

Universitätsklinik und Poliklinik für Orthopädie und Physikalische Medizin
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. Hein)
Sektion Physikalische und Rehabilitative Medizin



Verbesserung der Immunregulation durch Anwendung einer Serie vierwöchigen Wassertretens nach Kneipp

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

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

von Bettina Hildegard Albrecht
geboren am 24. April 1977 in Halle/Saale

Gutachter:
Prof. Dr. Riede
Prof. Dr. Langner
Prof. Dr. Conradi (Berlin)

Öffentliche Verteidigung: 10.07.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005314

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005314>]

Kurzreferat

Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirkung einer Serie vierwöchigen Wassertretens nach Kneipp auf die Immunregulation gesunder Probanden. Zu diesem Zweck wurden in einer kontrollierten und randomisierten Pilotstudie 16 Probanden und in einer ebenfalls kontrollierten und randomisierten Verlaufsstudie 24 Probanden einer Experimental- und Kontrollgruppe zugeordnet. Die Experimentalgruppen hatten nach Anweisung über einen Zeitraum von vier Wochen die hydrotherapeutische Anwendung durchzuführen. Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurde von den Probanden ein Beschwerdetagebuch geführt, in welches täglich das allgemeine Befinden und auftretende Infektionen der oberen Luftwege in Häufigkeit und Stärke einzutragen waren. Die Blutentnahmen erfolgten zur Erfassung des zellulären Immunstatus, der Immunglobuline IgG (einschließlich der IgG-Subklassen), IgM, IgA und IgE, der intrazellulär gebildeten Zytokine IFN- γ und IL-2 und der Blutsenkungsgeschwindigkeit. Die Auswertung der Beschwerdetagebücher ergab, dass die das Wassertreten durchführende Gruppe eine deutliche Verringerung der Infekttage als auch der Infektstärke in den ersten vier Wochen nach Abschluss der Anwendungsphase zeigte. Dieser Effekt hielt ca. sechs Monate an. Die mittels Durchflusszytometrie gemessenen intrazellulären Zytokine IFN- γ und IL-2 zeigten in der Experimentalgruppe nach Beendigung der hydrotherapeutischen Anwendung einen signifikanten Anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe und sprechen damit für eine funktionelle Anpassungsreaktion der Typ1-Reaktion, welche durch Kaltreize hervorgerufen wurde. Die Veränderungen im zellulären Immunstatus der Probanden ergaben nach Abschluss der Reiztherapie keine Messwertveränderungen, die auf einen strukturellen Anpassungsvorgang des Immunsystems schließen lassen. Ein Anstieg des Gesamt-IgG- als auch des IgG4-Spiegels in Zusammenhang mit der hydrotherapeutischen Anwendung deutet auf eine Th-2-Aktivierung des Immunsystems im Verlauf der durch das Wassertreten angestoßenen Reaktion hin. Die vorgestellten Ergebnisse verdeutlichen die positive Wirkung hydrotherapeutischer Anwendungen im Sinne einer verbesserten Immunabwehr, wobei ein direkter Zusammenhang zwischen dem klinischen Effekt (Verringerung der Infekttage und -stärke) und der Aktivierung Typ1-determinierter Mechanismen der Immunantwort (Anstieg der intrazellulär gebildeten Zytokine IFN- γ und IL-2) nachgewiesen werden kann. Des weiteren kann aus den Ergebnissen die intrazelluläre Zytokinbestimmung mittels Durchflusszytometrie als eine geeignete Nachweismethode zur Erfassung des Funktionszustandes des Immunsystems gesunder Probanden abgeleitet werden.

Bibliographische Daten

Albrecht, Bettina Hildegard

Die Verbesserung der Immunregulation durch Anwendung einer Serie vierwöchigen Wassertretens nach Kneipp.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 59 Seiten, 2002

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung und Zielstellung	1
2 Material und Methoden	5
2.1 Probanden	5
2.2 Die hydrotherapeutische Anwendung.....	5
2.3 Beschwerdetagebücher und Lebensqualitätsbögen	6
2.4 Blutentnahmen	7
2.5 Antikörper und Chemikalien	8
2.6 Bestimmung des zellulären Immunstatus	9
2.7 Intrazelluläre Zytokinbestimmung.....	10
2.8 Immunglobulinbestimmung.....	11
2.9 Hautstempeltest auf Recall-Antigene	11
2.10 Statistische Auswertung	12
3 Ergebnisse.....	13
3.1 Beschwerdetagebücher.....	13
3.2 Lebensqualität.....	18
3.3 Zellulärer Immunstatus.....	18
3.4 Intrazelluläre Zytokine	20
3.5 Immunglobulinbestimmung.....	24
3.6 Hautstempeltest auf Recall-Antigene	26
4 Diskussion	27
4.1 Beschwerdetagebücher.....	27
4.2 Lebensqualität.....	28
4.3 Zellulärer Immunstatus.....	28
4.4 Immunglobulinbestimmung.....	31
4.5 IgE-Bestimmung.....	34
4.6 Intrazelluläre Zytokine	35
4.7 Hautstempeltest auf Recall-Antigene	36
5 Schlussfolgerung	38
6 Literaturverzeichnis	41
7 Anhang	46
Anamnesebogen	46
Beschwerdetagebuch.....	50
Lebensqualität.....	51
8 Thesen.....	58

Verwendete Abkürzungen

AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
AK	Antikörper
CD	cluster of differentiation
EG	Experimentalgruppe
FITC	Fluoreszeinisothiocyanat
HLA	human leukocyte antigen
IFN- γ	Interferon-gamma
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
KG	Kontrollgruppe
MZP	Messzeitpunkt
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
PBS	Phosphat-gepufferte Saline
PE	Phycoerythrin
PG	Probandengruppe
PMA	Phorbolmyristolsäure
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
WT	Wassertreten

1 Einleitung und Zielstellung

„Nach dem Urteile zweier vorzüglicher Ärzte war ich im Jahre 1847 am Rande des Grabes; beide hielten mich für verloren; durch die Hilfe des Wassers allein lebe ich heute noch und bin guter Dinge. Allerdings hat letzteres nicht das Wasser allein zuwege gebracht; ich habe meinen vorzüglichen Gesundheitszustand gewiss auch meiner einfachen, von der Gewohnheit gar vieler Menschen allerdings etwas abweichenden Lebensweise zu verdanken. Was aber mir zur Gesundheit verholfen hat, als ich ein Kandidat des Todes war, das dürfte doch wohl auch andere zu heilen geeignet sein.“ Diese Worte schrieb Sebastian Kneipp 1889, der 40 Jahre zuvor an einer schweren Lungentuberkulose erkrankt war, die ihm keine Hoffnung auf Heilung und Genesung erlaubte. Er therapierte seine Krankheit durch mehrmaliges Eisbaden in der Donau (Klaus 1997).

Die Kneippsche Hydrotherapie als unspezifisch wirkende thermische Reiztherapie und ein Standbein der klassischen Naturheilverfahren wurde von dem Pfarrer S. Kneipp, der sie selbst erfolgreich anwendete, systematisiert und damit im Gewirr unübersichtlicher Therapieschemata zu einer Behandlungsmethode entwickelt, die sich noch heute großer Beliebtheit erfreut, die aber auch in modernen Therapien durchaus ihre Berechtigung aufgrund ihrer Wirkung auf die unterschiedlichen Regulationssysteme des menschlichen Körpers hat. So doziert S. Kneipp in seinen 1886 und 1889 erschienen Büchern „Meine Wasserkur“ und „So sollt ihr leben“, dass das Gehen im Wasser zur Abhärtung, zur Kräftigung der ganzen Natur und zur Verbesserung der Harnableitung angewandt werden kann. Weiterhin hebt der Pfarrer die wohltuende Wirkung des Wassertretens bei diversen Kopfleiden hervor. Seit der Pionierarbeit von S. Kneipp hat es einen steten Zuwachs an Wissen in Hinblick auf die Wirkungen des Wassers bei äußerlicher Anwendung gegeben. In der vorliegenden Studie soll die abhärtende Wirkung der hydrotherapeutischen Maßnahme, die das Wassertreten darstellt, untersucht werden.

Der Begriff der Abhärtung, den Brenke (1992) als eine „wiederholte bewusste oder unbewusste Exposition des Menschen gegenüber natürlichen Reizen mit der Folge einer allgemeinen Erhöhung der Widerstandsfähigkeit gegenüber Krankheiten“ definiert, wird einerseits im Kontext der Reiz-Regulations-Therapie gesehen, die dadurch erklärt werden kann, dass ein ausreichend starker Reiz die Homöostase der Körpersysteme stört und bei wiederholter Applikation eine Anpassungsreaktion, d.h. eine verbesserte homöostatische Regulation hervorrufen kann (Kreutzfeldt, Müller 2001; Gutenbrunner, Hildebrandt 1998). Wirksame Reize, die in der Lage sind, eine derartige funktionelle Adaptation zu bewirken,

sind nach Kreuzfeldt und Müller Wärme, Kälte, körperliches Training und klimatische Reize. Bühring (1997) greift in diesem Zusammenhang das Ausgangswertgesetz von Wilder auf, welches besagt, dass unter einer am vegetativen Nervensystem angreifenden Therapie vor allem diejenigen Werte korrigiert werden, die besonders weit von der gesunden Mitte abgewichen sind. Dieser Effekt der Normalisierung ist nach Bühring „ein deutlicher Hinweis auf die Möglichkeit einer unabhängigen, selbständigen Reaktion des Organismus auf äußere Einflüsse“.

Andererseits wird versucht, den Begriff der Abhärtung im Rahmen immunologischer Untersuchungen genauer zu definieren und vor allem die Wirkmechanismen, welche durch hydrotherapeutische Anwendungen aktiviert werden, zu ergründen. Dabei spielt der polarisierte Ablauf der Immunantwort, welcher sich in den letzten Jahren als Paradigma (Kreuzfeldt, Müller 2001; Muraille 1998; Rieber 1995) bestätigt hat, eine herausragende Rolle, da hier eine Unterteilung der komplexen Abläufe des Immunsystems in eine Typ1- und Typ2-Reaktion erfolgt. Die Typ1-determinierte Immunantwort spielt eine große Rolle in der Abwehr krankheitserregender Viren und in der Bekämpfung von Tumorzellen durch die Aktivierung von CD8-T-Zellen und NK-Zellen mit einhergehender Entzündungsreaktion. Sie kann vereinfacht wie folgt beschrieben werden: Ein Antigen wird nach Aufnahme und Prozessierung durch die Makrophagen an T-Helferzellen präsentiert. Aufgrund der IL-12-Produktion durch die Makrophagen wird die Entwicklung der Th0-Zelle zur Th1-Zelle induziert. Th1-Zellen sind in der Lage, IFN- γ und IL-2 als Leit-Zytokine der Th1-vermittelten Immunreaktion zu produzieren. Die durch diese beiden Zytokine induzierten Wirkungen liegen in der Aktivierung von CD8-T-Zellen und NK-Zellen, welche als Effektorzellen der Typ1-Reaktion die Zerstörung virusinfizierter oder maligne entarteter Zellen bewirken. Weiterhin werden die Makrophagen in die Lage versetzt, intrazellulär wachsende Mikroorganismen abzutöten. Die mit diesen Abläufen einhergehende Entzündungsreaktion wird von den proinflammatorischen Zytokinen IL-1, IL-6 und TNF- α getragen. Diese Mediatoren bewirken neben einer Temperaturerhöhung, einer Freisetzung der Akute-Phase-Proteine und einer Lokalreaktion auch eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Savino und Dardenne 1995), wodurch es zur physiologischen Begrenzung der Entzündungsreaktion und zum Übergang von der Typ1- zur Typ2-Reaktion kommt (Rook et al. 1994). Die für die Aktivierung der Typ2-vermittelten Immunantwort verantwortlichen Zytokine sind vor allen IL-10 und IL-4. Aufgrund ihrer Freisetzung kommt es zur Proliferation von B-Lymphozyten, zum Übergang (class switch) von der IgM- zur IgG-, IgA- und IgE-Produktion sowie zu einer Eosinophilie. IL-10 und IL-4 sind darüber hinaus für

die Hemmung der Typ1-Reaktion verantwortlich und haben damit eine anti-entzündliche Wirkung.

Aufgrund der Erkenntnisse über die Polarisierung der Immunantwort in eine vorwiegend zellvermittelte Typ1-Antwort oder eine vorwiegend antikörpervermittelte Typ2-Antwort sind die Aktivitäten des Immunsystems in einer funktionellen Einheit zu betrachten, wodurch es möglich wird, Veränderungen im Ablauf einer Immunantwort, hervorgerufen durch eine hydrotherapeutische Reiztherapie, zu erfassen und in einen klinischen Kontext zu stellen. In der vorliegenden Studie wird der Versuch unternommen, immunologische und klinische Nachweismethoden zu finden, die den Einfluss der Hydrotherapie einerseits auf die Mechanismen der Typ1-bzw. Typ2-Reaktion und andererseits auf ein verbessertes Infektverhalten erklären und damit die hydrotherapeutische Anwendung als abhärtende Maßnahme anerkennen.

Es existieren zahlreiche Studien, die die regulativen Einflüsse der Wasseranwendung in Zusammenhang mit der abhärtenden Wirkung untersuchen. Allerdings beziehen sich die Erklärungen zur hydrotherapeutischen Wirkungsweise bei diesen Studien u.a. auf eine verbesserte Mikrozirkulation oder aber auf eine Stärkung antioxidativer Schutzmechanismen. So sprechen Stick et al. (2000) von einer abhärtenden Wirkung einer Klimakur bei infektanfälligen Kindern, die durch eine verbesserte Durchblutung des oberen Respirationstraktes zustande kommt. Brenke et al. (1994) beobachteten nach Kaltreizen (Eisbaden, Kalt-Duschen) vermehrte radikalische Belastungen, wodurch es zu einer antioxidativen Anpassung kommt. Erstmals Gruber et al. (1996) und Bieger et al. (1998) untersuchten die Immunologie der Abhärtungsreaktion nach Kneippschen Voll- und Wechselgüssen unter dem Aspekt, ob Kurz- und Langzeitveränderungen im Immunsystem gesunder Probanden zu beobachten sind, die in einem eindeutigen Zusammenhang mit der Reiztherapie stehen.

Aufgrund der Annahme, dass der polarisierte Ablauf der Immunantwort und dessen Modulation durch eine angewandte Reiztherapie im Zentrum des Begriffes der Abhärtung stehen, werden in der vorliegenden Arbeit folgende Zielstellungen formuliert:

1. Kann ein klinischer langfristiger Abhärtungseffekt im Sinne einer Reduktion von Infekthäufigkeit, Infektdauer und Infektstärke durch eine vierwöchige Serie täglichen Wassertretens nachgewiesen werden?

2. Kann nach hydrotherapeutischer Reiztherapie nach Kneipp ein Abhärtungsprozess durch geeignete immunologische Untersuchungen belegt werden, wobei der Nachweis struktureller oder funktioneller Veränderungen im Immunsystem im Vordergrund steht?

3. Welche therapeutischen Möglichkeiten sind bei messbarem Einfluss des täglichen Wassertretens aus den Ergebnissen abzuleiten?

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Im Rahmen einer **Pilotstudie**, die u.a. der Festlegung des Studiendesigns diene und deren Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit ausgewertet werden, wurden 16 Freiwillige im Alter von 18 - 30 Jahren zufällig einer Experimental- und Kontrollgruppe zugeordnet. Der Altersdurchschnitt lag bei 22,5 Jahren. Die Experimentalgruppe setzte sich aus fünf Frauen und zwei Männern zusammen, während in der Kontrollgruppe sechs Frauen und drei Männer vertreten waren.

Die Probanden der sich an die Pilotstudie anschließenden **Verlaufsstudie** wurden aus studentischen Kreisen gewonnen. Es handelte sich dabei um 24 junge, gesunde Frauen im Alter von 18 - 30 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 21,6 Jahre. Diese Studentinnen wurden ebenfalls zufällig einer Experimental- und Kontrollgruppe zugeordnet.

Alle Probanden unterzogen sich zu Beginn der Studie einer grob orientierenden Untersuchung (Größe, Gewicht, Puls, Blutdruck), weiterhin erfolgte eine gründliche anamnestische Befragung der Studienteilnehmer. Der Anamnesebogen (siehe Anhang) war folgendermaßen gegliedert:

- Fragen zur Familien-, Sozial- und Eigenanamnese
- Fragen zu gynäkologischen Erkrankungen
- Fragen zu allergischer Disposition
- Fragen zu momentan bestehenden Beschwerden
- Medikamentenanamnese
- Fragen zum Genussmittelverhalten
- Regelmäßigkeit von sportlichen und abhärtenden Maßnahmen

Als Ausschlusskriterien wurden schwere chronische Systemerkrankungen (Stoffwechsel-, Herzkreislauf- und Krebserkrankungen) und in besonderem Maße Autoimmunerkrankungen, eine Neigung zu atopischen Erkrankungen und akute Infektionen zu Beginn der Studie festgelegt.

2.2 Die hydrotherapeutische Anwendung

Die Probanden der Experimentalgruppen führten nach Einweisung über einen Zeitraum von vier Wochen jeden Morgen Wassertreten nach Kneipp in folgender Weise durch:



Das Wassertreten wendeten die Probanden nach dem Aufstehen in einer mit kaltem Wasser (ca. 15°C) bis zu den Waden gefüllten Wanne nach dem Kneippschen Prinzip im Storchengang an. Diese Anwendung wurde mit einer anfänglichen Dauer von einer Viertelminute begonnen und konnte im Laufe der vier Wochen auf drei Minuten gesteigert werden. Besonderes Augenmerk legte man darauf, dass das Wassertreten nicht mit kalten Füßen durchgeführt wurde. Zur Erwärmung der Füße wurde den Probanden aktives Bewegen empfohlen. Des weiteren sollten die Probanden bei Eintritt eines Kälteempfindens das Wassertreten beenden.

