

RADIZ
Radon-Dokumentations- und
Informationszentrum Schlema e. V. (Hrsg.)

Radon als Heilmittel

**Therapeutische Wirksamkeit,
biologischer Wirkungsmechanismus
und vergleichende Risikobewertung**

**Peter Deetjen
Albrecht Falkenbach
Dietrich Harder
Hans Jöckel
Alexander Kaul
Henning von Philipsborn**

Inhalt

	<u>Seite</u>
Ziel der wissenschaftlichen Untersuchung und Zusammenfassung der Ergebnisse	3 - 5
Einleitung (H. Jöckel)	6 - 7
1. Indikationen und kontrollierte klinische Studien (P. Deetjen, A. Falkenbach, H. Jöckel)	8 - 14
2. Molekulare und zelluläre Wirkungsmechanismen (D. Harder)	15 - 35
3. Strahlenbedingtes Risiko (A. Kaul)	36 - 45
4. Das Risiko der medikamentösen Therapie (H. Jöckel)	46 - 47
5. Kosten der Behandlung unerwünschter Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie (H. Jöckel)	48
6. Vergleichende Risikobewertung (A. Kaul, H. Jöckel)	49 – 50
7. Anhänge (H. von Philipsborn, A. Kaul, D. Harder)	51 - 56
8. Literaturverzeichnis	57 - 75
Angaben zu den Autoren	76

Ziel der wissenschaftlichen Untersuchung und Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der wissenschaftlichen Untersuchung:

Ziel der hier vorgelegten Untersuchung ist die wissenschaftliche Bewertung der Radon-Balneologie unter folgenden Aspekten:

1. Kontrollierte klinische Studien zur therapeutischen Wirksamkeit der Anwendung von Radon bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises,
2. Molekularer und zellulärer Mechanismus der therapeutischen Wirkung niedrig dosierter Alpha-Strahlung des Radons und seiner Zerfallsprodukte,
3. Strahlenbedingtes Risiko der Radon-Balneotherapie für Patienten und Personal,
4. Vergleich des strahlenbedingten mit dem medikamentösen Risiko bei Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika.

Kurzfassung der Ergebnisse:

Kontrollierte klinische Studien, soweit möglich als prospektiv randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt, zeigten, dass die Wirksamkeit der Radon-Therapie in Form anhaltender Schmerzlinderung und verminderten Medikamentenverbrauchs im Vergleich zu Kontrollen über viele Monate nach Therapieende signifikant erhalten blieb. Als molekularer und zellulärer Mechanismus des nachhaltigen Therapieerfolges lässt sich die Umstimmung der zellulären Immunantwort infolge der Zell-Apoptose durch geringe Alphateilchen-Dosen erkennen. Den unerwünschten Wirkungen durch nichtsteroidale Antirheumatika bei medikamentöser Behandlung steht die aus der Sicht des Strahlenschutzes nebenwirkungsfreie Radon-Anwendung mit Strahlendosen unterhalb der mittleren jährlichen natürlichen Strahlenexposition und innerhalb deren Variationsbreite gegenüber.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

1. Es liegen Ergebnisse von 5 kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit der Radon-Therapie bei der Behandlung von degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen, rheumatoider Arthritis bzw. ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew) vor. 3 Studien mit Radon-Thermal-Wannenbädern wurden als prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt; bei den beiden Studien im Radon-Thermalstollen dienten abgesehen von der Radonanwendung sonst gleichbehandelte Gruppen als Kontrollen. Zielparameter der Studien waren Druckschmerzschwellen, Schmerzintensität, funktionelle Einschränkung und Medikamentenverbrauch. Alle Studien ergaben einen signifikanten Therapieerfolg über viele Monate nach Therapieende.
2. Eine Metaanalyse des Einflusses von Radon auf die Schmerzparameter bei den gepoolten Daten von 378 Patienten ergab unmittelbar nach der Behandlungsphase keinen signifikanten Unterschied zwischen Radon-Therapie- und Kontrollgruppen. In der Folgezeit war jedoch nach 3 Monaten ($p = 0,02$) und 6 Monaten

($p = 0,002$) das Schmerzausmaß bei den mit Radon behandelten Patienten signifikant geringer.

3. Nicht-radonbedingte Gegenindikationen von Radon-Thermalkuren ergeben sich in erster Linie durch die Wärmeeinwirkung bei Thermalbädern oder Thermalstollenbehandlung von Patienten mit Herz-Kreislaufproblemen.
4. Wegen strahlenbedingter Reizwirkungen im zellulären und subzellulären Bereich sollten bei Patienten mit akuten Entzündungen, ausgenommen akute Schübe eines Morbus Bechterew, keine Radon-Anwendungen erfolgen. Obwohl bei allen radon-balneotherapeutischen Kuren die Strahlenexposition deutlich unter der mittleren jährlichen natürlichen Strahlendosis von 2,4 mSv liegt (siehe Punkt 7), sollte die Radon-Therapie bei Kindern und Jugendlichen wegen ihrer höheren Strahlenempfindlichkeit nur dann angewendet werden, wenn das mögliche gesundheitliche Risiko einer medikamentösen Therapie größer ist als das hypothetische strahlenbedingte Risiko.
5. Therapeutisch wirksames Agens der Schmerzbehandlung chronischer Entzündungen mit Radon ist die Alphastrahlung des Radons und seiner kurzlebigen Folgeprodukte. Bei Badekuren mit radonhaltigem Thermalwasser, ebenso bei Thermalstollenbehandlungen und Radongasbädern, findet eine Deposition von Radonfolgeprodukten auf der Epidermis statt. Außerdem wird Radon durch Diffusion über die Haut in den Blutkreislauf aufgenommen und nach vorübergehender Retention in den durchbluteten Geweben über die Lunge ausgeschieden. Bei Thermalstollenbehandlungen und Radongasbädern wird Radon auch über die Atmungswege aufgenommen. Die Dosis in der Epidermis bei beispielsweise 10 Wannenkuren von je 20 Minuten Dauer und einer Radonkonzentration von 1600 Bq/L im Thermalwasser wird auf ca. 2 mGy geschätzt. Die entsprechende Anzahl der in die Epidermis eindringenden Alphateilchen beträgt etwa 80 pro mm^2 . An der Primärreaktion der Alphastrahlung mit dem Gewebe ist daher nur ein sehr kleiner Bruchteil aller Zellen, diese allerdings aufgrund der hohen linearen Energieübertragung der Alphateilchen mit starken zellulären Reaktionen, beteiligt.
6. Die durch Radonbehandlung erreichte Schmerzlinderung bei chronischen Entzündungen beruht nach den bisher gewonnenen Erkenntnissen auf einer Umstimmung der zellulären Immunantwort in den entzündeten Geweben. Experimentelle Ergebnisse und physiologische Beobachtungen weisen auf einen molekularen und zellulären Reaktionsweg hin, der bei der Apoptose, dem programmierten Zelltod einzelner Hautzellen oder Zellen des Lungengewebes, beginnt und über Zytokinsignale, dendritische Zellen und T-Helferzellen zu einer Reduktion der Makrophagen- und Neutrophilenaktivität sowie der Leukozytenmigration führt. Dieses vor allem bei Ultraviolett-B-Exposition und bei der Entzündungstherapie mit Röntgenstrahlung erkannte Wirkungsprinzip wird auch bei Alphastrahlung zunehmend durch direkte Beobachtung der Zytokinproduktion und der Modulation der zellulären Immunantwort bestätigt. Die erhöhte biologische Wirksamkeit von Alphastrahlung im Vergleich zu Röntgenstrahlung sowie die Einbeziehung von Nachbarzellen durch den „Bystander-Effekt“ erklären das Zustandekommen dieser Wirkungen auch bei sehr geringen Dosen der Alphastrahlung.
7. Die effektive Dosis des *Patienten* einer radon-balneotherapeutischen Kur - Luftbäder und Radon-Thermalbäder, Wannenkuren, Inhalationstherapie im Stollen bzw. Thermalstollen - liegt mit 0,05 bis maximal 2 mSv deutlich unter dem

