

Studie zur Effektivität der Radon Behandlung im Heilstollen Gastein bei Atopischer Dermatitis

Kurztitel: Effektivität von Radon Behandlung bei Atopischer
Dermatitis

Studienleiter/Auftraggeber:

Prim. Univ.Doz. Dr. Bertram Hölzl
Abteilung für Innere Medizin
Landeslinik St. Veit
St. Veiter Straße 46
A-5621 St. Veit im Pongau

Salzburg, 2017

Inhaltsverzeichnis

Studie zur Effektivität der Radon Behandlung im Heilstollen Gastein bei Atopischer Dermatitis...	1
Kurztitel: Effektivität von Radon Behandlung bei Atopischer Dermatitis.....	1
Einleitung	3
Therapie und Rehabilitationsformen im Gasteiner Heilstollen	6
Zweck der klinischen Studie	7
Geplante Behandlungen:	7
Proben und Datenanalyse	7
Statistische Planung und Auswertung.....	8
Erstrebenswerte Fallzahl	8
Beschreibung der Studie	9
Studien Design.....	9
Studienverlauf.....	9
Zielkriterien	9
Alter der ProbandInnen und Gruppengröße.....	10
Rekrutierung	10
Einschlusskriterien.....	10
Ausschlusskriterien.....	10
Sammlung unerwünschter Ereignisse.....	12
Einverständniserklärung.....	12
Studienabbruch.....	12
Risiken und Versicherung.....	12
Notfalls Management	12
Rechte bezüglich der Publikation	12
Studienteam und -zentrum.....	13
Finanzierung.....	13
Literaturverzeichnis	14

Einleitung

Atopische Dermatitis (auch atopisches Ekzem oder Neurodermitis genannt, AD) ist eine dermatologische entzündliche Erkrankung die gekennzeichnet ist durch Pruritus (Juckreiz) und Ekzembildung [1, 2]. Der Juckreiz führt zu kratzen, was wiederum die Irritation der Haut verstärkt und so oft zu einer Verschlechterung der Symptome führt. Die Ekzeme bestehen im akuten Zustand meist aus Erythemen (Hautrötung) und Papeln (erhabene Hautverdickung) mit Exkorationen (Verletzungen der Haut, meist durch Kratzen) sowie Bläschen und Exsudat-Absonderung. Langfristig kann es zu einer Lichenifikation der betroffenen Hautstellen kommen. Hierbei verdickt sich die betroffene Hautstelle und die Hautstruktur wird gröber. Es kann dadurch auch zu Schuppenbildung im betroffenen Bereich kommen. Die Krankheit kann in Folge des starken Juckreizes auch zu Schlafmangel führen. Atopische Dermatitis tritt häufig an exponierten Stellen wie Gesicht, Hals, Händen und Armen auf. Zusätzlich zu den physischen Faktoren, wie Juckreiz und Schlafmangel, kann dadurch auch ein starker psychischer Druck auf den Patienten lasten, die sich durch die Krankheit in ihrer sozialen Interaktion beeinträchtigt fühlen. Aufgrund der geschwächten Haut-Barriere sind AD Patienten anfälliger für bestimmte Infektionen der Haut, darunter Staphylokokken, Herpes virus (Eczema herpeticatum) oder auch Dellwarzen (Mollusca contagiosa).

Die Diagnose von AD ist multifaktoriell und basiert auf einem Hauptkriterium (juckende Hautreaktion) und mehreren Nebenkriterien (siehe Tabelle 1) [3]. Die Prävalenz von AD ist besonders im Kindesalter sehr hoch, es sind 10-18% aller Kinder davon betroffen. In den letzten Jahrzehnten hat die Prävalenz von pediatischer AD in industrialisierten Nationen stark zugenommen [2]. Bei einem Großteil der Kinder verschwindet die Krankheit jedoch spontan im Laufe der Jahre. Die Zahl der an AD erkrankten Erwachsenen ist daher geringer und beläuft sich zum Beispiel in Deutschland auf rund 1.5-3% der Bevölkerung. Der Verlauf von AD ist meist chronisch oder chronisch-rezidivierend und Patienten benötigen oft lebenslange Behandlung. Mit derzeitigen Therapien werden zwar die Symptome von AD meist erfolgreich behandelt, eine Heilung ist allerdings nicht möglich.

