-Migration und vermindern den fehlerhaften Gewebeumbau (Remodeling) im Bereich der Allergenpräsentation. Es kommt zur Induktion von tolerogenen DCs, Suppression von IgE und Induktion von allergenspezifischem IgG4. Mastzellen sowie Basophile und Eosinophile Granulozyten werden gehemmt. Die Rolle des TGF- $\beta$  hierfür ist dabei nicht so eindeutig wie die Rolle des IL-10. Neben seiner protektiven und toleranzinduzierenden Wirkung scheint TGF- $\beta$  auch induzierend auf das Remodeling der Atemwege bei Asthmatikern zu wirken und hat damit auch eine allergieverstärkende Komponente (Akdis et al. 2004; Palomares et al. 2014).

Allergiker entwickeln eine pathologische Abwehrreaktion gegen das Allergen, wobei die allergische Reaktion eine vorangegangene Sensibilisierung erfordert. Mediatoren führen im weiteren Verlauf zu den allergischen Symptomen. Die immunologischen Vorgänge sind in der nasalen, bronchialen und okularen Schleimhaut vermutlich ähnlich, unterscheiden sich aber in der resultierenden Symptomatik.

Interleukin 4 (IL-4) spielt beim ersten Kontakt mit dem Allergen eine wesentliche Rolle bei der Differenzierung der naiven T-Zelle zur T-Helferzelle (Th2), was für eine Sensibilisierung wegweisend ist und als sog. „Priming“ bezeichnet wird. Eine modulierende Funktion haben hierbei epitheliale Zytokine wie das TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) und das IL-33, die unter Einfluss von angeborenen leukozytären Typ-2-Zellen, Mastzellen, Basophilen und Makrophagen das Priming begünstigen. Th2-Zellen produzieren im Anschluss Typ-2-Zytokine, die B-Zellen aktivieren und damit zu einem Isotypen-Switch führen, der die Produktion von allergenspezifischem IgE ermöglicht. Die derzeitige Studienlage weist darauf hin, dass es primär zu einem mukosalen Isotypenklassenwechsel von IgA zu IgE kommt und die IgE Konzentration im Blutserum als Überschuss der mukosalen IgE-Produktion zu verstehen ist (Coker et al. 2003; Rondón et al. 2018). Die spezifischen IgE-Antikörper werden von IgE-Rezeptoren (Fc $\epsilon$ RI) auf Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden. Bei erneutem Allergenkontakt kommt es schließlich zur Quervernetzung (Cross-Linking) der IgE-Antikörper. Die Mastzelle degranuliert in der Folge und Mediatoren werden freigesetzt. Dazu gehören

unter anderem Histamin, Tryptase, Prostaglandine, Leukotriene, Neuropeptide und Typ-2-Zytokine wie IL-4 (Chaker und Wagenmann 2016; Schröder et al. 2017).

Die allergische Reaktion wird in eine Frühphase (Sofortreaktion) und eine Spätphase (Spätreaktion) eingeteilt. Unmittelbar nach Allergenkontakt verursachen Histamin und andere der oben genannten Mediatoren die folgenden pathophysiologischen Abläufe. Es kommt zur Vasodilatation, zu erhöhter Gefäßpermeabilität und zu einer Zunahme der Perfusion. Außerdem kann es zur Bronchokonstriktion, zu vermehrter Schleimproduktion, Schleimhautschwellung und zur Reizung sensibler Nerven kommen (Murphy und Weaver 2018). Je nachdem, welches Gewebe betroffen ist, kommt es zu den typischen Symptomen der Rhinitis, Rhinokonjunktivitis oder zu Asthma. Die Einwanderung von neutrophilen sowie eosinophilen Granulozyten und T-Zellen treibt die Entzündungsreaktion weiter voran, was nach 4-8 Stunden in der Spätphase zu einem messbaren Anstieg von Entzündungszellen in der Nasenschleimhaut und zur Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen führt. Die Spätphase und die chronische allergische Entzündungsreaktion werden von eosinophilen Granulozyten dominiert, die selbst Zytokine freisetzen und damit die Entzündung aufrechterhalten. Durch Chronifizierung der allergischen Inflammation kommt es dann zu einem Gewebeumbau (Remodeling) der Schleimhaut, bei dem die Sekretion von eosinophilem kationischem Protein (ECP) und „major basic protein“ (MBP) durch Eosinophile eine epithelschädigende Wirkung hat. Auch Epithelzellen setzen wiederum Entzündungszellen frei, so dass sich die Entzündung im chronischen Stadium selbst unterhält (Chaker und Wagenmann 2016; Biedermann et al. 2016; Schröder et al. 2017).

Es ergibt sich somit ein empfindliches Gleichgewicht der einzelnen Immunsystem-Komponenten, das bei Allergikern gegenüber einem Allergen fehlerhaft reagiert. Während das Allergen bei Allergikern aufgrund unzureichender Abwehrmechanismen der Haut leichter durch die Haut eindringt, tragen bestimmte lokale Mechanismen dazu bei, dass es bei Allergenkontakt zu einer Sensibilisierung und nicht zu einer Toleranzentwicklung kommt. Daraufhin erfolgt die Abwehrreaktion gegenüber dem Allergen. Die lokale Immunreaktion hat systemische Auswirkungen, die sich unter anderem in einer erhöhten IgE-Konzentration im Blutserum ausdrückt.

## 1.6 Klinik

Auf die IgE-vermittelte Immunreaktion folgt eine lokale Entzündungsreaktion der nasalen Mukosa. Klinisch äußert sich die lokale Entzündung in Rhinorrhoe, nasaler Obstruktion, Juckreiz und Niesreiz, den Kardinalsymptomen der AR (Hansel 1929). Ein Sonderfall der AR ist die lokale AR (LAR), bei der es zu einer lokalen Immunreaktion ohne systemische Sensibilisierung kommt. Es wird diskutiert, ob es sich hierbei um eine Vorstufe der systemischen AR handelt, jedoch scheint es sich eher um eine eigene, beständige Entität zu handeln (Rondón et al. 2014), weshalb die LAR im Kapitel Differentialdiagnosen besprochen wird.

Nach der Frühphase, die bis zu zwei Stunden nach einem Allergenkontakt andauern kann und von den oben genannten Kardinalsymptomen geprägt ist, gehen die Symptome langsam zurück. Im Zeitraum danach, ca. 2-12 Stunden nach dem Allergenkontakt, kommt es mit fließendem Übergang zur Spätphase (Chaker und Wagenmann 2016). Die Spätphase ist vor allem durch nasale Obstruktion und vermehrte Schleimproduktion gekennzeichnet. In einigen Fällen hält sie mehrere Tage an und kann in eine chronische allergische Entzündung übergehen (Biedermann et al. 2016).

Meist bleibt es nicht bei den Kardinalsymptomen der AR, vielmehr treten weitere Beschwerden kollektiv mit der AR auf. Es wurde eine gehäufte Assoziation mit anderen allergischen und nichtallergischen Krankheiten beobachtet, was zur Bezeichnung als systemische Krankheit geführt hat (Cingi et al. 2017; Brunner et al. 2017). Insbesondere wegen ihren Komorbiditäten, hat die AR einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und auf die Gesundheit des Patienten.

Die vermehrte nasale Sekretion führt unter anderem zu retronasaler Sekretion, die auch als hintere Rhinorrhoe, in Abgrenzung zur vorderen Rhinorrhoe, oder Postnasal-Drip-Syndrom bezeichnet wird. Dabei läuft nasales Sekret nach hinten in den Rachenbereich (hinterer Oropharynx), was sich in

häufigem Räuspern bemerkbar macht. Möglich ist auch die Ausdehnung der Schleimhautentzündung in die Nasennebenhöhlen (NNH, Sinus paranasales), was als Rhinosinusitis bekannt ist, und über die Tuba auditiva in den Innenohrbereich, wo sich im weiteren Verlauf eine Otitis media entwickeln kann (Bousquet et al. 2008).

Laut der klinischen Definition der Rhinosinusitis treten mindestens zwei der typischen Symptome parallel auf, wobei sich entweder die nasale Obstruktion oder die Rhinorrhoe (vordere oder hintere nasale Sekretion) darunter befinden sollten. Weitere typische Symptome der Rhinosinusitis sind Gesichtsschmerzen, Druckgefühl im Bereich der NNH und eine Störung des Geruchs- und damit auch des Geschmacksinnes (Fokkens et al. 2005). Wichtige Differentialdiagnosen der Rhinosinusitis werden im entsprechenden Kapitel besprochen (vgl. Kapitel 1.8).

Häufig tritt zusammen mit der AR eine allergische Konjunktivitis (AC) mit juckenden und tränenden Augen auf (Sultész et al. 2017). Die Kombination beider Manifestationen wird als allergische Rhinokonjunktivitis (ARC) bezeichnet. Das häufigste Symptom bei AC ist okulärer Juckreiz (Azari und Barney 2013). Damit assoziiert können Tränenfluss, entzündlich-ödematöse Veränderungen (Chemosis) und Injektionen der Konjunktivae auftreten. Photophobie, Fremdkörpergefühl und Schmerzen kommen etwas seltener vor (Palmares et al. 2010; Schröder et al. 2017). Für viele Allergiker mit ARC sind juckende Augen und nasale Obstruktion die am meisten störenden Symptome (Leonardi et al. 2015).

Das Vorhandensein von AR gilt als Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma bronchiale. Bei 10-40% der AR-Patienten treten asthmatische Beschwerden auf (Bousquet et al. 2001). Typisch hierfür sind anfallsartige Dyspnoe mit bronchialer Hyperreaktivität und expiratorischen trockenen Rasselgeräuschen wie Giemen, Brummen und Pfeifen. Ein thorakales Engegefühl und ein wenig produktiver Reizhusten können damit einhergehen. Der sogenannte Etagenwechsel beschreibt den Übergang von AR zu asthmatischen Beschwerden. Patienten mit allergischer Rhinitis haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Asthma und es gibt Hinweise darauf, dass die Therapie der AR dieser Entwicklung entgegenwirken kann (Shaaban et al. 2008; Rudman Spergel et al. 2018).

Auch Urtikaria und Schübe von atopischem Ekzem sowie andere Hauterkrankungen werden als Begleitreaktionen genannt. Sogar Magen-Darm-Erkrankungen und gynäkologische Beschwerden können begleitend mit AR auftreten (Biedermann et al. 2016). Weitere Komorbiditäten sind Schlafstörungen, Müdigkeit, Unwohlsein und Reizbarkeit. Viele AR-Patienten geben an, dass sie von den AR-Symptomen in ihrer Arbeit oder der Schule beeinträchtigt werden (Kakli und Riley 2016). Dagegen besteht kein gesicherter Zusammenhang zwischen der AR und dem Schlaf-Apnoe-Syndrom (Bousquet et al. 2008).

Alle Symptome der AR können auch bei einer Nichtallergischen Rhinitis (NAR) auftreten. Eine deutliche Abgrenzung ist zum Teil schwierig und erfordert unter Umständen weitere diagnostische Maßnahmen, auf die im folgenden Kapitel eingegangen wird.

## 1.7 Diagnostik

Die Diagnostik der Allergischen Rhinitis (AR) besteht aus einer Kombination von Anamnese mit typischen Expositionsmustern, klinischer Untersuchung und dem Sensibilisierungsnachweis. Im Falle eines fehlenden Ansprechens auf die Therapie und in unklaren Fällen, liefert die Allergie-Testung mit Hauttestverfahren, In-vitro-Diagnostik und Provokationstestung weitere Erkenntnisse (Chaker und Wagenmann 2016). Zytologie und bildgebende Verfahren sind nur zum Ausschluss von seltenen Differentialdiagnosen notwendig und werden nicht zur Primärdiagnostik empfohlen.

Die Anamnese ist einer der wichtigsten Bausteine der Allergiediagnostik und gibt erste Hinweise auf den entscheidenden Zusammenhang von Beschwerden und einem hierfür ursächlichen Allergen. Sie ist wegweisend für die weitere Diagnostik und für die Einleitung entsprechender Therapiemaßnahmen. Erfragt werden Art und Dauer der Beschwerden sowie der Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens. Neben der Medikamenten- und Familienanamnese gibt die Evaluation von Umweltfaktoren in der

unmittelbaren Umgebung des Patienten wichtige Hinweise auf mutmaßliche Auslöser und Triggerfaktoren. Zudem sollten Komorbiditäten unbedingt abgefragt werden (Small et al. 2018).

Symptomtagebücher sind anamnestische Hilfsmittel und ermöglichen es in einigen Fällen, den Auslöser der Symptome zu finden. Sie sind im Verlauf ein wichtiges Instrument zur Erfolgskontrolle einer Therapie. Als Bestandteil von wissenschaftlichen Studien, wird die Anamnese meist in Form von standardisierten Fragebögen erhoben. In Kapitel 3.4 wird der Einsatz des Pollentagebuchs in der Panelstudie erläutert und die Weiterentwicklung des Symptomfragebogens in der UFS-Folgestudie dargestellt. Die digitale Mobilfunktechnologie ermöglicht die Symptomerfassung über das Smartphone. Seit 2011 existiert ein europaweit zugängliches Online-Symptomtagebuch als Smartphone-Applikation (APP), die sogenannte „Pollen“-APP, welche im Englischen „patient’s hay-fever diary“ (PHD) genannt wird (Berger et al. 2011). Diese bietet dem Nutzer die Möglichkeit, die täglichen Symptome und eingenommene Medikamente zu erfassen und Informationen über den aktuellen Pollenflug zu erhalten. Ein weiteres mobiles Symptomtagebuch ist das „Allergie-Tagebuch“ (Bourret et al. 2015), das von der MASK-rhinitis (MACVIA (Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillessement Actif)-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis) entworfen wurde. Auch mithilfe dieser APP kann der Nutzer seine Beschwerden und Medikation eingeben und erhält als Ergebnis eine Einschätzung, ob die allergischen Symptome gut kontrolliert, teilweise kontrolliert oder unkontrolliert sind. Außerdem wurden in die Applikation Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität eingebaut (Bousquet et al. 2018).

Die körperliche Untersuchung besteht aus Inspektion, Palpation, Perkussion und Auskultation. Erste Hinweise auf das Vorliegen einer AR geben typische äußere Zeichen. Neben atopischen Stigmata wie halonierten Augen, der doppelten Unterlidfalte (Dennie-Morgan-Falte) oder der lateralen Ausdünnung der Augenbrauen (Hertoghesches Zeichen), die auf eine Atopie hindeuten, gibt es typische Verhaltensweisen bei Patienten mit AR. Dazu gehören Mundatmung, Reiben der Nase bei Juckreiz, andauerndes Hochschniefen von Nasensekret und Räuspern bei retronasaler Sekretion. Die Inspektion der Schleimhäute, insbesondere der nasalen Mukosa und der Konjunktivae, ist von zentraler Bedeutung. Der hintere Oropharynx sollte auf das Vorliegen von retronasaler Sekretion untersucht werden. Eine Inspektion der Haut ermöglicht den Ausschluss einer begleitenden atopischen Dermatitis. Weiterführend gehört eine Hals-Nasen-Ohren- (HNO-) Untersuchung mittels Rhinoskopie oder Endoskopie zum Ausschluss von Nasenpolypen und Septumdeviation zur klinischen Untersuchung (Stuck et al. 2018). Eine Ohrinspektion und Ohrspiegelung wird, bei vorhandener Rhinosinusitis, zum Ausschluss einer Otitis media empfohlen. Die Nasennebenhöhlen (Sinus) sollten auf Druck- und Klopfschmerzhaftigkeit untersucht werden. Die Palpation der Lymphknoten sowie die Perkussion und Auskultation der Lunge dienen dem Ausschluss einer Infektion mit Bronchitis oder Pneumonie. Außerdem können asthmatische Pfeifgeräusche per Auskultation festgestellt werden (Kakli und Riley 2016; Small et al. 2018).

Eine Allergietestung wird für Patienten mit der klinischen Diagnose einer AR empfohlen, bei denen die Erstlinien-Therapie nicht geholfen hat, die Diagnose unsicher ist oder wenn eine allergenspezifische Therapie geplant ist (Seidman et al. 2015). Ziel hiervon ist der Nachweis einer Sensibilisierung. Dabei kommen Hauttestverfahren, In-vitro-Testverfahren und Provokationstestungen zum Einsatz.

Hauttestverfahren machen eine Sensibilisierung gegen bestimmte Allergene objektiv messbar und gehören in der Praxis zur Standarddiagnostik. In Kapitel 3.8 wird der sog. „Prick-Test“ näher beschrieben, der bei der Untersuchung auf Pollenallergene die wichtigste Rolle spielt. Andere Hauttestverfahren werden dagegen seltener verwendet. Der sensitivere Intrakutantest kommt bei schwacher Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben und Schimmelpilzen zum Einsatz, während der Epikutantest bei der Diagnostik von Kontaktallergien angewendet wird (Biedermann et al. 2016).

Mittels In-vitro Diagnostik wird spezifisches Immunglobulin E (IgE) im Blutserum gemessen. Dabei nutzt man die Bindungsfähigkeit von Antikörpern an spezifischen Rezeptoren. Mithilfe der Photometrie

wird eine quantitative Messung möglich. Auch die Messung von spezifischen Antikörpern im Nasensekret ist machbar, wird in der Routinediagnostik jedoch nicht angewendet.

In unklaren Fällen wird eine Provokationstestung durchgeführt. Unter kontrollierten Bedingungen werden dafür kleine Mengen des zu testenden Allergens über die Schleimhaut zugeführt. Mit dem Ziel, allergiespezifische Veränderungen auszulösen, wird das Allergen über ein Nasenspray auf die nasale Mukosa gesprüht. Veränderungen der Schleimhaut durch die Soforttyp-Reaktion können wenige Minuten nach der Provokation gemessen werden.

Mit Messverfahren wie der Rhinomanometrie kann die Schwellung der nasalen Mukosa nach der Provokation messbar gemacht werden. Der nasale Luftstrom (nasal flow) kann dabei als Parameter der nasalen Obstruktion verwendet werden. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit nasaler Obstruktion signifikant niedrigere Werte des nasalen Luftstroms haben als Patienten ohne nasale Obstruktion (Ciprandi et al. 2005).

Neben dem Prick-Testverfahren werden im Kapitel „Material und Methoden“ weitere klinische Tests beschrieben, die in dieser Arbeit durchgeführt worden sind, wie die IgE-Messung im Nasensekret mittels ELISA-Testverfahren (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) und die Rhinomanometrie zur Messung der nasalen Flussrate.

Zytologie und bildgebende Verfahren werden bei unklaren Fällen zur Ausschlussdiagnostik angewendet und geben Auskunft über mikroskopische und makroskopische Veränderungen der Strukturen im HNO-Bereich (Koskinen et al. 2018). Die Zytologie erbringt den Nachweis einer nasalen Eosinophilie, ist aber zu unspezifisch, um eine AR zu beweisen. Sie wird aber zur Beurteilung des Krankheits- und Therapieverlaufs und zur Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf andere Rhinitisformen eingesetzt (Biedermann et al. 2016). Bildgebende Verfahren werden in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (DGHNO-KHC) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) lediglich zur Abklärung einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) empfohlen (Stuck et al. 2018).

## 1.8 Differentialdiagnosen

Wie schon im Kapitel Diagnostik erläutert, werden Begleiterkrankungen und Differentialdiagnosen der allergischen Rhinitis (AR) mithilfe von unterschiedlichen diagnostischen Methoden ausgeschlossen. Hiervon abzugrenzen sind, neben der lokalen allergischen Rhinitis (LAR), die nichtallergischen Formen der Rhinitis (NAR), die im Gegensatz zur AR durch das Fehlen einer Sensibilisierung gekennzeichnet sind. Gleichmaßen sind bei der allergischen Konjunktivitis (AC) und bei dem allergischen Asthma die nichtallergischen Differentialdiagnosen abzugrenzen. Differentialdiagnosen der AR können auch zusammen mit einer AR auftreten und diese verstärken oder dazu beitragen, dass eine intermittierende Form in eine persistierende Form übergeht.

Die LAR ist eine relativ neu entdeckte Entität, die 1975 von Huggins und Brostoff erstmals beschrieben wurde (Huggins und Brostoff 1975). Dabei handelt es sich um eine häufige Form der Rhinitis, die 25,7% der Rhinitis-Patienten betrifft und 47% der vermeintlich nichtallergischen Rhinitiden ausmachen soll (Rondón et al. 2014). Sie ist gekennzeichnet durch die lokale Produktion von spezifischen IgE-Antikörpern im nasalen Sekret und einer Th2-Antwort bei Allergenexposition. Außerdem reagieren Patienten mit LAR mit dem entsprechenden Allergen positiv auf eine nasale Provokation. Dabei besteht keine systemische Sensibilisierung. Der Pricktest und der Test auf spezifisches Serum-IgE fallen negativ aus (Rondón et al. 2012). Ob es sich dabei um eine Vorstufe der systemischen Sensibilisierung handelt, bleibt unklar. Jedoch konnte im Rahmen einer Follow-Up-Studie gezeigt werden, dass bei LAR-Patienten, im Vergleich zur Kontrollgruppe, nach 5 Jahren kein signifikant höheres Risiko für eine systemische Sensibilisierung besteht (Rondón et al. 2014).

Auf eine detaillierte Beschreibung aller nichtallergischen Differentialdiagnosen der Rhinokonjunktivitis wir hier verzichtet. Die folgende Abgrenzung beschränkt sich auf die ätiologische Einteilung der

Differentialdiagnosen und beschreibt in Grundzügen die Merkmale der nichtallergischen Rhinokonjunktivitis.

Es gibt mehrere Subtypen der NAR. Die infektiöse Rhinitis ist dabei die häufigste Untergruppe. Hierunter zählen vor allem virale und bakterielle Infektionen. Die Arzneimittel-induzierte Rhinitis und die endokrine Rhinitis, zu der auch die Schwangerschaftsrhinitis gerechnet wird, stellen andere wichtige Untergruppen dar. Eine Rhinorrhoe, die während dem Essen von heißen oder scharfen Speisen auftritt und keine allergische Ursache hat, wird als gustatorische Rhinitis bezeichnet. Eine Berufsrhinitis kann, neben der allergischen Form, auch nichtallergisch, nämlich durch Reizstoffe, bedingt sein (Bousquet et al. 2008).

Anatomische Veränderungen oder Raumforderungen können zur Ausbildung einer strukturellen Rhinopathie führen. Zu den Ursachen gehören Sattelnase, Septumdeviation, Fremdkörper, Tumore und Schleimhautatrophie (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018). Zahlreiche Fälle der NAR sind keiner eindeutigen Ursache zuzuordnen und werden unter dem Begriff der idiopathischen Rhinitis zusammengefasst, die auch als vasomotorische Rhinitis (VMR) bezeichnet wird. Ein wesentlicher Unterschied zur AR besteht darin, dass die Symptome Niesreiz und Juckreiz zumeist fehlen oder gering ausgeprägt sind (Kakli und Riley 2016). Eine weitere Gruppe der NAR ist die NARES (Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome), die sich durch eine Eosinophilie der Mukosa und ein gutes Ansprechen auf Kortisontherapie auszeichnet (Bousquet et al. 2008; Rondón et al. 2012).

Von der allergischen Rhinosinusitis ist die chronische Rhinosinusitis (CRS) mit und ohne Nasenpolypen (Polyposis nasi) abzugrenzen. Beide Krankheiten beeinflussen sich jedoch gegenseitig. Die CRS ist durch eine Dauer von über drei Monaten gekennzeichnet. Außerdem weisen Symptome wie Gesichtsschmerz, mukopurulenten Sekret und Anosmie auf eine CRS hin. Anosmie ist häufiger bei CRS mit Nasenpolypen als bei CRS ohne Nasenpolypen zu finden (Fokkens et al. 2005).

Symptome, die für eine nichtallergische Ursache sprechen, sind einseitige nasale Beschwerden, ein verdicktes, grünes oder gelbes nasales Sekret, dickflüssige retronasale Sekretion, faziale Schmerzen über den Sinus, rezidivierende Epistaxis und Anosmie (Trautmann und Kleine-Tebbe 2018).

## 1.9 Therapie

Nach dem Ausschluss von Differentialdiagnosen und der Diagnosestellung einer Allergischen Rhinitis (AR) oder Rhinokonjunktivitis (ARC), erfolgt die adäquate Therapie. Dieses Kapitel geht auf die Therapie der ARC ein und erläutert Maßnahmen zur Prävention.

Zunächst besteht die Therapie in der Vermeidung des Allergens, was in der Praxis jedoch häufig schwer umzusetzen ist. Dabei sind die Empfehlungen zur Allergenvermeidung häufig nicht ausreichend durch kontrollierte Studien überprüft. Es wird empfohlen, die Pollenexposition in der Natur möglichst zu vermeiden und die Fenster während des Pollenflugs zu schließen. Auch der Einsatz von Klimaanlage mit Pollenfilter, insbesondere im Auto, wird zu diesem Zwecke empfohlen. Nach Pollenkontakt gilt die Empfehlung, sich die Haare zu waschen und die Kleidung zu wechseln, insbesondere vor dem Betreten des Schlafzimmers. Anti-Pollen-Masken oder -Brillen sollen das Eindringen von Pollen in die Schleimhaut vermindern. Allergiker sollten, laut einer anderen Empfehlung, möglichst frühmorgens oder am späten Nachmittag nach draußen gehen, da in diesem Zeitraum eine höhere Luftfeuchtigkeit herrscht und Pollen deshalb vermehrt aneinanderkleben und zu Boden sinken sollen (Gautier und Charpin 2017; Wise et al. 2018).

Als medikamentöse Erstmaßnahme wird die Einnahme von oralen H<sub>1</sub>-Antihistaminika der neuen Generation oder intranasalen Kortikosteroiden (ICS) empfohlen. Intranasale Antihistaminika haben eine geringere Wirksamkeit als orale Antihistaminika. Eine milde intermittierende AR (IAR) kann in der Regel mit Allergenvermeidung und oralen Antihistaminika der zweiten und dritten Generation behandelt werden. Oft besteht jedoch eine mittlere bis schwere Form der AR, sodass die Gabe von Glukokortikoiden notwendig ist. Wenn die Cortison-Therapie bei IAR nicht ausreicht, kommt die Kombination beider Wirkstoffe als Nasenspray zum Einsatz (Small et al. 2018).

Die ARIA-Leitlinien geben zusätzliche Hinweise zur Therapie der AR. Im Detail liegen abweichende Therapieempfehlungen für Kinder und Erwachsene vor und es gibt Unterschiede in der Behandlung der Intermittierenden AR (IAR) und der Persistierenden AR (PAR). Beispielsweise sollte die PAR nur mit ICS behandelt werden.

Weitere pharmakologische Therapiemöglichkeiten stellen Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten (LTRA), lokale oder systemische alpha-Sympathomimetika (Dekongestiva), Mastzellstabilisatoren (Chromone) und Anticholinergika (Ipratropiumbromid) dar. Sie sind insgesamt weniger effektiv als die Therapie mit oralen Antihistaminika und ICS. Beschränken sich die Beschwerden auf bestimmte Symptome, so können einige dieser Medikamente dennoch sinnvoll sein. Intraokulare Chromone sind besonders wirksam bei allergischer Konjunktivitis. Intranasales Ipratropiumbromid ist ein effektives Mittel zur Behandlung der Rhinorrhoe bei PAR, wirkt jedoch nicht gegen andere Symptome. Bei der Gabe von allen Medikamenten ist auf Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten. Die Einnahme von intranasalen Dekongestiva sollte Erwachsenen vorbehalten bleiben und einen Zeitraum von fünf Tagen nicht überschreiten. Bei AR mit Begleitasthma sollte die Gabe von oralen H<sub>1</sub>-Antihistaminika vermieden werden. Systemische Glukokortikoide dürfen nur kurzfristig, niedrig dosiert und lediglich in schweren Fällen verabreicht werden (Brozek et al. 2010).

Die Spezifische Immuntherapie (SIT) ist die einzige kausale (disease-modifying) Therapie der AR (Chaker und Klimek 2015). Dabei wird dem Patienten Allergenextrakt in geringen Dosen nach einem Schema verabreicht, um eine Toleranz zu induzieren. Eine Therapie über drei Jahre erbringt einen anhaltenden Erfolg (Frew 2010). Die subkutane SIT wird für Kinder und Erwachsene gleichermaßen und sowohl für die IAR als auch für die PAR, mit und ohne Asthma, empfohlen. Die Sublinguale SIT wird bei Kindern nur zur Therapie der AR bei Pollenallergie empfohlen, bei Erwachsenen dagegen auch zur Therapie der AR bei Hausstaubmilbenallergie (Brozek et al. 2010).

Neue Möglichkeiten der Therapieeinstellung und -kontrolle bietet die „Allergie-Tagebuch“-APP der MASK-rhinitis. Sie basiert auf Behandlungspfaden (CDSS = clinical decision support system) des europäischen Innovationspartners MACVIA (Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillissement Actif) und wurde in Zusammenarbeit mit Experten der ARIA-Initiative (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) entwickelt. Ziel ist es, dem Nutzer nach dem Prinzip „step-up/step-down“ (Meltzer 2013) eine individuelle Therapieempfehlung zu geben (Bousquet et al. 2016).

Aufgrund des Etagenwechsels zum Asthma ist die Sekundärprävention bei AR eine wichtige Komponente der Therapie. Die SIT hat einen protektiven Effekt und verringert das Risiko eines Etagenwechsels (Frew 2010). Die SIT sollte als Sekundärprävention nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung möglichst frühzeitig nach Diagnosestellung durchgeführt werden, um das Risiko für einen Etagenwechsel zu reduzieren.

Mehr Informationen zur Prognose der AR sind im nachfolgenden Kapitel zu finden. Zuvor erfolgt die Beschreibung von präventiven Maßnahmen.

Laut Bergmann et al. 2016 besteht in Deutschland ein Mangel an primärer Prävention von Allergien. Die Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zur Allergie-Prävention geben Empfehlungen für ein präventives Verhalten bezogen auf allergische Erkrankungen (Schäfer et al. 2004). Es werden Empfehlungen zu Ernährung, Geburtsverfahren, Impfverhalten, Medikamenteneinnahme, psychosozialen Faktoren und zur Exposition gegenüber Allergenen und Schadstoffen gegeben.

Zusammenfassend gelten überwiegend dieselben Empfehlungen wie diejenigen für Nichtallergiker. Es sollte auf eine ausgewogene und nährstoffdeckende Ernährung in allen Lebensabschnitten geachtet werden, eine Vaginalgeburt ist anzustreben, Impfungen sollten nach den Empfehlungen der STIKO (Ständige Impfkommission) erfolgen und Medikamente sind ohne besondere Einschränkungen einzunehmen. Allergiker sollten bestimmte Schadstoffe besonders achtsam vermeiden und auf Psychohygiene achten. Nachfolgend werden die Empfehlungen der Präventionsleitlinie ausgeführt.

Fisch sollte Bestandteil der Ernährung von Schwangeren und Kindern sein und Übergewicht sollte bei Kindern vermieden werden. Wird nicht ausreichend gestillt, ist hydrolysierte Säuglingsnahrung (Hydrolysatnahrung) bei Risikokindern zu empfehlen. Sojabasierte Säuglingsnahrungen sollten vermieden werden. Es gibt keine Belege für die präventive Wirkung von diätetischen Restriktionen, also der Meidung potenter Nahrungsmittelallergene, während der Schwangerschaft oder Stillzeit und im ersten Lebensjahr. Die Empfehlung für den Zeitpunkt der Beikosteinführung um den vierten Lebensmonat herum gilt auch für Risikokinder. Eine Beikosteinführung ab Beginn des fünften Lebensmonats scheint mit einer geförderten Toleranzentwicklung assoziiert zu sein.

Die Vaginalgeburt ist dem Kaiserschnitt vorzuziehen, da Kinder, die durch einen Kaiserschnitt auf die Welt kommen, ein erhöhtes Allergierisiko haben. Auch Risikokinder sollten nach den STIKO-Empfehlungen geimpft werden, da es Hinweise auf einen präventiven Effekt der Impfungen auf die Entwicklung allergischer Krankheiten gibt. Die Medikamenteneinnahme sollte ohne Einschränkungen, nach ärztlicher Empfehlung, erfolgen, da kein Zusammenhang mit der Entwicklung von atopischen Erkrankungen besteht.

Auf Psychohygiene mit entsprechenden Bewältigungsstrategien (Coping) sollte geachtet werden, da ungünstige psychosoziale Faktoren während der Schwangerschaft und der Kindheit zur Manifestation von atopischen Erkrankungen beitragen können.

Die „frühzeitige unspezifische Immunstimulation“, wie zum Beispiel durch das Aufwachsen auf einem Bauernhof in den ersten zwei Lebensjahren oder durch den Kontakt mit mehreren älteren Geschwistern, korreliert negativ mit der Entwicklung von allergischen Erkrankungen und wird dementsprechend als präventiv angesehen.

Eine allgemeine Empfehlung zur präventiven Vermeidung von Allergenen gibt es nicht, dennoch empfiehlt die AWMF-Leitlinie bestimmte Schutzmaßnahmen zur Einschränkung der Exposition gegenüber einzelnen Allergenen und Schadstoffen. Von einer Katzenhaltung sollte bei Familien mit erhöhtem Allergierisiko abgesehen werden. Hohe Luftfeuchtigkeit und mangelnde Ventilation in Innenräumen sollten vermieden werden, da diese Faktoren das Schimmelpilzwachstum begünstigen. Die Exposition gegenüber Innenraumluft-Schadstoffen wie Formaldehyd, das durch neue Möbel und bei Maler- und Renovierungsarbeiten freigesetzt wird, sollte gering gehalten werden, ebenso die Exposition gegenüber kraftfahrzeugbedingten Emissionen und die aktive und passive Exposition gegenüber Tabakrauch (Schäfer et al. 2014). Nikotinabusus verschlechtert die Prognose der AR (Teppo et al. 2011; Jarvis et al. 2018) und sollte deshalb unbedingt vermieden werden.

## 1.10 Prognose

Die Prognose der Allergischen Rhinitis (AR) hängt, wie die Prävalenz, vom Alter und Geschlecht des Patienten ab. Die Prognose der AR bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren wurde bereits im Zeitraum von 1977 bis 1988 untersucht. Daraus ergab sich ein geringer Anteil von 10% an kompletten Remissionen. 23% der saisonalen, intermittierenden AR (IAR) entwickelten sich im Verlauf zu einer persistierenden AR (PAR) und 16% der PAR zu einer IAR. Ein Etagenwechsel mit Asthma oder pfeifendem Atemgeräusch entwickelte sich bei 19% der Probanden und häufiger bei PAR als bei IAR, wobei kein Zusammenhang mit dem Alter der Erstmanifestation und familiärer Belastung sowie keine signifikante Reduktion des Etagenwechsels durch therapeutische Maßnahmen festgestellt wurden (Linna et al. 1992). Asthma ist eine der wichtigsten Komorbiditäten der AR und das Risiko für einen Etagenwechsel mit der Entwicklung eines Asthmas ist bei Patienten mit AR um 3,2% größer als in der Normalbevölkerung (Pariente et al. 1997).

Neue Daten der KiGGS Welle 2 weisen nach 10 Jahren eine Remission (Sensibilisierung gegenüber einer Allergenmischung nicht mehr nachweisbar) bei 11% der Mädchen und bei 6% der Jungen nach. Dem stehen innerhalb dieser 10 Jahre Neusensibilisierungen bei 21% der Mädchen und 29% der Jungen gegenüber. Außerdem geben die Ergebnisse Hinweise darauf, dass ein früh aufgetretener Heuschnupfen im Alter von 0 bis 6 Jahren das Risiko für einen Etagenwechsel bei Jungen um das 3,6-fache und bei

Mädchen um das 2,3-fache erhöht. Bei Jungen erhöht auch das erstmalige Auftreten eines Heuschnupfens im Alter von 7 bis 10 Jahren das Risiko für den Etagenwechsel signifikant um das 3,3-fache (Robert Koch-Institut 2018). Die Verbesserung der Prognose der AR durch adäquate Therapie, speziell die Reduktion des Risikos eines Etagenwechsels, wurde bereits vielfach nachgewiesen (Devillier et al. 2017).

Auswirkungen auf die krankheitsspezifische Lebensqualität nach 20 Jahren scheinen allergische Symptome in der Kindheit jedoch nicht zu haben (Teppo et al. 2011). Studien weisen darauf hin, dass es bei jungen Erwachsenen zum Anstieg der Allergie-Prävalenz kommt (Bousquet et al. 2001). Eine Studie mit europäischen Erwachsenen der Jahrgänge 1946 bis 1970 (European Community Respiratory Health Survey, ECRHS) berichtet über einen zeitlichen Verlauf von allergischen Symptomen über 20 Jahre. Es wurde einerseits der Rückgang des Asthma-typischen pfeifenden Atemgeräuschs (wheeze) beobachtet, was am ehesten auf den Rückgang des Nikotinabusus zurückgeführt wird, andererseits kam es aber zu einem Anstieg der Prävalenz von Asthma-Attacken, einem erhöhten Bedarf an Asthma-Medikation und einem Anstieg der Prävalenz der Allergischen Rhinitis (Jarvis et al. 2018).

Die Vermutung, es bestünde ein Rückgang der Allergie-Prävalenz mit dem Alter, wurde in einer Längsschnittanalyse der BGS98 und DEGS1 nicht bestätigt. Durch die parallel entstehenden Neusensibilisierungen hebt sich der Effekt der Remissionen im Alter wieder auf. Insgesamt scheinen Sensibilisierungen in Deutschland also nicht an ein bestimmtes Alter gebunden zu sein (Klimek et al. 2019).

Zusammenfassend ergibt sich aus den neuen Daten eine schlechtere Prognose für eine AR, die im frühen Kindesalter auftritt, weil damit ein erhöhtes Risiko des Etagenwechsels verbunden ist. Es scheint außerdem in allen Altersstufen Remissionen und Neusensibilisierungen zu geben. Dabei überwiegen im Kindes- und Jugendlichenalter die Neusensibilisierungen, während sich im Erwachsenenalter Neusensibilisierungen und Remissionen ausgleichen.

## 2 Ziel der Arbeit

Die hier vorgestellten Studien untersuchen die Auswirkung der natürlichen Exposition mit Gräserpollen auf die Immunreaktion und die Symptomatik bei Pollenallergikern und Nichtallergikern. Die natürliche Pollenexposition wurde im ersten Jahr in der Metropolregion München und im nächsten Jahr in Augsburg untersucht. Die Pollenexposition in Augsburg wurde mit der Pollenexposition am Gipfel der Zugspitze, auf der Umweltforschungsstation (UFS), verglichen. Das Studiendesign ermöglichte die Untersuchung der allergischen Reaktion in Abhängigkeit von der individuellen ort- und zeitabhängigen Exposition.

Die Erkenntnisse hieraus sollen Faktoren identifizieren, welche die Reaktion des Immunsystems und die Ausprägung der klinischen Symptomatik steuern. Der Einfluss der Pollenexposition auf allergische und nichtallergische Probanden wird anhand von verschiedenen klinischen Parametern untersucht und der Einfluss von allergenvermeidenden Verhaltensweisen ermittelt.

### 3 Material und Methoden

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum von Mai 2015 bis Juli 2016 erfasst. Studienorte waren München, Augsburg und die Umweltforschungsstation (UFS) „Schneefernerhaus“ auf der Zugspitze. Eingeschlossen wurden Ergebnisse der Panelstudie in den Jahren 2015 und 2016 und der UFS-Studie im Jahr 2016. Teilnehmer waren Gräserpollenallergiker mit allergischer Rhinokonjunktivitis und gesunde Nichtallergiker. Das Monitoring der Probanden setzte sich aus den Messungen der Pollenexposition, der Symptomatik und verschiedenen klinischen Messungen, einschließlich immunologischen Messungen im Nasensekret, zusammen.

#### 3.1 Studienbeschreibung

Einen Überblick über den Studienverlauf gibt Abbildung 3. Die Panelstudie verläuft über den Zeitraum eines ganzen Jahres, während die UFS-Studie auf einen kürzeren Zeitraum während der Gräserpollensaison 2016 beschränkt ist. Die Gemeinsamkeit der Studien liegt darin, dass klinische Parameter unter der Einwirkung von unterschiedlich starker Pollenexposition untersucht werden. Die Variation der Pollenexposition wird in den Studien entweder durch die Variation von zeitlichen (Panelstudie) oder örtlichen Faktoren (UFS-Studie) erreicht.

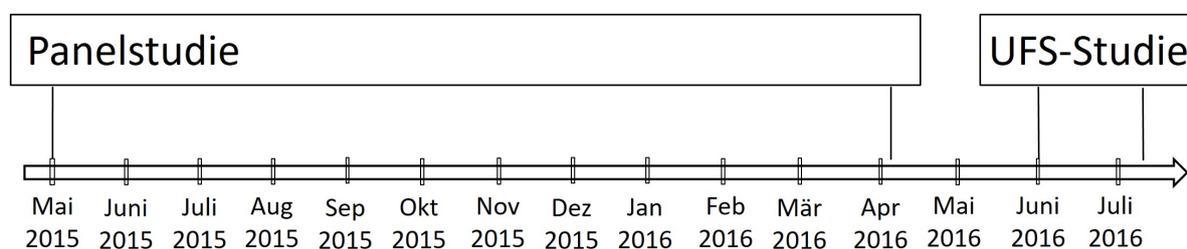


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienverlaufs der Panelstudie (Mai 2015 bis April 2016) und der UFS-Studie (01.06.2016 bis 06.07.2016).

##### 3.1.1 Studienverlauf

Die Studientermine der Panelstudie fanden von Mai 2015 bis April 2016 statt. Acht Studientermine fanden innerhalb der Gräserpollensaison 2015 statt und sieben Termine lagen außerhalb der Pollensaison. Die Probanden wurden im Abstand von zwei bis sieben Wochen einbestellt, dabei waren die Abstände zwischen den Untersuchungsterminen innerhalb der Pollensaison kürzer als danach.

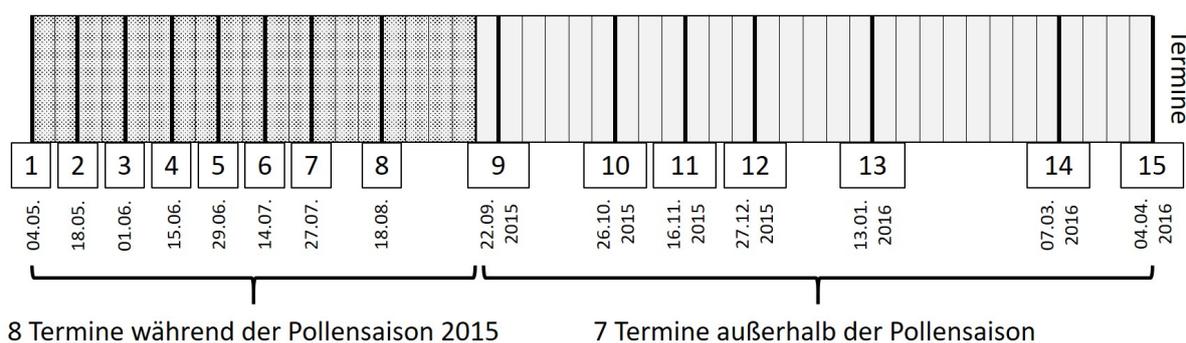


Abbildung 4: Untersuchungstermine während der Panelstudie von Mai 2015 bis April 2016. Die Abstände zwischen den Terminen betragen während der Pollensaison (dunkelgrau) zwei bis drei Wochen. Als Datum wurde der erste Untersuchungstag der jeweiligen Untersuchungswoche angegeben.

Wie bereits erwähnt wurde während der UFS-Studie die Verminderung der Pollenexposition durch den Ortswechsel von urbaner Umgebung in München oder Augsburg auf die UFS erreicht. Die Forschungsstation liegt in 2656 Metern über dem Meeresspiegel und befindet sich etwa 300 Meter unter dem Gipfel der Zugspitze.

Die Studie wurde während der Gräserpollensaison 2016 in einem Zeitraum von 36 Tagen durchgeführt und verlief von 01. Juni bis 06. Juli 2016 in drei 12-Tages-Intervallen. Sie begann mit dem ersten 12-Tages-Intervall in der urbanen Region von Augsburg. Am 13. Juni trafen sich die Probanden am Bahnhof der Stadt Garmisch-Partenkirchen, der sich am Fuß der Zugspitze befindet, und fuhren gemeinsam mit der Bayerischen Zugspitzbahn auf das Schneefernerhaus. Die Probanden verbrachten 12 Tage auf der Zugspitze und hielten sich in der Forschungsstation und der näheren Umgebung auf. An vier Untersuchungstagen fanden klinische Untersuchungen statt. Am 24. Juli fuhren die Probanden wieder zurück nach Augsburg und wurden in einem weiteren 12-Tages-Intervall beobachtet. In dem letzten Studienabschnitt fanden drei Untersuchungstermine statt.

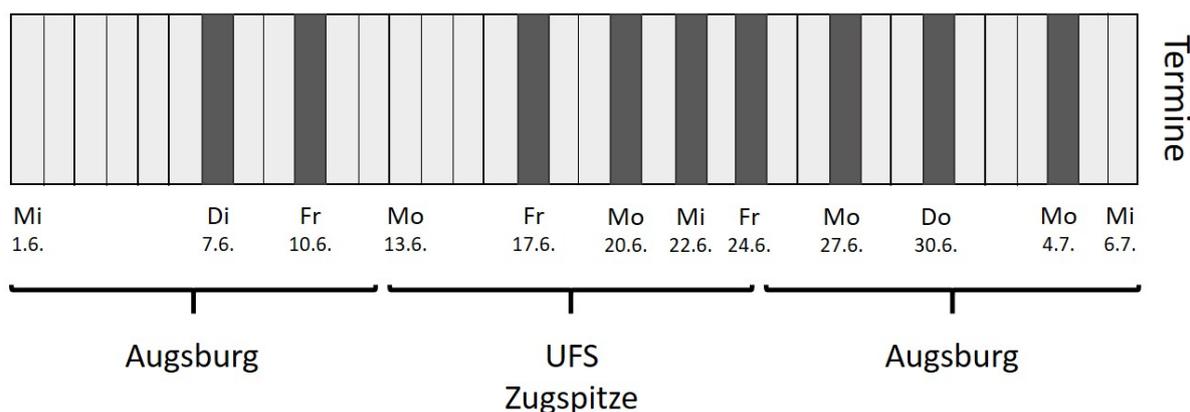


Abbildung 5: Die UFS-Studie verlief von 01.06. bis 06.07.2016. Die Probanden hielten sich von 13.06. bis 24.06.2016 für 12 Tage auf der Zugspitze in der Umweltforschungsstation (UFS) auf. In den 12 Tagen davor (Prä-UFS) und danach (Post-UFS) fanden Untersuchungen in Augsburg statt. Auf der UFS wurden die Probanden am Freitag, dem fünften Tag, sowie am Montag, Mittwoch und Freitag der zweiten Woche untersucht.

### 3.1.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die beschriebenen Studien waren eine klassische Anamnese für allergische Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis und eine positive Allergiediagnostik mit Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Gräserpollen in der In-vitro-Diagnostik, oder im Pricktest. Ausschlusskriterien waren ganzjährige (perenniale) Rhinitis, Nasenpolypen und chronische Rhinosinusitis, Schwangerschaft und Stillzeit, Medikation mit systemischen Antihistaminika, Steroiden, oder anderen immunmodulierend wirkenden Substanzen, Lichttherapie über einen Monat und schwere systemische Erkrankungen, insbesondere Herz-Kreislaufkrankungen. In der Panelstudie galt regelmäßiges Rauchen als Ausschlusskriterium. In die UFS-Studie wurden 2 Raucher eingeschlossen.

### 3.1.3 Untersuchungen

Die Untersuchung der Probanden gliederte sich in Anfangsuntersuchung und klinisches Monitoring während der Studie. Im Studienverlauf wurde die Pollenexposition der Probanden mittels Pollenmessungen und Expositionsfragebogen untersucht.

Die Studienteilnehmer der vorgestellten Studien wurden bei der Erstvorstellung ausführlich untersucht, einschließlich Anamnese und In-vitro-Diagnostik, um die Einhaltung der Einschlusskriterien zu gewährleisten. Die Anamnese wurde anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben, inklusive Allergianamnese, Familienanamnese und Medikamentenanamnese. Außerdem wurden Nikotin- und Alkoholabusus abgefragt, Nebenerkrankungen dokumentiert und eine Schwangerschaft anamnestisch ausgeschlossen. In der Panelstudie wurde zusätzlich ein Pricktest mit Lieschgras durchgeführt.

Bei allen Probanden wurden das Gesamt-IgE und spezifisches IgE gegen perenniale (Hausstaubmilben (HSM), Katzenhaare (Katze)) und saisonale Allergene (Lieschgras, Roggen, Birke, Hasel und Beifuß) im Blutserum bestimmt. Für die Panelstudie wurde das initiale Screening mittels ImmunoCAP® 250 (Phadia/Thermo Fisher) im Allergielabor der Dermatologie am Biederstein durchgeführt. Die Probanden der UFS-Studie erhielten die initiale In-vitro-Diagnostik in Augsburg am Institut für

Umweltmedizin. Dafür wurden die Serumproben mittels ImmunoCAP ISAC (Phadia/Thermo Fisher) analysiert. Bei der ImmunoCAP-Technologie handelt es sich um einen Sandwich ELISA. Die Allergenkomponente ist bei dieser Technologie kovalent an eine feste Phase gebunden und reagiert mit dem spezifischen IgE im Probandenserum.

An den Studienterminen der Panelstudie wurden als klinische Untersuchungen die Sammlung von nasalem Sekret, die Rhinomanometrie und hautphysiologische Messungen mit dem Tewameter, Corneometer und pH-Meter durchgeführt. Außerdem dokumentierten die Probanden der Panelstudie ihre Symptome und Beschwerden täglich in der Pollen-APP (Berger et al. 2011). Im Zeitraum von 22.06. bis 10.07.2015 wurden ergänzend der Aufenthaltsort und die sportliche Aktivität in einem Expositionsfragebogen erfasst. Die tägliche Pollenkonzentration in München liegt für die gesamte Pollensaison 2015 vor und wurde am Zentrum für Allergie und Umweltmedizin (ZAUM) in München gemessen. Zum Vergleich wurde die *Poaceae*-Konzentration von Augsburg herangezogen, die auch 2- und 8-stündlich vorliegt.

Anfangsuntersuchung	Klinisches Monitoring	Monitoring der Exposition
Anamnese	Symptomtagebuch (täglich)	Expositionsfragebogen
Gesamt-IgE und spezifisches IgE im Blut-Serum	Gesamt-IgE und Gewicht des Nasensekrets	<i>Poaceae</i> -Pollenkonzentration (täglich)
Pricktest mit Lieschgras	Rhinomanometrie	
	Hautphysiologie (TEWL, PH, CM)	
	Pricktest mit Lieschgras	

Abbildung 6: Untersuchungen im Verlauf der Panelstudie. Die Anfangsuntersuchung wurde bei Erstvorstellung durchgeführt und entschied über den Ein- oder Ausschluss der Probanden. Das Symptomtagebuch wurde täglich geführt und an den 15 Studienterminen wurden klinische Messungen durchgeführt. In nasalem Sekret wurde mittels ELISA das Gesamt-IgE bestimmt, mittels Rhinomanometrie wurde die nasale Flussrate gemessen, hautphysiologische Messungen dienten der Bestimmung von TEWL, Hautfeuchtigkeit und Haut-pH und mittels Pricktest wurde die kutane Sensibilisierung auf Lieschgras untersucht. Pollendaten (*Poaceae*) wurden in München und Augsburg gemessen und ein Expositionsfragebogen im Zeitraum von drei Wochen während der Pollensaison (22.06.-10.07.2015) erhoben.

An sieben Terminen wurden zusätzlich Pricktests mit Lieschgras durchgeführt. Die Termine sind in Abbildung 7 zum Studienverlauf hervorgehoben.

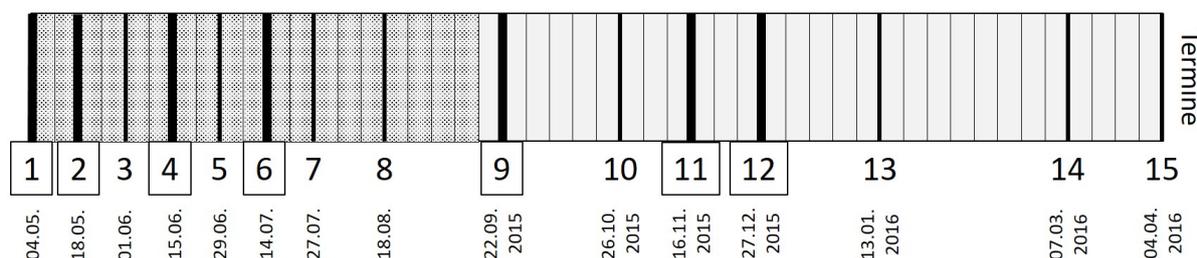


Abbildung 7: Pricktests mit Lieschgras wurden an vier Terminen in der Pollensaison (Termin 1, 2, 4 und 6) und an drei Terminen außerhalb der Pollensaison (Termin 9, 11 und 12) durchgeführt.

Die Probanden der UFS-Studie füllten einen eigens für die Studie erstellten Fragebogen aus, der neben den aktuellen Symptomen auch die Aufenthaltszeit im Freien und sportliche Aktivität erfragte. Die Daten wurden online, per Smartphone oder Computer eingetragen. Zudem wurden das nasale Sekretgewicht und immunologische Parameter (Zytokine, Chemokine und Immunglobuline) im Nasensekret gemessen. Als Parameter der Barrierefunktion der Haut wurde der transepidermale Wasserverlust gemessen. Pollenmessungen wurden in Augsburg und der UFS in 8-Stunden-Intervallen

erfasst. Neben Pollenmessungen im Freien wurden auf der UFS auch Messungen in Innenräumen durchgeführt.

Anfangsuntersuchung	Klinisches Monitoring	Monitoring der Exposition
Anamnese	Symptomtagebuch (8-stündlich)	Expositionsfragebogen (8-stündlich)
Gesamt-IgE und spezifisches IgE im Blut-Serum	Immunmediatoren und Gewicht des Nasensekrets	<i>Poaceae</i> -Pollenkonzentration (8-stündlich) drinnen und draußen
HNO-Untersuchung	Hautphysiologie (TEWL)	

*Abbildung 8: Untersuchungen im Verlauf der UFS-Studie. In der Anfangsuntersuchung erhielten die Probanden, neben der Anamnese und der IgE-Bestimmung, eine HNO-ärztliche Untersuchung. An den Studienterminen erfolgte die Entnahme von nasalem Sekret zur Bestimmung verschiedener Immunmediatoren mittels Multiplex und die Messung des TEWL. Pollendaten (*Poaceae*) wurden in Augsburg und auf der UFS (Innen- und Außenbereich) gemessen. Ein Fragebogen erfasste die Symptomatik und die Exposition der Probanden.*

### 3.1.4 Probandencharakterisierung

Für die Gräserpanelstudie wurden 15 gesunde Probanden (Nichtallergiker, n=11 weiblich; n=4 männlich, Lieschgras-spezifisches IgE <0,2 IU/ml, negative Anamnese) und 10 Gräserpollenallergiker (Allergiker, n=6 weiblich; n=4 männlich) mit typischer Anamnese und Nachweis von spezifischem IgE gegen Lieschgras (>1,4 IU/ml) rekrutiert. Die Studienteilnehmer waren im Schnitt 28 Jahren alt. Das Durchschnittsalter der Nichtallergiker betrug 27 Jahre (Min: 20, Max: 55), das Durchschnittsalter der Allergiker betrug 29 Jahre (Min: 18, Max: 57).

Alle Allergiker litten unter einer saisonalen allergisch-bedingten Rhinitis oder Rhinokonjunktivitis mit Symptomen in den Sommermonaten. Vier davon (GA2, GA4, GA8 und GA9) gaben asthmatische Beschwerden in der Pollensaison an. Als Nebenerkrankungen gaben Allergiker ein stressbedingtes Reizdarmsyndrom (GA6), eine Hashimoto-Thyreoiditis (GA9) und ein Lippenekzem bei bekannter atopischer Dermatitis an (GA1). In der Kontrollgruppe der Nichtallergiker gaben drei Probanden Nahrungsmittelunverträglichkeiten an (NA7: Ananas, NA13: Weizen, NA15: Kiwi, Beeren, Rhabarber), eine Probandin hatte eine medikamentös eingestellte Hypothyreose (NA15) und eine Probandin berichtete von Symptomen einer Lichtdermatose (NA7). Die Familienanamnese für atopische Erkrankungen war bei 90% der allergischen Probanden positiv. Bei Nichtallergikern war nur in 46% der Fälle eine allergische Erkrankung in der Familie bekannt.

Nichtallergiker hatten ein niedriges Gesamt-IgE ( $25,8 \pm 18,9$  IU/ml; MW  $\pm$  SD) und kein spezifisches IgE gegen saisonale oder perenniale Allergene ( $0,0 \pm 0,1$  IU/ml; MW  $\pm$  SD) im Serum. Gräserallergiker hatten ein erhöhtes Gesamt-IgE ( $127,0 \pm 147,6$ ; MW  $\pm$  SD) und ein erhöhtes lieschgrasspezifisches IgE ( $21,9 \pm 29,7$  IU/ml; MW  $\pm$  SD), wobei Proband GA8 mit einem lieschgrasspezifischen IgE von über 100 IU/ml über dem Messbereich lag.

Eine HSM-Allergie wurde bei den Allergikern der Studie ausgeschlossen. GA8 der Panelstudie zeigte im Verlauf der Studie keine perennialen Symptome, weshalb eine klinische Manifestation der Sensibilisierung gegenüber HSM unwahrscheinlich ist. Der Wert von 0,6 IU/ml ist grenzwertig und hat bei fehlender Symptomatik keine klinische Relevanz.

Panelstudie				perenniale Allergene		Pollen				
ID	m/w	Alter	Total IGE	HSM	Katze	Lieschgras	Roggen	Birke	Hasel	Beifuß
Probanden-NR	Geschlecht	Alter	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]
<b>Gräserallergiker</b>										
GA_1	w	31	19,0	0,0	0,0	1,4	1,1	0,0	0,0	0,0
GA_2	w	31	49,9	0,0	0,0	8,4	2,9	0,1	0,0	0,1
GA_3	m	18	86,2	0,1	0,1	4,5	1,7	0,3	0,2	0,1
GA_4	m	25	297,0	0,0	0,1	47,8	31,7	0,4	0,4	0,7
GA_5	w	23	19,7	0,0	0,0	7,3	3,8	0,0	0,0	0,1
GA_6	w	22	109,0	0,0	0,0	1,7	0,9	0,0	0,0	0,0
GA_7	w	33	53,4	0,0	0,2	9,8	11,2	3,7	2,0	0,1
GA_8	m	27	506,0	0,6	0,3	>100	>100	0,3	0,1	1,6
GA_9	w	57	40,7	0,0	0,6	5,6	3,8	0,0	0,0	0,1
GA_10	m	22	88,9	0,0	0,0	32,8	19,5	0,6	0,4	0,2
<b>Nichtallergiker</b>										
NA_1	m	28	30,7	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_2	w	32	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_3	m	20	5,3	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_4	w	27	27,7	0,2	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
NA_5	m	24	7,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_6	w	23	79,5	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_7	w	21	7,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_8	w	27	17,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_9	w	24	11,7	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_10	w	23	29,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_11	w	23	33,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_12	m	26	35,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_13	w	28	29,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_14	w	25	23,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_15	w	55	45,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Abbildung 9.: Probandencharakterisierung der Gräserpanelstudie mit Geschlecht, Alter und den Ergebnissen des Aufnahmescreenings [Serum Gesamt-IgE und spezifisches IgE von einigen luftübertragenen Allergenen (perennial und saisonal), gemessen mit ImmunoCAP].

Die Probanden der Panelstudie wohnten in der Metropolregion München, wobei der Großteil (70%) in der Stadt München wohnte. Drei Allergiker kamen aus dem Norden (Pfaffenhofen und Freising) und Osten (Hohenlinden) der Metropolregion, ein Nichtallergiker kam aus dem Westen (Puchheim), drei Nichtallergiker kamen aus dem Nordwesten (Augsburg), und einer aus dem Osten von München (Anzing). Zum Untersuchungszeitpunkt befanden sich die Probanden in München. Die Studienteilnehmer waren überwiegend Studenten und wissenschaftliche Mitarbeiter.

An der UFS-Studie nahmen sechs Nichtallergiker (25-65 Jahre, n=3 weiblich, n=3 männlich) und fünf Gräserpollenallergiker (20-57 Jahre, n=4 weiblich, n=1 männlich) aus Augsburg teil. Nichtallergiker hatten ein insgesamt niedriges Gesamt-IgE ( $26,9 \pm 30,7$  IU/ml; MW  $\pm$  SD) und kein spezifisches IgE gegen saisonale oder perenniale Allergene ( $<0.03$  IU/ml) im Serum. Gräserallergiker hatten ein erhöhtes Gesamt-IgE ( $140,0 \pm 133,7$ ; MW  $\pm$  SD) und ein erhöhtes lieschgrasspezifisches IgE (durchschnittlich CAP Klasse 3), ohne Sensibilisierung gegen HSM.

UFS-Studie 2016				perenniale Allergene		Pollen				
ID	m/w	Alter	Total IGE	HSM	Katze	Lieschgras	Roggen	Birke	Hasel	Beifuß
Probanden-NR	Geschlecht	Alter	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]	IgE [IU/ml]

### Gräserallergiker

GA_1	w	57,0	60,4	0,0	0,0	10,7	7,1	0,2	0,2	0,3
GA_2	w	33,0	335,0	0,2	44,7	19,0	8,6	0,1	0,1	0,2
GA_3	m	20,0	19,3	0,0	0,0	0,9	0,5	0,1	0,0	0,0
GA_4	w	20,0	266,0	0,0	0,1	94,3	61,3	0,1	0,0	0,7
GA_5	w	32,0	19,5	0,0	0,0	2,5	1,9	0,0	0,0	0,0

### Nichtallergiker

NA_1	w	28,0	93,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_2	m	29,0	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_3	w	25,0	29,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_4	m	65,0	14,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_5	w	63,0	8,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
NA_6	m	26,0	7,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Abbildung 10: Probandencharakterisierung der UFS-Studie mit Geschlecht, Alter und den Ergebnissen des Aufnahmescreenings [Serum Gesamt-IgE und spezifisches IgE von einigen luftübertragenen Allergenen (perennial und seasonal), gemessen mit ImmunoCAP]. Proband GA2 hatte während der Studie keinen Kontakt mit Katzen. NA1 mit Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift (Daten nicht gezeigt), deswegen das hohe Gesamt-IgE.

## 3.2 Pollenflugdaten

Pollenflugdaten wurden von der Messstation Augsburg, von der Umweltforschungsstation (UFS) auf der Zugspitze und vom Zentrum für Allergie und Umweltmedizin (ZAUM) in München bereitgestellt. Die Daten basieren auf Messungen mit der Hirst-Pollenfalle. Diese Pollenfalle stellt derzeit den Goldstandard bei der Erfassung des Pollenfluges dar und wird in dieser Studie zur Messung der Pollenkonzentration (Biomonitoring) verwendet.

### 3.2.1 Die Pollenfalle nach Hirst



Abbildung 11: Hirst-Pollenfalle (<http://burkard.co.uk/product/7-day-recording-volumetric-spore-trap/>)

Die von J. M. Hirst entwickelte Pollenfalle (Hirst 1952) orientiert sich an der Funktionsweise einer Saugfalle, bei der ein konstantes Luftvolumen durch eine Vakuumpumpe in eine Messkammer gesaugt wird. Bei der Hirst-Pollenfalle wird ein Luftvolumen von 10 l/min eingesaugt, was in etwa dem maximalen Atemvolumen pro Minute eines erwachsenen Mannes mit 80 kg Körpergewicht (kg KG) entspricht, der sich in Ruhe befindet.

Normwerte für das Atemzugvolumen (AZV) in Ruhe sind 6-8 ml/kg KG, für die Anzahl an Atemzügen pro Minute gelten Normwerte von 12-15/min. Daraus kann das Atemvolumen pro Minute berechnet werden.

$$8 \frac{ml}{kg KG} \times 80kg KG \times 15 \frac{1}{min} = 9600 \frac{ml}{min}$$

Das Volumen, das ein erwachsener Mann in Ruhe pro Minute einatmet, beträgt ungefähr 9,6 Liter.

Der Eingang der Pollenfalle ist von Regen geschützt und hat eine Größe von 2 mm (vertikal) x 14 mm (horizontal). Ein Windrichtungsgeber sorgt dafür, dass die Öffnung immer nach dem Wind ausgerichtet ist. In der Kammer wird die eingesaugt Luft über einem 2 mm breiten Schlitz, an einem Plastikband mit klebrig beschichteter Oberfläche vorbeigeleitet, wo die Pollen beim Auftreffen kleben bleiben. Das Band befindet sich auf einer Trommel, die sich mit konstanter Geschwindigkeit in einer Woche einmal um die eigene Achse dreht. Dadurch bewegt sich das Band um 2 mm pro Stunde vorwärts, an der schlitzförmigen Öffnung vorbei, und es wird eine kontinuierliche Messung der Pollenkonzentration gewährleistet. Nach einer Woche wird das Band entnommen und in sieben gleichgroße Teile zerschnitten, die jeweils ein 24-Stunden-Intervall repräsentieren (48 mm pro Tag). Die Abschnitte werden mit einer Lösung aus Safranin, Gelatine, Glycerol und Phenol gefärbt und anschließend, auf Objektträgern, unter dem Mikroskop (Leica DM750) bei 400-facher Vergrößerung betrachtet, die Pollenart (z.B. *Poaceae*) wird bestimmt und die Pollenkörner (Mikrosporen) werden ausgezählt. Die Pollenkonzentration wird als Mittelwert der gezählten Mikrosporen pro Kubikmeter Luft für eine bestimmte Zeiteinheit angegeben (z.B. Zahl der Pollenkörner pro m<sup>3</sup> Luft d<sup>-1</sup>). Nach Hirst 1952 ist das kleinste sinnvolle Zeitintervall für die Auswertung der Pollenkonzentration ein 2-Stunden-Intervall, deswegen werden die Auszählungen jeweils für diesen Zeitabschnitt durchgeführt und als Tagesmittelwerte oder 8-Stunden-Mittelwerte der Pollenkonzentration ausgedrückt.

### 3.2.2 Biomonitoring im Studienverlauf

Pollenflugwerte der Gräserpollensaison 2015 wurden in München und Augsburg und auf der UFS mittels Hirst-Pollenfallen erfasst. Die Pollendaten aus München liegen als Tagesmittelwerte vor und zum Vergleich werden Tagesmittelwerte sowie 2- und 8-Stunden-Mittelwerte aus Augsburg herangezogen. Auch für das Biomonitoring in der Gräserpollensaison 2016, im Zeitraum der UFS-Studie in Augsburg und auf der UFS, wurden Hirst-Fallen verwendet. Die Pollenkonzentration wird als Tagesmittelwert und 8-Stunden-Mittelwert angegeben, um tageszeitliche Unterschiede zwischen morgens (6 bis 14 Uhr), nachmittags (14 bis 22 Uhr) und nachts (22 bis 6 Uhr) zu ermitteln. Messungen auf der UFS wurden mit Hilfe von tragbaren Hirst-Fallen, im 8-Stunden-Intervall, durchgeführt, um wie im Flachland tageszeitliche Unterschiede zu detektieren. Zwei tragbare Pollenfalle wurden gleichzeitig betrieben, um weitere Informationen über die individuelle Exposition zu erhalten, eine im Haus (drinnen) und eine im Freien (draußen).

### 3.2.3 Definition der Gräserpollensaison nach EAACI

Der Zeitraum der Pollensaison (In-Season) wurde nach dem Positionspapier der EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) im Jahr 2017 nach den folgenden Kriterien definiert (Pfaar et al. 2017). Die Gräserpollensaison beginnt mit dem ersten von fünf Tagen, an denen jeweils mindestens 3 Pollen pro Quadratmeter (Pollen/m<sup>3</sup>) und insgesamt mindestens 30 Pollen/m<sup>3</sup> gemessen wurden. Voraussetzung ist, dass diese fünf Tage, innerhalb von sieben aufeinanderfolgenden Tagen liegen. Sogenannte „High Pollen Days“ (HPDs) sind Tage mit sehr hohen Pollenkonzentrationen von  $\geq 50$  Pollen/m<sup>3</sup>, in der Gräserpollensaison. Nach der aktuellen Definition wird ein Zeitraum von mehr

als 3 Tagen, an denen solche Spitzenwerte gemessen werden, als „High Pollen Season“ (HPS) oder „Peak Pollen Period“ (PPP) bezeichnet (Pfaar et al. 2017). Das Ende der Pollensaison kennzeichnen nach Pfaar et al. die letzten fünf Tage, an denen mindestens 30 Pollen/m<sup>3</sup> gemessen wurden. Auch hier muss jeder einzelne Tag eine Mindestpollenkonzentration von 3 Pollen/m<sup>3</sup> aufweisen. Die fünf Tage können innerhalb von sieben aufeinanderfolgenden Tagen liegen. Entscheidend für das Ende der Pollensaison ist der letzte Tag, der die Voraussetzungen erfüllt.

### 3.3 Expositionsfragebogen

Die Exposition der Studienteilnehmer wurde mit Hilfe von Fragebögen in der Panelstudie und der UFS-Studie ermittelt. Die Einteilung nach exponierenden und allergenvermeidenden Verhaltensweisen basiert auf den gängigen Empfehlungen für Allergiker.

In der zweiten Hälfte der Gräserpollensaison 2015, von 22.06. bis 10.07.2015, wurde den Studienteilnehmern ein Fragebogen zur Erfassung der Exposition ausgehändigt. Darin wurde nach der Aufenthaltszeit im Freien und in geschlossenen Räumen und nach der sportlichen Aktivität im Freien und in geschlossenen Räumen gefragt.

Expositionsfragebogen	morgens / mittags 6-14 Uhr	nachmittags / abends 14-22 Uhr	spätabends / nachts 22-6 Uhr
Expositionsverhalten	Zeit draußen (im Freien)	Zeit draußen (im Freien)	Zeit draußen (im Freien)
	Sport draußen (im Freien)	Sport draußen (im Freien)	Sport draußen (im Freien)
Allergenvermeidendes Verhalten	Zeit drinnen daheim (bei geschlossenen Fenstern)		
	Zeit drinnen auswärts (in geschlossenen Räumen)		
	Sport drinnen (in geschlossenen Räumen)	Sport drinnen (in geschlossenen Räumen)	Sport drinnen (in geschlossenen Räumen)

Abbildung 12: Fragen im Expositionsfragebogen der Panelstudie. Daten zur Aufenthaltsdauer im Freien und zu sportlicher Aktivität im Freien oder in geschlossenen Räumen wurden in die 8-Stundenintervallen „morgens bis mittags“, „nachmittags bis abends“ und „spätabends und nachts“ erfasst. Der Aufenthalt in geschlossenen Räumen wird jeweils für den gesamten Tag erfasst.