Die Teilnehmer erhielten die Anweisung, nach Absolvieren des täglichen Wassertretens sich ohne die Beine zu trocknen bis zum Eintreten der reaktiven Hyperämie der Füße zu bewegen, da nach Brenke (1997) das wichtigste Kriterium für die Dosierung eines jeden Kaltreizes sich aus dem angestrebten Wärmegefühl ergibt, welches sich nach jeder Behandlung einstellen soll.

Die weiblichen Teilnehmerinnen der Experimentalgruppen begannen das Wassertreten in den ersten 14 Tagen des weiblichen Zyklus, d.h. mit einer maximalen zeitlichen Differenz von zwei Wochen, um den nachgewiesenen hormonellen Einfluss auf das Immunsystem (vergleiche Wilder 1998) vergleichbar zu machen und um zyklusabhängige Schwankungen auszuschließen.

Die Kontrollgruppen mieden jede hydrotherapeutische Anwendung.

2.3 Beschwerdetagebücher und Lebensqualitätsbögen

Zu Beginn der Studie wurde den Probandinnen der Verlaufsstudie ein Beschwerdetagebuch ausgehändigt, in welches täglich das allgemeine Befinden als auch Infektionen der oberen Luftwege in Infektionsstärke und Infektionsdauer einzutragen waren (siehe Anhang). Um eine Auswertung der Tagebücher möglich zu machen, sollten die subjektiven

Befindlichkeiten bei Infektionen der oberen Luftwege von den Probanden semiquantitativ eingeschätzt werden (vergleiche Ernst et al. 1990):

- Bewertung mit Infektionsstärke I: Symptome schwach ausgeprägt (nur geringfügige Beeinträchtigung)
- Bewertung mit Infektionsstärke II: Symptome stärker ausgeprägt (deutliche Beeinträchtigung, medikamentöse oder sonstige Behandlung notwendig)
- Bewertung mit Infektionsstärke III: Symptome stark ausgeprägt, Arbeitsunfähigkeit

Um einen Einblick in die Einschätzung ihrer subjektiven Lebensqualität zu erlangen, erhielten die Teilnehmer der Verlaufsstudie zu Beginn der Untersuchung einen Lebensqualitätsbogen (WHOQOL-BREF; Angermayer et al. 2000). Ob sich eventuelle Veränderungen in der Lebensqualität nach Anwendung der hydrotherapeutischen Anwendungen ergeben haben, wurde durch wiederholte Aushändigung dieser Lebensqualitätsbögen an Experimental- und Kontrollgruppe drei Monate und zwölf Monate nach Beginn der Verlaufsstudie ermittelt.

2.4 Blutentnahmen

Die **Blutentnahmen der Pilotstudie** fanden zur Bestimmung

- des zellulären Immunstatus,
- der Immunglobuline IgG, IgM, IgA als auch der IgG-Subklassen und
- der Blutsenkungsgeschwindigkeit zum Ausschluss akut-entzündlicher Vorgänge statt.

Die erste Blutentnahme (MZP 1) erfolgte bei Experimental- und Kontrollgruppe vor Beginn der hydrotherapeutischen Anwendung. Auf eine zweite Blutentnahme (MZP 2) nach Abschluss des Wassertretens verzichtete man bei der Kontrollgruppe, da keine strukturellen Veränderungen im Immunstatus der Probanden, hervorgerufen durch eine hydrotherapeutische Reiztherapie, erwartet wurden (vergleiche Bieger et al. 1998). Eine dritte und vierte Blutentnahme erfolgte bei beiden Probandengruppen jeweils nach drei (MZP 3) und sechs Monaten (MZP 4) ausgehend vom Beginn der Vorstudie.

In der Verlaufsstudie wurde von allen Probanden Blut aus einer peripheren Vene entnommen zur Bestimmung

- der Blutsenkungsgeschwindigkeit, um akut-entzündliche Vorgänge im Organismus auszuschließen (nach Standardmethode),
- der von T-Lymphozyten intrazellulär gebildeten Zytokine IFN- γ und IL-2,
- des Serum-IgE, welches als Parameter für die Th2-determinierte Immunantwort herangezogen wurde.

Die der Pilotstudie folgenden Untersuchungen der Verlaufsstudie erfolgten ebenfalls nach einer festgelegten zeitlichen Ordnung. Die erste Blutentnahme (MZP 1) fand vor Beginn der Studie statt. Weitere Blutentnahmen erfolgten bei Experimental- und Kontrollgruppe nach vier Wochen (MZP 2), drei Monaten (MZP 3), sechs Monaten (MZP 4) und zwölf Monaten (MZP 5) ausgehend vom Beginn der Studie (Abb. 1, Abb. 2).

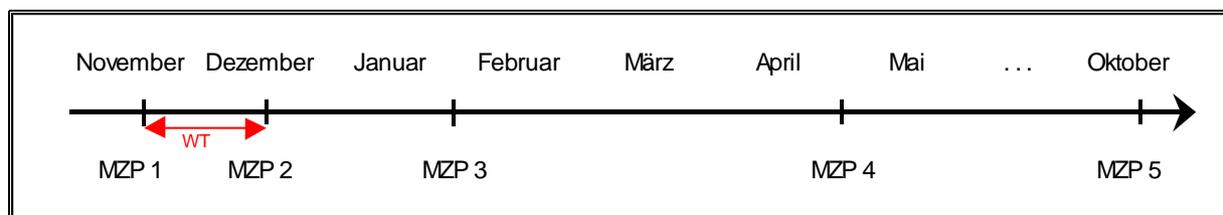


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf für die Experimentalgruppe

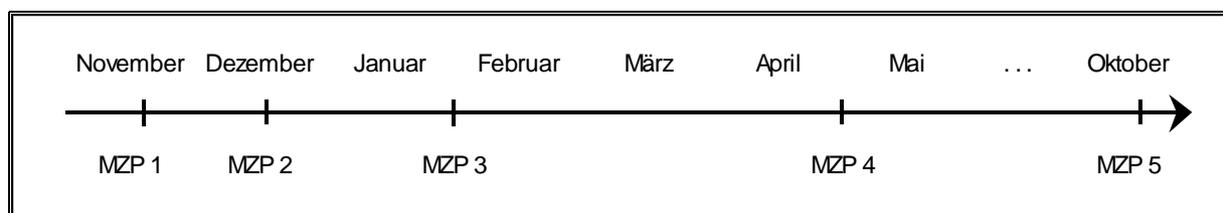


Abb. 2: Zeitlicher Verlauf für die Kontrollgruppe

WT : Wassertreten
MZP: Meßzeitpunkt

Die Blutentnahmen fanden stets morgens zwischen acht und zehn Uhr statt, da eine zirkadiane Rhythmik des Cortisol-Spiegels mit Einfluss auf das Th1/Th2-System bekannt ist (Petrovsky, Harrison 1998,1995).

2.5 Antikörper und Chemikalien

Bestimmung des zellulären Immunstatus

In der Pilotstudie wurden zur Bestimmung des zellulären Immunstatus (B-,T-,NK-,T-Helfer-, T-Suppressorzellen sowie HLA-DR auf T-Zellen) die Antikörper des standardisierten Simulset IMK Plus der Firma Becton Dickinson Heidelberg verwendet. Der handelsüblichen Variante wurde zur Bestimmung von CD25 auf T-Zellen ein zusätzlicher Antikörper (PE-Färbung) der Firma Immunotech in Kombination mit einem Anti-CD3-Antikörper (FITC-Färbung) der Firma Becton Dickinson Heidelberg hinzugefügt.

intrazelluläre Zytokinbestimmung

Um die T-Lymphozyten sowie die intrazellulär gebildeten Zytokine anzufärben, kamen nachfolgende aufgelistete monoklonale Antikörper zum Einsatz (Tab. 1).

Tab. 1: Verwendete Antikörper zur intrazellulären Zytokinbestimmung

Antikörper	Konjugation	Firma
CD3	PerCP	Becton Dickinson Heidelberg
IFN- γ	FITC	Becton Dickinson Heidelberg
IL-2	FITC	Becton Dickinson Heidelberg

Als polyklonale T-Zellaktivatoren wurden PMA der Firma Calbiochem Bad Soden (Konzentration: 1 μ mol) und Ionomycin der Firma Sigma Steinheim (Konzentration: 10 μ g/ml) verwendet. Der Transport intrazellulär gebildeter Zytokine aus dem Golgiapparat der T-Lymphozyten wurde durch Monensin der Firma Sigma Steinheim (Konzentration: 1 μ mol) blockiert. AIM-V der Firma Gibco-BRL Karlsruhe kam als serumfreies Lymphozytenmedium zum Einsatz. FACS Lysing Solution der Firma Becton Dickinson Heidelberg wurde in 0,1%-iger Lösung eingesetzt. PBS diente als Wasch- und Aufnahmemedium. Der zur Permeabilisation der T-Lymphozyten benötigte Saponinpuffer wurde von dem immunologischen Labor der Martin-Luther-Universität Halle nach folgender Rezeptur hergestellt:

- 500 mg Saponin (Firma Sigma Steinheim)
- 1190 μ g HEPES-Puffer (Firma Serva Heidelberg)
- 1 g Natrium-Acid (Firma Sigma Steinheim)
- sind in 500 ml PBS aufzunehmen.

2.6 Bestimmung des zellulären Immunstatus

Die Bestimmung des zellulären Immunstatus erfolgte mittels der Vollblutmethode. Jeweils 100 μ l heparinisieretes Vollblut wurden mit den Antikörpern des Simulsets direkt markiert. Dieses Gemisch musste bei Raumtemperatur 15 Minuten inkubiert werden. Im Anschluss wurde jedes Röhrchen mit FACS Lysing Solution (2 ml) bestückt und zehn Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Es folgten zwei Waschschriffe, welche mit PBS durchzuführen waren. Auf die abgesetzten Zellen wurden anschließend 400 μ l PBS gegeben und die

Messung am Durchflusszytometer (FACScan der Firma Becton Dickinson Heidelberg) konnte erfolgen.

Die verwendete Software des Durchflusszytometers benötigte zur Berechnung der Absolutzahlen der T-, B-, NK-, T-Helfer- und T-Suppressorzellen sowie der T-Zellen, welche die IL-2-R α -Kette CD25 exprimieren als auch der HLA-DR-markierten T-Zellen, die Leukozytenzahl eines jeden Probanden, welche nach manueller Auszählung in den Computer eingegeben worden ist. Aus den erhaltenen Ergebnissen konnte die CD4/CD8-Ratio errechnet werden.

2.7 Intrazelluläre Zytokinbestimmung

Die Behandlung des Blutes erfolgte in den Schritten

- Stimulation,
- Fixation,
- Permeabilisation,
- Färbung.

Die Stimulation erfolgte mit den polyklonalen T-Zellaktivatoren PMA (12 μ l) und Ionomycin (6 μ l). In Anwesenheit des Golgi-Blockers Monensin (24 μ l) wurde dazu 1080 μ l AIM-V und 120 μ l Vollblut gegeben. Die so erhaltene Mischung aus Zellen des peripheren Blutes und den Stimulatoren/Transportblockern wurde 16 Stunden bei 37°C in 5 %-iger CO₂-Umgebung inkubiert.

Die für diese Versuchsanordnung optimale Inkubationszeit von 16 Stunden wurde nach Durchführung eigener Zeitreihen festgelegt, wobei nach 5 und 16 Stunden Inkubation die jeweilige intrazelluläre Zytokinproduktion der CD3-markierten T-Lymphozyten mittels Durchflusszytometrie bestimmt worden ist. Anhalte für die Inkubationszeiten gaben Arbeitsanleitungen von Ferry et al. (1997), Prussin (1997), Krouwels et al. (1996) und Empfehlungen der Firma Becton Dickinson Heidelberg.

Nach Beendigung der Inkubationszeit wurde dieser Ansatz zweimalig mit PBS (2 ml) gewaschen. Anschließend fixierte man die Zellen mit 2 %-iger Paraformaldehydlösung (500 μ l) 15 Minuten. Die Permeabilisation der stimulierten und fixierten T-Lymphozyten erfolgte durch die Zugabe von 200 μ l Saponinpuffer. Nach zwei weiteren Waschschritten mit PBS schloss sich die direkte Antikörpermarkierung mit Anti-Zytokin-Antikörpern (Anti-

IFN- γ -AK, Anti-IL-2-AK) und mit Anti-CD3-Antikörper an. Die Antikörper setzte man in einer im Vorversuch ermittelten Menge von je 5 μ l ein. Es folgten zwei weitere Waschschriffe; die mit Saponinpuffer (2 ml) im ersten und mit PBS (2 ml) im zweiten Waschdurchgang auszuführen waren.

Die Zellen wurden in 200 μ l PBS aufgenommen und es konnte die Messung am Durchflusszytometer durchgeführt werden. Das dazu verwendete Gerät war das FACScan der Firma Becton Dickinson Heidelberg. Die prozentuale Angabe der von den T-Lymphozyten gebildeten Zytokine erfolgte durch die verwendete Software des Durchflusszytometers in histogrammischer Anordnung (siehe Kap. 3.4).

2.8 Immunglobulinbestimmung

Die Immunglobulinbestimmung von IgG (einschließlich der IgG-Subklassen), IgM und IgA führten die Mitarbeiter des Zentrallabors der Universitätsklinik Kröllwitz der Martin-Luther-Universität Halle nach Standardmethode durch.

Die IgE-Bestimmung erfolgte im Labor der Hautklinik der Martin-Luther-Universität Halle. Die angewandte Methode war der Fluoroenzymeimmunoassay UniCAP Total IgE der Firma Pharmacia & Upjohn.

2.9 Hautstempeltest auf Recall-Antigene

Zur Bestimmung des Status der zellvermittelten Immunität durch Messung der Hautreaktion vom verzögerten Typ (Typ 4) wurde der standardisierte Hautstempeltest Multitest Immignost der Firma biosyn Arzneimittel GmbH gegenüber folgenden Antigenen angewendet. Tetanus-Toxoid, Diphtherie-Toxoid, Streptokokken-Antigen, Alttuberkulin, Candida albicans-Antigen, Trichophyton-Antigen und Proteus-Antigen. Glycerin diente als Negativ-Kontrolle.

Es werden für diesen Test diese weit verbreiteten mikrobiellen Antigene eingesetzt, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass die Probanden gegen eines der genannten Antigene eine T-Zell-Immunität besitzen, die nachweisbar ist (Rieber 1995).

Die Durchführung des Hautstempeltests fand ausschließlich bei den Probanden der Verlaufsstudie statt. Wie vom Hersteller angegeben, erfolgte die Anwendung des Tests intrakutan auf gesunder Haut (Innenseite des linken Unterarms), welche vorher gründlich mit

Alkohol gereinigt worden ist. Die Ergebnisse des Hautstempeltests wurden 48 Stunden nach Applikation der Antigene abgelesen. Der Hautstempeltest wurde bei allen Probanden der Verlaufsstudie vor Beginn der Studie durchgeführt. Weitere Anwendungen erfolgten nach vier Wochen, drei, sechs und zwölf Monaten ausgehend vom Zeitpunkt Null.

2.10 Statistische Auswertung

Die Ergebnisse wurden in dem Computerprogramm SPSS 9.0 ausgewertet. Als statistischer Test kam der T-Test für gepaarte Stichproben (T-Test) zum Einsatz, der überprüft, ob zwei zusammenhängende Stichproben aus Populationen mit demselben Mittelwert stammen. Des Weiteren wurde der T-Test für unabhängige Stichproben zur Prüfung, ob zwei nicht verbundene Stichproben aus Populationen mit demselben Mittelwert stammen, verwendet.

3 Ergebnisse

Alle 16 Probanden, die an der Pilotstudie teilgenommen hatten, beendeten die Untersuchungen planmäßig. In der Verlaufsstudie schied eine Probandin der Kontrollgruppe vorzeitig nach sechs Monaten (nach der vierten Blutentnahme) aufgrund persönlicher Gründe aus.

3.1 Beschwerdetagebücher

Die Auswertung der Ergebnisse der Beschwerdetagebücher erfolgte ausschließlich bei den Probanden der Verlaufsstudie. Die Anzahl der Infekte der Experimentalgruppe belief sich über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten auf 48 Erkrankungen mit einer summierten Dauer von 293 Tagen. Dies entspricht einer durchschnittlichen Infektdauer von 6,1 Tagen pro Infekt. Die Kontrollgruppe litt im Laufe des Studienzeitraumes an 40 Infekten der oberen Luftwege mit insgesamt 317 Tagen, was 7,9 Tage pro Infekt ergibt. Dabei verzeichnete die Experimentalgruppe 229 Erkrankungstage der Infektstärke I, 52 Erkrankungstage der Infektstärke II und 12 Erkrankungstage der Infektstärke III. Bei der Kontrollgruppe schlüsselt sich die Einteilung zu den unterschiedlichen Wertigkeiten wie folgt auf: 228 Tage litten die Probanden der Kontrollgruppe an der Infektionsstärke I, 76 Tage an der Infektionsstärke II und 13 Tage waren die Probanden mit der Infektionsstärke III arbeitsunfähig (Tab. 2).

Tab. 2: Gesamter Beobachtungszeitraum

	Infekte	Dauer (d)	Tage pro Infekt	Inf.stärke I (d)	Inf.stärke II (d)	Inf.stärke III (d)
EG	48	293	6,1	229	52	12
KG	40	317	7,9	228	76	13

Betrachtet man den Zeitraum der hydrotherapeutischen Anwendung isoliert, waren im November in der Experimentalgruppe 13 Infekte mit einer Dauer von 87 Tagen zu verzeichnen; dabei fiel die Infektstärke I auf 80 Erkrankungstage und die Infektstärke II auf 7 Erkrankungstage. Im November war von den Probanden der Experimentalgruppe niemand arbeitsunfähig.