Wert der mittleren jährlichen natürlichen Strahlendosis von 2,4 mSv (Variationsbereich: 1 – 10 mSv).

8. Das hypothetische, konservativ rechnerisch abgeschätzte Lungenkrebsrisiko des *Patienten* als Folge einer Kur durch Inhalation von ^{222}Rn und Zerfallsprodukten im Thermalstollen von Bad Gastein liegt mehr als 2 Größenordnungen unter dem spontanen Lungenkrebsrisiko, und zwar bei 0,01% gegenüber im Mittel 4% in unserer Bevölkerung. Bei dieser Abschätzung wird unter dem Vorsorgeaspekt des Strahlenschutzes angenommen, dass auch im Bereich der sehr niedrigen Dosen und Dosisleistungen der natürlichen Strahlenexposition eine lineare Beziehung ohne Schwellenwert zwischen biologischem Effekt - Lungenkrebs - und Dosis gilt, d.h., dass biologische Anpassungsmechanismen nicht berücksichtigt werden.
9. Die jährliche effektive Dosis des *Personals* liegt abhängig von dem Therapieverfahren und der Aufenthaltsdauer - Badekur, Inhalationskur - zwischen 0,2 und 15 mSv. Sie überschreitet daher nur im ungünstigsten Fall die Obergrenze der Schwankungsbreite der natürlichen Strahlenexposition von 1-10 mSv. Die national durch die Strahlenschutzverordnung und international durch die Empfehlungen der International Commission on Radiological Protection ICRP und die Grundnormen der Europäischen Union festgelegten Grenzwerte für beruflich Strahlenexponierte von 20 mSv pro Jahr, entsprechend 100 mSv in 5 Jahren, werden zum Teil deutlich unterschritten. Wegen dieser Unterschreitung der Grenzwerte für beruflich Strahlenexponierte wird das Personal bei Wannengebädern von der nach Landesrecht zuständigen Behörde häufig aus der individuellen Strahlenschutzüberwachung ausgenommen.
10. Der Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) ist weit verbreitet. Für das Jahr 1998 ist in Deutschland von einer Abgabe von über 800 Millionen Tagesdosen an NSAR durch den pharmazeutischen Groß- und Einzelhandel (Apotheken) auszugehen. Im Durchschnitt wird bei etwa jedem vierten Hausarztkontakt ein NSAR verordnet. Der erwünschten schmerzstillenden und entzündungshemmenden Wirkung dieser Medikamente steht die relativ große Gefahr unerwünschter Arzneiwirkungen (UAW) gegenüber.
11. Ganz überwiegend spielen sich die unerwünschten Wirkungen der NSAR an Magen und Darm ab. Sie reichen von oberflächlichen Schleimhautläsionen über blutende Ulcera (Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre) bis hin zur Perforation (Magendurchbruch). Gastroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass über 70% der mit NSAR behandelten Patienten Magenschleimhautveränderungen aufweisen. Studien haben in den vergangenen Jahren gezeigt, dass 10 – 20% der schweren Komplikationen therapeutisch nicht zu beherrschen sind und tödlich enden. Die Gefahr einer tödlichen Komplikation wächst mit zunehmendem Alter des Patienten. Für Deutschland ist mit 1100 – 2200 solcher Fälle pro Jahr zu rechnen.
12. Im Vergleich zu den *beobachteten* unerwünschten Wirkungen der NSAR handelt es sich bei den strahlenbedingten Risiken des Radons nur um *hypothetische, rechnerisch abgeschätzte* unerwünschte Wirkungen, die um mindestens 2 Größenordnungen unter den spontanen Risiken liegen. Sie sind deshalb als vernachlässigbar anzusehen.

Einleitung

(H. Jöckel)

Nachdem bereits seit 1904 und in den folgenden Jahrzehnten grundlegende physikalische und medizinische Studien über die Therapie mit Radon durchgeführt und veröffentlicht worden waren, hielt man 1957 mit dem Wiederaufleben der Rheumakuren nach dem 2. Weltkrieg die Zeit für gekommen, in einer Runde von Sachverständigen, vorwiegend Biophysikern, den damaligen Wissensstand über das Radon zu diskutieren. Ergebnis dieser Beratung war das erste „Bad Kreuznacher Protokoll“ über die balneotherapeutische Nutzung radioaktiver Isotope (Rheuma-Heilbad AG Bad Kreuznach 1987). Die historischen Ereignisse brachten es mit sich, dass in den folgenden Jahrzehnten nach und nach ein lebhafter Erfahrungsaustausch mit den auf dem Gebiet der Radon-Therapie tätigen Forschern der ehemaligen Sowjetunion und anderer sogenannter Ostblockstaaten möglich wurde. Im Jahr 1992 fand dann, wiederum in Bad Kreuznach, ein Symposium von Wissenschaftlern und Ärzten aus Russland, der damaligen Tschechoslowakei, Österreich und Deutschland über den Stand der Radon-Therapie statt. Schwerpunkt der Beratungen war die Nutzen-Risiko-Abwägung der Radon-Therapie. Das Ergebnis der Zusammenkunft wurde als „Zweites Bad Kreuznacher Protokoll“ veröffentlicht (Dörtelmann 1992). Danach konnte aufgrund aller verfügbaren wissenschaftlich fundierten Unterlagen der Einwand zurückgewiesen werden, „dass bei der Radon-Therapie für den Patienten ein Risiko besteht, welches über das vermeintliche Risiko der natürlichen Strahlenexposition hinausgeht“.