Die Aufenthaltsdauer im Freien und die sportliche Aktivität draußen und drinnen wurden in 8-Stundenintervallen erfasst. Die Tagesintervalle orientieren sich am zirkadianen Rhythmus von Licht, Temperatur und Pollenflug. Dafür wurde die Einteilung in drei gleich langen Tagesabschnitten von morgens bis mittags (6 bis 14 Uhr), nachmittags bis abends (14 bis 22 Uhr) und spätabends und nachts (22 bis 6 Uhr) vorgenommen. Die Antworten wurden für jedes 8-Stundenintervall in Zeitwerten von 0 bis 6 angegeben. Beim Aufenthalt in geschlossenen Räumen wurde zwischen dem Aufenthalt in dem eigenen Wohnhaus oder der eigenen Wohnung und in geschlossenen Räumen außerhalb der eigenen Wohnung unterschieden. Die Zeitangabe wurde als Zeitwert von 0 bis 6 angegeben und steht für den gesamten Tag. Zur Ergebnisdarstellung wurden die Daten normalisiert und der Mittelwert des Tagesabschnitts oder des Tages zusammen mit der Standardabweichung angegeben.

Während der UFS-Studie wurde die Exposition gemeinsam mit der Symptomatik in einem online Fragebogen ermittelt. Wie im Expositionsfragebogen 2015, wurde die Aufenthaltsdauer im Freien sowie die sportliche Aktivität im Freien und in geschlossenen Räumen, in 8-Stunden-Intervallen erfasst (morgens / mittags (6 bis 14 Uhr), nachmittags / abends (14 bis 22 Uhr) und spätabends / nachts (22 bis 6 Uhr)). In dieser Studie kamen weitere Fragen bezüglich des Expositionsverhaltens hinzu. Im Unterschied zu 2015 wurde die Fragen nach exponierenden Tätigkeiten ergänzt. Probanden sollten Aktivitäten angeben, die eine verstärkte Pollenexposition mit sich bringen, wie zum Beispiel Fenster putzen, Staub wischen und Rasen mähen. Als zusätzliche Information wurden verschiedene mutmaßlich protektive Verhaltensweisen abgefragt, wie Haare waschen, Bettwäsche oder Kopfkissenbezug wechseln und bei geschlossenen Fenstern schlafen. Diese neuen Fragen wurden unabhängig von den Tagesintervallen beantwortet.

Expositions- und Symptomfragebogen	morgens / mittags 6-14 Uhr	nachmittags / abends 14-22 Uhr	spätabends / nachts 22-6 Uhr
Expositionsverhalten	Zeit im Freien	Zeit im Freien	Zeit im Freien
	Sport im Freien	Sport im Freien	Sport im Freien
	Waren Sie zuhause Pollen ausgesetzt, z. B. beim Fenster putzen, Staub wischen, Rasen mähen, Terrasse aufräumen		
	Wenn ja oder vielleicht, bei welcher Tätigkeit?		
	Haben Sie bei offenem Fenster geschlafen?		
Allergenvermeidendes Verhalten	Zeit drinnen daheim (bei geschlossenen Fenstern)		
	Zeit drinnen auswärts (in geschlossenen Räumen)		
	Sport drinnen (in geschlossenen Räumen)	Sport drinnen (in geschlossenen Räumen)	Sport drinnen (in geschlossenen Räumen)
	Haben Sie sich die Haare gewaschen?		
	Haben Sie die Bettwäsche / den Kopfkissenbezug gewechselt?		
	Haben Sie bei geschlossenem Fenster geschlafen?		

Abbildung 13: Fragen zur Exposition im Fragebogen der UFS-Studie. Daten zur Aufenthaltsdauer im Freien sowie zur sportlichen Aktivität im Freien und in geschlossenen Räumen wurden für die 8-Stundenintervalle „morgens bis mittags“, „nachmittags bis abends“ und „spätabends und nachts“ abgefragt. Die Zeit in geschlossenen Räumen daheim und in anderen Innenräumen wurde für den gesamten Tag abgefragt. Ergänzend zu dem Expositionsfragebogen von 2015 wurden weitere Fragen zu exponierendem und allergenvermeidendem Verhalten gestellt.

Der Überbegriff „Expositionsverhalten“ fasst die Aufenthaltsdauer im Freien, die vermehrte Pollenexposition bei bestimmten Tätigkeiten, die sportliche Aktivität im Freien und das Schlafen bei offenem Fenster zusammen. Allergenvermeidendes Verhalten im Expositionsfragebogen setzt sich aus der Zeit in geschlossenen Räumen und anderen allergenvermeidenden Verhaltensweisen zusammen, wie „Haare waschen“, „Bettwäsche wechseln“, „Sport in geschlossenen Räumen“ und das Schlafen bei geschlossenen Fenstern. Die klinische Relevanz von Exposition und Allergenvermeidung für die Symptomatik wird in Kapitel 4.3.5 beschrieben.

### 3.4 Symptomerfassung

Die Erfassung der allergischen Symptomatik hat einen besonderen Stellenwert in dieser Arbeit, weil sich in der Symptomatik die allergische Reaktion widerspiegelt und somit der Zusammenhang zwischen Exposition und Reaktion untersucht werden kann. In den vorliegenden Studien wurden Symptomdaten mit Hilfe von Fragebögen ermittelt. Dazu wurde zunächst die Pollentagebuch-APP verwendet und für die UFS-Studie ein modifizierter Fragebogen entwickelt.

#### 3.4.1 Die Pollentagebuch-APP

Symptomdaten wurden täglich und von jedem Studienteilnehmer über den gesamten Studienzeitraum der Panelstudie erfasst. Alle Studienteilnehmer nutzten zur Bearbeitung des Symptomtagebuchs die Smartphone-APP „Pollen“ (patient’s hayfever diary, PHD), oder das entsprechende Formular auf der Internetseite „www.pollendiary.com“ (Berger et al. 2011). Der Tagebucheintrag sollte täglich geschehen, um die Erinnerung an die Symptome und die Medikation möglichst aktuell zu halten. Vergessene Einträge sollten nach bestem Wissen möglichst zeitnah nachgetragen werden. Am Ende der Studie wurde ein Datenblatt mit allen erfassten Daten des Studienteilnehmers generiert.

Die Nutzung von anderen Funktionen der Pollen-APP, wie die Pollenflugvorhersage oder das Pollen-Lexikon, wurden nicht in die Studienergebnisse einbezogen. Studienrelevant war die Erfassung von Symptomdaten.

Abbildung 14: Erfassung des Standorts in der Pollen-App

In dem Layout zur Datenerfassung werden zunächst der Aufenthaltsort und das Datum abgefragt (Abbildung 14). Der Nutzer kann sich beim Eintragen der Daten automatisch per GPS lokalisieren lassen oder den Aufenthaltsort manuell eintragen. Das gewünschte Datum kann ausgewählt werden, falls der Tagebucheintrag nachträglich erfolgt. Anschließend werden Gesamtbefinden und Symptome für den Tag sowie die eingenommenen Medikamente eingetragen. Abbildung 15 zeigt die Auswahlmöglichkeiten für die Medikation. Darunter sind Augentropfen, Nasentropfen (oder Spray), Antiallergische Tabletten, Homöopathisches und Sonstiges.

Abbildung 15: Auswahlmöglichkeiten für Medikamente und das Feld für eigene Bemerkungen in der Pollen-APP

Daneben gibt es die Möglichkeit Bemerkungen hinzuzufügen. Die Probanden können über einen Freitext vermerken, ob sie den Pollen in besonderer Weise ausgesetzt waren, ob sie einen grippalen Infekt oder eine andere Erkrankung hatten und ob andere Besonderheiten aufgetreten sind. Falls neben den zur Auswahl stehenden Medikamenten andere eingenommen wurden, können diese ebenfalls dort eingetragen werden. Somit sollen Verwechslungen zwischen allergischen Schüben und grippalen Infekten vermieden und die Interpretation der Daten erleichtert werden.

Das subjektive „Gesamtbefinden“ (Befindlichkeit) wird mit der Frage „Wie geht es Ihnen heute?“ erfasst. Antwortmöglichkeiten sind „sehr gut“, „gut“, „mittel“, „schlecht“ und „sehr schlecht“.

Abbildung 16: Erfassung des Gesamtbefindens in der Pollen-App

Explizit erfragt werden in dem Fragebogen des Pollentagebuchs Symptome der Augen, der Nase und der Lunge. Für jedes Organ gibt es vier Auswahlmöglichkeiten, die die häufigsten allergiespezifischen Symptome beinhalten. „Juckreiz“, „Fremdkörpergefühl“, „Rötung“ und „Tränenfluss“ in den Augen. Als nasale Symptome „Nasenjucken“, „Niesen“, „rinnende Nase“ und „verstopfte Nase“. Als pulmonale Symptome kann der Patient ein pfeifendes Atemgeräusch als „Pfeifen“, „Kurzatmigkeit“, „Husten“ und „Asthma“ auswählen (Tabelle 2). Gleichzeitig wird nach der Belastung gefragt, die durch die organspezifische Symptomatik empfunden wird, wobei zwischen „keiner“, „geringer“, „mäßiger“ und „starker Belastung“ ausgewählt werden kann (Tabelle 3).

Tabelle 2: Organspezifische Symptome (Symptomwerte) werden zusammen mit der jeweiligen Belastung in der Pollen-APP erfasst.

Auge	Nase	Lunge
Juckreiz	Nasenjucken	Pfeifen
Fremdkörpergefühl	Niesen	Kurzatmigkeit
Rötung	Rinnende Nase	Husten
Tränenfluss	Verstopfte Nase	Asthma

Tabelle 3: Die Belastung drückt aus, welche Beeinträchtigung der Patient aufgrund von der jeweiligen organspezifischen Symptomatik empfindet.

Belastung
Keine Belastung
Geringe Belastung
Mäßige Belastung
Starke Belastung

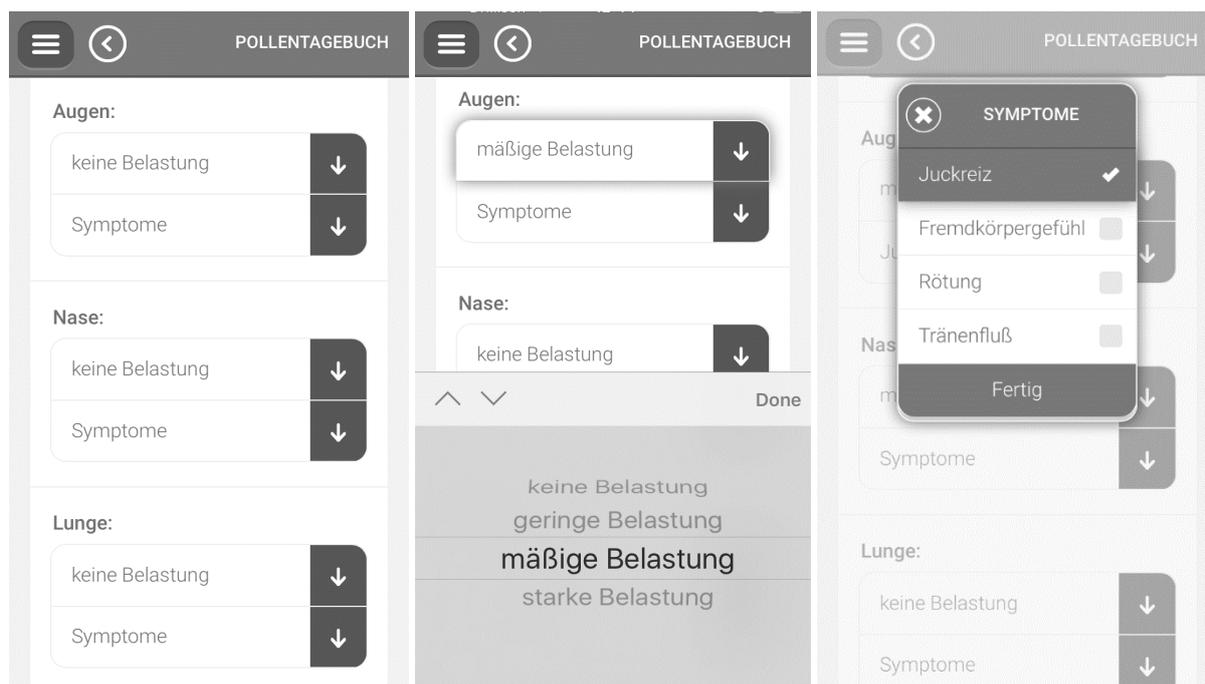


Abbildung 17: Erfassung der organspezifischen Symptomatik zusammen mit der Belastung, am Beispiel von okularen Beschwerden, in der Pollen-App (PHD).

Das Programm generiert einen Summenwert aus den Beschwerden und der Medikation. Die sogenannte „Summe der Beschwerden“, auch „Symptomscore“ genannt, zeigt einen Überblick über den Schweregrad der Symptome und wird daher im Laufe der Arbeit immer wieder als Vergleichswert herangezogen. Die Bildung des Symptomscores wurde nach der letzten Publikation modifiziert und weicht deshalb von der publizierten Systematik des PHD-Symptomscores ab (Karatzas et al. 2014).

Die Befindlichkeit wird mit den folgenden Werten in die Summe der Beschwerden eingerechnet. Bei einem „Sehr guten“ Gesamtbefinden wird für den Summenwert ein Punkt berechnet. Bei „gutem“ Gesamtbefinden werden 3 Punkte und bei „mittlerem“ 5 Punkte addiert. Geht es dem Patienten „schlecht“ oder gar „sehr schlecht“, schlägt sich das mit 7 beziehungsweise 9 Punkten nieder. Der Summenwert (Symptomscore) ist mindestens so groß wie der Wert für das Gesamtbefinden. Für jedes der oben genannten Organe wird der Grad der Beschwerden von 0 („keine Belastung“) bis 3 („starke Belastung“) angegeben.

Sobald mindestens eine leichte Belastung im Fragebogen angegeben wird, werden bis zu vier der oben beschriebenen Symptome ausgewählt. Für jedes Symptom zählt man einen Punkt zur Summe der Beschwerden dazu. Je Organ gibt es maximal 7 Punkte, für drei Organe demzufolge maximal 21 Punkte. Zusammen mit der Befindlichkeit ergibt sich, ohne Medikation, ein Maximalwert von 29 Punkten.

Die Medikamenteneinnahme erhöht die „Summe der Beschwerden“ zusätzlich. Verschiedene Arzneimittel können unterschiedlich gewichtet werden. Antiallergische Tabletten haben eine höhere Gewichtung (2 Punkte) als andere Medikamente (je 1 Punkt). Maximal kann der Summenwert durch die Medikation um 5 Punkte erhöht werden, was zu einem Maximalwert von 34 Punkten führt.

Symptomtagebuch	Symptome	Beschwerden	Gesamtbefinden	Medikamente	Symptomscore
Nasale Symptome	Verstopfte Nase	keine (0)	sehr gut (1)	Augentropfen (1)	Σ aus Gesamtbefinden, Beschwerdeindex, Symptomen und Medikamenten (Befindlichkeit 1-9 Punkte, Beschwerdeindex 0-3 Punkte, für jedes Symptom 1 Punkt, je Medikament 1-2 Punkte (Max +5))
	Laufende Nase	geringe (1)	gut (3)	Nasentropfen (1)	
	Juckende Nase	mäßige (2)			
	Niesreiz	starke (3)			
Okulare Symptome	Fremdkörpergefühl	keine (0)	mittel (5)	Antiallergische Tabletten (2)	
	Tränende Augen	geringe (1)			
	Juckende Augen	mäßige (2)			
	Gerötete Augen	starke (3)	schlecht (7)	Homöopathische Arzneimittel (1)	
Pulmonale Symptome	Husten	keine (0)	sehr schlecht (9)	Sonstiges (1) oder Keine (0)	
	Pfeifen	geringe (1)			
	Kurzatmigkeit	mäßige (2)			
	Asthma	starke (3)			

Abbildung 18: Bildung der Summe der Beschwerden - modifiziert nach Karatzas et al. 2014

### 3.4.2 Symptomerfassung im modifizierten Fragebogen

Während der UFS-Studie wurden die Symptome gemeinsam mit Expositionswerten in einem modifizierten Fragebogen erfasst. Dafür diente das Onlinesurvey der Firma Qualtrics als Plattform (Qualtrics LLC, 333 W. River Park Drive, Provo UT 84604, USA, (801) 709-2160, ar@qualtrics.com).

Die Unterschiede zum Symptomtagebuch von 2015 (PHD) werden im Folgenden erläutert. Auf die Frage „Wie geht es ihnen heute?“ konnte anders als im PHD nur noch mit „sehr gut“, „gut“, „mittelmäßig“ und „schlecht“ geantwortet werden, womit die Antwortmöglichkeit „sehr schlecht“ entfiel. Nasale Symptome wurden wie im PHD erfasst. Die Augen betreffend wurde nach „Juckreiz“, „Rötung“ und „Tränenfluss“ gefragt aber nicht nach „Fremdkörpergefühl“. „Pfeifen“, „Kurzatmigkeit“ und „Husten“ wurden als lungenspezifische Symptome abgefragt. Die Auswahlmöglichkeit „Asthma“ wurde nicht aufgenommen. Auswahlmöglichkeiten für die Angabe von Medikamenten wurden aus dem PHD übernommen.

Dementsprechend fehlen die Symptome „Fremdkörpergefühl“ und „Asthma“ bei der Berechnung des Symptomscores 2016. Außerdem wurde die Befindlichkeit anders bewertet. Die Angabe „sehr gut“ entspricht einem Punkt, „gut“ entspricht 4 Punkten, „mittelmäßig“ 7 Punkten und „schlecht“ 10 Punkten. Ebenso wie im PHD wurden antiallergische Medikamente doppelt bewertet und auch ansonsten entspricht die Berechnung des Symptomscores dem PHD (Karatzas et al. 2014).

Die Frage zur „Stärke der Symptome zu bestimmten Tageszeiten“ entspricht der Frage nach den Beschwerden im PHD. Dabei werden, wie im PHD, für „keine Symptome“ 0 Punkte, für „leichte Symptome“ (Symptome spürbar, aber leicht zu tolerieren) 1 Punkt, für „mittelmäßige Symptome“ (störende Symptome, aber tolerierbar) 2 Punkte und für „starke Symptome“ (Symptome schwer zu tolerieren, stören Aktivitäten) 3 Punkte vergeben.

Bei einigen Symptomen wurden Beschwerden tageszeitgenau erfasst. Wie bei den Fragen zur Exposition, werden die Beschwerden von morgens / mittags (6 bis 14 Uhr), nachmittags / abends (14 bis 22 Uhr) und spätabends / nachts (22 bis 6 Uhr) erfragt. Die nasalen Symptome werden dabei differenziert betrachtet, okulare Symptome sind auf „juckende Augen“ beschränkt und pulmonale Symptome werden nicht erfragt. Neu ist die Frage nach schlechtem Schlaf aufgrund von nasalen Symptomen (Abbildung 19).

Expositions- und Symptomfragebogen	morgens / mittags 6-14 Uhr	nachmittags / abends 14-22 Uhr	spätabends / nachts 22-6 Uhr
Symptome	Verstopfte Nase	Verstopfte Nase	Verstopfte Nase
	Laufende Nase	Laufende Nase	Laufende Nase
	Juckende Nase	Juckende Nase	Juckende Nase
	Niesreiz	Niesreiz	Niesreiz
	Juckende Augen	Juckende Augen	Juckende Augen
	Schlechter Schlaf aufgrund nasaler Symptome	Schlechter Schlaf aufgrund nasaler Symptome	Schlechter Schlaf aufgrund nasaler Symptome

Abbildung 19: Tageszeitgenaue Erfassung der Beschwerden bei der UFS-Studie.

### 3.5 Rhinomanometrie

Die rhinomanometrische Messung gilt als Goldstandard für die Erfassung der nasalen Obstruktion. Gemessen wurde dafür der „nasal flow“-Wert, der auch als „nasaler Luftstrom“ oder „nasale Flussrate“ bezeichnet wird, mit dem Rhinomanometer 300 der Firma ATMOS (Abbildung 20).



Abbildung 20: Rhinomanometer 300, Bild der Firma ATMOS MedizinTechnik GmbH & Co. KG.

#### 3.5.1 Messprinzip der Rhinomanometrie

Das Messprinzip der Rhinomanometrie ist laut Herstellerangaben die gleichzeitige Messung zweier Größen. Einerseits werde der Differenzdruck  $\Delta p$  (Pascal) zwischen Naseneingang und Choane gemessen und andererseits der nasale Luftstrom  $V$  ( $\text{cm}^3/\text{s}$ ). Dieser entspricht dem Luftvolumen, welches pro Sekunde durch einen Querschnitt fließt. Durch den Verschluss einer Nasenseite kann mithilfe eines Messschlauches der Choaldruck gemessen werden, was in Abbildung 21 ersichtlich wird.

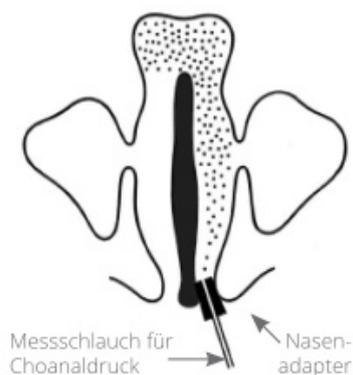


Abbildung 21: Schematische Zeichnung zur Messung des Choanaldrucks (Bachmann 2013).

Gleichzeitig wird der Luftstrom, bei verschiedenen Differenzdrücken, durch das freie Nasenloch gemessen. Zur Analyse der Daten wurde der Luftstrom bei 150 Pascal verwendet, was dem Anstieg des Luftstroms (Flowanstieg) bis zum Erreichen dieses Differenzdrucks entspricht. Ist der nasale Luftstrom bei einem Differenzdruck von 150 Pascal niedriger als normal, spricht das für eine erhöhte Obstruktion der Nase, da bei standardisierten Druckverhältnissen weniger Luftvolumen pro Sekunde durch die Nase gelangt. Folglich ist das Ergebnis der Rhinomanometrie ein Wert für die Durchgängigkeit der Nase und eine verminderte nasale Flussrate bei 150 Pascal ( $V_{150}$ ) geht mit dem Vorliegen einer nasalen Obstruktion einher (Bachmann 2013). Die Datenanalyse erfolgte mit der Summe der nasalen Flussrate bei 150 Pascal in beiden Nasenlöchern ( $V_{150}$  rechts +  $V_{150}$  links =  $V_{150}$  beidseits).

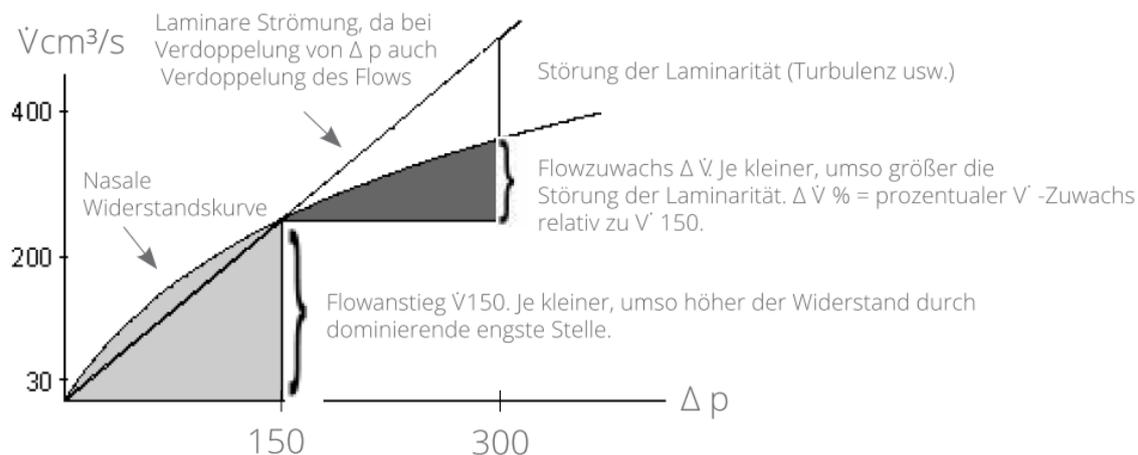


Abbildung 22: Darstellung der klinischen Kenngrößen  $V_{150}$ ,  $V_{300}$  und  $\Delta V\%$  (Bachmann 2013)

### 3.5.2 Durchführung der Rhinomanometrie

Den Probanden wird vor der Untersuchung 10 Minuten Zeit gegeben, um sich im Untersuchungsraum zu akklimatisieren. Damit sollen mögliche Verfälschungen durch anstrengende Tätigkeiten vor der Messung oder durch die regulatorische Funktion der Nase, insbesondere bei trockener Luft, vermieden werden. Bei Bedarf kann sich jeder Studienteilnehmer vorher die Nase putzen. Die Messung wird im Sitzen durchgeführt. Nach einer kurzen Aufklärung über die folgende Prozedur wird der passende Nasenadapter in das rechte Nasenloch gesteckt und die Verschlussdichte überprüft. Anschließend wird die Maske, wie in Abbildung 23, über Mund und Nase aufgesetzt und mit der Messung im linken Nasenloch begonnen.

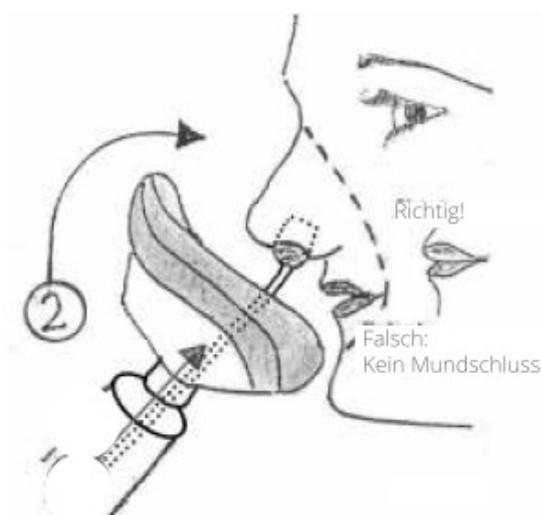


Abbildung 23: Richtiges Aufsetzen der Maske (Bachmann 2013)

Erst nach einigen Probeatemzügen, zur Kontrolle der Messkurve, kann mit der eigentlichen Messung begonnen werden. Sollte dabei keine normale S-förmige Atemkurve sichtbar werden, müssen mögliche Fehlerursachen wie ein undichtes System oder Mundatmung beseitigt und die Messung erneut durchgeführt werden. Falls die V 300-Grenze (Abbildung 22) nicht erreicht wird, kann der Proband mit verstärkter Atmung dazu beitragen. Bis zum Ende der Messung soll der Proband ruhig und tief weiter atmen. Entsprechend erfolgt die Messung im rechten Nasenloch. Zur Dokumentation wurde das Messergebnis mit der Probanden-ID versehen und ausgedruckt.

Informationen zu Medikamenteneinnahme und nasalen Beschwerden wurden dem Symptomtagebuch der Probanden entnommen.

### 3.6 Molekulare Untersuchung des Nasensekrets

#### 3.6.1 Gewinnung von Nasensekret

Die Gewinnung von Nasensekret wurde nach Gilles-Stein et al. 2016 durchgeführt. Hierzu wurde fünf Minuten vor Gewinnung des nasalen Sekrets eine nasale Lavage mit 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung auf jeder Seite durchgeführt. Dafür wurde eine 20 ml Spritze vorsichtig an eine der beiden Nasenöffnungen angesetzt und, möglichst unter Verschluss der gesamten Nasenöffnung, 10 ml der Flüssigkeit in die Nasenhöhle eingespritzt. Idealerweise sollte die Kochsalzlösung von einer Seite auf die andere fließen. Die Prozedur wurde auf beiden Seiten durchgeführt.

Zur anschließenden Gewinnung des Nasensekretes wurde mithilfe einer Pinzette ein Filterpapierstreifen (Pall, Leucosorb, 5 x 20 mm) in den Nasenvorhof eingelegt. Der Proband verübte mit seinem Finger einen leichten Druck auf den Nasenflügel aus, sodass die Nase verschlossen war und der Papierstreifen Nasensekret aufnehmen konnte. Nach 90 Sekunden wurde der Filterpapierstreifen, mit einer Pinzette, aus dem Nasenloch genommen und zurück in den Einsatz eines 1,5 ml Mikrozentrifugenröhrchens (Costar) gelegt. Das Sekretvolumen wurde gravimetrisch, durch die Wägung des Filterpapierstreifens im Reaktionsgefäß, vor und nach der Gewinnung des Nasensekrets bestimmt. Das Gewicht des Nasensekrets dient als Parameter der nasalen Sekretion und wurde in die Berechnung der Konzentration von lokalen Immunmediatoren einbezogen.

#### 3.6.2 IgE-ELISA mit Nasensekret

Nach der Gewinnung von Nasensekret und der anschließenden Wägung, wurde das Nasensekret zur weiteren Verarbeitung von dem Filterpapierstreifen separiert. Dazu wurde auf den im Einsatz belassenen Filterpapierstreifen 50µl Aqua ad injectabilia pipettiert. Bei 4°C wurde das Mikrozentrifugenröhrchen im Anschluss mit 10.000 rpm 5 Minuten lang zentrifugiert, sodass die Flüssigkeit (nasales Sekret + 50µl H<sub>2</sub>O) am Boden des Röhrchens verblieb. Das Insert mit dem Filterpapier wurde verworfen und das Zentrifugat sofort bei -80°C eingefroren.

Für die Analyse von Gesamt-IgE, in Nasensekret-Proben von allergischen Probanden der Panelstudie, wurde das IgE ELISA eBioscience Human IgE Ready-SET-Go! Kit (ehem. Affymetrix, jetzt Thermo Fisher Scientific), mit einer Sensitivität von 7,8 ng/ml verwendet. Die Prozedur wurde nach Herstellerangaben durchgeführt. Zwei 96-Well Platten (CORNING 9018, Lot No: 38114010, Costar Assay Plate, 96 Well, Clear, Flat Bottom) wurden am Vorabend mit 50µl capture-antibody-Lösung pro Well ge-coated und inkubierten über Nacht, versiegelt bei 4°C. Abweichend von den Herstellerangaben (dreimal waschen) wurden die Platten am nächsten Tag sechsmal gewaschen (Waschpuffer nach Laborstandard) und jedes Well mit 100µl Blocking Buffer (90µl deionisiertes Wasser, 10µl Assay Buffer A Konzentrat) geblockt. Während der Inkubationszeit wurden die aufgetauten Proben nach festem Schema in eine 96-Well Platte mit Rundboden-Wells (TC-Platte 96 Well, Suspension, R REF:83.3925.500 von SARSTEDT) vorgelegt, um später eine schnellere Übertragung gewährleisten zu können. Somit war eine annähernd gleiche Inkubationszeit für alle Proben zu erwarten. Außerdem wurde die IgE-Standardreihe nach Herstellerangaben vorbereitet. Zusätzlich wurden Kontrollproben mit hohem („high control“) und mit niedrigem IgE („low control“) gemessen. Die Proben stammten aus verdünnten Blutseren, deren IgE in Vorversuchen mit demselben ELISA bestimmt worden war. Nach 2

Stunden Inkubationszeit bei Raumtemperatur, auf einem microplate shaker bei 400 rpm, dreimaligem Waschen und Übertragung der Standardreihe inklusive Blanks, wurden die Proben übertragen und im Verhältnis 2:5 mit Assay Buffer A verdünnt. Nach weiteren 2 Stunden Inkubationszeit und sechsmaligem Waschen wurden je 50µl detection-antibody-Lösung in jedes Well pipettiert. Eine Stunde später, nach erneutem Waschen (6x), folgte die Zugabe von je 50µl Substrat-Lösung (TMB). 30 Minuten danach wurde je 50µl Stop-Solution in jedes Well pipettiert. Mit einem Microplate Reader auf 450nm wurde anschließend die Farbintensität gemessen. Messwerte im 570nm-Bereich wurden dabei automatisch vom Gesamtwert abgezogen (wavelength subtraction). Bei der Berechnung der lokalen Immunglobulin-Freisetzung wurde das Sekretvolumen berücksichtigt. Die Ergebnisse wurden normalisiert angegeben.

### 3.6.3 Messung von Immunmediatoren im Nasensekret mittels Multiplex

Für eine ausführlichere Untersuchung von Immunmediatoren im nasalen Sekret wurden Proben, von Probanden der UFS-Studie, mit der xMAP Technologie untersucht. Diese Hochdurchsatztechnologie ermöglicht es, mehrere sezernierte Proteine gleichzeitig zu erkennen und zu quantifizieren. Die Technologie basiert auf der spezifischen Bindungsfähigkeit von sogenannten „Beads“, die an die gesuchten Immunglobuline, Zytokine oder Chemokine, binden und letztlich durch ihre spezifische Färbung detektiert werden können. Es gibt magnetische Beads und Polystyrol-Beads, wobei in dieser Studie, aufgrund von verschiedenen Vorzügen, magnetische Beads Verwendung fanden (Houser 2012).

Nach der oben beschriebenen Methodik (vgl. 3.6.1) wurden nasale Sekrete an insgesamt 9 Terminen gewonnen. Anders als in der Panelstudie wurde nach der Gewinnung des Nasensekrets und der anschließenden Wägung nicht 50µl, sondern 100µl Aqua ad injectabilia auf das Filterpapier pipettiert. Das weitere Vorgehen entsprach wiederum der oben aufgeführten Beschreibung mit Zentrifugation, Verwerfen des Filterpapiers und sofortigem Einfrieren des Zentrifugats.

Chemokine, Zytokine und Immunglobuline im nasalen Sekret wurden mittels Multiplex-Assay Kits gemessen, die auf magnetischen Beads basieren (Bio-Plex Pro Human Isotyping Panel 6-plex für IgA, IgM, IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4; Human IgE Isotyping Assay für IgE und ein individuelles 9-plex für IL-33, CCL24/Eotaxin-2, CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL2/MCP-1, CCL22/MDC, CXCL8/IL-8, IL-16, G-CSF und IL-1 $\beta$ ). Die optimale Probenverdünnung wurde in Vorversuchen ermittelt. Die Analyse von nasalen Proben, Standards und Kontrollen erfolgte nach Herstellerangaben mit einem Bio-Plex-200-System (Bio-Rad Laboratories) und der Kontroll- und Analysesoftware Bio-Plex Manager 6.1 (Bio-Rad Laboratories). Für alle Immunmediatoren wurden Standardkurven berechnet und damit die jeweilige Konzentration bestimmt. Für die Berechnung der lokalen Freisetzung von Immunmediatoren wurde das Volumen des nasalen Sekrets berücksichtigt, indem die Konzentration nach dem Volumen normalisiert wurde (Damialis et al. 2019b).

## 3.7 Hautphysiologische Messungen mittels Tewameter, pH-Meter und Corneometer

Hautphysiologische Messungen wurden mit einem CK electronic Tewameter TM 300 Sonde, einer Skin-pH-Meter PH 905 Sonde und einer Corneometer CM 825 Sonde durchgeführt. Die Sonden sind über ein Multi-Probe-Adapter (MPA)-System mit dem Computer verbunden, an das außerdem ein Raumsensor (RHT 100) angeschlossen ist, der Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur misst. Die MPA Software ermöglicht die Erfassung und Speicherung aller Daten. Messergebnisse werden von der Software als Tabelle (XLS-Datei) zur weiteren Auswertung gespeichert. Bei jeder Visite wurden pro Studienteilnehmer mit jeder Sonde drei Messungen an der linken und drei Messungen an der rechten Unterarminnenseite durchgeführt. Die Messpunkte sind volar im mittleren Drittel des unbehaarten Unterarms lokalisiert (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015).

### 3.7.1 Der transepidermale Wasserverlust

Der transepidermale Wasserverlust (TEWL, transepidermal waterloss) ist der zentrale Parameter für die Barrierefunktion der Haut und wird mit dem Tewameter gemessen. Neben dem Einsatz im Labor, wird das Tewameter zur Überprüfung der Wirksamkeit von Hautpflegemitteln und bei arbeitsmedizinischen Untersuchungen eingesetzt. Hauterkrankungen wie die atopische Dermatitis und Psoriasis können mit

erhöhten TEWL-Werten einhergehen. In bestimmten Fällen ist die klinische Messung des TEWL, bei Patienten mit diesen Hauterkrankungen, sinnvoll. Beispielsweise werden TEWL-Messungen vor und nach einer topischen Therapie bei Neurodermitis-Patienten durchgeführt (Danby et al. 2016).

Das Messprinzip beruht auf dem Fick'schen Diffusionsgesetz. Dabei wird die Gasmenge berechnet, die über eine bestimmte Austauschfläche  $A$  mit der Dicke  $d$  ausgetauscht wird, in Abhängigkeit der Partialdrücke und der Diffusionskonstante des Gases. Die Sonde des Tewameters misst über zwei Sensorenpaare die Temperatur und die relative Feuchtigkeit in einem Hohlzylinder ("offene Kammer") über der Haut. Aus den Messwerten kann über das Fick'sche Gesetz die Wasserabdampfungsrate ( $\text{g/h/m}^2$ ) berechnet werden, die dem TEWL-Messwert entspricht (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015).

Die Messung mit dem Tewameter ist wegen zahlreichen Einflussfaktoren wie Temperatur und Luftfeuchtigkeit schwer zu standardisieren. Bei einem Abweichen der Raumtemperatur von  $20\text{-}22^\circ\text{C}$  wird eine Messung der Hauttemperatur empfohlen, da es mit ansteigender Hauttemperatur zu einem logarithmischen Anstieg des TEWL kommt. Es besteht außerdem ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen der relativen Luftfeuchtigkeit und dem TEWL. Bis eine relative Luftfeuchtigkeit von  $30\text{-}50\%$  erreicht ist steigt der Wert an und beginnt anschließend wieder zu sinken. Idealerweise sollten die Messungen bei  $21 \pm 2^\circ\text{C}$  und  $38\text{-}50\%$  relativer Luftfeuchtigkeit durchgeführt werden. Ein weiterer Störfaktor ist eine unkontrollierte Luftzirkulation, weshalb auf eine luftzugfreie Umgebung geachtet werden sollte (Pinnagoda et al. 1990). Ein Messsystem mit offener Kammer wird empfohlen (Berardesca et al. 2018). Die Messung wird an der Haut der Unterarminnenseite durchgeführt, wo ein relativ geringer inter-individueller Variationskoeffizient von  $35\text{-}48\%$  beschrieben wurde (Pinnagoda et al. 1990). Dabei ist die intra-individuelle Variation des TEWL-Wertes, im Vergleich zur inter-individuellen Variation, gering (Pinnagoda et al. 1989).

In der vorliegenden Studie wird die Abhängigkeit des TEWL-Wertes von der Pollensaison und der täglichen Pollenkonzentration untersucht. Das Studiendesign der Panelstudie ermöglicht den Vergleich von Hautparametern in und außerhalb der Pollensaison und die hautphysiologischen Messungen im Verlauf der UFS-Studie zeigen den Einfluss einer abrupten Verminderung der Pollenexposition auf den TEWL-Wert. Tewameter-Messungen wurden in den vorliegenden Studien beidseits an der Unterarminnenseite, nach Herstellerangaben durchgeführt. Die Tewameter-Sonde platziert der Untersucher auf der Unterarminnenseite des Probanden und führt mindestens 30 zusammenhängende Messungen an dieser Stelle durch. Für die Berechnung des Mittelwerts werden die letzten fünf Messungen verwendet. Die Werte werden entsprechend der Leitlinien als relative Änderung zu einem Baseline-Wert angegeben (Pinnagoda et al. 1990; Du Plessis et al. 2013).

### 3.7.2 Der Haut-pH

Der pH-Wert der Haut gilt als wichtiger Faktor für die Immunabwehr der Haut und wird mit dem pH-Meter gemessen. Das pH-Meter erfasst den Säure- und Base-Wert der Haut über eine Glaselektrode, die auf die Hautoberfläche aufgesetzt wird und durch Kontakt mit der feuchten Oberfläche ein Potential bildet. Dieses Potential entsteht zwischen der inneren Seite der Glasmembran, in der sich ein Innenpuffer zur Ableitung des Potentials befindet, und der Außenseite, wo eine Bezugselektrode (Referenzelektrode) das Potential ableitet. Die Bezugselektrode ermöglicht den Transport von Ionen zwischen der Hautoberfläche und dem Innenpuffer. Die elektrische Ableitung beider Elektroden, mittels Voltmeter, misst die Potentialdifferenz, die nur vom pH-Wert der Hautoberfläche abhängig ist. Der pH-Wert wird über das Ionenprodukt aus  $\text{H}^+$ -Ionen (Kationen) und  $\text{OH}^-$ -Ionen (Anionen) in Wasser mit  $10^{-14} \text{ (mol/l)}^2$  berechnet (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015).

### 3.7.3 Die Hautfeuchtigkeitsmessung (Corneometrie)

Auch die Messung der Hautfeuchtigkeit, mittels Corneometer, dient der Evaluierung der Barrierefunktion der Haut. Sie beschreibt den Wassergehalt der obersten Hautschicht, dem Stratum Corneum (Hornschicht). Erhöhte TEWL-Werte gehen auch mit einer erhöhten Hautfeuchtigkeit einher.

Die Abhängigkeit von der Luftfeuchtigkeit, die für das Tewameter beschrieben wurde, gilt ebenfalls für die Messung mit dem Corneometer (Du Plessis et al. 2013).

Das Messprinzip des Corneometers CM 825 beruht auf einer Kapazitätsmessung mit Kondensator (Kapazitive Messmethode). Dabei wird mit einem Kondensator, der in der Sonde enthalten ist, die Kapazitätsänderung der Hornschicht bei Änderung der Hautfeuchtigkeit gemessen. Wasser hat eine andere Dielektrizitätskonstante als die Hornhaut, wodurch sich die dielektrischen Eigenschaft der Hornschicht durch einen veränderten Wassergehalt ändert. Bei der Messung wird die Sonde auf die Hautoberfläche gelegt. Diese besteht aus zwei gegenüberliegenden Leiterbahnen aus Gold, die durch ein Glasplättchen geschützt sind, damit kein Strom über die Haut geleitet wird. Durch einen Elektronenüberschuss auf einer der beiden Metallbahnen baut sich während der Messung ein elektrisches Feld zwischen den Leitungsbahnen auf. Das elektrische Streufeld, welches die oberste Hautschicht durchdringt, verändert sich je nach Wassergehalt der Hornschicht und misst somit die Feuchtigkeit (Courage+Khazaka electronic GmbH 2015).

### 3.8 Pricktest

Der Pricktest wird zur Abklärung der kutanen allergischen Reaktionen vom Soforttyp durchgeführt und erbringt den Nachweis einer Sensibilisierung gegen spezifische Allergene. Die Auswertung erfolgt unter Berücksichtigung von Klinik und spezifischem Serum-IgE. Wie bereits beschrieben, ist der Hauttest eine seit vielen Jahrzehnten angewandte und bewährte Methode. Im Folgenden wird der modifizierte Pricktest nach Pepys beschrieben, der eine hohe Reproduzierbarkeit aufweist (Demoly et al. 1991).

In den vorliegenden Studien wurde die Pricktestung mit Lieschgras-Pricklösung (L) an zwei unterschiedlichen Stellen des volaren Unterarms beidseits durchgeführt. Für jede Allergenlösung wurden eine Positivprobe (Histamin, +) und eine Negativprobe (NaCl, -) verwendet (Abbildung 24).



Abbildung 24: Pricktestung mit Lieschgras-Pricklösung (L) an zwei unterschiedlichen Stellen des volaren Unterarms beidseits, inklusive Negativprobe (NaCl, -) und Positivprobe (Histamin, +).

Die Haut wurde mit Desinfektionslösung gereinigt, um ein Verlaufen der Pricklösung zu vermeiden. Die Stellen, auf die das zu untersuchende Allergen, Negativ- und Positivprobe aufgetragen werden sollten, werden im Abstand von 3-4 cm markiert und anschließend je ein Tropfen der jeweiligen Lösung neben die Markierung pipettiert. Mit einer sterilen Lanzette mit normierter Spitze von 1 mm Länge, wird im 45°-Winkel, durch den Tropfen hindurch, in die Haut eingestochen. Dabei wird ein Blutaustritt möglichst vermieden. Die Spitze der Lanzette wird für 1-2 Sekunden leicht angehoben, um das Eindringen der Flüssigkeit zu begünstigen. Für jedes Allergen verwendet man eine neue sterile Lanzette. Nach etwa 5 Minuten kann gegebenenfalls die Flüssigkeit entfernt werden. Nach 15-20 Minuten erfolgt die Ablesung. Es werden die maximalen und minimalen Durchmesser der Quaddel und des Erythems mit einem Lineal ausgemessen notiert und der Mittelwert für die Auswertung verwendet.

Falsch negative Testreaktionen sind möglich, wenn die immunologische Reaktion der Haut durch Erkrankungen, wie der atopischen Dermatitis, oder Medikamente (Antihistaminika <3 Tage davor, orales Prednisolonäquivalent >30mg/Tag für > 1 Woche, lokale Glukokortikoide) unterdrückt wird.

Falsch positive Tests sind relativ selten, können aber bei Verunreinigung der Pricklösung oder bei Vermischung von nebeneinanderliegenden Allergen- und Histaminlösungen auftreten. Bei einer positiven Reaktion auf die Negativprobe besteht ein urtikarieller Dermographismus (Przybilla et al. 2013).

### 3.9 Statistische Auswertung

Statistische Analysen wurden mit Graph Pad PRISM auf einem Signifikanzlevel von  $p = 0,05$  durchgeführt. Für gepaarte t-Tests wurden p-Werte berechnet, für Regressionsanalysen wurden der p-Wert und der Korrelationskoeffizient  $r$  bestimmt und für Varianzanalysen (ANOVA) das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  angegeben. Ergänzend wurde eine Bewertung der statistischen Ergebnisse anhand der graphischen Auswertung durchgeführt. Statistisch signifikante Korrelationen wurden mittels Bland-Altman-Analyse evaluiert. Varianzanalysen (ANOVA) kamen bei Vergleichen zwischen mehr als zwei Gruppen zum Einsatz. Für multiple Vergleiche wurde als Post-Hoc-Test der Bonferroni-Test auf kleinsten signifikanten Unterschied mit Bonferroni-Korrektur eingesetzt. Zur Prüfung der Varianzhomogenität wurde der Brown-Forsythe Test verwendet.

Die Normalisierung der Daten erfolgt nach der Formel:  $x(\text{normalisiert}) = \frac{x - x(\text{Minimum})}{x(\text{Maximum}) - x(\text{Minimum})}$ .

Daraus ergeben sich ein Minimalwert von 0 und ein Maximalwert von 1 für die normalisierten Ergebnisse (Karatzas et al. 2014). Die Daten jedes Patienten wurden in dieser Weise normalisiert und der Mittelwert der normalisierten Probandendaten wurde zur Auswertung verwendet.

## 4 Ergebnisse

Die Ergebnisse der oben beschriebenen Studien werden in derselben Reihenfolge vorgestellt, wie im Abschnitt Material und Methoden. Dabei untergliedert sich die Beschreibung der Pollenexposition in die Darstellung des Pollenflugs und die Analyse der Exposition. Anschließend werden die Symptomdaten und klinischen Messungen beschrieben und jeweils im Zusammenhang mit der Pollenexposition evaluiert.

### 4.1 Pollenflug

Pollenflugdaten aus München und Augsburg liegen für die Gräserpollensaison 2015 und 2016 vor. Anhand dieser Daten wird die Pollensaison im folgenden Abschnitt nach EAACI definiert und das Ausmaß der Pollenkonzentration anhand der Zahl der „High-Pollen-Days“ (HPDs) und Peak-Pollen-Perioden (PPPs, ab >3 HPDs) beschrieben. Zudem werden räumliche und tageszeitliche Unterschiede der Pollenkonzentration im Studienzeitraum aufgeführt.

#### 4.1.1 Definition der Gräserpollensaison 2015 und 2016

Die Pollensaisondefinition nach EAACI wurde bereits im Kapitel 3.2.3 beschrieben. Demnach dauerte die Gräserpollensaison 2015 in Augsburg 101 Tage, begann am 04.05.2015 und endete am 12.08.2015. Unter den Tagen mit Pollenflug waren 24 HPDs. In München dauerte die Saison 102 Tage, begann einen Tag später und endete zwei Tage später als in Augsburg. Es wurden 15 HPDs gemessen. In München begann die Pollensaison 2016 am 04.05.2016 und damit deutlich früher als in Augsburg. Sie endete dementsprechend früher, am 11.08.2016 (100 Tage). Die Gräserpollensaison 2016 begann in Augsburg am 18.05.2016 und endete am 28.08.2016 (103 Tage). Es wurden 27 HPDs in München und 34 in Augsburg gemessen (vgl. Abbildung 26).

#### 4.1.2 Regionale Unterschiede der Pollenkonzentration

Pollenflugmessungen wurden in Augsburg und München durchgeführt, was den Vergleich der Pollenkonzentration an zwei unterschiedlichen Messstationen in der Metropolregion München möglich macht. Die UFS-Studie ermöglicht zusätzlich den Vergleich der urbanen Pollenkonzentration mit der alpinen Pollenkonzentration auf der Zugspitze.

Mit dem Ziel regionale Unterschiede der Pollenmessung innerhalb einer Metropolregion darzustellen, wird die Pollensaison in den zwei Städten München und Augsburg miteinander verglichen. Die verschiedenen Gründe für regionale Unterschiede in der Pollenkonzentration werden nach der Beschreibung der Ergebnisse diskutiert.

Für den späteren Vergleich mit Probandendaten ist anzumerken, dass im Jahr 2015 Probanden aus der gesamten Metropolregion München (Anzing, Augsburg, Freising, Hohenlinden, München, Pfaffenhofen, Puchheim) rekrutiert wurden und im Jahr 2016 alle Probanden aus der Region Augsburg kamen.

Aus der Regressionsanalyse ergibt sich ein hoher statistischer Zusammenhang zwischen der Messung der Pollenkonzentration in Augsburg und in München (Abbildung 25A und B). Damit sind die Pollenwerte beider Studienorte sehr gut miteinander vergleichbar. Auch die Länge der Pollensaison in Augsburg und München variierte innerhalb eines Jahres maximal um 1-2 Tage und ergibt somit keinen relevanten Unterschied. Demgegenüber steht ein signifikanter Unterschied der Pollenkonzentration in München und Augsburg im gepaarten t-Test, der signifikant höhere Pollenkonzentrationen in Augsburg beschreibt (Abbildung 25C und D).

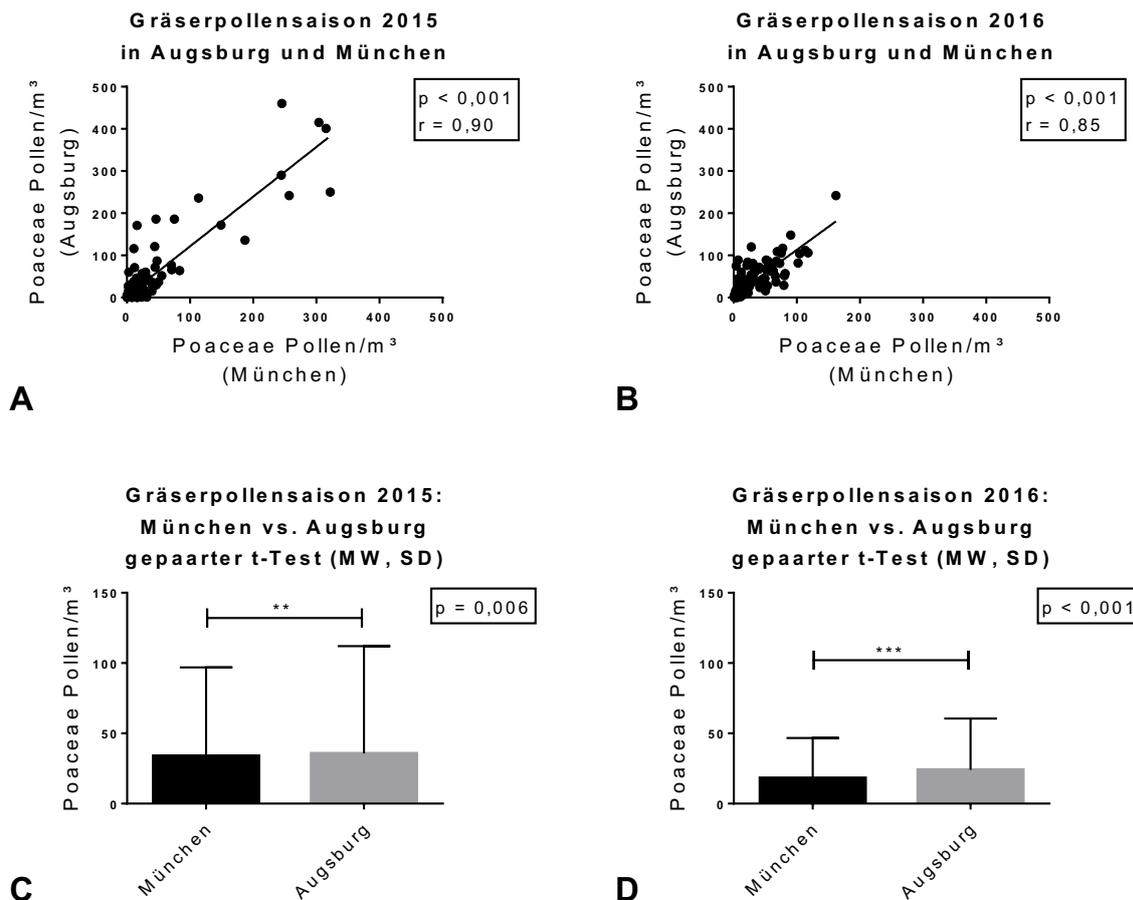


Abbildung 25: Die Regressionsanalyse ergibt eine hohe Korrelation der Pollendaten aus Augsburg und München in beiden Jahren (A: 2015, B: 2016). Die Teilabbildungen C und D machen die unterschiedliche Ausprägung des Pollenflugs in München und Augsburg in den Jahren 2015 (C) und 2016 (D) deutlich. Der t-Test ergibt signifikant höhere Pollenwerte in Augsburg.

Die mittlere Pollenkonzentration im Jahr 2015 (Augsburg:  $52,47 \text{ Pollen}/\text{m}^3$  (MW) vs. München:  $40,23 \text{ Pollen}/\text{m}^3$  (MW)) und die Anzahl der HPDs (Augsburg: 24 HPDs vs. München: 15 HPDs) sind in Augsburg höher als in München. Auch die Pollenwerte der Pollensaison 2016 bestätigen diesen Unterschied (Augsburg:  $39,34 \text{ Pollen}/\text{m}^3$  (MW), 34 HPDs vs. München:  $30,24 \text{ Pollen}/\text{m}^3$  (MW), 27 HPDs). Abbildung 26 stellt die Häufigkeit der Tage mit einer Pollenkonzentration von über  $50/\text{m}^3$  (HPDs) dar. Damit wird der quantitative Unterschied der Pollenkonzentration zwischen den beiden Studienorten nochmals verdeutlicht. Außerdem stellt die Abbildung den Unterschied zwischen den beiden Jahren 2015 und 2016 dar. Die Länge der Pollensaison unterscheidet sich nicht wesentlich voneinander, während die durchschnittliche Pollenkonzentrationen in beiden Städten im Jahr 2016 niedriger als im Vorjahr war (Augsburg:  $-13,13 \text{ Pollen}/\text{m}^3$ ; München:  $-9,99 \text{ Pollen}/\text{m}^3$ ).

Ein weiterer regionaler Unterschied wird im Jahr 2016 deutlich. In diesem Jahr beginnt die Pollensaison in Augsburg, nach EAACI-Definition, zwei Wochen später als in München und dauert zwei Wochen länger an. Ein Längenunterschied ist daher nicht gegeben, aber die Pollensaison ist um zwei Wochen nach hinten verschoben. Für die spätere Datenauswertung ist dieser Unterschied weniger relevant, da sich in diesem Zeitraum alle Studienteilnehmer in Augsburg oder auf der UFS aufhielten. Und für die UFS-Studie ist die Pollenkonzentration in Augsburg und auf der UFS entscheidend.

## Gräserpollensaison 2015 und 2016

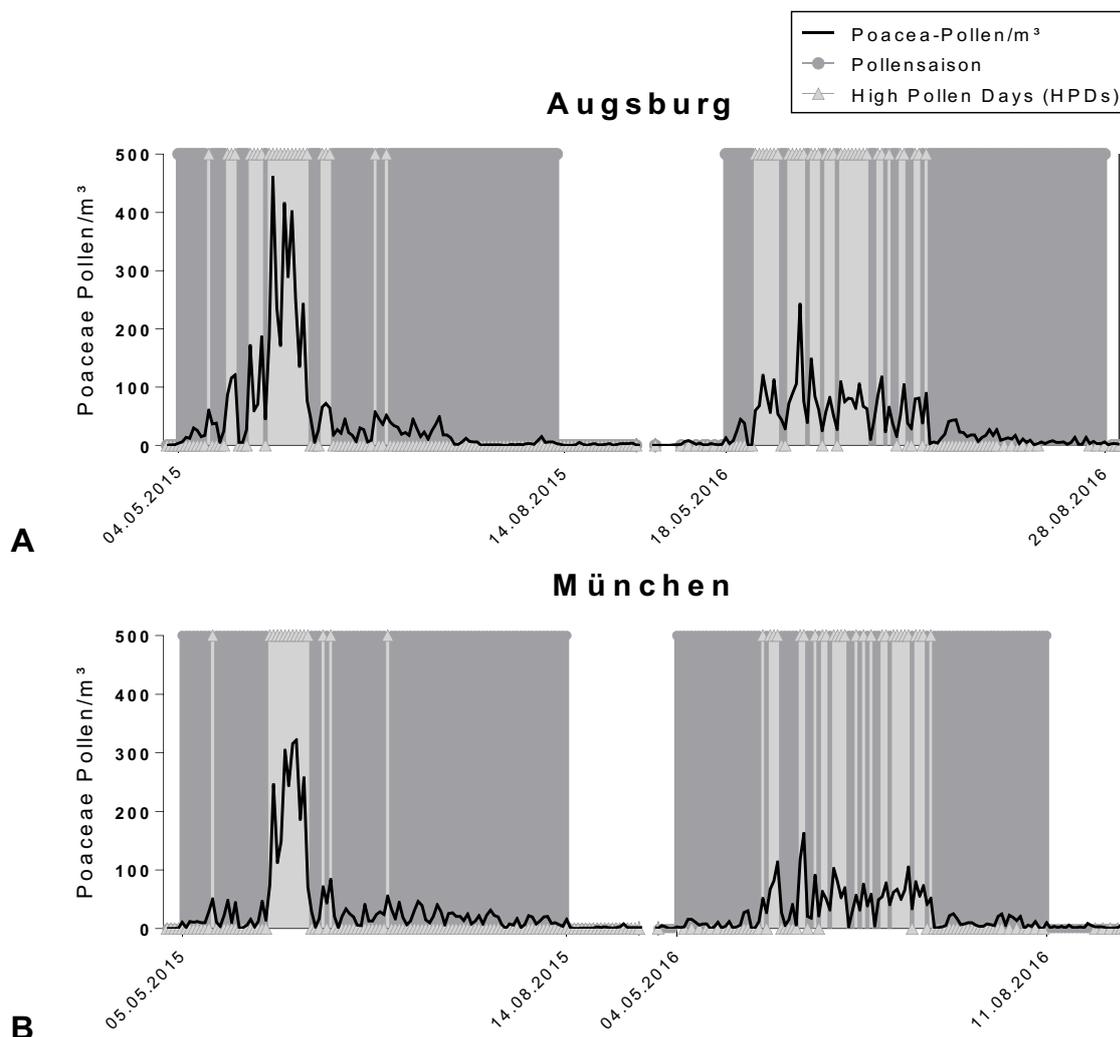


Abbildung 26: Pollensaison 2015 und 2016 im Jahresvergleich, an den Studienorten Augsburg (A) und München (B). Die unterschiedliche Ausprägung der Pollensaison zeigt sich anhand der Höhe der Pollenkonzentration, sowie anhand der Anzahl an Tagen mit einer Pollenkonzentration von über  $50/m^3$  (High Pollen Days, bzw. „HPDs“ in hellgrau). Demnach fallen die Pollenmessungen in Augsburg höher aus als in München. Am Beispiel von 2016 wird deutlich, dass auch der zeitliche Rahmen der Pollensaison (dunkelgrau) regional variieren kann, auch wenn sich die Länge der Pollensaison dadurch nicht wesentlich verändert (Augsburg: 18.05.16 – 28.08.16 vs. München: 04.05.16 – 11.08.16).

Die Pollenflugmessungen im Verlauf der UFS-Studie ergeben signifikante Unterschiede der Pollenkonzentration in urbaner (München) und alpiner Umgebung (Zugspitze) (Damialis et al. 2019b). Abbildung 27 zeigt den Unterschied der Pollenkonzentration von Augsburg (Tag 1-12 und Tag 25-36) und dem 12-Tages-Intervall auf der Zugspitze in pollenarmer Umgebung (Tag 13 bis 24). Insbesondere für den Zeitraum vor dem UFS-Aufenthalt (vor UFS) ergibt sich ein signifikanter Unterschied zur Pollenkonzentration auf der UFS (UFS). Da bereits während des UFS-Aufenthalts die Pollenkonzentration anstieg, ist der Unterschied zu dem „Nach-UFS“-Intervall nicht signifikant (Abbildung 27).

### UFS 2016: Varianzanalyse Pollenkonzentration vor, während und nach dem UFS-Aufenthalt

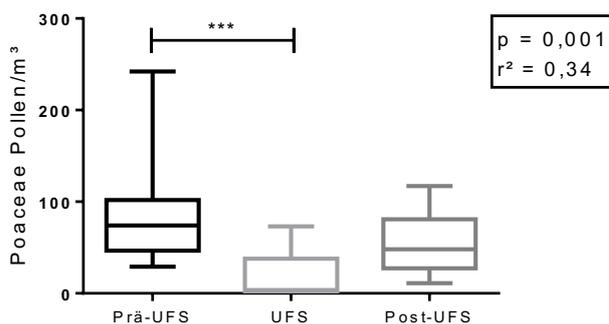


Abbildung 27: Varianzanalyse der Pollenkonzentration während den drei 12-Tages-Intervallen im Verlauf der UFS-Studie. Ein signifikanter Unterschied ergibt sich zwischen der Pollenkonzentration in Augsburg vor dem UFS-Aufenthalt (Prä-UFS) und der Pollenkonzentration während des UFS-Aufenthalts (UFS). Der Unterschied zwischen der Pollenkonzentration in Augsburg nach dem UFS-Aufenthalt (Post-UFS) zu den anderen 12-Tages-Intervallen ist nicht signifikant, da bereits während des UFS-Aufenthalts die Pollenkonzentration wieder angestiegen war.

Abbildung 28 zeigt den Verlauf der Pollenkonzentration inklusive einer Markierung der Pollensaison in grau und der High-Pollen-Days in hellgrau (HPDs mit Pollenwerten > 50 Pollen/m³).

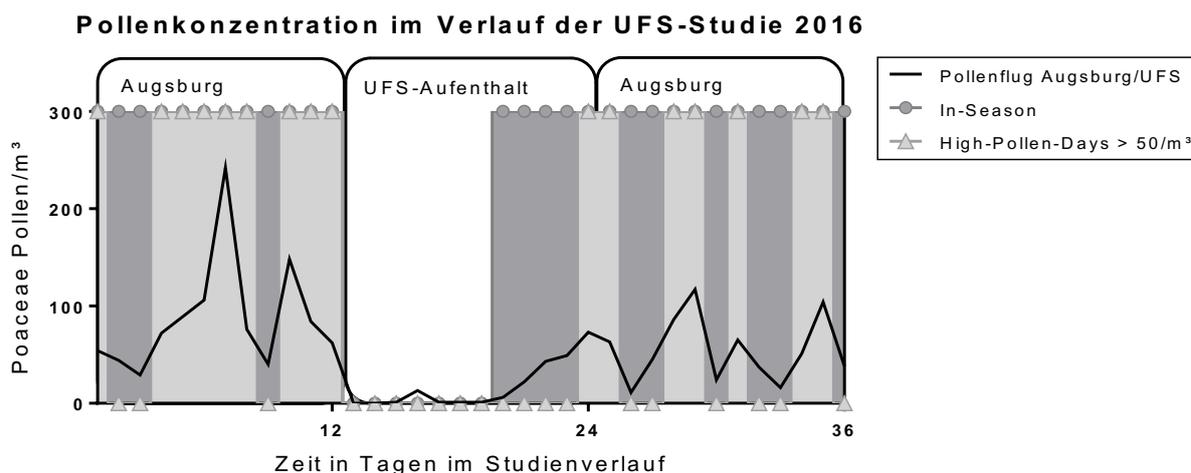


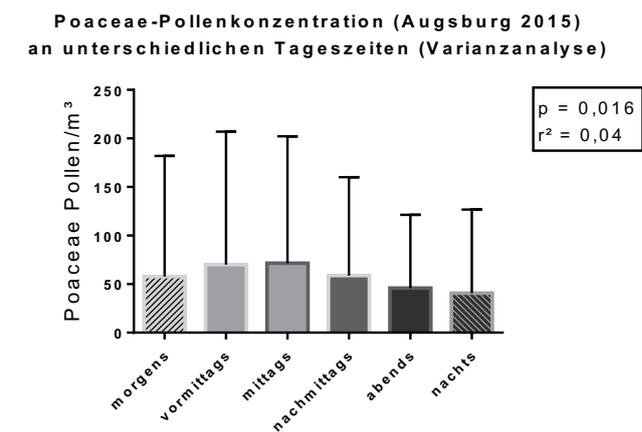
Abbildung 28: Der Pollenflug während der UFS-Studie mit Darstellung der High-Pollen-Days (HPDs) in hellgrau und der Pollensaison in dunkelgrau. Die ersten sieben Tage auf der UFS, mit sehr niedriger Pollenzahl, liegen definitionsgemäß außerhalb der Pollensaison und sind deshalb nicht grau hinterlegt. Hervorzuheben ist der Anstieg der Pollenkonzentration, noch während des Aufenthalts in alpiner Hochlage und ein damit verbundener Wiederbeginn der Pollenexposition bereits auf der Zugspitze.

Die letzten fünf Tage vor dem UFS-Aufenthalt entsprechen theoretisch einem abrupten, kurzfristigen Ende der Pollensaison, das nach EAACI durch die letzten fünf Tage mit einer Gesamtpollenkonzentration von mindestens 30 Pollen/m³ definiert ist, wobei jeder einzelne Tag eine Mindestpollenkonzentration von 3 Pollen/m³ aufweisen muss. In der ersten Woche auf der UFS kommt es lediglich am vierten Tag zu einem kurzfristigen Anstieg der Pollenkonzentration auf 13 Pollen/m³ und nachdem in den nächsten drei Tagen nur geringfügige Pollenkonzentrationen gemessen werden, ist der theoretische Wiederbeginn der Pollensaison erst am siebten Tag des UFS-Aufenthalts, mit einem kontinuierlichen Anstieg der Pollenkonzentration bis auf 73 Pollen/m³ an Tag 24 der UFS-Studie.

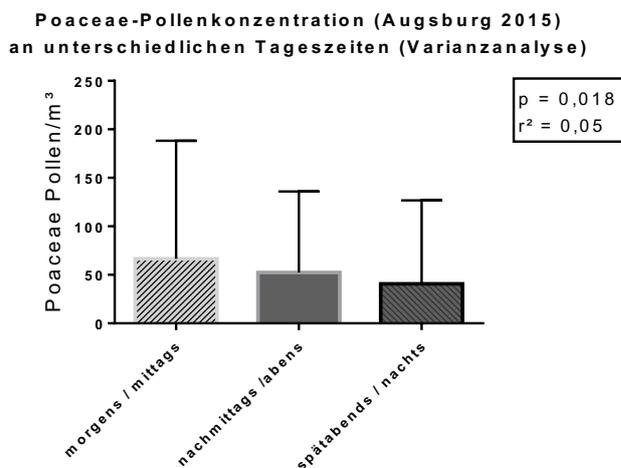
#### 4.1.3 Tageszeitliche Unterschiede der Pollenexposition

Um eine Auswertung der Pollenkonzentration, zusammen mit den Daten des Expositionsfragebogens zu ermöglichen, werden die 2-Stunden-Mittelwerte der Pollenkonzentration entsprechend

zusammengefasst. Somit entstehen tageszeitgenaue Pollenwerte, die den Zeiten der Einteilung im Fragebogen annähernd entsprechen. Der Durchschnitt der Pollen-Mittelwerte von 6 und 8 Uhr wird zu „morgens“, der Mittelwert von 10 Uhr zu „vormittags“, der Mittelwert von 12 Uhr zu „mittags“, der Durchschnitt der Pollenwerte von 14 und 16 Uhr zu „nachmittags“, von 18 und 20 Uhr zu „abends“ und der Durchschnitt der Mittelwerte von 22 Uhr bis 4 Uhr des nächsten Tages wird zu „nachts“. Abbildung 29 zeigt die Mittelwerte der Pollenkonzentration an unterschiedlichen Tageszeiten in der gesamten Gräserpollensaison 2015 (04.05.-12.08.2015). Den Höhepunkt erreicht die Pollenkonzentration im Zeitraum von 6 bis 14 Uhr (morgens / mittags). Anschließend sinkt die durchschnittliche Pollenkonzentration, bis „spätabends / nachts“ die niedrigsten Werte erreicht werden (Abbildung 29).



A



B

Abbildung 29: Varianzanalyse der Pollenkonzentration in Augsburg nach dem Faktor „Tageszeit“. Die Pollenkonzentration an verschiedenen Tageszeiten unterscheidet sich signifikant. Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der normalisierten Pollenkonzentration an unterschiedlichen Tageszeiten in der gesamten Gräserpollensaison 2015 in Augsburg (04.05.-12.08.2015). A: Pollen-Mittelwerte von „morgens“ (6-10 Uhr), „vormittags“ (10 Uhr), „mittags“ (12 Uhr), „nachmittags“ (14-18 Uhr), „abends“ (18-22 Uhr) und „nachts“ (22-6 Uhr) unterscheiden sich signifikant voneinander. B: Die Zusammenfassung der Tageszeitenabschnitte in „morgens / mittags“ (6-14 Uhr), „nachmittags / abends“ (14-22 Uhr) und „spätabends / nachts“ (22-6 Uhr) ergibt 8-Stunden-Intervalle, die sich wiederum signifikant voneinander unterscheiden.

Entsprechend wurden die Pollendaten während der UFS-Studie 8-stündlich erfasst. Der zirkadiane Rhythmus des Pollenflugs 2016 in Augsburg hat, ähnlich wie in der Pollensaison 2015, seinen Höhepunkt im Zeitraum von morgens bis mittags (6-14 Uhr). Spätabends und nachts (22-6 Uhr) ist die Pollenkonzentration am geringsten (Abbildung 30).

**Poaceae-Pollenkonzentration (UFS-Studie: Augsburg und UFS)  
an unterschiedlichen Tageszeiten (Varianzanalyse)**

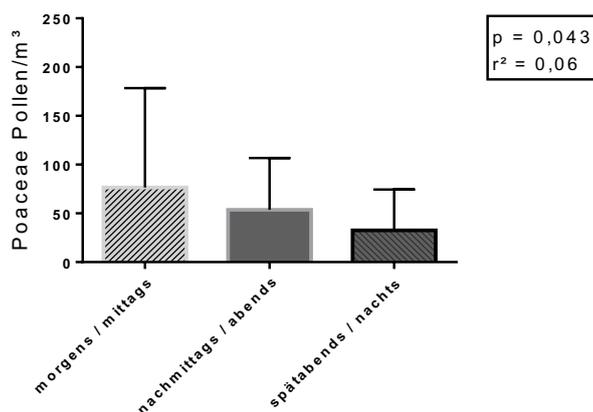


Abbildung 30: Varianzanalyse der Pollenkonzentration in Augsburg und während UFS-Aufenthalt (UFS-Studie) nach dem Faktor „Tageszeit“. Die Pollenkonzentration an den verschiedenen Tagesintervallen unterscheidet sich signifikant ( $r^2 = 0,06$ ,  $p = 0,043$ ). Der zirkadiane Rhythmus des Pollenflugs in Augsburg entspricht dem von 2015.