<p>ESSENTIAL FEATURES—Must be present:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pruritus• Eczema (acute, subacute, chronic)<ul style="list-style-type: none">□ Typical morphology and age-specific patterns*□ Chronic or relapsing history <p><i>*Patterns include:</i></p> <ol style="list-style-type: none">1. Facial, neck, and extensor involvement in infants and children2. Current or previous flexural lesions in any age group3. Sparing of the groin and axillary regions <p>IMPORTANT FEATURES—Seen in most cases, adding support to the diagnosis:</p> <ul style="list-style-type: none">• Early age of onset• Atopy<ul style="list-style-type: none">□ Personal and/or family history□ Immunoglobulin E reactivity• Xerosis <p>ASSOCIATED FEATURES—These clinical associations help to suggest the diagnosis of atopic dermatitis but are too nonspecific to be used for defining or detecting atopic dermatitis for research and epidemiologic studies:</p> <ul style="list-style-type: none">• Atypical vascular responses (eg, facial pallor, white dermographism, delayed blanch response)• Keratosis pilaris/pityriasis alba/hyperlinear palms/ichthyosis• Ocular/periorbital changes• Other regional findings (eg, perioral changes/periauricular lesions)• Perifollicular accentuation/lichenification/prurigo lesions <p>EXCLUSIONARY CONDITIONS—It should be noted that a diagnosis of atopic dermatitis depends on excluding conditions, such as:</p> <ul style="list-style-type: none">• Scabies• Seborrheic dermatitis• Contact dermatitis (irritant or allergic)• Ichthyoses• Cutaneous T-cell lymphoma• Psoriasis• Photosensitivity dermatoses• Immune deficiency diseases• Erythroderma of other causes

Tabelle 1: Diagnose Kriterien basierend auf "Guidelines of care for the management of atopic dermatitis, J Am Acad Dermatol, 2014"

Die Kosten für die oft lebenslange Behandlung von Patienten mit AD sind nicht zu unterschätzen. So berechnete eine Studie in Deutschland um die Jahrtausendwende, dass sich die Ausgaben pro Patient/Jahr auf 1449 Euro belaufen. Hierzu kamen 1128 Euro die privat von den Patienten gezahlt wurden und 1843 Euro an indirekten Kosten [4]. Weiters gibt es keine Zahlen für die zusätzlichen Kosten, die zum Beispiel durch krankheitsbedingten Arbeitsausfall entstehen. Selbst bei vorsichtigen Schätzungen bewegen sich die Kosten für das Gesundheitssystem damit pro Jahr im Bereich mehrerer Millionen Euro.

AD ist eine komplexe Erkrankung bei deren Entstehung mehrere Faktoren eine wichtige Rolle spielen. So weisen Patienten mit AD oft eine verminderte Hautbarriere auf, was zu dem vermehrten Eindringen von Allergenen (allergieauslösenden Stoffen) oder auch Mikroben führen kann. Die

Beeinträchtigung der Hautbarriere hat verschiedene Gründe. In einem Teil der Patienten wird sie durch genetische Veränderungen verursacht. In den letzten Jahren haben Studien mehrfach gezeigt, dass Mutationen in bestimmten Proteinen der Haut, wie z.B. Filaggrin und Claudin 1, zu einer Verminderung der Barrierefunktion der Haut führen können. Ebenfalls wird eine dritte Form der AD diskutiert, bei welcher die Erkrankung Züge einer Autoimmunerkrankung hat [5].