Die neuesten Ergebnisse wissenschaftlicher Untersuchungen zur Radon-Therapie wurden 2001 auf der durch Prof. Karl Aurand angeregten 3. Biophysikalischen Arbeitstagung im Radonbad Schlema vorgetragen (RADIZ Schlema 2001). Trotz der dort dokumentierten Erkenntnisse über die erwiesenen medizinischen Erfolge, den biologischen Wirkungsmechanismus der Schmerzlinderung und die Nebenwirkungsfreiheit der Radon-Therapie äußerten zwei Kostenträger der Krankenversicherung noch Vorbehalte im Hinblick auf den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen. Die Mitgliederversammlung des Radon-Dokumentations- und Informationszentrums Schlema e. V. (RADIZ) bat daher eine Gruppe von Fachleuten, eine wissenschaftliche Untersuchung über den aktuellen Erkenntnistand zu diesen Fragen durchzuführen. Diese Studie, über deren Ergebnisse in diesem Buch berichtet wird, sollte die aktuellen wissenschaftlichen Fragen der medizinischen Wirksamkeit und des biologischen Wirkungsmechanismus der Radon-Therapie behandeln. Insbesondere war es das Ziel der Untersuchung, die Nebenwirkungsfreiheit der Schmerztherapie durch Radonanwendungen wissenschaftlich zu belegen und eine vergleichende Betrachtung von Risiken - strahlenbedingtes Risiko von Patient und Personal im Vergleich mit dem medikamentösen Risiko – durchzuführen. Es war *nicht* das Ziel der Studie, neuere Erkenntnisse über Indikationen der Radon-Therapie ausserhalb des rheumatischen Formenkreises zusammen zu tragen und wissenschaftlich zu bewerten. Es war auch nicht die Absicht dieser Untersuchung, die Geschichte der Radon-Therapie zu schreiben.

Vorangestellt ist der Arbeit eine Zusammenfassung der Ziele der Untersuchung sowie der erarbeiteten wissenschaftlichen Aussagen. Diese Zusammenstellung soll es dem Leser erlauben, sich in gedrängter Form über die wichtigsten Ergebnisse zu informieren. Im ersten Kapitel folgt dann eine Darstellung der Indikationen für die Ra-

don-Therapie sowie der vorliegenden kontrollierten klinischen Studien, der Applikationsformen und der mit Radon behandelnden Heilbäder. Im nächsten Kapitel werden grundlegende Aussagen über die molekularen und zellulären Mechanismen gemacht, die für Entzündung und Schmerz verantwortlich sind und nach den heute vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnissen den wahrscheinlichen Angriffspunkt der Radonwirkung bilden. Das folgende Kapitel beschäftigt sich eingehend mit der immer wieder gestellten Frage nach dem Strahlenrisiko für Patienten und Personal bei der Radon-Therapie. Die beiden nächsten Kapitel befassen sich mit dem medikamentösen Risiko der Behandlung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und mit den Kosten, die durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen der antirheumatischen Medikamente entstehen. Eine vergleichende Risikobewertung beschließt die Darstellung des derzeitigen Standes der wissenschaftlichen Beurteilung der Radon-Therapie. In einem Anhang werden radiologische Größen und Einheiten sowie immunologische und strahlenbiologische Begriffe erläutert. Das Literaturverzeichnis ist nach Kapiteln gegliedert.

1. Indikationen und kontrollierte klinische Studien

(P. Deetjen, A. Falkenbach, H. Jöckel)

1.1. Indikationen

^{222}Rn (im folgenden häufig vereinfachend Radon genannt) ist Inhaltsstoff verschiedener Heilquellen, die seit altersher den Ruf besonderer Wirksamkeit, insbesondere bei chronisch rheumatischen Erkrankungen, haben. So steht auch ganz oben in der Indikationsliste der Morbus-Bechterew. Es folgen andere Wirbelsäulenerkrankungen wie Spondylosen, Spondylarthrosen, Osteochondrosen, weiterhin degenerative oder deformierende Erkrankungen von Gelenken und rheumatoide Prozesse an Muskeln, Sehnen und Gelenken. Auch chronische neurologische Erkrankungen wie Neuralgien oder chronische Neuritis ebenso wie chronische Erkrankungen der Haut wie Sklerodermie, Psoriasis und Ekzeme sprechen oft gut auf eine Radon-Therapie an. Ziel der Therapie ist die Schmerzlinderung und die Behebung der funktionellen Einschränkung, verbunden mit einer Hemmung des weiteren Fortschritts der Gewebestruktur und einer Verminderung des Medikamentengebrauchs. Schließlich wird auch bei geriatrischen Syndromen einer Radonkur schon immer ein gewisser Jungbrunneneffekt zugeschrieben. Diese Indikationen haben sich im Laufe der Zeit aus der Erfahrungsmedizin entwickelt. In letzter Zeit sind aber auch kontrollierte klinische Studien zur Radon-Therapie veröffentlicht worden, mit denen die Wirksamkeit einer Radon-Therapie nach objektiven Kriterien zu belegen ist.

1.2. Applikationen

^{222}Rn ist ein Edelgas, das durch ^{226}Ra -Zerfall entsteht. Es tritt mit Quellwasser zu Tage oder kommt als freies Gas aus dem Untergrund.

Radon kann auf drei Wegen zu therapeutischen Zwecken in den Organismus gebracht werden: über die Haut, über die Lunge und über die Schleimhaut des Magen-Darmtrakts. Bei den Wannenbädern mit radonhaltigem Wasser gelangt das Edelgas über die *Haut* in den Blutkreislauf. Der Weg über die Haut wird ebenfalls beim Radontrockengasbad und beim Radondunstbad gewählt. Bei der Behandlung im Heilstollen wird das Radon über die *Lunge* dem Blut zugeführt. Sind die Patienten dabei unbedeckt (Thermalstollen), wird Radon gleichzeitig auch über die *Haut* aufgenommen. Eine weitere Form der Radonaufnahme über die *Lunge* besteht darin, das sich über einer radonhaltigen Quelle ansammelnde Radon dem Patienten über eine Haube zur Inhalation zuzuführen. Vereinzelt werden auch Trinkkuren mit radonhaltigem Wasser durchgeführt, wobei Radon über die *Schleimhaut des Magen-Darmtrakts* in das Blut aufgenommen wird. Infolge des begrenzten Trinkvolumens ist allerdings die Radonaufnahme auf diesem Wege nur eingeschränkt möglich. Außerdem sind für Trinkkuren derzeit noch keine belastbaren Daten hinsichtlich Biokinetik und Wirkungsmechanismus der Radon-Zerfallsprodukte verfügbar, um gesicherte Aussagen über den Wirkungsgrad dieser Therapieform machen zu können.