Analysiert man die 8-stündlichen Pollenkonzentrationen von Augsburg und dem UFS-Aufenthalt separat, erhält man nähere Informationen über die Pollenexposition während des UFS-Aufenthalts. Die zirkadiane Rhythmik des Pollenflugs entspricht in Augsburg der Gesamtauswertung in Abbildung 30. Auf der UFS ergeben sich wesentliche Unterschiede, da die mittlere Pollenkonzentration im Zeitraum von „nachmittags bis abends“ am höchsten ist und kein Maximum von „morgens bis abends“ gemessen wurde.

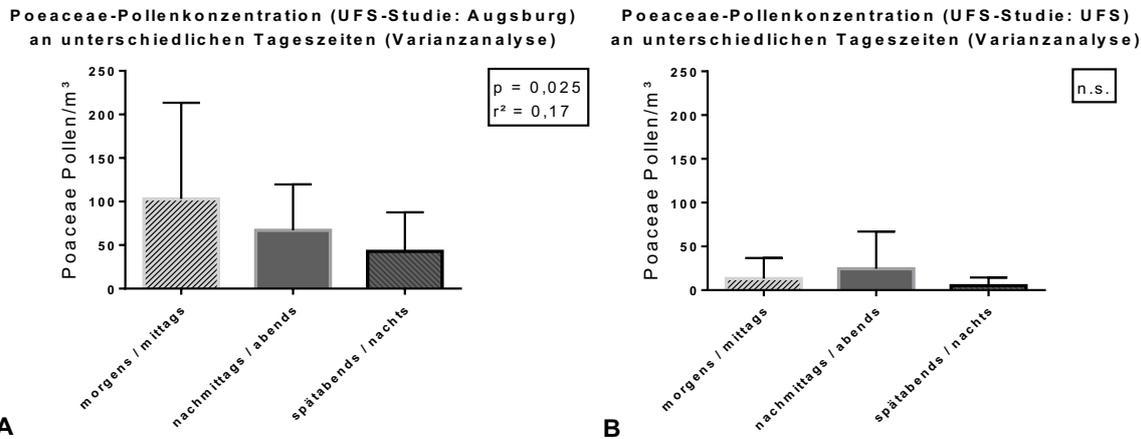


Abbildung 31: Varianzanalyse der Pollenkonzentration in Augsburg, vor und nach dem UFS-Aufenthalt (A) und auf der UFS (B) nach dem Faktor „Tageszeit“. Die Pollenkonzentration variiert zwischen den Tagesintervallen nur in Augsburg signifikant und nicht auf der UFS. Auf der UFS ist die mittlere Pollenkonzentration im Zeitraum von „nachmittags bis abends“ am höchsten.

## 4.2 Exposition und Allergenvermeidung in der Pollensaison

Bestimmte Verhaltensweisen verstärken oder vermindern die Pollenexposition. In dieser Arbeit wird die Exposition anhand von Expositionsdaten der Panelstudie und der UFS-Studie beschrieben. Informationen zur Exposition wurden mittels Fragebogen erhoben. Damit sollte die These evaluiert werden, dass ein allergenvermeidendes Verhalten die allergische Reaktion minimiert und ein exponierendes Verhalten die Symptomatik maximiert. Die Untersuchung des Einflusses der Exposition auf die allergische Symptomatik erfolgt in Kapitel 4.3.

#### 4.2.1 Expositionsverhalten in der Panelstudie

In der Panelstudie wurden die Zeit der Allergenvermeidung in geschlossenen Räumen und die Zeit der Exposition im Freien erfasst. In die Auswertung der Expositionsfragebögen konnten fünf Gräserallergiker (GA: n=5) und 13 Nichtallergiker (NA: n=13) einbezogen werden. Die Allergenvermeidung in geschlossenen Räumen (Zeit drinnen) wurde über die Aufenthaltsdauer im eigenen Haus und die Aufenthaltsdauer in anderen Innenräumen, sowie die Frage nach sportlicher Aktivität in geschlossenen Räumen erfasst. Die Exposition im Freien wurde über die Aufenthaltsdauer im Freien (Zeit draußen) und die sportliche Aktivität im Freien erfasst.

Abbildung 32 gibt einen Überblick über die Zeit im Freien und in geschlossenen Räumen von Gräserallergikern (GA) und Nichtallergikern (NA) der Panelstudie, zusammen mit der Pollenkonzentration in München (MUC). Die Aufenthaltsdauer wurde normalisiert dargestellt.

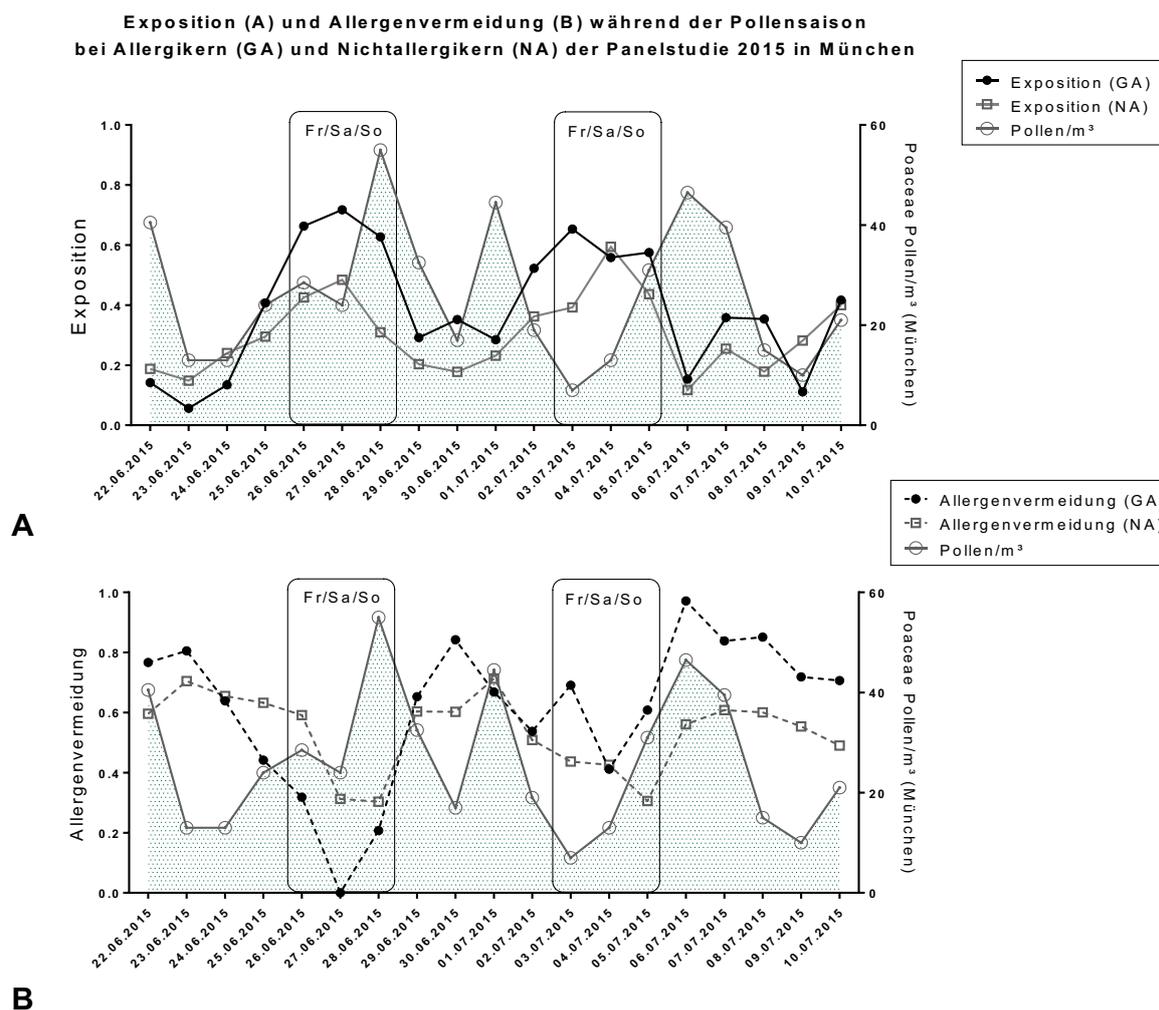


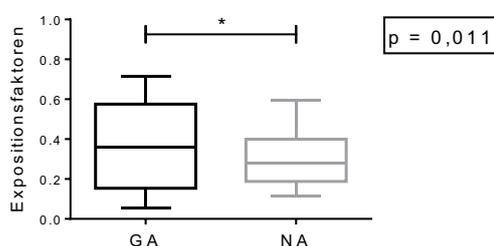
Abbildung 32: Anteil der Exposition (Zeit draußen, Sport draußen) und Allergenvermeidung in geschlossenen Räumen (Zeit drinnen, Sport drinnen) bei GA und NA in einem Zeitraum der Pollensaison 2015 vom 22.06. bis 10.07.2015. Die Exposition ist besonders am Wochenende, von Freitag bis Sonntag erhöht (Fr/Sa/So). Allergenvermeidung gelingt folglich am ehesten unter der Woche.

Die Exposition und die Allergenvermeidung fällt bei GA und NA relativ ähnlich aus und steht am ehesten in Zusammenhang mit dem Wochenende (Freitag bis Sonntag; Fr/Sa/So), an dem die meisten Probanden mehr Zeit haben nach draußen zu gehen oder Sport im Freien zu treiben. Der Zeitraum von 26.06. bis 28.06.2015 fällt auf ein Wochenende und zeichnet sich durch eine durchschnittlich erhöhte Pollenkonzentration aus. An diesem Wochenende hält sich die Gruppe der Gräserallergiker im Mittel

länger im Freien auf als die Gruppe der Nichtallergiker. Das nächste Wochenende – von Freitag, den 03.07. bis Sonntag, den 05.07. – zeichnet sich durch vergleichsweise niedrige Pollenwerte aus. Beide Gruppen (GA und NA) halten sich an diesem Wochenende ähnlich lange im Freien auf. Mit dem Anstieg der Pollenkonzentration ab dem 05.07.2015 gelingt es den Allergikern die Zeit in geschlossenen Räumen zu erhöhen und ein allergenvermeidendes Verhalten zu zeigen, was auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe der Nichtallergiker deutlich wird. In Kapitel 4.3 wird untersucht, ob dieses allergenvermeidende Verhalten einen Einfluss auf die Symptomatik hat.

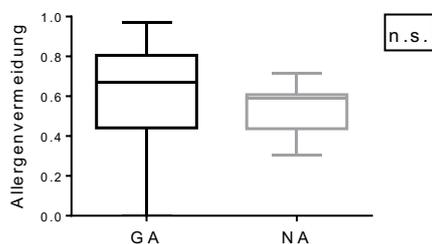
Der Vergleich des Aufenthalts im Freien bei GA und NA ergibt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Allergiker der Panelstudie halten sich signifikant länger im Freien auf, als die Kontrollgruppe (Abbildung 33). Dieser Unterschied gilt nicht für die Zeit in geschlossenen Räumen, für die sich im t-Test kein signifikanter Unterschied zwischen GA und NA ergibt.

**GA vs. NA (Panelstudie): Expositionsfaktoren  
im gepaarten t-Test**



**A**

**GA vs. NA (Panelstudie): Allergenvermeidung  
im gepaarten t-Test**



**B**

*Abbildung 33: Gepaarter t-Test der Exposition (Aufenthaltsdauer inkl. Sport im Freien) ergibt signifikant höhere Werte bei Allergikern (GA). Die Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen (Allergenvermeidung) von GA unterscheidet sich nicht signifikant von den Nichtallergikern (NA).*

Eine längere Aufenthaltsdauer im Freien während der Pollensaison bedeutet auch eine längere Expositionszeit gegenüber Gräserpollen in der Umgebungsluft. Um einen zusätzlich verstärkenden Zusammenhang zwischen der Aufenthaltsdauer im Freien und der Pollenexposition aufzudecken, wird der Zusammenhang von Expositionszeit und Pollenflug mittels Regressionsanalyse untersucht. Die Aufenthaltsdauer im Freien („Zeit draußen“) und in geschlossenen Räumen („Zeit drinnen“) zeigen jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Pollenkonzentration, bei allergischen und nichtallergischen Probanden der Panelstudie.

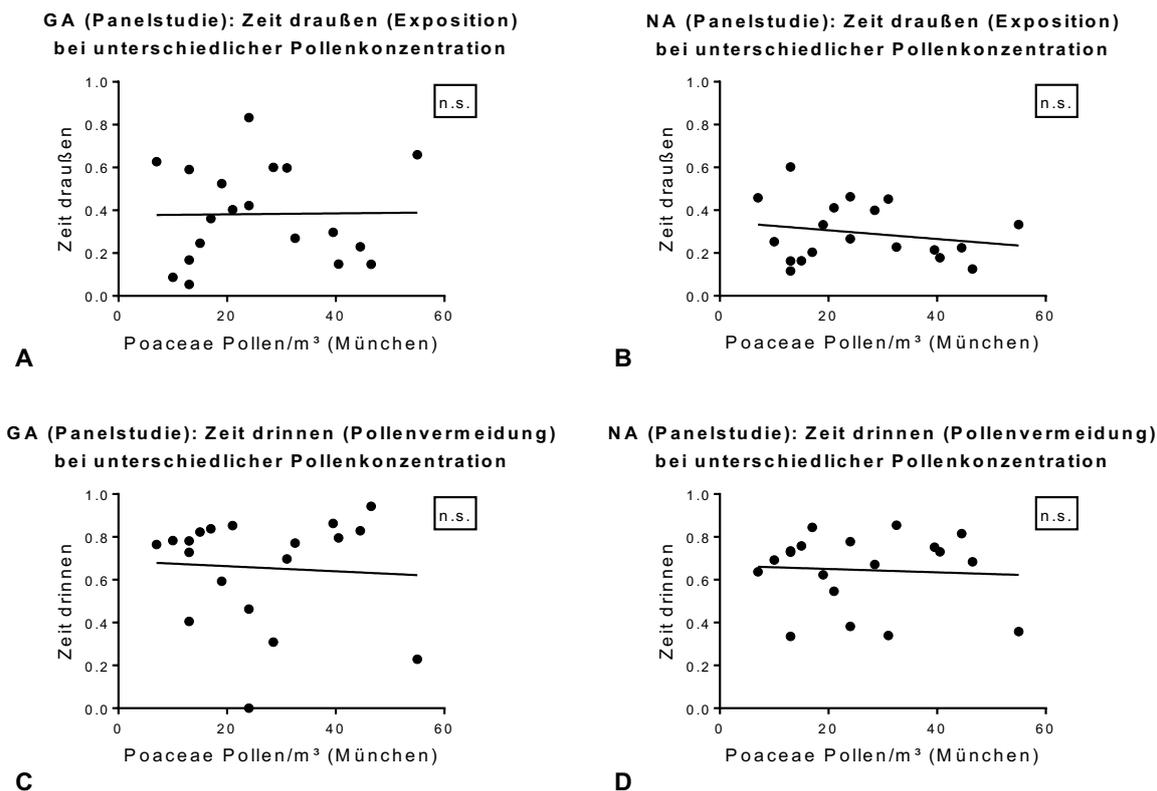


Abbildung 34: Die Regressionsanalysen ergeben keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Pollenkonzentration und der Aufenthaltsdauer im Freien oder in geschlossenen Räumen bei GA und NA der Panelstudie.

Die beschränkte Auswertung auf Tage mit einer durchschnittlichen Pollenkonzentration von mehr als 20  $\text{Pollen}/\text{m}^3$  macht einen Abwärtstrend der Expositionsfaktoren (Aufenthalt und Sport im Freien) bei erhöhter Pollenkonzentration deutlich und entsprechend einen Aufwärtstrend der Allergenvermeidung (Aufenthalt und Sport in geschlossenen Räumen), ohne dass ein signifikanter Zusammenhang der Parameter entsteht (Abbildung 35).

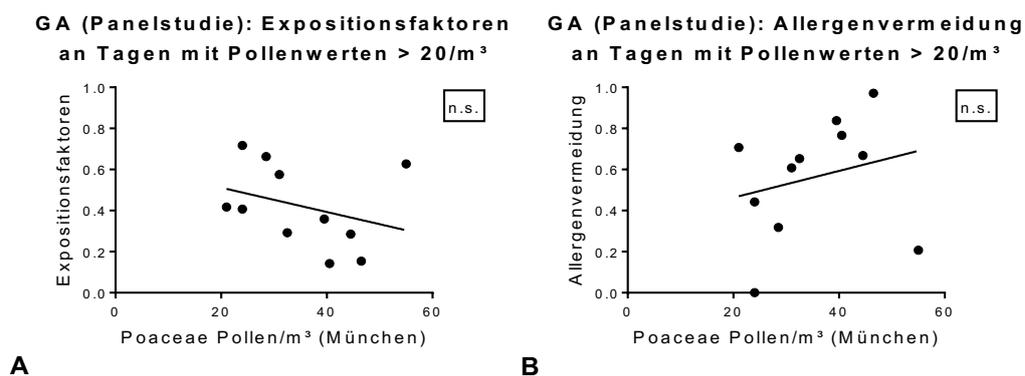


Abbildung 35: Regressionsanalyse der Expositionsfaktoren und Allergenvermeidung mit der Pollenkonzentration, an Tagen mit Pollen > 20  $\text{Pollen}/\text{m}^3$ . Grundsätzlich kann man von einem allergenvermeidenden Verhalten bei Pollenwerten über 20  $\text{Pollen}/\text{m}^3$  sprechen.

Die zirkadiane Rhythmik der Pollenkonzentration wurde bereits untersucht, wobei im ersten Tagesabschnitt, von morgens bis mittags, durchschnittlich die höchsten Pollenwerte gemessen wurden. Entsprechend wurde die Aufenthaltsdauer im Freien (Zeit draußen) zu unterschiedlichen Tageszeiten

mittels Varianzanalyse verglichen (Abbildung 36). Durchschnittlich hielten sich allergische und nichtallergische Probanden im Zeitraum von nachmittags bis abends am längsten im Freien auf.

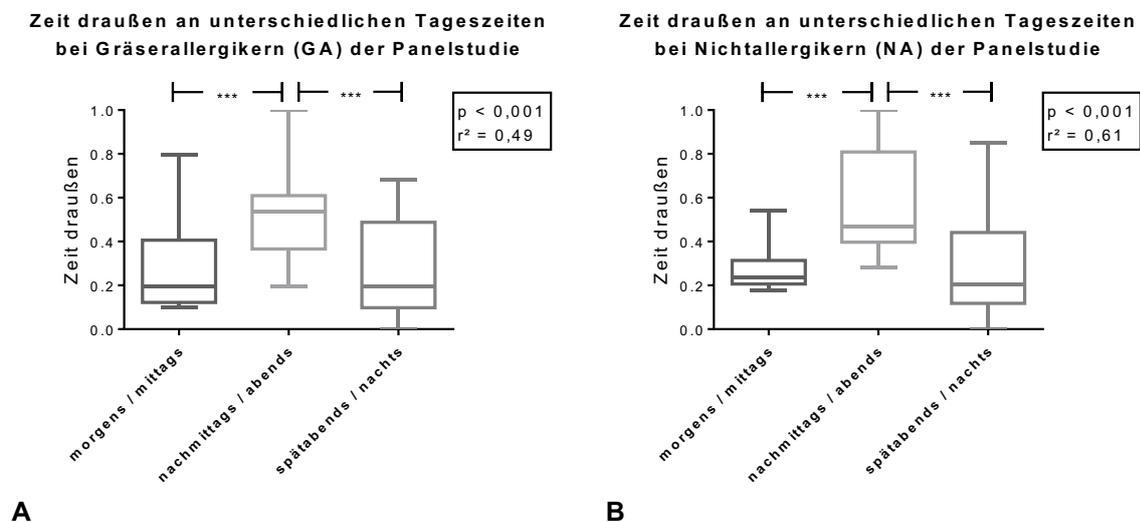
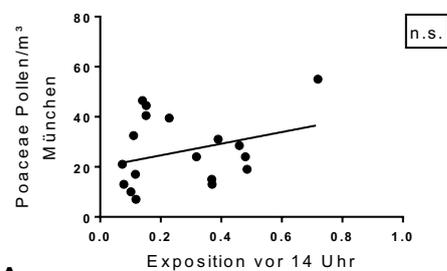


Abbildung 36: Aufenthalt im Freien zu unterschiedlichen Tageszeiten bei allergischen (GA) und nichtallergischen (NA) Probanden der Panelstudie. Am längsten halten sich die Probanden nachmittags bis abends im Freien auf.

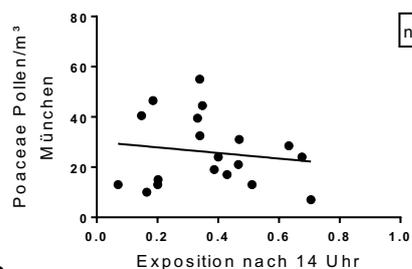
Jedoch ergibt auch die separate Untersuchung der Exposition (Aufenthalt und Sport im Freien) vor 14 Uhr und nach 14 Uhr keinen signifikanten Zusammenhang mit der Poaceae-Pollenkonzentration, lediglich eine leicht ansteigende Regressionsgerade deutet im ersten Tagesabschnitt (6-14 Uhr) auf eine Tendenz hin (Abbildung 36).

**GA (Panelstudie): Exposition vor 14 Uhr vs. Pollenkonzentration (Regressionsanalyse)**



A

**GA (Panelstudie): Exposition nach 14 Uhr vs. Pollenkonzentration (Regressionsanalyse)**



B

Abbildung 37: Da sich die Exposition an den verschiedenen Tagesabschnitten voneinander unterscheidet, wurde die Exposition vor und nach 14 Uhr mit der Pollenkonzentration des jeweiligen Tages mittels Regressionsanalyse verglichen. Dabei ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

#### 4.2.2 Expositionsverhalten in der UFS-Studie

Ebenso wurde für die UFS-Studie die Zeit der Allergenvermeidung in geschlossenen Räumen und die Zeit der Exposition im Freien erfasst. Alle Studienteilnehmer (GA: n=5, NA: n=6) machten Angaben zu ihrem Expositionsverhalten. Für die Allergenvermeidung in geschlossenen Räumen wurde die Aufenthaltsdauer im eigenen Haus und die Aufenthaltsdauer in anderen Innenräumen sowie die Frage nach sportlicher Aktivität in geschlossenen Räumen erfasst. Ergänzend dazu wurden allergenvermeidende Maßnahmen (Fenster nachts geschlossen, Bettwäsche gewechselt und Haare gewaschen) erfasst. Die Exposition im Freien wurde über die Aufenthaltsdauer im Freien und die sportliche Aktivität im Freien erfasst. Die Frage nach Tätigkeiten und Ereignissen mit vermehrter Pollenexposition wurde als ein Faktor der verstärkten Pollenexposition untersucht. Detaillierte Informationen zu dem Fragebogen, der das allergenvermeidende und exponierende Verhalten während der UFS-Studie erfasst hatte, sind in Kapitel 3.3 nachzulesen.

In der folgenden Abbildung 38 wird die normalisierte Aufenthaltsdauer im Freien und in geschlossenen Räumen zusammen mit der Pollenkonzentration dargestellt. Dies gibt eine erste Übersicht des Probandenverhaltens im Verlauf der gesamten UFS-Studie.

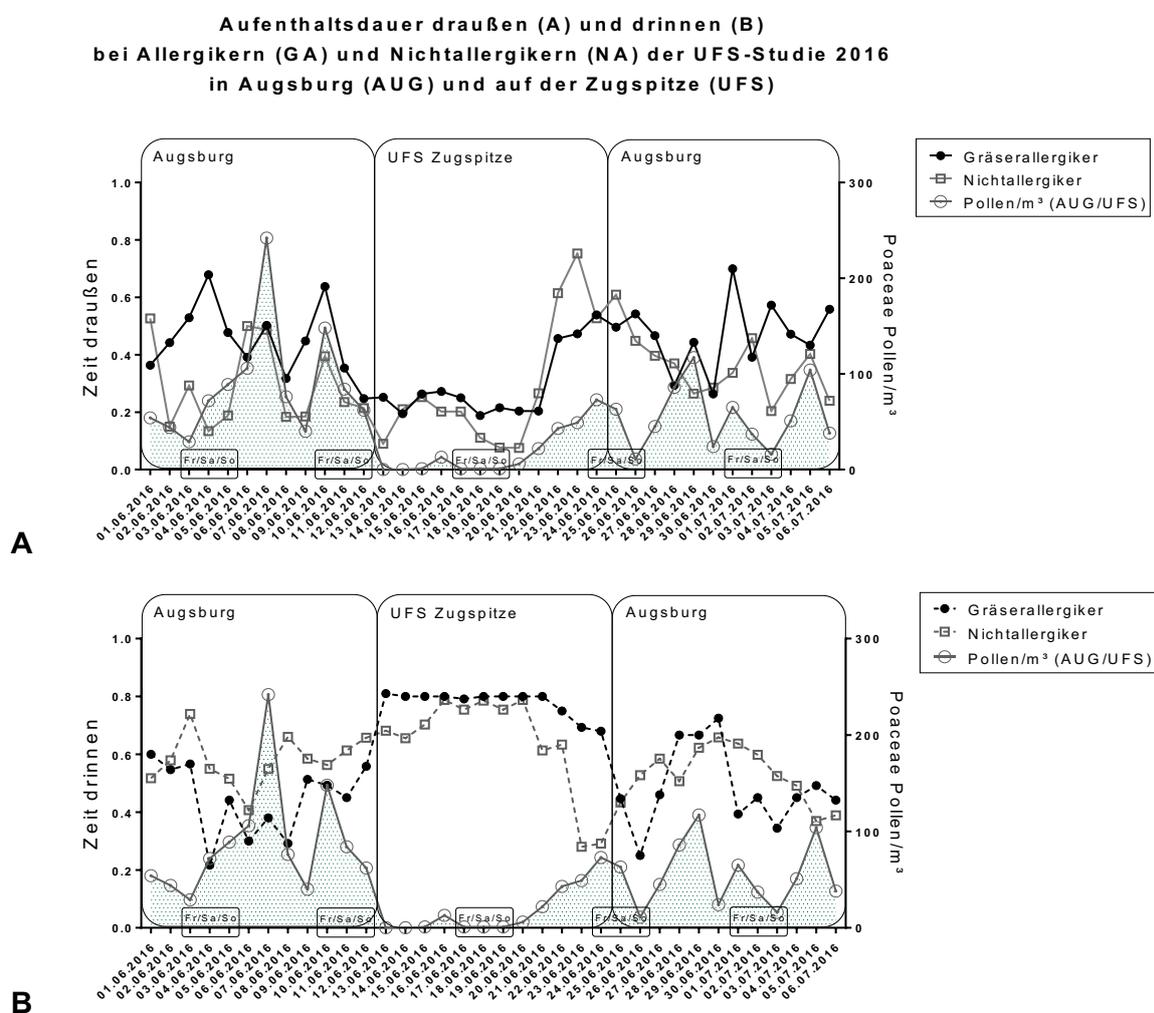
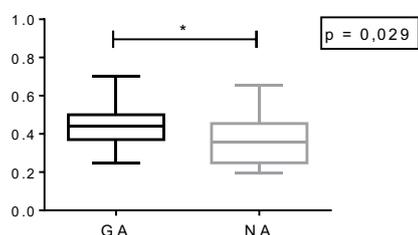


Abbildung 38: Zeitlicher Verlauf des Aufenthalts drinnen (B) und draußen (A) im Vergleich mit der Pollenkonzentration während der UFS-Studie bei GA und NA. Die Wochenenden sind in der Zeitleiste unten markiert (Fr/Sa/So). Das Probandenverhalten in dem mittleren Studienabschnitt (UFS Zugspitze) unterscheidet sich aufgrund des UFS-Aufenthalts stark gegenüber den 12-Tagesintervallen in Augsburg davor und danach.

Entsprechend den Ergebnissen des Expositionsfragebogens der Panelstudie hängt die Aufenthaltsdauer im Freien entscheidend von den Wochenenden ab. Insbesondere freitags sind Extremwerte der „Zeit draußen“ zu erkennen und über das Wochenende halten sich die Probanden durchschnittlich kürzere Zeit in geschlossenen Räumen auf als unter der Woche. Zudem weicht das Probandenverhalten im Zeitraum des UFS-Aufenthalts entscheidend vom Alltag der Probanden in Augsburg ab. Zur besseren Vergleichbarkeit mit der Panelstudie wurde deshalb der Zeitraum vor und nach dem UFS-Aufenthalt analysiert, in dem sich die Probanden in Augsburg aufhielten.

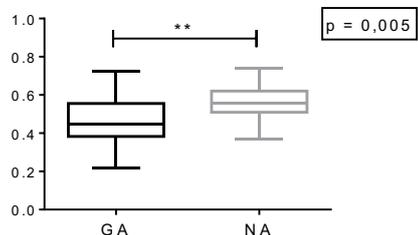
Im gepaarten t-Test wird die Aufenthaltsdauer im Freien von GA und NA der UFS-Studie verglichen. Es fällt auf, dass sich GA – in gewohnter Umgebung in Augsburg – signifikant länger im Freien aufhalten und eine kürzere Zeit in geschlossenen Räumen verbringen als NA (Abbildung 39). Für die Zeit auf der UFS ergibt sich hingegen kein signifikanter Unterschied beider Gruppen (Daten nicht gezeigt).

**Aufenthaltsdauer im Freien (Exposition)  
bei GA und NA der UFS-Studie in Augsburg**



**A**

**Aufenthaltsdauer drinnen (Fenster geschlossen)  
bei GA und NA der UFS-Studie in Augsburg**



**B**

Abbildung 39: Gepaarter t-Test der Zeit draußen und drinnen in Augsburg ergibt für die Gruppe der GA eine signifikant längere Aufenthaltsdauer im Freien und eine signifikant kürzere Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen.

Die Regressionsanalysen mit der Zeit draußen und drinnen werden ebenfalls nur für die 12-Tagesintervalle in Augsburg gebildet. Dabei ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge und die Steigungen der Regressionsgeraden lassen keine eindeutige Tendenz erkennen (Abbildung 40).

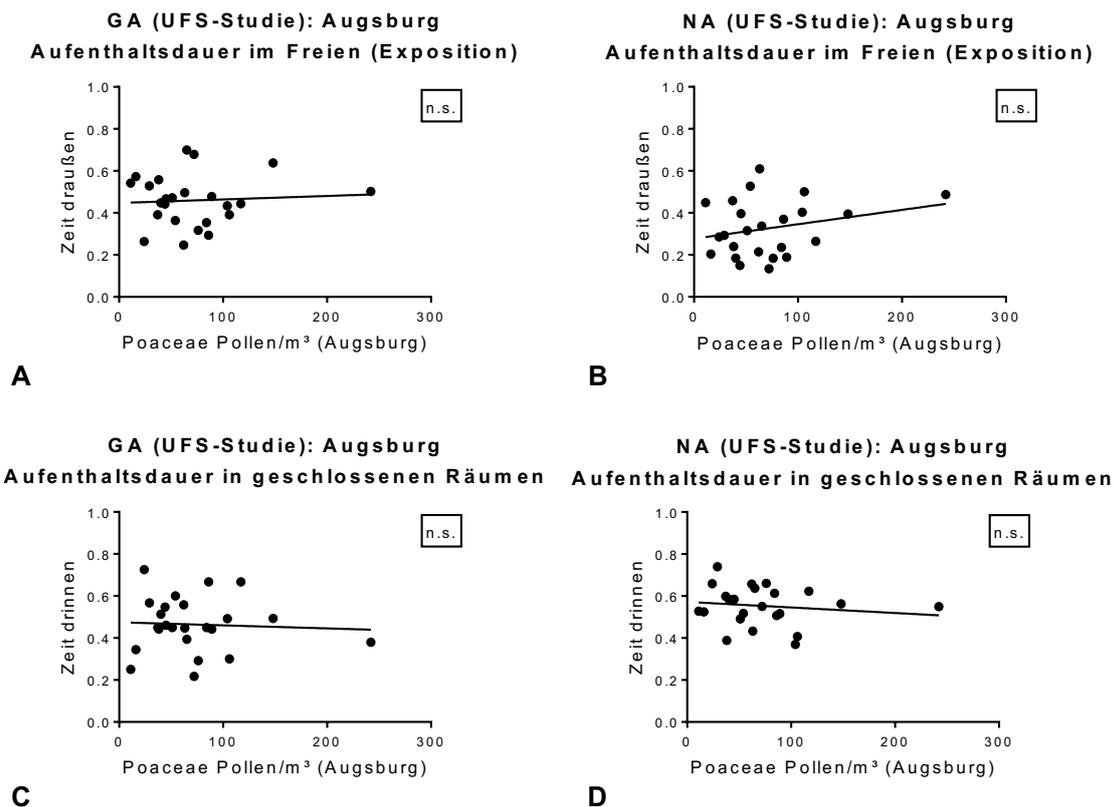


Abbildung 40: Die in Augsburg vor und nach dem UFS-Aufenthalt erhobenen Daten zur Aufenthaltsdauer draußen (A, B) und in geschlossenen Räumen (C, D) ergeben in der Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang mit der Pollenkonzentration.

Bezieht man die UFS-Daten in die Regressionsanalyse mit ein und betrachtet den gesamten Studienzeitraum der UFS-Studie, so ergeben sich signifikante Zusammenhänge zwischen Expositionsverhalten (Zeit draußen und drinnen) und Pollenkonzentration (Abbildung 41). Die Probanden waren längere Zeit bei hoher Pollenkonzentration im Freien als bei niedriger Pollenkonzentration. Somit wird klar, dass nur unter Einbezug des UFS-Aufenthalts die Zeit im Freien mit der Pollenkonzentration korreliert.

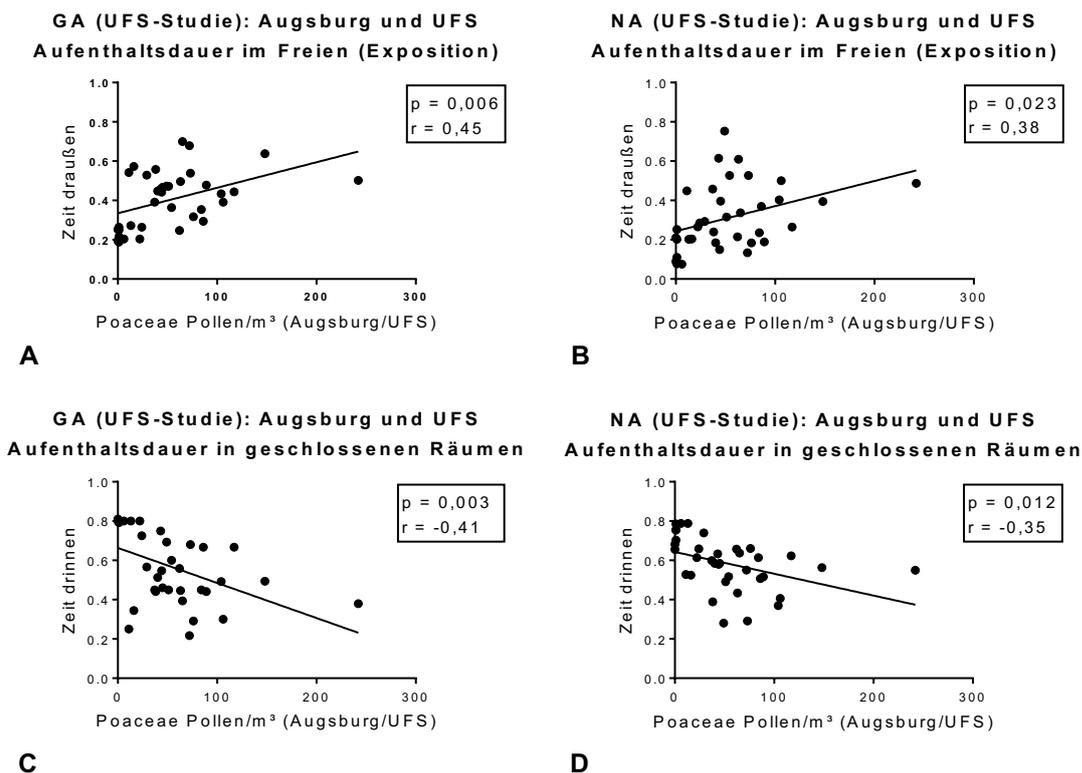


Abbildung 41: Die Regressionsanalyse mit der Zeit draußen (A, B) und drinnen (C, D) ergibt statistisch signifikante Zusammenhänge, wenn die Daten des UFS-Aufenthalts gemeinsam mit den in Augsburg erhobenen Daten analysiert werden.

Wie in der Panelstudie liegt der Schwerpunkt der verbrachten Zeit im Freien auch in der UFS-Studie am Nachmittag und Abend, wobei ein signifikanter Unterschied zwischen der Zeit im Freien morgens / mittags und nachmittags / abends nur bei NA gemessen wird (Abbildung 42).

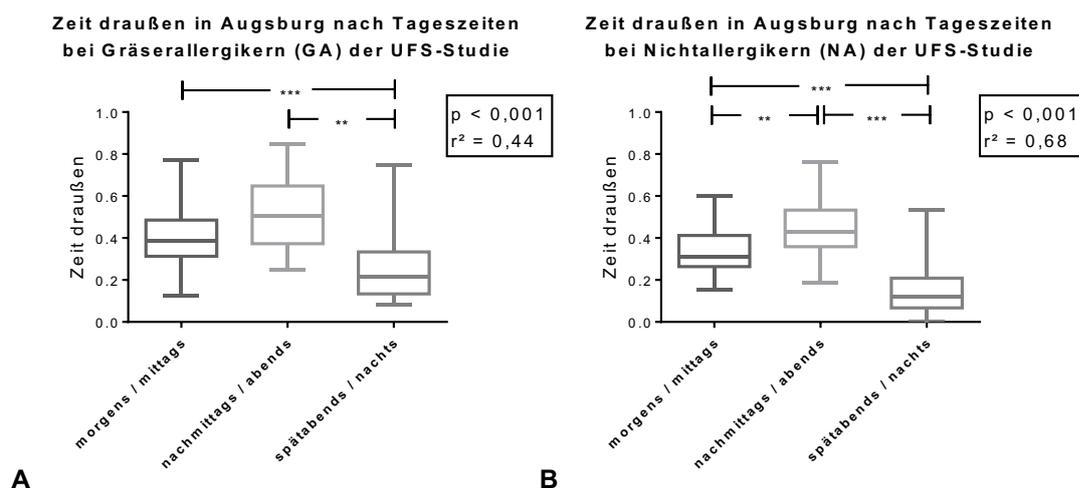


Abbildung 42: Varianzanalyse der Zeit im Freien (Zeit draußen) in Augsburg, bei GA und NA der UFS-Studie. Der Schwerpunkt der Aufenthaltsdauer im Freien liegt im Zeitraum von nachmittags bis abends.

Für die 8-Stunden-Intervalle „morgens bis mittags“, „nachmittags bis abends“ und „spätabends und nachts“ wurden Analysen mit der 8-stündlichen Pollenkonzentration durchgeführt und der Zusammenhang zwischen der Zeit im Freien und den entsprechenden Pollenkonzentrationen untersucht. Dabei ergibt sich bei GA und NA gleichermaßen ein positiver signifikanter Zusammenhang im zweiten

Tagesintervall, wobei der Zusammenhang bei GA ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ) stärker ausgeprägt ist als bei NA ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,001$ ). Ein verstärkender (kumulativer) Effekt der Exposition auf die Pollenkonzentration ist also vor allem im zweiten Tagesintervall von nachmittags bis abends zu beobachten (Abbildung 43).

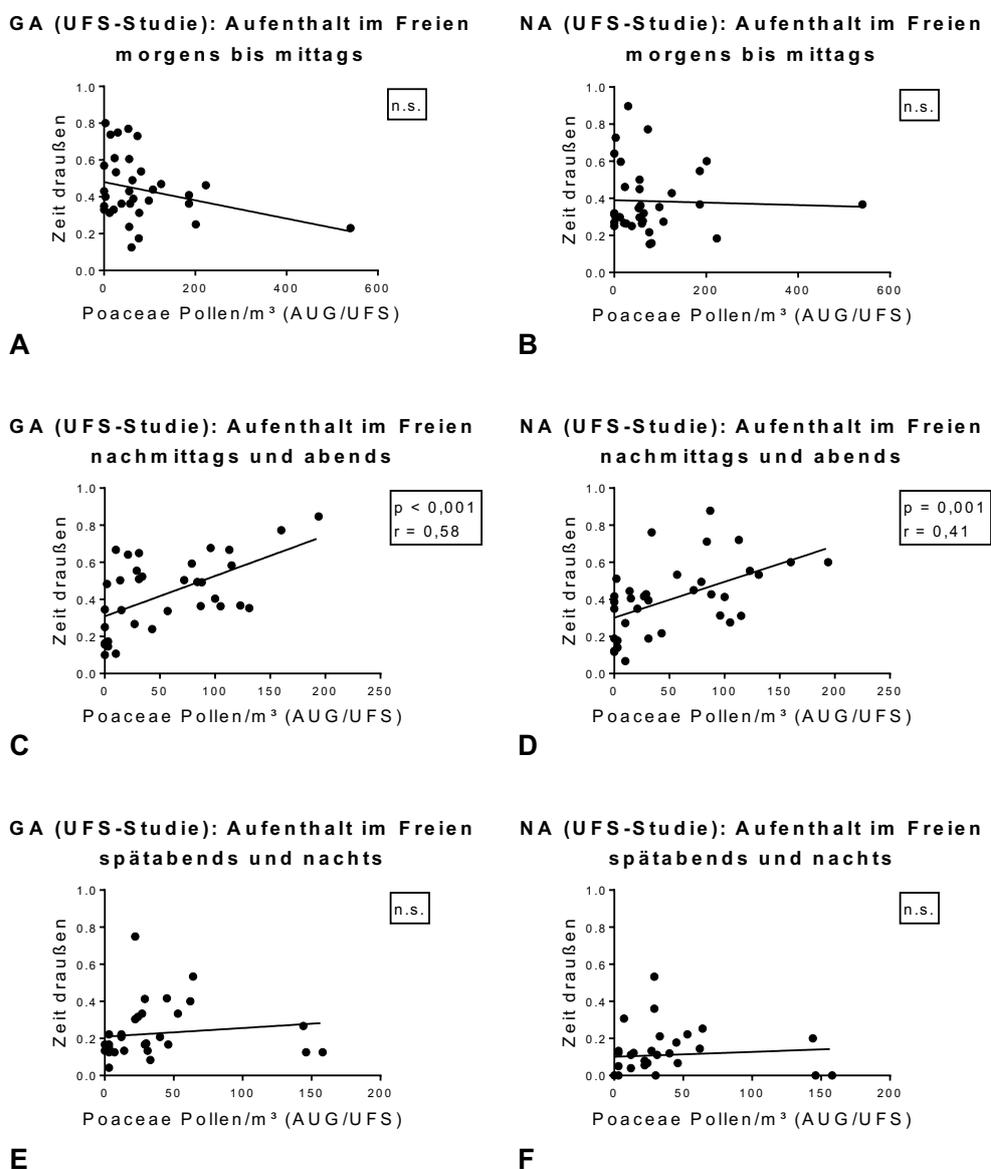


Abbildung 43: Regressionsanalyse der Zeit im Freien zu verschiedenen Tageszeiten mit tageszeitspezifischer Pollenkonzentration. Die Zeit draußen von „nachmittags und abends“ korreliert signifikant mit der Pollenkonzentration dieses Tagesabschnittes was für einen verstärkenden (kumulativer) Effekt zwischen den beiden Faktoren spricht. In den Intervallen „morgens bis mittags“, sowie „abends und nachts“ ist der Aufenthalt im Freien weitgehend unabhängig von der Pollenkonzentration.

Unter Berücksichtigung der UFS-Daten ergibt sich für den Aufenthalt in geschlossenen Räumen ein negativer Zusammenhang mit der Pollenkonzentration bei GA und NA (vgl. Abbildung 41C und D). Bei der Frage zum Aufenthalt in geschlossenen Räumen wurde zwischen dem Aufenthalt in der eigenen Wohnung („Zeit drinnen daheim“) und in geschlossenen Räumen außerhalb der eigenen Wohnung („Zeit drinnen auswärts“) differenziert. Bezüglich der Zeit in der eigenen Wohnung unterscheiden sich die Ergebnisse der Kontrollgruppe von den Ergebnissen der Allergiker. Die Regressionsgerade der „Zeit drinnen daheim“ hat bei NA eine positive (Abbildung 44B) und bei GA eine negative Steigung (Abbildung 44A). Entscheidend für das Gesamtergebnis bei NA ist die „Zeit drinnen auswärts“, für die ein hochsignifikanter negativer Zusammenhang mit der Pollenkonzentration nachgewiesen wurde

(Abbildung 44D). Für die Gruppe der GA ist die „Zeit drinnen daheim“ entscheidend für das Gesamtergebn, da der Zusammenhang zwischen Pollenflug und der „Zeit drinnen auswärts“ nicht signifikant ausfällt.

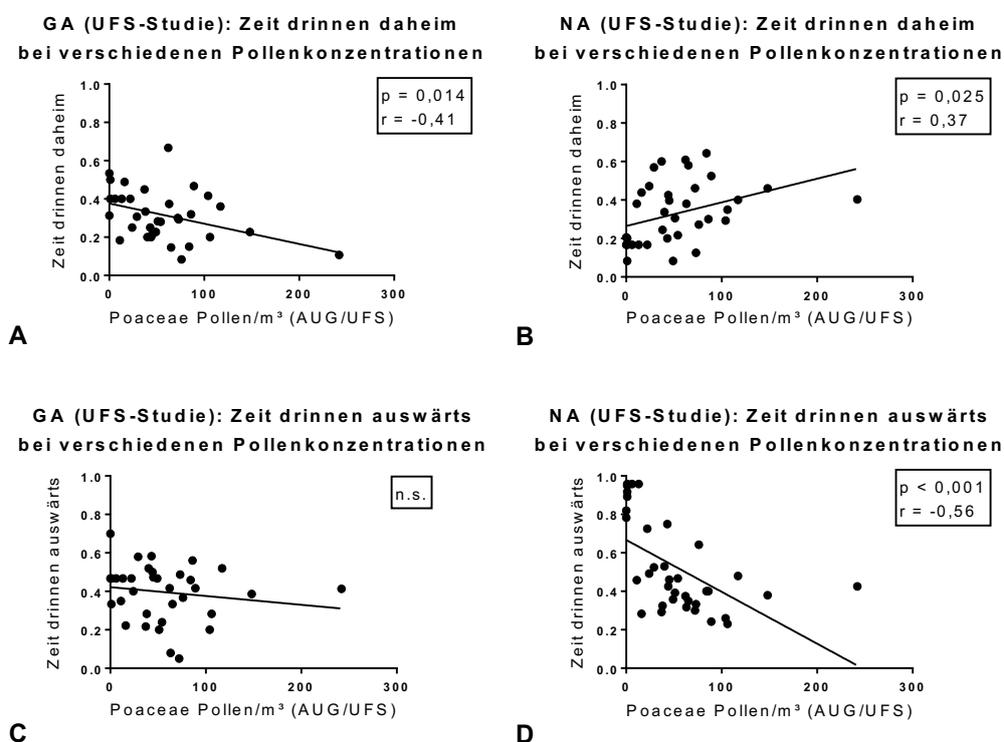


Abbildung 44: Zwischen der Zeit in geschlossenen Räumen daheim (in der eigenen Wohnung) und der Pollenkonzentration des Tages besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang, der bei GA der UFS-Studie negativ und bei NA positiv ausfällt. Die Zeit in geschlossenen Räumen auswärts (außerhalb der eigenen Wohnung) korreliert nur bei NA signifikant mit der Pollenkonzentration.

Außerdem wurde die sportliche Aktivität bei Allergikern und Nichtallergikern in der Pollensaison 2016 untersucht, mit der Frage nach einem Zusammenhang mit der Pollenkonzentration.

Die Regressionsanalysen ergeben einen signifikanten Zusammenhang zwischen Pollenkonzentration und sportlicher Aktivität im Zeitraum „nachmittags bis abends“ (Abbildung 45). Das Ergebnis ist bei GA und NA ähnlich, weshalb auf die Darstellung der NA verzichtet wird. In Tabelle 4 werden die Ergebnisse der Regressionsanalysen aufgelistet.

Tabelle 4: Die sportliche Aktivität draußen, steht im Zeitraum nachmittags / abends (14-22Uhr) in positivem Zusammenhang mit der täglichen Pollenkonzentration. Dies trifft sowohl für GA als auch für NA der UFS-Studie zu. Bei GA der Studie ergibt die sportliche Aktivität in geschlossenen Räumen (drinnen) im zweiten Tagesintervall (nachmittags / abends) sogar einen negativen Zusammenhang mit der Pollenkonzentration (vgl. Abbildung 45).

Pollenkonzentration vs. Sport	gesamt	morgens/ mittags	nachmittags/ abends	spätabends/ nachts
GA (UFS-Studie): Sport draußen	$p = 0,045$ $r = 0,34$	n.s.	$p = 0,004$ $r = 0,48$	n.s.
GA (UFS-Studie): Sport drinnen	n.s.	n.s.	$p = 0,029$ $r = -0,37$	n.s.
NA (UFS-Studie): Sport draußen	$p = 0,026$ $r = 0,14$	n.s.	$p = 0,001$ $r = 0,28$	n.s.
NA (UFS-Studie): Sport drinnen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

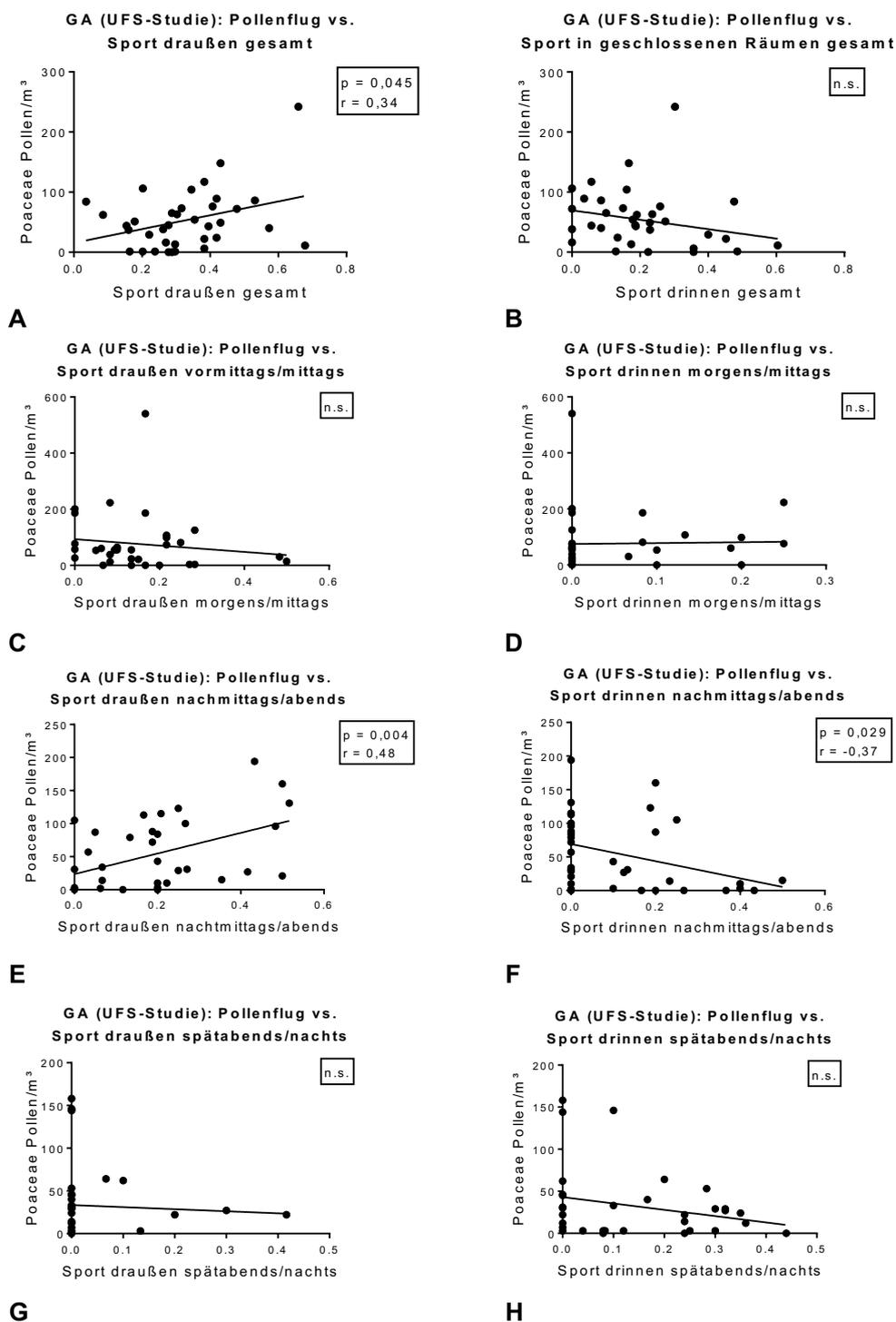


Abbildung 45: Die sportliche Aktivität im Freien (draußen) und in geschlossenen Räumen (drinnen) bei Gräserallergikern (GA) der UFS-Studie steht insbesondere im Zeitraum von nachmittags bis abends in Abhängigkeit mit der Pollenkonzentration. Damit einhergehend ist die Pollenexposition bei Sport im Freien erhöht und bei Sport in geschlossenen Räumen, durch die Allergenvermeidung, erniedrigt.

Eine vermehrte Pollenexposition zuhause gaben die Probanden nur in Einzelfällen an (39 Einträge, 12-mal „Ja“; 27-mal „Vielleicht“ und 23 Kommentare, von 4 GA und 5 NA). Fast alle Ja-Antworten wurden mit Kommentaren versehen. Am häufigsten wurde „Gartenarbeit“ und der Aufenthalt „im Garten“ als Grund für die erhöhte Pollenexposition zuhause angegeben. Als weitere Gründe wurden „Essen im Freien“, „Aufbau von Bierbänken etc.“, „Lagerfeuer“, „den Teich reinigen“, „Staub wischen“, „Fenster

putzen“, „Wäsche auf-/abhängen“, „Garage ausräumen“, „offene Fenster“, „Fahrradfahren“, „Pollenstaub im Haus“ und „Rauchen auf der Terrasse“ angegeben. Ein signifikanter Zusammenhang der Tätigkeit mit der Pollenkonzentration besteht ebenso wenig wie ein Unterschied zwischen GA und NA. Dennoch ist eine vermehrte Pollenexposition, durch den verstärkenden Effekt der angegebenen Tätigkeiten, im ersten 12-Tages-Intervall der UFS-Studie zu erwarten (Abbildung 46). Auch diese Informationen werden in die Summe der Exposition mit eingerechnet.

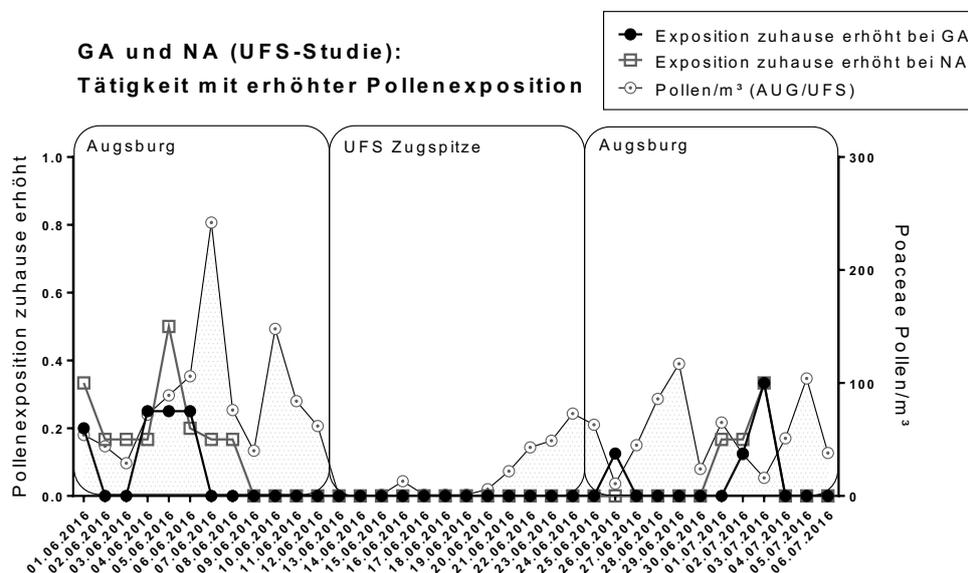


Abbildung 46: Tätigkeiten, die eine vermehrte Pollenexposition zuhause mit sich bringen, verstärken den Effekt der erhöhten Pollenkonzentration im ersten 12-Tages-Intervall der UFS-Studie. In der letzten 12-Tages-Periode werden solche Tätigkeiten vor allem an Tagen mit geringer Pollenkonzentration durchgeführt.

In Abbildung 47 wird der Schlaf bei geschlossenem Fenster im zeitlichen Verlauf mit der Pollenkonzentration dargestellt. GA der UFS-Studie schlafen seltener bei geschlossenem Fenster als NA. Lediglich in der ersten Woche des UFS-Aufenthalts lassen die Allergiker – bei annähernd pollenfreier Umgebung – die Fenster geschlossen, was am Ehesten mit der schlechten Witterung in der ersten UFS-Woche zu erklären ist.

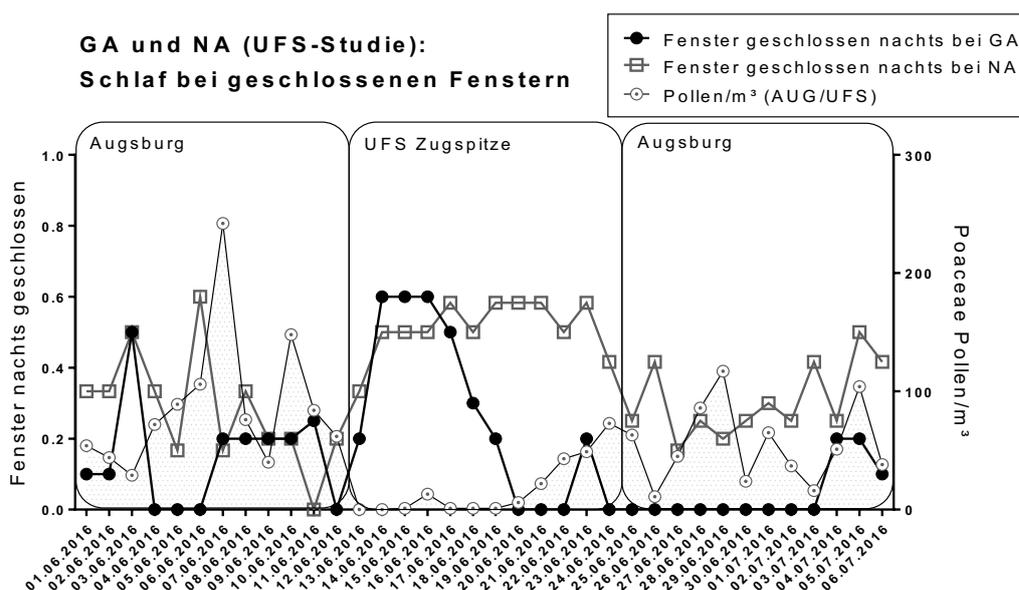


Abbildung 47: Schlaf bei geschlossenem Fenster im zeitlichen Verlauf mit der Pollenkonzentration. GA der UFS-Studie schlafen erkennbar seltener als NA bei geschlossenem Fenster.

Der Zusammenhang zwischen der Pollenkonzentration und dem Schlaf bei geschlossenem Fenster wird weiter mittels Regressionsanalyse untersucht. Dabei ergeben die Werte der NA einen signifikant negativen Zusammenhang und die Daten der GA eine abfallende Tendenz ohne Signifikanz. Beide Gruppen schlafen insbesondere dann mit geschlossenem Fenster, wenn die Pollenkonzentration niedrig ist. Das Ergebnis des gepaarten t-Tests macht deutlich, dass GA der UFS-Studie signifikant seltener bei geschlossenem Fenster schlafen als NA (Abbildung 47B). Die Gruppe der Allergiker schläft also signifikant häufiger bei geöffnetem Fenster und tut dies insbesondere bei hoher Pollenkonzentration. Die Probanden sind somit durch das offene Fenster auch nachts weiterhin den Pollen ausgesetzt und erhöhen damit ihre Pollenexposition.

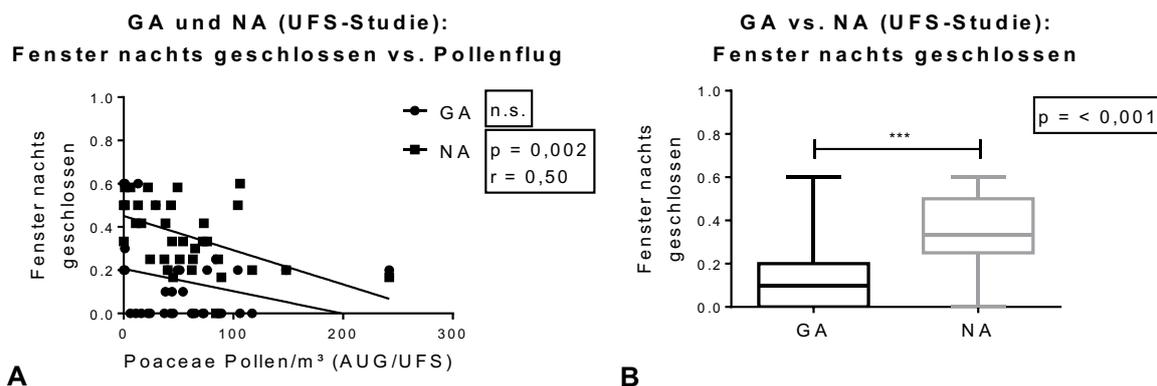


Abbildung 48: Die Regressionsanalyse mit der Pollenkonzentration und dem allergenvermeidenden Faktor „Fenster nachts geschlossen“ (A) ergibt, dass die Probanden am häufigsten bei niedriger Pollenkonzentration mit geschlossenen Fenstern schlafen, wobei der Zusammenhang bei NA signifikant und bei GA nicht signifikant ausfällt. Im gepaarten t-Test (B) wird ein Unterschied zwischen GA und NA deutlich. NA schlafen im Studienzeitraum signifikant häufiger bei geschlossenen Fenstern als GA.

Zwei weitere Fragen zur Allergenvermeidung geben Informationen zur Häufigkeit des Bettwäschewechsels und des Haarewaschens morgens und abends. Abbildung 49 und Abbildung 50 zeigen die Regressionsanalysen und gepaarten t-Tests, die den Zusammenhang dieser Faktoren mit dem Pollenflug und den Unterschied zwischen GA und NA berechnen. Der Faktor „Bettwäsche gewechselt“ zeigt keinen Zusammenhang mit der Pollenkonzentration und es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen GA und NA.

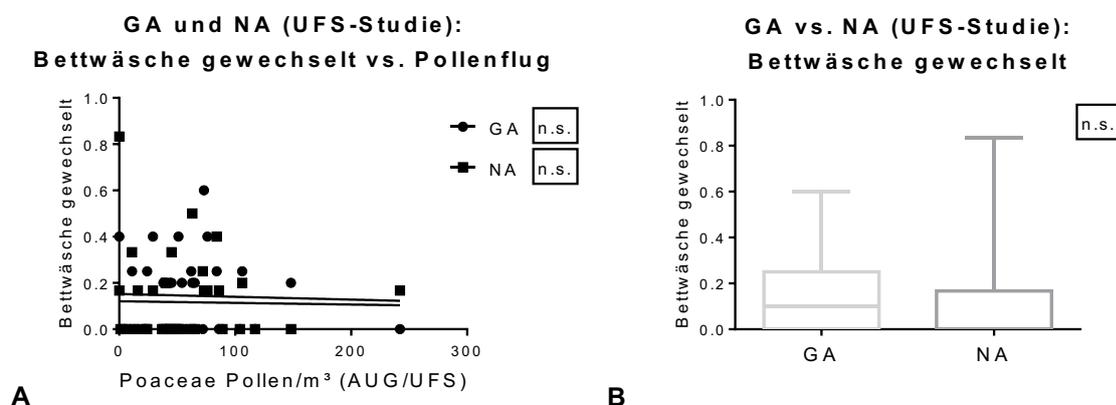


Abbildung 49: Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Wechseln der Bettwäsche und dem Pollenflug und kein signifikanter Unterschied zwischen GA und NA bezüglich dieses Faktors.

Der Faktor „Haare gewaschen“ wurde für „morgens“ und „abends“ erfasst. Die Auswertung ergibt nur für die Gruppe der Allergiker einen signifikanten Zusammenhang mit der Pollenkonzentration (Abbildung 50A, C, E). Insgesamt waschen sich Nichtallergiker etwas häufiger die Haare.

Die Einzelbetrachtung ergibt, dass sich NA häufiger morgens die Haare waschen und GA häufiger abends (Abbildung 50B, D, F).

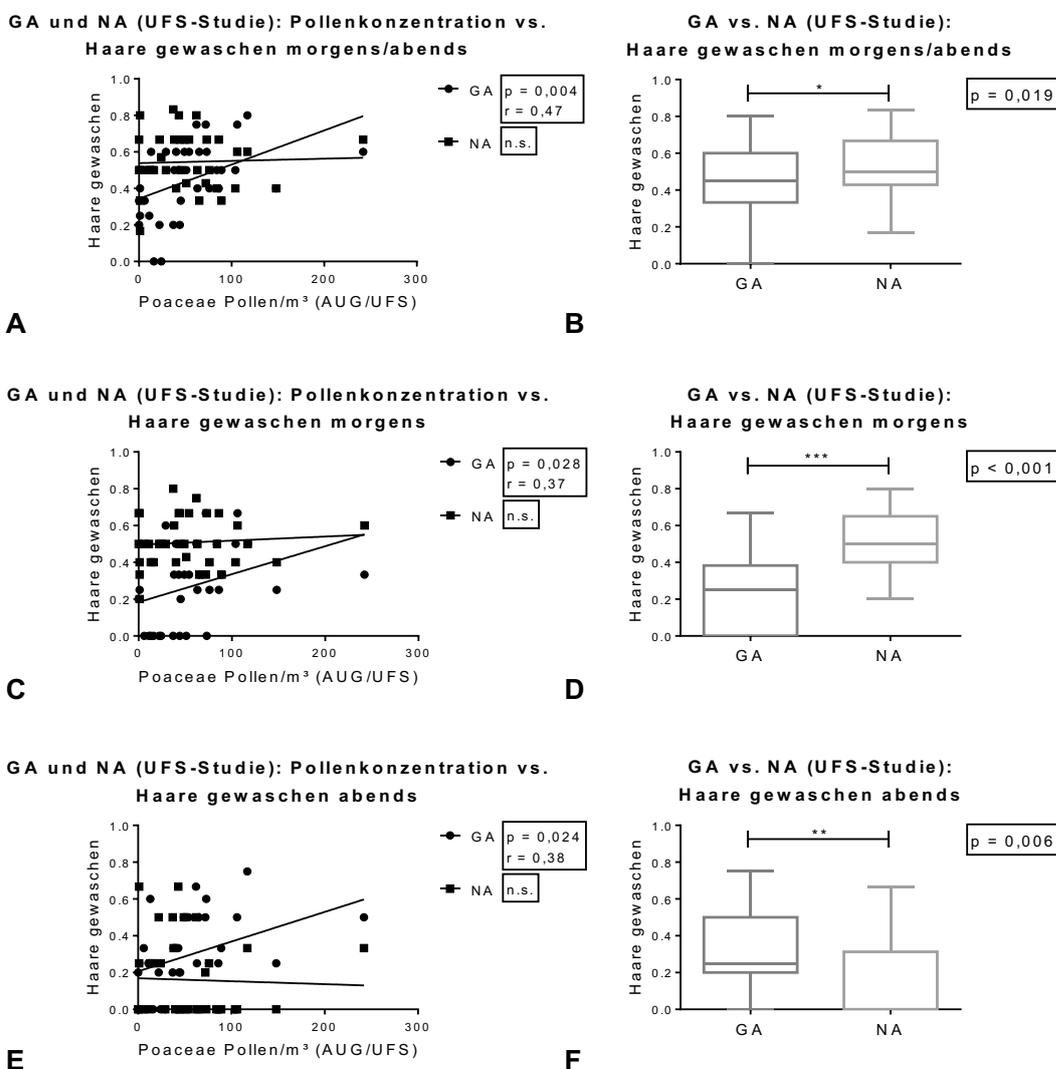


Abbildung 50: Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem allergenvermeidenden Faktor „Haare gewaschen“ und der Pollenkonzentration bei GA. Allergiker waschen sich insgesamt seltener die Haare (B) aber dafür häufiger abends (F) und NA häufiger morgens (D).

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird untersucht, ob präventive Maßnahmen auch wirklich zu einer Symptombesserung führen und ob eine vermehrte Exposition eine Verstärkung der Symptome bewirkt.

### 4.3 Symptomatische Reaktion

Zur Darstellung der Symptomantwort in Abhängigkeit von der Pollenexposition wird der Zusammenhang zwischen Pollenkonzentration, Probandenverhalten und Symptomatik mittels Regressionsanalysen ermittelt. Nach einer detaillierten Darstellung der Symptomatik – einschließlich des Gesamtbefindens – der organspezifischen Symptomatik und der Summe der angegebenen Beschwerden (Symptomscore), erfolgen Regressionsanalysen mit den Symptomwerten und der Pollenkonzentration. Im Anschluss wird der Einfluss von Pollenspitzenwerten auf die allergische Symptomatik überprüft und die Symptomatik an Tagen mit höchster Pollenkonzentration (High-Season)

mit der Symptomatik an Tagen mit niedriger Pollenkonzentration (Low-Season) verglichen. Bei der Analyse des Expositionsverhaltens wird insbesondere der Aufenthalt im Freien und die sportliche Aktivität im Freien sowie der Aufenthalt und die sportliche Aktivität in geschlossenen Räumen analysiert, und ein Zusammenhang mit der Symptomatik überprüft. Die Abhängigkeit der Pollenkonzentration von dem Aufenthaltsort wurde bereits beschrieben (Damialis et al. 2019b). Ziel ist es die expositionsabhängige allergische Reaktion anhand des Einflusses von exponierenden und allergenvermeidenden Verhaltensweisen zu überprüfen.

#### 4.3.1 Lokalisation der allergischen Symptomatik

Abbildung 51 stellt für Allergiker der Panelstudie den prozentualen Anteil an Tagen, an denen organspezifische Symptome für Auge, Nase und Lunge angegeben wurden, in einem Kreisdiagramm dar. Am häufigsten wurden nasale Symptome angegeben (53,68%), seltener okulare Symptome (41,63%) und nur vereinzelt pulmonale Symptome (4,69%). Damit prägen vor allem nasale und okulare Symptome die Symptomatik der untersuchten Gräserallergiker (GA). Nasaler Juckreiz, nasale Obstruktion und Niesreiz treten etwa gleichhäufig auf. Rhinorrhoe wird etwas seltener angegeben. Okulare Symptome manifestieren sich zu 54,71% als Juckreiz, während andere okulare Symptome seltener vorkommen. Pulmonale Symptome treten bei den Probanden der Panelstudie als Pfeifen, Kurzatmigkeit oder Husten auf, wobei alle drei Manifestationen einen ähnlich geringen Stellenwert einnehmen. Asthma wurden von keinem Studienteilnehmer der Panelstudie angegeben.