Die Infektionsanzahl in der Kontrollgruppe belief sich auf 10, wobei hier 67 Krankheitstage mit der Infektstärke I und 27 Erkrankungstage mit der Infektstärke II zu zählen waren. In der Kontrollgruppe war im November ebenfalls niemand arbeitsunfähig (Tab. 3).

Tab. 3: Beobachtungszeitraum November

	Infekte	Dauer (d)	Tage pro Infekt	Inf.stärke I (d)	Inf.stärke II (d)	Inf.stärke III (d)
EG	13	87	6,7	80	7	0
KG	10	94	9,4	67	27	0

Nach Abschluss der hydrotherapeutischen Anwendung durch die Experimentalgruppe wurden für die Folgemonate Dezember und Januar, was dem Zeitraum zwischen MZP 2 und MZP 3 entspricht, ebenfalls nach dem oben angezeigten Schema die Infektionsanzahl, -dauer und -stärke ausgewertet, was folgende Ergebnisse brachte (Tab. 4).

Die Probanden der Experimentalgruppe litten nach Anwendung des Wassertretens insgesamt im Dezember und Januar an 13 Infekten, die 63 Tage dauerten. Die durchschnittliche Dauer pro Infekt betrug 4,9 Tage pro Infekt. Die Kontrollgruppe verzeichnete eine Anzahl von 9 Infekten der oberen Luftwege mit einer Dauer von 64 Tagen. Die Verteilungen der Infektionsstärken sind aus Tabelle 4 abzulesen.

Tab. 4: Beobachtungszeitraum Dezember bis Januar

	Infekte	Dauer (d)	Tage pro Infekt	Inf.stärke I (d)	Inf.stärke II (d)	Inf.stärke III (d)
EG	13	63	4,9	51	12	0
KG	9	64	7,1	40	21	3

Aus Tabelle 4 geht hervor, dass die Experimentalgruppe verstärkt an Infekten litt, die eine nur geringfügige Beeinträchtigung mit sich brachten (Infektstärke I), während die Kontrollgruppe eine ca. doppelt so häufige Anzahl von Erkrankungstagen verzeichnete, an denen die Symptome stärker ausgeprägt waren und eine medikamentöse oder sonstige Behandlung nötig wurde (Infektstärke II). Des Weiteren waren in der Kontrollgruppe insgesamt 3 Tage zu zählen, an denen Arbeitsunfähigkeit (Infektstärke III) angegeben worden ist. Die

Probanden der Experimentalgruppe waren zu jedem Zeitpunkt der folgenden 2 Monate nach dem Wassertreten trotz eingetretener Infekte arbeitsfähig.

Die Auswertung der Beschwerdetagebücher für die Monate Februar, März und April (MZP 3 bis MZP 4) ergab in der Experimentalgruppe 8 Infekte mit einer Dauer von 47 Tagen, während in der Kontrollgruppe 9 Infekte mit einer Dauer von 67 Tagen auftraten.

Wiederum kommt es bei der Kontrollgruppe zum Auftreten von Arbeitsunfähigkeit durch Infekte der oberen Luftwege (6 Tage), wohingegen die Experimentalgruppe auch in den Monaten Februar, März und April keine Atemwegsinfekte der Infektstärke III zu verzeichnen hatte (Tab. 5).

Tab. 5: Beobachtungszeitraum Februar bis April

	Infekte	Dauer (d)	Tage pro Infekt	Inf.stärke I (d)	Inf.stärke II (d)	Inf.stärke III (d)
EG	8	47	5,9	40	7	0
KG	9	67	7,4	55	6	6

Fasst man die Ergebnisse der MZP 1 bis 4 zusammen, so ist zu erkennen, dass die Experimentalgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Anzahl von Infekten der oberen Luftwege verzeichnete, allerdings die durchschnittliche Dauer dieser Infekte verkürzt war (Tab. 6).

Tab. 6: Beobachtungszeitraum November bis April

	Infekte	Dauer (d)	Tage pro Infekt	Inf.stärke I (d)	Inf.stärke II (d)	Inf.stärke III (d)
EG	34	197	5,8	171	26	0
KG	28	228	8,1	162	57	9

Weiterhin gab die Experimentalgruppe verstärkt Symptome mit nur geringfügiger Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens an, während in der Kontrollgruppe die Symptome der Infekte an 57 Tagen medikamentöse oder sonstige Behandlungen nötig werden ließen und an 9 Tagen Arbeitsunfähigkeit vorlag. Die Probanden der Experimentalgruppe waren in

den ersten 6 Monaten von Anbeginn der Studie zu jedem Zeitpunkt arbeitsfähig und benötigten 2,2 mal weniger eine medikamentöse oder sonstige Behandlung als die Kontrollgruppe (Tab. 6).

Aus den hier vorgestellten Ergebnissen ist eine Tendenz zu einem verkürzten und milderem Verlauf bei weiterhin auftretenden Infektionen der oberen Luftwege bei den Probanden der Experimentalgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zu erkennen.

Die folgenden Diagramme (Abb. 3 und 4) veranschaulichen die hier aufgelisteten Ergebnisse. Dazu wurden Infekttage und Infektstärke jeweils über den gesamten Zeitraum kumuliert. Bemerkenswert erscheint, dass in der fünften bis neunten Woche keine Zunahme der Infekttage in der Experimentalgruppe zu beobachten ist.

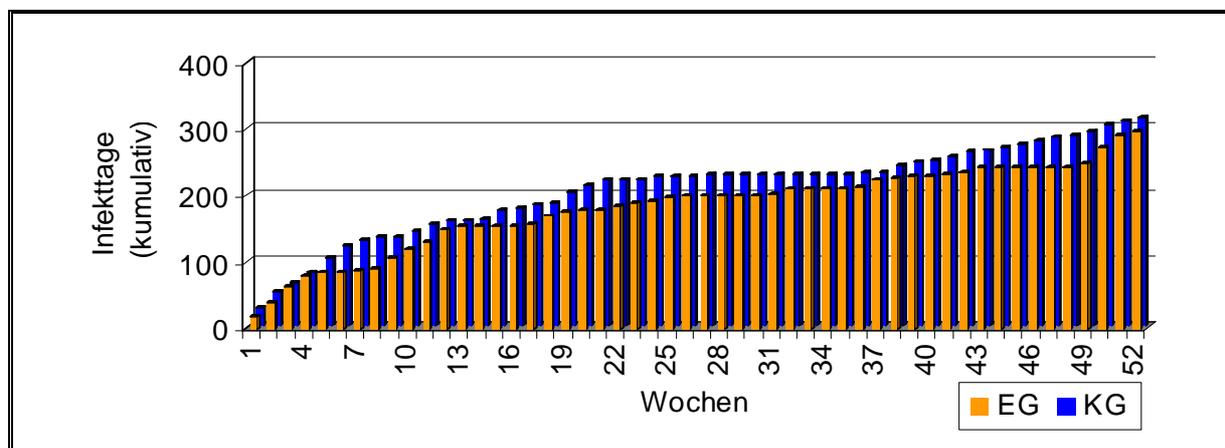


Abb. 3: Anzahl (d) von Infekten der oberen Luftwege ab Studienbeginn bei Experimental- und Kontrollgruppe im Verlauf von zwölf Monaten (gesamter Studienzeitraum). Die Experimentalgruppe führte in den ersten vier Wochen des dargestellten Zeitraumes täglich das Wassertreten durch.

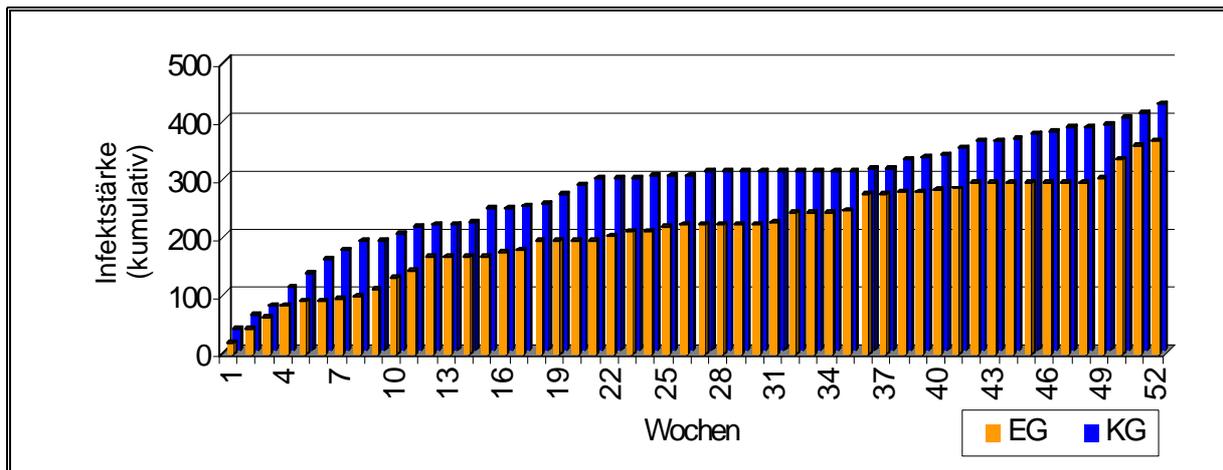


Abb. 4: Stärke von Infekten der oberen Luftwege ab Studienbeginn bei Experimental- und Kontrollgruppe im Verlauf von zwölf Monaten (gesamter Studienzeitraum). Die Experimentalgruppe führte in den ersten vier Wochen des dargestellten Zeitraumes täglich das Wassertreten durch.

Die Auswertung der Beschwerdetagebücher, welche von den Probanden im Zeitraum zwischen MZP 4 und 5 ausgefüllt worden sind, zeigte einen Anstieg der durchschnittlichen Infektdauer in der Experimentalgruppe an, während die durchschnittliche Infektdauer in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den vorangegangenen sechs Monaten abnahm. Des weiteren verzeichnete die Experimentalgruppe im zweiten Halbjahr nach Beginn der Studie eine starke Zunahme von Symptomen der Infektstärke III, welche die Probanden zur Arbeitsunfähigkeit zwangen (Tab. 7).

Die Abnahme der Infektanzahl in beiden Probandengruppen um ca. den Faktor 2 lässt sich mit dem Einfluss saisonaler Gegebenheiten auf das Immunsystem erklären (Wechsel von der kalten zur warmen Jahreszeit).

Tab. 7: Beobachtungszeitraum Mai bis Oktober

	Infekte	Dauer (d)	Tage pro Infekt	Inf.stärke I (d)	Inf.stärke II (d)	Inf.stärke III (d)
EG	14	96	6,9	58	26	12
KG	12	89	7,4	63	22	4

3.2 Lebensqualität

Zur Auswertung der Lebensqualitätsbögen, welche von den Probanden der Verlaufsstudie beantwortet worden sind, wurde das Handbuch und die dazugehörige Software zur Erfassung der Lebensqualität von Angermayer et al. 2000 verwendet. Es fiel auf, dass die Mittelwerte der Lebensqualitätsgesamtsumme in Experimental- als auch Kontrollgruppe im Vergleich zu den WHOQOL-BREF-Normwerten für die deutsche Allgemeinbevölkerung unter dem Durchschnitt liegen (Abb. 5). Der Globalwert der Lebensqualität zum MZP 1 wurde für die Experimentalgruppe im Mittel bei $70,83 \pm 13,41$, für die Kontrollgruppe bei $68,75 \pm 12,5$ angegeben, während der Normwert bei Frauen in der Altersgruppe bis 25 Jahre bei $76,62 \pm 15,42$ liegt. Eine wiederholte Befragung der Probanden drei Monate nach Beginn der Studie (MZP 3) zeigte in der Experimentalgruppe eine Steigerung der Lebensqualität, ausgedrückt durch den Globalwert, die allerdings als nicht signifikant gewertet wird ($76,04 \pm 13,55$). Auch in der Kontrollgruppe ist nach Aushändigung des zweiten Fragebogens eine leichte Erhöhung des Mittelwertes der Global-Lebensqualität zu ermitteln ($72,92 \pm 13,93$), welche sich als nicht signifikant erweist. Die Befragung der Probanden zur Lebensqualität am Ende der Studie (MZP 5) zeigt zwar bei beiden zu untersuchenden Gruppen einen Abfall des Globalwertes, der allerdings keine statistische Signifikanz zeigt.

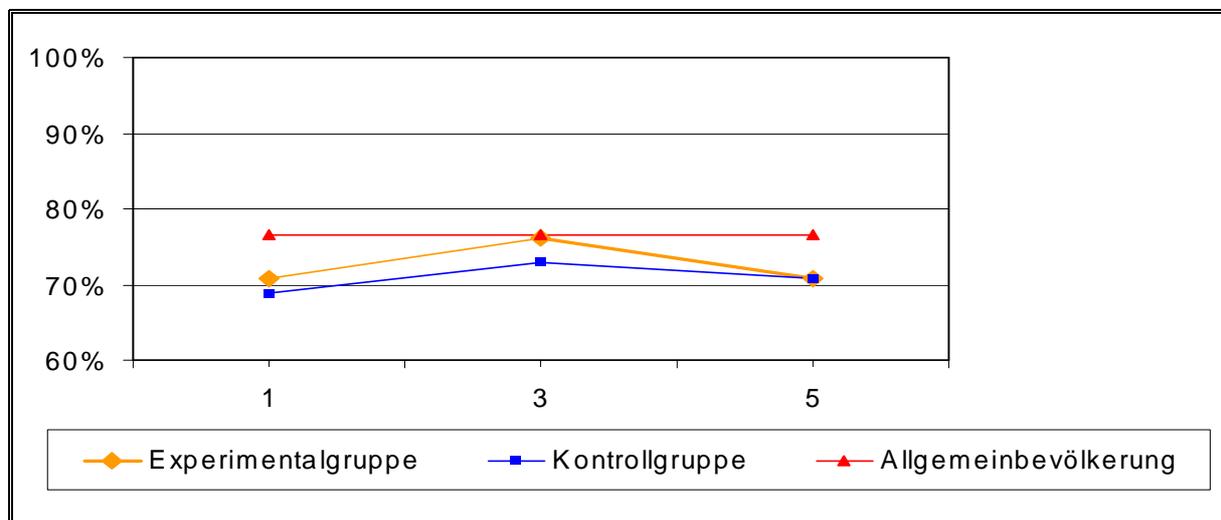


Abb. 5: Globalwerte der Lebensqualität im Mittel von Experimental- und Kontrollgruppe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zum MZP 1, 3 und 5

3.3 Zellulärer Immunstatus

Die Bestimmung des zellulären Immunstatus erfolgte ausschließlich bei den Probanden der Pilotstudie.

In der Experimentalgruppe ergaben sich für die Populationen der T- und B-Zellen nach hydrotherapeutischer Anwendung (MZP 2) keine signifikanten Änderungen in den Absolutzahlen im Vergleich zum MZP 1. Diese Beobachtung wird ebenfalls zum MZP 3 und MZP 4 gemacht. Es kommt in der Experimentalgruppe zu keinem der MZP zu einer signifikanten Zunahme oder Erniedrigung der Absolutzahlen von T- und B-Zellen.

Des Weiteren werden in der Experimentalgruppe keine statistisch signifikanten Änderungen in den Absolutzahlen der NK-Zellen als auch der HLA-DR-markierten T-Lymphozyten gefunden. In der Population der CD25-markierten T-Lymphozyten kommt es zum MZP 3 zu einem Mittelwertanstieg, der im Vergleich zum MZP 1 als statistisch signifikant anzusehen ist.