Für die therapeutische Anwendung von Radon wurde ein Mindestwert der Aktivitätskonzentration des ^{222}Rn von 37 kBq/m^3 für Inhalationen und Luftbäder und von 666 Bq/L für Wasserbäder festgelegt (Deutscher Bäderverband 1991).

Bei Radon-Wasserbädern ist durch die Wassertemperatur ($\sim 37 \text{ }^\circ\text{C}$) die Hautdurchblutung angeregt und dadurch die Radonaufnahme über die Haut stimuliert (Bad

Gastein, Bad Hofgastein, Bad Steben, Bad Brambach, Sibyllenbad, Kurbad Schlema, Jáchymov). Eine zusätzliche Steigerung ist über Rn-CO₂-Thermalbäder zu erreichen (Bad Brambach, Sibyllenbad). Bei Luftbädern in Raumtemperatur (~ 24 °C) erfolgt die Radonaufnahme über die Atmung (Bad Kreuznach). Bei Luftbädern in Quelldunst (34 - 41 °C), wird Radon vorwiegend über die Haut aufgenommen (Bad Gastein); der Inhalationspfad ist hierbei im allgemeinen von untergeordneter Bedeutung. Der stärkste Radoneffekt wird im Radon-Thermalstollen (Bad Gastein) erreicht, wo bei Temperaturen zwischen 37 und 42 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit am Sättigungspunkt sowohl die Atmung als auch die Hautdurchblutung stark stimuliert sind und Radon auf beiden Wegen besonders effektiv aufgenommen wird.

1.3. Therapieorte

Radon wird weltweit als Heilmittel eingesetzt. Neben Deutschland, Österreich und Tschechien wird vor allem in Russland und Japan eine wissenschaftlich begleitete Radontherapie durchgeführt. Die mitteleuropäischen Radonheilbäder haben sich zu einer Arbeitsgemeinschaft zusammengeschlossen, die dem Erfahrungsaustausch und der Unterstützung wissenschaftlicher Forschung dient.

Dieser Arbeitsgemeinschaft gehören an in

Deutschland:

Bad Brambach
Bad Kreuznach
Bad Münster am Stein-Eberburg
Bad Schmiedeberg
Bad Steben
Schlema
Sibyllenbad
St. Blasien/Menzenschwand

Österreich:

Bad Gastein
Bad Hofgastein

Tschechien:

Jáchymov
(St. Joachimsthal).

1.4. Klinische Studien

In Tab. 1.1 und 1.2 sind die kontrollierten klinischen Studien zur Radon-Therapie zusammengestellt. Die 3 Studien mit Radon-Thermal-Wasserbädern wurden als prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt und erfüllen damit den höchstmöglichen Grad an wissenschaftlicher Validität. Bei den beiden Studien in den Radon-Stollen war eine Placebo-Kontrolle naturgemäß nicht möglich, aber als randomisierte kontrollierte klinische Studien sind auch sie von guter Verlässlichkeit. In allen Studien war während und unmittelbar nach der Behandlungsphase kein deutlicher Unterschied zwischen Radontherapiegruppe und Kontrollgruppe feststellbar. Ein solcher aber war Monate nach der Therapie signifikant vorhanden und da, wo die Beobachtungsdauer auf 9 oder sogar 12 Monate ausgedehnt wurde, immer noch nachweisbar. So ergibt auch eine Metaanalyse (Falkenbach et al. 2004) zum Einfluss von Radon auf die Schmerzparameter bei den gepoolten Daten von 378 Patienten der Tab. 1.1 und 1.2 unmittelbar nach der Behandlungsphase keinen signifikanten Unterschied zwischen Radontherapie- und Kontrollgruppen ($p = 0.13$). In den Folgemonaten war jedoch nach 3 Monaten ($p = 0.02$) und 6 Monaten ($p = 0.002$) das Schmerzausmaß bei den mit Radon behandelten Patienten signifikant geringer.

1.5. Details der klinischen Studien

1.5.1 Radonbäder zur Behandlung von Patienten mit degenerativem HWS-Syndrom (Pratzel et al. 1993, weitere Informationen in Pratzel et al. 1999).

Pratzel und Mitarbeiter fanden in einer randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit degenerativem HWS-Syndrom (HWS = Halswirbelsäule) eine signifikant größere Schmerzlinderung einer therapeutischen Immersion, wenn das Badewasser Radon enthielt. Die Studie wurde im Radonbad Schlema durchgeführt. Die Patienten reisten eigens für die 4-wöchige Behandlung an (wohntferne Therapie). 46 Patienten mit nicht-entzündlichen HWS-Beschwerden wurden innerhalb der 4 Wochen 9 mal für jeweils 20 Minuten im Bad (150 Liter) behandelt. Die Wassertemperatur lag zwischen 36 und 37 °C, die Radon-Aktivitätskonzentration bei 3 kBq/L. Die Kontrollgruppe badete bei gleicher Temperatur und unter auch sonst gleichen Bedingungen in Leitungswasser (doppelblindeg Design, Blockrandomisierung). Zielparameter war die Druckschmerzschwelle (gemessen mit Pressure Threshold Meter) der paravertebralen Muskulatur. In beiden Gruppen zeigte sich am Ende der Therapiephase ein Anstieg der Druckschmerzschwelle ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. 2 und 4 Monate nach der Therapiephase war der schmerzlindernde Effekt der Behandlung in der Radongruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe.