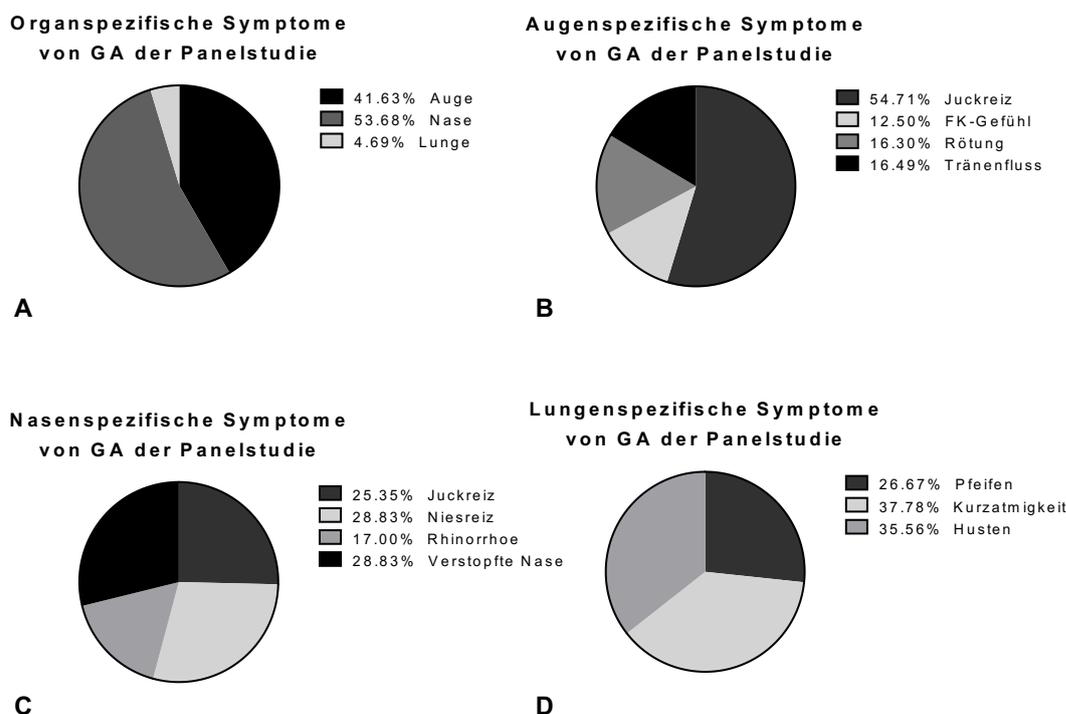


Abbildung 51: Häufigkeit von organspezifischer Symptomatik bei Gräserallergikern (GA) der Panelstudie.

Die Einzelbetrachtung der organspezifischen Symptomatik von allergischen Probanden der Panelstudie macht die individuellen Unterschiede der Symptomausprägung deutlich. Drei GA hatten überwiegend nasale Beschwerden und einen geringeren Anteil an okularen Symptomen in der Pollensaison (GA3, GA5 und GA10). Drei GA gaben zusätzlich pulmonale Symptome an, wobei die Symptome in Nase und Auge deutlich überwogen (GA2, GA8 und GA9). Ein Proband hatte in der Anfangsanamnese asthmatische Beschwerden in der Pollensaison angegeben, gab jedoch keine pulmonalen, sondern ausschließlich nasale und okulare Symptome an (GA4).

Die Häufigkeiten der organspezifischen Symptome fielen bei Gräserallergikern der UFS-Studie ähnlich aus, wie in der Panelstudie. Nasale Symptome traten am häufigsten auf und pulmonale Symptome spielten eine untergeordnete Rolle, wobei anders als in der Panelstudie, Husten mit Abstand den größten

Anteil der pulmonalen Symptomatik ausmachte. Nasaler Juckreiz und Niesreiz gehörten erneut zu den häufigsten nasalen Beschwerden von Allergikern, wobei die nasale Obstruktion im Fragebogen 2016 nicht erfasst wurde und demnach nicht überprüft werden kann. Entsprechend den Ergebnissen der Panelstudie machten okuläre Symptome 40% der Symptomantwort aus und okulärer Juckreiz wurde am häufigsten angegeben (57,26%).

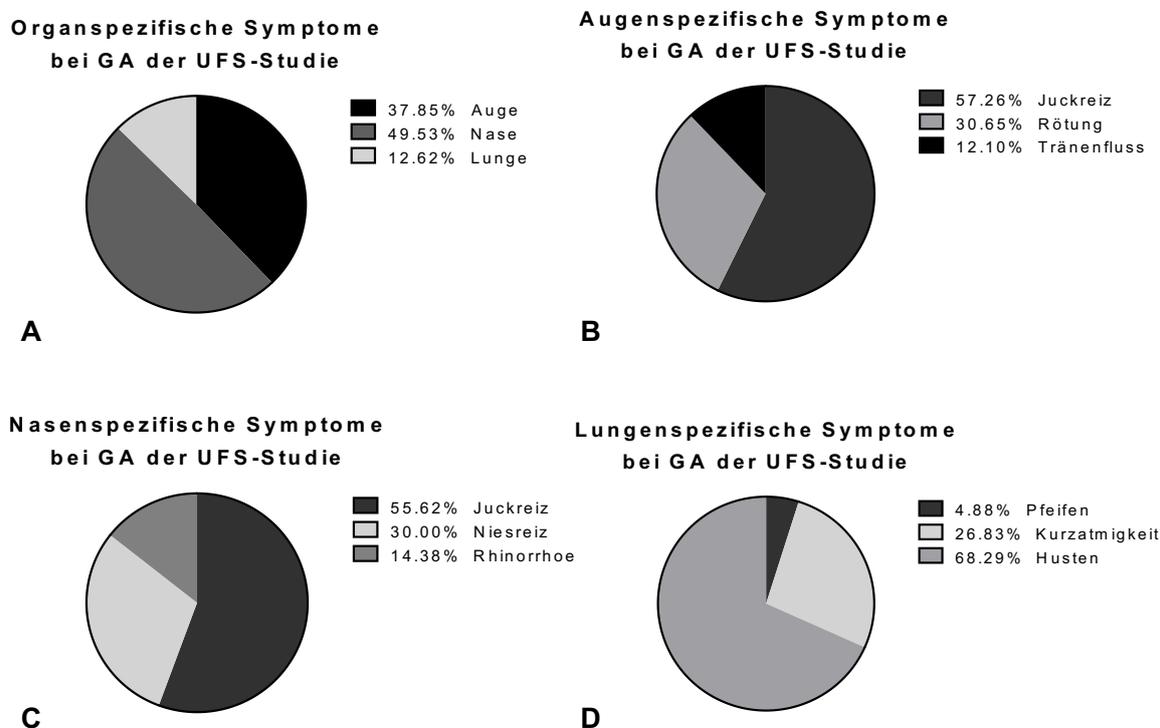


Abbildung 52: Differenzierung der organspezifischen Symptomatik bei GA der UFS-Studie.

Die Ergebnisse sind grundsätzlich vergleichbar mit einer vorherigen Publikation von PHD-Daten. Dabei machten nasale Beschwerden (52,9%) den größten Anteil der allergischen Symptomatik aus und pulmonale Symptome (16,0%) waren seltener als okuläre Symptome (31,0%) (Karatzas et al. 2014).

Auch die Kontrollgruppe der NA machte Angaben zur Symptomatik. In beiden Studien waren das überwiegend nasale Symptome, die zum Teil von den Probanden selber – unter Angabe einer Bemerkung – mit viralen Infekten oder mit höhebedingten Beschwerden in alpiner Hochlage (UFS-Studie) erklärt wurden. Auf eine weitere Ausführung der nichtallergischen Symptomatik wird hier verzichtet.

#### 4.3.2 Korrelation von allergischen Beschwerden mit dem Pollenflug

Bevor die Analyse der allergischen Symptomatik erfolgt, wird die Frage nach dem Gesamtbefinden der Studienteilnehmer untersucht. Der Wert fließt zusammen mit der Symptomatik und der Medikation in die Berechnung des Symptomscores (Summe der Beschwerden) mit ein. Für die Analyse wurden die Antworten auf die Frage „wie geht es ihnen heute?“ ausgewertet. Das durchschnittliche Gesamtbefinden kann am ehesten als Ausdruck des empfundenen Unwohlseins interpretiert werden, da erhöhte Werte Ausdruck einer schlechten Befindlichkeit sind. Das Gesamtbefinden von GA korreliert mit der Pollenkonzentration, was sowohl aus den Daten der Panelstudie (Abbildung 53A:  $p < 0,001$ ,  $r = 0,44$ ) als auch aus den Daten der UFS-Studie hervorgeht (Abbildung 53B:  $p < 0,001$ ,  $r = 0,63$ ).

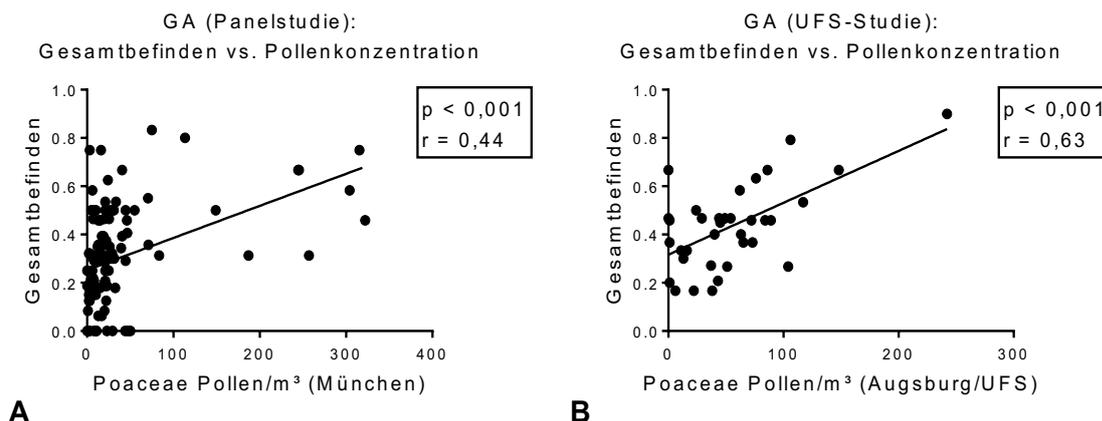


Abbildung 53: A: Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gesamtbefinden von Gräserpollenallergikern (GA) und der Gräserpollenkonzentration in der Pollensaison 2015 ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,44$ ). B: Noch deutlicher zeigt sich der Zusammenhang bei Allergikern der UFS-Studie ( $p < 0,001$ ,  $r = 0,63$ ). Das Gesamtbefinden ist normalisiert dargestellt.

Der zeitliche Verlauf des Symptomscores, im Vergleich mit dem zeitlichen Verlauf der Pollenkonzentration in Abbildung 54, gibt erste Hinweise bezüglich der Abhängigkeit der symptomatischen Reaktion von der Stärke der Pollen-Exposition.

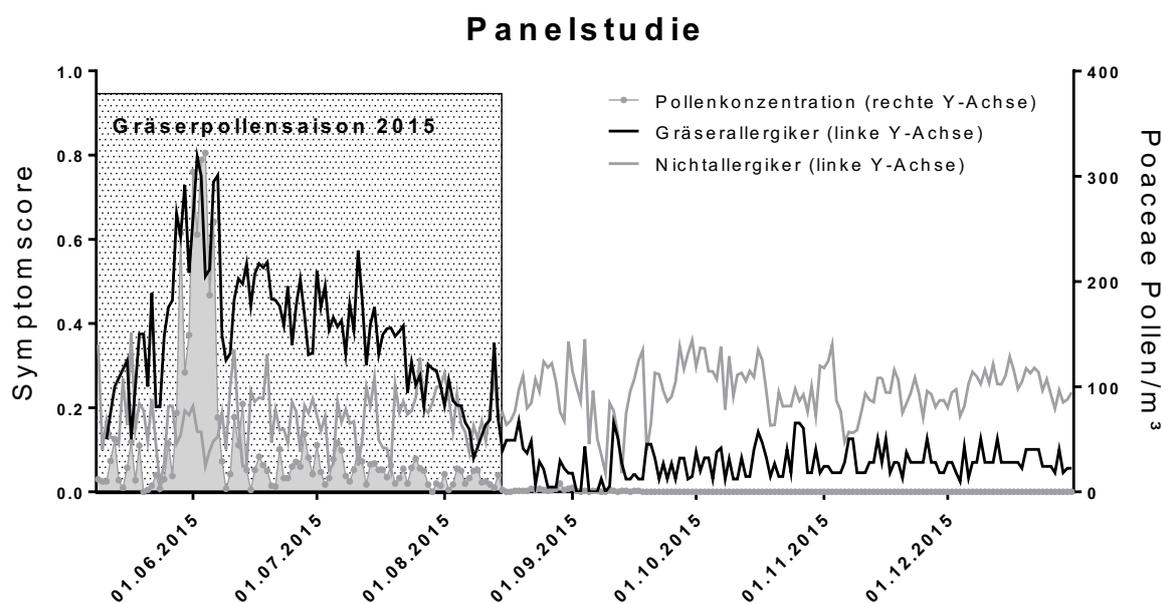


Abbildung 54: Zeitlicher Verlauf der Symptomstärke und der Pollenkonzentration bei GA und NA der Panelstudie in München.

Für die Allergiker der Panelstudie ergibt sich eine deutliche Abgrenzung der Pollensaison von dem Rest des Jahres, wobei im letzten Viertel der Gräserpollensaison die Symptomatik bereits zurückgeht. Zu Beginn der Saison steigt der Symptomscore mit gleichzeitigem Anstieg der Pollenwerte an, bildet ein Maximum zum Zeitpunkt der ersten Peak-Pollen-Periode ( $\geq 50$  Pollen/m<sup>3</sup> für mehr als 3 Tage) und fällt danach wieder ab. Der nachfolgende Zeitraum der Pollensaison charakterisiert sich durch wenige High-Pollen-Days ( $\geq 50$  Pollen/m<sup>3</sup>) und einer periodisch ansteigenden und fallenden Pollenkonzentration. Ebenso stellt sich die Symptomatik der Gräserallergiker in diesem Zeitraum dar. Die allergische Symptomatik ist mit dem Ende der Saison noch nicht vollständig zurückgegangen, fällt aber bereits zum Ende der Pollensaison allmählich auf ein sehr niedriges Niveau ab.

Eine Verlaufsbeobachtung der organspezifischen Beschwerden im Verlauf der Pollensaison 2015 ergibt unterschiedlich ausgeprägte Belastungskurven für jedes Organ (Abbildung 55).

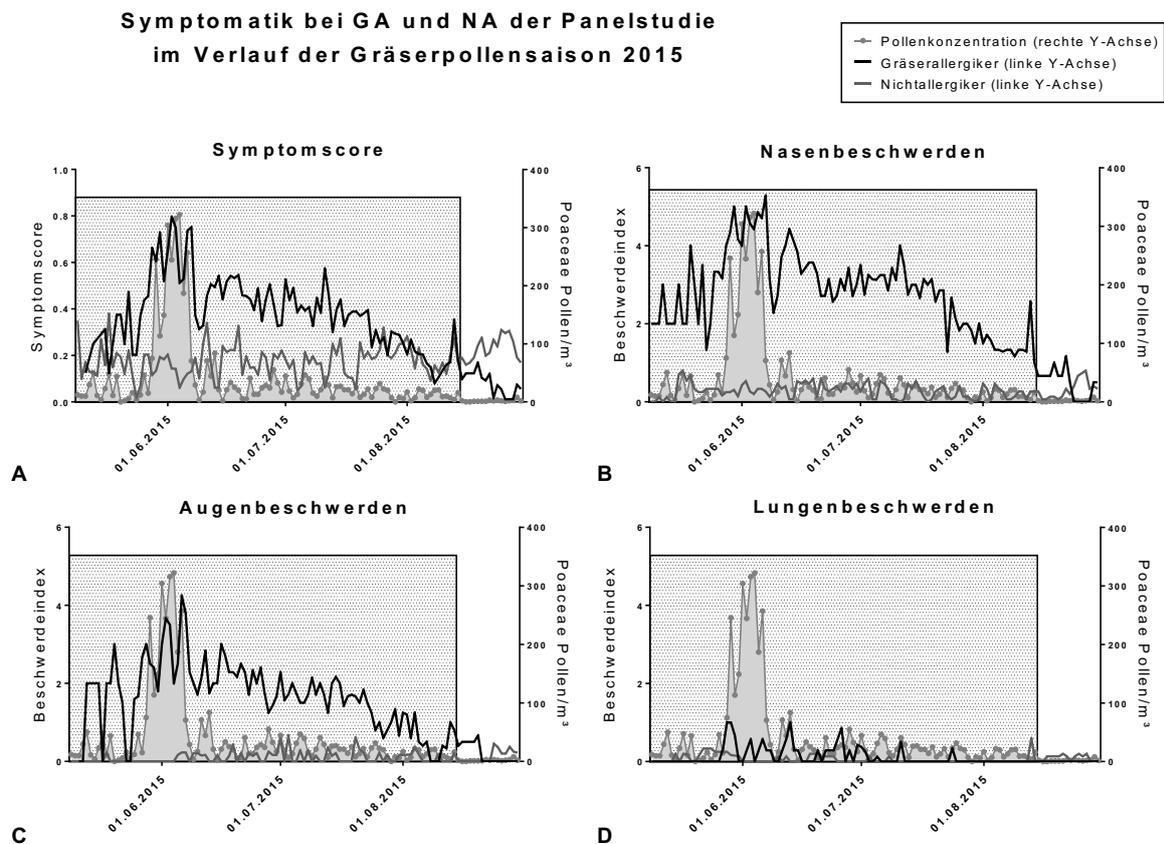


Abbildung 55: Verlauf der Symptomatik (A: Symptomscore, B: Nasenbeschwerden, C: Augenbeschwerden und D: Lungenbeschwerden) in der Pollensaison 2015 (grau hinterlegt) bei Gräserallergikern (GA) und Nichtallergikern (NA), zusammen mit der Pollenkonzentration im zeitlichen Verlauf. Der organspezifische Beschwerdeindex berechnet sich aus der Summe der organspezifischen Belastung und den organspezifischen Symptomen.

Nasale Beschwerden belasten die Allergiker im Durchschnitt am meisten und haben bereits zu Beginn der Pollensaison ein hohes Niveau erreicht. Die augenspezifische Belastung ist zu Beginn der Pollensaison noch auf einem niedrigen Niveau und wird von den meisten Allergikern erst an Tagen mit erhöhter Pollenkonzentration angegeben. Lungenspezifische Symptome erreichen erst bei maximaler Pollenkonzentration in der Luft ein relevantes Niveau.

Abbildung 56 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der Summe der Beschwerden (Symptomscore) und den organspezifischen Beschwerden mit der Pollenkonzentration (A). Zum Vergleich sind die Daten der Nichtallergiker aufgeführt. Bei Gräserpollenallergikern bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen dem der Pollenkonzentration und dem Symptomscore ( $r = 0,60$ ), sowie spezifisch nasalen ( $r = 0,59$ ), okularen ( $r = 0,60$ ) und pulmonalen Symptomen ( $r = 0,52$ ). Bei Nichtallergikern wurde kein Zusammenhang der Beschwerden mit dem Pollenflug gefunden.

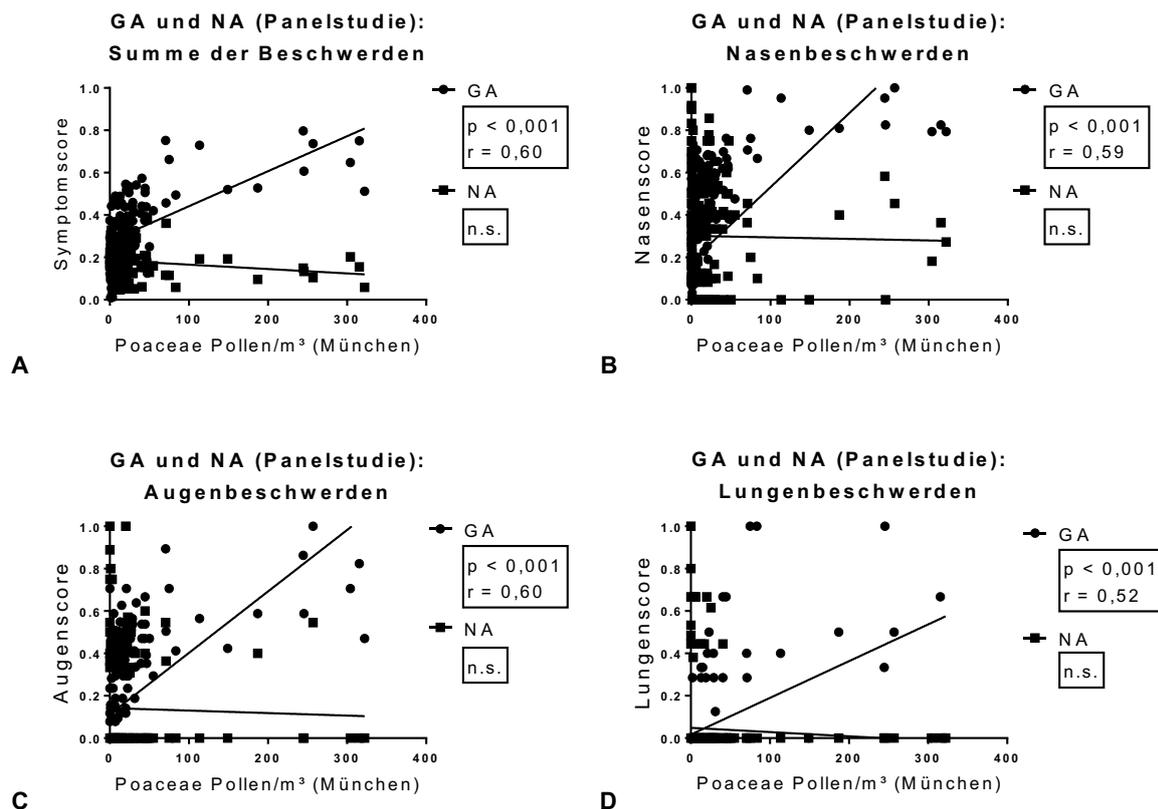


Abbildung 56: Die Linearen Regressionsanalysen von Pollenkonzentration und der Summe der allergischen Beschwerden (Symptomscore) sowie den organspezifischen Beschwerden (Nasen-, Augen- und Lungenscore), ergeben bei Allergikern, während der Gräserpollensaison 2015, durchweg signifikante Zusammenhänge. Die Beschwerden von Nichtallergikern sind unabhängig von der Pollenkonzentration. Die organspezifischen Scores setzen sich aus dem organspezifischen Beschwerdegrad und den organspezifischen Symptomen zusammen und wurden normalisiert dargestellt.

Weiterführend wurde bei GA und NA der Panelstudie mit linearen Regressionsanalysen der Zusammenhang zwischen den vier abgefragten nasalen Symptomen und der Pollenkonzentration untersucht. Dazu gehören die subjektiv empfundene nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, nasaler Juckreiz und Niesreiz. Die einzelnen nasenspezifischen Symptome korrelieren jeweils signifikant mit der Pollenkonzentration des Tages (Abbildung 57). Als Besonderheit der nasalen Symptomatik ist hervorzuheben, dass schon niedrige Pollenwerte (<50 Pollen/m<sup>3</sup>) zu höchsten Symptomwerten führen. Es stellt sich die Frage, welche Einflussfaktoren neben der Pollenkonzentration als Ursache für diese hohen Symptomwerte angeführt werden können. Eine besonders starke Exposition gegenüber Gräserpollen kommt als mögliche Ursache in Frage. In Kapitel 4.3.5 werden Expositions-faktoren und deren Zusammenhang mit der Symptomatik analysiert. Unter anderem werden dort die Aufenthaltsdauer und die sportliche Aktivität im Freien in Verbindung mit der allergischen Symptomatik gebracht.

Auch die vier okularen (Abbildung 57) und pulmonalen (Abbildung 58) Einzelsymptome wurden mit der Pollenkonzentration korreliert. Dabei ergeben sich durchgehend signifikante Zusammenhänge mit der Pollenkonzentration – außer bei Asthma, weil keine Angaben dazu gemacht wurden (Abbildung 59). Bei NA ergibt sich kein Zusammenhang der Symptomatik mit der Pollenkonzentration.

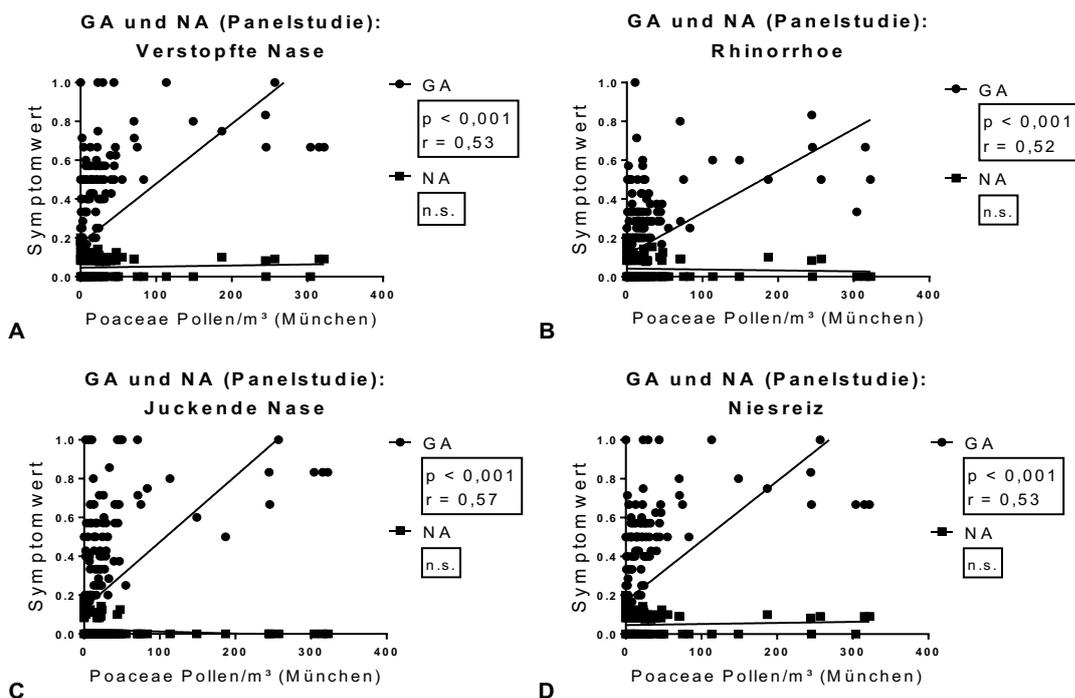


Abbildung 57: Die nasale Symptomantwort auf unterschiedliche Pollenkonzentrationen wird anhand von vier allergietypischen nasalen Symptomen mittels Regressionsanalyse untersucht. Die subjektiv empfundene nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, Juckreiz und Niesreiz korrelieren bei Gräserallergikern (GA) signifikant mit der Pollenkonzentration des Tages, aber nicht bei Nichtallergikern (NA). Auffällig ist, dass bereits niedrige Pollenwerte zum Erreichen von höchsten nasalen Symptomwerten führen können.

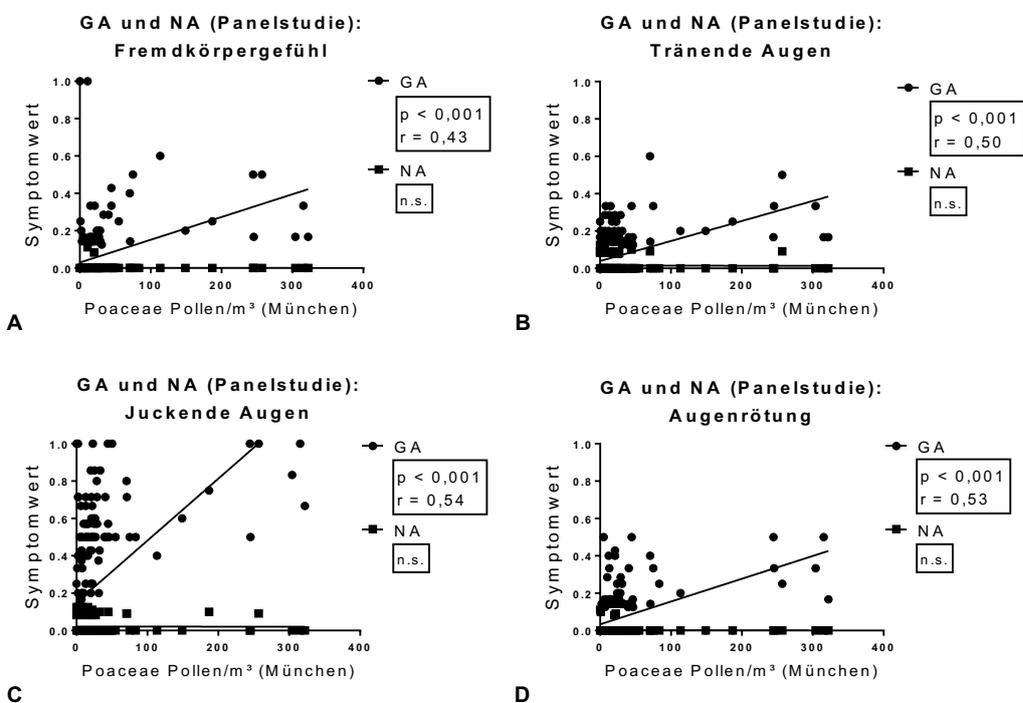


Abbildung 58: Die okuläre Symptomantwort auf unterschiedliche Pollenkonzentrationen wird anhand von vier allergietypischen okulären Symptomen mittels Regressionsanalyse untersucht. Fremdkörpergefühl, tränende Augen, juckende Augen und Augenrötung von GA korrelieren signifikant mit der Pollenkonzentration des Tages. Juckreiz ist mit Abstand das häufigste allergische Symptom der Augen. Auch bei okulären Symptomen fällt auf, dass die Symptomatik bereits bei Pollenkonzentrationen unter 100  $\text{Pollen}/\text{m}^3$  auf ein Maximum ansteigt.

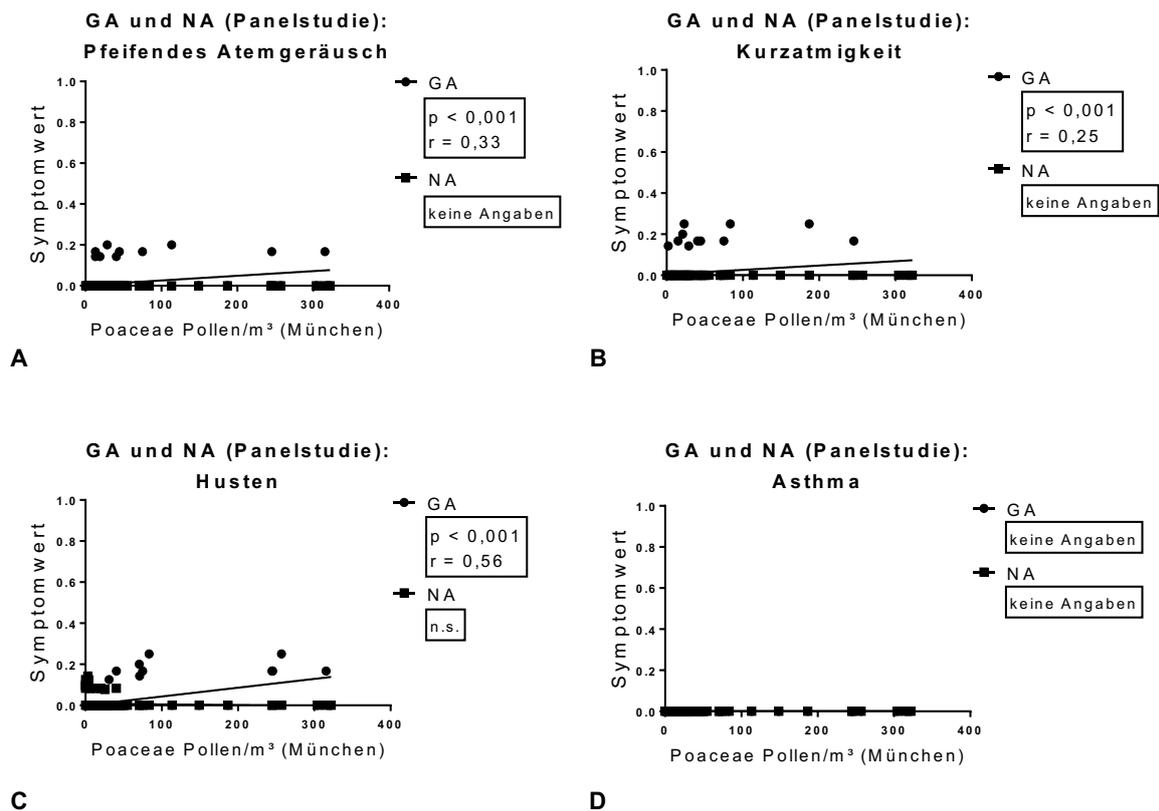


Abbildung 59: Die Regressionsanalyse mit vier allergietypischen pulmonalen Symptomen und der Pollenkonzentration ergibt signifikante Zusammenhänge. Pfeifendes Atemgeräusch, Kurzatmigkeit und Husten korrelieren bei Allergikern signifikant mit der Pollenkonzentration des Tages. Asthma wurde von keinem Allergiker oder Nichtallergiker angegeben.

Analysen mit Symptomdaten von Gräserallergikern der UFS-Studie bestätigen die Abhängigkeit des Symptomscores von der Pollenkonzentration. In Abbildung 60 wird der zeitliche Verlauf der Symptomatik bei GA und NA in Zusammenhang mit der täglichen Pollenkonzentration ersichtlich.

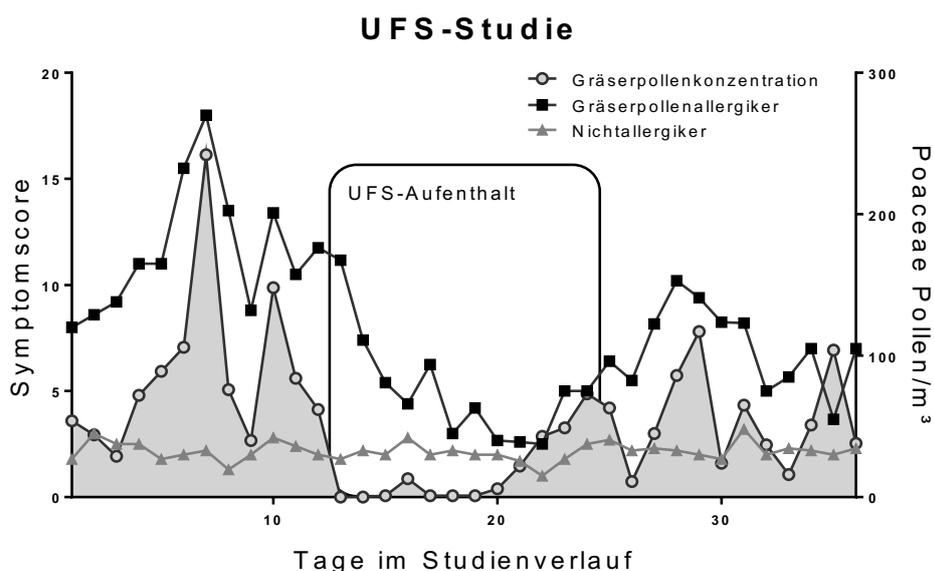


Abbildung 60: Der zeitliche Verlauf der Symptomstärke von GA und NA der UFS-Studie hat augenscheinlich einen direkten Zusammenhang mit der Pollenkonzentration. Die plötzlich aussetzende Pollenexposition auf der UFS hat

nämlich einen langsam aber stetigen Rückgang der Symptomatik zur Folge, bis die Pollenkonzentration am vierten Tag der UFS-Aufenthalts geringfügig ansteigt.

Anzumerken ist, dass die Symptomantwort in den ersten Tagen des UFS-Aufenthalts, in pollenfreier Umgebung, erst allmählich zurückgeht und nicht abrupt abbricht. Ähnlich wie am Ende der Pollensaison 2015, ist ein verzögerter Effekt der Pollenexposition auf die Symptomatik messbar. Zeitreihenanalysen ergaben einen verzögerten Effekt auf nasale und okulare Symptome, um bis zu 16 Stunden (Damialis et al. 2019b).

Der Wiederanstieg des Symptomscores zeigt Parallelen mit dem Anstieg der Pollenkonzentration während des UFS-Aufenthalts. Bereits der geringfügige Anstieg der Pollenkonzentration am vierten Tag des UFS-Aufenthalts hat einen Symptomanstieg zur Folge, der jedoch nur passager messbar ist. Die Symptomatik bleibt auf einem sehr niedrigen Level, bis eine stetige Pollenzunahme auf der UFS schließlich zum Wiederanstieg des Symptomscores bei GA führt. Nach der Rückkehr in die urbane Umgebung von Augsburg an Tag 25 hält diese Symptomzunahme weiter an.

Die organspezifische Symptomatik ergibt unterschiedliche Verlaufskurven. Nasale Beschwerden beispielsweise gehen während des UFS-Aufenthalts langsamer zurück als okulare und pulmonale Beschwerden. Nasale Symptome wiederum steigen bei einem Anstieg der Pollenkonzentration am schnellsten an. Die nasale allergische Reaktion scheint demnach am schnellsten auf kurzfristige Änderungen der Pollenkonzentration zu reagieren.

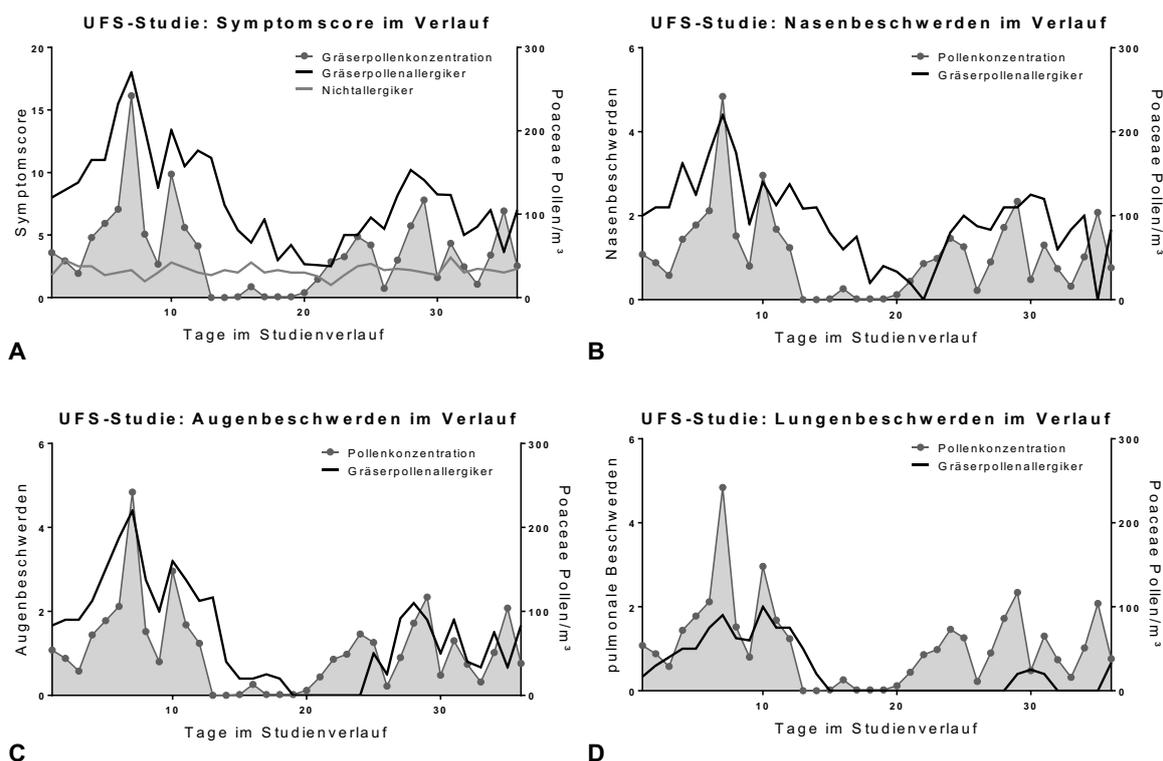


Abbildung 61: Verlaufscurven der allergischen Symptomatik nach typischen Lokalisationen (Symptomscore, nasale, okulare und pulmonale Beschwerden) in der Pollensaison 2016 bei GA und NA der UFS-Studie. Nasale Symptome reagieren am schnellsten auf kurzfristige Änderungen der Pollenkonzentration.

Die Korrelation des Symptomscores mit der Pollenkonzentration bei GA der UFS-Studie ergibt wie bei der Panelstudie einen hoch signifikanten Zusammenhang ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ). Auch die Regressionsanalysen zwischen organotypischen Symptomwerten (Augenscore, Nasenscore, Lungenscore) und der Pollenkonzentration bestätigen die Signifikanz dieses Zusammenhangs (Abbildung 62).

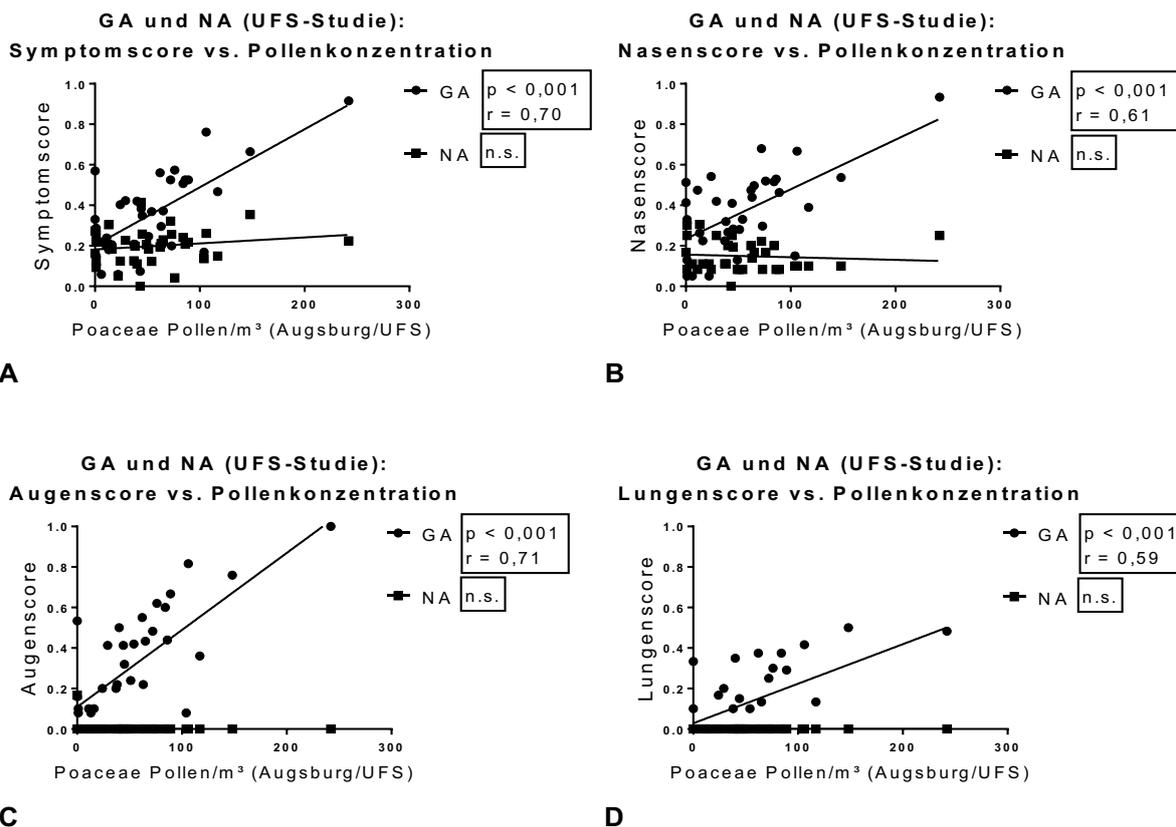


Abbildung 62: Die Regressionsanalysen mit der Summe der Beschwerden sowie den organspezifischen Nasen-, Augen- und Lungenscore, ergeben signifikante Korrelationen mit der Pollenkonzentration, bei Gräserallergikern (GA) der UFS-Studie.

Die Auswertung von okularen, nasalen und pulmonalen Einzelsymptomen, die in Summe die Symptom scores ergeben, erfolgte ebenfalls mittels Regressionsanalysen und ergibt für fast alle Symptome signifikante Zusammenhänge mit der Pollenkonzentration.

Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 5 zusammengefasst und sprechen für einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Pollenkonzentration und der organspezifischen allergischen Symptomatik. Dies gilt auch für die Symptome, die spezifisch für die drei 8-Stunden-Tagesintervalle erfasst wurden. Die Korrelation zwischen tagesintervallspezifischer Pollenkonzentration und tagesintervallspezifischer Symptomatik ergibt durchgehend signifikante Ergebnisse. Bei dem Symptom „juckende Augen“ fällt im Intervall „spätabends / nachts“ ein relativ niedriger statistischer Effekt auf ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,035$ ). Ebenso ist der statistische Effekt bei „Rhinorrhoe“ und „Niesreiz“ im Zeitraum von morgens bis mittags (6-14 Uhr) im Vergleich zu den anderen Tagesintervallen gering (Rhinorrhoe:  $r = 0,40$ ;  $p = 0,016$ ; Niesreiz:  $r = 0,41$ ;  $p = 0,012$ ). Im nachfolgenden Kapitel werden die symptomatischen Unterschiede erläutert, die in den verschiedenen Tagesintervallen auftreten.

Auffällig ist noch die fehlende Abhängigkeit der Schlafqualität von der Pollenkonzentration. Der Schlaf wird von zahlreichen Kofaktoren beeinflusst und wird deshalb nicht nur von der Pollenkonzentration geprägt. Andere Einflussfaktoren scheinen die Schlafqualität stärker zu beeinflussen, sodass kein signifikanter Zusammenhang mit der Pollenkonzentration entsteht. Das Symptom „Pfeifen“ wurde nämlich im Studienzeitraum von nur einem Probanden, an nur zwei Tagen angegeben und ergibt deshalb keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Pollenkonzentration.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Regressionsanalysen zwischen den Symptomwerten und der täglichen Pollenkonzentration bei GA der UFS-Studie. Einige Symptomdaten wurden spezifisch für die 8-Stundenintervalle „morgens / mittags“ (6-14 Uhr), „nachmittags / abends“ (14-22 Uhr) und „spätabends / nachts“ (22-6 Uhr) erhoben und hier mit der täglichen Pollenkonzentration korreliert.

<b>Symptome vs. Pollenkonzentration (GA der UFS-Studie)</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Symptomscore</b>	0,70	< 0,001
<b>Augenscore</b>	0,71	< 0,001
<b>Nasenscore</b>	0,60	< 0,001
<b>Lungenscore</b>	0,59	< 0,001
<b>Nasenscore 6-14 Uhr</b>	0,55	< 0,001
<b>Nasenscore 14-22 Uhr</b>	0,66	< 0,001
<b>Nasenscore 22-6 Uhr</b>	0,65	< 0,001
<b>juckende Augen 6-14 Uhr</b>	0,57	0,001
<b>juckende Augen 14-22 Uhr</b>	0,62	< 0,001
<b>juckende Augen 22-6 Uhr</b>	0,35	0,035
<b>schlechter Schlaf</b>		n.s.
<b>nasale Obstruktion 6-14 Uhr</b>	0,51	0,001
<b>nasale Obstruktion 14-22 Uhr</b>	0,47	0,004
<b>nasale Obstruktion 22-6 Uhr</b>	0,48	0,003
<b>Rhinorrhoe 6-14 Uhr</b>	0,40	0,016
<b>Rhinorrhoe 14-22 Uhr</b>	0,66	< 0,001
<b>Rhinorrhoe 22-6 Uhr</b>	0,60	< 0,001
<b>nasaler Juckreiz 6-14 Uhr</b>	0,56	< 0,001
<b>nasaler Juckreiz 14-22 Uhr</b>	0,66	< 0,001
<b>nasaler Juckreiz 22-6 Uhr</b>	0,61	< 0,001
<b>Niesreiz 6-14 Uhr</b>	0,41	0,012
<b>Niesreiz 14-22 Uhr</b>	0,59	< 0,001
<b>Niesreiz 22-6 Uhr</b>	0,62	< 0,001
<b>Tränende Augen (Summe)</b>	0,73	< 0,001
<b>Augenrötung (Summe)</b>	0,50	0,002
<b>Juckende Augen (Summe)</b>	0,53	< 0,001
<b>Kurzatmigkeit (Summe)</b>	0,51	0,002
<b>Husten (Summe)</b>	0,51	0,002
<b>Pfeifen (Summe)</b>		n.s.

#### 4.3.3 Tageszeitliche Unterschiede der Symptomatik

Eine wesentliche Stärke der UFS-Studie ist, dass eine differenzierte Betrachtung der Symptomatik zu unterschiedlichen Tagesintervallen, zusammen mit den Pollenwerten der entsprechenden Tageszeit möglich ist. Daten wurden für „morgens / mittags“ (6-14 Uhr), „nachmittags / abends“ (14-22 Uhr) und „spätabends / nachts“ (22-6 Uhr) erhoben. Abbildung 63 stellt die täglich erfassten Daten (A), den tageszeitgenauen Analysen der Symptomatik (B-D) gegenüber.

Dafür wurde der tageweise erfasste Symptomscore mit dem täglichen Pollenwert korreliert und die Summe der tagesintervallgenau erfassten Beschwerden (nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, nasaler

Juckreiz, Niesreiz, juckende Augen und schlechter Schlaf) mit der entsprechenden 8-stündlich erfassten Pollenkonzentration. Die tageszeitgenaue Symptomstärke korreliert signifikant mit der tageszeitgenauen Pollenkonzentration bei GA der UFS-Studie (Abbildung 63B-D), jedoch ist der Zusammenhang weniger stark ausgeprägt als bei der Regressionsanalyse mit dem Symptomscore des gesamten Tages (Abbildung 63A).

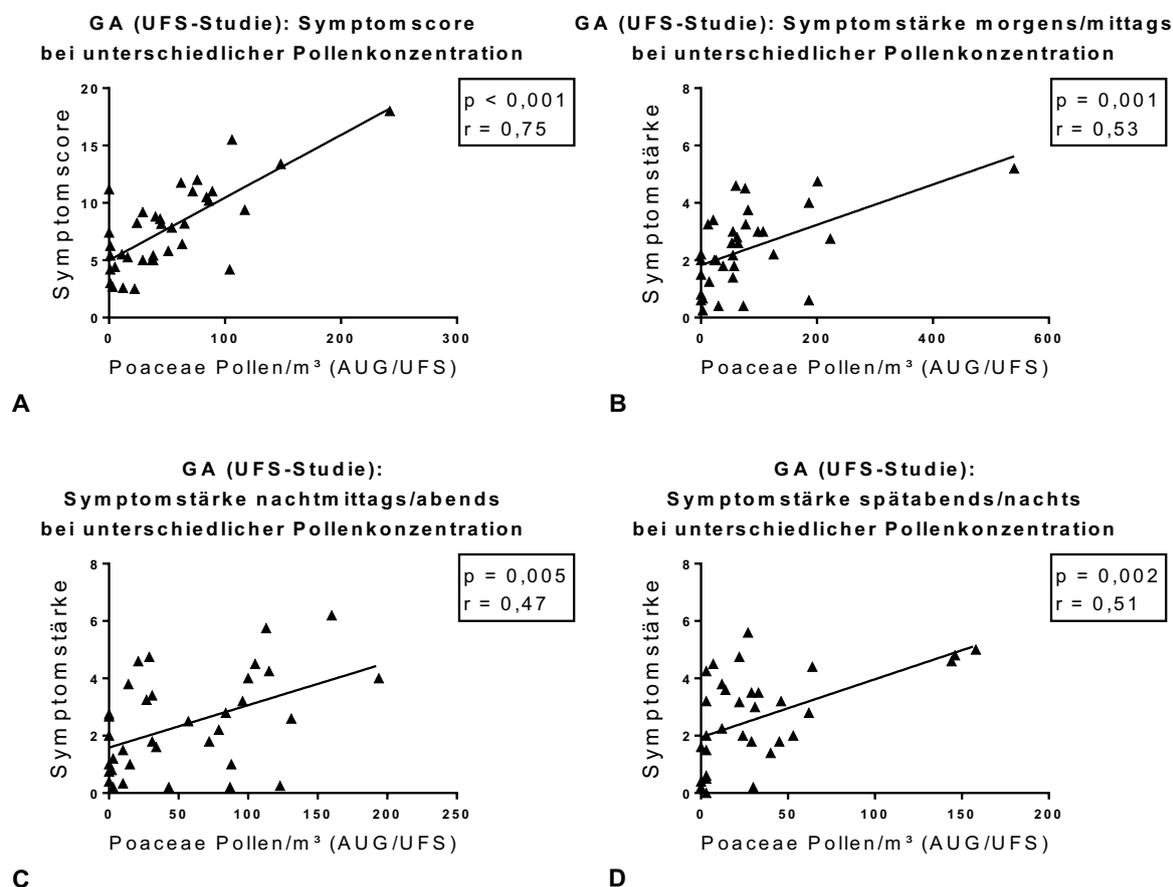


Abbildung 63: Regressionsanalyse der Pollenkonzentration und Symptomatik bei Gräserpollenallergikern (GA) der UFS-Studie. Ebenso wie der Symptomscore-Wert des Tages mit der täglichen Pollenkonzentration korreliert, korrelieren die 8-stündlich erfassten Summenwerte der Symptomstärke, die nasale und okulare Symptome einschließen, mit der 8-stündlichen Pollenkonzentration, auch wenn die tagesintervallspezifische Symptomstärke weniger Symptome beinhaltet als der Symptomscore des gesamten Tages. Die Werte sind als durchschnittliche Summe der Beschwerden im jeweiligen Tagesintervall angegeben (nicht standardisiert).

Für tageszeitgenau erfasste Symptome ergibt sich bei Allergikern in der Varianzanalyse mit multipler Testung eine signifikant niedrigere Symptomstärke in der Früh, wohingegen die Symptome bei Nichtallergikern am ehesten in den Morgenstunden auftraten (Abbildung 64). In Kapitel 4.2 wurde ein verstärkender Effekt auf die Pollenkonzentration durch die verlängerte Aufenthaltsdauer im Freien bei erhöhter Pollenkonzentration im Tagesintervall „nachmittags / abends“ beobachtet. Die erhöhte Symptomatik in diesem Tagesintervall kann deshalb unter anderem dadurch begründet werden. Dieser Effekt zeigt sich in der Symptomstärke.

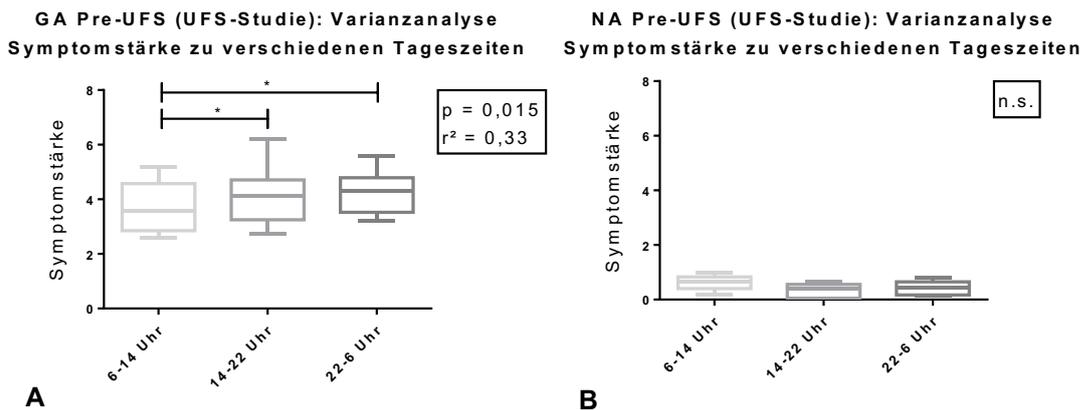


Abbildung 64: Die Summe der tageszeitgenau erfassten Symptome umfasst die vier nasalen Symptome, das Symptom „juckende Nase“ und die Angabe zu „schlechtem Schlaf“. Die Varianzanalyse mit multipler Testung ergibt bei GA vor dem UFS-Aufenthalt, im Tagesintervall „morgens / mittags“, signifikant niedrigere Symptome als in den anderen Intervallen. Im Zeitraum von 6 bis 14 Uhr war die Symptomstärke folglich am geringsten. Bei NA fallen die Symptome niedriger aus und es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tagesintervallen. Tendenziell wurden im Zeitraum von morgens bis mittags höhere Symptome angegeben.

Die Auswertung von den 8-stündlich erfassten nasalen Einzelsymptomen bestätigt, dass es unterschiedliche Symptomausprägungen über den Tag verteilt gibt. Dies trifft jedoch nicht auf alle nasalen Einzelsymptome zu und nicht immer sind die tageszeitlichen Unterschiede signifikant.

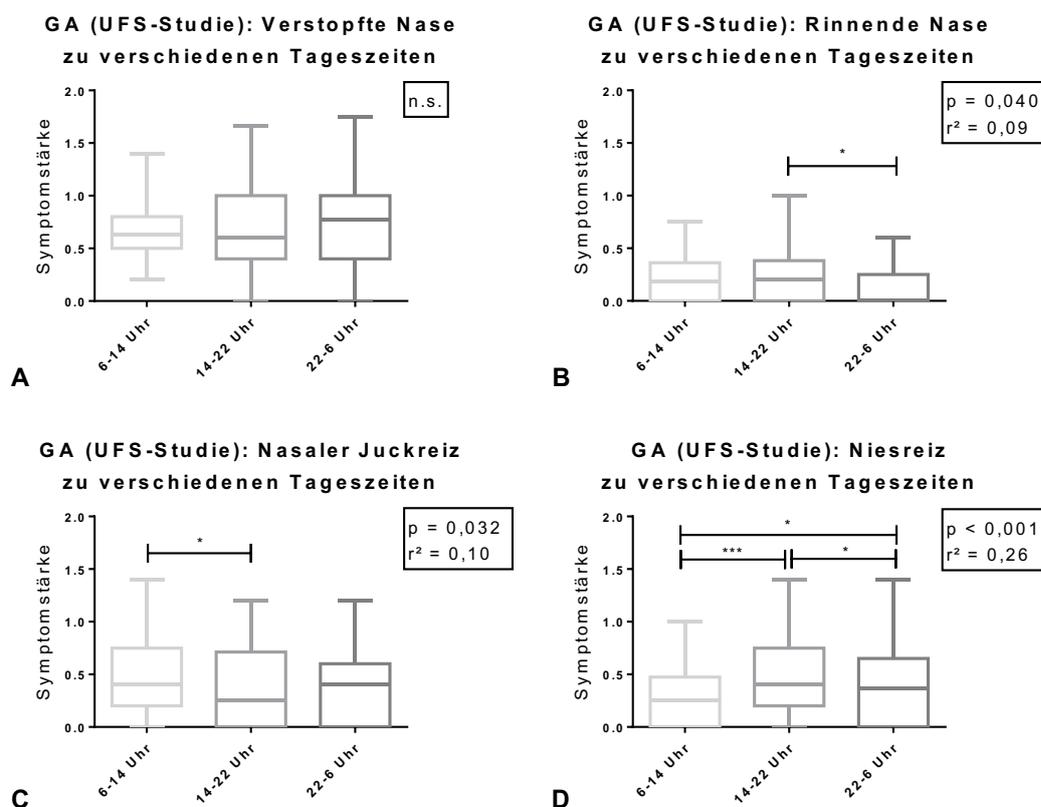


Abbildung 65: Der Unterschied der nasalen Symptomatik im Tagesverlauf wird mittels Varianzanalyse untersucht. Dafür werden 8-stündlich erfasste nasale Einzelsymptome miteinander verglichen. Im Zeitraum von „morgens bis mittags“ (6-14 Uhr) tritt vermehrt nasaler Juckreiz auf. Niesreiz ist in diesem Zeitraum weniger stark ausgeprägt und tritt am ehesten „nachmittags und abends“ (14-22 Uhr) auf. Rhinorrhoe und Niesreiz sind „nachmittags und abends“ signifikant stärker ausgeprägt als „spätabends und nachts“ (22-6 Uhr) und die nasale Obstruktion zeigt keine signifikante Veränderung im Tagesverlauf. Nasale Obstruktion prägt die nächtliche Symptomatik von GA.

Morgens bis mittags wurde von GA der UFS-Studie am häufigsten das Symptom „nasaler Juckreiz“ angegeben. Nachmittags und abends ist die Symptomatik von Obstruktion, Rhinorrhoe und Niesreiz geprägt. Spätabends und nachts verringert sich die Angabe von Rhinorrhoe und Niesreiz, während der nasale Juckreiz und insbesondere die nasale Obstruktion bestehen bleiben.

Im vorangegangenen Kapitel wurde darauf hingewiesen, dass zwischen Rhinorrhoe und Niesreiz vor 14 Uhr (morgens / mittags) und der Pollenkonzentration des Tages ein relativ geringer statistischer Zusammenhang besteht im Vergleich mit den anderen Symptomen und Tagesintervallen. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die entsprechenden Symptome „morgens / mittags“ vergleichsweise niedrig ausfallen. Die verminderte Symptomstärke in diesem Zeitraum könnte eine Ursache für den verminderten statistischen Effekt sein.

Für das Symptom „juckende Augen“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen vormittags und nachmittags (Abbildung 66). Die Beschwerden sind nachmittags und abends stärker ausgeprägt als davor und bleiben spätabends und nachts bestehen.

**GA (UFS-Studie): Juckende Augen  
zu verschiedenen Tageszeiten**

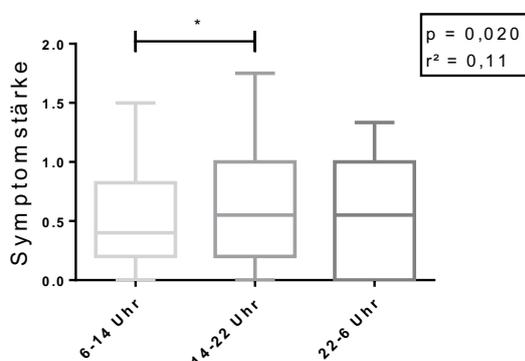


Abbildung 66: Die Varianzanalyse des Symptoms Augenjucken an den drei 8-Stunden-Intervallen des Tages, ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Zeiträumen „morgens bis mittags“ (6-14 Uhr) und „nachmittags bis abends“ (14-22 Uhr). Juckende Augen traten demnach insbesondere zwischen 14 und 22 Uhr und seltener von 6 bis 14 Uhr auf.

Weitere tageszeitliche Unterschiede werden im Kapitel 4.3.6 in Bezug auf den Unterschied zwischen den Studienabschnitten vor, während und nach dem UFS-Aufenthalt beschrieben.

#### 4.3.4 Abhängigkeit der Symptomatik von der Pollensaison

Wie oben beschrieben hat die Gräserpollenkonzentration in der Luft einen direkten Einfluss auf die allergische Symptomatik. Die Daten der Panelstudie ermöglichen zusätzlich einen Vergleich von der Symptomatik in und außerhalb der Pollensaison sowie zwischen GA und NA. Als Grundlage für die folgenden Analysen wurde die Definition der Pollensaison nach EAACI verwendet.

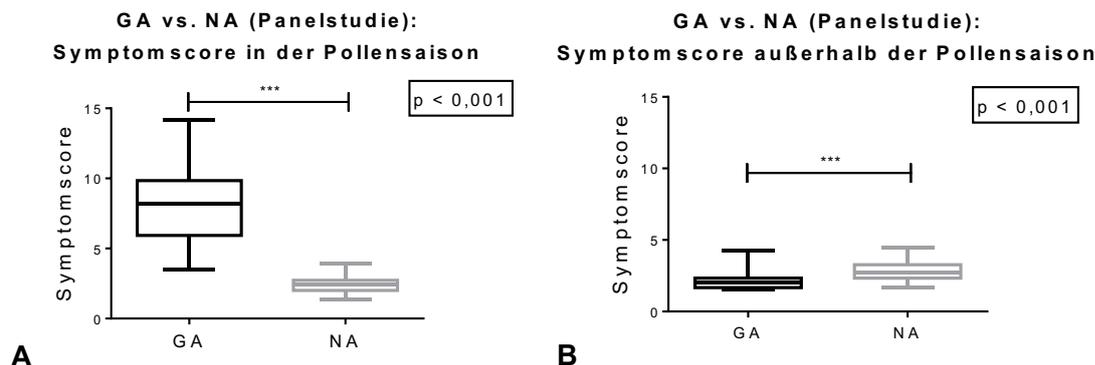


Abbildung 67: Gepaarter t-Test mit der Summe der Beschwerden (Symptomscore) von Allergikern (GA) und Nichtallergikern (NA) innerhalb (A) und außerhalb (B) der Pollensaison. Der Symptomscore innerhalb der Pollensaison ist bei GA erwartungsgemäß signifikant höher als bei NA. Außerhalb der Pollensaison ist die Summe der Beschwerden bei NA signifikant höher als bei GA, auch wenn der zahlenmäßige Unterschied im Vergleich zu innerhalb der Pollensaison deutlich geringer ausfällt.

Signifikante Symptomunterschiede zwischen GA und NA liegen sowohl innerhalb als auch außerhalb der Pollensaison vor (Abbildung 67). Der Symptomscore von NA bleibt aber vergleichsweise stabil, während sich der Symptomscore der GA deutlicher verändert. Der gruppeninterne Vergleich in Abbildung 68 zeigt, dass es nicht nur bei GA einen signifikanten Unterschied zwischen dem Symptomscore innerhalb der Pollensaison und dem Rest des Jahres gibt. Der Unterschied im Symptomscore bei NA ist jedoch umgekehrt. In der Pollensaison treten bei NA nämlich weniger Beschwerden auf als außerhalb der Pollensaison.

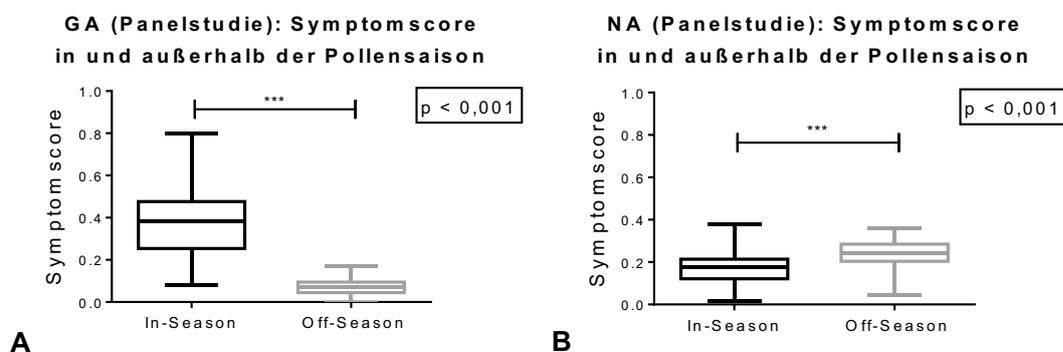


Abbildung 68: Vergleich der normalisierten Symptomscores in und außerhalb der Pollensaison (In- und Off-Season) mittels ungepaartem t-Test bei GA und NA der Panelstudie. GA haben erwartungsgemäß einen signifikant höheren Symptomscore während der Pollensaison. NA gaben innerhalb der Pollensaison signifikant weniger Beschwerden an als außerhalb der Pollensaison.

#### 4.3.5 Exposition und Symptomatik

Die Analyse der Exposition erfolgt mit den normalisierten Daten des Expositionsfragebogens, in Verbindung mit der normalisierten Summe der Beschwerden (Symptomscore). Es liegen Daten zu Aufenthaltsdauer und Sport im Freien und in geschlossenen Räumen für die Panelstudie und die UFS-Studie vor. Die Summe der Aufenthaltsdauer und der sportlichen Aktivität in Innenräumen ergibt die „Summen der Allergenvermeidung“ (nachfolgend als Allergenvermeidung bezeichnet) und die Summe der Aufenthaltsdauer und der sportlichen Aktivität im Freien ergibt die der „Summe der Exposition“ (nachfolgend als Exposition bezeichnet). Für die UFS-Studie liegen zusätzliche Daten über das Probandenverhalten vor, darunter Angaben zu erhöhter Pollenexposition zuhause, Schlafen bei geschlossenem Fenster, Haare waschen und Bettwäsche wechseln.

Die Expositionsdaten der Panelstudie wurden im Zeitraum von 22.06. bis 10.07.2015 während der Gräserpollensaison 2015 erfasst. Wie oben bereits erläutert, lassen die Expositionsdaten der Panelstudie auf ein allergenvermeidendes Verhalten der Gräserallergiker (GA) unter der Woche schließen und auf eine erhöhte Exposition an den Wochenenden (vgl. Kapitel 4.2.1). Dieser Unterschied wird in Abbildung 69A nochmals hervorgehoben. Abbildung 69B zeigt die allergische Symptomatik an den Wochenenden mit erhöhter Pollenexposition (Tage mit Expositionswerten  $> 0,5$ ) im Vergleich mit der Symptomatik an den Tagen unter der Woche mit niedriger Pollenexposition (Wochentage mit Expositionswerten  $< 0,5$ ) im ungepaarten t-Test.

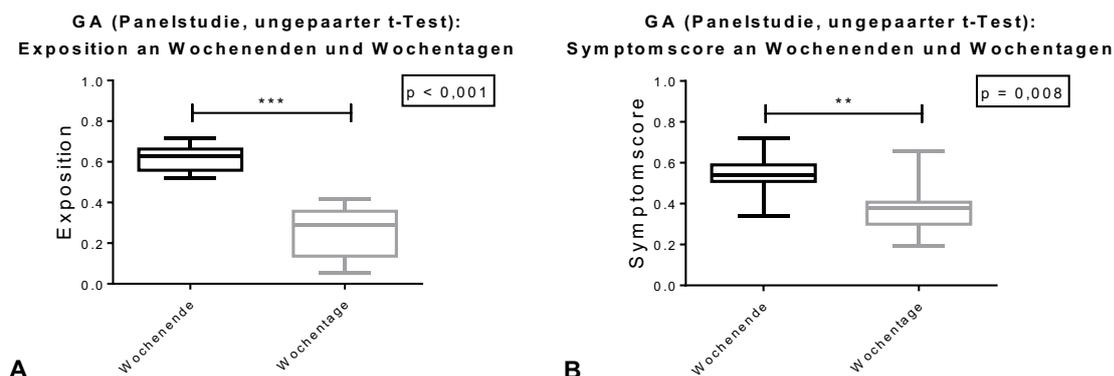


Abbildung 69: A: Im Zeitraum der Erfassung des Expositionsfragebogens (22.06. - 10.07.2015) waren die Expositionswerte von GA der Panelstudie unter der Woche signifikant niedriger als am Wochenende (Wochentage  $< 0,5$ , Wochenende  $> 0,5$ ). B: An den Wochenenden mit erhöhter Exposition gaben GA auch signifikant höhere Symptome an als unter der Woche bei niedriger Exposition ( $p = 0,008$ ). Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied der Pollenkonzentration an diesen Tagen (Tage mit Exposition  $> 0,5$ : 25,36 Pollen/m<sup>3</sup>/Tag; Tage mit Exposition  $< 0,5$ : 26,38 Pollen/m<sup>3</sup>/Tag) (Daten nicht dargestellt).