Die Berechnung der CD4/CD8-Ratio zeigt nach Abschluss des Wassertretens (MZP 2) in der Experimentalgruppe eine signifikante Abnahme. In der Fraktion der CD4-Zellen ergab sich in der Experimentalgruppe nach Abschluss der hydrotherapeutischen Anwendung ein Abfall des Mittelwertes von 861,4 auf 777,1, der sich als nicht signifikant erwiesen hat. Zum MZP 3 und 4 steigt der Mittelwert der CD4-Zellen im Vergleich zum MZP 2 wieder an, entsprechend verhält sich auch die CD4/CD8-Ratio. Während die Absolutzahlen der CD4-Zellen nach der hydrotherapeutischen Anwendung in der Experimentalgruppe abfielen, stiegen die der CD8-Zellen zum MZP 2 und 3 von 564,3 (MZP 1) auf 605,7 (MZP 2) und 635,7 (MZP 3) an. Diese Tendenz zur Erhöhung erwies sich nach statistischer Berechnung als zufällig. Mittelwerte und Standardabweichungen sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Tab. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte des zellulären Immunstatus [Zellen/ μ l]. Statistische Signifikanzen sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
T-Zellen	1347 \pm 651	1264 \pm 379	1491 \pm 542	1307 \pm 508
B-Zellen	220 \pm 99	246 \pm 101	250 \pm 108	219 \pm 147
CD4-Zellen	861 \pm 453	777 \pm 245	947 \pm 367	869 \pm 354
CD8-Zellen	564 \pm 256	606 \pm 185	636 \pm 239	559 \pm 187
CD4 : CD8	1,51 \pm 0,24	1,3 \pm 0,2 (*)	1,57 \pm 0,48	1,51 \pm 0,46
NK-Zellen	197 \pm 51	240 \pm 59	249 \pm 94	249 \pm 125
CD3/CD25	185 \pm 88	187 \pm 66	250 \pm 92 (*)	190 \pm 96
CD3/HLA-DR	108 \pm 54	104 \pm 65	99 \pm 60	149 \pm 170

Für die Kontrollgruppe wurden nur Daten zu den MZP 1, 3 und 4 erhoben. In der Kontrollgruppe sind die Änderungen in den Absolutzahlen der T- und B-Zellen zu keinem MZP signifikant. Die Population der CD4-positiven Zellen zeigt dagegen einen signifikanten Mittelwertanstieg drei Monate nach Beginn der Studie, der auch zum MZP 4 noch nachweisbar ist. Ähnliche Verläufe sind in der Kontrollgruppe für die Population der CD8-Zellen zu finden: Die Mittelwertanstiege der Absolutzahlen von CD8-positiven Zellen sind zum MZP 3 als auch zum MZP 4 im Vergleich zum MZP 1 signifikant. Die errechneten Werte der Ratio der CD4- und CD8-positiven Zellen unterliegen keinen signifikanten Änderungen. Die Fraktion der NK-Zellen zeigt drei Monate nach Beginn der Studie einen signifikanten Anstieg des Mittelwertes der Absolutzahlen, der auch zum MZP 4 noch nachweisbar ist. Die T-Lymphozyten, welche den Aktivitätsmarker CD25 exprimieren, steigen zum MZP 3 signifikant an. Die T-Zellen mit dem Oberflächenmarker HLA-DR zeigen zu allen MZP nur zufällige Schwankungen. Mittelwerte und Standardabweichungen sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tab. 9: Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte des zellulären Immunstatus [Zellen/ μ l]. Statistische Signifikanzen sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
T-Zellen	1693 \pm 414		2061 \pm 677	2070 \pm 654
B-Zellen	327 \pm 182		356 \pm 183	357 \pm 159
CD4-Zellen	1020 \pm 200		1253 \pm 294 (*)	1314 \pm 415 (*)
CD8-Zellen	713 \pm 186		940 \pm 242 (*)	833 \pm 252 (*)
CD4 : CD8	1,5 \pm 0,2		1,37 \pm 0,27	1,61 \pm 0,34
NK-Zellen	173 \pm 86		270 \pm 122 (*)	252 \pm 128 (*)
CD3/CD25	258 \pm 58		356 \pm 114 (*)	276 \pm 115
CD3/HLA-DR	108 \pm 49		123 \pm 56	112 \pm 109

3.4 Intrazelluläre Zytokine

Die Messung intrazellulärer Zytokine erfolgte mittels Durchflusszytometer. Die von den T-Lymphozyten produzierten intrazellulären Zytokine wurden durch die verwendete Software des Durchflusszytometers in Prozenten in histogrammischer Anordnung angegeben. Nachfolgend (Abb. 6) ist ein Ergebnisausdruck des Durchflusszytometer (Beispiel anhand einer Blutprobe einer Probandin) abgebildet.

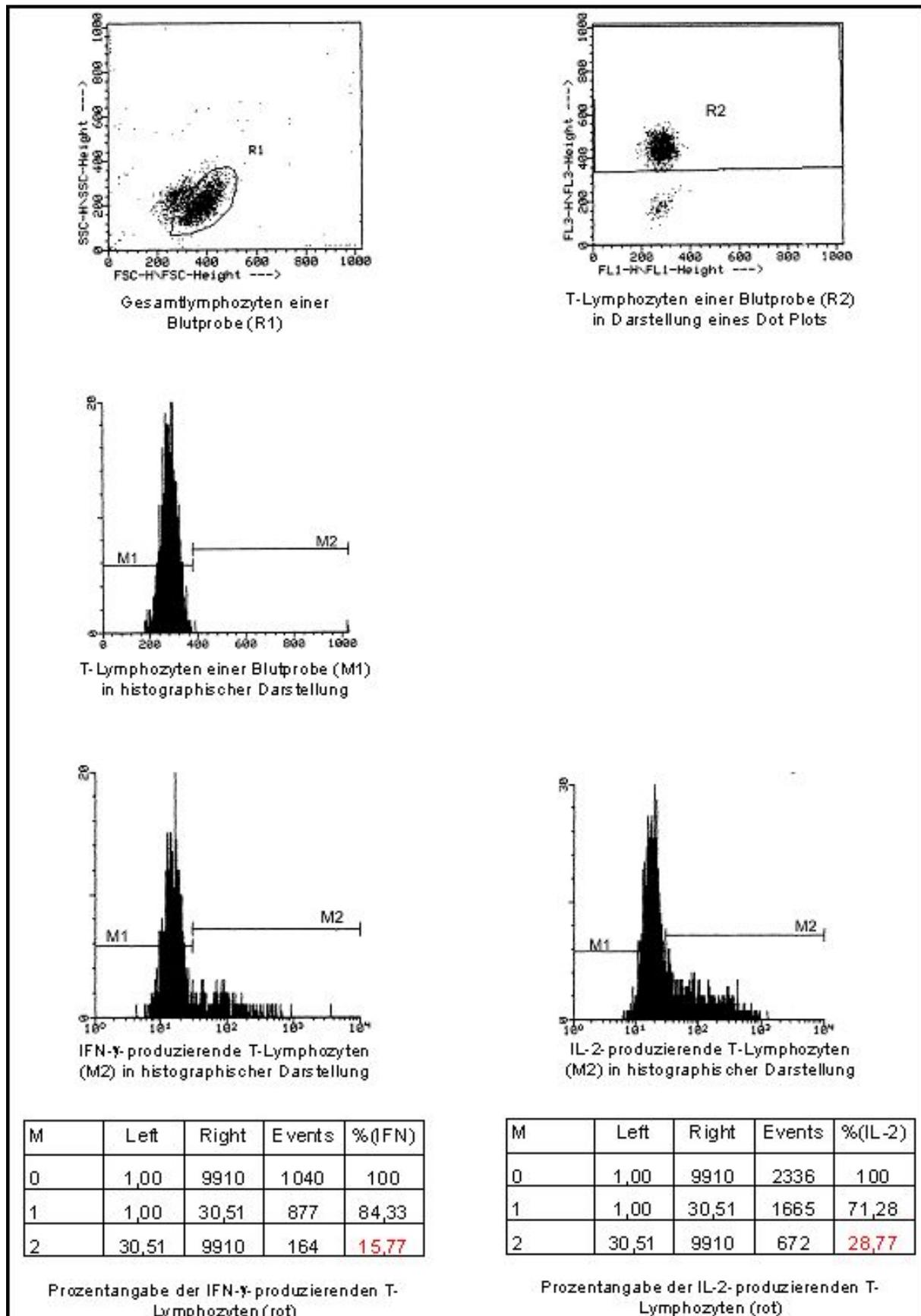


Abb. 6: Ergebnisausdruck des Durchflusszytometers

Der Mittelwert der **IFN- γ -produzierenden T-Lymphozyten** belief sich zu Beginn der Verlaufsstudie in der Experimentalgruppe auf $13,1 \pm 9,7$. Nach Beendigung der hydrotherapeutischen Anwendung wurde eine signifikante Zunahme der IFN- γ -produzierenden T-Lymphozyten beobachtet (Abb. 7). Der Mittelwert stieg zum MZP 2 auf $19,0 \pm 7,5$, was im T-Test für gepaarte Stichproben eine statistische Signifikanz von $p < 0,05$ ergab. Zum MZP 3 ergab sich ein Mittelwert von $19,5 \pm 7,9$, der mit einem p-Wert von 0,053 immer noch eine große Tendenz zu einer signifikanten Erhöhung der IFN- γ -produzierenden T-Lymphozyten im Vergleich zum MZP 1 anzeigte. Ab MZP 4 kommt es zu einer Abnahme der IFN- γ -produzierenden T-Zellen ($18,6 \pm 9,5$), die sich ebenfalls zum MZP 5 noch nachweisen lässt ($15,1 \pm 4,9$). Zu beiden MZP sind keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zum MZP 1 berechenbar.

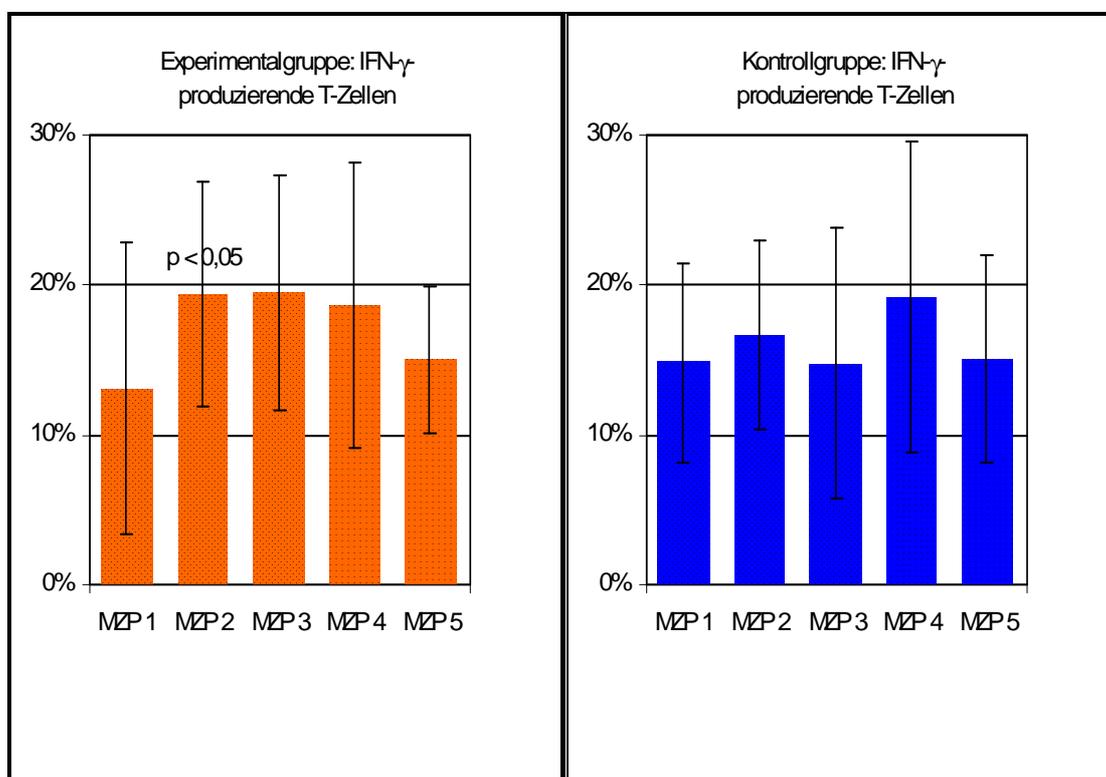


Abb. 7: Anteil der nach Stimulation IFN- γ -produzierender T-Zellen im peripheren Blut bei der Experimental- und Kontrollgruppe. In der Experimentalgruppe ist zum MZP 2 ein signifikanter Anstieg der IFN- γ -produzierenden T-Zellen ($p < 0,05$) und zum MZP 3 eine große Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,053$) zu verzeichnen.

In der Kontrollgruppe, die sich keiner hydrotherapeutischen Reiztherapie aussetzte, wurden zum MZP 1 im Mittel $14,8 \pm 6,7$ IFN- γ -produzierende T-Lymphozyten gemessen. Zum MZP 2 kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg der interessierenden T-Zellpopulation auf $16,7 \pm 6,3$.

Die weiteren Messwerte der IFN- γ -produzierenden T-Zellen (Abb.7) ergaben zum MZP 3 einen Mittelwert von $14,8 \pm 9,0$, zum MZP 4 einen Mittelwert von $19,2 \pm 10,4$ und zum MZP 5 einen Mittelwert von $15,1 \pm 6,9$. In keinem dieser aufgetretenen Messwertunterschiede konnten mittels des T-Tests im Sinne einer erhöhten bzw. erniedrigten IFN- γ -Produktion durch die T-Lymphozyten Signifikanzen ermittelt werden.

In der Experimentalgruppe wurde zum MZP 1, also vor der hydrotherapeutischen Anwendung, ein Mittelwert der **IL-2-produzierenden T-Lymphozyten** von $16,4 \pm 13,4$ gemessen. Dem folgte zum MZP 2, aquiriert nach dem Kneippschen Wassertreten, eine hoch-signifikante Zunahme ($p < 0,01$) der IL-2-produzierenden T-Zellen auf einen Mittelwert von $34,2 \pm 7,5$ (Abb. 8). Ab MZP 3 nimmt die Prozentzahl IL-2-produzierender Zellen wieder ab, was sich in folgenden Mittelwerten für MZP 3 ($26,9 \pm 14,6$), MZP 4 ($26,2 \pm 13,5$) und MZP 5 ($24,1 \pm 8,5$) ablesen lässt. Hierbei ist bei keinem der MZP ein signifikanter Unterschied zum MZP 1 zu errechnen.

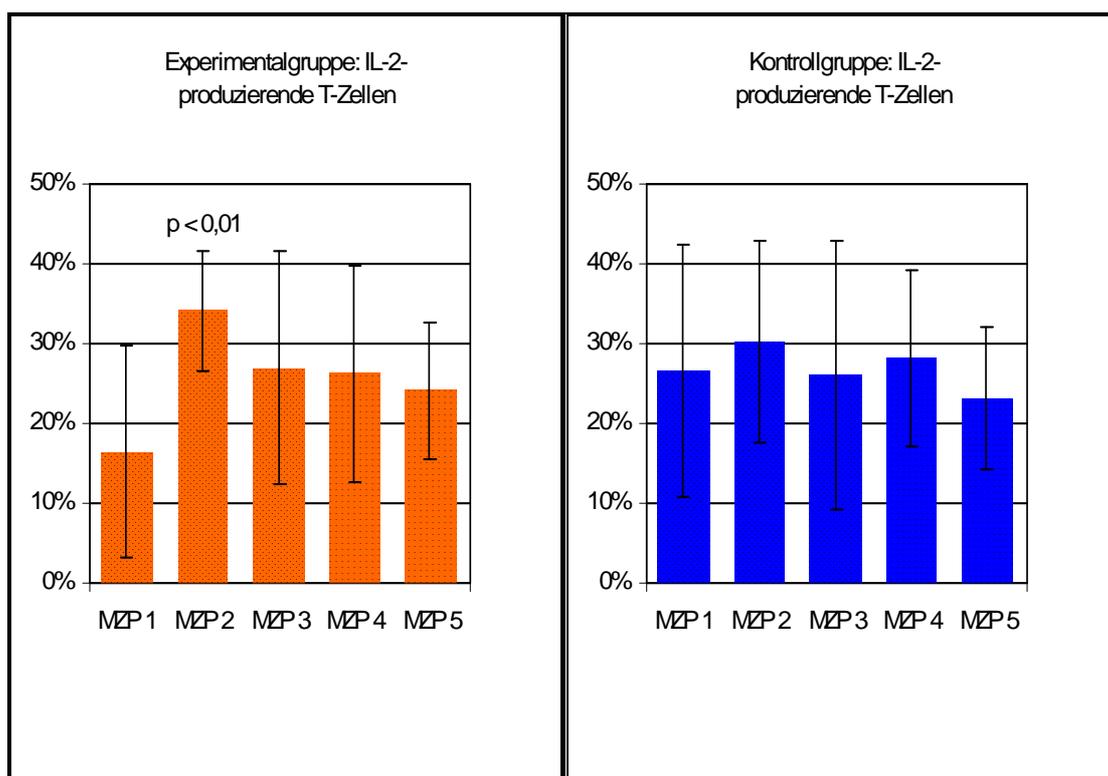


Abb. 8: Anteil der nach Stimulation IL-2-produzierender T-Zellen im peripheren Blut bei Experimental- und Kontrollgruppe. In der Experimentalgruppe ist zum MZP 2 ein hoch-signifikanter Anstieg der IL-2-produzierenden T-Zellen ($p < 0,01$) zu verzeichnen.

Zum MZP 1 wurde in der Kontrollgruppe ein Mittelwert an IL-2-produzierenden T-Lymphozyten von $26,5 \pm 15,8$ gemessen. Der Unterschied der Mittelwerte der IL-2-produzierenden T-Lymphozyten zum MZP 1 zwischen Experimental- und Kontrollgruppe mit einer Differenz von 10,1 wurde im T-Test für unabhängige Stichproben als statistisch nicht signifikant angegeben. In der Kontrollgruppe ergab sich zum MZP 2 ($30,2 \pm 12,6$), MZP 3 ($26,1 \pm 16,9$), MZP 4 ($28,2 \pm 11,1$) und MZP 5 ($23,2 \pm 9,0$) keine signifikante Erhöhung des Anteils von T-Lymphozyten, welche nach Stimulation IL-2 produzierten (Abb. 8).

3.5 Immunglobulinbestimmung

Die Bestimmung des Gesamt-IgG, der IgG-Subklassen, des IgA und IgM erfolgte ausschließlich bei den Probanden der Pilotstudie, das IgE wurde nur bei den Probanden der Verlaufsstudie ermittelt.

IgG

Die IgG- Bestimmung in der Experimentalgruppe der Pilotstudie ergab ausgehend vom MZP 1 einen signifikanten Anstieg des IgG-Spiegels im Serum der Probanden zum MZP 2 und MZP 4. Der Mittelwert stieg von $10,3 \pm 2,79$ (MZP 1) auf $10,86 \pm 2,38$ (MZP 2) bzw. auf $11,19 \pm 2,71$ (MZP 4). Zum MZP 3 wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet. In der Kontrollgruppe erbrachte die Bestimmung der IgG-Spiegel zu keinem der MZP einen statistisch signifikanten Unterschied.

IgG-Subklassen

Die Bestimmung der IgG1- und IgG3-Subklassen in der Experimental- und Kontrollgruppe der Pilotstudie ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede. Lediglich die IgG2- und IgG4-Subklassen waren bei Experimental- und Kontrollgruppe Schwankungen unterworfen, die nicht zufällig waren. In der Experimentalgruppe kommt es nach Abschluss der hydrotherapeutischen Anwendung zu einem Anstieg des IgG4-Spiegels von $0,398 \pm 0,36$ (MZP 1) auf $0,461 \pm 0,33$ (MZP 2). Dieser Anstieg wird mit einem p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angegeben. In der Kontrollgruppe steigt der Mittelwert des IgG2-Spiegels zum MZP 4 im Vergleich zum MZP 1 signifikant an. Dagegen kommt es in der Kontrollgruppe zum MZP 4 zu einem Abfall des IgG4-Spiegels von $0,463 \pm 0,19$ (MZP 1) auf $0,336 \pm 0,14$, was einem p-Wert von 0,001 entspricht.