Der Auslöser der Hautreaktion in AD Patienten ist eine fälschliche Reaktion des Körpers gegen einen harmlosen Stoff, wie zum Beispiel Allergene. Während der initialen Phase der Reaktion dominiert die immunologische Reaktion des Typ Th2, allgemein als „allergischer“ Typ bekannt. Hierbei kommt es vor allem zur Ausschüttung von Zytokinen des Th2 Typ, wie z.B. IL-4 und IL-13, sowie IL-25 und IL-33 und der Entstehung einer entzündlichen Reaktion mit den oben beschriebenen Effekten (Ekzema, Juckreiz, Bläschenbildung etc). Weiters können diese Zytokine die oft schon bestehenden Barriere-defekte der Haut noch weiter verstärken. Im chronischen Stadium von AD verändert sich oft die immunologische Reaktion in der Haut und es dominieren Th1 und Th17 Zellen, welche andere Zytokine produzieren, aber ebenfalls die Entzündung aufrecht erhalten. Umweltfaktoren spielen neben diesen intrinsischen genetischen Veränderungen und Immunreaktionen ebenfalls eine Rolle. Die Präsenz der Allergene kann die entzündliche Reaktion aufrechterhalten und dementsprechend kann Allergen-Vermeidung die Symptomatik verbessern. Ebenfalls kann auch die Verringerung der Besiedlung der Haut mit bestimmten Mikroben (z.B. die oben erwähnten Staphylokokken) zu einer Verminderung der Entzündungsreaktion führen.

Ein Großteil der PatientInnen weist eine allergische Sensibilisierung und dementsprechend erhöhte IgE Werte im Serum auf. Infolge dessen treten bei vielen PatientInnen andere atopische Erkrankungen wie allergische Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergien oder allergisches Asthma auf. Diese Form der AD mit atopischem Hintergrund nennt man auch die extrinsische Form. Im Gegensatz dazu steht die intrinsische Form, bei welcher keine IgE-medierte Sensibilisierung nachgewiesen werden kann.

Die Therapie von AD erfolgt nach einem Schema von aufeinander aufbauenden Behandlungen (siehe Neurodermitis Leitlinie) [2, 6]. Als erste Stufe zur Vorbeugung und Behandlung leichter Formen von AD eignet sich als erste Instanz die besondere Hautpflege mit Emollientien, um das Austrocknen der Haut und somit die Verringerung der Barriere-Funktion zu vermeiden. Weiters wird die Vermeidung von Auslösern, wie Allergenen, empfohlen. Bei dem Auftreten leichter Ekzeme wird auch weiterhin die besondere Hautpflege empfohlen und zusätzlich anti-inflammatorische Cremes (Klasse 1 und 2 Glukokortikosteroide, oder Calcineurininhibitoren als Alternative bei Unverträglichkeit und Unwirksamkeit), sowie anti-juckende und anti-septische Wirkstoffe empfohlen.

Therapie und Rehabilitationsformen im Gasteiner Heilstollen

Die Standard Radontherapie im Gasteiner Heilstollen umfasst zwischen 10 und 12 Einfahrten in einem Zeitraum von drei Wochen. Durch verschiedene Stationen kann die Temperatur während des Aufenthaltes im Stollen zwischen 37,0 und 41,5°C variiert werden. Die relative Luftfeuchtigkeit liegt zwischen 70 und 100 %.

Radon wird im Stollen natürlich durch den Zerfall von Radium kontinuierlich nachgebildet. Das Jahresmittel der Rn^{222} Konzentration liegt hierbei bei $\sim 44 \text{ kBq/m}^3$. Im Vergleich hierzu hat ein durchschnittliches Radon Wannenbad zirka 700 Bq/L , was wiederum 700 kBq/m^3 entspricht.

In der russischen Balneologie wird die Neurodermitis mit Bädern, Dunstbädern und Emanatorien behandelt. In den Emanatorien wird eine Radonaktivität von $0,15 \text{ kBq/l}$ bei einer Temperatur von $35\text{-}39^\circ\text{C}$ vorgeschlagen. Die Dauer der dortigen Behandlung ist 60 Minuten bei 10-12 Anwendungen, bei einer Verteilung von 2-3 Behandlungen pro Woche. Zahlreiche positive Einzelerfahrungen im Gasteiner Heilstollen unterstützen diese Annahme, allerdings gibt es bis dato dazu noch keine Studiendaten.

Auch der Verein der Europäischen Radonheilbäder (EURADON) führt die Neurodermitis in seiner Indikationsliste für Radonbehandlungen auf [7].