Die Symptomatik an Tagen mit Expositionswerten über 0,5, die auf die Wochenenden fallen, ist signifikant höher als an Tagen mit geringeren Expositionswerten, obwohl sich der durchschnittliche Pollenwert an diesen Tagen nicht signifikant unterscheidet (Tage mit Exposition  $> 0,5$ : 25,36 Pollen/m<sup>3</sup>/Tag; Tage mit Exposition  $< 0,5$ : 26,38 Pollen/m<sup>3</sup>/Tag). In diesem Zeitraum ergibt sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Pollenkonzentration und Symptomscore (Abbildung 70). Dabei ist klarzustellen, dass der Untersuchungszeitraum in der Pollensaison liegt und die Symptomatik bereits durch den Langzeiteffekt der Pollenexposition erhöht ist. Dieser Langzeiteffekt auf das Immunsystem und die Schleimhaut trägt dazu bei, dass bereits bei niedriger Pollenkonzentration erhöhte Symptomwerte auftreten.

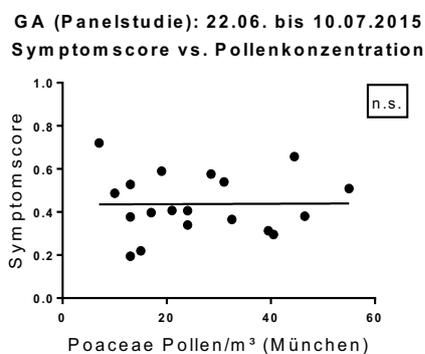


Abbildung 70: Im Zeitraum von 22.06. bis 10.07.2015, in dem der Expositionsfragebogen erfasst wurde, ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Pollenkonzentration und Symptomscore, da durch den kumulativen Effekt der Pollenexposition, in der fortgeschrittenen Pollensaison, bereits ein erhöhtes Symptomlevel erreicht worden ist.

Die Regressionsanalyse mit der Summe der Exposition verdeutlicht, dass sich der Aufenthalt und Sport im Freien (Summe der Exposition) statistisch signifikant auf den Anstieg der Symptomatik auswirkt, während ein allergenvermeidendes Verhalten mit niedrigeren Symptomen assoziiert ist. Hierbei wird der kumulative Effekt der Expositionsdauer auf die Pollenkonzentration und dadurch auf die Symptomatik deutlich. Außerdem weisen die Ergebnisse darauf hin, dass eine erhöhte Pollenkonzentration im Freien nicht zwingend mit erhöhten Symptomen einhergeht, sondern dass durch Allergenvermeidung eine signifikante Symptomreduktion erreicht werden kann.

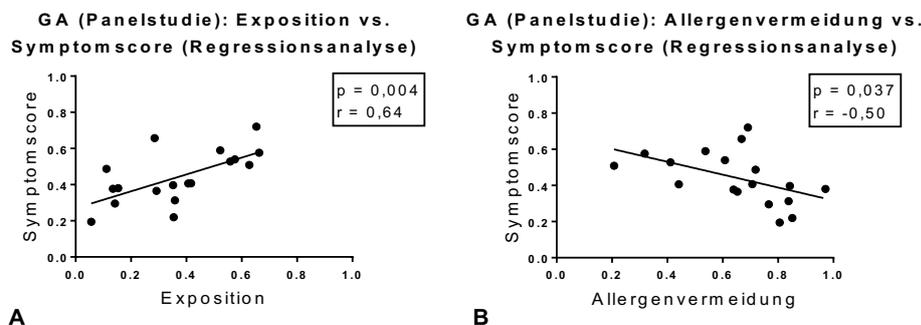


Abbildung 71: Die Summe der Allergenvermeidung (Summe der Gesamtzeit in Innenräumen und der sportlichen Aktivität in geschlossenen Räumen) und die Summe der Exposition (Summe der Gesamtzeit im Freien und der sportlichen Aktivität im Freien) haben einen signifikanten Zusammenhang mit der Summe der Beschwerden (Symptomscore). Symptomänderungen in der Mitte der Pollensaison sind am ehesten durch die Exposition oder Allergenvermeidung begründet.

Die Analyse der Exposition vor und nach 14 Uhr in Abhängigkeit von der allergischen Symptomatik (Symptomscore) ergibt, dass der Zusammenhang nach 14 Uhr statistisch signifikant ausfällt und vor 14 Uhr nicht signifikant ist. Dieser Unterschied ist am ehesten dadurch erklärbar, dass die Exposition nachmittags und abends signifikant höher ausfällt als morgens und mittags. Jedoch kann diese Divergenz nicht durch einen kumulativen Effekt zwischen Exposition und Pollenkonzentration erklärt werden, da diese Faktoren nach 14 Uhr unabhängig voneinander sind (vgl. 4.2.1).

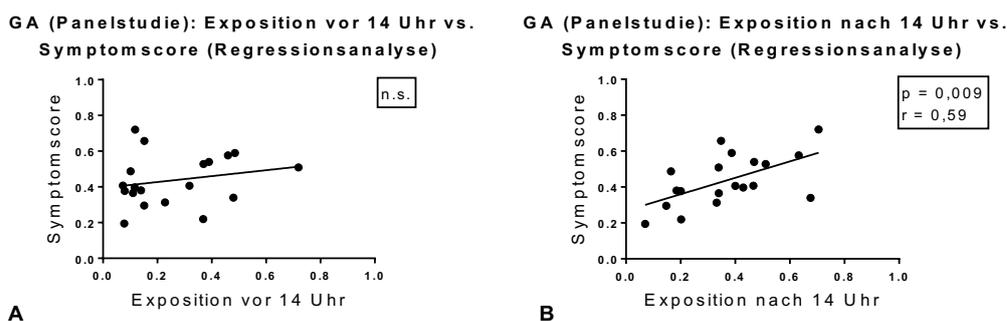


Abbildung 72: Die Exposition nach 14 Uhr (B) hat einen signifikanten Zusammenhang mit der Symptomatik. Die Exposition vor 14 Uhr (A) zeigt zwar eine Tendenz in dieselbe Richtung, jedoch ergibt sich keine Signifikanz. Die Probanden der Panelstudie halten sich vor 14 Uhr nicht so lange im Freien auf wie nachmittags, weshalb der Effekt auf die Symptomatik geringer ausfällt.

Die Auswertung der Symptomatik, in Abhängigkeit von der Exposition vor und nach 14 Uhr mit Daten der UFS-Studie, ergibt ein differenzierteres Ergebnis. Die Exposition vor 14 Uhr (vormittags und mittags) korreliert negativ mit dem Symptomscore und die Exposition nach 14 Uhr (nachmittags bis abends) korreliert, im Gegensatz dazu, positiv mit dem Symptomscore. In Zusammenschau mit den Ergebnissen des Expositionsfragebogens liegt dieser Unterschied am ehesten an dem Expositionsverhalten der Allergiker. Die Expositions-faktoren (Zeit und Sport im Freien) vor 14 Uhr (morgens bis mittags) sind unabhängig von der Pollenkonzentration (vgl. Abbildung 43A und D) und

es gibt demzufolge keinen kumulativen Effekt auf die Pollenexposition in diesem Tagesintervall. Nach 14 Uhr wurde eine Korrelation von Pollenkonzentration und Exposition festgestellt, wodurch ein kumulativer Effekt auf die Pollenexposition erreicht wird (vgl. Abbildung 43B und E). Die Auswirkung der Exposition auf die allergische Symptomatik wird in Abbildung 73 dargestellt und gibt einen deutlichen Hinweis darauf, dass die verstärkende, kumulative Wirkung nach 14 Uhr zu einer signifikanten Verschlechterung der allergischen Symptomatik führt (Abbildung 73B). Auffällig ist, dass die Exposition vor 14 Uhr nicht positiv mit der allergischen Symptomatik korreliert (Abbildung 73A).

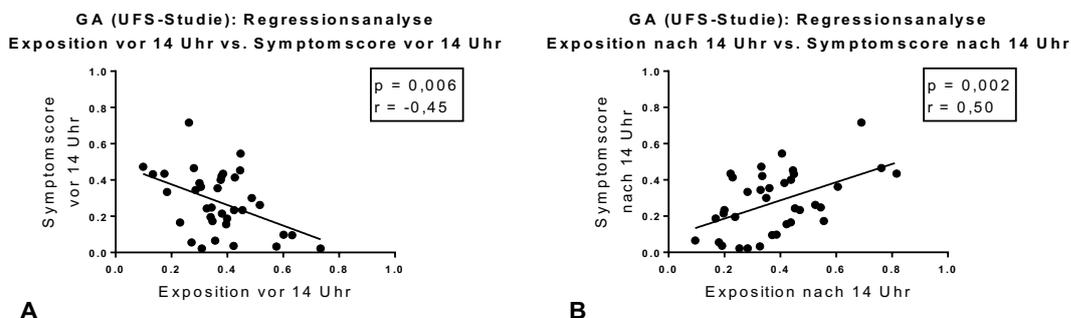


Abbildung 73: Regressionsanalyse mit Expositionsdaten von GA der UFS-Studie in Zusammenhang mit der Symptomantwort, ausgedrückt als Symptomscore. Die Analyse von Expositionsdaten von morgens bis mittags (Zeit draußen und Sport draußen 6-14 Uhr) ergibt einen negativen Zusammenhang mit dem Symptomscore vor 14 Uhr (A). Die Exposition nach 14 Uhr (14-6 Uhr) hingegen hat einen positiven Zusammenhang mit der allergischen Symptomatik nach 14 Uhr (B).

Um einen Lag-Effekt auszuschließen wurde die Auswirkung der Exposition auf die Symptomatik im folgenden Tagesdrittel sowie auf die Symptomatik des nachfolgenden Tages untersucht (Abbildung 74).

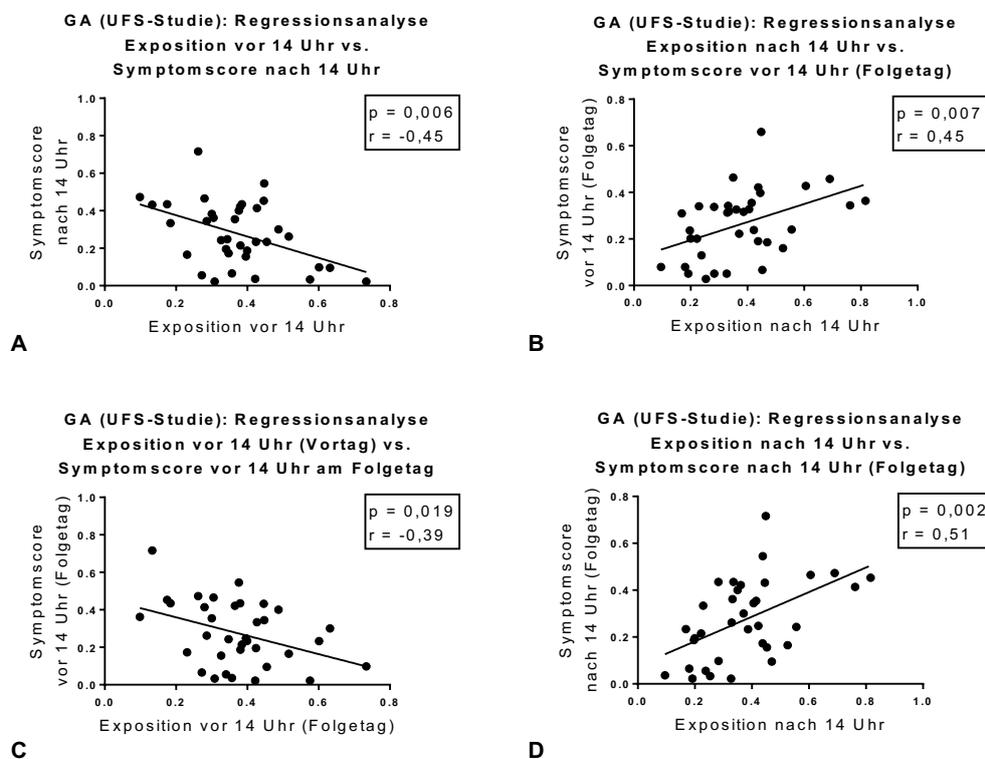


Abbildung 74: Zur Untersuchung eines Verzögerungseffektes (Lag-Effekt) der Exposition auf die allergische Symptomatik wurden die abgebildeten Regressionsanalysen durchgeführt. Der Zusammenhang mit der Exposition bleibt auch bei der Korrelation mit Symptomscores aus nachfolgenden Tagesabschnitten erhalten.

Dabei ergab sich kein wesentlicher Unterschied zu der vorangehenden Auswertung mit dem dazugehörigen Tagesdrittel, außer, dass die Exposition nach 14 Uhr auch einen signifikanten Zusammenhang mit der Symptomatik nach 24 Stunden hat.

Der entgegengesetzte Zusammenhang zwischen dem Symptomscore des Tages und der Exposition vor 14 Uhr und nach 14 Uhr hat zur Folge, dass die Analyse der Exposition des gesamten Tages keinen signifikanten Zusammenhang mit der Symptomatik ergibt (Abbildung 75A), auch wenn sich eine positive Steigung der Regressionsgerade abzeichnet. Für die Daten der Allergenvermeidung ergibt sich ein negativer signifikanter Zusammenhang mit abfallender Regressionsgerade (Abbildung 75B).

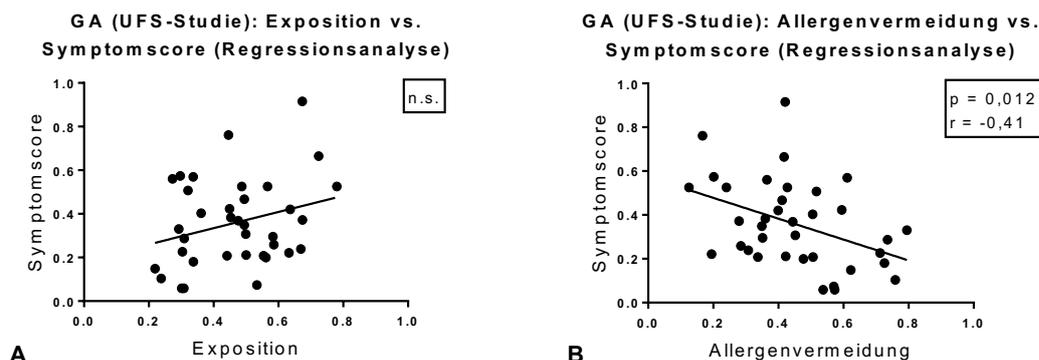


Abbildung 75: Die Summe der Exposition (Summe der Gesamtzeit im Freien und der sportlichen Aktivität im Freien, inklusive der Angabe einer verstärkten Exposition) ergibt keinen signifikanten Zusammenhang mit der Summe der Beschwerden (Symptomscore), aber eine positive Tendenz mit ansteigender Regressionsgerade (A). Die Summe der Allergenvermeidung (Summe der Aufenthaltszeit in geschlossenen Innenräumen und der sportlichen Aktivität in geschlossenen Räumen) ergibt jedoch einen signifikanten negativen Zusammenhang (B).

Bei der Auswertung einzelner Expositionsfaktoren wurden statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Aufenthaltsdauer im Freien und dem Symptomscore bei GA und NA nachgewiesen. Bei GA ist der Zusammenhang positiv, während sich bei NA ein negativer Zusammenhang ergibt.

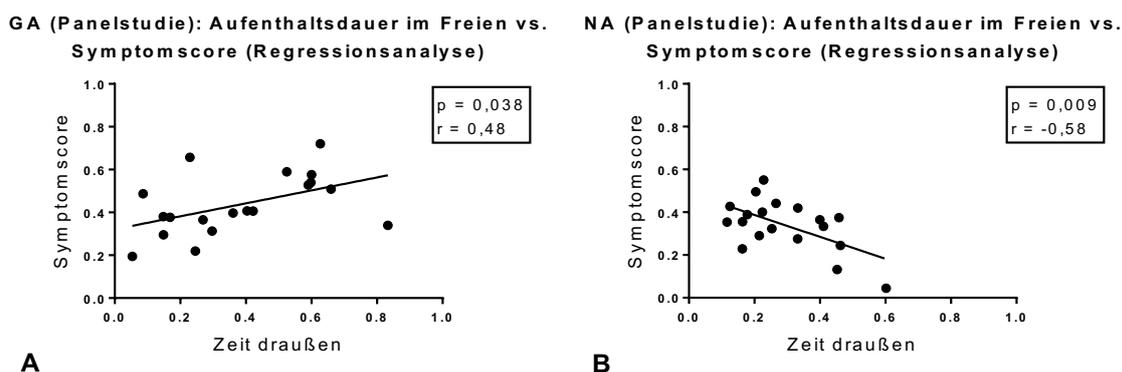


Abbildung 76: Einfluss der Aufenthaltsdauer im Freien auf den Symptomscore bei GA und NA der Panelstudie. Die Regressionsanalyse des Symptomscores und der Aufenthaltsdauer im Freien (Zeit draußen) ergibt einen positiv-signifikanten Zusammenhang bei GA (A) und einen negativ-signifikanten Zusammenhang bei NA (B).

Neben der Aufenthaltsdauer im Freien wurde bei GA und NA der UFS-Studie auch die nasale Symptomatik und das Symptom „juckende Augen“ in 8-Stunden-Intervallen erfasst. Dabei weist der statistische Zusammenhang der „Zeit im Freien“ mit der allergischen Symptomatik, je nach Tagesabschnitt, erhebliche Unterschiede auf. Die Analyse der Tagessumme der Zeit im Freien ergibt keinen signifikanten Zusammenhang in beiden Gruppen (GA und NA), während sich bei Allergikern

(GA) eine negative Korrelation im Zeitraum „morgens / mittags“ ergibt und eine positive Korrelation in dem Intervall „nachmittags/nachts“ (vgl. Tabelle 6 und Abbildung 77).

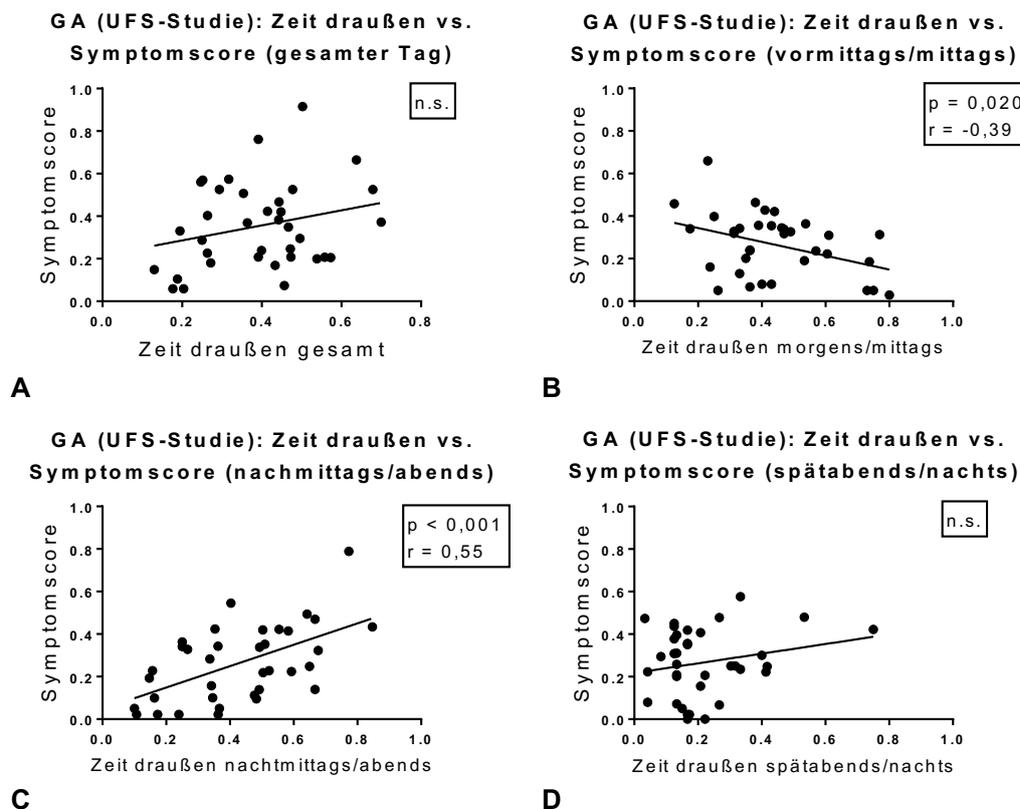


Abbildung 77: Bei GA der UFS-Studie ergibt die Regressionsanalyse mit der Aufenthaltsdauer im Freien (draußen) über den gesamten Tag gesehen keinen Zusammenhang mit dem Symptomscore (A), aber eine negative Korrelation im Zeitraum „morgens / mittags“ (B) und eine positive Korrelation in dem Intervall „nachmittags / nachts“ (C).

Für Nichtallergiker (NA) ergibt sich lediglich eine positive Korrelation im Zeitraum „morgens / mittags“, die dem negativen Zusammenhang bei GA im selben Tagesdrittel entgegensteht. Die Graphen für NA wurden hier aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht gezeigt. Die Daten sind aber in Tabelle 6 mit aufgeführt.

Tabelle 6: Mit den Expositionsdaten von GA und NA der UFS-Studie wurden Regressionsanalysen durchgeführt, die über den gesamten Tag gesehen keinen Zusammenhang zwischen der Aufenthaltsdauer im Freien (draußen) und dem Symptomscore ergeben. Bei GA ergibt sich aber eine negative Korrelation im Zeitraum „morgens / mittags“ und eine positive Korrelation in dem Intervall „nachmittags / nachts“. Bei NA der Studie ergibt sich im Zeitraum „morgens / mittags“ eine positive Korrelation der Parameter.

Symptomscore vs. Zeit draußen	gesamt	morgens/ mittags	nachmittags/ abends	spätabends/ nachts
GA (UFS-Studie)	n.s.	$p = 0,020$ $r = -0,39$	$p < 0,001$ $r = 0,55$	n.s.
NA (UFS-Studie)	n.s.	$p = 0,015$ $r = 0,40$	n.s.	n.s.

Um die Auswirkung der Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen (Zeit drinnen) auf die allergische Symptomatik zu untersuchen, wurden Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurde insbesondere der Unterschied zwischen NA und GA verdeutlicht. Die NA der Panelstudie gaben mehr Symptome an, wenn sie sich längere Zeit in geschlossenen Räumen aufhielten, während sich bei GA der Panelstudie kein signifikanter Zusammenhang ergab. Nach den Ergebnissen der UFS-Studie ist der Unterschied

ebenfalls vorhanden, jedoch liegt sogar ein negativer Zusammenhang zwischen den beiden Parametern bei allergischen Probanden (GA) und kein signifikanter Zusammenhang in der Gruppe der NA vor (vgl. Tabelle 7 und Abbildung 78).

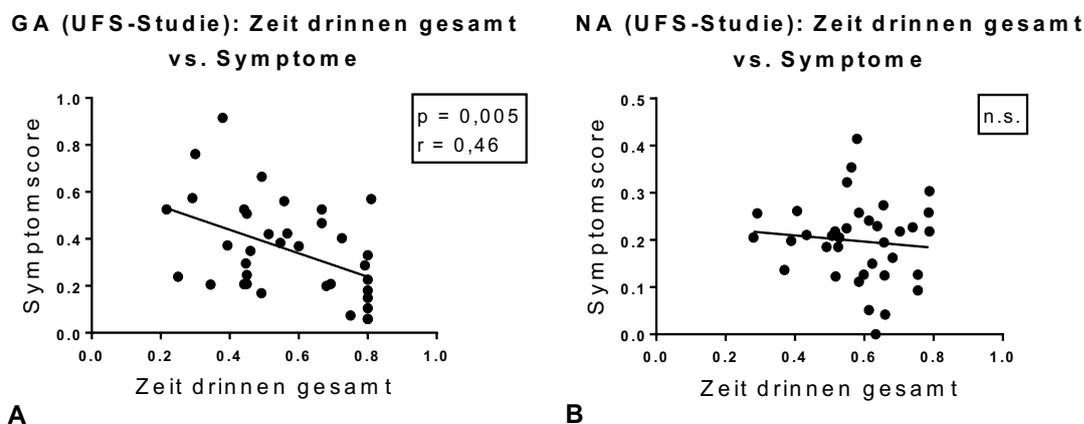


Abbildung 78: A: Bei GA der UFS-Studie ergibt die Regressionsanalyse einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Zeit, die den gesamten Tag über in geschlossenen Räumen verbracht wurde (Zeit drinnen gesamt) und der Symptomatik (Symptomscore). B: Bei NA gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern.

Die Korrelation zwischen der Zeit in geschlossenen Räumen und der allergischen Symptomatik während der Pollensaison ist demnach bei GA und NA beider Studien gegensätzlich und spricht für einen symptomlindernden Effekt der Allergenvermeidung in geschlossenen Räumen bei GA.

Tabelle 7: Der Zusammenhang zwischen der täglichen Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen (drinnen daheim und drinnen auswärts) und dem täglichen Symptomscore wurde mittels Regressionsanalyse untersucht. Bei GA der Panelstudie ist die insgesamt negative Tendenz nicht signifikant, während sich bei NA der Studie ein signifikanter positiver Zusammenhang ergibt. Bei GA der UFS-Studie ergibt die Regressionsanalyse einen signifikanten negativen Zusammenhang der Zeit drinnen daheim mit der Symptomatik (Symptomscore). Bei NA der UFS-Studie gibt es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern.

Symptomscore vs. Zeit drinnen	gesamt	daheim	auswärts
<b>GA (Panelstudie)</b>	n.s.	n.s.	n.s.
<b>NA (Panelstudie)</b>	$p = 0,001$ $r = 0,68$	$p = 0,010$ $r = 0,32$	$p = 0,004$ $r = 0,31$
<b>GA (UFS-Studie)</b>	$p = 0,005$ $r = -0,46$	$p = 0,029$ $r = -0,36$	n.s.
<b>NA (UFS-Studie)</b>	n.s.	n.s.	n.s.

Als Vervollständigung der Analyse wurde untersucht, ob der negative Zusammenhang zwischen der Zeit in geschlossenen Räumen und der allergischen Symptomatik daheim ebenso wie außerhalb der eigenen Wohnung besteht. Die Symptomatik von GA der UFS-Studie zeigt in der Regressionsanalyse einen negativ-signifikanten Zusammenhang zwischen der Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen und dem Symptomscore, wobei die Analyse der Zeit drinnen auswärts keinen signifikanten Zusammenhang ergibt. Bei NA der UFS-Studie wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeit drinnen und dem Symptomscore nachgewiesen (vgl. Tabelle 7). Eine längere Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen daheim ist am ehesten mit einer Linderung der allergischen Symptomatik assoziiert (UFS-Studie) oder hat zumindest keinen signifikant-positiven Zusammenhang mit dem Symptomscore (Panelstudie). Dieser Effekt wird besonders im Vergleich mit der Kontrollgruppe der jeweiligen Studie deutlich.

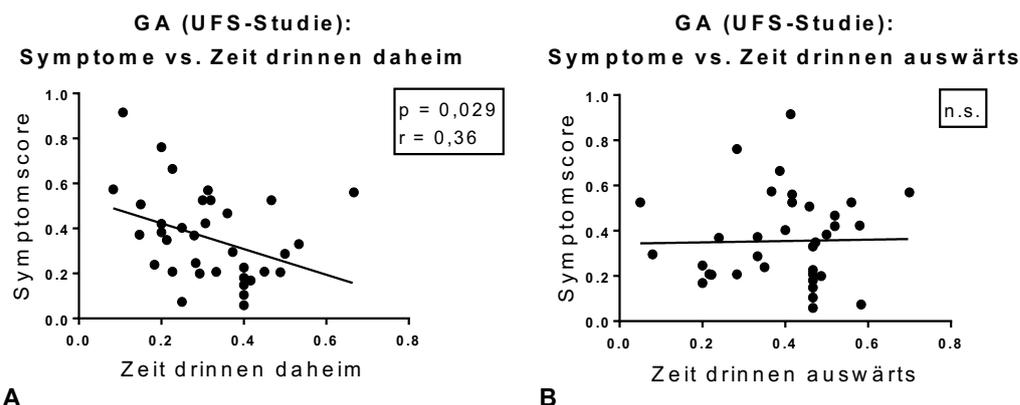


Abbildung 79: Die Regressionsanalyse mit der täglichen Aufenthaltsdauer in der eigenen Wohnung bei verschlossenen Fenstern (A: Zeit und drinnen daheim) ergibt bei GA der UFS-Studie einen signifikanten Zusammenhang mit dem Symptomscore des jeweiligen Tages. Die Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen außerhalb der eigenen Wohnung steht demgegenüber nicht in Zusammenhang mit der allergischen Symptomatik.

Es wurde außerdem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der sportlichen Aktivität drinnen und draußen sowie allergischen Symptomen bei GA beobachtet. Der Zusammenhang wurde für den gesamten Tag und für die 8-Stunden-Intervalle einzeln untersucht (vgl. Abbildung 80, Abbildung 81, Tabelle 8 und Tabelle 9).

Sport im Freien ist nicht eindeutig mit einer Verschlechterung der Symptomatik assoziiert. Bei GA der Panelstudie hängt nämlich die sportliche Aktivität im Freien im Tagesintervall „nachmittags / abends“ statistisch signifikant mit einem erhöhten Symptomscore zusammen und bei GA der UFS-Studie gilt das für beide 8-Stunden-Intervalle nach 14 Uhr. Im Zeitraum „morgens / mittags“ fällt überdies eine gegensätzliche Beziehung zwischen Symptomscore und Sport draußen auf. Bei GA der Panelstudie besteht bereits eine geringe Tendenz dahingehend, dass Sport draußen im Zeitraum „vormittags / mittags“ mit geringeren Symptomen einhergeht (Abbildung 80C). Bei GA der UFS-Studie besteht sogar ein signifikanter Zusammenhang der Parameter in dem entsprechenden Tagesintervall (Abbildung 81C:  $r = -0,39$ ,  $p = 0,018$ ). Allergiker hatten vormittags / mittags weniger allergische Symptome, wenn sie Sport im Freien getrieben haben. Nach 14 Uhr hatten die Allergiker hingegen mehr Symptome, insbesondere dann, wenn sie Sport im Freien getrieben haben

Tabelle 8: Die Regressionsanalyse der sportlichen Aktivität im Freien (Sport draußen) mit dem täglichen Symptomscore ergibt signifikante Zusammenhänge für den Zeitraum nachmittags / abends (14-22 Uhr) und die sportliche Aktivität in geschlossenen Räumen (Sport drinnen) von morgens / mittags korreliert signifikant mit der täglichen Symptomatik bei GA der Panelstudie.

Symptomscore vs. Sport draußen	gesamt	morgens/ mittags	nachmittags/ abends	spätabends/ nachts
GA (Panelstudie):	n.s.	n.s.	$p = 0,008$ $r = 0,59$	n.s.
GA (UFS-Studie)	n.s.	$p = 0,018$ $r = -0,39$	$p = 0,002$ $r = 0,50$	$p = 0,029$ $r = 0,36$

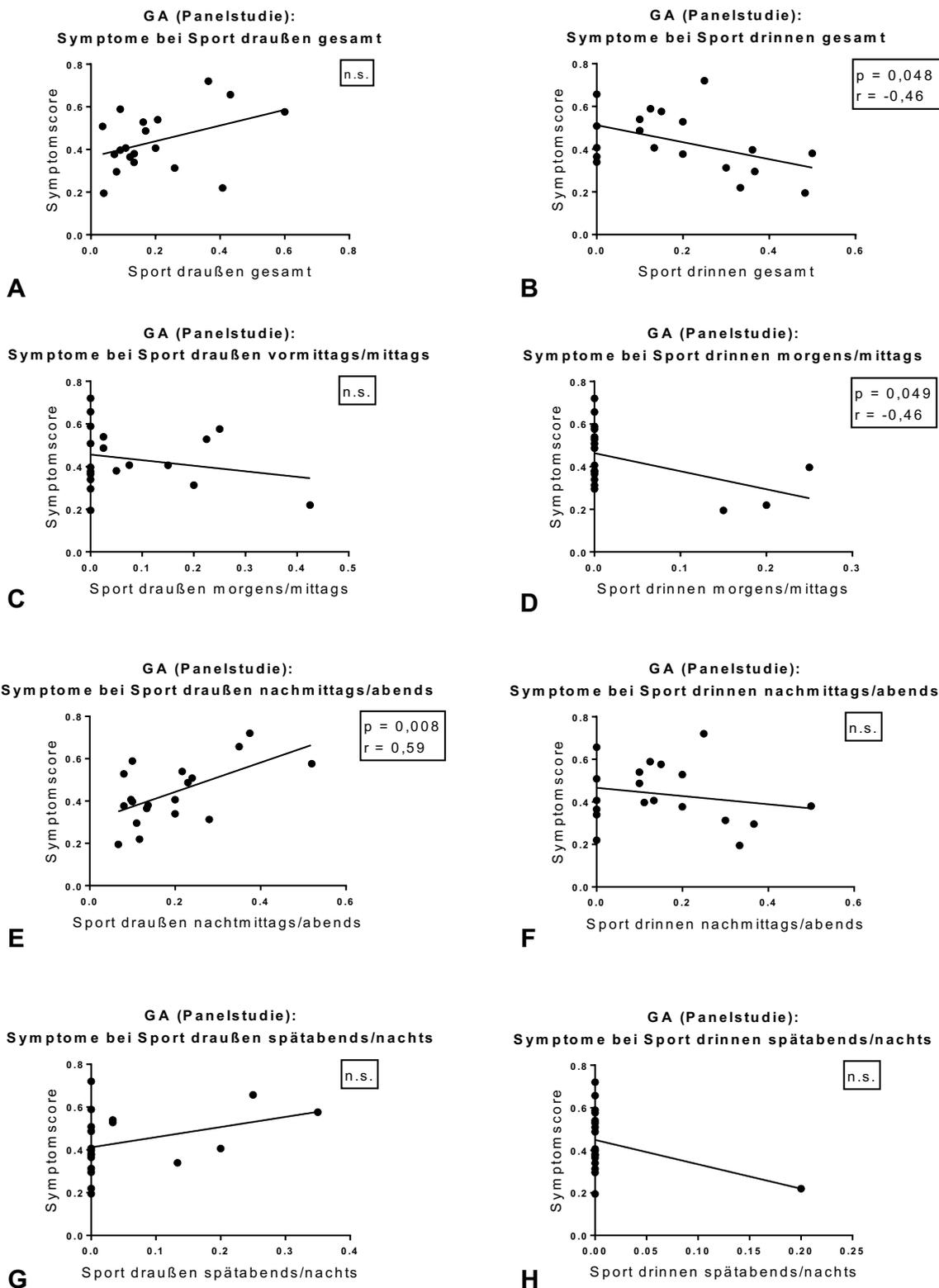


Abbildung 80: Regressionsanalyse der allergischen Symptomatik (Symptomscore) von GA der Panelstudie mit der sportlichen Aktivität im Freien (Sport draußen) und in geschlossenen Räumen (Sport drinnen). Ein Zusammenhang zwischen Symptomscore und Sport draußen besteht im Zeitraum „nachmittags / abends“. Zudem besteht eine negative Tendenz, dass Sport draußen im Zeitraum „vormittags / mittags“ mit geringeren Symptomen einhergeht (C). Dies wirkt sich auf das Gesamtergebnis der sportlichen Aktivität aus, welches nicht signifikant ausfällt (A). Ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Symptomantwort und Sport drinnen besteht im Zeitraum „morgens / mittags“ (D), was sich auch in der Tagessumme bemerkbar macht (B).

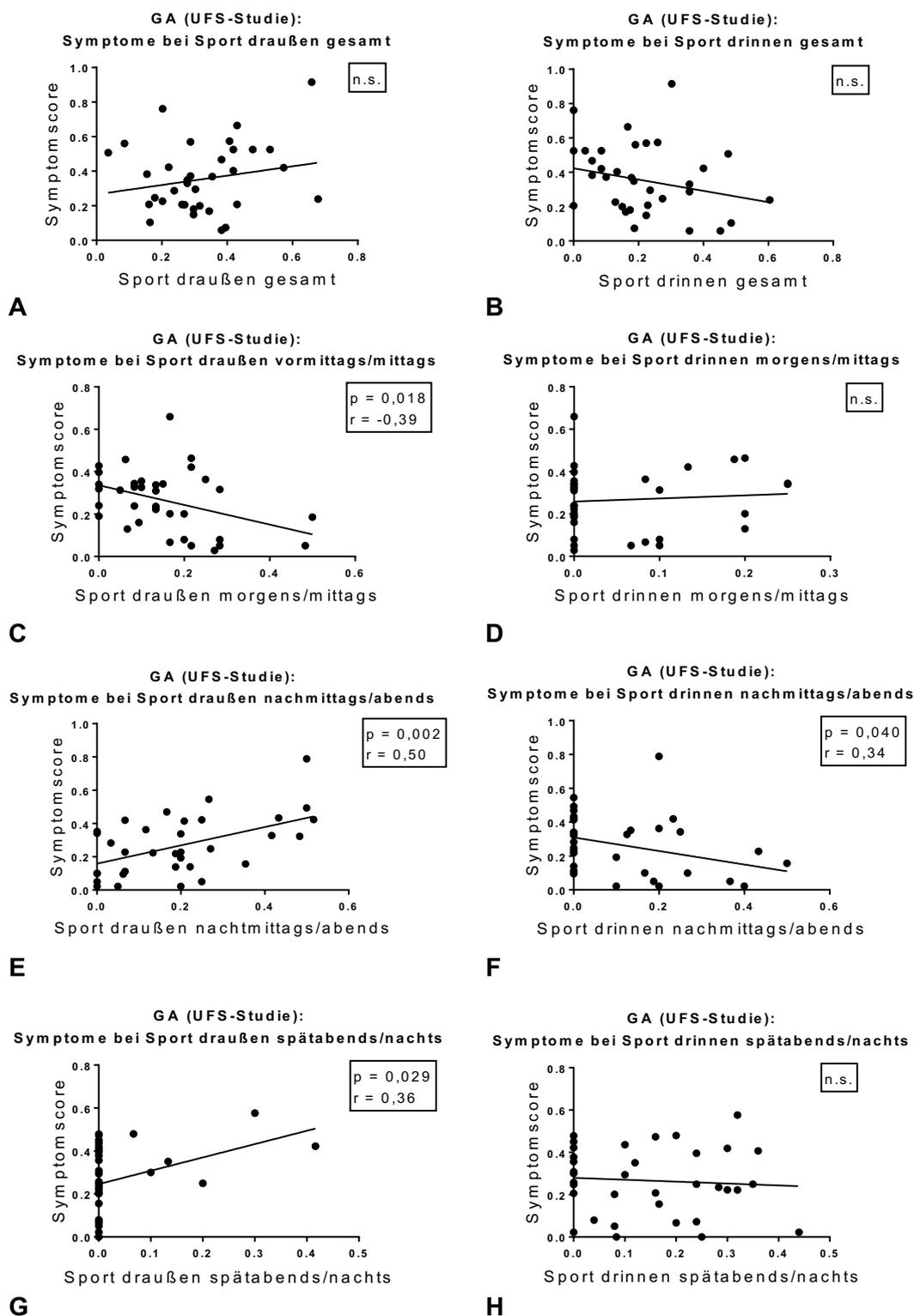


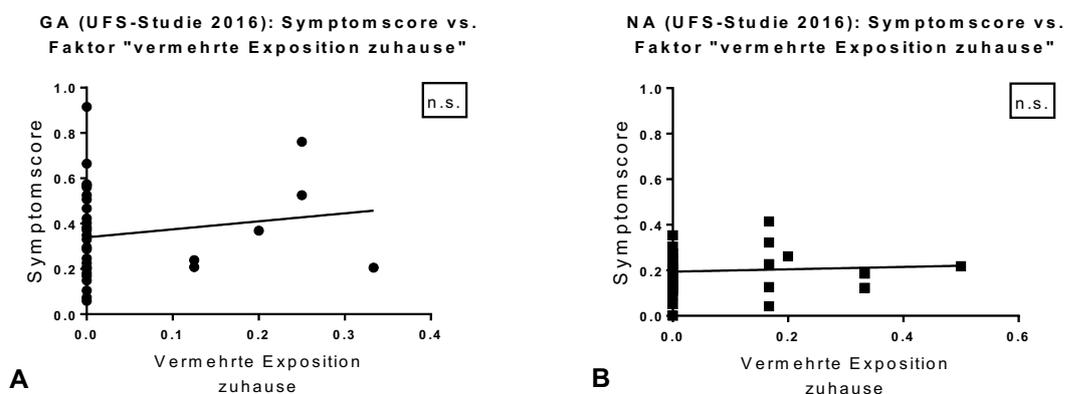
Abbildung 81: Regressionsanalysen mit der allergischen Symptomatik (Symptomscore) von GA der UFS-Studie und der sportlichen Aktivität im Freien (Sport draußen) und in geschlossenen Räumen (Sport drinnen). Das Gesamtergebnis des Tages (A und B) ergibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, wobei die Regressionsgeraden Tendenzen zeigen, dass Sport draußen mit einer erhöhten Symptomatik einhergeht. Die Auswertung der einzelnen 8-Stunden-Intervalle ergibt signifikante Zusammenhänge zwischen Sport draußen und der Symptomatik, wobei der negative Zusammenhang im Zeitraum „morgens / mittags“ (C) im Gegensatz zu den anderen Tagesintervallen steht (E und G). Mit der sportlichen Aktivität in geschlossenen Innenräumen besteht lediglich im zweiten Tagesdrittel (nachmittags / abends) ein signifikanter Zusammenhang mit dem Symptomscore (F) und im ersten und zweiten Tagesdrittel ergibt sich kein Zusammenhang (D und H).

In beiden vorliegenden Studien traten weniger allergische Symptome auf, wenn vermehrt Sport in geschlossenen Räumen getrieben wurde. Aus den Daten der Panelstudie ergibt sich ein signifikanter negativer Zusammenhang im Zeitraum „morgens / mittags“, während die Daten der UFS-Studie diesen auf „nachmittags / abends“ verorten (Panelstudie:  $r = -0,46$ ;  $p = 0,049$ ; UFS-Studie:  $r = -0,34$ ;  $p = 0,040$ ). Die Allergenvermeidung durch Sport in geschlossenen Räumen hängt demzufolge mit einer signifikanten Verminderung der Symptomatik (Symptomscore) zusammen (Tabelle 9).

*Tabelle 9: Der Zusammenhang zwischen Sport in geschlossenen Räumen (Sport drinnen) und dem täglichen Symptomscore wurde mittels Regressionsanalyse bei GA der Panelstudie und der UFS-Studie untersucht. Bei GA der Panelstudie korreliert „Sport drinnen“ im Tagesintervall „morgens / mittags“ signifikant mit der täglichen Symptomatik. Bei GA der UFS-Studie liegt ein signifikanter negativer Zusammenhang im Zeitraum „nachmittags / abends“ vor.*

Symptomscore vs. Sport drinnen	gesamt	morgens/ mittags	nachmittags/ abends	spätabends/ nachts
GA (Panelstudie)	$p = 0,048$ $r = -0,46$	$p = 0,049$ $r = -0,46$	n.s.	n.s.
GA (UFS-Studie)	n.s.	n.s.	$p = 0,040$ $r = -0,34$	n.s.

Die Analyse des Faktors „vermehrte Pollenexposition zuhause“ in Kapitel 4.2.2 ergab, dass bestimmte Tätigkeiten, die von den Probanden mit einer erhöhten Pollenkonzentration assoziiert wurden, nicht mit der Höhe der täglichen Pollenkonzentration korrelieren. Die nachfolgende Regressionsanalyse untersucht, ob dennoch ein Zusammenhang zwischen der verstärkten Exposition und der allergischen Symptomatik besteht. Diese Analyse ergibt jedoch keine signifikante Korrelation.



*Abbildung 82: Zwischen Symptomscore und dem Faktor „vermehrte Pollenexposition zuhause“ ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang bei GA und NA der UFS-Studie.*

Multipliziert man den Faktor mit der Pollenkonzentration, bezieht sich die Betrachtung der vermehrten Exposition insbesondere auf Tage mit erhöhter Pollenkonzentration. Dabei ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit der allergischen Symptomatik (Abbildung 83).

GA (UFS-Studie 2016): Symptomscore vs.  
 Faktor "vermehrte Exposition zuhause"  
 multipliziert mit der Pollenkonzentration

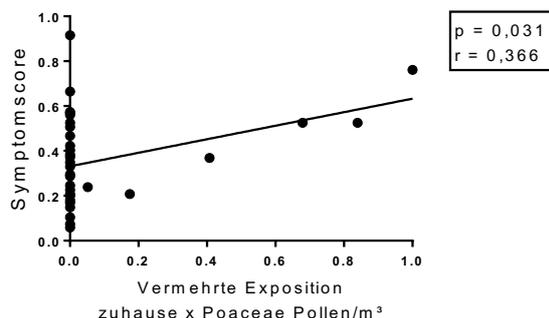


Abbildung 83: Multipliziert man den Faktor „vermehrte Pollenexposition zuhause“ mit der Pollenkonzentration ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang mit der allergischen Symptomatik (Symptomscore). Die Tage, an denen eine erhöhte Exposition zuhause angegeben wurde, sind deutlich erkennbar mit einem erhöhten Symptomscore-Wert assoziiert.

In gleicher Weise wurden Regressionsanalysen mit den okularen, nasalen und pulmonalen Symptomwerten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 aufgelistet und sprechen für einen deutlich signifikanten Zusammenhang der verstärkten Pollenexposition mit der allergischen Symptomatik.

Tabelle 10: Regressionsanalysen mit verschiedenen allergischen Symptomen und dem Produkt aus „erhöhter Pollenexposition zuhause“ und der Pollenkonzentration.

GA: Symptome vs. Faktor "erhöhte Pollenexposition" multipliziert mit der Pollenkonzentration	r	p-Wert
Symptomscore	0,37	0,031
Augenscore	0,39	0,018
Nasenscore		n.s.
Lungenscore		n.s.
Nasenscore morgens / mittags	0,34	0,044
Nasenscore nachmittags / abends	0,41	0,012
Nasenscore spätabends / nachts		n.s.
juckende Augen morgens / mittags	0,38	0,021
juckende Augen nachmittags / abends	0,47	0,004
juckende Augen spätabends / nachts	0,51	0,001
schlechter Schlaf		n.s.

Im Unterschied zum Nasenscore und zum Lungenscore korreliert der Augenscore signifikant mit dem Produkt aus Pollenkonzentration und der Angabe einer erhöhten Pollenkonzentration. Außerdem ergibt sich eine Korrelation mit dem Nasenscore von morgens bis abends. Dies ist ausschlaggebend dafür, dass die Summe aller Beschwerden (Symptomscore) mit dem Produkt aus Pollenkonzentration und der Angabe einer erhöhten Pollenkonzentration korreliert. Die Regressionsanalyse mit der Pollenkonzentration des Tages und dem Symptom „juckende Augen“ im Intervall „spätabends / nachts“ ergab einen relativ geringen statistischen Effekt (vgl. Tabelle 5). Die erneute Analyse, unter Einbezug

der Angabe „erhöhter Pollenexposition zuhause“, zeigt, dass okuläre Beschwerden hochsignifikant mit der Exposition korrelieren. Auch weiterhin ergibt sich kein Zusammenhang mit der Schlafqualität, da diese von multiplen Faktoren beeinflusst wird. Um den Faktor Schlafqualität adäquat zu erfassen wären deshalb aufwendigere Fragebögen zum Schlafverhalten notwendig.

In den folgenden Regressionsanalysen wird die Abhängigkeit der Symptomstärke von zusätzlichen Expositionsfaktoren und allergenvermeidenden Verhaltensweisen, die in der UFS-Studie erfasst wurden, untersucht.

Zunächst wird der Einfluss des Schlafens bei geschlossenem Fenster auf die Symptomstärke überprüft. Probanden, die nachts bei geschlossenen Fenstern schlafen, haben nach dem Ergebnis der Regressionsanalyse keine verringerte Symptomatik. Selbst, wenn eine geringfügige Tendenz zu erahnen ist, dass bei geschlossenen Fenstern eher niedrigere Symptomwerte auftreten (Abbildung 84).

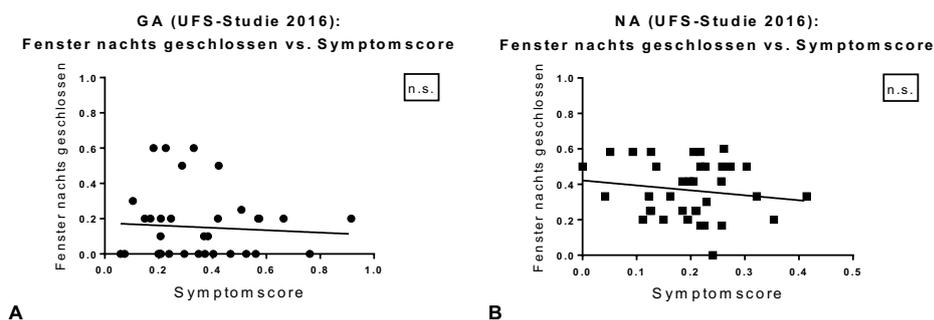


Abbildung 84: Die Regressionsanalyse mit der Symptomatik und dem allergenvermeidenden Faktor „Fenster nachts geschlossen“ (A und B) ergibt keinen Zusammenhang mit geschlossenen Fenstern nachts.

Zwei weitere beantwortete Fragen zur Allergenvermeidung geben Informationen zur Häufigkeit des Bettwäschewechsels und des Haarewaschens morgens und abends. Die Regressionsanalyse mit dem Faktor „Bettwäsche gewechselt“ zeigt keinen Zusammenhang mit der Symptomatik (Abbildung 85).

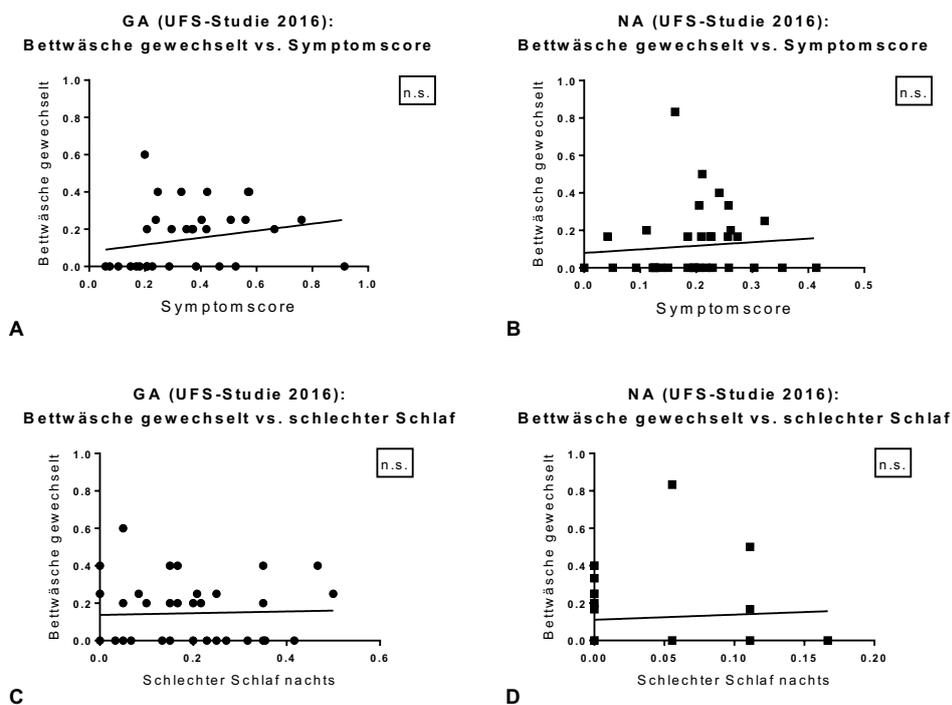


Abbildung 85: Es besteht kein Zusammenhang zwischen der allergischen Symptomatik und dem Wechseln der Bettwäsche bei GA und NA der UFS-Studie.

Im Folgenden Abschnitt wird der Einfluss des Haarewaschens auf die Symptomatik untersucht. Wie bereits oben beschrieben, ergab die Analyse des Faktors „Haare gewaschen morgens“ und „Haare gewaschen abends“ bei Allergikern einen signifikanten Zusammenhang mit der Pollenkonzentration (Abbildung 50). Die Angabe „Haare gewaschen morgens“ korreliert zudem signifikant mit dem Symptomscore von Allergikern der UFS-Studie (Abbildung 86C). Dies erscheint schlüssig, da die Angaben zum Haarewaschen, genauso wie der Symptomscore, in Zusammenhang mit der Pollenkonzentration stehen. Ein ähnlicher Zusammenhang wäre für die Angabe „Haare gewaschen abends“ zu erwarten gewesen. Entgegen jener Vermutung gibt der fehlende Zusammenhang (vgl. Abbildung 86E) jedoch einen Hinweis darauf, dass Allergiker mehr davon profitieren, sich abends die Haare zu waschen. Bei NA der UFS-Studie ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang mit der Symptomatik (Abbildung 86B und D); sie zeigen aber eine Tendenz zu niedrigeren Symptomwerten, wenn sie sich abends die Haare waschen (Abbildung 86F).

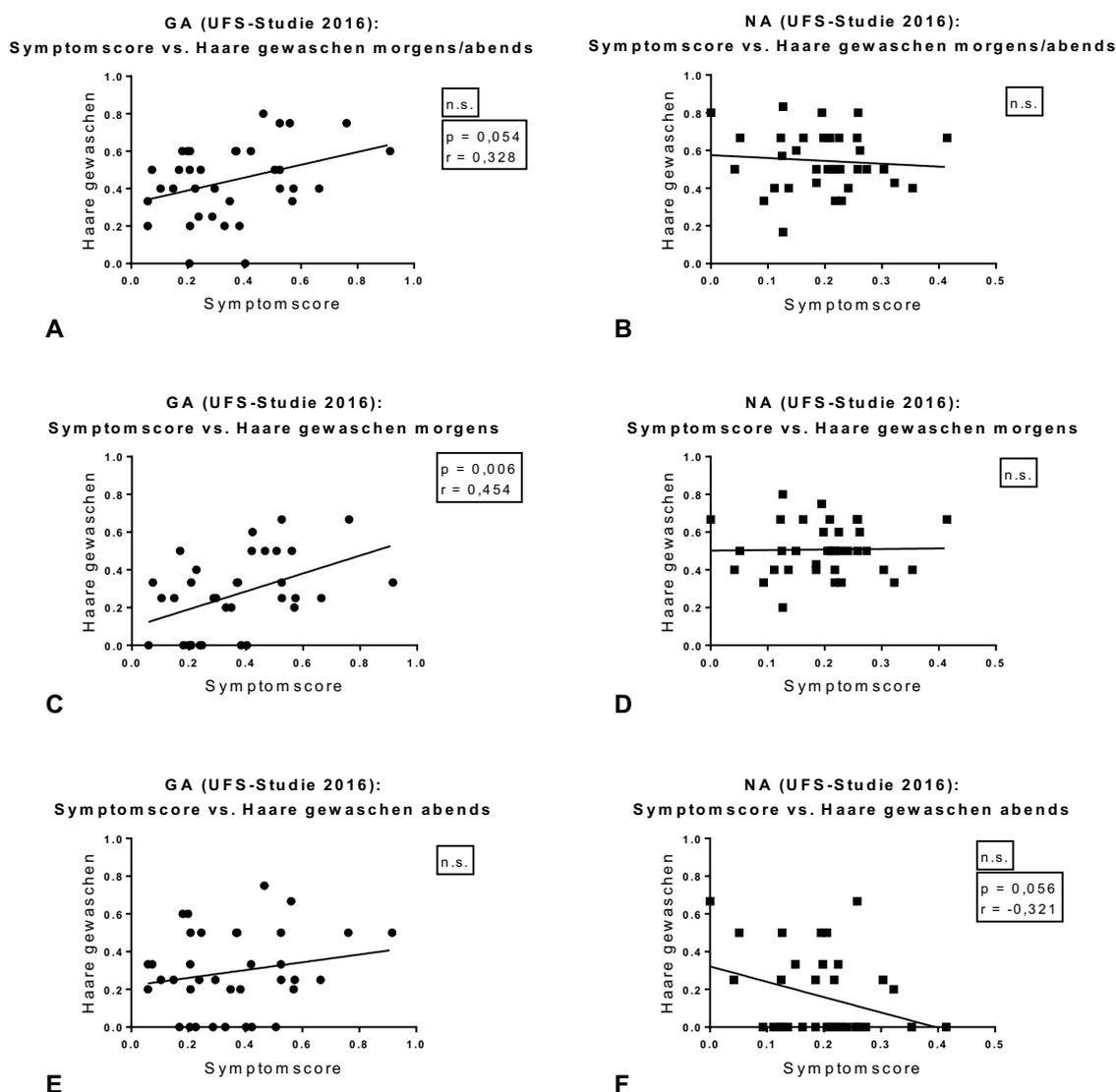


Abbildung 86: Zwischen der Angabe „Haare gewaschen morgens“ und der Symptomatik von GA der UFS-Studie besteht ein positiver Zusammenhang, der darauf hinweist, dass Haarewaschen am Morgen eher keinen symptomlindernden Effekt hat. Der positive Zusammenhang mit der Symptomatik ist durch den Zusammenhang mit der Pollenkonzentration nachvollziehbar, wird aber nicht signifikant durch das morgendliche Haarewaschen verändert. Der Zusammenhang mit dem abendlichen Haarewaschen fällt hingegen nicht signifikant aus, obwohl ebenfalls ein Zusammenhang mit der Pollenkonzentration besteht. Hier könnte der symptomlindernde Effekt des abendlichen Haarewaschens ursächlich sein.

#### 4.3.6 Symptomlinderung durch Allergenvermeidung in alpiner Umgebung

Den Effekt des Aufenthalts in alpiner Umgebung auf die Symptomatik zeigt die Varianzanalyse des Symptomscores in den verschiedenen Abschnitten der UFS-Studie (Abbildung 87).

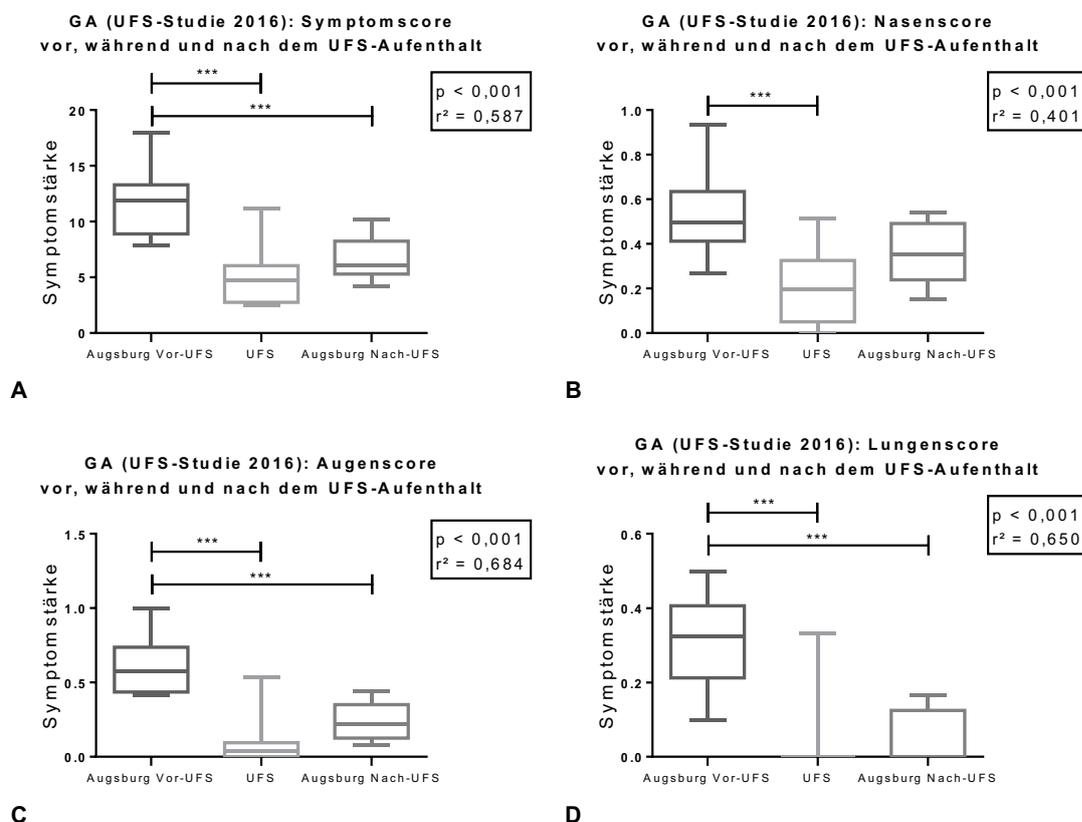


Abbildung 87: Varianzanalyse von Symptomscores vor-, während und nach dem UFS-Aufenthalt. Der Symptomscore ist nicht normalisiert dargestellt. Nasenscore, Augenscore und Lungenscore sind normalisiert wiedergegeben. Die allergische Symptomatik verringert sich durch den UFS-Aufenthalt signifikant. Ein signifikanter Langzeiteffekt auf die Symptomatik ist bei okularen und pulmonalen Symptomen zu beobachten, aber auch nasale Symptome fallen nach dem UFS-Aufenthalt tendenziell ab.

Auch wenn durch den Aufenthalt in alpiner Umgebung die Pollen nicht gänzlich vermieden werden können (vgl. 4.1.2), ergibt sich bereits durch die Verminderung der Pollenexposition ein symptomlindernder Effekt für Allergiker. Sie profitieren von einem UFS-Aufenthalt sogar anhaltend bezüglich ihrer Symptomatik. Das zeigt sich darin, dass die Symptomstärke vor dem Aufenthalt in alpiner Hochlage signifikant höher ist als danach, obwohl sich die durchschnittliche Pollenkonzentration vor- und nachher nicht signifikant voneinander unterscheidet. Die Langzeitwirkung hält insbesondere bei okularen und pulmonalen Symptomen an, wodurch die Beschwerden, trotz der wiederanstiegenden Pollenkonzentration, auf einem niedrigen Niveau bleiben. Die nasalen Beschwerden vor dem UFS-Aufenthalt unterscheiden sich nicht signifikant von der nasalen Symptomatik nach dem UFS-Aufenthalt. Trotzdem erkennt man eine Tendenz, dass der Nasenscore nach dem UFS-Aufenthalt niedriger ist als davor (Abbildung 87B).

Die Auswertung der 8-stündlich erfassten Symptomatik verdeutlicht wie unterschiedlich die Reaktion auf eine abrupt verminderte Pollenkonzentration in alpiner Umgebung ausfällt, je nachdem, welches Symptom betrachtet wird und zu welchem Tagesintervall die Symptome angegeben werden. In Abbildung 88 und Abbildung 89 sind die Ergebnisse der Varianzanalysen dargestellt, die die Veränderung der allergischen Reaktion von „morgens / mittags“ über „nachmittags / abends“ bis „spätabends / nachts“ bei GA der UFS-Studie anzeigen. Die Varianzanalysen wurden jeweils für den Zeitraum vor, während und nach dem UFS-Aufenthalt durchgeführt.

Die 8-stündlich erfassten Beschwerden schließen den Nasenscore (nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, nasaler Juckreiz und Niesreiz), das Symptom „juckende Augen“ (okularer Juckreiz) und die Angabe zu „schlechtem Schlaf“ mit ein. In Summe variieren sie nicht signifikant zwischen den Tagesintervallen. Analysiert man jedoch die nasale Symptomatik (Nasenscore) separat, ergibt sich im ersten Studiendrittel, also vor dem UFS-Aufenthalt, ein signifikanter Unterschied zwischen den Tagesintervallen (Abbildung 88A). Dieser Unterschied verschwindet auf der UFS und im Zeitraum danach. Zu dem signifikanten Absinken der allergischen Symptomatik durch die verminderte Pollenexposition kommt also ein Verschwinden der tageszeitlichen Variabilität.

Vor dem UFS-Aufenthalt sind die beiden häufigsten Symptome okularer Juckreiz und nasale Obstruktion (Abbildung 89A). Die Mittelwerte der beiden Einzelsymptomen sind über den Tag verteilt ähnlich hoch (MW morgens / mittags: 1,0; nachmittags / abends: 1,2). Nur im Intervall „spätabends / nachts“ tritt okularer Juckreiz seltener auf (MW: 1,0 vs. 1,2). Die anderen nasalen Symptome liegen 0,4 (nachmittags / abends: Niesreiz vs. verstopfte Nase) bis 0,9 Symptompunkte darunter (spätabends / nachts: laufende Nase vs. verstopfte Nase). Vor dem UFS-Aufenthalt treten die meisten nasalen Symptome (Rhinorrhoe ausgenommen) im Tagesintervall „morgens / mittags“ seltener auf als in den Tagesintervallen danach. Rhinorrhoe nimmt bei den Allergikern der UFS-Studie eine untergeordnete Rolle ein. Die Werte für Rhinorrhoe liegen auch bei höchstem Pollenflug unterhalb von 0,5 und sind damit vergleichsweise gering.

Auf der UFS sinkt der Wert für okularen Juckreiz dann stärker ab als der Wert für nasale Obstruktion. Die nasale Obstruktion verbleibt – mit Werten über 0,25 – als einziges wirklich relevantes Symptom. Alle anderen Symptome sind auf Werte unter 0,2 abgefallen und zeigen keine relevante Änderung über den Tag verteilt. Die nasale Obstruktion wird während des UFS-Aufenthalts signifikant häufiger im ersten Tagesintervall („morgens / mittags“) angegeben.

Nach dem UFS-Aufenthalt sind einige Symptomwerte wieder angestiegen und haben sich dem Level der nasalen Obstruktion angenähert. Tageszeitliche Unterschiede fallen lediglich bei nasalem Juckreiz und Niesreiz auf, wobei nasaler Juckreiz im mittleren Tagesdrittel („nachmittags / abends“) seltener auftritt als in den anderen Tagesintervallen und Niesreiz im mittleren Tagesdrittel häufiger auftritt als im ersten Tagesdrittel („morgens / mittags“). Damit hat sich die tageszeitliche Variabilität im Vergleich zum Studienabschnitt vor dem UFS-Aufenthalt deutlich verändert. Der Wert für nasale Obstruktion bleibt relativ stabil auf demselben Level wie während des UFS-Aufenthalts und steigt nach dem UFS-Aufenthalt nicht signifikant an. Der Verlust der tageszeitlichen Variabilität ist bei der nasalen Obstruktion erst im letzten Studienabschnitt vollständig erreicht (Abbildung 89C).

Die nasale Obstruktion ist bereits auf der UFS relativ hoch. Als Erklärung kommt der Wiederanstieg der Pollenkonzentration während des UFS-Aufenthalts in Frage. Die erhöhte Reagibilität der nasalen Symptomatik wurde bereits in Kapitel 4.3.2 erläutert. Auch kann ein zusätzlicher höhenbedingter Effekt nicht ausgeschlossen werden, der dazu führt, dass die nasale Obstruktion auf der UFS erhöht ist.

In Abbildung 90 werden schließlich die Varianzanalysen abgebildet, die die Symptomänderung im Verlauf der drei Studienabschnitte „Augsburg Prä-UFS“, „UFS“ und „Augsburg Post-UFS“ zeigen. Dafür wurden die Tagesintervalle „morgens / mittags“, „nachmittags / abends“ und „spätabends / nachts“ separat untersucht (Abbildung 90 von links nach rechts). Ein Rückgang der Symptomatik während des UFS-Aufenthalts ist bei allen Einzelsymptomen zu verzeichnen gewesen. Langzeiteffekte des UFS-Aufenthalts zeichnen sich dadurch aus, dass die Symptomlinderung bis in das letzte 12-Tagesintervall in Augsburg nach dem UFS-Aufenthalt hinein anhält. Solch ein Langzeiteffekt wurde für nasale Obstruktion in allen Tagesintervallen, für Rhinorrhoe im Zeitraum „spätabends / nachts“, für nasalen Juckreiz im Zeitraum „nachmittags / abends“ und für okularen Juckreiz in allen Tagesintervallen gemessen. Die Symptomwerte für „nasale Obstruktion“ und „Rhinorrhoe“ steigen post-UFS in allen drei Tagesintervallen nicht wieder an, was als Lag-Effekt (Verzögerungseffekt) bezeichnet wird. Nasaler Juckreiz, Niesreiz und okularer Juckreiz steigen jedoch nach dem UFS-

Aufenthalt wieder signifikant an, während die Angaben zu nasaler Obstruktion und Rhinorrhoe nach dem UFS-Aufenthalt nicht signifikant von den Angaben auf der UFS abweichen.