1.5.2 Radonbäder zur Behandlung von Patienten mit degenerativen Wirbelsäulen- und Gelenkbeschwerden (Pratzel et al. 1999)

Ähnliche Ergebnisse wie die vorgenannte erbrachte eine Doppelblind-Studie mit 52 Patienten, die unter degenerativen Wirbelsäulen- oder Gelenkbeschwerden litten. Die Studie wurde in Bad Steben durchgeführt. Teilnehmer der Untersuchung waren Bewohner der näheren Umgebung, die vor und nach der Badetherapie ihren gewohnten Tätigkeiten nachgingen. Die Verumgruppe badete 8 mal für 20 Minuten in Radonwasser mit einer Aktivitätskonzentration von 0,8 kBq/L (danach 30-minütige Nachruhe; Behandlung jeden zweiten Tag, am Wochenende jeden dritten Tag). Auch hier erreichte der Unterschied zwischen der Radongruppe und der Kontrollgruppe in den Zielparametern Druckschmerzschwelle (wie oben) bzw. Schmerzintensität (Visuelle Analogskala mit den Extremen kein Schmerz - extrem starker Schmerz) erst 2 bzw. 4 Monate nach der Therapiephase das Signifikanzniveau. Längerdauernde Schmerzlinderung war nur in der Radongruppe zu verzeichnen.

1.5.3 Radonbäder bei Rheumatoider Arthritis (Franke et al. 2000)

Ebenfalls erst in den Monaten nach der Behandlungsphase zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse der Bädertherapie mit Radon im Vergleich zu einer ansonsten gleichen Behandlung ohne Radon bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Die Radonbehandlung von 60 RA-Patienten erfolgte im Rahmen einer drei- bis vierwöchigen stationären Rehabilitationsmaßnahme in Bad Brambach. Verglichen wurden 15 kombinierte Radon-CO₂-Bäder (Radon: 1,3 kBq/L; CO₂: 1,6 g/L) mit alleinigen CO₂-Bädern (1,6 g/L). Am Ende der Therapiephase waren in beiden Therapiegruppen die Zielparameter Schmerzintensität und funktionelle Einschränkung gebessert. Erst 6 Monate nach der Behandlungsphase zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis in der Radon- CO₂-Gruppe im Vergleich zu der allein in CO₂ gebadeten Gruppe in beiden Zielparametern (Schmerzintensität, AIMS score).

1.5.4 Radonbäder bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Grünwald 2000)

Bei 206 Patienten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule, Arthrosen, chronischer Polyarthritits und anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wurden im Sibyllenbad 10 Radonbäder in Serie von 20 min Dauer bei 36 - 37 °C und einer Aktivitätskonzentration in der Wanne von ca. 2000 Bq/L durchgeführt. Erfasst wurden bewegungsrelevante Parameter sowie Schmerzqualität und Schmerzintensität im McGill Test und in einer schmerzrelevanten Analogskala. Bei 70 - 80 % der Patienten konnte subjektiv und objektiv eine Besserung der Beweglichkeit festgestellt werden. Schmerzqualität und Schmerzintensität waren nach den 10 Radonbädern wie auch 4 Wochen später hoch signifikant geringer. Da es sich um eine Trendanalyse ohne Kontrolluntersuchungen handelt, wurde sie für die Metaanalyse (Falkenbach et al. 2004) nicht berücksichtigt.

1.5.5 Speläotherapeutische Radonexposition bei ankylosierender Spondylitis (Lind-Albrecht 1994, Lind-Albrecht 1999)

Patienten mit Morbus Bechterew wurden im Rahmen einer vierwöchigen stationären Rehabilitationsmaßnahme in einer randomisierten kontrollierten Studie zusätzlich im Radonstollen von Bad Kreuznach bei Indifferenztemperatur behandelt (Radonkonzentration zwischen 30 und 130 kBq/m³), während die Kontrollgruppe das gesamte Therapieprogramm ohne zusätzliche Radontherapie durchführte. In der Gesamtstudie wurden 262 Patienten untersucht, wovon 100 Patienten in die randomisierte Studie aufgenommen wurden. Mehrere Parameter, darunter das Schmerzausmaß, die Funktionseinschränkung sowie der Medikamentenverbrauch, zeigten in den Monaten nach der Behandlungsphase einen günstigeren Effekt der zusätzlichen Radontherapie. Die positiven Zusatzeffekte der Radon-Therapie waren auch 9 Monate nach der Entlassung aus der stationären Rehabilitationsbehandlung und zum Teil sogar darüber hinaus signifikant größer als in der Gruppe ohne Radonexposition.

1.5.6 Kombinierte Radon-Hyperthermiebehandlung unter speläotherapeutischen Bedingungen bei Ankylosierender Spondylitis (van Tubergen et al. 2000)

Eine randomisierte kontrollierte klinische Studie mit dreiarmigem Design untersuchte den Nutzen einer speläotherapeutischen Radonexposition im Gasteiner Heilstollen auf relevante outcome-Parameter des Morbus Bechterew. 120 niederländische Patienten mit gesicherter ankylosierender Spondylitis wurden randomisiert drei Behandlungen zugeteilt. Während die Kontrollgruppe zu Hause blieb und die wöchentliche Gruppengymnastik weiterführte, absolvierten die beiden anderen Gruppen ein dreiwöchiges komplexes Rehabilitationsprogramm unter Einfluss von Gruppengymnastik, Haltungskorrektur, Hydrotherapie und Sporttherapie in Arcen/Niederlande bzw. in Bad Hofgastein/Österreich. Zusätzlich wurde die Gruppe in Arcen 10 mal in der Sauna behandelt, die österreichische Gruppe 10 mal im Gasteiner Heilstollen (Radonkonzentration im Mittel 44 kBq/m³, Temperatur bis zu 41,5 °C, relative Luftfeuchtigkeit bis annähernd 100%). Entsprechend dem Protokoll wurden der Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), das Gesamwohlbefinden des Patienten, die Schmerzintensität und die Dauer der Morgensteife zu einem Pooled Index of Change (PIC) als primärem outcome-Parameter zusammengefasst. Nach der Behandlungsphase fand sich in beiden Interventionsgruppen im Vergleich zu den Ausgangswerten eine 20-30%ige Besserung der Zielparame-ter, während die zu Hause gebliebene

Kontrollgruppe keine Veränderungen aufwies. 6 bzw. 9 Monate nach Studienbeginn war der Pooled Index of Change (primärer Zielparameter) nur noch in der Gasteiner Gruppe (mit Radonthermaltherapie) signifikant besser als in der Kontrollgruppe, während die zweite Interventionsgruppe (ohne Radon-Therapie) keinen signifikanten Unterschied mehr zeigte.