Zweck der klinischen Studie

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Symptome von Patienten mit Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) durch eine Behandlung im Heilstollen Gastein verbessert werden. Nicht nur der subjektiv wahrgenommene gesundheitliche Zustand der Patienten verbesserte sich, es wurde auch eine Verringerung des entzündlichen Botenstoffs TNF-a gemessen. Weiters wurden die messbaren Parameter des Knochenstoffwechsels (RANKL/OPG) in Richtung Knochenaufbau verschoben, was auf eine Verminderung des Knochenabbaus hindeuten könnte. Es konnte somit bestätigt werden, dass die Heilstollen Radon Therapie das Immunsystem der Patienten beeinflussen kann [8-12].

Auch bei AD handelt es sich um eine entzündliche Krankheit. Patienten die mit konventionellen Therapien, z.B. topische anti-inflammatorische Cremes oder in schweren Fällen sogar systematische entzündungshemmende Medikamente (Cyclosporin A), keine oder nur beschränkte Erfolge erzielen, könnten von der alternativen Therapie im Heilstollen Gastein profitieren.

Das Ziel der beantragten Pilotstudie ist es daher die Effektivität der Radon Behandlung im Heilstollen Gastein in ProbandInnen mit Atopischer Dermatitis im Vergleich mit ProbandInnen einer Kontrollbehandlung (Sauna) zu untersuchen. Hierzu werden Patienten über Hausärzte, Dermatologen und Kliniker rekrutiert und unterziehen sich der Radon- oder Kontrollbehandlung in ambulanter Form. Die Unterbringung während des Behandlungsaufenthaltes erfolgt in Hotelbetrieben in Gastein. Primäre und Sekundäre Outcome Parameter (SCORAD, EQ5D, SKINDEX-29, percent of body surface area, Medikamentenverbrauch) werden zu Beginn als auch am Ende der Therapie, sowie 3, 6 und 9 Monate nach Ende der Behandlung, bestimmt. Für die Durchführung der Studie sollen 32 ProbandInnen rekrutiert werden. Aufgrund der Annahme einer 15% Dropout Rate, sollte diese Anzahl an ProbandInnen garantieren, dass ein Minimum von 28 ProbandInnen die Studie abschließen. Alle Probanden erhalten 8-10 Behandlungen.

Geplante Behandlungen:

1. Arm (Gruppe A): Interventionsgruppe (+Radon):

8-10 Radonstollenbehandlungen (60 Minuten)

Station 1

2. Arm (Gruppe B): Kontrollgruppe (-Radon):

8-10 Vergleichssaunabehandlungen (60 Minuten)

Alle Behandlungen finden in einem Zeitraum von 14 Tagen statt.

Proben und Datenanalyse

Die Proben werden am Institut für Physiologie und Pathophysiologie / Forschungsinstitut Gastein (FOI) der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, an der Universitätsklinik für Dermatologie (SALK) als auch am Institut für Chemie (PLUS) analysiert. Ebenfalls werden Proben am GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung (Darmstadt) analysiert. Pro ProbandIn werden

krankheitsspezifische Fragebögen, pro- und anti-inflammatorische Zytokine, Marker des Endocannabinoidsystems, krankheitsrelevante Gene unmittelbar vor, direkt nach und in der Nachverfolgung analysiert werden. Ebenfalls sollen vor und unmittelbar nach der Therapie Hautbiopsien analysiert werden.

Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse sollen Aufschluss über möglichen Nutzen der Radontherapie bei NeurodermitikerInnen liefern. Ebenfalls sollen die in dieser Studie ermittelten Effektgrößen die Grundlagen für eine Fallzahlplanung bei größeren klinischen Studien schaffen.

Statistische Planung und Auswertung

Die geplanten statistischen Verfahren umfassen Korrelationsanalyse, ANOVA (repeated measures ANOVA) und GLM (Gemischtes Lineares Modell), sowie nichtparametrische Verfahren (Friedmann-Test, Mann-Whitney U Test, Wilcoxon Test) bei nicht normalverteilten Variablen. Das Signifikanzniveau wird auf 5% festgelegt.