IgM und IgA

Weder in der Experimental- noch in der Kontrollgruppe konnten in den IgM- und IgA-Spiegeln der Probanden signifikante Schwankungen zu den verschiedenen MZP ermittelt werden. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Immunglobulinbestimmung sind in den Tabellen 10 und 11 für Experimental- und Kontrollgruppe aufgelistet.

Tab. 10: Messwerte der Immunglobulinbestimmung [g/l] für die Experimentalgruppe. Statistische Signifikanzen sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
IgG	10,3 ± 2,8	10,9 ± 2,4 (*)	10,5 ± 2,8	11,2 ± 2,7 (*)
IgG 1	6,24 ± 2,37	6,26 ± 1,68	6,34 ± 2,13	6,19 ± 2,80
IgG 2	3,88 ± 1,10	3,68 ± 0,81	3,51 ± 0,76	4,22 ± 1,22
IgG 3	0,70 ± 0,31	0,73 ± 0,3	0,62 ± 0,22	0,71 ± 0,37
IgG 4	0,4 ± 0,37	0,46 ± 0,33 (*)	0,44 ± 0,31	0,39 ± 0,32
IgM	0,9 ± 0,28	0,87 ± 0,26	0,81 ± 0,2	0,87 ± 0,20
IgA	2,21 ± 1,09	2,16 ± 1,07	2,07 ± 1,19	2,45 ± 1,4

Tab. 11: Messwerte der Immunglobulinbestimmung [g/l] für die Kontrollgruppe. Statistische Signifikanzen sind mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4
IgG	11,4 ± 2,0		11,5 ± 2,2	10,2 ± 3,6
IgG 1	7,12 ± 1,4		6,98 ± 1,4	7,2 ± 2,21
IgG 2	3,46 ± 0,76		3,41 ± 0,74	4,02 ± 1,22 (*)
IgG 3	0,59 ± 0,19		0,57 ± 0,13	0,6 ± 0,22
IgG 4	0,46 ± 0,19		0,45 ± 0,12	0,34 ± 0,14 (*)
IgM	1,3 ± 0,56		1,35 ± 0,58	1,29 ± 0,64
IgA	1,87 ± 0,62		1,76 ± 0,60	1,64 ± 0,58

IgE

In der Verlaufsstudie wurde zu keinem der MZP in der Experimentalgruppe eine statistisch signifikante Änderung der IgE-Spiegel im Blut der Probandinnen ermittelt. Auch in der Kontrollgruppe waren die Änderungen des Serum-IgE-Spiegels nur zufällig (Tab. 12).

Tab. 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der IgE-Bestimmung [kU/l] für Experimental- und Kontrollgruppe.

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4	MZP 5
EG	35,3 ± 32,5	32,3 ± 32,7	34,4 ± 42,8	49,4 ± 68,9	53,5 ± 57,2
KG	67,1 ± 85,2	67,5 ± 75,9	44,4 ± 42,1	64,8 ± 65,8	58,1 ± 56,3

3.6 Hautstempeltest auf Recall-Antigene

Die Auswertung des Hautstempeltests erfolgte nach Anweisung des Herstellers, indem die Durchmesser der einzelnen Indurationen [mm] gemessen wurden. Die Durchmesser aller Hautreaktionen wurden addiert, die Summe ergab das Testergebnis [mm]. Ein Testergebnis über 5 mm ist bei Frauen nach Angaben des Herstellers im Normbereich angesiedelt. Der zu allen Blutentnahmen mitgeführte Hautstempeltest zeigte bei Experimental- und Kontrollgruppe zu keinem der MZP eine Änderung, die sich als statistisch signifikant beschreiben ließ (Tab. 13).

Tab. 13: Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte des Hautstempeltests [mm] für Experimental- und Kontrollgruppe.

	MZP 1	MZP 2	MZP 3	MZP 4	MZP 5
EG	5,2 ± 3,9	4,0 ± 3,4	5,5 ± 4,2	4,6 ± 4,1	6,4 ± 4,6
KG	4,5 ± 4,4	6,3 ± 5,4	5,4 ± 4,5	7,0 ± 5,4	5,8 ± 5,3

4 Diskussion

4.1 Beschwerdetagebücher

Die zeitgleiche, prospektive Erfassung der Infekte der oberen Luftwege bei Experimental- und Kontrollgruppe macht eine detaillierte Auswertung unter Ausschluss saisonaler Einflüsse möglich. Es zeigt sich ein deutlicher Einfluss des Wassertretens auf Infektdauer und Infektstärke, nicht jedoch auf die Anzahl der Infekte der oberen Luftwege. Während im ersten halben Jahr der Studie in der Experimentalgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt Infekte der oberen Luftwege auftraten, zeigt sich, dass die Dauer dieser Infekte in der Experimentalgruppe kürzer war als in der Kontrollgruppe. Weiterhin ist anzumerken, dass in diesem Zeitraum bei der Experimentalgruppe keine infektbedingte Arbeitsunfähigkeit auftrat, im Gegensatz zu neun Tagen bei der Kontrollgruppe und dass etwa zweimal weniger medikamentöse oder sonstige Behandlungen der infektbedingten Symptome bei den Probandinnen, welche sich der hydrotherapeutischen Anwendung unterzogen haben, nötig wurden. Die Infektionen der oberen Luftwege äußerten sich im Probandinnengut der Experimentalgruppe in Symptomen, die nur eine geringfügige Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit sich brachten.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung zu den Untersuchungen von Werner et al. (1998), die nach einer zweiwöchigen Serie Wassertretens eine deutliche Reduktion der Infekte und infektbedingten Arbeitsunfähigkeiten beobachteten und daher die Ergebnisse nach Anwendung des Kneippschen Wassertretens als Tendenz zur besseren Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkältungen werteten. Allerdings erfolgen in der Arbeit von Werner (1998) keine Angaben zur Stärke und Dauer der aufgetretenen Infekte. Er beschreibt lediglich eine Abnahme der Infekthäufigkeit bei den Probanden der Experimentalgruppe, welche retrospektiv per Fragebogen erfasst wurde. Ähnliche Ergebnisse werden von regelmäßigen Saunabesuchern berichtet, bei denen Anzahl und Dauer von Infekten gegenüber Nicht-Saunagängern reduziert sind. So ist in einer Studie von Ernst et al. (1998) durch regelmäßiges Saunabaden (ein bis zwei Saunabesuche pro Woche über einen Zeitraum von sechs Monaten) eine Reduktion der Frequenz von Infektionen der oberen Luftwege feststellbar, des weiteren zeigt sich eine fallende Tendenz, was Infektdauer und Infektstärke betrifft. Eienkel, der 1977 die Verbesserung des Gesundheitszustandes von Kindergartenkindern durch den regelmäßigen Besuch der Sauna untersucht hat, stellte über einen Zeitraum von 18 Monaten eine Reduktion der Infektionen der oberen Luftwege von 50 % in der Experimental- im Vergleich zur Kontrollgruppe fest. Allerdings beziehen sich

diese Angaben nur auf die Fehltage der Kinder im Kindergarten. Die Stärke der Erkrankungen wurden in der Auswertung von Einenkel (1977) nicht erfasst. Weitere Studien zur Erklärung der abhärtenden Wirkung des Saunabades verfassten Brenke (1992) und Conradi et al. (1992), die ebenfalls eine Reduktion der Infekthäufigkeit der oberen Luftwege beschreiben.

In der vorliegenden Studie ist eine deutliche Verringerung der Infekttage in den ersten vier Wochen nach Abschluss der Anwendungsphase zu erkennen (Abb. 3), welche allerdings keine statistische Signifikanz erreicht, weiterhin imponiert eine im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich niedrigere Infektstärke bei den Probandinnen der Experimentalgruppe, die sich vier Wochen nach der Anwendungsphase bemerkbar macht (Abb. 4). Auch hier ist die tendenzielle Entwicklung nicht statistisch signifikant, weitere Studien mit dem oben angeführten Studiendesign sind vor allem mit einem größeren Stichprobenumfang durchzuführen.

So kann man zusammenfassend sagen, dass nach einer einfach durchzuführenden hydrotherapeutischen Anwendung, die das Wassertreten darstellt, eine Abhärtungswirkung eintritt, die sich v.a. als langfristiger Effekt über sechs Monate in einem tendenziell milderem und verkürzten Verlauf von weiterhin auftretenden Infekten der oberen Luftwege äußert.

4.2 Lebensqualität

Ein Effekt des Wassertretens auf die Lebensqualität war erkennbar, erreichte mit dem gewählten Schema (Fragebogen zu MZP 1, 3 und 5) jedoch keine Signifikanz. Gründe hierfür sind in der kleinen Stichprobe als auch in der Arbeit mit gesunden Probanden zu suchen. Des weiteren ist anzuraten, eine Untersuchung der Lebensqualität aufgrund des verbesserten Infektverhaltens v.a. für die ersten vier Wochen nach der Anwendungsphase zu diesem Zeitpunkt (zwei Monate nach Studienbeginn) durchzuführen.

4.3 Zellulärer Immunstatus

Der in der Pilotstudie bei allen Probanden angefertigte Immunstatus, welcher Aufschluss über eine mögliche Veränderung der absoluten Zellzahlen geben sollte, ergab unbefriedigende Ergebnisse, da zum einen die Gruppenstärken der Experimental- als auch Kontrollgruppe sehr gering waren, zum anderen auf eine Blutentnahme zum MZP 2 bei der

Kontrollgruppe verzichtet worden ist, was einen direkten Vergleich der beiden Probandengruppen nicht möglich macht. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen direkt im Anschluss an die Anwendungsphase für die Populationen der T- und B-Zellen, der CD4- und CD8-Zellen und der NK-Zellen keine signifikanten Änderungen in den Absolutzahlen. Lediglich die CD4/CD8-Ratio zeigte einen signifikanten Abfall, der in zeitlichem Zusammenhang mit der hydrotherapeutischen Anwendung steht. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Bieger et al. (1998), die nach Anwendung eines über vier Wochen täglich angewendeten Wechsellösgusses keine signifikanten Änderungen der Absolutzahlen von T-, B- und NK-Zellen beschreiben. Allerdings wurden von Bieger et al. (1998) Kurzzeitveränderungen beobachtet, die zu jedem Zeitpunkt nach der Behandlung eintraten, allerdings im vierwöchigen Verlauf der Studie wieder ausgeglichen worden sind. Diese Kurzzeitveränderungen ergeben sich wahrscheinlich aufgrund von Verschiebungen zwischen dem intravasalen und extravasalen Lymphozyten-Pool nach Reiztherapie, welche eine Gefäßreaktion (reaktive Hyperämie) ausdrücklich zum Ziel hat. Gabriel und Kindermann (1998) beschrieben in diesem Kontext eine Leukozytose nach sportlicher Belastung, die sich allerdings innerhalb von Stunden wieder zurückbildete. Weiterhin schildern Gruber et al. (1996) in diesem Zusammenhang nach Anwendung eines einmaligen Kaltreizes ebenfalls im Sinne eines Kurzeiteffektes einen Anstieg der T-Zellen als auch der CD4-Zellen, während die NK-Zellen und CD8-Zellen abfielen. In einer Arbeit von Drinovac ist direkt im Anschluss an eine hydrotherapeutische Anwendung, welche über einen Zeitraum von zwei Wochen durchgeführt worden ist, ein signifikanter Anstieg der CD3-markierten Lymphozyten nachzuweisen. Ähnliche Ergebnisse publizierten Kühn und Bühring (1995), die die Stärkung des Immunsystems durch eine sechswöchige hydrotherapeutische Anwendung bei Krebspatienten nachweisen wollten. In dieser nicht-kontrollierten Studie werden Anstiege der T-Lymphozyten, der NK-Zellen und der B-Lymphozyten nach komplexer hydrotherapeutischer Anwendung beschrieben, wobei allerdings die Ausgangswerte als auch die Messwerte nach der Reiztherapie im Normbereich lagen.

Da der Normbereich des Immunstatus in allen Fraktionen große physiologische Schwankungen zeigen kann und außerdem Einflüssen wie dem jahreszeitlichen Wechsel ausgesetzt ist, sollten die quantitativen Messwertanstiege, welche im zellulären Immunstatus innerhalb des Normbereichs erhoben worden sind, nur bedingt zu der Schlussfolgerung herangezogen werden, dass es sich hier um die Stärkung der zellulären Immunität handelt. Vielmehr muss diese Aussage unterstützt werden durch den Nachweis funktioneller

immunologischer Parameter, die eindeutig eine Aktivierung der Th1-vermittelten Immunantwort belegen.

In der vorliegenden Studie ist nach Abschluss der Anwendungsphase ein Abfall der T-Lymphozyten und der CD4-Zellen als auch ein Anstieg der B-Lymphozyten, der CD8-Zellen und der NK-Zellen in der Experimentalgruppe nachzuweisen. Diese Änderungen erreichen jedoch keine Signifikanz. Daher ergibt sich trotz der schon angesprochenen methodischen Mängel die mögliche Schlussfolgerung, dass das Wassertreten keinen Einfluss auf die Absolutzahlen der im Immunstatus bestimmten Zellen im Sinne einer strukturellen Anpassungsreaktion hat.

Im weiteren Verlauf der Studie kommt es zum MZP 3 zu gleichsinnigen Anstiegen in sämtlichen Lymphozytenpopulationen sowohl in Experimental- als auch in Kontrollgruppe. Daher sollte der Überlegung stattgegeben werden, ob die Tendenz zum Anstieg in allen Lymphozytenpopulationen saisonal bedingt ist: Während der MZP 1 im Februar angesiedelt war, wurde Blut von den Probanden der Pilotstudie zum MZP 3 im Mai abgenommen. In der Fraktion der aktivierten T-Zellen ergaben sich in der Experimentalgruppe nach Abschluss des Wassertretens keine Veränderungen. Drei Monate nach Abschluss des Wassertretens steigt die absolute Zellzahl der CD25-positiven T-Zellen jedoch signifikant an. Ähnliche Tendenzen zeigen sich ein Vierteljahr nach Beginn der Studie auch in der Kontrollgruppe, in der es zu Erhöhungen in den Fraktionen der CD3/CD25- und CD3/HLA-DR-Zellen kommt. Da diese Messwertanstiege in beiden Probandengruppen gleichsinnig verlaufen, muss hier abgewogen werden, ob dieser Anstieg auf eine saisonale Aktivierung des Immunsystems zurückzuführen ist, da Schwankungen im Immunsystem in Zusammenhang mit den Jahreszeiten bekannt sind (Maes et al. 1994).

Die in den schon erwähnten Arbeiten von Bieger et al. (1998), Gruber et al. (1996) und Drinovac ermittelten Anstiege der aktivierten Zellen des Immunstatus konnten in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. So konnten Gruber et al (1996) nach einmaligem Kaltreiz einen Anstieg des frühen Aktivierungsmarkers CD69 auf T-Lymphozyten nachweisen, wodurch Aussagen über Kurzzeiteffekte im Immunsystem nach hydrotherapeutischer Reiztherapie getroffen werden konnten. In der vorliegenden Studie interessierte jedoch die langfristige Wirkung der hydrotherapeutischen Anwendung auf das Immunsystem. Während sich Gruber et al. (1996) mit den kurzfristigen immunologischen Änderungen hervorgerufen durch einen einmaligen Kaltreiz beschäftigte, spielten in den Studien von Bieger et al. (1998) und Drinovac nicht-zufällige Schwankungen

immunologischer Parameter eine Rolle, welche durch die serielle Anwendung einer hydrotherapeutischen Reiztherapie induziert worden sind. Bieger (1998) entdeckte, dass CD69-positive CD4-Zellen zu Beginn der hydrotherapeutischen Anwendung signifikant anstiegen, sich im weiteren Verlauf allerdings dieser Anstieg nivellierte. Diese Zunahme CD69-positiven CD4-Zellen kann demnach als Immediatwirkung gewertet werden, die bei serieller Anwendung zugunsten einer Adaptation abnimmt (Walther 1996). Nach bereits zweiwöchiger Reiztherapie konnte ein signifikanter Anstieg des Anteils CD25-positiver CD4-Zellen von Bieger (1998) nachgewiesen werden. Drinovac wies einen tendenziellen Anstieg der CD25-positiven CD4-Zellen und HLA-DR-positiven CD4-Zellen nach, während der frühe Aktivitätsmarker CD69 einen vorübergehenden Abfall zeigt. Die Anstiege der CD25- und HLA-DR-positiven T-Zellen werden als Hinweis auf eine Typ1-Aktivierung gedeutet, da die Typ1-typischen Zytokine IL-2 und IFN- γ die Ausbildung dieser Zellen induzieren. So ist IFN- γ ein wichtiger Induktor für die Expression von HLA-DR auf CD4-Zellen, während CD25 nur exprimiert wird, wenn die Zelle in vorherigem Kontakt mit IL-2 stand und dadurch eine Aktivierung der Zellen erfolgte (Rieber 1995).

Die hier vorgestellten Ergebnisse werden, obwohl durchaus nur eingeschränkte Aussagen aufgrund kleiner Stichprobenumfänge möglich sind, dahingehend gewertet, dass eine thermische Reiztherapie die Zellzahlen im Immunstatus, welche sich im Normbereich ansiedeln, nicht verändert. Aufgrund von weiterführenden Untersuchungen (intrazelluläre Zytokinbestimmung) konnte allerdings gezeigt werden, dass das Aktivitätsniveau der T-Lymphozyten im Sinne einer funktionellen Adaptation, hervorgerufen durch eine hydrotherapeutische Reiztherapie, ansteigt.