1.6 Gegenindikationen

Radon mit seiner Alpha-Strahlung und der Alpha-Strahlung der Folgeprodukte hat in dem für Therapiezwecke genutzten Aktivitätsbereich und bei einer Therapiedauer von einigen Wochen nach aller bisherigen Erfahrung keine unerwünschten Nebenwirkungen. Gegenindikationen ergeben sich daher nicht vom Radon selbst oder von seinen Folgeprodukten, sondern in erster Linie durch die Wärmebelastung bei Thermalbädern oder bei der Thermalstollenbehandlung. Patienten mit Herz-Kreislaufproblemen bedürfen daher bei Radon-Thermalkuren besonderer ärztlicher Beratung und Überwachung (Lind-Albrecht et al. 1996). Im Hinblick auf die starke Reizwirkung im zellulären und subzellulären Bereich sollten bei allen Formen akuter Entzündungen, ausgenommen akute Schübe eines Morbus Bechterew, keine Radon-Anwendungen erfolgen. Ob Radon bei bestehender oder gerade überstandener Krebserkrankung verordnet werden darf, ist umstritten. Bis zum Vorliegen gesicherter Befunde ist Zurückhaltung angeraten. Ähnliches gilt bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion oder bei akuten Psychosen. Bei Schwangeren und Kindern ist ebenso wie bei allen Patienten der Sachverhalt von Bedeutung, dass die Dosis höchstens in der Größenordnung der mittleren natürlichen Strahlenexposition und deren Schwankungsbreite liegt. Dennoch wird unter vorsorglichem Hinweis auf die erhöhte Strahlenempfindlichkeit von Foeten, Kleinkindern und Jugendlichen eine Radontherapie im allgemeinen nur dann verordnet, wenn diese in der Abwägung gegen das medikamentös bedingte Risiko geboten erscheint. Der Arzt muss im Einzelfall den Nutzen gegen das Risiko abwägen.

1.7 Zusammenfassung

Radonanwendungen, insbesondere Radonthermalkuren haben sich bei nahezu allen Formen chronischer rheumatischer Erkrankungen als wirksam erwiesen. Schmerzen werden nachhaltig gedämpft oder unterdrückt, so dass die Einnahme antirheumatischer Pharmaka reduziert oder gar unterbrochen werden kann. In den zugrundeliegenden kontrollierten klinischen Untersuchungen, die teilweise als prospektiv randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien durchgeführt wurden, blieb der Radoneffekt gegenüber den Kontrollen in einer nach Therapieende über viele Monate anhaltenden Schmerzlinderung signifikant.

Autor, Jahr	Erkrankung	Anzahl Patienten, Art der Therapie	Zielparameter	Befund
Pratzel et al., 1993; 1999	degeneratives HWS-Syndrom	46 Best'sche Wanne, 3 kBq L ⁻¹ , bzw. Leitungswasser 9 x 20 min	Druckschmerzschwelle der paravertebralen Muskulatur	2 - 4 Monate nach der Rn-Therapie signifi- kanter schmerzlin- dernder Effekt
Pratzel et al., 1999	degenerative Wirbelsäulen- oder Gelenkbeschwerden	52 Best'sche Wanne, 0,8 kBq L ⁻¹ , bzw. Leitungswasser 8 x 20 min	Druckschmerzschwelle bzw. Schmerzintensität	2 bzw. 4 Monate nach der Rn-Therapie sig- nifikante, länger an- dauernde Schmerz- linderung

**Tab. 1.1 Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien zur Radon-Therapie rheumato-
logischer Erkrankungen (1)**

<p>Franke et al., 2000</p>	<p>Rheumatoide Arthritis</p>	<p>60 Best'sche Wanne, 1,3 kBq L⁻¹ ²²²Rn + 1,6 g L⁻¹ CO₂; bzw. alleinige CO₂ - Bäder; 15 Bäder</p>	<p>Schmerzintensität und funktionelle Einschränkung</p>	<p>6 Monate nach Rn- Therapie signifikant besseres Ergebnis</p>
<p>Lind - Albrecht, 1994; 1999</p>	<p>Morbus Bechterew</p>	<p>262 (100 in random. Studie) Radonstollen, 30 - 130 kBq m⁻³</p>	<p>Schmerzausmass, Funktionseinschränkung, Medikamentenverbrauch</p>	<p>Monate (auch > 12) anhaltender, z.T. signifikant günstigerer Effekt der Radon- Therapie</p>
<p>Tubergen et al., 2000</p>	<p>Ankylosierende Spondylitis</p>	<p>120 randomisiert drei Behandlungen zugeführt; Radongruppe: Radon-Thermalstollen; ≤ 160 kBq m⁻³</p>	<p>Schmerzintensität und Dauer der Morgensteife</p>	<p>6 - 9 Monate nach Studienbeginn Zielparameter signifikant besser nur noch bei der Radongruppe</p>

Tab. 1.2 Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien zur Radon-Therapie rheumatologischer Erkrankungen (2)

2. Molekulare und zelluläre Wirkungsmechanismen

(D. Harder)

2.1 Einleitung

Chronische Entzündungen wie die rheumatoide Arthritis sind Auto-Immunkrankheiten. Die zelluläre Immunantwort hat sich gegen körpereigene Gewebe gerichtet, und durch molekulare Produkte der Effektorzellen kommt es zu chronischen Entzündungsschmerzen. Seit etwa 15 Jahren kennt man jedoch körpereigene molekulare und zelluläre Mechanismen zur Regulierung der zellulären Immunantwort, die sich in den Dienst der Therapie stellen lassen. Daher besteht die Möglichkeit, in Ergänzung zu dem lange vorhandenen Erfahrungswissen um niedrig dosierte ionisierende Strahlung als klinisch wirksames Mittel zur Schmerztherapie bei chronischen Entzündungen nun auch den molekularen und zellulären Mechanismus dieser therapeutischen Wirkung zu verstehen. Die bisher gewonnenen Erkenntnisse, auch wenn sie noch unvollständig sind, sollen hier mit besonderem Blick auf die bei den Radonanwendungen wirksame Alphastrahlung umrissen werden.

Der biophysikalische Mechanismus der Aufnahme von Radon in den Körper bei balneologischen Radonapplikationen ist seit langem aufgeklärt. Abschätzungen der durch Alphateilchen in der Haut und in den übrigen Körperorganen erzeugten Dosis stehen am Anfang dieses Kapitels. Angesichts der sehr niedrigen Dosiswerte - mehr als vier Größenordnungen unterhalb des Dosisniveaus der onkologischen Strahlentherapie - erhebt sich allerdings die Frage, wie es zu deren therapeutischer Wirksamkeit kommen kann. Lassen sich zelluläre Strahlenwirkungen der Alphateilchen und daran anschließende molekulare Signalwirkungen erkennen, die bei sehr niedriger Dosis einen Rückgang der chronischen Entzündungsschmerzen und einen Stillstand der schon fortgeschrittenen Gewebedestruktion herbeiführen können?