Erstrebenswerte Fallzahl

Die Fallzahl wurde mit G*Power 3.1.9.2 berechnet. Die Parameter wurden folgendermaßen gesetzt:

Effektgröße $f = 0,25$

Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$

Teststärke = 0,80

Messwiederholungen = 5

Korrelation zwischen den repeated measures = 0,3

Nichtsphärische Korrektur $\epsilon = 1$

Daraus ergibt sich eine Gesamtgruppengröße von 28 StudienteilnehmerInnen. Rechnet man einen 15 % Dropout ein erhöht sich die Teilnehmergröße auf **32** ProbandInnen.

Beschreibung der Studie

Studien Design

Bei der vorgeschlagene Pilotstudie handelt es sich um eine zweiarmige monozentrische, longitudinale, prognostische, offene, explorative (hypotheseengenerierende) Pilotstudie.

Studienverlauf

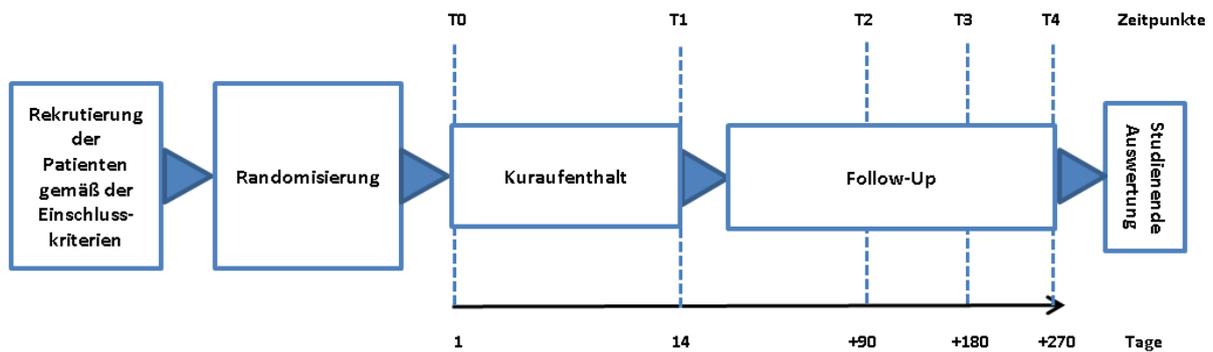


Abbildung 1: Studien Ablaufdiagramm

Zielkriterien

- SCORAD (Veränderung von 15 Punkten)
- Quality of life score (EQ5D, SKINDEX-29, VAS Score für Juckreiz und Schlafqualität (im SCORAD enthalten))
- Foto Dokumentation zur Berechnung der "Percentage of body surface area (BSA) affected"
- Menge verwendeter Medikamente (Verbrauch topischer Immunsuppressiva – vor, während und nach der Intervention)
- Analyse von krankheitsspezifischen Markern im ProbandInnen Serum-Plasma / PBMCs: IL-4, IL-13, IL-31, IL-22, IFN-g, IL-10, IL-17, IL-31, IL-25, TSLP, IL-33, CB1r, CB2r, Anandamid, 2-AG
- histologische Untersuchung und Quantifizierung morphologischer Veränderungen vor und nach Radonexposition mittels Hematoxylin&Eosin-Färbung: Hyperkeratose, Akantose, Parakeratose
- Immunhistochemische Untersuchung: Funktion der Hautbarriere und Zell-Zell-Kontakten, Differenzierungsstatus, Proliferation und Apoptose
- Zum Zeitpunkt T0 Auswertung von Nahrungsmittel- und Inhalationalergien, Gesamt IgE
- Eosinophile

Alter der ProbandInnen und Gruppengröße

- 18 bis 70 Jahre
- n = 16 / Arm

Rekrutierung

- 32 ProbandInnen sollen insgesamt rekrutiert werden
- Die Rekrutierung erfolgt über die Universitätsklinik für Dermatologie der SALK und lokal ansässige Facharztpraxen für Dermatologie
- ProbandInnen, die den Einschlusskriterien entsprechen erhalten ein Informationsblatt zum Ablauf der Studie. Die Anreise erfolgt auf eigene Kosten.
- Ebenfalls kann im Bedarfsfall die Rekrutierung über Printmedien, Aussendungen und die Homepages der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, der SALK und des Gasteiner Heilstollens erfolgen.