4.4 Immunglobulinbestimmung

In die vorliegende Studie wurden aufgrund zahlreicher Literaturnachweise bezüglich Veränderungen der Immunglobulinspiegel im Serum bzw. im Speichel vor und nach thermischer Reiztherapie die Bestimmung von IgG, IgM, IgA und IgE aufgenommen (Diskussion der Ergebnisse der IgE-Bestimmung siehe Kap. 4.5). Des Weiteren ist ein Einfluss der aktivierten Th1- vermittelten Immunantwort auf eine verstärkte IgG2a-Produktion beschrieben worden, vermittelt durch IL-2, IFN- α und IFN- γ , während in der Th2-vermittelten Immunantwort durch spezifische Zytokine (IL-4, IL-6, IL-10) vermehrt IgG4 und IgE gebildet werden (Prabhu et al. 1997). Aufgrund dieses Wissens schloss die hier vorliegende Studie auch die IgG-Subklassenbestimmung ein. Die in der Literatur beschriebenen Veränderungen der Ig-Spiegel nach Reiztherapie beziehen sich oftmals auf

die Bestimmung des IgA im Speichel von Probanden, welche sich Saunaanwendungen unterzogen. Der IgA-Spiegel des Speichels wird von den Autoren als geeigneter Parameter immunologischer Vorgänge herangezogen, da das IgA z.B. eine Adhärenz von Erregern an der Schleimhaut des Nasen-Rachen-Raumes verhindert und so an der lokalen Abwehr maßgeblich beteiligt ist und das Material einfach gewonnen werden kann, was für Untersuchungen an Kindern besonders wichtig ist. Brenke (1992) eruiert so eine Erhöhung der IgA-Konzentration im Speichel unmittelbar nach Saunabesuch bei erwachsenen Personen. Widersprüchlich sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Conradi et al. (1992), die bei Kindern durchaus einen Anstieg des sekretorischen IgA im Speichel nach regelmäßigen Saunaanwendungen beobachteten, dieser Effekt sich allerdings erst nach sechsmonatiger regelmäßig durchgeführter Therapie einstellt und daher als langfristiger Effekt gewertet werden muss. In einer Arbeit von Materna und Brenke (1991), welche sich ebenfalls mit der abhärtenden Wirkung der Sauna beschäftigt, wird dagegen ein Anstieg des Speichel-IgA unmittelbar nach Saunaanwendung gefunden, während die beiden Autoren durch langfristigen Saunaeinfluss eine Verminderung der IgA-Sekretion im Speichel beschrieben. Weiterhin untersuchten Materna und Brenke (1991) auch die Gesamteiweiße im Blutserum, darunter auch einzelne Eiweißklassen wie z.B. das IgA im Serum. Diese Parameter zeigten jedoch nur minimale Verschiebungen und eignen sich laut der Autoren nicht, den Abhärtungszustand zu erfassen.

In der vorliegenden Arbeit wurde auf die Bestimmung des IgA-Gehalts im Speichel verzichtet, da es weniger um lokale Effekte, vermittelt durch die hydrotherapeutische Anwendung, ging, sondern ein systemischer Einfluss objektiviert werden sollte. Die Ergebnisse der Immunglobulinbestimmung befanden sich für Experimental- als auch Kontrollgruppe der Vorstudie zu allen MZP in den vom Labor angegebenen Normalbereichen. Die beobachteten signifikanten Veränderungen bezogen sich lediglich auf die IgG-Spiegel in der Experimentalgruppe, in der es zum MZP 2 im Vergleich zum MZP 1 zu einem nicht zufälligen Anstieg kommt und auf die IgG4- Spiegel in Experimental- und Kontrollgruppe. Ausgehend von den vor der Studie aufgestellten Hypothesen ist eine quantitative Veränderung der Ig-Spiegel nicht zu erwarten, da die Effekte des Wassertretens eine funktionelle Anpassung des Immunsystems bewirken, Anstiege der Immunglobuline (im Serum) wie auch der Absolutzahlen des zellulären Immunstatus jedoch als strukturelle Adaptation immunologischer Vorgänge gewertet werden müssen. Die Ergebnisse des Immunstatus und der intrazellulären Zytokinbestimmung bestätigen diese Hypothese. Da es aber in der Experimentalgruppe zum MZP 2 zu einem Anstieg des IgG und des IgG4

kommt, ist eine Umschaltung auf die Th2- vermittelte Immunabwehr im Anschluss an die hydrotherapeutische Anwendung nicht auszuschließen. Das bedeutet, betrachtet man diese Vorgänge im immunologischen System, dass die hydrotherapeutische Anwendung eine Aktivierung der Typ1-Reaktion bewirkt (vermittelt durch IL-2, IL-12 und IFN- γ). Daraufhin muss eine Gegenregulation erfolgen, welche durch Umschaltung auf die Typ2-Reaktion zustande kommt und so die proinflammatorischen Vorgänge beendet werden. Hierbei spielen die der Th2-Seite zugehörigen Zytokine IL-4, IL-6 und IL-10 eine große Rolle. Aufgrund dieser Tatsache (vgl. Rieber 1995) ist darauf hinzuweisen, dass die Th1-vermittelte Immunabwehr nicht losgelöst von der Th2-vermittelten Immunabwehr zu betrachten ist, sondern die Effektormechanismen der Typ1- bzw. Typ2-Immunreaktion rasch und gezielt miteinander interagieren und so alle Phasen der Typ1- und Typ2-Reaktion durchlaufen werden, bis es zum Abklingen der Immunantwort kommt. Kreuzfeldt und Müller (2001) sprechen in diesem Zusammenhang von einer Polarisierung der Immunantwort, da die für die Th1- bzw. Th2-Seite typischen Leit-Zytokine IFN- γ bzw. IL-4 die jeweiligen Funktionen der anderen Seite hemmen.

Ergebnisse, welche diese These stützen, könnten durch Messung eventueller Anstiege in der Zytokinproduktion von IL-4, IL-6 und IL-10 eruiert werden, da diese Zytokine die Antikörperproduktion von IgG4 induzieren. So haben Gruber et al. (1996) nach Anwendung eines einmaligen Kaltreizes eine signifikant erhöhte in-vitro-Produktion von IL-4 nach Stimulation ermittelt und sprechen daher von einer Modulation Th2-abhängiger humoraler Reaktionen. Des weiteren konnten Werner et al. (1998) zwei Wochen nach Abschluss einer serieller Anwendung einer hydrotherapeutischen Maßnahme im Blut der Teilnehmer einen signifikanten Anstieg des IL-6 im Serum nachweisen.

Weitere Studien, die neben der schon bekannten Aktivierung der Th1-vermittelten Immunabwehr auch eine eventuelle Aktivierung des Th2-Systems durch hydrotherapeutische Reiztherapie untersuchen, sind zu empfehlen, um so den Nachweis zu erbringen, dass die aktivierte Th1-vermittelte Immunantwort auf eine Gegenregulation durch die Th2-Seite angewiesen ist, um eine überschießende proinflammatorische Reaktion zu verhindern.

4.5 IgE-Bestimmung

Zu keinem Messzeitpunkt der Studie konnte eine signifikante Änderung der Serum-IgE-Spiegel in Experimental- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Durch die angewendete hydrotherapeutische Maßnahme kommt es zu einer Stärkung und Dominanz des Th1-Systems, was sich in signifikanten Anstiegen der IFN- γ - und IL-2-produzierenden T-Zellen bemerkbar macht. Als mögliche Arbeitshypothese hätte man nun, geht man von der polarisiert ablaufenden Immunantwort aus (vergleiche Kreuzfeldt und Müller 2001), erwarten können, dass der IgE-Serumspiegel als Parameter der Typ2-Reaktion sinkende Tendenz zeigt. Dies ist in der vorliegenden Studie nicht der Fall, was zum einen an der unzureichenden Empfindlichkeit des IgE-Nachweises liegt, wodurch minimale Schwankungen im Th2-System der Immunantwort nicht erfasst werden können. Um hier Veränderungen objektivierbar zu machen, ist es durchaus vorstellbar, die IL-4-Produktion von Vorläufer-CD4-Zellen zu bestimmen, da IL-4 die B-Zellaktivierung und IgE-Antikörperbildung (Ausdruck der Th2-determinierten Immunantwort) einleitet. Prabhu et al. (1997) konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass bei Nicht-Atopikern mit IgE-Spiegeln über 20 $\mu\text{g/ml}$ die Produktion von IL-4 nach Stimulation erhöht war, während von dieser Gruppe vermindert IL-2, IFN- γ und IL-10 produziert worden ist. Bieger et al. (1998) fanden in der oben schon erwähnten Studie heraus, dass es zu einem Abfall der in-vitro-Sekretionsrate von IL-4 (nach Stimulation mit Mitogen) in der die Wechselgüsse anwendenden Experimentalgruppe kommt. In Zusammenhang mit den Ergebnissen der Lymphozytentypisierung und Zytokinsekretion sprechen Bieger et al. (1998) von einer Ausprägung des γ -IFN(+)/IL-4(-)-Typs, welche dem funktionellen Th1-Helferzellsubtyp entspricht.

In der vorliegenden Studie hat sich die Messung von CD3-markierten Zellen, welche nach in-vitro-Stimulation in der Lage sind, IL-4 zu produzieren, in einem Versuchsansatz als unbefriedigend erwiesen, da die Anzahl der IL-4-produzierenden T-Lymphozyten gesunder Probanden so gering war, dass eine Messung am Durchflusszytometer keine verwendbaren Ergebnisse ergab, da der Anteil IL-4-positiver Zellen sich auf unter 0,5 % belief.

Eine weitere Möglichkeit des Nachweises der Th2-determinierten Immunantwort besteht in der Bestimmung von IgG4, dessen Produktion vor allem durch die von Th2-Zellen gebildeten Interleukine IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13 vermittelt wird, welche ebenfalls für die Bildung der IgE-Isotypen verantwortlich sind.

Die der Verlaufsstudie vorangehende Pilotstudie zeigte dahingehend Veränderungen, dass in der Experimentalgruppe nach Abschluss des Wassertretens ein signifikanter Anstieg der IgG4-Serumspiegel ermittelt wurde, was auf eine unmittelbare Aktivierung der Th2-determinierten Immunantwort nach hydrotherapeutischer Anwendung hinweist und damit der Überlegung stattgegeben werden sollte, ob eine immunologische Gegenregulation besteht, die eine überschießende, proinflammatorische Th1-Immunreaktion hemmt (siehe auch Kap. 4.4). Demnach wäre IgG4 zur Erfassung der Typ2-Seite der Immunreaktion möglicherweise ein geeigneterer Marker als IgE.

4.6 Intrazelluläre Zytokine

Ein Anstieg der T-Lymphozyten, welche potentiell (d.h. nach Stimulation) in der Lage sind, die Zytokine der Th1-Seite $\text{IFN-}\gamma$ und IL-2 zu produzieren, wurde im peripheren Blut der Probandinnen aus der Experimentalgruppe eindeutig nachgewiesen, wobei dieser Anstieg im zeitlichen Zusammenhang mit der hydrotherapeutischen Anwendung steht, welcher sich die Experimentalgruppe unterzog. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bieger et al. (1998), die im Verlauf einer vierwöchigen Hydrotherapie-Serie (Wechsel-Vollgüsse) eine kontinuierliche Zunahme der basalen und stimulierten Sekretionsrate sowohl von $\text{IFN-}\gamma$ als auch von IL-2 als auch den schon erwähnten Anstieg der aktivierten Zellen im Immunstatus beobachteten. Allerdings berücksichtigt diese Arbeit weder den klinischen Aspekt unter Anwendung der hydrotherapeutischen Maßnahme, noch ist eine Nachbeobachtungsphase, die einen eventuell längerfristigen Effekt der Güsse auf immunologische als auch klinische Parameter ermitteln könnte, angeschlossen. In einer Arbeit von Werner et al. (1998) werden nach einer 14-tägigen seriellen Anwendung des Wassertretens signifikant erhöhte IL-6-Spiegel im Blutserum gefunden, die als Ausdruck einer Akute-Phase-Reaktion (proinflammatorische Reaktion) im Sinne einer Anpassungsreaktion oder auch als Ausdruck einer Gegenreaktion mit Umschaltung auf die Th2-Seite der Immunreaktion (siehe Kapitel 4.4) gewertet werden können. Diese Ergebnisse gehen mit einer Abnahme der Infekthäufigkeit bei den Probanden der Experimentalgruppe einher. Lymphozyten Subpopulationen und die weiteren untersuchten Zytokinpiegel ($\text{IFN-}\gamma$, IL-4, IL-10, $\text{TNF-}\alpha$) zeigten keine signifikanten Änderungen. Gruber et al. (1996) konnten nach einem einmaligen Kaltreiz einen hohen Anstieg des $\text{IFN-}\gamma$ -Spiegels messen, der im Sinne einer funktionellen Dominanz der Zellen des Th1-Systems gewertet worden ist. Des weiteren kommt es nach Anwendung eines einmaligen Kaltreizes auch zu einer Modulation Th2-abhängiger humoraler Reaktionen, was sich einem Anstieg der IL-4-Spiegel äußert. Brenke (1992) berichtet, dass sich jahrelange, regelmäßig durchgeführte

Saunaanwendungen in einem signifikant erhöhten Interferontiter widerspiegeln, wodurch eine verminderte Infektanfälligkeit der Saunabesucher im Vergleich zu den Nicht-Saunabesuchern resultiert.

Die in der vorliegenden Studie gemessenen signifikanten Anstiege der IFN- γ - und IL-2-produzierenden T-Lymphozyten sprechen für eine erleichterte Aktivierbarkeit der zellvermittelten, proinflammatorischen Immunreaktion, die generell den ersten Schritt (first line defense) bei der Abwehr von dem Immunsystem bisher unbekanntem Krankheitserregern im Sinne einer Primärreaktion darstellt. Die Abhärtungswirkung des Wassertretens als hydrotherapeutischer Kaltreiz scheint also im Immunsystem zu einer Anpassungsreaktion mit erhöhter Reaktionsbereitschaft zu führen, die als Ausdruck einer funktionellen Adaptation gewertet wird (vergleiche Gutenbrunner, Hildebrandt 1998).

4.7 Hautstempeltest auf Recall-Antigene

Der Hautstempeltest, der aufgrund seiner Möglichkeit zur Bestimmung der zellvermittelten Immunität durch Messung der Hautreaktion vom verzögerten Typ (Typ 4) gegenüber 7 Antigenen angewendet worden ist, zeigte in Experimental- und Kontrollgruppe grenzwertige Ergebnisse, welche sich an der Untergrenze der von dem Hersteller angegebenen Normalwerten ansiedelten.

Diese Ergebnisse entsprechen nicht den Erwartungen, da man davon ausgehen kann, dass durch die hydrotherapeutische Anwendung eine spezifische Aktivierung der T-Lymphozyten erfolgt, welche sich in einer erhöhten Anzahl positiver Ergebnisse im Hautstempeltest zeigen könnte. Immunologisches Korrelat dieser Annahme beruht auf der Tatsache, dass es zu einer positiven Hautreaktion im Intrakutantest kommt, wenn ständig aktivierte T-Zellen im Blut des Probanden vorhanden sind. Zinckernagel (1998) schreibt, dass, wenn keine aktivierten T-Zellen vorhanden sind, die Reaktivierung in den lokalen Lymphknoten mehr Zeit in Anspruch nimmt; die geringe Menge des diagnostischen Peptides ist dann bereits verdaut und nicht mehr am Ort der Injektion vorhanden, so dass keine lokale Reaktion mehr entsteht. Dieser Fall tritt nach Zinckernagel (1998) bei Immunsuppression und Krankheiten wie Masern oder AIDS auf. Die Durchführung des Hautstempeltests in der vorliegenden Studie erfolgte aber mit gesunden Probanden, so dass bestimmte systemische Erkrankungen (grippale, fieberhafte Virusinfekte, Sepsis, Autoimmunerkrankungen) bzw. deren Behandlung mit Medikamenten (Corticosteroide, Immunsuppressiva) nicht zur Erklärung der niedrigen positiven Testergebnisse herangezogen werden können. Eine weitere Erklärung der niedrig

positiven Testergebnisse könnte darin zu sehen sein, dass die Probanden keine T-Zell-Immunität gegen die angewandten Antigene besitzen. Allerdings werden für den Hautstempeltest weit verbreitete mikrobielle Antigene eingesetzt, so dass man davon ausgehen kann, dass die Probanden der Studie über nachweisbare T-Zell-Immunität verfügen (Rieber 1995). Ring und Teichmann (1977) können nach komplexer hydrotherapeutischer Kurbehandlung ebenfalls keine veränderten Reaktionen vom verzögerten Typ nachweisen. Sie beschreiben lediglich eine Intensitätssteigerung der Hautreaktionen, welche allerdings den Reaktionen vom Typ 1 und 3 nach Gell und Coombs (Sofortreaktionen) zuzuordnen sind, die in unserer Studie und auch nach neuen immunologischen Erkenntnissen für die in dieser Studie erhobene Fragestellung nicht von Belang sind, da hier der Effekt nicht über die spezifische T-Zellaktivierung vor allem durch IFN- γ erreicht wird, sondern über Antikörperbildung und Komplementaktivierung zustande kommt. Stringer et al. (1998) nutzten in einer Studie, welche sich mit dem Benefit eines Fitnessstrainings bei HIV-positiv diagnostizierten Patienten beschäftigt, den Intrakutantest als auch die Zahl der CD4-Zellen, um eine Veränderung in der zellvermittelten Achse der Immunantwort durch moderates und forciertes Fitnessstraining beschreiben zu können. Die Intrakutantestung mit dem Antigen *Candida albicans* zeigte in der Gruppe, welche das moderate Training durchführte, signifikant erhöhte Werte, während die Zahl CD4-markierter T-Lymphozyten keine statistisch signifikante Änderung zeigte. Dennoch kann dieses Ergebnis als Verbesserung der zellvermittelten Abwehr gewertet werden, selbst wenn es zu keinem Anstieg der Absolutzahlen der CD4-Zellen kommt. Es könnte sich um einen funktionellen Anpassungsvorgang handeln, wodurch es, angeregt durch moderates Training als immunstimulierende Maßnahme, zu einem erhöhten Aktivitätsniveau der CD4-Zellen kommt, welche eine grundlegende Aufgabe in der gesamten Immunaktivierung haben. Eine strukturelle Anpassung, die sich in einer Erhöhung der CD4-Zellzahl äußern würde, ist nicht beobachtet worden und eignet sich daher nicht als Erklärung für die Ergebnisse der Intrakutantestung.