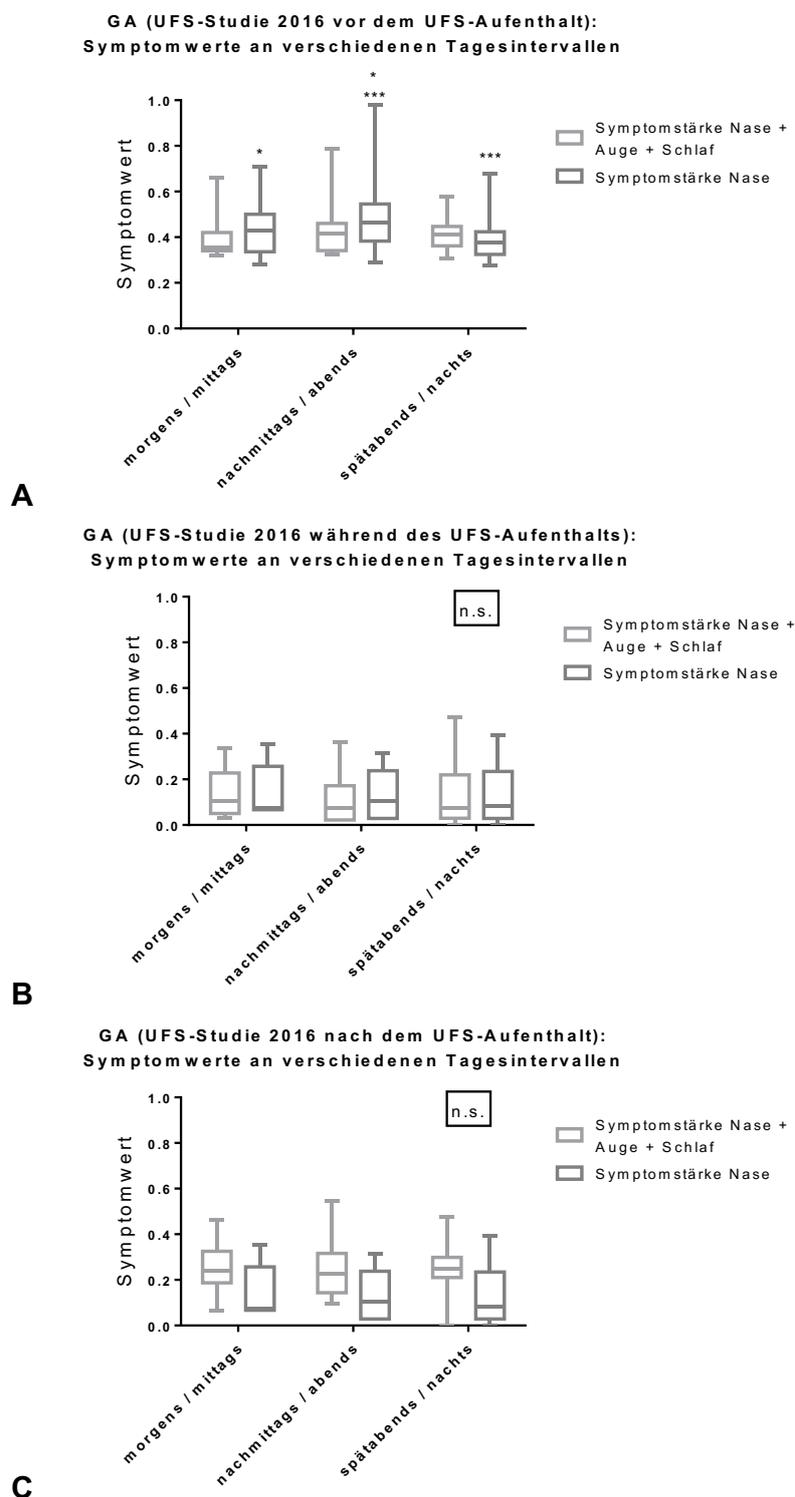
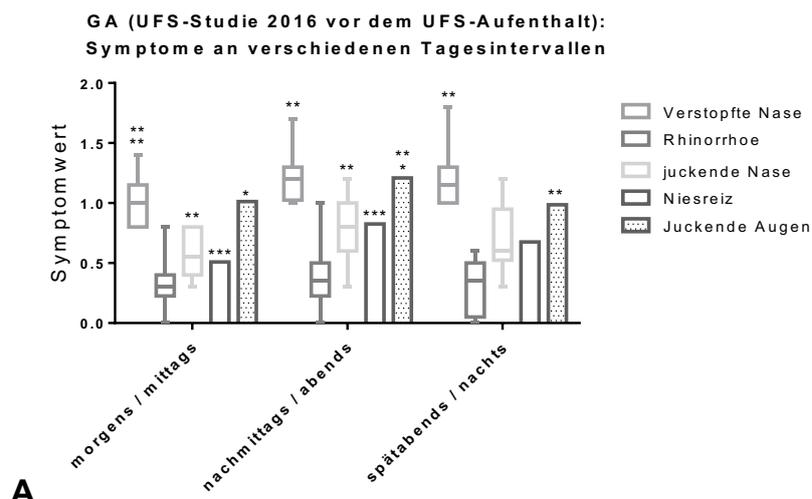
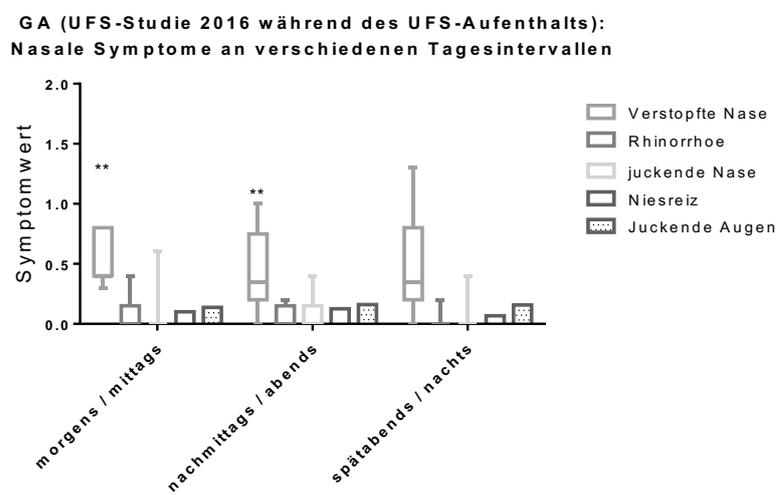


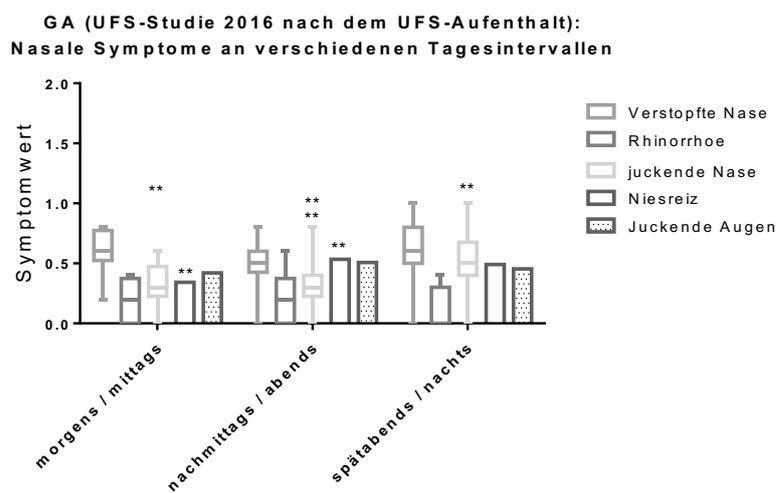
Abbildung 88: Der Symptomwert, der für die 8-Stunden-Intervalle erfasst wurde, schließt den Nasenscore (verstopfte Nase, Rhinorrhoe, juckende Nase und Niesreiz), das Symptom „juckende Augen“ und die Angabe zu „schlechtem Schlaf“ mit ein. Hier werden die tageszeitlichen Unterschiede der allergischen Symptomatik von GA der UFS-Studie vor (A), während (B) und nach (C) dem UFS-Aufenthalt mittels Varianzanalyse untersucht. Für die Höhe des Symptomscores ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Tagesintervallen. Der Nasenscore hingegen ist „nachmittags / abends“ signifikant höher als „morgens / mittags“ und „spätabends / nachts“. Die tageszeitliche Variabilität geht jedoch nach dem ersten Studienabschnitt verloren.



A



B



C

Abbildung 89: Varianzanalyse von nasalen Einzelsymptomen und dem Symptom „juckende Augen“ (nicht normalisiert) vor (A), während (B) und nach (C) dem UFS-Aufenthalt zu unterschiedlichen Tageszeiten bei GA der UFS-Studie. Im ersten Studienabschnitt (A) besteht eine tageszeitliche Variabilität bei fast allen Einzelsymptomen –Rhinorrhoe ausgenommen. Die tageszeitlichen Unterschiede verschwinden auf der UFS weitgehend – außer bei nasaler Obstruktion – und sind auch nach dem UFS-Aufenthalt deutlich verändert.

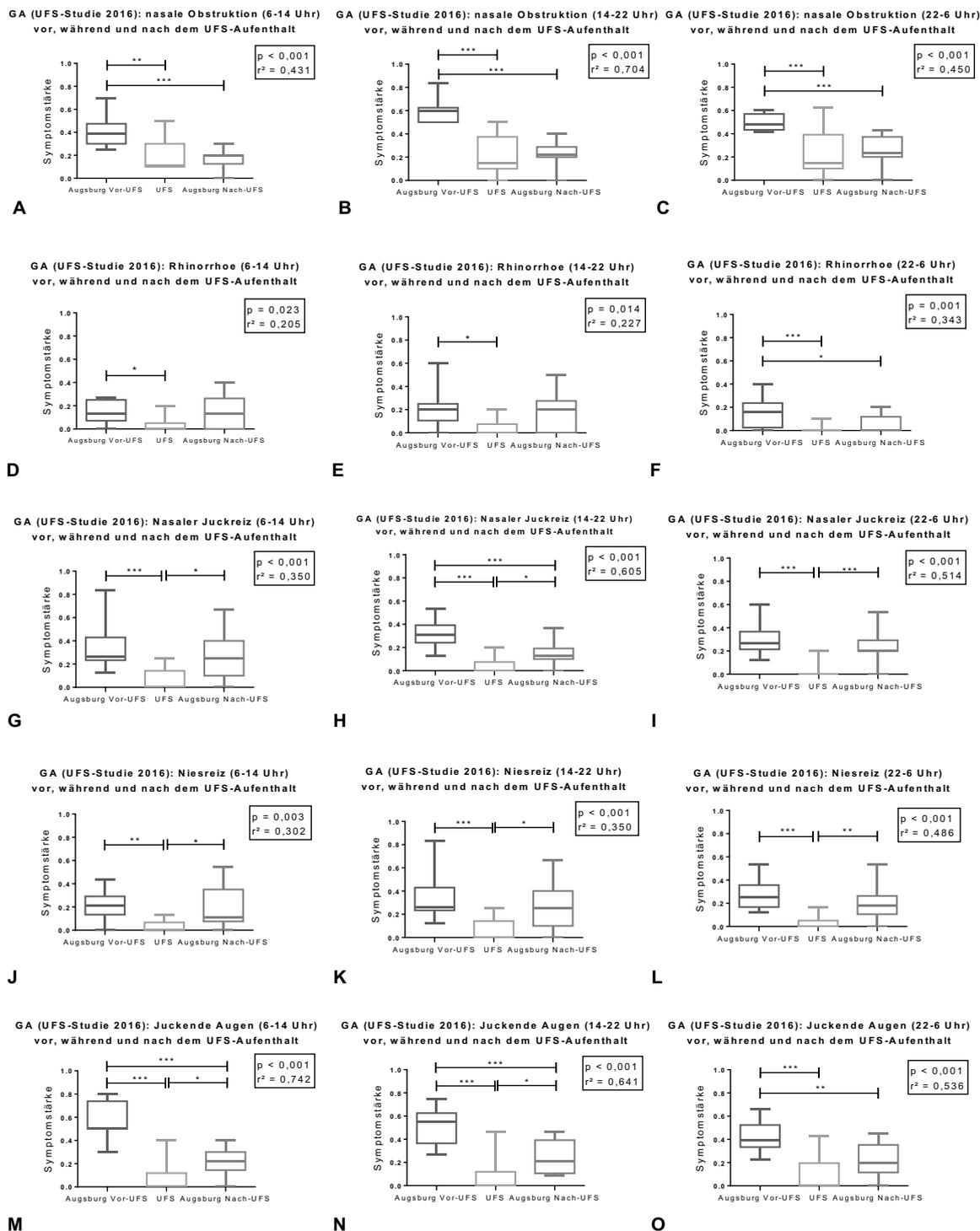


Abbildung 90: Die Varianzanalyse der normalisierten 8-stündlich erfassten Symptome zeigt die unterschiedliche Symptomänderung in den drei 12-Tagesintervallen der UFS-Studie (Augsburg Prä-UFS, UFS und Augsburg Post-UFS). Von links nach rechts sind die Tagesintervalle „morgens / mittags“, „nachmittags / abends“ und „spätabends / nachts“ für die nasalen Symptome „nasale Obstruktion“, „Rhinorrhoe“, „nasaler Juckreiz“ und „Niesreiz“ sowie für „okularen Juckreiz“ (von oben nach unten) aufgeführt. Aus diesen Abbildungen wird ein durchgehender Rückgang der Einzelsymptome ersichtlich, der auf der UFS gemessen werden konnte. Eine anhaltende Reduktion der Symptomwerte bis in den letzten Studienabschnitt („Post-UFS“), wurden für nasale Obstruktion (alle Tagesintervalle), Rhinorrhoe (22-6 Uhr), nasalen Juckreiz (14-22 Uhr) und okularen Juckreiz (alle Tagesintervalle) gemessen. Die Symptomwerte für „nasale Obstruktion“ und „Rhinorrhoe“ steigen post-UFS nicht wieder an, was als Lag-Effekt (Verzögerungseffekt) bezeichnet wird (A-F). Nasaler Juckreiz, Niesreiz und okulärer Juckreiz steigen hingegen nach dem UFS-Aufenthalt wieder signifikant an (G-O).

„Schlechter Schlaf“ nimmt eine Sonderstellung ein, da die Nachmittagswerte bei null liegen und die nächtlichen Werte natürlicherweise erhöht sind. Für diese Art der Beschwerde ist ein Vergleich der Tageszeiten nicht sinnvoll. In der Varianzanalyse mit der Angabe von schlechtem Schlaf „spätabends / nachts“ ergibt sich für GA der UFS-Studie ein signifikanter Unterschied. Dabei ist der Mittelwert für schlechten Schlaf vor und nach dem UFS-Aufenthalt höher als auf der UFS. Nach dem UFS-Aufenthalt liegt der Mittelwert unter dem Niveau von davor.

**GA (UFS-Studie 2016): schlechter Schlaf (22-6 Uhr)**  
vor, während und nach dem UFS-Aufenthalt

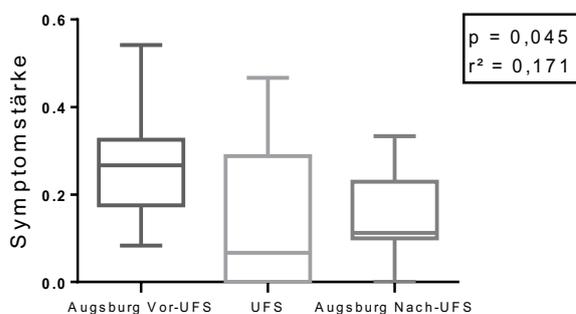


Abbildung 91: Der Vergleich der Angabe von schlechtem Schlaf „spätabends / nachts“ vor, während und nach dem UFS-Aufenthalt mittels Varianzanalyse ergibt bei GA der UFS-Studie einen signifikanten Unterschied. Der Mittelwert für schlechten Schlaf ist vor und nach dem UFS-Aufenthalt höher als auf der UFS. Nach dem UFS-Aufenthalt liegt der Mittelwert unter dem Niveau von davor.

#### 4.3.7 Einfluss von Tabakrauch auf die allergische Reaktion

Symptomunterschiede treten bei allen GA der UFS-Studie gleichermaßen auf, sind jedoch bei Rauchern stärker ausgeprägt als bei Nichtrauchern. Abbildung 92 und Abbildung 93 stellen die Summe der Beschwerden von Rauchern und Nichtrauchern gegenüber. Analysiert man den Unterschied der durchschnittlichen Symptomscores im Zeitraum der gesamten UFS-Studie mittels t-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied.

**GA 2016 (UFS-Studie gesamt): T-Test**  
Symptomscore von Nichtrauchern und Rauchern

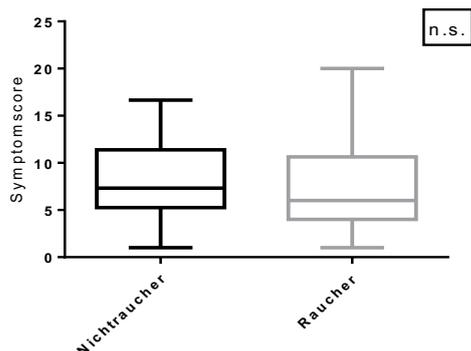


Abbildung 92: Der t-Test mit durchschnittlichen Symptomscores von rauchenden und nicht-rauchenden Gräserpollenallergikern (GA) im Zeitraum der gesamten UFS-Studie ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Die Auswertung der einzelnen Studienabschnitte zeigt jedoch, dass es in den Zeitabschnitten vor und nach dem Aufenthalt in alpiner Hochlage signifikante Unterschiede des Symptomscores bei rauchenden und nicht-rauchenden Allergikern gibt. Vor dem UFS-Aufenthalt ist der Symptomscore von Rauchern vergleichsweise höher und danach vergleichsweise niedriger als bei Nichtrauchern. Auf der UFS ergibt sich kein signifikanter Unterschied der Symptomatik bei Rauchern und Nichtrauchern.

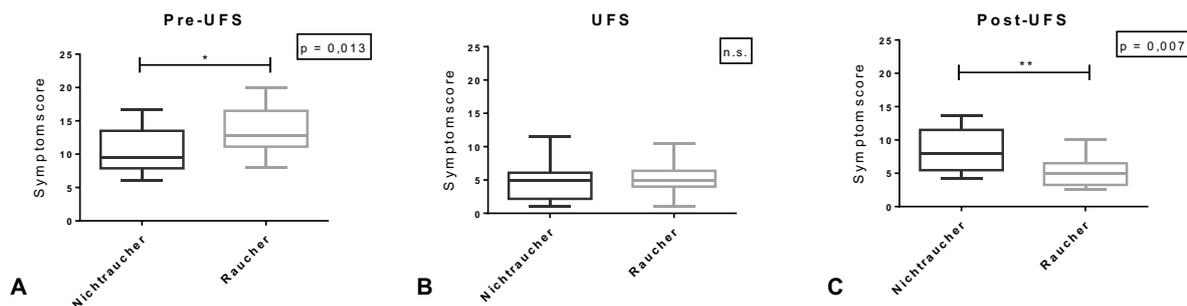


Abbildung 93: T-Test zur Überprüfung des Einflussfaktors „Rauchen“ auf die Symptomatik anhand des Symptomscores der allergischen Probanden in den drei Phasen der UFS-Studie: vor (Pre-UFS), während (UFS) und nach (Post-UFS) dem Aufenthalt auf der Forschungsstation in alpiner Hochlage.

Organspezifische Unterschiede ergeben, dass in normaler Umgebung vor dem UFS-Aufenthalt nasale und pulmonale Symptome bei rauchenden Allergikern signifikant höher sind als bei nichtrauchenden Allergikern. Auf der UFS hingegen gibt es keinen tabakrauchassoziierten Unterschied. Nach der Rückkehr in Augsburg jedoch, ergibt sich eine signifikante Verbesserung der Symptomatik bei Rauchern, insbesondere was nasale und pulmonale Symptome betrifft.

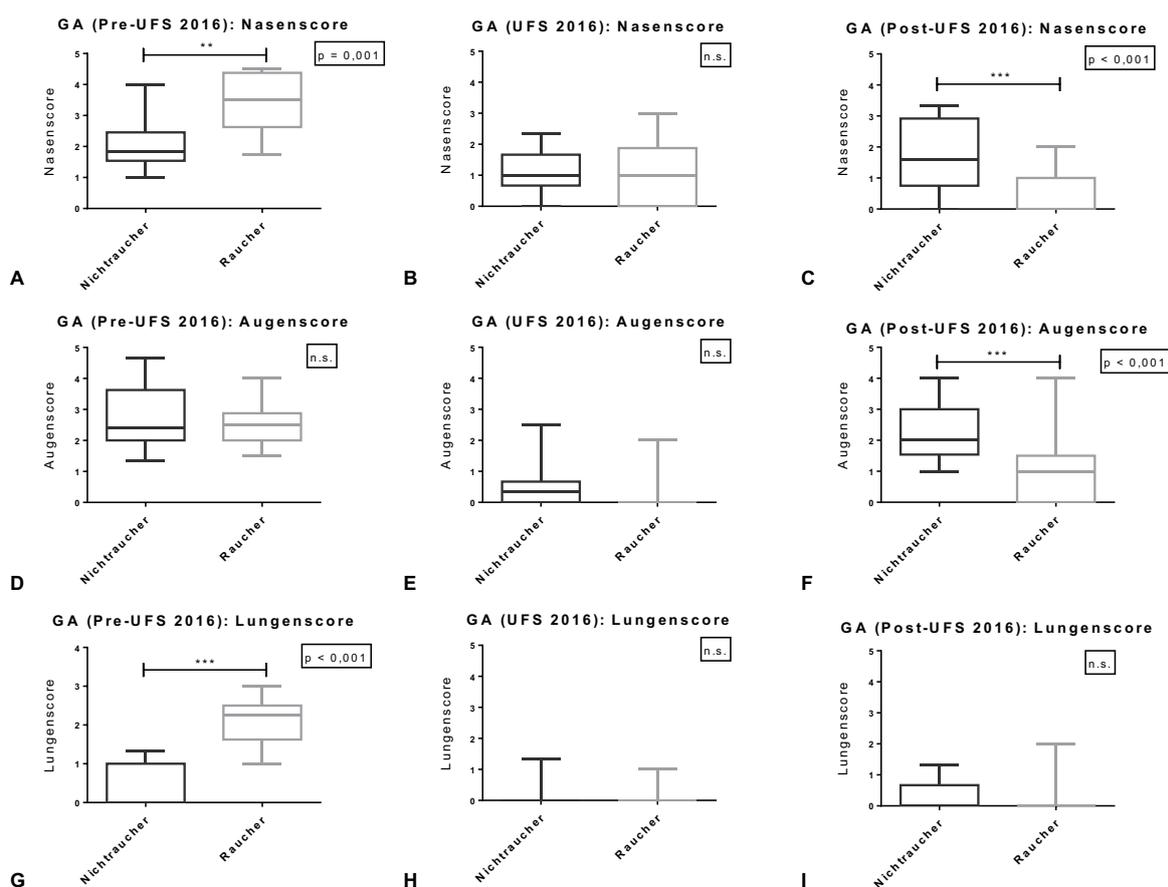


Abbildung 94: T-Test zur Überprüfung des Einflussfaktors „Rauchen“ auf die nasalen, okularen und pulmonalen Symptomscores der allergischen Probanden in den drei Phasen der UFS-Studie: vor (Prä-UFS), während (UFS) und nach (Post-UFS) dem Aufenthalt auf der Forschungsstation in alpiner Hochlage.

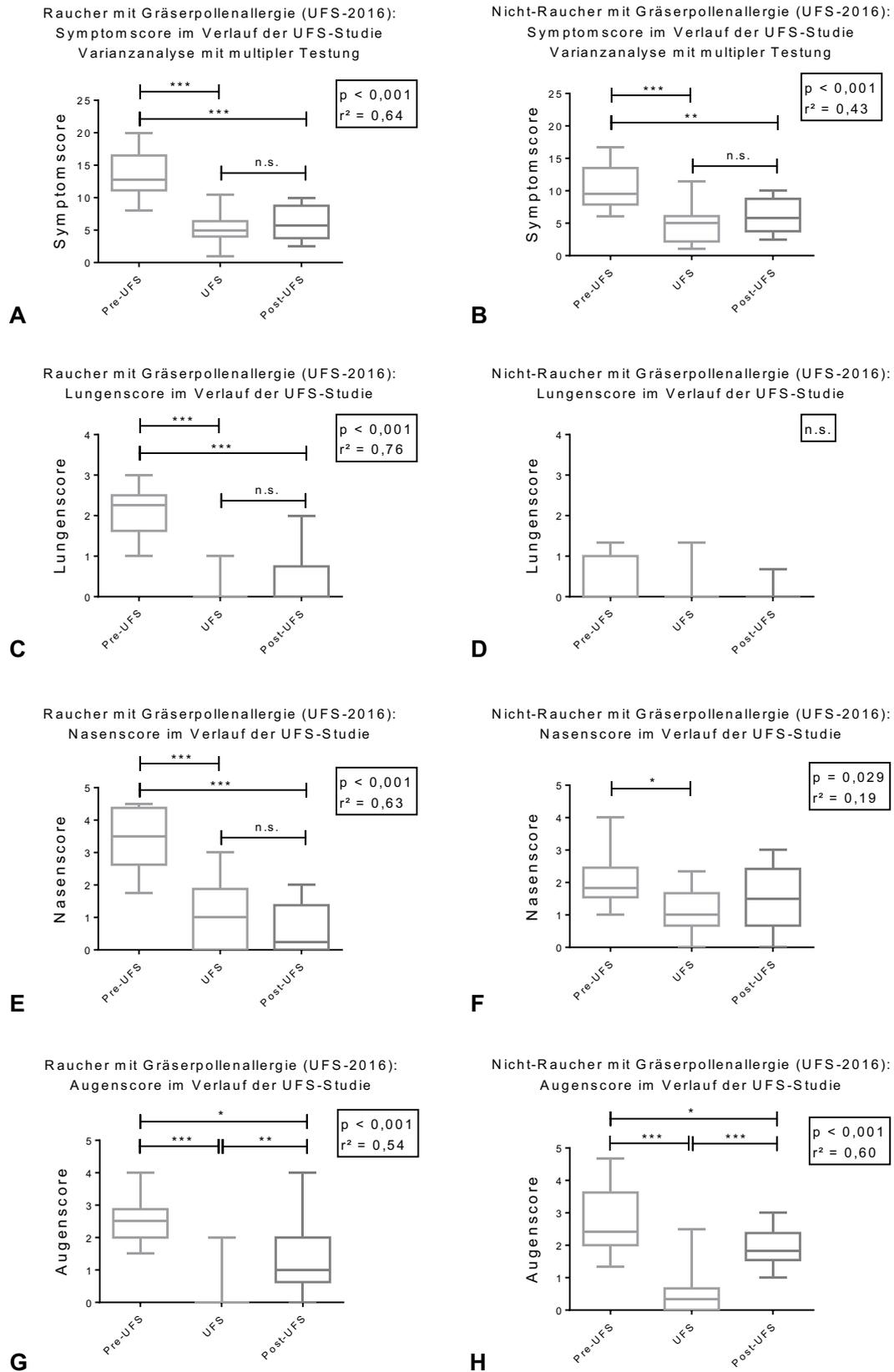


Abbildung 95: Varianzanalyse mit multipler Testung der organspezifischen Symptomscores von Rauchern (links) und Nichtrauchern mit Gräserpollenallergie (rechts) im Verlauf der UFS-Studie. Der Unterschied zwischen vor und nach dem UFS-Aufenthalt ist bei rauchenden Allergikern ausgeprägter als bei nichtrauchenden Allergikern.

Wie oben erläutert, profitieren Allergiker von der verminderten Pollenexposition auf der UFS. Die allergische Symptomatik (Symptomscore) ist vor dem UFS-Aufenthalt in Augsburg (Prä-UFS) – sowohl bei rauchenden als auch bei nichtrauchenden Allergikern – signifikant höher als auf der UFS und danach. Der symptomatische Unterschied vor und nach dem UFS-Aufenthalt (Prä- vs. Post-UFS) entspricht dem Langzeiteffekt. Dieser fällt bei rauchenden Allergikern stärker ins Gewicht als bei nichtrauchenden Allergikern, insbesondere bei pulmonalen und nasalen Symptomen. Bemerkenswert ist, dass der Lungenscore von nichtrauchenden Allergikern keine signifikante Veränderung im Studienverlauf zeigt. Ganz im Gegensatz zu rauchenden Allergikern, bei denen sich der stärkste statistische Effekt bei der Analyse des Lungenscores ergibt ( $r^2 = 0,76$ ).

Für die Interpretation der Ergebnisse ist die geringe Fallzahl der allergischen Probanden hervorzuheben (Raucher:  $n=2$ ; Nichtraucher:  $n=3$ ). Daher müssen Studien mit größeren Teilnehmerzahlen durchgeführt werden, um den Effekt des Rauchens auf die allergische Symptomatik zu evaluieren.

#### 4.4 Die nasale Flussrate als Messgröße der nasalen Obstruktion

Als klinischer Test zur Objektivierung der allergiebedingten nasalen Obstruktion wurde die Rhinomanometrie durchgeführt. Deren Ergebnis gibt das Luftvolumen in Kubikzentimetern an, welches pro Sekunde – bei einem Differenzdruck von 150 Pascal – durch beide Nasenlöcher strömt (V 150 beidseits). Der Wert der rhinomanometrischen Messung wird als „nasale Flussrate“ bezeichnet. Allergische und nichtallergische Probanden wurden an 15 Terminen in und außerhalb der Pollensaison 2015 untersucht (In- und Off-Season). Vergleicht man die Rhinomanometrie-Werte des gesamten Studienzeitraums von Nichtallergikern und Gräserpollenallergikern miteinander (NA vs. GA), ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 96). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die Variabilität der nasalen Flussrate über das Jahr verteilt – unabhängig von der Pollenexposition – aufgrund von zahlreichen Einflussgrößen so groß ist, dass sich kein signifikanter Unterschied ergibt.

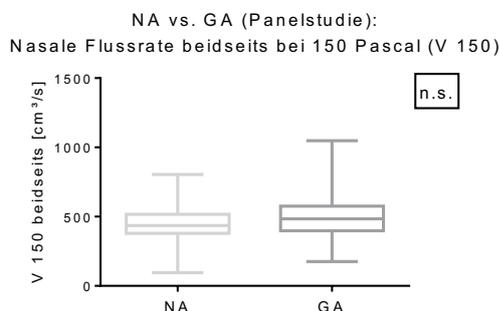


Abbildung 96: Allergische und nichtallergische Probanden (NA und GA) der Panelstudie zeigen über den gesamten Studienzeitraum gesehen keinen signifikanten Unterschied der nasalen Flussrate bei 150 Pascal (V 150 beidseits).

Betrachtet man die Pollensaison und den Rest des Jahres separat, ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen GA und NA außerhalb der Pollensaison (Abbildung 97B). Die Messwerte innerhalb der Pollensaison (In-Season) unterscheiden sich zwar nicht signifikant voneinander, aber außerhalb der Pollensaison (Off-Season) sind die Werte der Nichtallergiker signifikant niedriger als die Werte der Allergiker. Dies entspricht den Ergebnissen, die den Unterschied des Symptomscores bei GA und NA der Panelstudie in Abhängigkeit von der Pollensaison beschreiben. Außerhalb der Pollensaison (Off-Season) ergaben sich bei NA signifikant höhere Symptomwerte als bei GA (vgl. Kapitel 4.3.4).

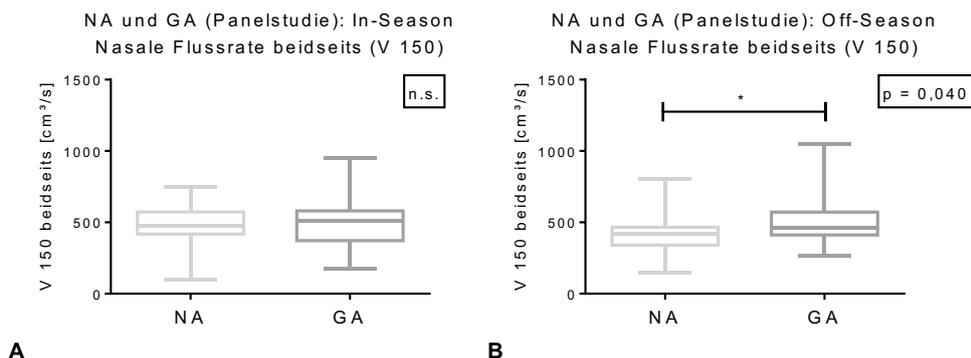


Abbildung 97: Während der Pollensaison (In-Season) ergibt sich kein Unterschied der nasalen Flussrate (V 150 beidseits) bei GA und NA. Außerhalb der Pollensaison (Off-Season) zeigen NA statistisch signifikant niedrigere Werte als GA.

Noch deutlicher zeigt sich der Effekt der Pollenexposition auf die nasale Flussrate in der Regressionsanalyse. Es ergibt sich ein negativer Zusammenhang, was für eine verminderte Durchgängigkeit der Nase bei erhöhter Pollenkonzentration spricht. Die Regressionsanalyse mit Daten der Kontrollgruppe (NA) ergibt keine Signifikanz, dennoch lässt die negative Steigung der Regressionsgeraden auf eine Tendenz in dieselbe Richtung erkennen.

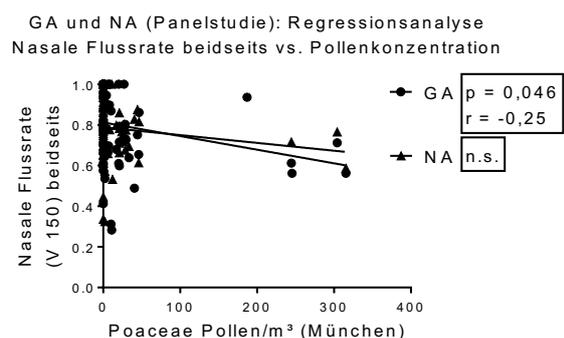


Abbildung 98: Die Regressionsanalyse mit Pollenkonzentration und nasaler Flussrate ergibt bei GA einen signifikanten negativen Zusammenhang. Bei NA ist ebenfalls eine Tendenz zu beobachten, die jedoch nicht signifikant ausfällt.

Zudem ist eine Seitendifferenz bei der rhinomanometrischen Messung zu beobachten. Der p-Wert ist bei der Analyse der nasalen Flussrate im rechten Nasenloch niedriger als bei der nasalen Flussrate im linken Nasenloch, was für eine Seitendifferenz der nasalen Obstruktion spricht ( $p\text{-Wert}_{\text{rechts}} = 0,018$  vs.  $p\text{-Wert}_{\text{links}} = 0,046$ ).

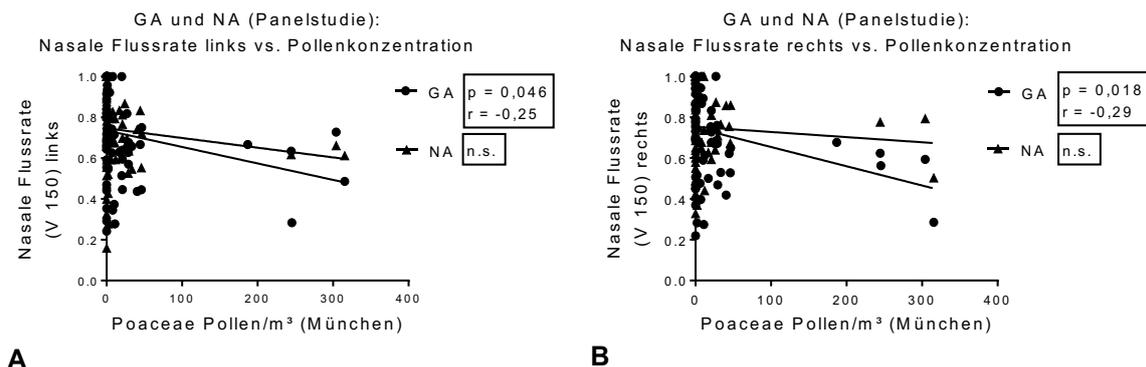


Abbildung 99: Der statistische Zusammenhang der nasalen Flussrate mit der Pollenkonzentration ist rechts ausgeprägter als links ( $p$ -Wert<sub>rechts</sub> = 0,018 vs.  $p$ -Wert<sub>links</sub> = 0,046).

Die Analyse der nasalen Flussrate beidseits – in Zusammenhang mit der Pollensaison – zeigt bereits eine Abhängigkeit der nasalen Flussrate von der Pollenexposition. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang im t-Test zeigt sich bei Allergikern und Nichtallergikern gleichermaßen, jedoch ist der statistische Zusammenhang bei Allergikern deutlich stärker ausgeprägt als bei NA (GA:  $p = 0,001$  vs. NA:  $p = 0,024$ ).

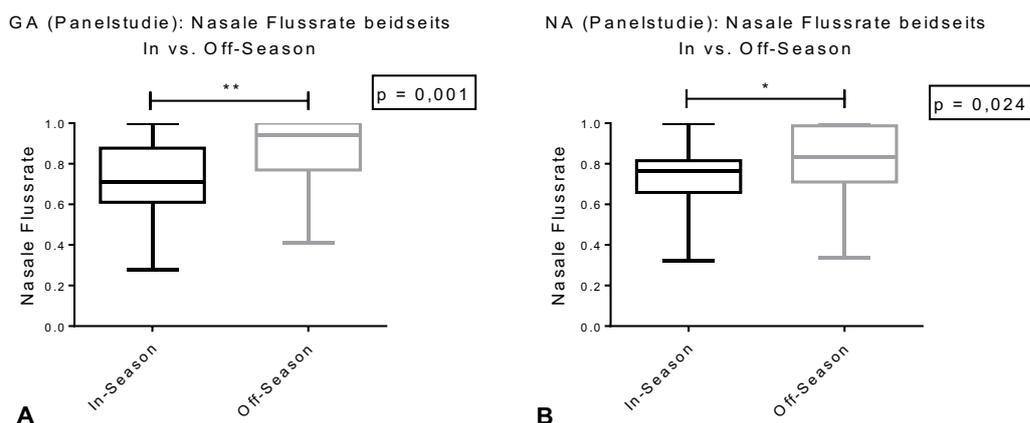


Abbildung 100: Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der nasalen Flussrate In-Season und Off-Season im t-Test zeigt sich bei Allergikern und Nichtallergikern. Bei Allergikern ist dieser Unterschied jedoch stärker ausgeprägt (GA:  $p = 0,001$  vs. NA:  $p = 0,024$ ).

Zudem ist erneut eine Seitendifferenz zu beobachten. Auf der rechten Seite ergibt sich ein signifikanter Unterschied nur bei GA, wohingegen bei den Messungen im linken Nasenloch auch NA einen signifikanten Unterschied zwischen In- und Off-Season zeigen. Dieser ist jedoch geringer als bei der Gruppe der Allergiker.

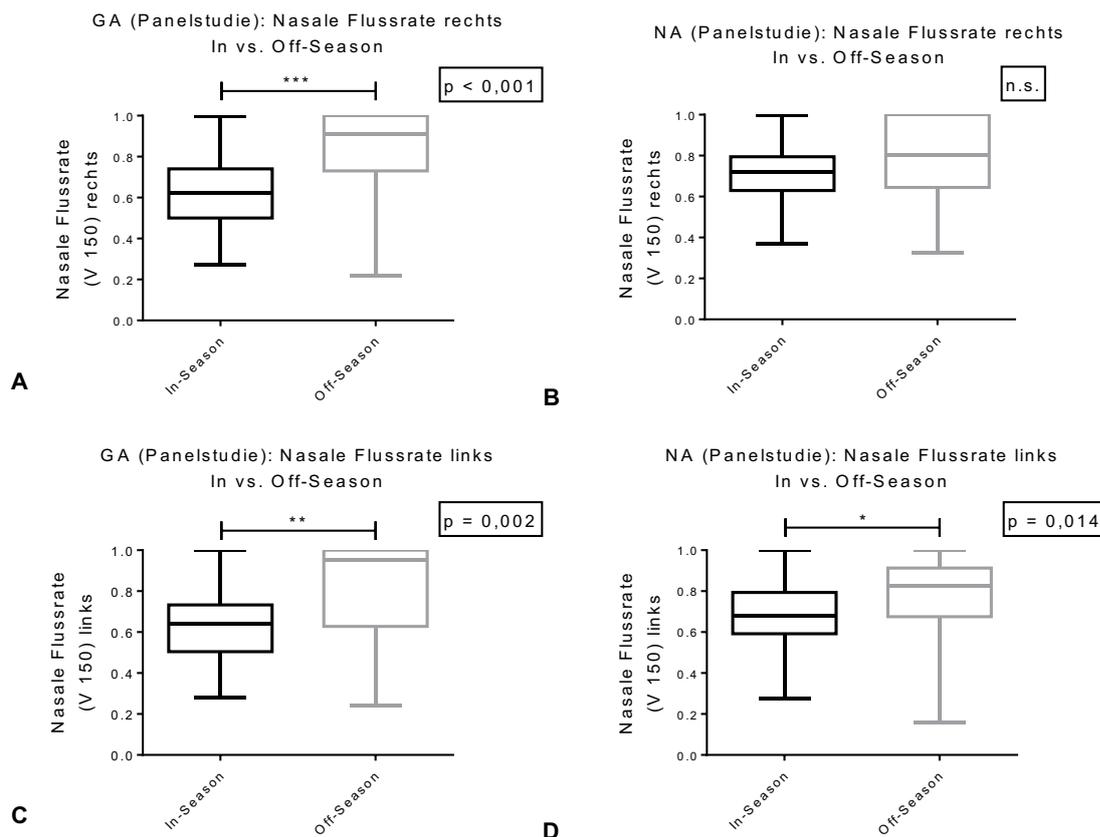


Abbildung 101: Seitenspezifische Analyse der rhinomanometrischen Messung bei GA und NA der Panelstudie mittels t-Test. Der p-Wert für den saisonabhängigen Unterschied ist bei Messungen im rechten Nasenloch niedriger als bei Messungen im linken Nasenloch, was für eine Seitendifferenz der nasalen Obstruktion spricht. Zudem ergibt sich bei NA ein signifikanter Unterschied der nasalen Flussrate nur auf der linken Seite.

Diese Ergebnisse bestätigen, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Pollenflug und nasaler Flussrate bei GA und geringfügig auch bei NA besteht, wobei die Werte von GA stärker in der Pollensaison abfallen als die Werte von NA.

Zur Evaluation der Übereinstimmung von Rhinomanometrie und nasalen Beschwerden wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt (Abbildung 102). Auch hier ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang. Die nasale Flussrate korreliert mit den nasalen Beschwerden (Nasenscore), die am Tag der rhinomanometrischen Messung von den Gräserallergikern der Panelstudie eingetragen wurden. Die Verminderung der nasalen Flussrate ist dabei mit einem erhöhten Nasenscore-Wert assoziiert (Abbildung 102A). Nichtallergiker zeigen in dieser Analyse hingegen keinen signifikanten Zusammenhang der entsprechenden Parameter (Abbildung 102B). Die negative Steigung der Regressionsgeraden gibt zwar einen Hinweis darauf, dass auch bei NA der Studie eine Tendenz vorliegt. Das Ergebnis der Kontrollgruppe ist aber dahingehend nur eingeschränkt verwertbar, da NA wesentlich weniger Symptome angegeben hatten als GA.

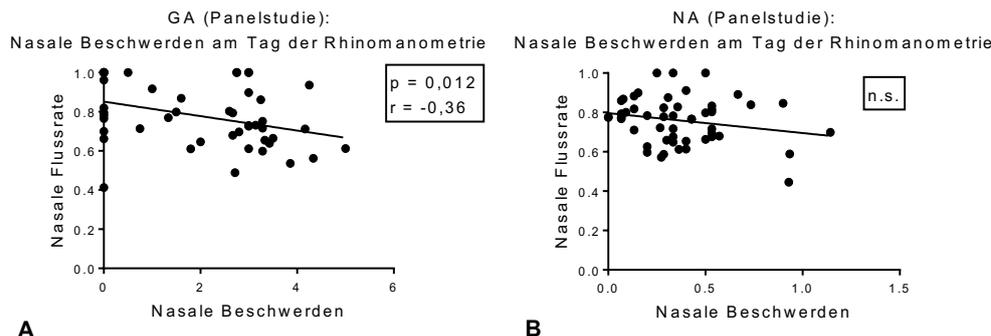


Abbildung 102: Regressionsanalyse zwischen den nasalen Beschwerden und der relativen Änderung der nasalen Flussrate ( $V 150$  beidseits normalisiert). Das Symptom „verstopfte Nase“ wurde am Tag der Rhinomanometrie im Symptomtagebuch erfasst. Bei Gräserpollenallergikern ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Angabe im Symptomtagebuch und der rhinomanometrischen Messung ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,012$ ).

Außerdem wurde das Einzelsymptom „verstopfte Nase“ – als Ausdruck der empfundenen nasalen Obstruktion – mit der nasalen Flussrate korreliert. Auch dabei ergibt sich bei allergischen Probanden ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Abbildung 103). Damit korrelieren die Summe der nasalen Symptomatik und die Angabe von nasaler Obstruktion im Symptomfragebogen mit der Messung der nasalen Flussrate.

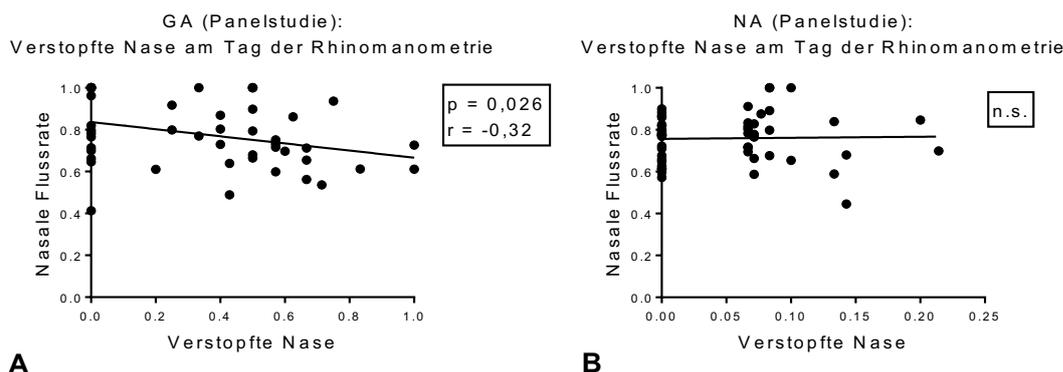


Abbildung 103: Regressionsanalyse zwischen dem Symptom „verstopfte Nase“ und der nasalen Flussrate (normalisiert). Das Symptom „verstopfte Nase“ wurde am Tag der Rhinomanometrie im Symptomtagebuch erfasst. Bei Gräserpollenallergikern ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Angabe im Symptomtagebuch und der rhinomanometrischen Messung ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,026$ ).

Die Rhinomanometrie stimmt demnach mit der empfundenen nasalen Obstruktion signifikant überein, wobei eine Seitendifferenz berücksichtigt werden kann.

## 4.5 Nasale Immunreaktion bei unterschiedlicher Pollenexposition

### 4.5.1 Nasales Gesamt-IgE im Jahresverlauf

In Abbildung 104 ist der Verlauf des nasalen Gesamt-IgE über die Zeit der Panelstudie – als Durchschnittswert der jeweiligen Studienvisite – gemeinsam mit der Pollenkonzentration dargestellt. Auffällig ist eine starke Variabilität der Ergebnisse im zeitlichen Verlauf. Erstaunlicherweise ist das nasale Gesamt-IgE von Allergikern während der Hauptpollensaison nicht so hoch wie in der späten Phase der Pollensaison. Zum Ende der Pollensaison fällt das durchschnittliche nasale Gesamt-IgE wieder ab. Dies geschieht bei einigen Probanden schon bei niedrigeren Pollenkonzentrationen im August und bei anderen erst im September. Die Werte von Oktober bis Dezember 2015 zeigen wiederum vereinzelt erhöhte Werte, die jedoch nicht mit einem Anstieg der Summe der Beschwerden einhergehen. Zum Ende der Studie – im Frühjahr 2016 – sind die Werte insgesamt und ohne Ausnahme sehr niedrig.

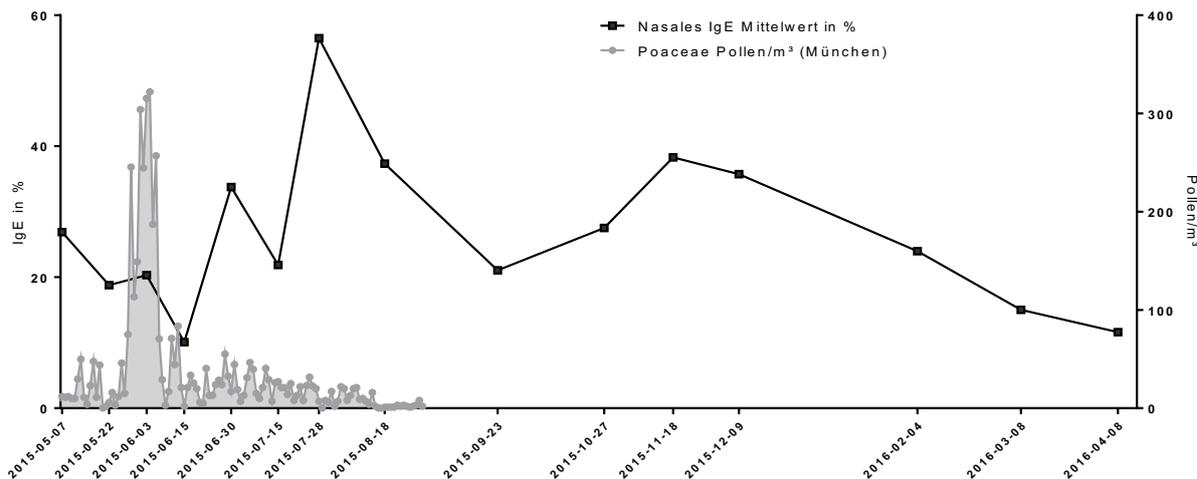


Abbildung 104: Der zeitliche Verlauf der IgE-Mittelwerte im Nasensekret von GA der Panelstudie ist hier als prozentualer Anteil von einem Baseline-Wert (in %) dargestellt. Die Übersicht der 15 Untersuchungstermine, die in und außerhalb der Pollensaison durchgeführt wurden, zeigt die Variabilität der nasalen IgE-Werte im Verlauf der Pollensaison und den Rückgang zum Ende der Pollensaison. Hierbei ist zu bemerken, dass die IgE-Höchstwerte nicht im Zeitraum der höchsten Pollenkonzentration auftreten, sondern vielmehr ein kumulativer Effekt der Pollenexposition in der zweiten Hälfte der Pollensaison erkennbar ist.

Abbildung 105 zeigt die Regressionsanalyse mit nasalem Gesamt-IgE bei Gräserpollenallergikern (GA) der Panelstudie und den entsprechenden Pollenwerten des Tages. Dabei ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang mit den Daten der gesamten Gräserpollensaison und auch nicht bei der separaten Analyse der Low-Season-Daten.

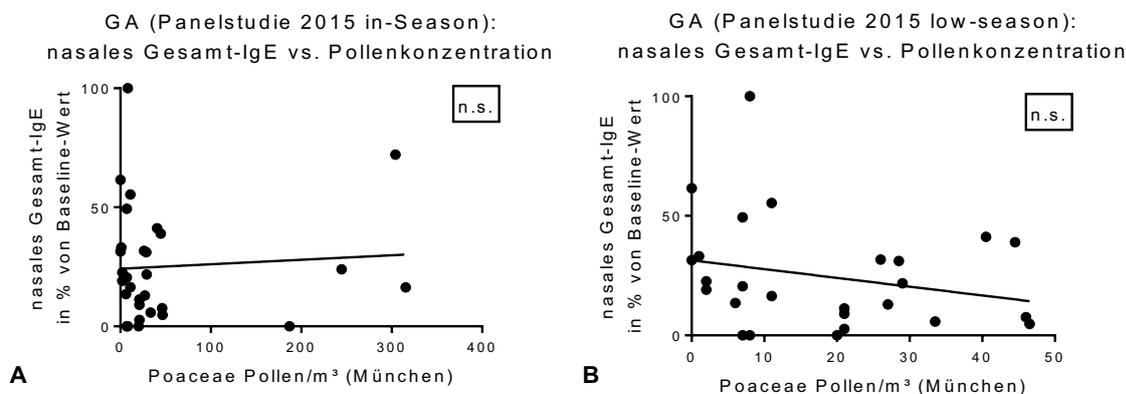


Abbildung 105: Regressionsanalyse mit der Pollenkonzentration und nasalem Gesamt-IgE von GA der Panelstudie während der gesamten Pollensaison (In-Season: A) und in der Pollensaison bei Pollenkonzentrationen von bis zu 50 Pollen/m<sup>3</sup> (Low-Season: B).

Im gepaarten t-Test werden nasale Gesamt-IgE-Werte in und außerhalb der Pollensaison verglichen. Außerdem wird in einem weiteren gepaarten t-Test der Unterschied zwischen Tagen mit weniger als 50 Pollen/m<sup>3</sup> (Low-Season) und Tagen mit mehr als 50 Pollen/m<sup>3</sup> (High-Season) untersucht. Bereits der Vergleich von Gesamt-IgE-Werten in und außerhalb der Pollensaison mittels t-Test zeigt eine Tendenz zu höheren Werten In-Season (Abbildung 106A). Einen signifikanten Unterschied zeigt aber nur der Vergleich von IgE-Werten in der Low-Season und in der High-Season (Abbildung 106B). Pollenhöchstwerte von über 50 Pollen/m<sup>3</sup> führen demnach zu einem signifikanten Anstieg der Gesamt-IgE-Konzentration im Nasensekret von GA der Panelstudie.

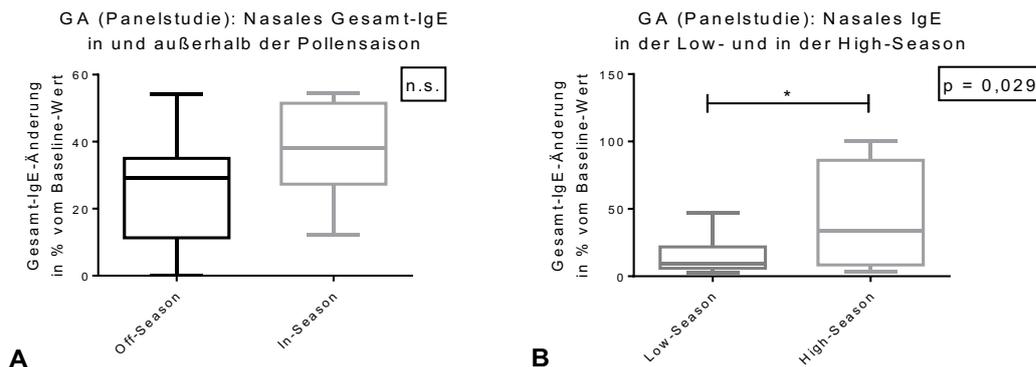


Abbildung 106: Der nasale Gesamt-IgE-Wert wurde bei Gräserallergikern der Panelstudie in und außerhalb der Pollensaison (In- und Off-Season) gemessen. Innerhalb der Pollensaison (In-Season) wurden Messungen in der Low-Season (Pollen  $<50/m^3$ ) und in der High-Season (Pollen  $>50/m^3$ ) durchgeführt. A: Nasale Gesamt-IgE-Werte in und außerhalb der Pollensaison unterscheiden sich nicht signifikant. Ein Anstieg des IgE-Mittelwertes um 10 Prozentpunkte lässt aber eine Tendenz zu erhöhten Werten in der Pollensaison vermuten. B: Der Vergleich des nasalen Gesamt-IgE-Wertes in der Low- und in der High-Season ergibt signifikant erhöhte Gesamt-IgE-Werte bei höchster Pollenkonzentration.

Die Betrachtung von individuellen Unterschieden zeigte, dass relevante Veränderungen des nasalen IgE-Wertes während der Pollensaison nicht immer auftreten und das Maximum des nasalen IgE-Wertes zeitlich stark variieren kann (Individualdaten nicht aufgeführt). Das Gesamt-IgE im Nasensekret zeigt lediglich die Summe der spezifischen IgE-Antikörper und kann aufgrund von Polysensibilisierungen stark variieren. Dadurch resultiert keine Korrelation mit der Gräserpollenkonzentration. Pollenhöchstwerte scheinen jedoch einen signifikanten Einfluss auf die IgE-Konzentration im Nasensekret zu haben.

#### 4.5.2 Änderungen der nasalen Immunglobuline bei einem Aufenthalt in alpiner Hochlage

Die Analyse von Immunglobulinen und Zytokinen im Nasensekret vor, während und nach dem UFS-Aufenthalt zeigt die Abhängigkeit der lokalen, nasalen Immunreaktion von der Pollenexposition. Niedrige IgE- und IgM-Werte während und nach dem Aufenthalt auf der UFS gehen mit einem Absinken von IL-33, Eotaxin-2, MIP-1 $\beta$ , MCP-1 und IL-8 einher. Obwohl für IgA kein signifikanter Unterschied gemessen wurde, fällt das entgegengesetzte Verhalten des Immunglobulins auf. Im Vergleich zu den Messungen vor dem UFS-Aufenthalt steigen die IgA-Werte auf der UFS an und bleiben auf einem hohen Niveau (vgl. Abbildung 107 und Abbildung 108).

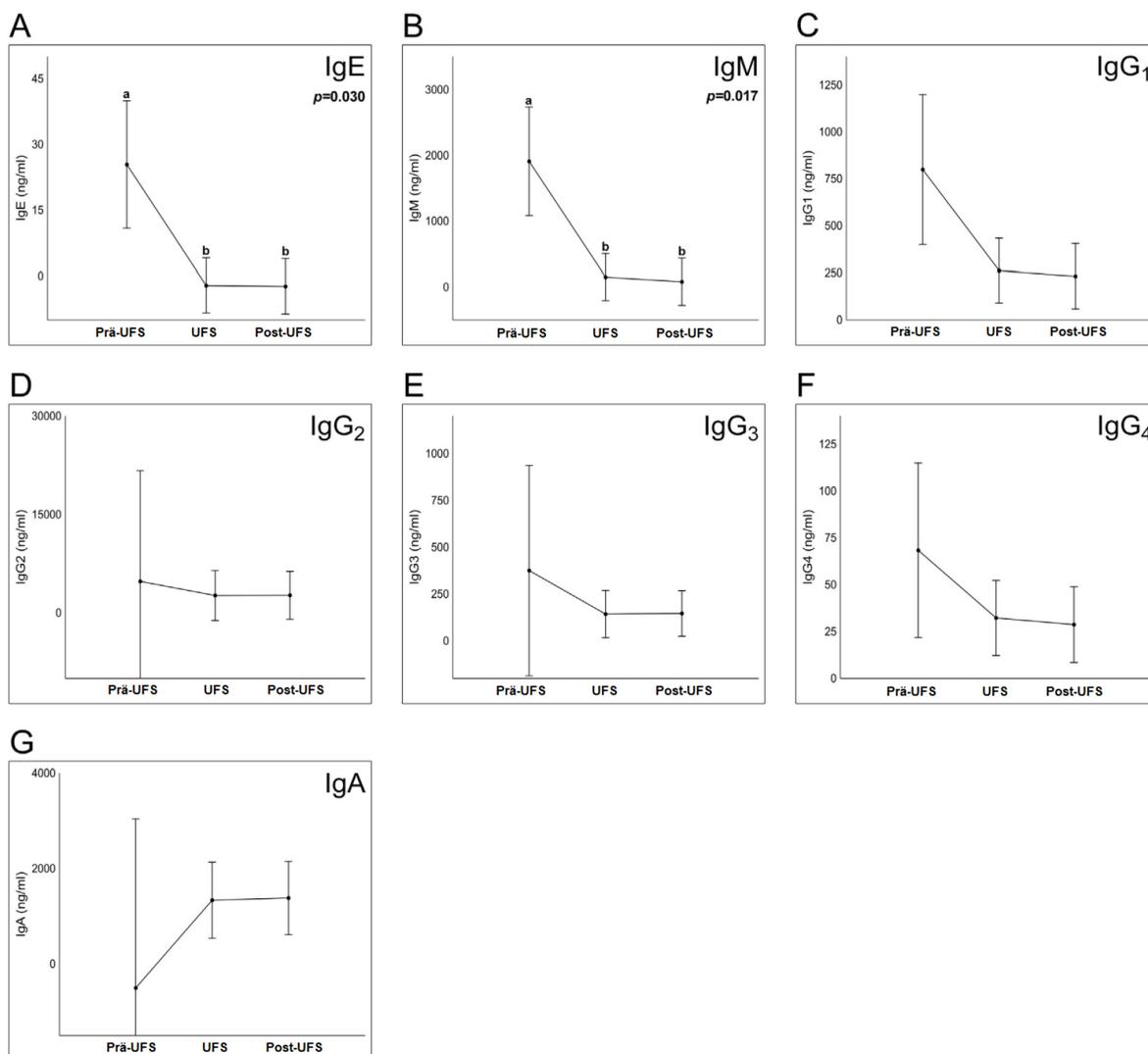


Abbildung 107: Immunglobuline im nasalen Sekret bei GA der UFS-Studie. Vor dem UFS-Aufenthalt (Prä-UFS) wurden relativ hohe IgE- und IgM-Werte gemessen, die während des UFS-Aufenthalts (UFS) und danach in Augsburg signifikant niedriger sind (Post-UFS). IgA-Werte verhalten sich gegensätzlich – mit relativ niedrigen Werten im ersten Studienabschnitt (Prä-UFS) und erhöhten Werten auf der UFS und danach – wobei jedoch kein signifikanter Unterschied gemessen wurde (Damialis et al. 2019b).

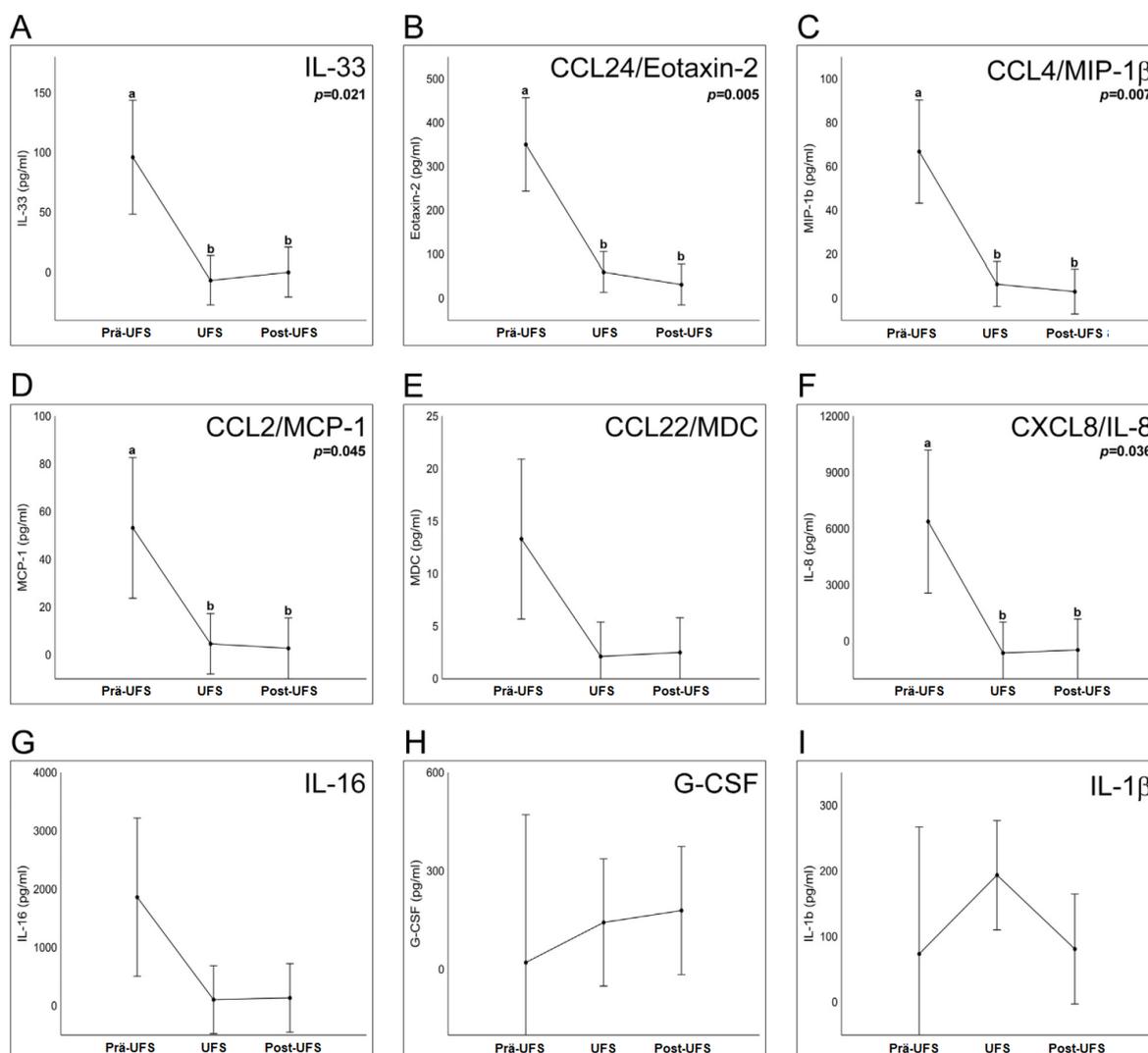
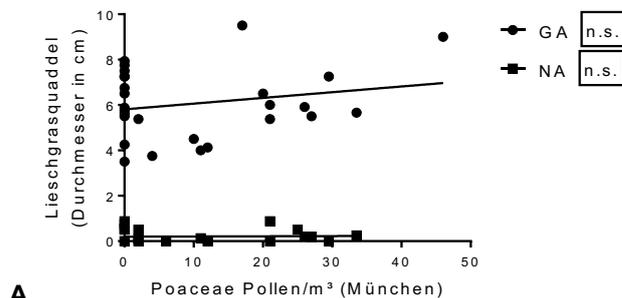


Abbildung 108: Zytokine und Chemokine im Verlauf der UFS-Studie. IL-33, Eotaxin-2, MIP-1 $\beta$ , MCP-1 und IL-8 sind vor dem UFS-Aufenthalt (Prä-UFS) signifikant höher als während des UFS-Aufenthalts in alpiner Umgebung (UFS) und danach in Augsburg (Post-UFS) (Damialis et al. 2019b).

#### 4.6 Pricktest-Variabilität im Jahresverlauf

Der Pricktest erfolgte mit Lieschgras-, Histamin- und NaCl-Lösungen bei Gräserpollenallergikern (GA) und Nichtallergikern (NA) in und außerhalb der Gräserpollensaison 2015. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Pollenkonzentration und dem durchschnittlichen Quaddeldurchmesser im Pricktest mit Lieschgras bei Allergikern ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,020$ ). Bei Nichtallergikern ergab sich kein relevanter Effekt. Betrachtet man den gesamten Studienzeitraum der Panelstudie ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang in der Regressionsanalyse (Abbildung 109A). Die Lieschgras-Quaddelgröße variiert in und außerhalb der Pollensaison ähnlich stark, weshalb der Effekt der Pollenexposition nicht zur Geltung kommt.

GA und NA (Panelstudie 2015):  
Durchmesser der Quaddel im Pricktest mit Lieschgras  
vs. Pollenkonzentration (in- und off-Season)



GA und NA (Panelstudie 2015):  
Durchmesser der Quaddel im Pricktest mit Lieschgras  
vs. Pollenkonzentration (in-Season)

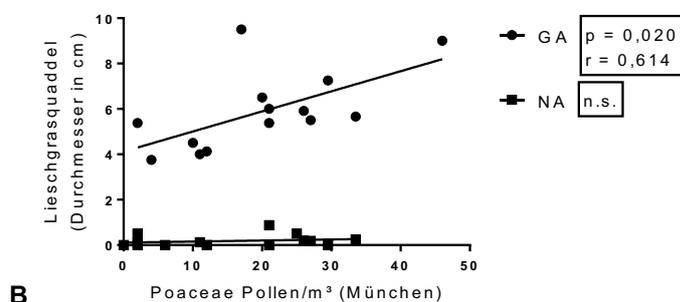
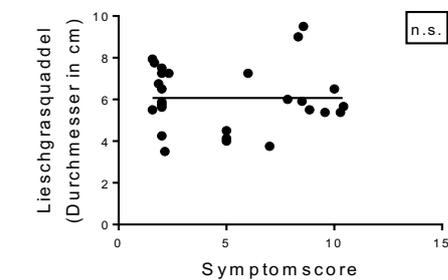


Abbildung 109: A: Lineare Regression von Pollenkonzentration und Quaddeldurchmesser bei GA und NA im Pricktest mit Lieschgras im Jahr 2015, von Mai bis Dezember. B: Pricktest-Ergebnisse von GA innerhalb der Pollensaison 2015 (Mai bis August) zeigen einen starken signifikanten Effekt der Pollenkonzentration auf den Quaddeldurchmesser ( $r = 0,61$ ,  $p = 0,020$ ).

Mittels Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen dem Durchmesser der Lieschgrasquaddel und dem Symptomscore untersucht. Die Analyse ergibt keine Signifikanz aber eine Tendenz zu höheren Symptomscore-Werten bei einem größeren Quaddeldurchmesser.

GA (Panelstudie 2015):  
Durchmesser der Quaddel im Pricktest mit Lieschgras  
in- und außerhalb der Gräserpollensaison



GA (Panelstudie 2015):  
Durchmesser der Quaddel im Pricktest mit Lieschgras  
in-Season (nur Gräserpollensaison 2015)

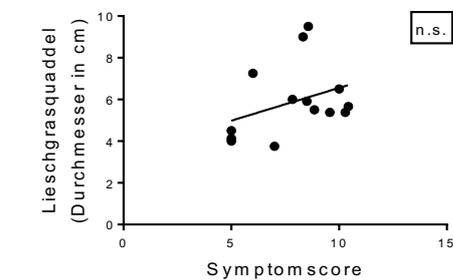


Abbildung 110: Der Durchmesser der Quaddel beim Pricktest mit Lieschgras korreliert nicht mit dem Symptomscore von GA der Panelstudie, wenn man die Daten des gesamten Studienzeitraumes analysiert. Wird die Analyse auf Daten, die während der Gräserpollensaison erfasst wurden, beschränkt, ergibt sich eine ansteigende Tendenz, jedoch ebenfalls keine Signifikanz.

## 4.7 Hautphysiologie bei Gräserpollenallergikern und Nichtallergikern

Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) – als Parameter für die Barrierefunktion der Haut, der Haut-pH (PH), und die Hautfeuchtigkeit (CM) – wurde während der Pollensaison 2015 und im weiteren Jahresverlauf bei GA und NA in München gemessen. Während der UFS-Studie wurden TEWL-Messungen bei GA und NA in Augsburg und auf der Zugspitze (UFS) durchgeführt.

### 4.7.1 Hautphysiologie bei Allergikern und Nichtallergikern

Die Ergebnisse der hautphysiologischen Messungen bei GA und NA, die im Verlauf der Panelstudie durchgeführt wurden, unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Die Tendenz zu höheren TEWL-Werten und niedrigeren Hautfeuchtigkeitswerten bei GA lässt sich statistisch nicht bestätigen.

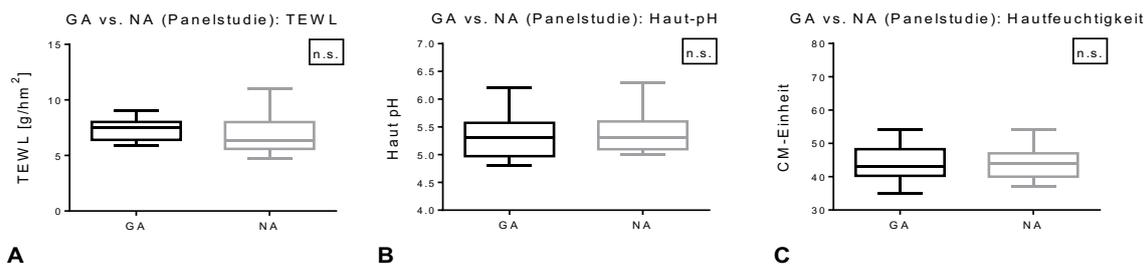


Abbildung 111: Vergleich von hautphysiologischen Messungen in und außerhalb der Pollensaison, bei GA und NA der Panelstudie. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen GA und NA, auch wenn GA einen höheren TEWL-Mittelwert haben als NA, was auf eine Tendenz zur Hautbarrierestörung bei GA hindeutet.

Die TEWL-Werte von GA der UFS-Studie sind hingegen signifikant erhöht, im Vergleich zu der Gruppe der NA. Dabei ist anzumerken, dass die Messungen überwiegend unter Pollenexposition und nicht wie in der Panelstudie in und außerhalb der Pollensaison, also im gesamten Jahresverlauf durchgeführt wurden.

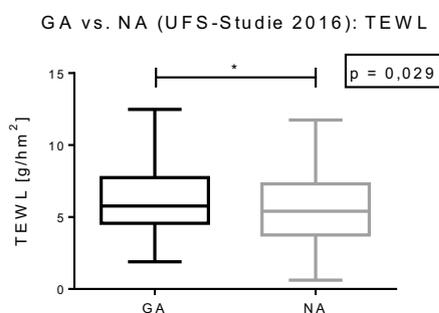


Abbildung 112: Ungepaarter t-Test: Gräserallergiker (GA) haben signifikant höhere TEWL-Mittelwerte als Nichtallergiker (NA) der UFS-Studie 2016.

### 4.7.2 Hautphysiologie in und außerhalb der Pollensaison 2015

Eine relative Änderung der Hautphysiologie im Zusammenhang mit der Pollensaison ergibt sich gleichsam für GA und NA im ungepaarten t-Test. Die Ergebnisse von Tewametrie (TEWL) und Hautfeuchtigkeitsmessung (Corneometrie, CM) zeigen in beiden Gruppen signifikant höhere Werte im Zeitraum der Gräserpollensaison. Der Vergleich von Haut-pH-Werten in und außerhalb der Saison wurde ebenfalls mittels ungepaartem t-Test durchgeführt. Hierbei ergibt sich nur bei GA ein signifikanter Unterschied. Allergiker haben während der Gräserpollensaison einen signifikant niedrigeren Haut-pH als außerhalb. Bei Nichtallergikern ist ein solcher Zusammenhang nicht zu erkennen.