Einschlusskriterien

- Chronisch moderat bis starke Atopic Dermatitis (Einteilung: mild SCORAD <25, moderat SCORAD 25–50) und stark SCORAD >50)
- AD gesichert von Dermatologen diagnostiziert,
- ≥ 18 Jahre; ≤70
- SCORAD bei Einschluss ≥25; ≤50
- Schriftliche, unterfertigte Einwilligungserklärung an der Studie teilzunehmen
- Selbstständig einen Fragebogen ausfüllen können

Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft oder Stillperiode
- Inkompatibilität zu Behandlungsmaßnahmen,
- Erosionen, Geschwüre
- Virale oder bakterielle Superinfektionen
- Schwere innere Erkrankungen
- Einnahme von möglichen Photosensitizern
- Begleitende oder zurückliegende maligne Hauttumoren
- Mindestens ein Jahr zuvor eine Radontherapie oder ähnliche Therapieform (Licht-, UV-Therapie)
- Einnahme von oralen Immunsuppressiva (bis zu 6 Monate vor Therapie)

- Klaustrophobie
- Mit einem BMI (Body Mass Index) über 30 oder kleiner 20
- Die im Studienzeitraum an anderen klinischen Studien teilnehmen
- mit Kontraindikationen der Balneotherapie und der Heilstollentherapie (instabiler Bluthochdruck, Angina Pectoris, Thrombose, Lungenfunktionstörungen, endokrine Erkrankungen wie Hyperthyreoidismus und Hyperparathyreoidismus, andere unkontrollierte Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes Mellitus, aktive Infektionskrankheiten, Inkontinenz, schwere Herz-Kreislaufkrankungen und schwere Herzrhythmusstörungen; schwere Nierenfunktionsstörungen bzw. entzündliche Nierenbeteiligungen im Rahmen einer Autoimmunerkrankung; akute Infekte; akuter Iritis;
- mit Hernien
- die im vergangenen Jahr bereits eine Radontherapie erhielten

Sammlung unerwünschter Ereignisse

Unerwartete oder unerwünschte Ereignisse werden der Ethikkommission so rasch wie möglich gemeldet.

Einverständniserklärung

Vor dem Start der Studie werden die Testpersonen schriftlich (Informed Consent) und mündlich über die Studie, die erforderlichen Untersuchungen und mögliche Risiken aufgeklärt. Für den Einschluss in die Studie muss eine von der Testperson unterzeichnete Einverständniserklärung vorliegen. Die Testpersonen werden darauf hingewiesen, dass sie jederzeit weitere Informationen einfordern und ihre Zustimmung zur Studie jederzeit zurückziehen und die Teilnahme abbrechen können.

Studienabbruch

Den Testpersonen steht es frei, die Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen abzubrechen. Auf Wunsch der Testperson werden alle bis dahin gesammelten Proben vernichtet und gespeicherte Daten gelöscht.

Risiken und Versicherung

Alle Teilnehmer der Studie sind während des Aufenthaltes und den Untersuchungen (inkl. An- und Abreisen) kostenlos unfallversichert.. Ebenfalls wird eine verschuldensunabhängige Versicherung während des Aufenthaltes und den Untersuchungen für Sie abgeschlossen.

Notfalls Management

Die Sicherheit der Studienteilnehmer ist während der gesamten Expositionsphase durch die permanente Anwesenheit ausgebildeter Sanitäter oder Ärzten gewährleistet.

Rechte bezüglich der Publikation

Die Publikationsrechte liegen beim Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg, Prof. Markus Ritter, Prim. Univ.Do. Dr. Bertram Hölzl, Salzburger Landeskliniken (SALK) und Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Bauer, Universitätsklinik für Dermatologie der Salzburger Landeskliniken (SALK). Alle am Projekt beteiligten Ärzte und Forscher werden als Autoren aufscheinen.

Studienteam und -zentrum

Ärztliche Leitung: Prim. Univ.-Doz. Dr. Bertram Hölzl
Abteilung für Innere Medizin
Landeslinik St. Veit
St. Veiter Straße 46
A-5621 St. Veit im Pongau

Wissenschaftliche Leitung: Dr. Martin Gaisberger
Forschungsinstitut Gastein
Paracelsus Medizinische Privatuniversität
Strubergasse 22
5020 Salzburg

Studienzentrum:
Gasteiner Heilstollen Bad Gastein

Gasteiner Kur-, Reha- und Heilstollen Betriebsges.m.b.H.
Heilstollenstraße 19
5645 Bockstein
Ärztlicher Leiter: Dr. Bertram Hölzl

Finanzierung

Die Finanzierung der Studie erfolgt über das Forschungsinstitut Gastein der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität und die Gasteiner Kur-, Reha- und Heilstollen Betriebsges.m.b.H.