Die in dieser Studie vorliegenden Ergebnisse des Hautstempeltests bestätigen nicht die Arbeitshypothese, in der aufgrund von Literaturnachweisen (vergleiche Sommer 2000) davon ausgegangen wurde, dass es zu einem Anstieg des Multitest immignost-Scores nach Reiztherapie kommt. Ursachen dafür können darin zu finden sein, dass die Gruppengrößen in dieser Studie zu klein waren bzw. dass der Hautstempeltest zwar ein geeigneter Test für Patienten ist, allerdings in der Anwendung mit gesunden Probanden nicht über genügend Aussagekraft verfügt.

5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie hat sich zum Ziel gesetzt, die Wirkungen physikalischer Maßnahmen aus dem Repertoire der klassischen Naturheilverfahren auf immunologische Parameter zu untersuchen. Am Beispiel des Wassertretens nach Kneipp wurde in einer kontrollierten und randomisierten Studie geprüft, ob diese unspezifisch wirkende Reiztherapie einen spezifischen Einfluss auf Mechanismen der Immunregulation hat, der sich in einem klinischen Zusammenhang im Sinne einer abhärtenden Wirkung äußert. Der klinische Effekt, d.h. das Eintreten eines verbesserten Infektverhaltens nach durchgeführter Reiztherapie, wurde mit besonderer Aufmerksamkeit bedacht, aufgrund der Tatsache, dass ein verbessertes Infektverhalten im Sinne einer reduzierten Infektanzahl und Infektstärke auch ein Gewinn an Lebensqualität bedeutet.

Die Ergebnisse der Auswertung aller Beschwerdetagebücher zeigten, dass die Probanden, welche das Wassertreten durchführten, für einen Zeitraum von vier Wochen nach Abschluss der hydrotherapeutischen Anwendung an keinen Infekten der oberen Luftwege erkrankten und dass im weiteren Verlauf der Beobachtungsphase die Probanden der Experimentalgruppe zwar weiterhin an Luftwegsinfekten litten, diese jedoch in verminderter Stärke verliefen. Die parallel dazu eruierten Ergebnisse der intrazellulären Zytokinbestimmung lassen den Schluss zu, dass es aufgrund des Anstieges der Th1-Leitzytokine IFN- γ und IL-2 nach hydrotherapeutischer Anwendung zu einer erleichterten Aktivierbarkeit der zellvermittelten, proinflammatorischen Immunreaktion kommt. Damit wird ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der klinischen Abhärtungswirkung im Sinne einer verbesserten Abwehrleistung und messbaren immunologischen Veränderungen bei gesunden Probanden dargestellt.

Grundlegende Mechanismen dieser funktionellen Anpassungsreaktion immunologischer Reaktionen hinsichtlich des Begriffes der Abhärtung könnten in der Expression von Stress-Proteinen (sog. Heat-shock proteins) zu suchen sein. So stellten Schäfer et al. (1996) in diesem Zusammenhang die Hypothese auf, dass die physiotherapeutisch orientierten Anwendungen der Naturheilkunde eine Expression von Stress-Proteinen nach sich ziehen, was als funktionelle Antwort auf einen unspezifischen Reiz gewertet wird, wodurch es zu einer erhöhten Resistenz des Organismus kommt. Hamann et al. (2000) haben die zelluläre Hitzestress-Reaktion in Lymphozyten und Monozyten des peripheren Blutes nach einmaliger und konditionierter Saunaanwendung gemessen und dabei eine verstärkte Expression zellulärer Hitzestress-Proteine gefunden. Die Autoren sprechen aufgrund dieser Ergebnisse von Hinweisen, die auf eine Beeinflussung zellprotektiver Stoffwechselmechanismen durch

konditionierte Saunaanwendungen hindeuten. Darüber hinaus stellen Stress-Proteine starke Immunaktivatoren dar, woraus eine Stärkung der zellvermittelten Abwehr abgeleitet werden kann. Als Wirkmechanismus, der die verstärkte Expression von Hitzestress-Proteinen erklärt, ist die reaktive Hyperämie nach angewandten Kaltreizen zu nennen, wodurch es zu einer Erhöhung der Hauttemperatur kommt, die eine Induktion der Hitzestress-Proteine bedingt (Liu et al. 1994). Folglich lässt sich der durch die hydrotherapeutische Anwendung vermittelte Effekt der Abhärtung im Sinne einer funktionellen Adaptation nach regelmäßig angewandten Kaltreizen mit nachfolgender reaktiver Hyperämie erklären, wodurch das Immunsystem in eine erhöhte Reaktionsbereitschaft gesetzt wird. Nehlsen-Cannarella (1998) hat diesen Effekt in Probandengruppen untersucht, bei der eine Gruppe ein moderates Training und eine andere Gruppe ein schweres Training durchgeführt hat. Vergleiche zwischen einer Trainingstherapie und einer Hydrotherapie sind aufgrund der Tatsache möglich, da als wirksame Reize zur Verbesserung der Immunregulation Wärme, Kälte, ultraviolettes Licht und körperliches Training angesehen werden, die als Induktoren einer Stress-Protein-Produktion bekannt sind. Die Autorin stellte fest, dass in der Gruppe der moderat trainierenden Personen die Kompetenz des Immunsystems mit jeder Trainingseinheit gesteigert worden ist und so die Immunfunktion auf einem ständig hohen Niveau gehalten werden konnte. Nehlsen-Cannarella spricht von einem Booster-Effekt. In ähnlicher Weise kommt es bei der hydrotherapeutischen Reiztherapie mit jeder Anwendung des Wassertretens zu einem Booster-Effekt, der durch die Störung der Homöostase, welche durch die Reiztherapie vermittelt wird, hervorgerufen wird. Der Körper reagiert auf die Störung der Homöostase nicht nur mit einer Wiederherstellung, sondern mit einer Superkompensation, woraus ein Endergebnis resultiert, das ein neues Gleichgewicht auf einem höheren Niveau darstellt. Somit leitet sich aus der täglich angewandten Reiztherapie, die das Wassertreten nach Kneipp darstellt, eine verbesserte homöostatische Regulation der immunologischen Abläufe ab. Um langfristig eine optimale Adaptation zu erreichen, sollte die erneute Belastung in die Phase der Superkompensation fallen (Scheibe 1994).

Aufgrund dieser Regulationsmechanismen spielt die Häufigkeit der Reizapplikation in der Anwendung der hydrotherapeutischen Maßnahmen eine zentrale Rolle: Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen ein Ansteigen von Infektanzahl und Infektstärke bei den Probanden der Experimentalgruppe ca. sechs Monate nach Abschluss der hydrotherapeutischen Anwendung. Als indirekte Qualitätskontrolle fungiert nun die Experimentalgruppe, die sich in ihrem Infektverhalten der Kontrollgruppe angleicht, was im Zusammenhang mit dem Ausbleiben des hydrotherapeutischen Reizes dahingehend gewertet wird, dass die Modulation des Immunsystems im Sinne einer verbesserten und effektiveren Immunantwort

und der damit verbundene klinische Effekt repetitive Reizsequenzen benötigt, um bestehen zu bleiben.

In diesem Sinne ist regelmäßiges Wassertreten als Beitrag zur Prävention von Erkältungskrankheiten zu empfehlen. Allerdings ist darauf zu achten, sollte diese Reiztherapie aus dem Repertoire der Naturheilkunde angewendet werden, dass die Anwendung dosiert erfolgt, damit das kalte Wasser seine protektive Wirkung entfalten kann. Kneipp warnt „vor jedem zu starken und vor jedem zu häufigen Anwenden des Wassers! Der sonstige Nutzen des Heilelementes kehrt sich in Schaden, das hoffende Vertrauen des Patienten in Furcht und Entsetzen.“ Damit gilt das von Kneipp verfolgte Konzept: Kleine Reize vermitteln eine große Wirkung, während starke Reize eine hemmende oder lähmende Wirkung haben.

6 Literaturverzeichnis

Angermayer, M.C., Kilian, R., Matschinger, H.: WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF. Handbuch für die deutschsprachige Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität. Hogrefe-Verlag, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 2000

Bieger, W.P., Penz, M., Gruber, R.: Immunologie der Abhärtungsreaktion nach Hydrotherapie. Z. Phys. Rehab. Kur. Med. 8 (1998), S. 37 - 45

Brenke, R.: Neuere Immunologische Befunde zur Erklärung der abhärtenden Wirkung der Sauna. Intern. Sauna-Arch. 9 (1992), S. 129 - 135

Brenke, R.: Abhärtung durch Hydrotherapie? Z. Allg. Med. 73 (1997), S. 969 - 974

Brenke, R., Siems, W., Maaß, R.: Abhärtung durch Kaltreize unterschiedlicher Intensität: Wirkungen auf den Purin- und Radikalmetabolismus. Themenheft: „Physikalische Medizin“, WMW (1994), Heft 3, S. 66 - 68

Bühning, M.: Naturheilkunde: Grundlagen, Anwendungen, Ziele. C. H. Beck, München, 1997, S. 61

Conradi, E., Brenke, R., Philipp, S.: Häufigkeit akuter respiratorischer Erkrankungen und sekretorisches Immunglobulin A im Speichel unter dem Einfluss regelmäßigen Saunabadens von Kindern. Z. Phys. Rehab. Kur. Med. 2 (1992), S. 19 - 21

Drinovac, V.: Immunologische Wirkungen der Kneippschen Hydrotherapie. Dissertation in der Abteilung für physikalische Medizin und medizinische Rehabilitation des Städtischen Krankenhauses München Bogenhausen

Einenkel, D.: Verbesserung des Gesundheitszustandes von Kindergartenkindern im Kreis Annaberg durch den regelmäßigen Besuch einer Betriebssauna. Z. ärztl. Fortbild. 71 (1977), S. 1069 – 1071

Ernst, E.: „Abhärtung gegen Erkältung“- ist das möglich? Fortschr. Med. 108 (1990), S. 52 - 56

Ernst, E., Pecho, E., Wirz, P., Saradeth, T.: Regular Sauna Bathing and the Incidence of Common Colds. *Annals of Medicine* 22 (1990), S. 25 – 227

Ferry, B., Antrobus, P., Huzicka, I., Farrell, A., Lane, A., Chapel, H.: Intracellular cytokine expression in whole blood preparations from normal and patients with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 110 (1997), S. 410 - 417

Gabriel, H., Kindermann, W.: Immunsystem und körperliche Belastung: Was ist gesichert? *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 49 (1998), S. 93 - 99

Gilsdorf, K., Gutenbrunner, Chr., Schultheiss, H.M.: Kurlängsschnittuntersuchungen humoraler und zellulärer Immunparameter. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 19 (1990), S. 306 - 313

Gruber, R., Penz, M., Bieger, P.: Immunologie der Abhärtungsreaktion nach Hydrotherapie - Sofortreaktion nach einmaligem Kaltreiz. *Z. Phys. Rehab. Kur. Med.* 6 (1996), S. 72 - 79

Gutenbrunner, C., Hildebrandt, G.: *Handbuch der Balneologie und medizinische Klimatologie.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1998, S. 46 - 70

Hamann, A., Grune, T., Conradi, E.: Der Einfluss der Saunaanwendung auf die Expression von Hitzestress- Protein hsp 70 in menschlichen Lymphozyten und Monozyten. *Z. Phys Med Rehab Kuror* 10 (2000), S. 14

Klaus, J. Blitzguss und Heublume: Vor 100 Jahren starb Sebastian Kneipp. *Pflegezeitschrift* 6 (1997), S. 312 - 313

Kneipp, S.: So sollt ihr leben. In: Fey, C. (Hrsg.): *Meine Wasserkur. So sollt ihr leben. Die weltberühmten Ratgeber in einem Band.* 5. Aufl. Ehrenwirth, München, 1998, S. 11

Kneipp, S.: So sollt ihr leben. In: Fey, C. (Hrsg.): *Meine Wasserkur. So sollt ihr leben. Die weltberühmten Ratgeber in einem Band.* 5. Aufl. Ehrenwirth, München, 1998, S. 18

Kneipp, S.: So sollt ihr leben. In: Fey, C. (Hrsg.): *Meine Wasserkur. So sollt ihr leben. Die weltberühmten Ratgeber in einem Band.* 5. Aufl. Ehrenwirth, München, 1998, S. 348 - 349

Kreutzfeldt A., Müller K.: Verbesserung der Immunregulation durch Methoden der Physikalischen Therapie. *Z. Phys Med Rehab Kuror* 11 (2001), S. 188 - 195

Krouwels, F.H., Nocker, R.E.T., Snoek, M., Lutter, R., van der Zee, J.S., Weller, F.R., Jansen, H.M., Out, T.A.: Immunocytochemical and flow cytofluorimetric detection of intracellular IL-4, IL-5 and IFN- γ : applications using blood- and airway-derived cells. *Journal of Immunological Methods* 203 (1997); S. 89 - 101

Kühn, G., Bühring, M.: Studie über die Wirkung von Kneipp-Anwendungen auf das Abwehrsystem bei Krebspatienten. Berliner Gesundheitsakademie für natürliche Lebens- und Heilweise, Kneipp-Verein Berlin e.V., 1995

Kühn, G.: Skizze eines Zwischenberichtes zum Forschungsprojekt Hydrotherapie nach Kneipp mit Krebspatienten zur Sekundärprävention. Berliner Gesundheitsakademie für natürliche Lebens- und Heilweise, Kneipp-Verein Berlin e.V., 1995

Lindner, J., Schnizer, W.: Auswirkungen regelmäßiger Saunabäder auf Kreislauf, Hauttemperatur und Mikrozirkulation in Zusammenhang mit dem Begriff der Abhärtung. *Intern. Sauna-Archiv*. 8 (1991), S. 3 - 9

Liu, A.Y.-C., Bian, H., Huang, L.E., Lee, Y.K.: Transient cold shock induces the heat shock response upon recovery at 37°C in human cells. *J. Biol. Chem.* 269 (1994), S. 14768 - 14775

Maes, M., Srevens, W., Scharpe, S., Bosmans, E., De Meyer, F., D`Hondt, P., Peeters, D., Thompson, P., Cosyns, P., De Clerck, L., Bridts, C., Neels, H., Wauters, A., Cooreman, W.: Seasonal variation in peripheral blood leukocyte subsets and in serum interleukin-6, and soluble interleukin-2 and -6 receptor concentrations in normal volunteers. *Experientia* 50 (1994), S. 821 - 829

Materna, A., Brenke, R.: Abhärtung durch Saunabaden. Aspekte der unspezifischen Resistenz. *Therapeutikon* 5 (1991), S. 433 - 437

Muraille, E., Leo, O.: Revisiting the Th 1/Th 2 Paradigm. *Scand. J. Immunol.* 47 (1998), S. 1 - 9

Nehlsen-Cannarella, S.L.: Cellular responses to moderate and heavy exercise. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 76 (1998), S. 485 - 489

Petrovsky, N., Harrison, L.C.: The Chronobiology of Human Cytokine Production. Intern. Rev. Immunol. 16 (1998), S. 635 - 649

Petrovsky, N., Harrison, L.C.: Th 1 and Th 2: swinging to a hormonal rhythm. Immunology Today 16 (1995), S. 605

Prabhu, A., Ruzek, M.C., Kamat, D.M., Mathur, A.: Plasma IgE levels, activation marker expression, and cytokine production in non-atopic individuals. Ann. Allergy Asthma Immunol 78 (1997), S. 45 - 53

Prussin, C.: Cytokine Flow Cytometry: Understanding Cytokine Biology at the Single-Cell Level. Journal of Clinical Immunology 17 (1997), 195 – 204

Rieber, E.P.: Grundlagen der Immunologie. In: Baenkler, H.-W. (Hrsg.): Medizinische Immunologie. Ecomed, Landsberg/Lech; 1995, S. 105 - 108

Rieber, E.P.: Grundlagen der Immunologie. In: Baenkler, H.-W. (Hrsg.): Medizinische Immunologie. Ecomed, Landsberg/Lech; 1995, S. 156 - 158

Rieber, E.P. Grundlagen der Immunologie. In: Baenkler, H.-W. (Hrsg.): Medizinische Immunologie. Ecomed, Landsberg/Lech, 1995, S. 159 - 160

Ring, J., Teichmann, W.: Immunologische Veränderungen unter hydrotherapeutischer Kurbehandlung. Deutsche Medizinische Wochenschrift 102 (1977), S. 1625 - 1630

Rook, G.A.W., Hernandez-Pando, R., Lightman, S.L.: Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balances. Immunology Today 15 (1994), S. 301 - 303

Savino, W., Dardenne, M.: Immune-neuroendocrine interactions. Immunol. Today 16 (1995), S. 318 - 322

Schaefer, J., Nierhaus, K.H., Lohff, B., Peters, T., Schaefer, T., Vos, R.: Mechanism of autoprotection and the role of stress-proteins in natural defenses, autoprotection and salutogenesis. Medical Hypotheses 51 (1998), S. 153 - 163

Scheibe, J.: Sport als Therapie. Konzepte für die stationäre und ambulante Heilbehandlung. Ullstein Mosby, Berlin, 1994, S. 39 - 40

Sommer, P.: Einfluss einer stationären Kurmaßnahme auf den Status der zellulären Immunität: Ein Aspekt der komplementären Medizin. Biosynthesen 3 (2000), S. 7 - 10

Stick, C., Rischewski, C., Eggert, P., Scheewe, S.: Änderungen der Nasenschleimhautdurchblutung bei infektanfälligen Kindern nach einer Klimakur an der See. Z. Phys. Rehab. Kur. Med 10 (2000), S. 6 - 10

Stringer, W.W., Berezovskaya, M., O'Brien, W.O., Beck, C.K., Casaburi, R.: The effect of exercise training on aerobic fitness, immune indices, and quality of life in HIV+ patients. Medicine & Science in Sports & Exercise 30 (1998), S. 11 - 16

Walther, J.: Die Kneippsche Hydrotherapie. In: Henschel, H.D. (Hrsg.): Naturheilverfahren in der ärztlichen Praxis. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 1996, S. 43 - 69

Werner, G.T., Drinovac, V., Penz, M.-G., Volger, E.: Wirkungen einer seriellen Anwendung der Kneippschen Hydrotherapie auf die Interleukinspiegel im Serum. Immun. Infekt 2 (1998), S. 131 - 136

Wilder, R.L.: Hormones, Pregnancy and Autoimmune Diseases. Ann. N.Y. Acad. Sci. 840 (1998), S. 45 - 50

Zinckernagel, R. M.: Grundlagen der Immunologie. In: Kayser, F.H., Bienz, K.A., Eckert, J. (Hrsg.): Medizinische Mikrobiologie. 9. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1998, S. 82

7 Anhang

Anamnesebogen

Familienanamnese

An welchen Krankheiten litten/leiden Ihre Großeltern/Eltern/Geschwister?