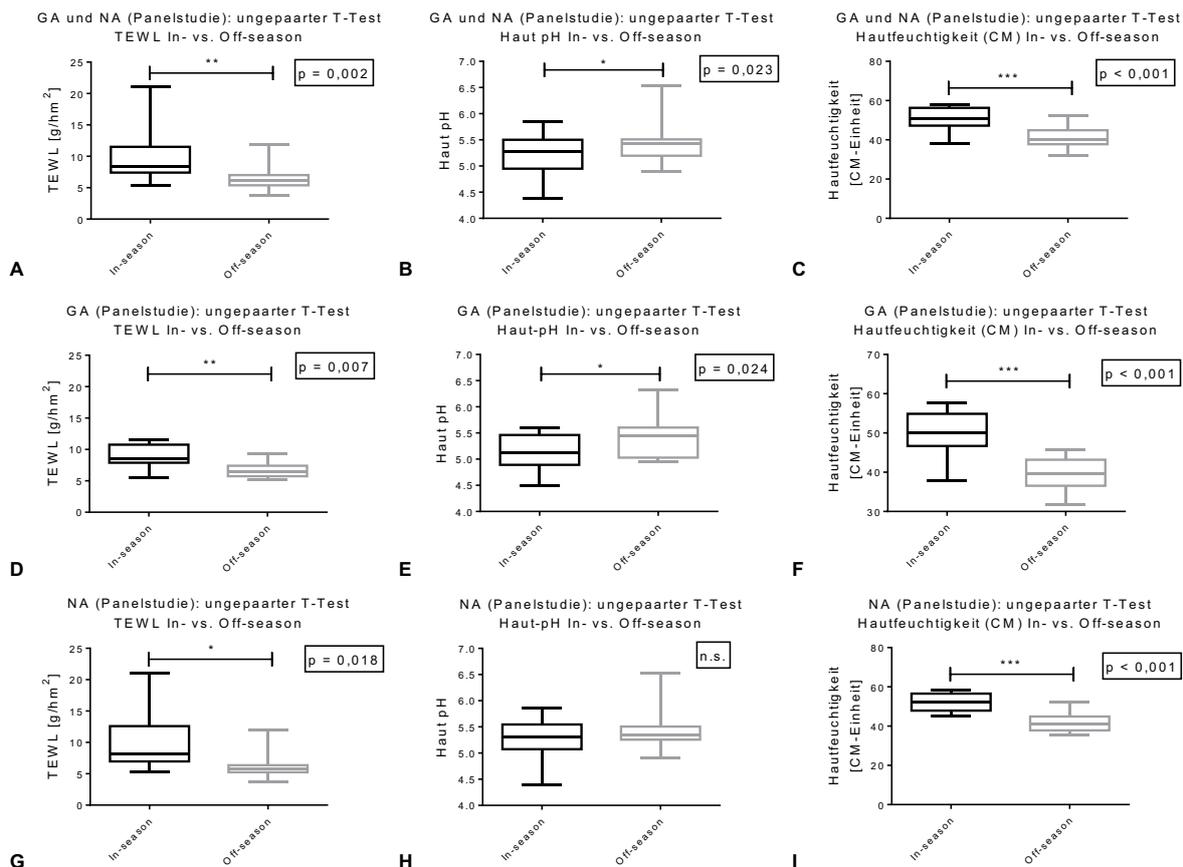


Abbildung 113: TEWL, Haut-pH und Hautfeuchtigkeit (von links nach rechts) bei GA und NA (oben), GA (Mitte) und NA (unten) in und außerhalb der Pollensaison 2015. TEWL und Hautfeuchtigkeit sind bei GA und NA während der Pollensaison (In-Season) signifikant erhöht. Der Haut-pH ist lediglich bei GA In-Season signifikant niedriger als Off-Season.

Es wurde beschrieben, dass die Luftfeuchtigkeit einen Einfluss auf die Messung von TEWL und Hautfeuchtigkeit (Corneometrie, CM) nimmt. Idealerweise sollte die Messung von TEWL und die Corneometrie deshalb bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 38-50% durchgeführt werden. Dies war bei Messungen im Jahresverlauf, wie sie in der Panelstudie durchgeführt wurden, nicht zu realisieren, weshalb bei jeder Messung parallel die relative Luftfeuchtigkeit gemessen wurde. Vergleicht man die relative Luftfeuchtigkeit in und außerhalb der Pollensaison, ergibt sich ein signifikanter Unterschied.

GA und NA (Panelstudie): Luftfeuchtigkeit  
In- vs. Off-season an den Tagen der TEWL-Messung

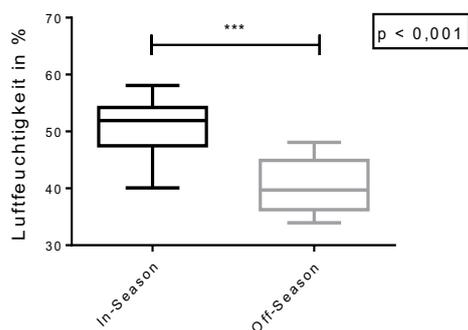
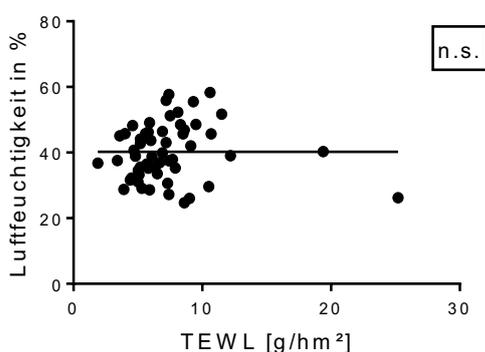


Abbildung 114: Der Vergleich der Luftfeuchtigkeit in und außerhalb der Pollensaison mittels t-Test ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ). Dafür wurden die Daten von TEWL-Messungen an GA und NA verwendet, bei denen die Luftfeuchtigkeit gleichzeitig miterfasst wurde.

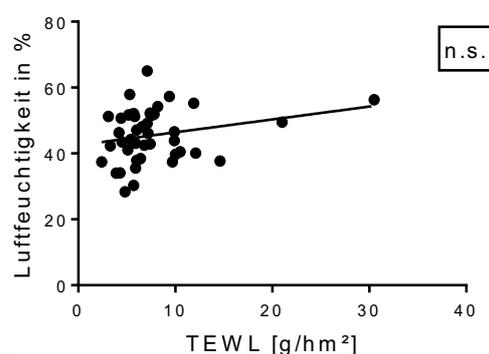
Um einen Zusammenhang zwischen TEWL und Luftfeuchtigkeit auszuschließen, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, die keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Parametern vermuten lässt. Die waagrechte Regressionsgerade bei GA deutet darauf hin, dass die Ergebnisse der Tewametrie weitgehend unabhängig von der Luftfeuchtigkeit sind. Bei NA ergibt sich eine leicht ansteigende Regressionsgerade, die jedoch aufgrund der fehlenden Signifikanz keine Bedeutung hat.

GA (Panelstudie): TEWL vs. Luftfeuchtigkeit



**A**

NA (Panelstudie): TEWL vs. Luftfeuchtigkeit



**B**

Abbildung 115: Die dargestellten Regressionsanalysen wurden für GA und NA der Panelstudie durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen TEWL und Luftfeuchtigkeit auszuschließen. Dabei ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang. Die Ergebnisse der Tewametrie sind demzufolge unabhängig von der Luftfeuchtigkeit.

#### 4.7.3 TEWL-Messungen während der UFS-Studie

In der UFS-Studie wurde der Einfluss der Pollenexposition auf die Hautphysiologie anhand von TEWL-Messungen gemessen. Der TEWL-Wert steigt sowohl bei Allergikern als auch bei Nichtallergikern mit dem Anstieg der Pollenkonzentration auf der UFS an. Die Messung in Augsburg zeigt einen weiteren Anstieg bei anhaltender Pollenexposition in urbanem Gebiet.

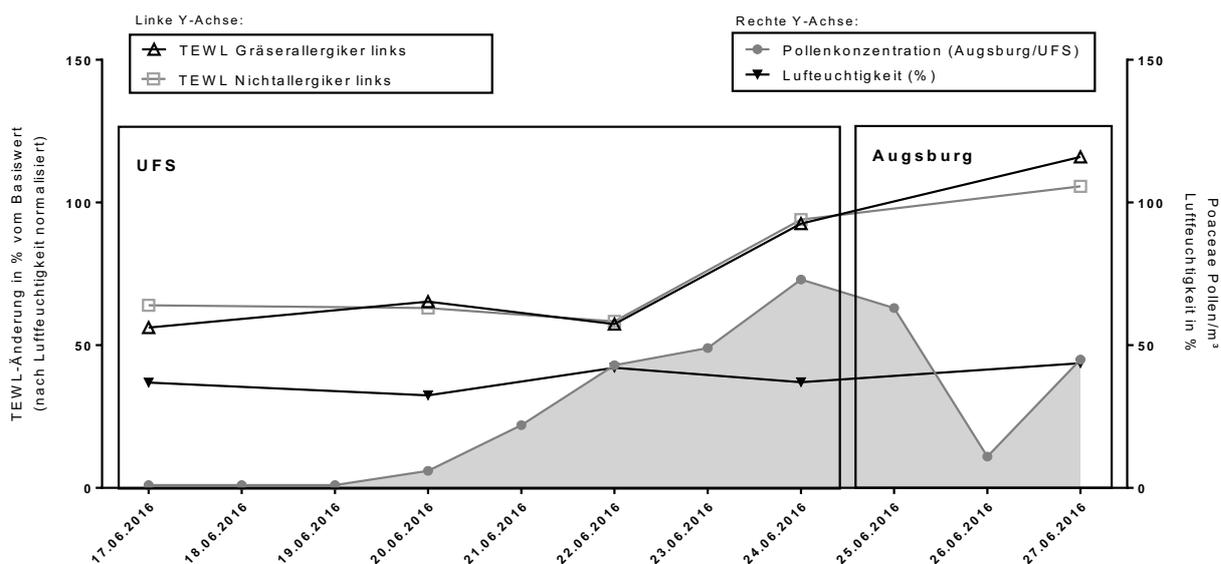


Abbildung 116: Hautphysiologische Messungen mit dem Tewameter bei GA und NA während der UFS-Studie bestätigen die These, dass hohe Pollenwerte einen höheren TEWL zur Folge haben. Bei Allergikern ist dieser Effekt deutlicher zu sehen als bei Nichtallergikern, aber auch bei gesunden Probanden ist ein Anstieg des transepidermalen Wasserverlusts bei erhöhter Pollenexposition festzustellen.

Es ist anzunehmen, dass der Effekt weitgehend unabhängig von der relativen Luftfeuchtigkeit ist, da die Messungen bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 32,5% bis 43,7% durchgeführt wurden und keine Korrelation der Luftfeuchtigkeit mit dem TEWL besteht (vgl. Abbildung 117). Sinnvoll wäre eine Untersuchung der Hautbarriere bei unterschiedlicher Pollenexposition mit neueren Messmethoden, die vollständig unabhängig von der relativen Luftfeuchtigkeit messen.

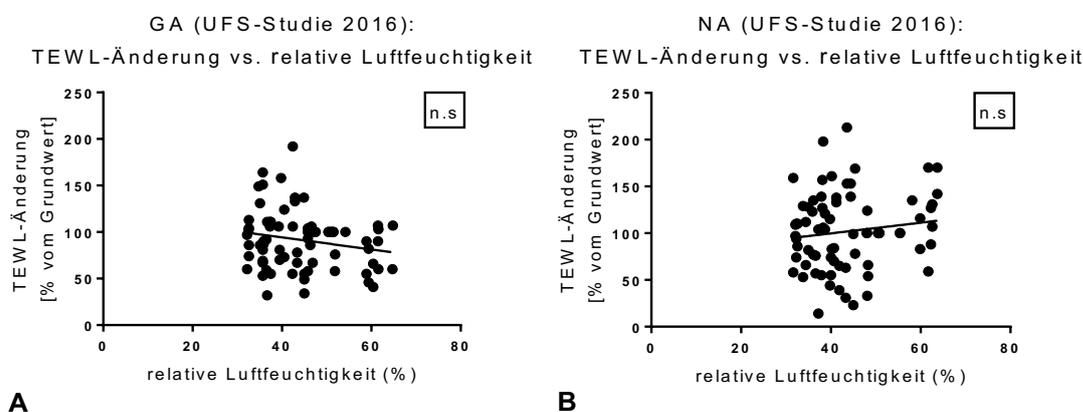


Abbildung 117: Zwischen der relativen Änderung des TEWL und der relativen Luftfeuchtigkeit besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Der folgende Graph (Abbildung 118) veranschaulicht die Veränderung der Hautbarriere – gemessen mithilfe des Tewameters – in Zusammenhang mit ansteigenden Pollenwerten bei Gräserallergikern (GA) und Nichtallergikern (NA). Als TEWL-Änderung wird die prozentuale Abweichung von einem Basiswert bezeichnet, der zu Beginn der Studie in Augsburg gemessen wurde (Baseline-Wert). Regressionsanalysen werden zusammen mit der durchschnittlichen Pollenkonzentration des jeweiligen Tages durchgeführt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Pollenkonzentration und TEWL besteht nur bei GA und nicht bei NA der UFS-Studie.

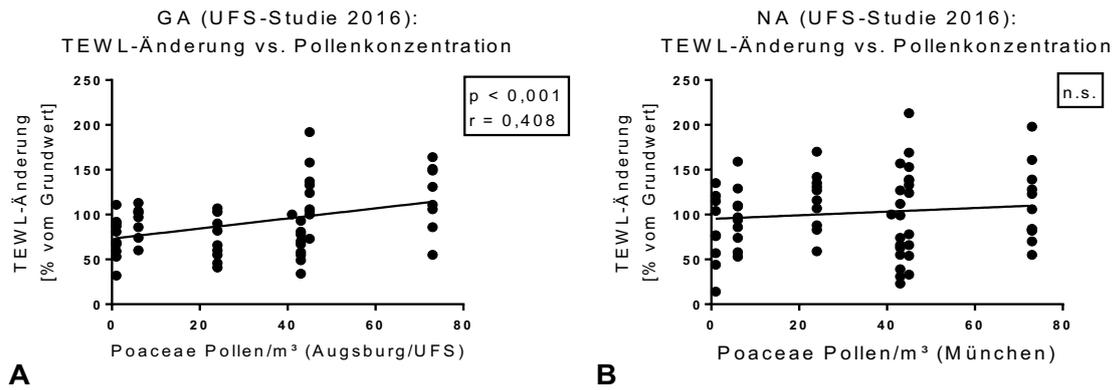


Abbildung 118: Die Regressionsanalyse stellt den Zusammenhang der TEWL-Änderung vom Baseline-Wert dar, in Abhängigkeit von der Pollenkonzentration auf der UFS (niedrige Exposition) und in Augsburg (hohe Exposition). Der Tagesmittelwert der Pollenkonzentration (Poaceae) korreliert mit der TEWL-Änderung bei Allergikern (GA:  $r = 0,41$ ;  $p < 0,001$ ) aber nicht mit der TEWL-Änderung bei Nichtallergikern (NA: n.s.).

## 5 Diskussion

### 5.1 Immunologische und symptomatische Reaktion bei Pollenexposition

Ein wesentlicher Bestandteil der vorgestellten Studien ist der Vergleich der immunologischen und symptomatischen Reaktion bei unterschiedlicher Pollenexposition. Dafür wird ein Untersuchungszeitraum mit bekannter Pollenexposition mit einem Untersuchungszeitraum verglichen, für den angenommen wird, dass keine Pollenexposition vorherrscht. In der Panelstudie war dies durch den Vergleich von Untersuchungen in und außerhalb der Pollensaison möglich. Die UFS-Studie erzeugte durch den Ortswechsel zwischen Flachland (Augsburg) und Gebirge (UFS, Zugspitze) eine Variation der Pollenexposition. Die vorliegenden Ergebnisse liefern den Nachweis für den Einfluss der Pollenexposition auf die allergische Immunreaktion, die sich in der Folge als allergische Symptomatik manifestiert.

#### 5.1.1 Symptomatische Reaktion

Für den Pollenallergiker ist die symptomatische Reaktion entscheidend, weshalb zunächst die allergische Reaktion beschrieben und in Abhängigkeit zur Pollenexposition gesetzt wird. Reaktion und Exposition werden wiederum von zahlreichen Einzelfaktoren beeinflusst. Dabei spielen unter anderem verschiedene Aspekte des Probandenverhaltens und regionale Unterschiede der Pollenexposition eine Rolle, die im folgenden Abschnitt diskutiert werden.

Die Einzelparameter des Symptomfragebogens schließen mit nasalen, okularen und pulmonalen Symptomen die wichtigsten drei Organsysteme mit ein, die für die allergische Reaktion von größter Bedeutung sind. Bei Allergikern werden juckende Augen und die nasale Obstruktion als am meisten störend empfunden (Leonardi et al. 2015). Interessanterweise gehören diese beiden Symptome auch bei den Allergikern der vorliegenden Studien – neben nasalem Juckreiz und Niesreiz – zu den häufigsten angegebenen Symptomen.

Mit dem Anstieg der Pollenkonzentration geht der Anstieg der Summe der Beschwerden (Symptomscore) einher, die sich aus der Summe der nasalen, okularen und pulmonalen Beschwerden zusammensetzt. Dabei wurde für alle drei Organsysteme ein signifikanter Zusammenhang mit der 8-stündlichen Pollenkonzentration sowie mit dem Tagesmittel der Pollenkonzentration gemessen. Des Weiteren wurde ein Zusammenhang mit Pollenhöchstwerten festgestellt. Auch die separate Auswertung der Einzelsymptome (vgl. Kapitel 4.3.1) ergibt durchgehend signifikante Korrelationen mit der Pollenkonzentration, wobei die allergische Reaktion von Probanden zu Probanden unterschiedlich ausfällt. Bei den meisten Probanden ist sie von nasaler und okulärer Symptomatik geprägt, was mit den Ergebnissen einer größeren Analyse des PHD und den aktuellen epidemiologischen Daten übereinstimmt (Karatzas et al. 2014; Robert Koch-Institut 2018). Asthmaanfälle traten bei keinem der Studienteilnehmer auf und pulmonale Symptome kamen im Vergleich mit den anderen Symptomen relativ selten vor (GA Panelstudie: 4,69 %, GA UFS-Studie: 12,62 %). Auffallend war, dass pulmonale Symptome überwiegend von den zwei rauchenden Allergikern der UFS-Studie angegeben wurden und nicht rauchende Allergiker kaum pulmonale Symptome verzeichneten. Demzufolge war der durchschnittliche pulmonale Symptomscore (Lungenscore) signifikant größer bei den rauchenden Allergikern ( $p < 0,001$ ). Ergänzend ist anzumerken, dass auch der nasale Symptomscore bei rauchenden Allergikern signifikant höher war als bei nicht rauchenden Allergikern ( $p = 0,001$ ). Von den pulmonalen Symptomen waren „Husten“ und „Kurzatmigkeit“ die häufigsten Einzelsymptome (Panelstudie: 73%; UFS-Studie: 95%). In Folgestudien zu diesem Thema sollten Asthmatiker stärker berücksichtigt werden, indem ein ausreichend großer Anteil an Asthmatikern in die Studie eingeschlossen wird. Der Anteil an Asthmatikern bei erwachsenen Patienten mit Heuschnupfen liegt bei 10-40% und ist eine der wichtigsten Komorbiditäten der allergischen Rhinitis. Außerdem sollte Rauchen als Risikofaktor für die Verschlechterung der allergischen Symptomatik berücksichtigt werden, wobei der Faktor Rauchen insbesondere daraufhin untersucht werden sollte, inwieweit die allergische Symptomatik dadurch beeinflusst wird.

Organspezifische Symptome weisen eine unterschiedliche Dynamik auf, wobei der Einfluss der Exposition eine entscheidende Rolle spielt (vgl. Kapitel 5.2). Nasale Symptome reagieren beispielsweise am schnellsten auf die Pollenexposition zu Beginn der Pollensaison und erreichen bereits bei Pollenkonzentrationen von unter 50 Pollen/m<sup>3</sup> Höchstwerte (Panelstudie). Sie steigen auch während des Anstiegs der Pollenkonzentration auf der UFS am schnellsten wieder an (UFS-Studie). Okulare und pulmonale Symptome treten erst bei höheren Pollenkonzentrationen häufiger auf und reagieren demzufolge weniger sensibel auf eine geringe Pollenexposition.

Bemerkenswert ist, dass die Angaben zu nasaler Obstruktion im Tagesverlauf relativ konstant auf einem hohen Niveau bleiben. Im Gegensatz dazu wurden bei den anderen nasalen Symptomen und bei okularem Juckreiz Unterschiede im Tagesverlauf beobachtet. Juckende Augen und Niesreiz treten morgens und mittags (6-14 Uhr) seltener auf als nachmittags und abends (14-22 Uhr). Nasaler Juckreiz wurde hingegen morgens und mittags häufiger angegeben als nachmittags und abends und Rhinorrhoe tritt seltener spätabends und nachts (22-6 Uhr) auf als nachmittags und abends. Möglicherweise führt die konstant hohe Belastung durch die nasale Obstruktion über den ganzen Tag hinweg dazu, dass sie als besonders belastend empfunden wird.

Die allergische Reaktion der Nase wurde mit Hilfe von klinischen Messungen überprüft. Eine Komponente der nasalen allergischen Reaktion ist die nasale Obstruktion, die in der Panelstudie mittels Rhinomanometrie untersucht wurde und im Symptomtagebuch mit der Frage nach dem Vorliegen einer „verstopften Nase“ erfasst wurde. Die rhinomanometrischen Messungen ergeben, dass die nasale Flussrate mit steigender Pollenkonzentration sinkt und außerhalb der Pollensaison ansteigt, in Übereinstimmung mit dem Anstieg der nasalen Obstruktion bei Pollenexposition. Der Einfluss der Pollenkonzentration auf die nasale Flussrate ist bei GA signifikant, während bei NA lediglich eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei erhöhter Pollenexposition auffällt. Außerdem korreliert die nasale Flussrate mit der subjektiv empfundenen nasalen Obstruktion von Allergikern. Auch hier ergibt die Regressionsanalyse nur bei GA einen statistisch signifikanten Zusammenhang und bei NA eine Tendenz. Zusätzlich zeigen die Ergebnisse der Rhinomanometrie, dass eine Seitendifferenz der nasalen Obstruktion besteht. Am ehesten ist dies durch den nasalen Zyklus begründet, der eine ständige Regeneration der Nasenschleimhaut im Seitenwechsel bewirkt und auf unterschiedliche neurologische und hormonelle Ursachen zurückgeführt wird (Kahana-Zweig et al. 2016; Kayser 1895). Wegen diesen und zahlreichen anderen Einflussgrößen wie körperliche Anstrengung oder trockene Heizungsluft ist die Variabilität der Messung über einen längeren Zeitraum sehr groß und muss unbedingt standardisiert durchgeführt werden. Die nasale Flussrate – als ein objektiver Parameter der nasalen Obstruktion – ist demnach eine sinnvolle aber aufwendige Ergänzung des Allergie-Monitorings, die mit der empfundenen nasalen Obstruktion korreliert und eine Differenzierung in linke und rechte Nasenöffnung erlaubt.

Auch Nichtallergiker geben im Zeitraum der Pollensaison Symptome an, die im Vergleich mit Allergikern jedoch signifikant niedriger ausfallen. Freiwillige Anmerkungen, die zur Erklärung der Eintragung im Symptomtagebuch gemacht werden konnten, deuten darauf hin, dass insbesondere banale Erkältungen die Ursache für Beschwerden bei Nichtallergikern sind. Die Ursachen von nasalen Beschwerden in der Pollensaison bei Nichtallergikern sollte jedoch in Folgestudien anhand von standardisierten Fragen evaluiert werden. Der negative Zusammenhang zwischen dem Symptomscore von Nichtallergikern und der Aufenthaltsdauer im Freien zeigt zumindest, dass der Aufenthalt im Freien bei dieser Gruppe eine positive Wirkung hat und mit einer Verringerung der Beschwerden assoziiert ist und damit nicht pollenbedingt zu sein scheint. Dies steht im Gegensatz zur allergischen Reaktion von Gräserpollenallergikern, bei denen der Aufenthalt im Freien eine Verschlimmerung der allergischen Symptomatik bewirkt. In der Kontrollgruppe korreliert eine längere Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen sogar mit höheren Symptomwerten, wobei es sich vorwiegend um nasale Beschwerden handelt. Für nichtallergische nasale Beschwerden gibt es zahlreiche Differentialdiagnosen, die im entsprechenden Kapitel zur Differentialdiagnostik der allergischen Rhinitis erläutert sind. Als wichtigste Differentialdiagnose sind virale Infektionen zu nennen, die besonders außerhalb der Pollensaison auftreten. Nichtallergiker geben signifikant mehr Beschwerden außerhalb der Pollensaison an, was unter

anderem durch die jahreszeitliche Häufung von infektiös bedingter Rhinitis in den Wintermonaten erklärt werden kann.

Die nichtallergischen Beschwerden außerhalb der Saison sind demnach bei Allergikern geringer als bei Nichtallergikern, wodurch sich die Frage stellt, welchen Einfluss die allergische Rhinitis auf die Reaktion der Nase außerhalb der Saison hat. Die Rolle der allergischen Rhinitis als prädisponierender Faktor für nichtallergische Sinusitiden wird kontrovers diskutiert (Karlsson und Holmberg 1994; Mösges 2008; Ahmadi et al. 2017). Die genannten Ergebnisse dieser Studie deuten außerhalb der Pollensaison sogar auf einen gegenteiligen Zusammenhang hin, sodass Allergiker möglicherweise geringere nichtallergische Beschwerden außerhalb der Pollensaison haben als Nichtallergiker. Vor kurzem wurde gezeigt, dass eine Pollenexposition die Immunabwehr gegenüber viralen Erregern bei Allergikern schwächt (Gilles et al. 2019b). Dies gilt jedoch lediglich für die Pollensaison. Außerhalb der Pollensaison scheint sich die Immunabwehr wieder zu normalisieren und Allergiker leiden weniger als Nichtallergiker unter nichtallergischen Symptomen. Es sind prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien nötig, um den Einfluss der AR auf die Immunabwehr und auf Folgeerkrankungen zu untersuchen und um gegebenenfalls präventive Maßnahmen zu ergreifen.

Die andauernde Wirkung der Pollenexposition bewirkt im Verlauf der langen Gräserpollensaison eine kumulative Aktivierung des Immunsystems, die auch im nachfolgenden Kapitel zur nasalen Immunreaktion diskutiert wird. Das Vorliegen von Polysensibilisierungen verstärkt diesen kumulativen Effekt noch. Allergiker der Panelstudie gaben im späteren Verlauf der Pollensaison auch an Tagen mit niedriger Pollenkonzentration starke allergische Symptome an, was auf eine verzögernde Reaktion auf die Pollenexposition, einen sogenannten „Lag-Effekt“ hindeutet. Dieser ist möglicherweise durch das verzögerte Wiedereinsetzen oder das verlängerte Andauern der allergischen Immunreaktion bedingt. Somit können das verzögerte Einsetzen der allergischen Symptomatik zu Beginn der Pollensaison genauso wie erhöhte Symptomwerte nach Ende der Pollensaison erklärt werden. Ein Lag-Effekt von bis zu 16 Stunden wurde bei Allergikern der UFS-Studie beschrieben, der den verzögerten Abfall der nasalen Symptomatik ab dem ersten Tag auf der UFS und das verzögerte Einsetzen der allergischen Symptomatik nach dem Wiederanstieg der Pollenkonzentration in der zweiten UFS-Woche beschreibt (Damialis et al. 2019b). In der vorliegenden Arbeit wurden die Symptome „nasale Obstruktion“ und „Rhinorrhoe“ als die Symptome identifiziert, die nach dem Aufenthalt in alpiner Hochlage (UFS) am deutlichsten von einem Lag-Effekt geprägt sind und deswegen auch nach der Rückkehr in das urbane Augsburg zunächst nicht wieder ansteigen (Abbildung 90A-C).

Der Rückgang der Symptomstärke bewirkt schließlich ein Verschwinden der tageszeitlichen Variabilität der Symptomatik. Vor dem UFS-Aufenthalt zeichnete sich die Symptomatik durch insgesamt niedrigere Werte im ersten (6-14 Uhr) oder letzten Tagesdrittel (22-6 Uhr) aus. Während des UFS-Aufenthalts verschwindet diese zeitliche Variabilität bei fast allen Einzelsymptomen. Lediglich die Werte für „nasale Obstruktion“ sind auf der UFS noch ausreichend hoch, damit sich ein signifikanter Unterschied im Tagesverlauf ergibt. Anders als zuvor (Prä-UFS) ist das Maximum jedoch im ersten Tagesdrittel (6-14 Uhr) und nicht im zweiten (14-22 Uhr) verortet. Post-UFS ergibt sich auch bei der „nasalen Obstruktion“ kein signifikanter Unterschied mehr im Tagesverlauf, jedoch sind der „nasale Juckreiz“ und „Niesreiz“ wieder angestiegen und zeigen eine im Gegensatz zu Prä-UFS veränderte tageszeitliche Variabilität.

Zusätzlich wurde in dieser Arbeit ein Sättigungseffekt beobachtet, der beschreibt, dass die allergische Symptomatik bei Pollenhöchstwerten ein bestimmtes Höchstmaß in der Regel nicht übersteigt. Bei Allergikern der Panelstudie wurde ein logarithmischer Zusammenhang zwischen Symptomatik und Pollenkonzentration beobachtet. Die Symptomantwort steigt annähernd linear mit der Pollenkonzentration bis Pollenwerte zwischen 50-100 Pollen/m<sup>3</sup> erreicht sind. Anschließend beobachtet man den Sättigungseffekt, der dadurch gekennzeichnet ist, dass sich die Symptomatik auf hohem Niveau stabilisiert. Bei Pollenwerten über 100 Pollen/m<sup>3</sup> zeigt sich kein signifikanter Symptomanstieg mehr. Die Immunreaktion auf Pollen geht also nicht automatisch mit einem kontinuierlichen Anstieg der allergischen Symptomatik einher. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, warum die absolute Menge an

Pollen in der Luft ab einer bestimmten Menge nicht mehr den linearen Effekt auf den Symptomscore hat, der bei niedrigeren Pollenwerten zu messen ist. Ein Deckeneffekt, bei dem ein Messfehler durch Überschreiten des Maximalwertes auftritt (Del Cuvillo et al. 2019), ist hier möglich, aber relativ unwahrscheinlich, weil maximale Symptomscore-Werte sehr selten auftreten. Wahrscheinlicher ist, dass immunologische Mechanismen die allergische Symptomatik ab einem gewissen Punkt limitieren. Dies zeigen auch die Ergebnisse der immunologischen Messungen, die unter anderem eine Abhängigkeit von Immunparametern von Pollenhöchstwerten beschreiben.

### 5.1.2 Nasale Immunreaktion

Die Messung des nasalen Gesamt-IgE sowie nasale Immunglobulin- und Zytokin-Messungen im Verlauf der UFS-Studie (Damialis et al. 2019b) verdeutlichen die Komplexität der immunologischen Reaktion bei unterschiedlicher Pollenexposition und weisen auf ein empfindliches Gleichgewicht von allergieverstärkenden und allergiehemmenden Immunparametern hin.

Die Messung des nasalen Gesamt-IgE während der Panelstudie ergibt zwar eine starke Variabilität im Jahresverlauf ohne Zusammenhang mit der Gräserpollenkonzentration (Poaceae), aber im direkten Vergleich von Low-Season und High-Season ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Das nasale Gesamt-IgE steigt demnach bei maximaler Pollenexposition signifikant an. Zudem wurde eine Tendenz zu niedrigeren Werten außerhalb der Saison beobachtet, da der Mittelwert des nasalen Gesamt-IgE außerhalb der Pollensaison niedriger ist als innerhalb der Pollensaison, auch wenn der Unterschied im t-Test nicht signifikant ausfällt. Insgesamt deutet dies auf einen Zusammenhang von maximaler Pollenexposition und lokaler allergischer Immunreaktion hin.

Eine Korrelation des Gesamt-IgE mit der Poaceae-Pollenkonzentration besteht nicht. Der Mittelwert des nasalen Gesamt-IgE steigt bis zum Ende der Pollensaison 2015 tendenziell an und fällt nach dem Ende der Pollensaison wieder ab. Das Fehlen einer Korrelation mit der Gräserpollenkonzentration liegt am wahrscheinlichsten an Polysensibilisierungen gegenüber anderen Pollen oder Allergenen. Bei den Teilnehmern der Panelstudie handelt es sich nämlich um mono- und polysensibilisierte Gräserpollenallergiker. Die zusätzliche Sensibilisierung gegenüber weiteren Pollen wie Beifuß (*Artemisia*) oder *Ambrosia*-Pollen, die in der späten Phase der Gräserpollensaison vorkommen, führt zu einer kumulativen Aktivierung der nasalen Immunreaktion. Dabei wird neben spezifischem IgE gegen Gräserpollen auch spezifisches IgE gegen andere Pollen gebildet. Somit steigt das Gesamt-IgE weiter an, auch wenn die Gräserpollenexposition zum Ende der Gräserpollensaison hin abnimmt. Das zeigt die Relevanz der Polysensibilisierung für die Immunreaktion bei allergischen Patienten. Die Messung von spezifischem IgE im Nasensekret gegen im Vorfeld ermittelte Allergene wäre eine sinnvolle Ergänzung des Monitorings der lokalen allergischen Immunreaktion. Die tatsächliche Relevanz und Anwendbarkeit muss zunächst in weiteren Studien evaluiert werden, wie es bereits für die Diagnostik der LAR geschehen ist (Meng et al. 2019).

Die GA der Panelstudie wurden auf das Vorliegen einer Sensibilisierung gegenüber Beifuß-Pollen untersucht. Nur bei zwei von zehn allergischen Probanden wurde kein spezifisches IgE gegen Beifuß nachgewiesen. Drei der GA hatten sogar einen Wert von über 0,2 (0,2, 0,7 und 1,6). Spezifisches IgE gegen *Ambrosia*-Pollen wurde in dieser Studie nicht untersucht. Eine ausführliche Allergiediagnostik kann Polysensibilisierungen aufdecken, die zu erhöhten Gesamt-IgE-Werten in der späten Pollensaison geführt haben könnten. In Zusammenschau mit der Pollenkonzentration von allen relevanten Allergenen, gegen die eine Sensibilisierung besteht, kann die Ursache der individuellen spezifischen Immunreaktion besser ermittelt werden. Dies sollte in weiteren Studien berücksichtigt werden.

Die Messung des nasalen Gesamt-IgE-Wertes in der UFS-Studie ergab Hinweise darauf, dass sich eine vorübergehende Minimierung der Pollenexposition direkt auf die lokale Immunreaktion der Nasenschleimhaut auswirkt. In der UFS-Studie wurde das Prinzip der vorübergehenden Minimierung der Pollenexposition inklusive einer differenzierten Untersuchung von Immunglobulinen und Zytokinen angewandt.

Zusammen mit einer Symptomreduktion, die noch während des UFS-Aufenthalts begann und bis nach der Rückkehr im Flachland (Augsburg) anhielt, zeigte sich ein Absinken des nasalen Gesamt-IgEs und Gesamt-IgMs auf der Zugspitze. Auch nach dem Wiederanstieg der Pollenkonzentration blieben die Werte auf einem niedrigen Niveau. Im Gegensatz dazu stieg das nasale Gesamt-IgA während des Aufenthalts auf der Zugspitze an und blieb anschließend auf einem hohen Niveau. IgA spielt eine entscheidende Rolle bei der Immunabwehr der nasalen Mukosa (Corthésy 2013; Fujimoto et al. 2009) und bei der allergischen Sensibilisierung (vgl. Kapitel 1.5). Es stellt sich ein variables Verhältnis zwischen IgA- und IgE-Antikörpern dar, das sich bei Pollenexposition in Richtung IgE und bei verminderter Pollenexposition in Richtung IgA verschiebt. Zudem wurde eine Assoziation von nasalem allergen-spezifischem IgA<sub>2</sub> und einer erfolgreichen allergen-spezifischen Immuntherapie beschrieben (Pilette et al. 2007). Der IgM-Abfall im Nasensekret spricht am ehesten für eine Verringerung der B-Zell-Reifung in lokalen Lymphknoten der Nasenschleimhaut (NALT: Nasopharynx-associated lymphoid tissue) (Brandtzaeg 2011).

Neben dem Abfall von nasalen Immunglobulinen wurde ein Abfall verschiedener Zytokine und Chemokine durch den Aufenthalt in alpiner Hochlage beobachtet. Die nasalen Konzentrationen von IL-33, Eotaxin-2, MIP-1 $\beta$ , MCP-1 und IL-8 verringerten sich während des UFS-Aufenthalts signifikant und blieben auch bei erneutem Anstieg der Pollenexposition niedrig. Dies spricht für einen relevanten Effekt der verminderten Pollenexposition auf die nasale Immunreaktion. Die IL-33-Reduktion bei Gräserpollenallergikern geht mit einer verminderten IgE-Produktion einher. IL-33 ist nachweislich an der Stimulation von innatem Typ-2-Lymphozyten (ILC2) beteiligt und steht in Zusammenhang mit IgE-vermittelten Erkrankungen (Imai et al. 2013; Salimi et al. 2013; Maggi et al. 2017; Kouser et al. 2017). IL-33 wird außerdem, zusammen mit TSLP und IL-25 eine wichtige Rolle beim Fortschreiten des atopischen Marsches zugesprochen (Han et al. 2017) und vor Kurzem wurde die Wirksamkeit eines IL-33-Antikörpers bei atopischer Dermatitis bestätigt (Chen et al. 2019). Das Chemokin MIP-1 $\beta$  (CCL4), welches bei Allergenexposition von Th2-Lymphozyten freigesetzt wird, verstärkt ebenso wie Eotaxin-2 (CCL24) den Einstrom von Eosinophilen in das betroffene Gewebe (Benson et al. 2006; Menzies-Gow et al. 2002). Daraus ergibt sich, dass der Abfall beider Chemokine (CCL4 und CCL24) zu einer geringeren Anzahl an Eosinophilen in der nasalen Mukosa führt, wodurch die epithelschädigende Wirkung von eosinophilen Granulozyten vermindert wird. Die reduzierte IL-8-Konzentration im Nasensekret ist mit einem verminderten Einstrom von Neutrophilen assoziiert (Bochenska-Marciniak et al. 2003; Erger und Casale 1995). Eine geringere Konzentration an MCP-1 (CCL2) führt zu einer verminderten Stimulation der NK-Zellen (Maghazachi et al. 1994) und außerdem dazu, dass weniger DC-Vorläufer aus dem Knochenmark ins Blut gelangen (Robays et al. 2007). Zusammenfassend ergeben sich damit Hinweise auf eine länger anhaltende, herabgesetzte Aktivität der lokalen allergischen Reaktion der Nasenschleimhaut, sowie eine Verminderung der schleimhautschädigenden Wirkung, durch die vorübergehende Minimierung der Pollenexposition.

Für weitere laborchemische Untersuchungen im nasalen Sekret von Allergikern und Nichtallergikern kommen als entscheidende toleranzinduzierende Zytokine bei einer Allergenpräsentation Interleukin 10 (IL-10) und Transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) in Frage, die eine hemmende Wirkung auf ILC2 haben (Ogasawara et al. 2018). Parallel sollte die Aktivität von ILC2 evaluiert werden. Im direkten Vergleich mit Nichtallergikern wurde bei atopischen Patienten eine erhöhte IL-4-Expression von ILC2 festgestellt (Maggi et al. 2017). Bei Langzeitstudien wie der Panelstudie sollten die Probanden auf Polysensibilisierungen untersucht werden und die Analyse von spezifischen Immunglobulinen bevorzugt werden.

### 5.1.3 Hautspezifische Parameter

Neben der nasalen Immunreaktion wurden hautspezifische Parameter bei Allergikern und Nichtallergikern der Panelstudie untersucht. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis (AD), die unter künstlichen Bedingungen in einer Kammer mit Gräserpollen exponiert wurden, konnte bereits gezeigt werden, dass die Hautreaktion unter Pollenexposition signifikant zunimmt (Werfel et al. 2015). Dies lässt vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen Pollenexposition und hautspezifischen

Parametern gibt. Die hautphysiologischen Messungen und die Pricktest-Messung bestätigen diese Vermutung. Zum einen wurden signifikant höhere TEWL- und Hautfeuchtigkeits-Werte und ein signifikant niedrigerer Haut-pH-Wert bei Pollenexposition gemessen und zum anderen korreliert die Lieschgras-Quaddel im Pricktest mit der durchschnittlichen Pollenkonzentration des Tages.

Die Messung des Transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) und die Hautfeuchtigkeitsmessung (Corneometrie, CM) machen es möglich Hautbarrierestörungen zu erfassen. In einer Studie von 2002 wurden Veränderungen der TEWL- und CM-Werte im Jahresverlauf – mit Jahrestiefpunkt im Juli und zwei Höhepunkten im April und Oktober – beschrieben (Akasaka T et al 2002). Demgegenüber stehen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die auf einen TEWL- und CM-Anstieg in der Pollensaison hindeuten. Entsprechendes liefert der Vergleich von hautphysiologischen Messungen während der UFS-Studie. Dabei haben GA und NA niedrigere TEWL-Werte in der pollenarmen Luft auf der Zugspitze (UFS) und erhöhte TEWL-Werte bei erhöhter Pollenexposition im Flachland (Augsburg). Ein signifikanter Unterschied zwischen In- und Off-Season mit erhöhten TEWL und CM-Werten In-Season zeigt sich zwar in beiden Gruppen (GA und NA) aber eine statistisch signifikante Korrelation des TEWL mit der Pollenkonzentration ergibt sich nur bei GA der UFS-Studie und nicht bei NA. Zusätzlich wurde bei GA der UFS-Studie durchschnittlich ein höherer transepidermaler Wasserverlust gemessen als bei NA.

Die Hautbarriere ist ein wesentlicher Bestandteil im Modell des atopischen Marsches, womit die Entwicklung von allergischen Erkrankungen wie Lebensmittelallergie, Asthma und allergischer Rhinitis aus einer anfänglichen epikutanen Sensibilisierung beschrieben wird, die durch eine Verschlechterung der Hautbarriere begünstigt wird. Die Hautbarrierestörung erhöht die Wahrscheinlichkeit der Penetration von Pollenallergenen durch die Haut und der anschließenden Präsentation in der Haut und führt in der Folge häufiger zur kutanen Immunreaktion. Hautbarriere und Immunreaktion werden dabei als unabhängige Faktoren betrachtet, die sich gegenseitig beeinflussen, indem eine verminderte Hautbarriere die Immunreaktion gegenüber Pollen erleichtert und eine vermehrte Immunreaktion zu einer schlechteren Hautbarriere führt. In ähnlicher Weise wird eine immunwirksame Funktion des Haut-pH-Wertes mit Auswirkungen auf die Hautbarriere diskutiert, wobei ein erhöhter Haut-pH-Wert mit einer Verschlechterung der Hautbarriere zum Beispiel bei atopischer Dermatitis (AD) einhergehen soll (Danby und Cork 2018). Gleichzeitig ist ein erhöhter TEWL-Wert in der ersten Lebenswoche mit einem erhöhten Risiko für AD im ersten Lebensjahr assoziiert, was den Zusammenhang zwischen Hautbarrierestörung und AD verdeutlicht (Kelleher et al. 2015). Patienten mit AD haben im weiteren Verlauf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von anderen allergischen Erkrankungen (Tham und Leung 2019). Auch die Wirksamkeit der SIT bei Patienten mit AD wurde beschrieben, wobei die Studienlage derzeit noch nicht aussagekräftig genug ist, um von einer eindeutigen Empfehlung zu sprechen (Werfel et al. 2006; Tam et al. 2016). Beim pH-Wert der Haut ergeben sich ausschließlich bei GA der Panelstudie signifikant niedrigere Werte während der Pollensaison und nicht bei NA. Ein ausreichend niedriger Haut-pH ist für die Hautbarriere und die antimikrobielle Abwehr wichtig. Er wird von verschiedenen endogenen und exogenen Faktoren beeinflusst (Du Plessis et al. 2018; Ali und Yosipovitch 2013). Im Normalfall wird der Haut-pH trotz zahlreicher Einflussfaktoren im sauren Bereich gehalten. Das zeigt sich am Beispiel der Filaggrin-Mutation, die normalerweise mit einem erhöhten pH-Wert der Haut einhergeht und zur Verschlechterung der Hautbarriere führt. Es wird vermutet, dass auch bei Menschen mit Filaggrin-Mutation kompensatorische Mechanismen den pH-Wert im Normalbereich halten (Bandier et al. 2014; Jungersted et al. 2010). Möglicherweise werden ähnliche Mechanismen auch bei Immunstimulation angeregt, wodurch ein Herabsenken des Haut-pH-Wertes bei Allergenexposition erklärt werden könnte. Der Haut-pH ist deshalb als Parameter der hautspezifischen Immunreaktion in weiteren Studien zu untersuchen.

Auch die subkutane Hauttestung zeigt eine Variabilität in der Pollensaison. Der Durchmesser der Lieschgras-Quaddel korreliert signifikant mit der Pollenkonzentration. Dies bestätigt wiederum den Einfluss der Pollenexposition auf die kutane Immunreaktion. Bei SIT-behandelten Birkenpollenallergikern wurde eine verminderte Hautreaktion im Pricktest während der Pollensaison

beobachtet, die mit einer Erhöhung von allergen-spezifischen Tr1-Zellen assoziiert ist, während sowohl bei unbehandelten als auch bei SIT-behandelten Allergikern die erhöhte Th2-Zell-Antwort weiterhin bestand (Möbs et al. 2010). Die Th2-Zell-Antwort sowie allergen-spezifische Tr1-Zellen sollten zum Monitoring der Hautreaktion in Betracht gezogen werden.

Die genauen Mechanismen, die zu der vermehrten Hautreaktion unter Pollenexposition führen, bleiben unklar. In dieser Arbeit wurden unter Pollenexposition ein Anstieg des TEWL-Wertes und eine signifikant erhöhte lokale Immunreaktion im Prick-Test beobachtet. Welche pollenassoziierten Mechanismen die Immunreaktion der Haut beeinträchtigen, muss ebenfalls in weiteren Studien untersucht werden.

## 5.2 Auswirkung des Probandenverhaltens auf die allergische Symptomatik

Wie bereits oben angedeutet, basieren Handlungsempfehlungen zur Allergievermeidung häufig auf Expertenwissen und ihre Wirksamkeit ist ungenügend durch klinische Studien erprobt. Deshalb gibt es beispielsweise für die Wirksamkeit von Klimaanlage mit Pollenfilter, Luftreinigungsgeräten, oder das Waschen der Haare und das Wechseln der Kleidung vor Betreten des Schlafzimmers zu wenig klinische Evidenz (Gautier und Charpin 2017). Die Empfehlung nur in den frühen Morgenstunden und ab dem späten Nachmittag nach draußen zu gehen, wird unter anderem durch die erhöhte Luftfeuchtigkeit und ein daraus resultierendes Zusammenkleben der Pollen erklärt. Dennoch ist unklar, ob sich eine Pollenvermeidung – insbesondere in den Mittagsstunden – auf die allergische Symptomatik auswirkt (Wise et al. 2018). Grundsätzlich sind die Empfehlungen zur Allergievermeidung nachvollziehbar und sinnvoll, jedoch sind sie einerseits ungenügend auf ihre klinische Wirksamkeit überprüft und es ist unbekannt inwieweit die Maßnahmen effektiv umgesetzt werden können.

Ein allergenvermeidendes Verhalten in der Pollensaison zeichnet sich durch die Vermeidung von hohen Pollenexpositionen aus. Diese Arbeit beleuchtet den Zusammenhang von Pollenexposition und Symptomatik in drei verschiedenen Tagesintervallen. Die Pollenkonzentration fällt im ersten Tagesdrittel (6-14 Uhr) durchschnittlich am höchsten aus, wobei insbesondere um die Mittagszeit erhöhte Pollenwerte gemessen werden. Im letzten Tagesdrittel (22-6 Uhr) wurde im Durchschnitt die niedrigste Pollenkonzentration gemessen, wobei auch hier vereinzelt stark erhöhte Pollenwerte vorkommen können.

Gräserpollenallergiker (GA) der vorliegenden Studien entziehen sich jedoch in vielen Fällen nicht aktiv der erhöhten Pollenexposition, sondern weisen – im Gegensatz zu Nichtallergikern (NA) – sogar ein verstärkt exponierendes Verhalten auf, was sich auf die allergische Symptomatik auswirkt. Dies zeigt sich zum einen darin, dass die Summe der Expositionsfaktoren bei GA signifikant höher ist als bei NA und die Summe der Allergenvermeidung entsprechend niedriger ausfällt. Verstärkend kommt hinzu, dass GA häufiger bei erhöhter Pollenkonzentration im Freien sind und Sport treiben, insbesondere im Tagesintervall von nachmittags und abends (14-22 Uhr), in dem sich die Studienteilnehmer am längsten im Freien aufhalten. Zusätzlich wurde bei GA ein negativer Zusammenhang zwischen der Zeit in geschlossenen Räumen und der Pollenexposition festgestellt, der bei NA weniger stark ausgeprägt ist. Die Aufenthaltsdauer im Freien steigt demnach – bei GA stärker als bei NA – mit der Höhe der Pollenkonzentration an und die Aufenthaltsdauer in geschlossenen Räumen nimmt bei GA mit ansteigender Pollenkonzentration ab, wodurch es zu einer Aufsummierung von Pollenflug und Exposition kommt, was als kumulativer Effekt für die Pollenexposition bezeichnet werden kann. Dadurch steigt auch die allergische Symptomatik bei erhöhter Exposition nach 14 Uhr (Aufenthalt im Freien und Sport im Freien) signifikant an.

Die Analysen deuten ebenfalls darauf hin, dass erhöhte Symptomwerte insbesondere dann auftreten, wenn GA eine vermehrte Pollenexposition zuhause vermuten. Dies war der Fall, wenn sie die Frage nach „vermehrter Pollenexposition zuhause“ mit „Ja“ beantworteten. Ein signifikanter Zusammenhang dieses Faktors mit der Symptomatik von GA ergibt sich jedoch nur an Tagen mit erhöhter Pollenkonzentration und wiederum am deutlichsten im mittleren Tagesdrittel (14-22 Uhr).

Halten sich Gräserpollenallergiker (GA) hingegen vermehrt in geschlossenen Räumen auf und vermeiden so die Pollenexposition, treten signifikant weniger allergische Symptome auf. Dies trifft insbesondere für den Aufenthalt in geschlossenen Räumen daheim sowie für sportliche Aktivitäten in geschlossenen Räumen zu.

Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass Sport während der Pollensaison die immunmodulierende Wirkung von Pollen verstärkt (Gilles et al. 2019a). In dieser Arbeit konnte die Wirksamkeit der Allergenvermeidung durch die Verlegung der sportlichen Aktivität in geschlossene Innenräume bestätigt werden. Die Reduktion der sportassoziierten Pollenexposition führt zu einer signifikanten Symptomlinderung, während Sport im Freien mit erhöhten allergischen Symptomen assoziiert ist. Dabei sollte die sportliche Aktivität besonders an Tagen mit erhöhter Pollenkonzentration vermieden oder in geschlossenen Räumen durchgeführt werden. Das Probandenverhalten zeigt, dass Allergiker der vorliegenden Studien auch diese Empfehlungen nicht konsequent einhalten.

Am ehesten kann bei den Studienteilnehmern der Panelstudie und UFS-Studie im ersten Tagesdrittel (6-14 Uhr) von einem pollenvermeidenden Verhalten gesprochen werden, da in diesem Zeitraum der Aufenthalt und die sportliche Aktivität im Freien bei GA weitgehend unabhängig von der Pollenkonzentration ist und auch insgesamt geringer ausfällt. Hohe Expositionswerte werden in diesem Tagesabschnitt nicht bei hohen Pollenwerten erreicht, sondern sind unabhängig davon, wodurch eher kein kumulativer Effekt auf die Pollenexposition vorliegt, wie er im zweiten Tagesintervall beobachtet wurde. Die Wirksamkeit der Allergenvermeidung wird dadurch hervorgehoben, dass die allergische Symptomatik im ersten Tagesdrittel nicht mit der Exposition in diesem Zeitraum korreliert und insgesamt relativ geringgehalten wird (vgl. Kapitel 4.3.3). Dabei wurden im ersten Tagesdrittel sogar die durchschnittlich höchsten Pollenkonzentrationen gemessen (vgl. Kapitel 4.1.3). Mögliche Ursachen für den umgekehrten Zusammenhang sind die oben genannte Allergenvermeidung in diesem Tagesabschnitt, meteorologische Einflussfaktoren und ein Lag-Effekt, durch den die Symptomatik trotz hoher Exposition noch gering bleibt und eher von der Exposition des Vortages bestimmt wird. Tatsächlich gibt es einen Zusammenhang zwischen der Exposition des Vortages nach 14 Uhr und der Symptomatik im ersten darauffolgenden Tagesdrittel (6-14 Uhr). Bei einem Lag-Effekt müsste aber auch die Exposition des ersten Tagesintervalls mit der Symptomatik der nachfolgenden Tagesabschnitte oder des nächsten Tages korrelieren, was aber nicht der Fall ist. Vielmehr bleibt der negative Zusammenhang mit der Symptomatik auch nach mehreren Stunden erhalten, was dafürspricht, dass die Exposition im ersten Tagesintervall zumindest unabhängig von der allergischen Symptomatik zu sein scheint. Am wahrscheinlichsten ist deshalb eine Kombination der Erklärungsansätze. Dies zeigt wiederum, dass es sich bei der Reaktion auf die Exposition um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse dafür, dass ein allergenvermeidendes Verhalten mit niedrigeren Symptomen assoziiert ist und ein exponierendes Verhalten mit erhöhten allergischen Symptomen einhergeht. Allergiker sollten tageszeitspezifische Polleninformationen beachten, um Tätigkeiten im Freien – wie Gartenarbeit oder sportliche Aktivitäten im Freien – möglichst bei niedriger Pollenkonzentration auszuführen. Damit kann nach den Ergebnissen dieser Arbeit eine signifikante Reduktion der allergischen Symptomatik erreicht werden. Eine lange Aufenthaltsdauer im Freien fällt insbesondere an den Wochenenden auf, weshalb die Wochenenden eine besonders gute Möglichkeit zur Intervention darstellen. GA sollten Outdoor-Aktivitäten auf Tage mit niedriger Pollenkonzentration verschieben und an Tagen mit hoher Pollenkonzentration keinen Sport im Freien treiben, um die Pollenexposition möglichst gering zu halten. Eine generelle Empfehlung gegen den Aufenthalt im Freien sollte jedoch nicht ausgesprochen werden, da es zahlreiche Vorteile des Aufenthalts im Freien gibt, die für den Allergiker überwiegen können. Hinzu kommt, dass die Pollenkonzentration auch in Innenräumen nicht vollständig reduziert werden kann. Die medikamentöse Therapie der Pollenallergie bleibt ein probates Mittel, um dem Allergiker auch bei hohen Pollenwerten einen möglichst symptomfreien Aufenthalt im Freien zu ermöglichen und ist deshalb weiterhin zu empfehlen.

Als ein weiterer Expositionsfaktor wurde der Schlaf bei offenem Fenster untersucht. Die Allergiker der UFS-Studie schliefen häufiger als NA bei offenem Fenster und waren damit während des Schlafens

einer größeren Pollenmenge ausgesetzt. Beide Gruppen (GA und NA) öffneten das Fenster nachts sogar besonders häufig, wenn gleichzeitig eine erhöhte Pollenkonzentration in der Luft bestand. Dieses Verhalten kann auf die warmen Temperaturen zurückgeführt werden, die häufig mit einer erhöhten Pollenkonzentration einhergehen. Auch wenn die Pollenkonzentration nachts relativ gering ausfällt, führt das Schließen der Fenster zu einer Verminderung der Pollenexposition und ist demnach eine sinnvolle Empfehlung zur Pollenreduktion, auch deshalb, weil es Evidenz dafür gibt, dass die Pollenkonzentration in Innenräumen deutlich geringer ist als im Freien (Tormo-Molina et al. 2009; Damialis et al. 2019b). Bezüglich der Empfehlung, sich als Pollenallergiker in geschlossenen Räumen aufzuhalten, ist zu beachten, dass dies nur für Allergiker ohne Hausstaubmilbenallergie (HSM-Allergie) und Haustierallergie gilt. Patienten mit Indoor-Allergien profitieren nicht von einem Aufenthalt in geschlossenen Räumen, da sie dort den entsprechenden Allergenen ausgesetzt sind. Aus diesem Grund wurde das Vorliegen solcher Indoor-Allergien in den vorliegenden Studien ausgeschlossen. Die Limitierungen der Studie aufgrund von Polysensibilisierungen werden weiterführend in Kapitel 5.3 erläutert.

Diese Arbeit liefert keinen Hinweis darauf, dass ein Wechseln der Bettwäsche mit einer geringeren allergischen Symptomatik einhergeht. Wichtiger als das Wechseln der Bettwäsche scheinen vor dem Betreten des Schlafzimmers das Wechseln der Kleidung und das Herauswaschen von Pollen aus den Haaren zu sein, damit keine Pollen auf die Bettwäsche gelangen. Der Faktor „Kleidungswechseln“ wurde in den vorliegenden Studien nicht untersucht und sollte in nachfolgenden Untersuchungen ergänzt werden. Der Faktor „Haarewaschen“ wurde in der UFS-Studie erfragt und mit der Pollenkonzentration sowie mit der Symptomatik korreliert. Werden die Haare in der Früh gewaschen und nicht abends, ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit mit einer erhöhten Symptomatik zu rechnen, wohingegen das Waschen der Haare am Abend bei Allergikern der UFS-Studie nicht mit einer Verschlechterung der Symptomatik verbunden war. Vor dem Hintergrund, dass das Haarewaschen bei GA der UFS-Studie mit der Pollenkonzentration positiv korreliert und somit ein protektives Verhalten anzunehmen ist, war mit einem Effekt des Haarewaschens auf die Symptomatik zu rechnen. Dieser Zusammenhang kann mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt werden. Der Analyse zufolge erscheint jedoch das Waschen der Haare am Abend sinnvoller als am Morgen. Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass sich Allergiker sobald wie möglich die Haare waschen und die Kleidung wechseln sollten, nachdem sie nach Hause gekommen sind, insbesondere nach einer erhöhten Pollenexposition und nach Sport im Freien. Des Weiteren ist zu beachten, dass Bettwäsche zur Pollensaison möglichst nicht im Freien getrocknet wird, sondern in geschlossenen Räumen mit Luftentfeuchter oder mittels Wäschetrockner, um die Pollenexposition zu vermindern. Auch dieser Faktor könnte in Folgestudien untersucht werden.

Ein exponierendes Verhalten, wie es bei den GA der vorliegenden Studien überwiegend beobachtet wurde, ist möglicherweise durch das fehlende Bewusstsein für allergenvermeidendes Verhalten begründet, aber auch andere Gründe, die ein pollenvermeidendes Verhalten nicht möglich machen, beeinflussen das Probandenverhalten. Dazu gehören familiäre und berufliche Gründe, sowie die eingeschränkte Möglichkeit der Lebens- und Freizeitgestaltung. Die vorliegenden Daten geben Hinweise darauf, dass ein pollenvermeidendes Verhalten unter der Woche leichter zu verwirklichen ist als am Wochenende. Eine erhöhte Pollenexposition im Freien tritt häufiger am Wochenende auf, was mit einem Anstieg der allergischen Symptomatik am Wochenende einhergeht. Zusätzlich beeinflussen meteorologische Faktoren wie Niederschläge das Probandenverhalten. Da die Zeit im Freien bei schönem Wetter erhöht ist, verstärkt sich die Pollenexposition an diesen Tagen dementsprechend.

Weiterführend beeinflussen regional unterschiedliche Bedingungen die individuelle Pollenexposition. Dafür wurden in dieser Studie die Unterschiede der Pollenkonzentration in Großstädten am Beispiel von München und Augsburg verglichen und die Pollenkonzentration in urbaner und alpiner Umgebung am Beispiel von Augsburg und der Zugspitze (UFS) untersucht. Die Abweichungen waren zwischen München und Augsburg im Jahr 2015 minimal und im Jahr 2016 durch eine zeitliche Verschiebung von zwei Wochen gekennzeichnet. Außerdem änderte sich durch den Ortswechsel auf die Zugspitze – während der UFS-Studie – das Tagesmaximum der Pollenkonzentration. In urbaner Umgebung in

Augsburg lag das Maximum der Pollenkonzentration im ersten Tagesintervall (6-14 Uhr), auf der UFS hingegen im zweiten Tagesintervall (14-22 Uhr).

Als Hilfestellung für die informierte Allergenvermeidung werden Polleninformationsdienste empfohlen. Polleninformationsdienste, wie die Pollen-App, können das Bewusstsein für den täglichen Pollenflug stärken, werden aber von weniger als 30% der Allergiker zur Anpassung ihres Expositionsverhaltens genutzt (Muzalyova et al. 2019). Polleninformationen ermöglichen es dem Nutzer die persönliche Pollenexposition zu minimieren, indem Orte mit niedriger Pollenexposition aufgesucht werden, was nach den Ergebnissen dieser Arbeit einen signifikanten Effekt auf die allergische Symptomatik haben kann. Dabei ist der Aufenthalt in geschlossenen Räumen, wenn möglich mit Luftreinigungssystem zu empfehlen. Auch sportliche Aktivitäten sollten wenn möglich in geschlossenen Räumen durchgeführt werden, um die allergische Symptomatik zu verringern. Außerdem sollten Tätigkeiten mit erhöhter Pollenexposition möglichst auf Tage oder Tageszeiten mit niedriger Pollenkonzentration verschoben werden und während des Schlafens führt das Schließen der Fenster zu einer Verminderung der Exposition. Die Pollenkonzentration kann insbesondere an vielbefahrenen Stadt-Autobahnen erhöht sein (Bergmann et al. 2013), weshalb Autofahrer mit Pollenallergie eine Klimaanlage mit Pollenfilter bevorzugen und während der Pollensaison mit geschlossenen Fenstern fahren sollten.

Ein Aufenthalt in den Bergen verringert die Pollenexposition ebenfalls und lindert somit die allergischen Symptome, wenngleich sogar am Gipfel der Zugspitze Pollenwerte wie im Flachland auftreten können (Damialis et al. 2019b). In der UFS-Studie wurde gezeigt, dass ein Aufenthalt auf der Zugspitze (UFS) während der Pollensaison nicht dem vollständigen Ausschalten der Pollenexposition entspricht, weil auch die Luft am Gipfel der Zugspitze nicht völlig pollenfrei ist. Dennoch profitieren Gräserpollenallergiker von der kurzfristig erniedrigten Pollenexposition auf der UFS; und das sogar mit einer Langzeitwirkung. Eine anfängliche Reduktion ergibt sich bei nasalen, okularen und pulmonalen Symptomen bereits in den ersten Tagen auf der Zugspitze durch die verminderte Pollenexposition. Langzeiteffekte wiederum – d.h. eine Symptomreduktion bis in den dritten Studienabschnitt hinein – wurden insbesondere für okularen Juckreiz und nasale Obstruktion aber auch für die meisten anderen okularen und nasalen Symptome gefunden. Der Einfluss auf die Schlafqualität war nicht signifikant, trotzdem ergibt sich eine tendenzielle Verbesserung der Schlafqualität durch den Aufenthalt in alpiner Hochlage.

In besonderer Weise profitierten rauchende Allergiker von dem UFS-Aufenthalt. Neben dem Rückgang der nasalen und okularen Symptomatik ergibt sich bei rauchenden GA eine länger anhaltende Reduktion der pulmonalen Symptomatik. Die Wirksamkeit der Vermeidung von Triggerfaktoren wie Tabakrauch bei allergischer Rhinitis (AR) ist gut evaluiert. Es gibt eine eindeutige Empfehlung gegen Nikotinabusus hinsichtlich der AR. Rauchen verschlechtert die Prognose der AR (Teppo et al. 2011; Jarvis et al. 2018) und sollte deshalb unbedingt vermieden werden. In verschiedenen Forschungsarbeiten wurde Rauchen zudem ein erhöhtes Risiko für Rhinitis zugeschrieben (Eriksson et al. 2013; Hisinger-Mölkänen et al. 2018). Tabakrauch führt zu Schleimhautirritation und demzufolge zu einer verstärkten Reagibilität der Schleimhaut. Der Vergleich von rauchenden und nichtrauchenden allergischen Probanden der UFS-Studie ergab, dass rauchende Allergiker während der Pollensaison signifikant mehr Symptome verzeichneten als nichtrauchende Allergiker. Insbesondere im Studienabschnitt vor dem UFS-Aufenthalt gaben rauchenden Allergiker signifikant höhere nasale und pulmonale Symptome an. Im Verlauf des UFS-Aufenthalts besserte sich die Symptomatik beider Gruppen signifikant. Nach dem UFS-Aufenthalt liegt der durchschnittliche Symptomwert der rauchenden Allergiker dann sogar unter dem der nichtrauchenden Allergiker, was vor allem die nasale und pulmonale Symptomatik betrifft. Auch wenn aufgrund der geringen Fallzahl die Validität der Ergebnisse eingeschränkt ist, ergibt sich daraus, dass rauchende Allergiker in besonderer Weise auf die gesundheitlichen Vorteile eines Nikotinverzichts hingewiesen werden sollten. Falls Pollenallergiker dennoch rauchen, sollten sie sich an die Empfehlungen zur Allergenvermeidung während der Pollensaison halten. Weitere

Untersuchungen sind nötig, um den Faktor „Nikotinabusus“ in Zusammenhang mit der Gräserpollenallergie zu untersuchen.

### 5.3 Limitierungen der Studie

Die Studien dieser Arbeit wurden an drei verschiedenen Studienorten, nämlich in München (Panelstudie), in Augsburg und auf der Zugspitze (UFS-Studie) durchgeführt, was die Untersuchung der ortsspezifischen Pollenexposition ermöglicht aber auch Limitierungen mit sich bringt. Ortsabhängige Einflussfaktoren, die zu einer Veränderung der Pollenkonzentration führen, tragen in hohem Maß zu Abweichungen in der Höhe der Pollenkonzentration bei (Tormo Molina et al. 2013). Zu diesen Einflussfaktoren zählen meteorologische Gegebenheiten, deren Einfluss auf die Pollenkonzentration mehrfach beschrieben wurde (Tormo Molina et al. 2013; Ríos et al. 2016; Ziska et al. 2019). Der Unterschied der Pollensaison in München und Augsburg ist am ehesten dadurch zu begründen, dass an den unterschiedlichen Messorten verschiedene meteorologische Einflussfaktoren wirksam waren. Die UFS-Studie macht diesen regional unterschiedlichen Einfluss von meteorologischen Bedingungen besonders durch den Ortswechsel auf die Zugspitze deutlich. Dieser Ortswechsel führt dazu, dass sich die Aufenthaltsdauer im Freien durch veränderte äußere Bedingungen extrem verändert. Die erste Woche des UFS-Aufenthalts war von Schneefall und schlechten Witterungsbedingungen geprägt und ging mit einer sehr niedrigen Pollenkonzentration einher. In der zweiten Woche wurde das Wetter besser und die Probanden verließen die UFS für längere Zeit. Dazu kommt der Unterschied, dass sich die Probanden in ihrer gewohnten Umgebung für längere Zeit im Freien aufhielten als in der ungewohnten Umgebung der UFS. Auch wenn das Studiendesign der UFS-Studie den Effekt des Expositionsverhaltens extrem verstärkt und die Auswirkungen potenziert, ist davon auszugehen, dass es im normalen Alltag ebenfalls einen deutlichen Einfluss des Probandenverhaltens auf die allergische Symptomatik gibt und zahlreiche Einzelfaktoren das Verhalten beeinflussen.

Regionale Unterschiede der Pollenexposition wie sie am Beispiel von Augsburg und München erläutert wurden, können außerdem in Zusammenhang mit der Urbanisierung und Flächenversiegelung stehen (Ríos et al. 2016). Die unterschiedliche Anzahl an innerstädtischen Pollenquellen hat einen signifikanten Einfluss auf die Pollenkonzentration (Rodríguez-Rajo et al. 2010). Innerstädtische Unterschiede der Pollenkonzentration wurden nachgewiesen, weshalb eine Messung an mindestens zwei verschiedenen Stellen im Stadtgebiet empfohlen wird (Werchan et al. 2017). Es wird deutlich, wie wichtig individuelle, das heißt ortsspezifische, Pollendaten sind. Die flächendeckende Pollenmessung mit Hirst-Pollenfallen ist jedoch zeitlich aufwendig und kostspielig. Eine Möglichkeit wäre die Automatisierung der Pollenmessung mittels automatischem Pollenmonitoring (PoMo). Dadurch wäre die ganzjährige Pollenmessung möglich, auch wenn PoMo im Vergleich zur klassischen Pollenzählung, zumindest derzeit noch nicht etabliert und nicht zuverlässig genug ist (Oteros et al. 2015). Zu den ortsspezifischen Einflussfaktoren zählt im weiteren Sinn auch der Standort der Pollenfalle. Und auch gerade die Höhe der Pollenfalle spielt eine entscheidende Rolle für das Ergebnis der Pollenmessung (Rojo et al. 2019). Außerdem wurde eine Abhängigkeit der gemessenen Pollenkonzentration von stark befahrenen Stadt-Autobahnen beschrieben, wo Pollen – insbesondere bei heißem und trockenem Wetter – durch den Verkehr aufgewirbelt werden (Bergmann et al. 2013). Für den Vergleich von mehreren Messstationen sollte auf eine einheitliche Platzierung der Pollenfalle mit ähnlicher Umgebung geachtet werden. In der Höhe von 10m über dem Boden scheinen die Ergebnisse am besten miteinander vergleichbar zu sein (Rojo et al. 2019).

In dieser Arbeit wurde die Übereinstimmung der Pollensaisonddefinition mit der allergischen Symptomatik und der immunologischen Reaktion untersucht. Die Pollensaisonddefinition nach EAACI ist durch mehrere Studien validiert und wird für den Einsatz in klinischen Studien empfohlen (Bastl et al. 2018). Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen einen Zusammenhang der Einteilung in High- und Low-Season mit der allergischen Symptomatik und mit den klinischen Testungen. Die Symptome sind in der Hochsaison deutlich ausgeprägter als bei niedrigeren Pollenwerten. Insbesondere Pollenkonzentrationen von über 50 Pollen/m<sup>3</sup> (High-Pollen-Days, HPDs) korrelieren mit einer Veränderung von klinischen und immunologischen Parametern, wodurch die klinische Relevanz von

HPDs bestätigt werden konnte. Ebenso ergaben sich signifikante Unterschiede in und außerhalb der Pollensaison bei der Symptomstärke und bei den klinischen Messungen. Erstaunlicherweise wurde bei einigen Probanden auch nach dem definitionsgemäßen Ende der Pollensaison eine allergische Symptomatik beobachtet. Das macht deutlich, dass auch an Tagen mit niedriger Pollenkonzentration, die nach EAACI bereits außerhalb der Pollensaison liegen, eine allergische Symptomatik nicht auszuschließen ist. Dass dies ebenso auf den Anfang der Pollensaison zutrifft, wurde kürzlich gezeigt (Damialis et al. 2019a). In dieser Arbeit wurde eine verzögerte immunologische und symptomatische Reaktion auf die Pollenexposition beobachtet und als Lag-Effekt beschrieben. Für die Definition der Pollensaison sollte der Lag-Effekt im weiteren Verlauf beachtet werden. Aktuell stützt sich die Definition der Pollensaison nach EAACI jedoch hauptsächlich auf die Pollenkonzentration und berücksichtigt einen Lag-Effekt nicht hinreichend. Insgesamt ist die Definition der Pollensaison ein schwieriges und kontrovers diskutiertes Thema. Wie bereits von Karatzas et al. 2019 unterstrichen, fällt es sogar einer internationalen Expertengruppe wie der EAACI schwer, den Beginn der Pollensaison exakt zu definieren. So ist es beispielsweise nicht möglich dieselben Kriterien auf klimatisch unterschiedliche Regionen wie den Mittelmeerraum anzuwenden (Karatzas et al. 2019).