Literaturverzeichnis

1. Werfel, T., W. Aberer, M. Augustin, T. Biedermann, R. Folster-Holst, F. Friedrichs, U. Gieler, A. Heratizadeh, A. Kapp, B. Przybilla, E. Rietschel, M. Schlaeger, P. Schmid-Grendelmeier, H. Sitters, D. Staab, R. Szczepanski, D. Vieluf, I. Voigtmann, and M. Worm, [Atopic dermatitis: S2 guidelines]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 2009. **7 Suppl 1**: p. S1-46.
2. Werfel, T., A. Heratizadeh, W. Aberer, F. Ahrens, M. Augustin, T. Biedermann, T. Diepgen, R. Folster-Holst, U. Gieler, J. Kahle, A. Kapp, A. Nast, K. Nemat, H. Ott, B. Przybilla, M. Roecken, M. Schlaeger, P. Schmid-Grendelmeier, J. Schmitt, T. Schwennesen, D. Staab, and M. Worm, *S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis--short version*. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 2016. **14(1)**: p. 92-106.
3. Eichenfield, L.F., W.L. Tom, S.L. Chamlin, S.R. Feldman, J.M. Hanifin, E.L. Simpson, T.G. Berger, J.N. Bergman, D.E. Cohen, K.D. Cooper, K.M. Cordoro, D.M. Davis, A. Krol, D.J. Margolis, A.S. Paller, K. Schwarzenberger, R.A. Silverman, H.C. Williams, C.A. Elmets, J. Block, C.G. Harrod, W. Smith Begolka, and R. Sidbury, *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014. **70(2)**: p. 338-51.
4. Rathjen, D., K. Thiele, D. Staab, and C. Helberger, *Die geschätzten Kosten von Neurodermitis bei Kindern*. *Z f Gesundheitswiss*, 2000. **8**: p. 14-25.
5. Tang, T.S., T. Bieber, and H.C. Williams, *Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis?* *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2012. **129(5)**: p. 1209-1215 e2.
6. Saeki, H., T. Nakahara, A. Tanaka, K. Kabashima, M. Sugaya, H. Murota, T. Ebihara, Y. Kataoka, M. Aihara, T. Etoh, and N. Katoh, *Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016*. *The Journal of dermatology*, 2016. **43(10)**: p. 1117-1145.
7. EURADON. *Indikationsliste / Konsensusliste*. 2010 10.2010 [cited 2016 08.11.2016]; Available from: <http://www.euradon.de/euradon-ger/index.php?page=96>.
8. Herold, M. and G. Lind-Albrecht, [Radon within therapeutic strategies of ankylosing spondylitis]. *Wiener medizinische Wochenschrift*, 2008. **158(7-8)**: p. 209-12.
9. Falkenbach, A., J. Kovacs, A. Franke, K. Jorgens, and K. Ammer, *Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases--review and meta-analysis of controlled clinical trials*. *Rheumatology international*, 2005. **25(3)**: p. 205-10.
10. Annegret, F. and F. Thomas, *Long-term benefits of radon spa therapy in rheumatic diseases: results of the randomised, multi-centre IMuRa trial*. *Rheumatology international*, 2013. **33(11)**: p. 2839-50.
11. Moder, A., C. Hufnagl, M. Jakab, W. Hitzl, and M. Ritter, *Radon-therapy in ankylosing spondylitis reduces auto-antibody titers*. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, 2011. **1**: p. 52-54.
12. van Tubergen, A., R. Landewe, D. van der Heijde, A. Hidding, N. Wolter, M. Asscher, A. Falkenbach, E. Genth, H.G. The, and S. van der Linden, *Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial*. *Arthritis Rheum*, 2001. **45(5)**: p. 430-8.