Woran sind Ihre Großeltern/Eltern verstorben?

Sozialanamnese

Welchen Beruf haben Sie?

Wie lange haben Sie diesen ausgeübt?

Wohnen Sie allein oder in einer größeren Gemeinschaft?
(Familie, Wohngemeinschaft, Heim)

Wie ist Ihr Familienstand?

Existieren momentan familiäre Konflikte?

Eigenanamnese

Welche Kinderkrankheiten hatten Sie?
(Scharlach, Mumps, Röteln, Keuchhusten, Masern, Windpocken)

Hatten Sie in Ihrer Kindheit oft Infekte?
Wenn ja, welche und wie oft traten diese auf?

Gegen welche Krankheiten sind Sie in den letzten 5 – 10 Jahren geimpft worden?
(Tetanus, Kinderlähmung, Tuberkulose, Hepatitis, Diphtherie)

Wurden Sie bereits operiert?
Wenn ja, welche OPs waren das? (Mandeln, Blinddarm u. a.)

Welche Krankheiten haben/hatten Sie?

- angeborene Krankheiten:

- Diabetes mellitus:
- Allergien (welche/seit wann/Häufigkeit/Symptome):
- Autoimmunerkrankungen:
- Atemwegserkrankungen(Asthma bronchiale, chronische Bronchitis):
- Krebserkrankungen:
- Herz-Kreislaufkrankheiten (Hypertonus, KHK, Herzinsuffizienz):
- Infekte (welche/Häufigkeit/Symptome/mit/ohne Fieberverlauf/Dauer):
- TBC/Hepatitis:
- weitere, hier nicht aufgeführte Krankheiten:

bei Frauen:

- Candida-Infektion, Harnwegsinfektion, Adnexitis:
- Geburten (wie viele, wann?):
- Abortio/Aborte (wie viele, wann?):
- Menstruation (seit wann, wie stark, regelmäßig)

Jetzige Anamnese

Haben Sie momentan Beschwerden?

Wenn ja, welche?

Allgemeine Anamnese

Welche Medikamente nehmen Sie?

Herzmedikamente: Digitalis, β -Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika

Insulin, Sulfonylharnstoffe, Biguanide, Glukosidasehemmer

Immunsuppressiva: Prednisolon, Cortison

Antibiotika

Schmerzmittel/Schlafmittel/ Hausmittel/freiverkäufliche Medikamente:

Gripeschutzimpfung
(Wenn ja, wann war die letzte?):

Kontrazeptiva

Rauchen Sie?
Wenn ja, wie viele Zigaretten rauchen Sie täglich?

Wie viel Alkohol trinken Sie wöchentlich?

Wie viel Kaffee/Tee trinken Sie täglich?

Nehmen Sie andere, hier nicht aufgeführte Drogen?

Zeigen Sie Nahrungsmittelunverträglichkeiten?
Wenn ja, gegen welche Nahrungsmittel?

Wie ernähren Sie sich?
(eher gesund und abwechslungsreich oder von Fertiggerichten)

Treiben Sie regelmäßig Sport?
(welchen Sport, Häufigkeit)

Welche Abhärtungsmaßnahmen nutzen Sie?

Vegetative Anamnese

Schlafrhythmus:

Essverhalten/Appetit:

Stuhlgang (regelmäßig/unregelmäßig/Durchfälle):

Miktion:

Transpiration:

Kopfschmerzen (Häufigkeit/Intensität):

Erstuntersuchung

Puls:

Blutdruck:

Größe:

Gewicht:

Lebensqualität

Mit diesen Fragen werden Sie danach gefragt, wie Sie Ihre Lebensqualität, Ihre Gesundheit und andere Bereiche Ihres Lebens beurteilen. Bitte beantworten Sie alle Fragen. Wenn Sie sich bei der Beantwortung einer Frage nicht sicher sind, wählen Sie bitte die Antwortkategorie, die Ihrer Meinung nach am ehesten zutrifft. Oft ist dies die Kategorie, die Ihnen als erstes in den Sinn kommt.

Bitte beantworten Sie alle Fragen auf der Grundlage Ihrer eigenen Beurteilungskriterien, Hoffnungen, Vorlieben und Interessen. Bitte denken Sie bei der Beantwortung der Fragen an Ihr Leben während der vergangenen zwei Wochen. So könnte eine Frage zum Beispiel lauten:

	Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
Bekommen Sie von anderen Menschen die Unterstützung, die Sie brauchen?	1	2	3	4	5

Bei dieser Frage sollen Sie das Feld ankreuzen, das am ehesten ausdrückt, in welchem Umfang Sie während der vergangenen zwei Wochen von anderen Menschen die Unterstützung erhalten haben, die Sie brauchen. Wenn Sie während der vergangenen zwei Wochen von anderen Menschen überwiegend die Unterstützung erhalten haben, die Sie brauchen, kreuzen sie das Feld mit der Zahl 4 an.

Wenn Sie während der letzten zwei Wochen von anderen Menschen die Unterstützung, die Sie brauchen überhaupt nicht erhalten haben, kreuzen Sie das Feld mit der Zahl 1 an.

1. Sind Sie gegenwärtig krank?

Ja

Nein

2. Wenn etwas mit Ihrer Gesundheit nicht in Ordnung ist, was glauben Sie, was es ist?

Krankheit / Gesundheitsproblem:

Bitte lesen Sie jede Frage. Überlegen Sie, wie Sie sich in den vergangenen zwei Wochen gefühlt haben, und kreuzen Sie die Zahl auf der Skala an, die für sie am ehesten zutrifft.

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
Frage 3.	Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
Frage 4.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, wie stark Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben.

		Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Ziemlich	Äußerst
Frage 5.	Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?	1	2	3	4	5
Frage 6.	Wie sehr sind Sie auf medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern?	1	2	3	4	5
Frage 7.	Wie gut können Sie Ihr Leben genießen?	1	2	3	4	5
Frage 8.	Betrachten Sie Ihr Leben als sinnvoll?	1	2	3	4	5
Frage 9.	Wie gut können Sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
Frage 10.	Wie sicher fühlen Sie sich in Ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
Frage 11.	Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, im welchen Umfang Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben oder in der Lage waren, bestimmte Dinge zu tun.

		Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
Frage 12.	Haben sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
Frage 13.	Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
Frage 14.	Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
Frage 15.	Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?	1	2	3	4	5
Frage 16.	Haben Sie ausreichend Möglichkeiten zu Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5

		Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
Frage 17.	Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, wie zufrieden, glücklich oder gut Sie sich während der vergangenen zwei Wochen hinsichtlich verschiedener Aspekte Ihres Lebens gefühlt haben.

		Sehr unzufrie- den	Unzu- frieden	Weder zufrieden noch unzufrie- den	Zufrieden	Sehr zufrieden
Frage 18.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
Frage 19.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
Frage 20.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Arbeitsfähigkeit?	1	2	3	4	5
Frage 21.	Wie zufrieden sind Sie mit sich selbst?	1	2	3	4	5
Frage 22.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
Frage 23.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5

		Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
Frage 24.	Wie zufrieden sind Sie mit der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5
Frage 25.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5
Frage 26.	Wie zufrieden sind Sie mit Ihren Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch nehmen zu können?	1	2	3	4	5
Frage 27.	Wie zufrieden sind Sie mit den Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, wie oft sich während der vergangenen zwei Wochen bei Ihnen negative Gefühle eingestellt haben, wie zum Beispiel Angst oder Traurigkeit.

		Niemals	Nicht oft	Zeitweilig	Oftmals	Immer
Frage 28.	Wie häufig haben Sie negative Gefühle wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression ?	1	2	3	4	5

29. Hat Ihnen jemand beim Ausfüllen des Fragebogens geholfen?

Ja

Nein

30. Wie lange hat es gedauert, den Fragebogen auszufüllen? _____ Minuten

31. Haben Sie irgendwelche Anmerkungen zu diesem Fragebogen ?

8 Thesen

1. Es wurde der Einfluss einer vierwöchigen Serie täglichen Wassertretens auf die Immunregulation gesunder Probanden untersucht. Als objektive Parameter wurden der klinische Abhärtungseffekt im Sinne einer Reduktion von Infekten der oberen Luftwege, die Lebensqualität, die absoluten Zellzahlen des zellulären Immunstatus, die Immunglobuline (einschließlich der IgG-Subklassen), der Hautstempeltest auf Recall-Antigene und die intrazelluläre Produktion der Zytokine IFN- γ und IL-2 in T-Zellen erfasst.
2. Durch die Anwendung der hydrotherapeutischen Reiztherapie kommt es bei den Probanden der Experimentalgruppe zu einer Abhärtungswirkung, die sich vor allem als langfristiger Effekt über sechs Monate in einem tendenziell milderem und verkürzten Verlauf von weiterhin auftretenden Infekten der oberen Luftwege äußert.
3. Ein positiver Effekt des Wassertretens auf die Lebensqualität war erkennbar, erreichte mit dem gewählten Schema jedoch keine Signifikanz.
4. Die Ergebnisse des zellulären Immunstatus lassen den Schluss zu, dass nach hydrotherapeutischer Reiztherapie keine strukturellen Veränderungen im Immunsystem beobachtet werden können. Aufgrund des saisonalen Einflusses auf den zellulären Immunstatus als auch der beträchtlichen Schwankungsbreite der absoluten Zellzahlen im zellulären Immunstatus ist dies keine geeignete Nachweismethode, um den Funktionszustand des Immunsystems zu erfassen.
5. Der Einfluss des Wassertretens auf die Immunglobulinspiegel und auf die IgG-Subklassen weist auf eine Aktivierung der Typ2-Reaktion hin, die als regulative Antwort die durch das Wassertreten angestoßene proinflammatorische Typ1-Reaktion wieder zum Abklingen bringt. Hierbei zeigt sich der dynamische Ablauf einer Immunreaktion, bei der immer das ganze System und nicht nur ein separater Teil betroffen ist.
6. Die IgE-Bestimmung eignet sich nicht, um Veränderungen in der Th2-vermittelten Immunantwort, die durch eine hydrotherapeutische Anwendung induziert worden sind, zu erfassen.

7. Der Anstieg der Produktion intrazellulär gebildeter Zytokine IFN- γ und IL-2 als Leit-Zytokine der Typ1-Reaktion nach Abschluss der Anwendungsphase durch die Experimentalgruppe spricht für eine erleichterte Aktivierbarkeit der zellvermittelten, proinflammatorischen Immunreaktion, die sich als eine Anpassungsreaktion mit einer erhöhten Reaktionsbereitschaft des Immunsystems im Sinne einer funktionellen Adaptation darstellt.
8. Die intrazelluläre Zytokinbestimmung mittels Durchflusszytometrie ist eine geeignete Nachweismethode, um den Funktionszustand des Immunsystems gesunder Probanden und dessen Modulation durch eine hydrotherapeutische Reiztherapie zu erfassen.
9. Der Hautstempeltest, durchgeführt zur Bestimmung der zellvermittelten Immunreaktion durch Messung der Hautreaktion vom verzögerten Typ, ist kein geeignetes Mittel, um bei gesunden Probanden die Aktivierung der zellvermittelten Immunreaktion durch Antigene nachzuweisen.
10. Anhand der vorgestellten Ergebnisse wird ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der klinischen Abhärtungswirkung im Sinne eines verbesserten Infektverhaltens und messbaren immunologischen Veränderungen, die den Funktionszustand des Immunsystems gesunder Probanden beschreiben, nachgewiesen.

Lebenslauf

24.04.1977	geboren in Halle/Saale,
1983 - 1985	Grundschule Schwemsal,
1985 - 1987	Grundschule Tornau,
1987 - 1991	Polytechnische Oberschule Söllichau,
1991 - 1995	Gymnasium der Landesschule Pforta, Schulpforte, Abschluss mit allgemeiner Hochschulreife,
1995 - 1996	Freiwilliges Soziales Jahr im „Haus Sonne“, Bad Münstereifel, im Bereich der Pflege und Betreuung psychisch und physisch behinderter Menschen,
1996 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle/Saale,
09/1998	Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung,
10/1998 - 02/1999	Wissenschaftliche Assistentin im Anatomischen Institut der Martin-Luther-Universität Halle/Saale
03/1999 - 04/1999	Famulatur im Bereich der allgemeinen Inneren Medizin im St. Elisabeth-Krankenhaus Halle/Saale,
09/1999	Ablegen des Ersten Staatsexamens,
03/2000 - 04/2000	Famulatur im Bereich der Rheumatologie und allgemeinen Inneren Medizin im Städtischen Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau,
08/2000 - 09/2000	Famulatur im Bereich der Versorgung Rückenmarksverletzter in der Berufsgenossenschaftlichen Klinik Bergmannstrost Halle/Saale,

- 03/2001 - 04/2001 Famulatur im Bereich der Physikalischen und Rehabilitativen Medizin im Universitätsklinikum Kröllwitz der Martin-Luther-Universität Halle/Saale,
- 09/2001 - 10/2001 Famulatur im Bereich der Allgemeinärztlichen Tätigkeit in der Hausarztpraxis Dr. Reinhard Albrecht, Gräfenhainichen,
- 03/2002 Ablegen des Zweiten Staatsexamens,
- 04/2002 - 03/2003 Praktisches Jahr in der Berufsgenossenschaftlichen Klinik Bergmannstrost Halle/Saale (Fach: Allgemein Chirurgie und Innere Medizin) und an der Martin-Luther-Universität Halle/Saale (Fach: Psychatrie),
- 05/2003 Ablegen des Dritten Staatsexamens,
- 07/2003 Öffentliche Verteidigung der Promotionsarbeit,

Bettina Albrecht

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit „Verbesserung der Immunregulation durch Anwendung einer vierwöchigen Serie täglichen Wassertretens nach Kneipp“ selbständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, sowie Zitate kenntlich gemacht habe. Weder diese noch eine andere Arbeit ist von mir zur Erlangung der Dissertation einer anderen Fakultät oder Universität vorgelegt worden.

Bettina Albrecht

Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit

Kreutzfeldt, A., Albrecht, B., Müller, K.: Einfluss der Hydrotherapie auf die Immunregulation am Beispiel des Wassertretens. In: Müller, K., Becker, S., Röhl, K., Seidel, J.E.: Ausgewählte Aspekte der Physikalischen und Rehabilitativen Medizin. GFBB-Verlag, Bad Kösen, 2001

Kreutzfeldt, A., Albrecht, B., Müller, K.: Durchflusszytometrische Messung intrazellulärer Zytokine als geeignete Nachweismethode immunologischer Veränderungen durch physikalische Therapiemethoden. Z. Phys. Rehab. Kur. Med. 11 (2001), S. 144 - 145

Danksagung

In erster Linie möchte ich den Probanden und Probandinnen, die an dieser Studie teilgenommen haben, danken. Ohne ihre Einsatzbereitschaft wäre diese Promotion nicht zustande gekommen.

Herrn Prof. Dr. med. D. Riede und Herrn Dr. med. K. Müller möchte ich für die Bereitstellung des Themas danken.

Mein besonderer Dank für die hilfreiche und motivierende Betreuung und die zahlreichen Anregungen während der Arbeit an dieser Promotion gilt Frau Dr. med. A. Kreuzfeldt.

Des weiteren möchte ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Immunologischen Labors der Martin-Luther-Universität Halle/Saale unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. J. Langner für die Unterstützung bei der Durchführung der immunologischen Untersuchungen danken.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Labors der Hautklinik als auch des Zentrallabors der Martin-Luther-Universität Halle/Saale möchte ich für die Immunglobulinbestimmungen der Blutproben danken.

Frau Haufe, die mir viele wertvolle statistische Ratschläge gab, als auch Frau Walcker, die die vorliegende Arbeit auf große und kleine formale Schnitzer Korrektur las, haben Anteil am Zustandekommen dieser Promotion, wofür ich ihnen meinen Dank aussprechen möchte.

Ganz besonders möchte ich Falk danken. Er hat mir mit seinem Computer-Wissen und seiner Gelassenheit vor allem in der Phase der Fertigstellung dieser Arbeit sehr geholfen.

Natürlich gilt meiner Familie und allen Freunden, die mich inspiriert und unterstützt haben und damit am Entstehen dieser Arbeit beteiligt sind, mein Dank.