Als Grundlage für diese Untersuchung dient im Hauptteil dieses Kapitels eine kurze Beschreibung der Entzündungsreaktionen auf molekularer und zellulärer Ebene sowie der molekularen und zellulären Ansatzpunkte zu ihrer medikamentösen Behandlung. Sodann wird am Beispiel der bereits eingehend erforschten immun-suppressiven Wirkungen von Ultraviolett-B- und Röntgenstrahlung ein Abriss der heutigen Kenntnisse über die Bildung anti-inflammatorischer Botenstoffe als Folge zellulärer Strahlenwirkungen sowie der hierdurch erzielten Herunterregulierung der für chronische Entzündungen typischen Prozesse der zellulären Immunantwort gegeben. Forschungsergebnisse zur sogenannten Niedrig-Dosis-Hypersensitivität lassen die Gründe für den bei Entzündungsbehandlungen mit Röntgenstrahlung günstigen Dosisbereich erkennen. Hieran schließt sich der Entwurf einer Übertragung dieser Erkenntnisse auf Alphateilchen an, unterstützt durch direkte Beobachtungen biologischer Wirkungen bei sehr niedrigen Dosen und durch Forschungsergebnisse zum sogenannten Bystander-Effekt. Den Abschluss bildet eine Bilanz des bei allen betrachteten Strahlenarten erkennbaren Wirkungsprinzips: der Bildung anti-inflammatorischer Botenstoffe infolge der strahleninduzierten Zell-Apoptose und der entsprechenden Herunterregulierung der zellulären Immunantwort.

2.2 Transport des Radons in den Körper und erzeugte Dosis

Ausgangspunkt der molekularen und zellulären Mechanismen der therapeutischen Wirkung von Radon-Behandlungen ist wie bei allen biologischen Strahlenwirkungen die physikalische Energiedeposition der Strahlung in den Körpergeweben, hier insbesondere der Alphastrahlung des Radons und seiner Folgeprodukte.

2.2.1 Transportvorgänge

Bei Radon-Badekuren - als typischem Beispiel für die Gesamtheit der therapeutischen Radonanwendungen, zu der als bewährte Behandlungsformen auch die Radon-Inhalationstherapie und die Radon-Gasbäder gehören - fungiert die Haut als Eintrittspforte in den Körper des Patienten. Das im Badewasser gelöste Edelgas Radon dringt durch physikalische Diffusion in die Epidermis, das subbasale Hautgewebe und die Blutkapillaren des Hautgewebes ein, wie schon Janitzky festgestellt hat (Janitzky 1935, Krebs 1949). Durch den Blutkreislauf wird das Radon im gesamten Körper verteilt und entsprechend seiner gewebespezifischen Löslichkeit zeitweise in die einzelnen Gewebe aufgenommen. Die im Grenzfall des Diffusionsgleichgewichts maßgebenden Verteilungskoeffizienten, z.B. 0.43 für Blut/Luft, 11.2 für Fettgewebe/Blut, 0.66 für Niere/Blut, 0.71 für Leber/Blut und 0.36 für Knochen/Blut (Nat. Acad. Sci. 1999) dienen zur Kennzeichnung der unterschiedlichen Löslichkeiten. Die Abfuhr des Radons aus dem Körper erfolgt größtenteils über die Ausatemungsluft, aber auch durch Körperausscheidungen sowie durch Diffusion über die Haut nach Abschluss der Badephase. Nur etwa 0.2 % des Radons zerfallen bei der Passage durch den Körper.

Die durch spontane Kernumwandlung des Radons (^{222}Rn , HWZ 3.82 Tage) entstehenden kurzlebigen Folgeprodukte ^{218}Po (HWZ 3.05 min), ^{214}Pb (HWZ 26.8 min), ^{214}Bi (HWZ 19.7 min) und ^{214}Po (HWZ 164.3 ms) werden, soweit sie im Badewasser entstanden sind, auf der Hautoberfläche abgeschieden. Soweit sie aus dem bereits im Körper befindlichen Radon entstehen, verteilen sie sich dort entsprechend ihrer Biokinetik. Neben dem Radon selbst, einem Alphastrahler mit schwachem Gammaanteil, tragen sie durch Emission von Alphateilchen, Betateilchen und Gammaquanten wesentlich zu den im Verlauf der Badekur applizierten Organdosen bei. Den größten Dosisanteil erbringt die Alphastrahlung, eine dichtionisierende, aus ^4He -Atomkernen bestehende Teilchenstrahlung mit einem linearen Energietransfer (LET) von durchschnittlich $150 \text{ keV}/\mu\text{m}$, der um fast drei Größenordnungen höher liegt als der für energiereiche Elektronen (Betateilchen und Sekundärelektronen der Gammastrahlung) typische Wert von $0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Durch den Zerfall des ^{214}Po , des letzten der kurzlebigen Folgeprodukte, entsteht das langlebige ^{210}Pb (HWZ 22.3 Jahre), ein Betastrahler, der - im Vergleich zum Dosisbeitrag des immer vorhandenen körpereigenen Beta- und Gammastrahlers ^{40}K - in einer biologisch unbedeutenden Menge im Körper verbleibt.

Für die Kureinrichtungen in Schlema und Sibyllenbad, die hier der Kürze halber als Beispiel dienen sollen, wird eine typische Radonkonzentration von 1600 Bq/L im Badewasser sowie eine Dauer des Einzelbades von 20 min angenommen. Die folgenden Dosisabschätzungen gelten für eine aus 10 Einzelbädern bestehende Kur. Die mehrstellig angegebenen, nicht gerundeten Zahlen sind als typische Beispiele aus einzelnen Untersuchungen, nicht als Mittelwerte aus großen Versuchsreihen anzusehen. Bei der anschließenden allgemeinen Bewertung der Größenordnung dieser Zahlenwerte werden dann Rundungen vorgenommen.