Wie oben beschrieben, gilt die Empfehlung zur Pollenvermeidung in geschlossenen Räumen nicht für Patienten mit Indoor-Allergien wie der Hausstaubmilbenallergie (HSM-Allergie) und der Haustierallergie. Diese Allergien erfordern weitere Maßnahmen zur Allergenvermeidung in der Wohnung und können außerdem ganzjährig zu Symptomen führen. Die Allergiker der vorliegenden Studien sind mono- und polysensibilisierte Allergiker ohne HSM- und Haustierallergie. Polysensibilisierungen sind häufig und machen eine individuelle Therapieempfehlung nötig. In dieser Studie wurden die Probanden auf das Vorliegen einer Sensibilisierung gegen HSM und Beifuß aber nicht gegen *Ambrosia* und *Alternaria* untersucht. Beifuß, *Ambrosia* und *Alternaria* haben ihren Höhepunkt im Sommer und könnten zu einem kumulativen Anstieg der nasalen Immunreaktion führen. Die Allergiediagnostik ist entscheidend für die Kontrolle von Polysensibilisierungen und sollte in weiteren Studien zumindest um die Messung von spezifischem IgE gegen *Ambrosia* und *Alternaria* erweitert werden. Monosensibilisierungen sind selten, was dazu führt, dass bestimmte Allergien nur schwierig separat untersucht werden können. Das Studiendesign sollte dementsprechend an das Vorkommen von Polysensibilisierungen angepasst werden, indem – soweit möglich – die Exposition gegenüber allen relevanten Allergenen überwacht wird. Die Messung von spezifischem nasalem IgE im Nasensekret, die bereits für die Diagnostik der LAR evaluiert wurde, ist eine mögliche Ergänzung (Meng et al. 2019). In Verbindung mit anderen Chemokinen und Zytokinen sollten vorzugsweise spezifische Immunglobuline untersucht werden, um eine gezielte Analyse der gräser-spezifischen nasalen Immunreaktion zu erreichen. Die allergische Rhinitis ist zudem eine Krankheit mit zahlreichen Einflussfaktoren und Differentialdiagnosen, die in unklaren Fällen eine weitere Ausschlussdiagnostik oder spezifischere Diagnostik nötig machen.

Die Rhinomanometrie ist im Verlauf einer Panelstudie wegen der zeitaufwendigen Vorbereitung und Durchführung sowie zahlreichen Störfaktoren und Variablen wie dem nasalen Zyklus nur eingeschränkt zu empfehlen. Dennoch ist sie zur Messung der nasalen Obstruktion sinnvoll, da sie als etablierte Methode den internationalen Goldstandard darstellt. Andere Methoden wie die optische Rhinometrie, die PNIF-Messung (Peak nasal inspiratory flow) oder die akustische Rhinometrie sind weniger etabliert, könnten aber eine sinnvolle Alternative mit vermindertem zeitlichem oder finanziellem Aufwand darstellen (Giotakis et al. 2019). Bei der Durchführung der Rhinomanometrie während der Panelstudie ist zu kritisieren, dass die subjektive Einschätzung der momentanen Nasendurchgängigkeit (sehr gut, gut, schlecht, sehr schlecht) nicht vor der jeweiligen Messung des nasalen Luftstroms erfragt wurde, wie in der Herstellerinformation empfohlen (Bachmann 2013). Eine größere standardisierte Untersuchung der nasalen Obstruktion mittels Rhinomanometrie und die zeitgleiche Erhebung der nasalen Symptomatik könnten weitere Hinweise auf den Einfluss der Pollenkonzentration auf die nasale Obstruktion geben. Dabei sollte die Erfassung der nasalen Symptome kurz vor der rhinomanometrischen Messung stattfinden.

Die Abhängigkeit der Tewameter-Messung von der relativen Luftfeuchtigkeit ist bekannt und wurde mehrfach nachgewiesen (Bettley und Grice 1967; Du Plessis et al. 2013). In der vorliegenden Studie wurden Messungen in der Pollensaison mit Messungen außerhalb der Pollensaison verglichen. Die relative Luftfeuchtigkeit wurde in diesen beiden Zeiträumen parallel zur Tewameter-Messung erfasst. Daraus ergab sich ein signifikanter Luftfeuchtigkeitsunterschied zwischen der Pollensaison und dem Rest des Jahres (vgl. Abbildung 114). Damit ist ein Einfluss der relativen Luftfeuchtigkeit auf die TEWL-Änderung in der Pollensaison nicht auszuschließen, auch wenn kein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Parametern bestand. Im Verlauf der UFS-Studie wurde die TEWL-Messung unter relativ konstanter Luftfeuchtigkeit (32,5 bis 43,7%) durchgeführt. Die Änderung der Pollenkonzentration auf der UFS, unter konstanten Luftfeuchtigkeitsbedingungen, ermöglichte es, den Einfluss der Pollenkexposition auf die TEWL-Messung unabhängig von ausgeprägten Luftfeuchtigkeitsänderungen zu untersuchen. Der signifikante Zusammenhang von Pollenkonzentration und TEWL ist demzufolge unabhängig von Luftfeuchtigkeitsänderungen aufgetreten. Die – im Vergleich mit anderen Jahreszeiten – höhere relative Luftfeuchtigkeit in der Pollensaison ist eine mögliche Erklärung für erhöhte TEWL-Werte bei Nichtallergikern in der Pollensaison.

## 6 Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit wurden Faktoren des Umwelt-Pathogen-Host-Modells am Beispiel der Gräserpollenallergie untersucht. Dabei konnte der Zusammenhang zwischen mehreren Einzelfaktoren und der Pollenexposition gezeigt werden. Die Pollenkonzentration als einer der wichtigsten Faktoren in diesem Modell variiert je nach Umgebung und je nach Tageszeit, was mit den vorliegenden Daten bestätigt werden konnte. Gräserpollen sind Pflanzenallergene und werden insbesondere durch klimatische Veränderungen und Urbanisierung beeinflusst, weshalb der Einfluss von Klima, Schadstoffen und Flächenversiegelung auf den Pollenflug weiter untersucht werden sollte. Die Exposition gegenüber Gräserpollen hängt wiederum wesentlich vom Verhalten des Allergikers ab. Die Analysen zeigen einen signifikanten Zusammenhang von exponierendem und allergenvermeidendem Verhalten mit der allergischen Symptomatik und verdeutlichen, welche Auswirkungen das Probandenverhalten auf die allergische Reaktion hat.

Einen Einfluss auf die allergische Immunreaktion der Haut und der Schleimhaut nehmen der Aufenthaltsort und der Ort der sportlichen Aktivität, wobei zwischen allergieverstärkenden (exponierenden) und allergiemindernden (allergenvermeidenden) Verhaltensweisen unterschieden werden kann. Nehmen die Aufenthaltsdauer und die Dauer der sportlichen Aktivität im Freien zu, so geht das mit einer erhöhten Pollenexposition einher und demzufolge treten auch mehr allergische Symptome auf. Die sportliche Aktivität im Freien ist bei den allergischen Probanden dieser Arbeit besonders nachmittags und abends mit einer Verstärkung der allergischen Reaktion assoziiert. Sport spielt sowohl unter dem Aspekt der Exposition, also auch bei der Allergenvermeidung eine Rolle. Die sportliche Aktivität in geschlossenen Räumen ist sogar mit einer Verbesserung der allergischen Symptomatik assoziiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit geben aber auch Hinweise darauf, dass ein längerer Aufenthalt im Freien nicht unbedingt mit einer Verschlimmerung der allergischen Symptomatik einhergeht, beispielsweise dann, wenn die Probanden den Aufenthalt im Freien bei hohen Pollenkonzentrationen vermeiden. Dieser Effekt könnte durch eine verbesserte Aufklärung der Pollenallergiker und durch den Einsatz von Polleninformationsdiensten erreicht werden. Außerdem hängt die Pollenexposition von Einflussfaktoren wie dem Schlafen bei offenem Fenster, dem Wechseln der Bettwäsche oder dem Waschen der Haare ab. In der UFS-Studie wurde beobachtet, dass sich die Studienteilnehmer mit Gräserpollenallergie nicht an die gängigen Empfehlungen hielten und – im Vergleich mit Nichtallergikern – sogar ein verstärktes Expositionsverhalten zeigten. Dies galt insbesondere für die Aufenthaltsdauer und den Sport im Freien sowie für den Schlaf bei geöffneten Fenstern während der Pollensaison. Das Probandenverhalten bezüglich des Haarewaschens war bei Allergikern hingegen eher im Sinne der Allergenvermeidung. Die Häufigkeit des Haarewaschens stieg mit der Höhe der Pollenkonzentration an und Allergiker wuschen sich häufiger abends nach der Pollenexposition die Haare als morgens. Dies scheint sich auf die allergische Symptomatik auszuwirken, sodass der erwartete Anstieg der allergischen Symptomatik bei hoher Pollenkonzentration ausbleibt. Das Wechseln der Bettwäsche scheint nach den Ergebnissen dieser Studie weniger bedeutsam für die Allergenvermeidung bei Gräserpollenallergie zu sein, sollte jedoch – zusammen mit anderen sinnvollen Empfehlungen wie dem Wechseln der Kleidung nach vermehrter Pollenexposition sowie der Empfehlung gegen das Trocknen der Kleidung im Freien und der Vermeidung von Gartenarbeiten und ähnlichen Tätigkeiten bei erhöhten Pollenwerten – weiterhin empfohlen werden, bis weitere Studien ein eindeutiges Bild ergeben.

Die Empfehlung zur Einhaltung der geltenden Empfehlungen bezüglich der Pollenvermeidung wird ausdrücklich weiterhin ausgesprochen aber es bedarf der Evaluation in Folgestudien, damit entsprechende Empfehlungen evidenzbasiert gegeben werden können. So gibt es Beispiele für die Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Luftreinigungsgeräten, die fortgeführt werden können (Sublett 2011; Chen et al. 2018). Bemerkenswert ist, dass die Exposition besonders an den Wochenenden erhöht war und mit einer Symptomverschlechterung einherging. Deshalb sollte insbesondere am Wochenende darauf geachtet werden, dass die Zeit im Freien bei erhöhtem Pollenflug geringgehalten wird. Das Wochenende eignet sich möglicherweise besonders gut zur Intervention und

es erscheint sinnvoll, Gräserpollenallergiker darauf aufmerksam zu machen, dass eine Veränderung des Expositionsverhaltens besonders am Wochenende zu einer signifikanten Symptomverbesserung führen kann. In dieser Arbeit wird erstmals ein Unterschied zwischen Nichtallergikern und Gräserpollenallergikern in ihrem allergenvermeidenden Verhalten gezeigt. Allergiker würden entscheidend von einer besseren Aufklärung über allergenvermeidende Maßnahmen profitieren. Deshalb sollte die klinische Wirksamkeit von einer adäquaten Aufklärung durch den Arzt und durch Polleninformationsdienste mit der richtigen Anwendung von Maßnahmen zur Pollenvermeidung untersucht werden. Die mobile Informationstechnologie bietet entsprechende Möglichkeiten der gleichzeitigen Information und Datenerfassung.

Nikotinabusus gilt als ein wichtiger Triggerfaktor für pulmonale allergische Symptome und, da es sich bei zwei von fünf Gräserpollenallergikern der UFS-Studie um Raucher handelte, wurde retrospektiv der Einfluss des Faktors Rauchen in dieser Gruppe untersucht. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied zwischen rauchenden und nichtrauchenden Allergikern, vor allem bei der pulmonalen und nasalen Symptomatik beobachtet, wobei nichtrauchende Allergiker nahezu keine pulmonalen Symptome angaben. Tabakrauch schädigt die Schleimhaut und hat deshalb ebenfalls einen verstärkenden Effekt auf die allergische Symptomatik, was die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen.

Anhand von klinischen Untersuchungen wurden Veränderungen der Nasenschleimhaut und der Hautoberfläche bei Pollenexposition untersucht. Die Luftdurchgängigkeit der Nase wurde mittels Rhinomanometrie gemessen. Dabei konnte ein Zusammenhang der nasalen Flussrate mit der Pollenkonzentration festgestellt werden, der mit der nasalen Symptomatik übereinstimmt, was in dieser Form bisher noch nicht nachgewiesen wurde. Außerdem wurden hautphysiologische Messungen durchgeführt und die Veränderung des Quaddeldurchmessers beim Prick-Test mit Lieschgras untersucht. Die hautphysiologischen Parameter – der Transepidermale Wasserverlust, die Hautfeuchtigkeit und der Haut-pH-Wert – gelten als Messgröße für die Intaktheit der Hautbarriere. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wurde in dieser Arbeit zum ersten Mal ein Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Hautbarrierefunktion und der Pollenexposition gefunden. Es ergeben sich Rückschlüsse darauf, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Penetration von Allergenen durch die Hautbarriere und die anschließende Präsentation bei Pollenexposition erhöht ist. Auch der Zusammenhang zwischen der Pollenkonzentration und dem Durchmesser der Quaddel im Pricktest mit Lieschgras wurde erstmals in dieser Arbeit nachgewiesen. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Immunmediatoren der nasalen Schleimhaut durch die vorübergehende Minimierung der Pollenexposition beeinflusst werden und eine herabgesetzte Aktivität der lokalen allergischen Reaktion zeigen, die auch nach dem Wiederanstieg der Pollenkonzentration anhält (Damialis et al. 2019b).

Auffällig war neben den oben aufgeführten Zusammenhängen auch die Individualität der Symptomatik bei den verschiedenen Allergikern, mit unterschiedlicher organspezifischer Symptomausprägung und unterschiedlicher Höhe des Symptomscores im Verlauf der Pollensaison sowie im Jahresverlauf. Diesbezüglich wurden in dieser Arbeit der Lag-Effekt und der kumulative Effekt beschrieben, die darauf hindeuten, dass die allergische Reaktion dynamisch und teilweise mit Verzögerung auf die Pollenexposition reagiert. Gleichzeitig wurde das Vorhandensein von unterschiedlichen Phänotypen diskutiert, womit die probandenspezifische Ausprägung der allergischen Rhinitis gemeint ist. Jeder Allergiker profitiert demnach von einer individuell angepassten Beratung und Therapie. Derzeit wird die Therapie der AR anhand der Allergianamnese und der klinischen Allergietestung, durch den behandelnden Arzt festgelegt. Die moderne personalisierte Medizin versucht mittels molekularer Diagnostik, individuelle Therapiestrategien zu entwickeln. Mehrere Versuche der Subphänotypisierung mittels molekularer Diagnostik wurden bereits unternommen, um die AR in Cluster einzuteilen, insbesondere mit dem Ziel Folgeerkrankungen der AR – wie das allergische Asthma – frühzeitig zu erkennen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen (Kurukulaaratchy et al. 2015). Auch die Polysensibilisierung spielt bei der Variabilität der allergischen Symptomatik eine wichtige Rolle und sollte in die Clusterbildung einbezogen werden. Mit großer Wahrscheinlichkeit können einige Erkenntnisse, die für die Gräserpollenallergie gefunden wurden, ebenfalls auf andere saisonale

Pollenallergien wie der Birkenpollenallergie übertragen werden. Dazu bedarf es der gründlichen Prüfung in weiteren Studien, um relevante Parallelen aber auch Unterschiede zu identifizieren.

Es ist das Zusammenspiel von multiplen Einzelfaktoren, welches das Verständnis der Pollenallergie so komplex macht. Diese Arbeit liefert einen weiteren Beitrag hierfür aber es bedarf weiterer Studien zur Evaluierung der bekannten Mechanismen und zur Identifikation von weiteren Faktoren. Insbesondere die molekulare Diagnostik bietet die Möglichkeit zum Verständnis der Immunreaktion beizutragen, aber auch die Rolle von Mikrobiom, Virom und Genetik wird eine immer größere Rolle spielen. Bei dieser Komplexität darf der Patient mit seinen Bedürfnissen nicht aus dem Mittelpunkt rücken. Die Aufklärung über das Thema Allergie und die Umsetzung von wirksamen Interventionen ist für die adäquate Behandlung der allergischen Rhinitis entscheidend. Zahlreiche Patienten, aber auch viele Ärzte, sind nicht ausreichend über diese Erkrankung und ihre Konsequenzen aufgeklärt und behandeln die allergischen Symptome nicht adäquat. Eine Studie mit Pollenallergikern aus Augsburg ergibt, dass die Hälfte der Allergiker ihre Erkrankung ohne ärztliche Beratung durchführt und ein Drittel sogar ganz auf eine antiallergische Therapie verzichtet (Muzalyova et al. 2019). Insbesondere vor dem Hintergrund, dass pollenvermeidende Maßnahmen nicht immer konsequent eingehalten werden können, ist die antiallergische Medikation – insbesondere angepasst an die aktuelle Exposition – eine sinnvolle Strategie. Während die Ursachen dafür, dass Patienten ihre Pollenallergie nicht ausreichend behandeln meist durch die geringe Schwere der Symptomatik begründet wird und seltener durch geringe Erwartungen an die Therapie und Zeitmangel, suchen zwei Drittel der Pollenallergiker nach zusätzlichen Informationen über ihre Erkrankung (Muzalyova et al. 2019). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass fehlendes Wissen und mangelndes Bewusstsein einem relativ großen Interesse für die eigene Krankheit gegenüberstehen. Hinzu kommt, dass Ärzte die Pollenallergie häufig trivialisieren und sich Patienten mit Pollenallergie häufig nicht ernst genommen fühlen (Marple et al. 2007). Entscheidend für das Management der Pollenallergie ist demnach die Arzt-Patienten-Kommunikation. Dafür ist auch eine adäquate Aus- und Weiterbildung der Ärzte nötig. Bereits während des Medizinstudiums sollte das Bewusstsein für allergische Erkrankungen gestärkt und der richtige Umgang damit gefördert werden. Später sind regelmäßige Fortbildungen von großer Bedeutung. Der Allergieinformationsdienst des Helmholtzzentrums setzt sich dafür ein die interessierte Allgemeinbevölkerung, betroffene Patienten und Ärzte mit unabhängigen Informationen über allergische Erkrankungen zu versorgen. Aber auch andere online-Plattformen, wie die Internetseite der Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst, geben hilfreiche Informationen. Neben den Printmedien nehmen heute soziale Netzwerke und online-Medien eine wichtige Rolle der Informationsverbreitung ein. Sie sollten für die öffentliche Verbreitung von Allergieinformationsplattformen genutzt werden.

Ein gestärktes Bewusstsein für den Pollenflug und die entsprechende Anpassung des Verhaltens während der Pollensaison kann eine signifikante Verbesserung der allergischen Symptomatik bewirken und wird bereits von bis zu 30% der Allergiker für diesen Zweck genutzt (Muzalyova et al. 2019). Die Internetseite des UNIKA-T informiert bereits über den aktuellen Pollenflug in Augsburg (<https://wiki.unika-t.de/Pollenflug>) und die Pollen-APP stellt detaillierte Informationen über den Pollenflug in verschiedenen Städten zusammen. Für adäquate Pollenfluginformationen sind aber flächendeckende Messungen notwendig, wie sie von dem fachübergreifenden Arbeitskreis „Bundesweites Pollenmonitoring“ gefordert werden. Der Arbeitskreis spricht diesbezüglich der „Kooperation von messtechnischen, klinischen und wissenschaftlichen Einrichtungen eine grundsätzliche Bedeutung für die adäquate gesundheitliche Vorsorge“ zu und möchte das „bundesweite Pollenmonitoring“ in den Katalog staatlicher Aufgaben aufnehmen. Darin wird die grundlegende Versorgung der Bevölkerung mit wesentlichen Gütern und Dienstleistungen festgelegt (Perspektiven für ein bundesweites Pollenmonitoring in Deutschland 2019). Somit würde das Pollenmonitoring den Stellenwert der „öffentlichen Daseinsvorsorge“ einnehmen und zu den Aufgaben mit besonderem allgemeinem Interesse, wie der Sicherstellung der Wasser- und Energieversorgung und der Unterhaltung des öffentlichen Personennahverkehrs, zählen (Bundestag 2006). Dies spricht für die große Bedeutung einer flächendeckenden Pollenmessung für die Allgemeinheit und macht die Bedeutung des Themas in der öffentlichen Gesellschaft deutlich.

## 7 Literaturverzeichnis

- Aglas, Lorenz; Gilles, Stefanie; Bauer, Renate; Huber, Sara; Araujo, Galber R.; Mueller, Geoffrey et al. (2018): Context matters. TH2 polarization resulting from pollen composition and not from protein-intrinsic allergenicity. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 142 (3), 984-987.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.004.
- Ahmadi, Navid; Christensen, Jenna M.; Barham, Henry P.; Oakley, Gretchen M.; Sacks, Raymond; Harvey, Richard J. (2017): Allergic sensitization does not predispose to sinus inflammation in externalized paranasal sinuses. In: *American journal of rhinology & allergy* 31 (1), S. 3–6. DOI: 10.2500/ajra.2017.31.4388.
- Akasaka T et al (2002): Yearly changes in the physiological function of the skin. In: *Environmental Dermatology* 9 (1 (Jan)), S. 1–10. Online verfügbar unter [http://www.jsdacd.org/jscd/all\\_folder/text\\_folder/edjournal\\_vol.09\\_no.1.html#vol.9.1-1](http://www.jsdacd.org/jscd/all_folder/text_folder/edjournal_vol.09_no.1.html#vol.9.1-1).
- Akdis, Mübeccel; Verhagen, Johan; Taylor, Alison; Karamloo, Fariba; Karagiannidis, Christian; Cramer, Reto et al. (2004): Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. In: *The Journal of experimental medicine* 199 (11), S. 1567–1575. DOI: 10.1084/jem.20032058.
- Ali, Saba M.; Yosipovitch, Gil (2013): Skin pH. From basic science to basic skin care. In: *Acta dermato-venereologica* 93 (3), S. 261–267. DOI: 10.2340/00015555-1531.
- Asher, M. Innes; Montefort, Stephen; Björkstén, Bengt; Lai, Christopher K. W.; Strachan, David P.; Weiland, Stephan K.; Williams, Hywel (2006): Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood. ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. In: *The Lancet* 368 (9537), S. 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
- Azari, Amir A.; Barney, Neal P. (2013): Conjunctivitis. A systematic review of diagnosis and treatment. In: *JAMA* 310 (16), S. 1721–1729. DOI: 10.1001/jama.2013.280318.
- Bachmann, Walter (2013): Die behinderte Nasenatmung. Basisdiagnostik: Anamnese, Inspektion, Rhinomanometrie und Allergie. Hg. v. ATMOS Produktionformation.
- Bandier, Josefine; Johansen, Jeanne Duus; Petersen, Lars Jelstrup; Carlsen, Berit Christina (2014): Skin pH, atopic dermatitis, and filaggrin mutations. In: *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug* 25 (3), S. 127–129. DOI: 10.1097/DER.0000000000000045.
- Bastl, Katharina; Kmenta, Maximilian; Berger, Uwe E. (2018): Defining Pollen Seasons. Background and Recommendations. In: *Current allergy and asthma reports* 18 (12), S. 73. DOI: 10.1007/s11882-018-0829-z.
- Behrendt, H.; Tomczok, J.; Sliwa-Tomczok, W.; Kasche, A.; Ebner von Eschenbach, C.; Becker, W. M.; Ring, J. (1999): Timothy grass (*Phleum pratense* L.) pollen as allergen carriers and initiators of an allergic response. In: *International archives of allergy and immunology* 118 (2-4), S. 414–418. DOI: 10.1159/000024151.
- Belgrave, Danielle C. M.; Granell, Raquel; Simpson, Angela; Guiver, John; Bishop, Christopher; Buchan, Iain et al. (2014): Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis. Two population-based birth cohort studies. In: *PLoS medicine* 11 (10), e1001748. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001748.
- Benson, Mikael; Langston, Michael A.; Adner, Mikael; Andersson, Bengt; Torinsson-Nalwai, Asa; Cardell, Lars Olaf (2006): A network-based analysis of the late-phase reaction of the skin. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 118 (1), S. 220–225. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.006.
- Berardesca, Enzo; Loden, Marie; Serup, Jorgen; Masson, Philippe; Rodrigues, Luis Monteiro (2018): The revised EEMCO guidance for the in vivo measurement of water in the skin. In: *Skin research and*

technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI) 24 (3), S. 351–358. DOI: 10.1111/srt.12599.

Berger, Uwe E.; Jäger, Siegfried; Bergmann, Karl-Christian (2011): PHD, the electronic patient's hayfever diary. In: *European Respiratory Journal* 38 (Suppl 55), S. 3213.

Bergmann, Karl-Christian; Heinrich, Joachim; Niemann, Hildegard (2016): Current status of allergy prevalence in Germany. Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. In: *Allergo journal international* 25, S. 6–10. DOI: 10.1007/s40629-016-0092-6.

Bergmann, Karl-Christian; Simoleit, Anke; Wagener, Sandra; Mücke, Hans-Guido; Werchan, Matthias; Zuberbier, Torsten (2013): Verteilung von Pollen und Feinstaub in einem städtischen Ballungsraum am Beispiel der Großstadt Berlin. In: *Allergo Journal - October 2013, Volume 22, Issue 7, pp 471–475* (22), S. 471–475.

Besredka, A. (1919): De la vaccination contre les états typhoïdes par voie buccale. In: *Annales de l'Institut Pasteur* (33), S. 882–903.

Bettley, F. Ray; Grice, Katherine A. (1967): The influence of ambient humidity on transepidermal water loss. In: *Br J Dermatol* 79 (11), S. 575–581. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1967.tb11420.x.

Biedermann, Tilo; Heppt, Werner; Renz, Harald; Röcken, Martin (Hg.) (2016): Allergologie. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Blackley, Charles Harrison (1873): Experimental research on the causes and nature of Catarrhus aestivus (Hay-fever or hay-asthma). London: Bailliere Tindall.

Blackley, Charles Harrison (1880): Hay fever : its causes, treatment, and effective prevention : experimental researches / by Chas. Harrison Blackley, M.D. Unter Mitarbeit von Tindall & Cox Bailliere. Second edition, revised and enlarged. London, Paris, Madrid.

Bochenska-Marciniak, M.; Kupczyk, M.; Gorski, P.; Kuna, P. (2003): The effect of recombinant interleukin-8 on eosinophils' and neutrophils' migration in vivo and in vitro. In: *Allergy* 58 (8), S. 795–801. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2003.00178.x.

Bostock, J. (1819): Case of a Periodical Affection of the Eyes and Chest. In: *Medico-chirurgical transactions* 10 (Pt 1), S. 161–165.

Bourret, Rodolphe; Bousquet, Jean; Mercier, Jacques; Camuzat, Thierry; Bedbrook, Anna; Demoly, Pascal et al. (2015): MASK-rhinitis, a single tool for integrated care pathways in allergic rhinitis. In: *World hospitals and health services : the official journal of the International Hospital Federation* 51 (3), S. 36–39.

Bousquet, J.; Arnavielhe, S.; Bedbrook, A.; Fonseca, J.; Morais Almeida, M.; Todo Bom, A. et al. (2018): The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life. The MASK study. In: *Allergy* 73 (2), S. 505–510. DOI: 10.1111/all.13307.

Bousquet, J.; Khaltayev, N.; Cruz, A. A.; Denburg, J.; Fokkens, W. J.; Togias, A. et al. (2008): Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). In: *Allergy* 63 Suppl 86, S. 8–160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.

Bousquet, J.; van Cauwenberge, P.; World Health Organisation (Khaltayev, N., WHO) (2001): Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108 (5), S147–S334. DOI: 10.1067/mai.2001.118891.

Bousquet, Jean; Schünemann, Holger J.; Hellings, Peter W.; Arnavielhe, Sylvie; Bachert, Claus; Bedbrook, Anna et al. (2016): MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with

- allergic rhinitis. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 138 (2), 367-374.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.025.
- Brandtzaeg, Per (2011): Potential of nasopharynx-associated lymphoid tissue for vaccine responses in the airways. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (12), S. 1595–1604. DOI: 10.1164/rccm.201011-1783OC.
- Brozek, Jan L.; Bousquet, Jean; Baena-Cagnani, Carlos E.; Bonini, Sergio; Canonica, G. Walter; Casale, Thomas B. et al. (2010): Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines. 2010 revision. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 126 (3), S. 466–476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
- Brunner, Patrick M.; Leung, Donald Y. M.; Guttman-Yassky, Emma (2018): Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. In: *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 120 (1), S. 34–41. DOI: 10.1016/j.anai.2017.09.055.
- Brunner, Patrick M.; Silverberg, Jonathan I.; Guttman-Yassky, Emma; Paller, Amy S.; Kabashima, Kenji; Amagai, Masayuki et al. (2017): Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. In: *The Journal of investigative dermatology* 137 (1), S. 18–25. DOI: 10.1016/j.jid.2016.08.022.
- Bundestag (2006): Was ist Daseinsvorsorge. Historische Entwicklung, aktueller Stand, Aufgaben der Kommunen, Bedeutung des Begriffs in der aktuellen Debatte. Online verfügbar unter <https://www.bundestag.de/resource/blob/424316/40836520741496c15613a91f113c059f/wf-iii-035-06-pdf-data.pdf>, zuletzt geprüft am 24.07.2019.
- Burkard Manufacturing Co. Ltd. (2018): 7 day recording volumetric spore trap. Online verfügbar unter <http://burkard.co.uk/product/7-day-recording-volumetric-spore-trap/>, zuletzt geprüft am 08.08.2019.
- Chaker, Adam; Wagenmann, Martin (2016): Allergische Rhinitis. In: *Allergo J* 25 (2), S. 14–17. DOI: 10.1007/s15007-016-1041-x.
- Chaker, Adam M.; Klimek, L. (2015): Individualisierte, personalisierte, stratifizierte Medizin. Eine Herausforderung für die Allergologie in der HNO? In: *HNO* 63 (5), S. 334–342. DOI: 10.1007/s00106-015-0004-y.
- Chan, A. W.; Hon, K. L.; Leung, T. F.; Ho, M. H.; Rosa Duque, J. S.; Lee, T. H. (2018): The effects of global warming on allergic diseases. In: *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 24 (3), S. 277–284. DOI: 10.12809/hkmj177046.
- Chen, Qiao-Yan; Li, Li; Zhang, Li; Mo, Jin-Han; Yang, Zi-Feng; Wei, Xiao-Lin et al. (2018): Efficacy of indoor air purification in treating Artemisia (mugwort) pollen allergic rhinitis. Study protocol for a randomised controlled trial. In: *BMC public health* 18 (1), S. 841. DOI: 10.1186/s12889-018-5678-0.
- Chen, Yi-Ling; Gutowska-Owsiak, Danuta; Hardman, Clare S.; Westmoreland, Melanie; MacKenzie, Teena; Cifuentes, Liliana et al. (2019): Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. In: *Science translational medicine* 11 (515). DOI: 10.1126/scitranslmed.aax2945.
- Cingi, C.; Gevaert, P.; Mösges, R.; Rondon, C.; Hox, V.; Rudenko, M. et al. (2017): Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. In: *Clinical and translational allergy* 7, S. 17. DOI: 10.1186/s13601-017-0153-z.
- Ciprandi, Giorgio; Cirillo, Ignazio; Klersy, Catherine; Marseglia, Gian Luigi; Caimmi, Davide; Vizzaccaro, Andrea (2005): Nasal obstruction is the key symptom in hay fever patients. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 133 (3), S. 429–435. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.05.049.

- Coca, Arthur F.; Cooke, Robert A. (1923): On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. In: *The Journal of Immunology* 8 (3), S. 163–182. Online verfügbar unter <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/8/3/163.full.pdf>.
- Coker, H. A.; Durham, S. R.; Gould, H. J. (2003): Local Somatic Hypermutation and Class Switch Recombination in the Nasal Mucosa of Allergic Rhinitis Patients. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 171 (10), S. 5602–5610. DOI: 10.4049/jimmunol.171.10.5602.
- Corthésy, Blaise (2013): Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. In: *Frontiers in immunology* 4, S. 185. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00185.
- Courage+Khazaka electronic GmbH (2015): Informationen und Gebrauchsanweisung zu den Multi Probe Adapter MPA Systemen, TM-Sonde, PH-Sonde und CM-Sonde. Köln.
- Czarnobilska, Ewa; Obtulowicz, Krystyna; Wsołek, Katarzyna (2007): Reakcja alergiczna typu IV i jej podtypy. In: *Przegląd lekarski* 64 (7-8), S. 506–508.
- Damialis, A.; Haering, F.; Hammel, G.; Glaser, M.; Brunner, J. O.; Gilles, S.; Traidl-Hoffmann, C. (2019a): Evaluating the real exposure of allergics to airborne pollen: Too high, too early, too long or too complex? Allergy ; in press. EAACI congress, 2019.
- Damialis, Athanasios; Häring, Franziska; Gökkaya, Mehmet; Rauer, Denise; Reiger, Matthias; Bezold, Sebastian et al. (2019b): Human exposure to airborne pollen and relationships with symptoms and immune responses. Indoors versus outdoors, circadian patterns and meteorological effects in alpine and urban environments. In: *Science of The Total Environment* 653, S. 190–199. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.366.
- Danby, S. G.; Chalmers, J.; Brown, K.; Williams, H. C.; Cork, M. J. (2016): A functional mechanistic study of the effect of emollients on the structure and function of the skin barrier. In: *The British journal of dermatology* 175 (5), S. 1011–1019. DOI: 10.1111/bjd.14684.
- Danby, Simon G.; Cork, Michael J. (2018): pH in Atopic Dermatitis. In: *Current problems in dermatology* 54, S. 95–107. DOI: 10.1159/000489523.
- Del Cuvillo, A.; Sastre, J.; Colás, C.; Navarro, A. M.; Mullol, J.; Valero, A. (2019): Adaptation to Spanish and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. In: *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, S. 0. DOI: 10.18176/jiaci.0420.
- Demoly, Pascal; Bousquet, Jean; Manderscheid, Jean-Claude; Dreborg, Sten; Dhivert, Henriette; Michel, François-Bernard (1991): Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 88 (5), S. 758–762. DOI: 10.1016/0091-6749(91)90183-O.
- Devillier, Philippe; Wahn, Ulrich; Zielen, Stefan; Heinrich, Joachim (2017): Grass pollen sublingual immunotherapy tablets provide long-term relief of grass pollen-associated allergic rhinitis and reduce the risk of asthma. Findings from a retrospective, real-world database subanalysis. In: *Expert review of clinical immunology* 13 (12), S. 1199–1206. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1398082.
- Du Plessis, Johan; Stefaniak, Aleksandr; Eloff, Fritz; John, Swen; Agner, Tove; Chou, Tzu-Chieh et al. (2013): International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. transepidermal water loss and skin hydration. In: *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)* 19 (3), S. 265–278. DOI: 10.1111/srt.12037.
- Du Plessis, Johan L.; Stefaniak, Aleksandr B.; Wilhelm, Klaus-Peter (2018): Measurement of Skin Surface pH. In: *Current problems in dermatology* 54, S. 19–25. DOI: 10.1159/000489514.
- Dykewicz, Mark S.; Hamilos, Daniel L. (2010): Rhinitis and sinusitis. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 125 (2 Suppl 2), S103-15. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.989.

- Ebruster, Helmtraut (1959): Der Pricktest, eine neuere Cutanprobe zur Diagnose allergischer Erkrankungen. In: *Wiener klinische Wochenschrift* (71), S. 551–554.
- Egawa, Gyohei; Kabashima, Kenji (2018): Barrier dysfunction in the skin allergy. In: *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 67 (1), S. 3–11. DOI: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
- Elias, Peter M.; Choi, Eung Ho (2005): Interactions among stratum corneum defensive functions. In: *Experimental dermatology* 14 (10), S. 719–726. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2005.00363.x.
- Erger, R. A.; Casale, T. B. (1995): Interleukin-8 is a potent mediator of eosinophil chemotaxis through endothelium and epithelium. In: *The American journal of physiology* 268 (1 Pt 1), L117-22. DOI: 10.1152/ajplung.1995.268.1.L117.
- Eriksson, J.; Ekerljung, L.; Sundblad, B-M; Lötvall, J.; Torén, K.; Rönmark, E. et al. (2013): Cigarette smoking is associated with high prevalence of chronic rhinitis and low prevalence of allergic rhinitis in men. In: *Allergy* 68 (3), S. 347–354. DOI: 10.1111/all.12095.
- Fokkens, W.; Lund, V.; Bachert, C.; Clement, P.; Hellings, P.; Holmstrom, M. et al. (2005): EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. In: *Allergy* 60 (5), S. 583–601. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00830.x.
- Frew, Anthony J. (2010): Allergen immunotherapy. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 125 (2 Suppl 2), S306-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.064.
- Fuchs, E.; Gronemeyer, W.; Ivanoff, I. (1956): Zur Diagnostik und Beurteilung einer Gewerbe-Allergie; der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test zur Ermittlung des aktuellen Antigens bei berufsbedingtem Asthma bronchiale (Drucker-Asthma). In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 81 (10), S. 1–4.
- Fujimoto, Chisa; Kido, Hiroshi; Sawabuchi, Takako; Mizuno, Dai; Hayama, Masaki; Yanagawa, Hiroaki; Takeda, Noriaki (2009): Evaluation of nasal IgA secretion in normal subjects by nasal spray and aspiration. In: *Auris, nasus, larynx* 36 (3), S. 300–304. DOI: 10.1016/j.anl.2008.09.005.
- Garn, Holger; Bahn, Sabine; Baune, Bernhard T.; Binder, Elisabeth B.; Bisgaard, Hans; Chatila, Talal A. et al. (2016): Current concepts in chronic inflammatory diseases. Interactions between microbes, cellular metabolism, and inflammation. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 138 (1), S. 47–56. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.046.
- Gautier, Clarisse; Charpin, Denis (2017): Environmental triggers and avoidance in the management of asthma. In: *Journal of asthma and allergy* 10, S. 47–56. DOI: 10.2147/JAA.S121276.
- Gell, P. G. H.; Coombs, R. R. A. (1963): Clinical aspects of immunology. Oxford: Blackwell.
- Gilles, S.; Blume, C.; Wimmer, M.; Damialis, A.; Meulenbroek, L.; Gökkaya, M. et al. (2019a): Pollen exposure weakens innate defense against respiratory viruses. In: *Allergy ; in press*.
- Gilles, Stefanie; Akdis, Cezmi; Lauener, Roger; Schmid-Grendelmeier, Peter; Bieber, Thomas; Schäppi, Georg; Traidl-Hoffmann, Claudia (2018): The role of environmental factors in allergy. A critical reappraisal. In: *Experimental dermatology* 27 (11), S. 1193–1200. DOI: 10.1111/exd.13769.
- Gilles, Stefanie; Blume, Cornelia; Wimmer, Maria; Damialis, Athanasios; Meulenbroek, Laura; Gökkaya, Mehmet et al. (2019b): Pollen exposure weakens innate defense against respiratory viruses. In: *Allergy*. DOI: 10.1111/all.14047.
- Gilles, Stefanie; Mariani, Valentina; Bryce, Martina; Mueller, Martin J.; Ring, Johannes; Behrendt, Heidrun et al. (2009): Pollen allergens do not come alone. Pollen associated lipid mediators (PALMS) shift the human immune systems towards a T(H)2-dominated response. In: *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 5 (1), S. 3. DOI: 10.1186/1710-1492-5-3.

- Gilles, Stefanie; Traidl-Hoffmann, Claudia (2014): The environment-pathogen-host axis in communicable and non-communicable diseases. Recent advances in experimental and clinical research. In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 12 (5), S. 395–399. DOI: 10.1111/ddg.12345.
- Gilles-Stein, S.; Beck, I.; Chaker, A.; Bas, M.; McIntyre, M.; Cifuentes, L. et al. (2016): Pollen derived low molecular compounds enhance the human allergen specific immune response in vivo. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 46 (10), S. 1355–1365. DOI: 10.1111/cea.12739.
- Giotakis, Aris I.; Innerhofer, Veronika; Vent, Julia; Tomazic, Peter Valentin; Riechelmann, Herbert (2019): Assessment techniques of nasal patency. In: *Laryngo- rhino- otologie* 98 (5), S. 312–324. DOI: 10.1055/a-0865-2163.
- Haftenberger, M.; Laußmann, D.; Ellert, U.; Kalcklösch, M.; Langen, U.; Schlaud, M. et al. (2013): Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 687–697. DOI: 10.1007/s00103-012-1658-1.
- Han, Hongwei; Roan, Florence; Ziegler, Steven F. (2017): The atopic march. Current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. In: *Immunological reviews* 278 (1), S. 116–130. DOI: 10.1111/imr.12546.
- Hansel, French K. (1929): Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy. In: *Journal of Allergy* 1 (1), S. 43–70. DOI: 10.1016/S0021-8707(29)90083-6.
- Hermann-Kunz, Edelgard; Thierfelder, Wulf (2001): Allergische Rhinitis und Sensibilisierungsraten – Nimmt die Prävalenz wirklich zu?: Robert Koch-Institut.
- Hirst, J. M. (1952): An automatic volumetric spore trap. In: *Ann Applied Biology* 39 (2), S. 257–265. DOI: 10.1111/j.1744-7348.1952.tb00904.x.
- Hisinger-Mölkänen, Hanna; Piirilä, Päivi; Haahtela, Tari; Sovijärvi, Anssi; Pallasaho, Paula (2018): Smoking, environmental tobacco smoke and occupational irritants increase the risk of chronic rhinitis. In: *The World Allergy Organization journal* 11 (1), S. 6. DOI: 10.1186/s40413-018-0184-5.
- Houser, Brett (2012): Bio-Rad's Bio-Plex® suspension array system, xMAP technology overview. In: *Archives of physiology and biochemistry* 118 (4), S. 192–196. DOI: 10.3109/13813455.2012.705301.
- Huber, Benedikt (2006): 100 Jahre Allergie. Clemens von Pirquet - sein Allergiebegriff und das ihm zugrunde liegende Krankheitsverständnis. In: *Wiener klinische Wochenschrift* 118 (19-20), S. 573–579. DOI: 10.1007/s00508-006-0701-3.
- Huggins, K. G.; Brostoff, Jonathan (1975): Local production of specific IgE antibodies in allergic rhinitis patients with negative skin tests. In: *The Lancet* 306 (7926), S. 148–150. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90056-2.
- Imai, Yasutomo; Yasuda, Koubun; Sakaguchi, Yoshiko; Haneda, Takashi; Mizutani, Hitoshi; Yoshimoto, Tomohiro et al. (2013): Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 (34), S. 13921–13926. DOI: 10.1073/pnas.1307321110.
- Ishizaka, K.; Ishizaka, T.; Hornbrook, M. M. (1966): Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 97 (6), S. 840–853.
- Janson, C.; Anto, J.; Burney, P.; Chinn, S.; Marco, R. de; Heinrich, J. et al. (2001): The European Community Respiratory Health Survey. What are the main results so far? In: *European Respiratory*

- Journal* 18 (3), S. 598–611. Online verfügbar unter <https://erj.ersjournals.com/content/erj/18/3/598.full.pdf>.
- Jarvis, Debbie; Newson, Roger; Janson, Christer; Corsico, Angelo; Heinrich, Joachim; Anto, Josep M. et al. (2018): Prevalence of asthma-like symptoms with ageing. In: *Thorax* 73 (1), S. 37–48. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209596.
- Johansson, S. G. (1967): Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. In: *Lancet (London, England)* 2 (7523), S. 951–953.
- Johansson, S. G. O.; Bieber, Thomas; Dahl, Ronald; Friedmann, Peter S.; Lanier, Bobby Q.; Lockey, Richard F. et al. (2004): Revised nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 113 (5), S. 832–836. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.
- Jungersted, J. M.; Scheer, H.; Mempel, M.; Baurecht, H.; Cifuentes, L.; Høgh, J. K. et al. (2010): Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. In: *Allergy* 65 (7), S. 911–918. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02326.x.
- Kahana-Zweig, Roni; Geva-Sagiv, Maya; Weissbrod, Aharon; Secundo, Lavi; Soroker, Nachum; Sobel, Noam (2016): Measuring and Characterizing the Human Nasal Cycle. In: *PloS one* 11 (10), e0162918. DOI: 10.1371/journal.pone.0162918.
- Kakli, Hasan A.; Riley, Timothy D. (2016): Allergic Rhinitis. In: *Primary care* 43 (3), S. 465–475. DOI: 10.1016/j.pop.2016.04.009.
- Karatzas, K.; Voukantsis, D.; Jaeger, S.; Berger, U.; Smith, M.; Brandt, O. et al. (2014): The patient's hay-fever diary. Three years of results from Germany. In: *Aerobiologia* 30 (1), S. 1–11. DOI: 10.1007/s10453-013-9303-5.
- Karatzas, Kostas; Tsiamis, Aggelos; Charalampopoulos, Athanasios; Damialis, Athanasios; Vokou, Despoina (2019): Pollen season identification for three pollen taxa in Thessaloniki, Greece. A 30-year retrospective analysis. In: *Aerobiologia* 30, S. 269. DOI: 10.1007/s10453-019-09605-y.
- Karlsson, G.; Holmberg, K. (1994): Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? In: *Acta otolaryngologica. Supplementum* 515, 26-8; discussion 29.
- Katelaris, C. H.; Lee, B. W.; Potter, P. C.; Maspero, J. F.; Cingi, C.; Lopatin, A. et al. (2012): Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 42 (2), S. 186–207. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x.
- Kay, A. B. (2001): Allergy and allergic diseases. First of two parts. In: *The New England journal of medicine* 344 (1), S. 30–37. DOI: 10.1056/NEJM200101043440106.
- Kay, A. Barry (2014): Landmarks in Allergy during the 19th Century. In: *Chemical immunology and allergy* 100, S. 21–26. DOI: 10.1159/000358477.
- Kayser, R. (1895): Demonstration eines Apparates zur exakten Bestimmung der Luftdurchgängigkeit der Nase, In: Bürkner, K.: Bericht über die vierte Versammlung der Deutschen otologischen Gesellschaft am 1. und 2. Juni 1895 zu Jena 39 (2-3), 106–150 (149). DOI: 10.1007/BF01973018.
- Kelleher, Maeve; Dunn-Galvin, Audrey; Hourihane, Jonathan O'B; Murray, Deirdre; Campbell, Linda E.; McLean, W. H. Irwin; Irvine, Alan D. (2015): Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 135 (4), 930-5.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.013.
- Kernbauer, Elisabeth; Ding, Yi; Cadwell, Ken (2014): An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. In: *Nature* 516 (7529), S. 94–98. DOI: 10.1038/nature13960.

- Klimek, Ludger; Vogelberg, Christian; Werfel, Thomas (Hg.) (2019): Weißbuch Allergie in Deutschland. 4., akt. Auflage 2019. Berlin: Springer Medizin Verlag GmbH; Springer.
- Korpela, Katri; Vos, Willem M. de (2018): Early life colonization of the human gut. Microbes matter everywhere. In: *Current opinion in microbiology* 44, S. 70–78. DOI: 10.1016/j.mib.2018.06.003.
- Koskinen, A.; Numminen, J.; Markkola, A.; Karjalainen, J.; Karstila, T.; Seppälä, M. et al. (2018): Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. In: *American journal of rhinology & allergy* 32 (3), S. 121–131. DOI: 10.1177/1945892418762891.
- Kouser, Lubna; Kappen, Jasper; Walton, Ross P.; Shamji, Mohamed H. (2017): Update on Biomarkers to Monitor Clinical Efficacy Response During and Post Treatment in Allergen Immunotherapy. In: *Current treatment options in allergy* 4 (1), S. 43–53. DOI: 10.1007/s40521-017-0117-5.
- Krämer, U.; Schmitz, R.; Ring, J.; Behrendt, H. (2015): What can reunification of East and West Germany tell us about the cause of the allergy epidemic? In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 45 (1), S. 94–107. DOI: 10.1111/cea.12458.
- Kurukulaaratchy, Ramesh J.; Zhang, Hongmei; Patil, Veeresh; Raza, Abid; Karmaus, Wilfried; Ewart, Susan; Arshad, S. Hasan (2015): Identifying the heterogeneity of young adult rhinitis through cluster analysis in the Isle of Wight birth cohort. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 135 (1), S. 143–150. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.017.
- Langen, U.; Schmitz, R.; Steppuhn, H. (2013): Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 698–706. DOI: 10.1007/s00103-012-1652-7.
- Leonardi, Andrea; Castegnaro, Angela; La Valerio, Alvise Gloria; Lazzarini, Daniela (2015): Epidemiology of allergic conjunctivitis. Clinical appearance and treatment patterns in a population-based study. In: *Current opinion in allergy and clinical immunology* 15 (5), S. 482–488. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000204.
- Linna, O.; Kokkonen, J.; Lukin, M. (1992): A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 81 (2), S. 100–102. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1992.tb12182.x.
- Maggi, Laura; Montaini, Gianni; Mazzoni, Alessio; Rossetini, Beatrice; Capone, Manuela; Rossi, Maria Caterina et al. (2017): Human circulating group 2 innate lymphoid cells can express CD154 and promote IgE production. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 139 (3), 964-976.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.032.
- Maghazachi, A. A.; al-Aoukaty, A.; Schall, T. J. (1994): C-C chemokines induce the chemotaxis of NK and IL-2-activated NK cells. Role for G proteins. In: *The Journal of Immunology* 153 (11), S. 4969–4977. Online verfügbar unter <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/153/11/4969.full.pdf>.
- Mal'tsev, D. V.; Kazmirchuk, V. E.; Tsarik, V. V. (2012): The revised Gell and Coombs classification. A new reading of old truths in the context of immunodeficiencies theory. In: *Likars'ka sprava* (1-2), S. 28–44.
- Marple, Bradley F.; Fornadley, John A.; Patel, Alpen A.; Fineman, Stanley M.; Fromer, Leonard; Krouse, John H. et al. (2007): Keys to successful management of patients with allergic rhinitis. Focus on patient confidence, compliance, and satisfaction. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 136 (6 Suppl), S107-24. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.02.031.

- Mattila, P.; Renkonen, J.; Toppila-Salmi, S.; Parviainen, V.; Joenväärä, S.; Alff-Tuomala, S. et al. (2010): Time-series nasal epithelial transcriptomics during natural pollen exposure in healthy subjects and allergic patients. In: *Allergy* 65 (2), S. 175–183. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02181.x.
- Meltzer, Eli O. (2013): Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis. Matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. In: *Allergy and asthma proceedings* 34 (4), S. 301–311. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3676.
- Meng, Y.; Wang, Y.; Lou, H.; Wang, K.; Meng, N.; Zhang, L.; Wang, C. (2019): Specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis. In: *Rhinology*. DOI: 10.4193/Rhin18.292.
- Menzies-Gow, Andrew; Ying, Sun; Sabroe, Ian; Stubbs, Victoria L.; Soler, Dulce; Williams, Timothy J.; Kay, A. Barry (2002): Eotaxin (CCL11) and eotaxin-2 (CCL24) induce recruitment of eosinophils, basophils, neutrophils, and macrophages as well as features of early- and late-phase allergic reactions following cutaneous injection in human atopic and nonatopic volunteers. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 169 (5), S. 2712–2718. DOI: 10.4049/jimmunol.169.5.2712.
- Möbs, Christian; Slotosch, Caroline; Löffler, Harald; Jakob, Thilo; Hertl, Michael; Pfützner, Wolfgang (2010): Birch pollen immunotherapy leads to differential induction of regulatory T cells and delayed helper T cell immune deviation. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 184 (4), S. 2194–2203. DOI: 10.4049/jimmunol.0901379.
- Mösger, R. (2008): Allergische Rhinitis und Sinusitis--mehr als nur eine Koinzidenz. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 133 Suppl 3, S84-7. DOI: 10.1055/s-2008-1067326.
- Murphy, Kenneth; Weaver, Casey (2018): *Janeway Immunologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Mutius, E. von (2016): Epidemiologie allergischer Erkrankungen. In: Tilo Biedermann, Werner Heppt, Harald Renz und Martin Röcken (Hg.): *Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 11–22.
- Mutius, E. von; Martinez, F. D.; Fritsch, C.; Nicolai, T.; Roell, G.; Thiemann, H. H. (1994): Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 149 (2 Pt 1), S. 358–364. DOI: 10.1164/ajrccm.149.2.8306030.
- Muzalyova, Anna; Brunner, Jens O.; Traidl-Hoffmann, Claudia; Damialis, Athanasios (2019): Pollen allergy and health behavior. Patients trivializing their disease. In: *Aerobiologia* 35 (2), S. 327–341. DOI: 10.1007/s10453-019-09563-5.
- Nicolai, T.; Bellach, B.; Mutius, E. V.; Thefeld, W.; HOFEMEISTER, H. (1997): Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 27 (8), S. 886–892. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1997.tb01228.x.
- Obersteiner, Andrea; Gilles, Stefanie; Frank, Ulrike; Beck, Isabelle; Häring, Franziska; Ernst, Dietrich et al. (2016): Pollen-Associated Microbiome Correlates with Pollution Parameters and the Allergenicity of Pollen. In: *PloS one* 11 (2), e0149545. DOI: 10.1371/journal.pone.0149545.
- Ogasawara, Noriko; Poposki, Julie A.; Klingler, Aiko I.; Tan, Bruce K.; Weibman, Ava R.; Hulse, Kathryn E. et al. (2018): IL-10, TGF- $\beta$ , and glucocorticoid prevent the production of type 2 cytokines in human group 2 innate lymphoid cells. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 141 (3), 1147-1151.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.025.
- Oteros, Jose; Pusch, Gudrun; Weichenmeier, Ingrid; Heimann, Ulrich; Möller, Rouven; Röseler, Stefani et al. (2015): Automatic and Online Pollen Monitoring. In: *International archives of allergy and immunology* 167 (3), S. 158–166. DOI: 10.1159/000436968.

- Palmares, Jorge; Delgado, Luis; Cidade, Manuela; Quadrado, Maria J.; Filipe, Helena P. (2010): Allergic conjunctivitis. A national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. In: *European journal of ophthalmology* 20 (2), S. 257–264.
- Palomares, O.; Martín-Fontecha, M.; Lauener, R.; Traidl-Hoffmann, C.; Cavkaytar, O.; Akdis, M.; Akdis, C. A. (2014): Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases. Roles of IL-10 and TGF- $\beta$ . In: *Genes and immunity* 15 (8), S. 511–520. DOI: 10.1038/gene.2014.45.
- Pariante, P. D.; LePen, C.; Los, F.; Bousquet, J. (1997): Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. In: *PharmacoEconomics* 12 (5), S. 585–595.
- Pawankar, R.; Canonica, G. W.; Holgate, S. T.; Lockey, R. F.; Blaiss, M. S. (2013): WAO white book on allergy. Update 2013. In: *Milwaukee (WI): World Allergy Organization*.
- Pawankar, Ruby (2019): Climate change, air pollution, and biodiversity in Asia Pacific. Impact on allergic diseases. In: *Asia Pacific allergy* 9 (2), e11. DOI: 10.5415/apallergy.2019.9.e11.
- Perspektiven für ein bundesweites Pollenmonitoring in Deutschland (2019). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 62 (5), S. 652–661.
- Pfaar, O.; Bastl, K.; Berger, U.; Buters, J.; Calderon, M. A.; Clot, B. et al. (2017): Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis - an EAACI position paper. In: *Allergy* 72 (5), S. 713–722. DOI: 10.1111/all.13092.
- Pilette, C.; Nouri-Aria, K. T.; Jacobson, M. R.; Wilcock, L. K.; Detry, B.; Walker, S. M. et al. (2007): Grass Pollen Immunotherapy Induces an Allergen-Specific IgA2 Antibody Response Associated with Mucosal TGF- Expression. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 178 (7), S. 4658–4666. DOI: 10.4049/jimmunol.178.7.4658.
- Pinnagoda, J.; Tupker, R. A.; Agner, T.; Serup, J. (1990): Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. In: *Contact dermatitis* 22 (3), S. 164–178.
- Pinnagoda, J.; Tupker, R. A.; Smit, J. A.; Coenraads, P. J.; Nater, J. P. (1989): The intra- and inter-individual variability and reliability of transepidermal water loss measurements. In: *Contact dermatitis* 21 (4), S. 255–259.
- Pirquet, Clemens von (1906): Allergie. In: *Münchener Medizinische Wochenschrift* (53), S. 1457–1458.
- Pirquet, Clemens von (1907a): Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. In: *Wiener klinische Wochenschrift* (57), S. 1369–1374.
- Pirquet, Clemens von (1907b): Tuberkulindiagnose durch cutane Impfung. In: *Berliner Klinische Wochenschrift* (44), S. 644.
- Powe, D. G.; Jagger, C.; Kleinjan, A.; Carney, A. S.; Jenkins, D.; Jones, N. S. (2003): 'Entopy'. Localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 33 (10), S. 1374–1379. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01737.x.
- Prakash, Chaitra; Bhargava, Puneet; Tiwari, Siddhi; Majumdar, Banashree; Bhargava, Rishi Kumar (2017): Skin Surface pH in Acne Vulgaris. Insights from an Observational Study and Review of the Literature. In: *The Journal of clinical and aesthetic dermatology* 10 (7), S. 33–39.
- Przybilla, B.; Bergmann, K. C.; Ring, J. (2013): Praktische Allergologische Diagnostik: Steinkopff. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=pHAdBgAAQBAJ>.
- Quillen, David M.; Feller, David B. (2006): Diagnosing rhinitis. Allergic vs. nonallergic. In: *American family physician* 73 (9), S. 1583–1590.

Rajan, T. V. (2003): The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions. A re-interpretation. In: *Trends in immunology* 24 (7), S. 376–379.

Rangamuwa, Kanishka B.; Young, Alan C.; Thien, Francis (2017): An epidemic of thunderstorm asthma in Melbourne 2016. Asthma, rhinitis, and other previous allergies. In: *Asia Pacific allergy* 7 (4), S. 193–198. DOI: 10.5415/apallergy.2017.7.4.193.

Ring, Johannes; Przybilla, Bernhard; Ruzicka, Thomas (2006): Handbook of Atopic Eczema. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.

Ríos, B.; Torres-Jardón, R.; Ramírez-Arriaga, E.; Martínez-Bernal, A.; Rosas, I. (2016): Diurnal variations of airborne pollen concentration and the effect of ambient temperature in three sites of Mexico City. In: *International journal of biometeorology* 60 (5), S. 771–787. DOI: 10.1007/s00484-015-1061-3.

Robays, L. J.; Maes, T.; Lebecque, S.; Lira, S. A.; Kuziel, W. A.; Brusselle, G. G. et al. (2007): Chemokine Receptor CCR2 but Not CCR5 or CCR6 Mediates the Increase in Pulmonary Dendritic Cells during Allergic Airway Inflammation. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 178 (8), S. 5305–5311. DOI: 10.4049/jimmunol.178.8.5305.

Robert Koch-Institut (2018): Allergische Sensibilisierungen im Lebensverlauf – Ergebnisse der KiGGS-Kohorte.

Rodríguez-Rajo, F. Javier; Fdez-Sevilla, Diego; Stach, Alicja; Jato, Victoria (2010): Assessment between pollen seasons in areas with different urbanization level related to local vegetation sources and differences in allergen exposure. In: *Aerobiologia* 26 (1), S. 1–14. DOI: 10.1007/s10453-009-9138-2.

Rojo, Jesús; Oteros, Jose; Pérez-Badía, Rosa; Cervigón, Patricia; Ferencova, Zuzana; Gutiérrez-Bustillo, A. Monserrat et al. (2019): Near-ground effect of height on pollen exposure. In: *Environmental research* 174, S. 160–169. DOI: 10.1016/j.envres.2019.04.027.

Rondón, Carmen; Campo, Paloma; Togias, Alkis; Fokkens, Wytske J.; Durham, Stephen R.; Powe, Desmond G. et al. (2012): Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 129 (6), S. 1460–1467. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.032.

Rondón, Carmen; Campo, Paloma; Zambonino, Maria Angeles; Blanca-Lopez, Natalia; Torres, Maria J.; Melendez, Lidia et al. (2014): Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 133 (4), S. 1026–1031. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.034.

Rondón, Carmen; Eguíluz-Gracia, Ibon; Shamji, Mohamed H.; Layhadi, Janice A.; Salas, María; Torres, María José; Campo, Paloma (2018): IgE Test in Secretions of Patients with Respiratory Allergy. In: *Current allergy and asthma reports* 18 (12), S. 67. DOI: 10.1007/s11882-018-0821-7.

Rosario, Nelson; Bielory, Leonard (2011): Epidemiology of allergic conjunctivitis. In: *Current opinion in allergy and clinical immunology* 11 (5), S. 471–476. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32834a9676.

Rudman Spergel, Amanda K.; Minnicozzi, Michael; Wheatley, Lisa M.; Togias, Alkis (2018): Is Allergen Immunotherapy in Children Disease Modifying? A Review of the Evidence. In: *Current allergy and asthma reports* 18 (9), S. 47. DOI: 10.1007/s11882-018-0801-y.

Salimi, Maryam; Barlow, Jillian L.; Saunders, Sean P.; Xue, Luzheng; Gutowska-Owsiak, Danuta; Wang, Xinwen et al. (2013): A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. In: *The Journal of experimental medicine* 210 (13), S. 2939–2950. DOI: 10.1084/jem.20130351.

- Sánchez-Hernández, M. C.; Montero, J.; Rondon, C.; Benitez del Castillo, J. M.; Velázquez, E.; Herreras, J. M. et al. (2015): Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). In: *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 25 (2), S. 94–106.
- Schäfer, T.; Borowski, C.; Diepgen, T. L.; Hellermann, M.; Piechotowski, I.; Reese, I. et al. (2004): Evidenzbasierte und konsentierete Leitlinie "Allergieprävention". In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2 (12), 1030-6, 1038.
- Schäfer, Torsten; Bauer, Carl-Peter; Beyer, Kirsten; Bufer, Albrecht; Friedrichs, Frank; Gieler, Uwe et al. (2014): S3-Guideline on allergy prevention. 2014 update: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). In: *Allergo journal international* 23 (6), S. 186–199. DOI: 10.1007/s40629-014-0022-4.
- Schmitz, R.; Thamm, M.; Ellert, U.; Kalcklösch, M.; Schlaud, M. (2014): Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der KiGGS-Studie - Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57 (7), S. 771–778. DOI: 10.1007/s00103-014-1975-7.
- Schneider, Lynda; Hanifin, Jon; Boguniewicz, Mark; Eichenfield, Lawrence F.; Spengel, Jonathan M.; Dakovic, Rada; Paller, Amy S. (2016): Study of the Atopic March. Development of Atopic Comorbidities. In: *Pediatric dermatology* 33 (4), S. 388–398. DOI: 10.1111/pde.12867.
- Schröder, K.; Finis, D.; Meller, S.; Wagenmann, M.; Geerling, G.; Pleyer, U. (2017): Saisonale allergische Konjunktivitis. In: *Ophthalmologie* 114 (11), S. 1053–1065. DOI: 10.1007/s00347-017-0580-1.
- Seidman, Michael D.; Gurgel, Richard K.; Lin, Sandra Y.; Schwartz, Seth R.; Baroody, Fuad M.; Bonner, James R. et al. (2015): Clinical practice guideline. Allergic rhinitis executive summary. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 152 (2), S. 197–206. DOI: 10.1177/0194599814562166.
- Shaaban, Rafea; Zureik, Mahmoud; Soussan, David; Neukirch, Catherine; Heinrich, Joachim; Sunyer, Jordi et al. (2008): Rhinitis and onset of asthma. A longitudinal population-based study. In: *Lancet (London, England)* 372 (9643), S. 1049–1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61446-4.
- Shaker, Marcus (2014): New insights into the allergic march. In: *Current opinion in pediatrics* 26 (4), S. 516–520. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000120.
- Simons, Elinor; To, Teresa; Moineddin, Rahim; Stieb, David; Dell, Sharon D. (2014): Maternal second-hand smoke exposure in pregnancy is associated with childhood asthma development. In: *The journal of allergy and clinical immunology. In practice* 2 (2), S. 201–207. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.11.014.
- Small, Peter; Keith, Paul K.; Kim, Harold (2018): Allergic rhinitis. In: *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 14 (Suppl 2), S. 51. DOI: 10.1186/s13223-018-0280-7.
- Sofiev, Mikhail; Bergmann, Karl-Christian (2013): Allergenic Pollen. Dordrecht: Springer Netherlands.
- Soh, Wai Tuck; Aglas, Lorenz; Mueller, Geoffrey A.; Gilles, Stefanie; Weiss, Richard; Scheiblhofer, Sandra et al. (2019): Multiple roles of Bet v 1 ligands in allergen stabilization and modulation of endosomal protease activity. In: *Allergy*. DOI: 10.1111/all.13948.
- Strachan, D. P. (1989): Hay fever, hygiene, and household size. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 299 (6710), S. 1259–1260.

- Stuck, Boris A.; Beule, Achim; Jobst, Detmar; Klimek, Ludger; Laudien, Martin; Lell, Michael et al. (2018): Die neue Leitlinie Rhinosinusitis – eine Miniaturversion. In: *Laryngo- rhino- otologie* 97 (5), S. 309–312. DOI: 10.1055/s-0044-100795.
- Stukus, David R.; Green, Todd; Montandon, Shari V.; Wada, Kara J. (2015): Deficits in allergy knowledge among physicians at academic medical centers. In: *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 115 (1), 51-55.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2015.05.001.
- Sublett, James L. (2011): Effectiveness of air filters and air cleaners in allergic respiratory diseases. A review of the recent literature. In: *Current allergy and asthma reports* 11 (5), S. 395–402. DOI: 10.1007/s11882-011-0208-5.
- Sultész, M.; Balogh, I.; Katona, G.; Mezei, G.; Hirschberg, A.; Gálffy, G. (2017): Trends in prevalence and risk factors of allergic rhinitis symptoms in primary schoolchildren six years apart in Budapest. In: *Allergologia et immunopathologia* 45 (5), S. 487–495. DOI: 10.1016/j.aller.2017.02.010.
- Tam, H. H.; Calderon, M. A.; Manikam, L.; Nankervis, H.; Núñez, I. G.; Williams, H. C. et al. (2016): Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. A Cochrane systematic review. In: *Allergy* 71 (9), S. 1345–1356. DOI: 10.1111/all.12932.
- Teppo, H.; Revonta, M.; Haahtela, T. (2011): Allergic rhinitis and asthma have generally good outcome and little effect on quality of life - a 20-year follow-up. In: *Allergy* 66 (8), S. 1123–1125. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02574.x.
- Tham, Elizabeth Huiwen; Leung, Donald Ym (2019): Mechanisms by Which Atopic Dermatitis Predisposes to Food Allergy and the Atopic March. In: *Allergy, asthma & immunology research* 11 (1), S. 4–15. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.1.4.
- Tormo Molina, R.; Maya Manzano, J. M.; Fernández Rodríguez, S.; Gonzalo Garijo, Ángela; Silva Palacios, I. (2013): Influence of environmental factors on measurements with Hirst spore traps. In: *Grana* 52 (1), S. 59–70. DOI: 10.1080/00173134.2012.718359.
- Tormo-Molina, Rafael; Gonzalo-Garijo, Angela; Silva-Palacios, Inmaculada; Fernández-Rodríguez, Santiago (2009): Seasonal and spatial variations of indoor pollen in a hospital. In: *International journal of environmental research and public health* 6 (12), S. 3169–3178. DOI: 10.3390/ijerph6123169.
- Traidl-Hoffmann, Claudia (2017): Allergie – eine Umwelterkrankung! In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 60 (6), S. 584–591. DOI: 10.1007/s00103-017-2547-4.
- Traidl-Hoffmann, Claudia; Jakob, Thilo; Behrendt, Heidrun (2009): Determinants of allergenicity. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 123 (3), S. 558–566. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.003.
- Trautmann, Axel; Kleine-Tebbe, Jörg (2018): 8 Perenniale Rhinitis. In: Axel Trautmann und Jörg Kleine-Tebbe (Hg.): *Allergologie in Klinik und Praxis. Allergene - Diagnostik - Therapie*. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Turcanu, A. G.; Marinov, I. (1963): Action exercée par brucella suis sûr l'allergisation expérimentale vis-à-vis du sérum de cheval. In: *Archives roumaines de pathologie experimentales et de microbiologie* 22, S. 1023–1030.
- van de Poel, Saskia; Kunz, Stefanie; Jakob, Thilo (2013): Innate lymphoide Zellen. Neue Mitspieler im immunologischen Orchester. In: *Allergo J* 22 (7), S. 462–463. DOI: 10.1007/s15007-013-0374-y.
- Vuurman, E. F. P. M.; Vuurman, L. L.; Lutgens, I.; Kremer, B. (2014): Allergic rhinitis is a risk factor for traffic safety. In: *Allergy* 69 (7), S. 906–912. DOI: 10.1111/all.12418.

- Walker, A. C.; Surda, P.; Rossiter, M.; Little, S. A. (2018): Nasal disease and quality of life in athletes. In: *The Journal of laryngology and otology* 132 (9), S. 812–815. DOI: 10.1017/S0022215118001408.
- Walker, Jennifer A.; Barlow, Jillian L.; McKenzie, Andrew N. J. (2013): Innate lymphoid cells--how did we miss them? In: *Nature reviews. Immunology* 13 (2), S. 75–87. DOI: 10.1038/nri3349.
- Walker, Samantha; Khan-Wasti, Saba; Fletcher, Monica; Cullinan, Paul; Harris, Jessica; Sheikh, Aziz (2007): Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers. Case-control study. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 120 (2), S. 381–387. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.03.034.
- Werchan, Barbora; Werchan, Matthias; Mücke, Hans-Guido; Gauger, Ulrich; Simoleit, Anke; Zuberbier, Torsten; Bergmann, Karl-Christian (2017): Spatial distribution of allergenic pollen through a large metropolitan area. In: *Environmental monitoring and assessment* 189 (4), S. 169. DOI: 10.1007/s10661-017-5876-8.
- Werfel, T.; Breuer, K.; Ruëff, F.; Przybilla, B.; Worm, M.; Grewe, M. et al. (2006): Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites. A multi-centre, randomized, dose-response study. In: *Allergy* 61 (2), S. 202–205. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x.
- Werfel, Thomas; Heratizadeh, Annice; Niebuhr, Margarete; Kapp, Alexander; Roesner, Lennart Matthias; Karch, Annika et al. (2015): Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 136 (1), 96-103.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.015.
- Winkler, Helga; Ostrowski, René; Wilhelm, Margarete; Bergmann, Karl-Christian (2001): Pollenbestimmungsbuch der Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst. 1. Aufl. Paderborn: TAKT-Verlag.
- Wise, Sarah K.; Lin, Sandra Y.; Toskala, Elina; Orlandi, Richard R.; Akdis, Cezmi A.; Alt, Jeremiah A. et al. (2018): International Consensus Statement on Allergy and Rhinology. Allergic Rhinitis. In: *International forum of allergy & rhinology* 8 (2), S. 108–352. DOI: 10.1002/alr.22073.
- Ziska, Lewis H.; Makra, László; Harry, Susan K.; Bruffaerts, Nicolas; Hendrickx, Marijke; Coates, Frances et al. (2019): Temperature-related changes in airborne allergenic pollen abundance and seasonality across the northern hemisphere. A retrospective data analysis. In: *The Lancet Planetary Health* 3 (3), e124-e131. DOI: 10.1016/S2542-5196(19)30015-4.
- Zuberbier, T.; Lötvall, J.; Simoens, S.; Subramanian, S. V.; Church, M. K. (2014): Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union. A GA(2) LEN review. In: *Allergy* 69 (10), S. 1275–1279. DOI: 10.1111/all.12470.