2.2.2 Dosis in der Haut und im Blut

Die Aufnahme von Radon über die Haut bei einer Radon-Badekur kann nach dem von Janitzky (1935) angegebenen und auch heute verwendeten Messprinzip (Grünwald et al. 1999) durch Radonmessungen in der Ausatemungsluft analysiert werden. Hofmann et al. (1999) fanden in der Ausatemungsluft eines erwachsenen Probanden bei einem 20-minütigen Bad in Radon-Thermalwasser mit einer Radonkonzentration von 415 Bq/L zwischen Minute 5 und Minute 8 einen steilen Anstieg der Radonkonzentration und von Minute 8 bis Minute 20 eine annähernd konstante Radonkonzentration von 2.5 Bq/L (2500 Bq/m³). Im nachfolgenden Zeitraum bis etwa Minute 50 ging die Radonkonzentration in der Ausatemungsluft entsprechend der Radonabgabe aus den Geweben, in denen sich in der Badephase Radon gelöst hatte, allmählich wieder auf den Nullwert zurück. Bei einer Atemrate von 5 L/min entspricht dies einer Exhalation von ca. 380 Bq Radon, davon 250 Bq während der Badephase. Berücksichtigt man die Radonabfuhr über Harn und Darminhalt, die Radonabgabe über die Haut nach Beendigung des Bades und den radioaktiven Zerfall des Radons während der Körperpassage durch eine Korrektur von schätzungsweise + 10%, so ergibt sich eine vom Körper aus dem Badewasser aufgenommene Radonmenge von 418 Bq. Geht man von einer mittleren Aufenthaltszeit des einzelnen Radonatoms im Blut von 5 min aus - nicht mit der Dauer des Bades zu verwechseln -, so beträgt die mittlere Radonkonzentration im Blut während der Badephase bei einer Blutmenge von 6 L etwa 17 Bq/L. Dieser Schätzwert würde sich durch Mitberücksichtigung der an der zeitweisen Speicherung des Radons beteiligten Gewebe noch merklich senken, wie ein Vergleich mit dem unter ähnlichen Bedingungen erhaltenen Messwert von 4 Bq/L im Blut zeigt (von Philipsborn et al. 2000).

Für die Badephase ist infolge der Diffusion des Radons ein in der Haut bestehendes lineares Konzentrationsgefälle zwischen der Radonkonzentration im Badewasser und der Konzentration im Blut anzunehmen, was einer mittleren Radonkonzentration von 216 Bq/L in der Haut entspricht. (Der Unterschied in der Löslichkeit des Radons im Badewasser und in den Hautgeweben ist hierbei vernachlässigt.) Zusätzlich kann man annehmen, dass die in der Haut entstehenden kurzlebigen Folgeprodukte dort verbleiben, so dass pro Radonzerfall eine Alphateilchenenergie von insgesamt 19.2 MeV (die „potenzielle Alpha-Energie“, siehe Anhang A) zur Dosis beiträgt. Da dieses Konzentrationsgefälle 20 min lang besteht, ergibt sich für die Haut im Mittel eine Energiedosis von 0.8 µGy; für die Epidermis resultieren ca. 1,5 µGy.

Liegt im Blut während der Badephase von 20 min eine Radonkonzentration von 17 Bq/L und in der Phase nach dem Bad für 20 min eine durchschnittliche Radonkonzentration von 8 Bq/L vor, so beträgt die den Blutzellen im Mittel zugeführte Energiedosis 0.1 µGy.

Die aus dem Badewasser an der Außenfläche der Haut abgelagerten und dort verbleibenden Zerfallsprodukte ergeben nach alpha-spektrometrischen Messungen von Hofmann et al. [2] bei einer Radonkonzentration im Badewasser von 415 Bq/L eine mittlere Energiedosis der Epidermis von 50 µGy.

Nach Umrechnung auf eine Radonkonzentration im Badewasser von 1600 Bq/L und auf 10 aufeinanderfolgende Bäder beträgt demnach die mittlere Energiedosis für die Epidermis ca. 2000 µGy = 2 mGy, für das gesamte Hautgewebe ca. 30 µGy und für die Blutzellen ca. 4 µGy. In Anbetracht der im mikroskopischen Maßstab sehr inhomogenen Energiedeposition der Alphateilchen - bei diesen niedrigen Dosen erfahren

nur sehr wenige Zellen den Durchgang eines Alphateilchens - sind alle angegebenen Dosiswerte als räumliche Mittelwerte in den angegebenen Geweben anzusehen.

2.2.3 Dosis in den übrigen Körpergeweben

Zur genäherten Berechnung dieser Dosisanteile kann von einer Modellrechnung Gebrauch gemacht werden, die unter Strahlenschutz Gesichtspunkten für die Zufuhr von radonhaltigem Trinkwasser durchgeführt wurde (Nat. Acad. Sc. 1999). Die bei dieser Rechnung betrachtete Aufnahme des Radons in den Blutkreislauf durch Diffusion über die Dünndarmwand und anschließenden Transport über Pfortader, Leber und große Hohlvene kann dabei als zahlenmäßig äquivalent zu der bei Radonbädern erfolgenden Diffusion des Radons über die Haut und die Aufnahme in den venösen Zweig des Blutkreislaufs über das Kapillarsystem der Haut betrachtet werden, denn von der ersten Herzpassage an entspricht das Modell exakt dem Transport des Radons mit dem Blutkreislauf bei einem Radonbad. Diese Modellrechnung wird daher hier nach Maßgabe der Menge des in den Blutkreislauf aufgenommenen Radons auf den Fall der Radon-Badekur angewandt. Auch die Entstehung der Folgeprodukte des Radons und ihre Verteilung entsprechend ihrer Biokinetik als Po-, Bi- und Pb-Isotope wird in der Modellrechnung berücksichtigt. Hinsichtlich der Aufnahme von Radon in den Blutkreislauf über Diffusion in die Magenwand wurden die Rechnungen unter verschiedenen Annahmen durchgeführt; wir verwenden hier als geeigneten Fall die Rechnung ohne diese Diffusion.

Die durch Alphateilchen beigetragenen Werte der Energiedosis in den einzelnen Organen sind in dieser Modellrechnung mit einem Qualitätsfaktor 20 gewichtet, die durch Betateilchen und Gammastrahlung erzeugten Energiedosen dagegen mit einem Qualitätsfaktor 1. Das Ergebnis wird daher als Äquivalentdosis in Sievert (siehe Anhang A) angegeben. Da der Energiedosisanteil der Betateilchen und der Gammastrahlung im Mittel über alle Organe nur 1/7 desjenigen der Alphastrahlung beträgt, macht man bei der Ermittlung der Energiedosen in Gy nur einen unbedeutenden Fehler, wenn man die Zahlenwerte der in (Nat. Acad. Sci. 1999) angegebenen Äquivalentdosen in Sievert durch 20 dividiert. Für eine mit dem Trinkwasser zugeführte und in den Blutkreislauf aufgenommene Radonaktivität von 1000 Bq ergeben sich Organdosen in der Größenordnung 0.05 bis 0.4 μGy . Die unterschiedlichen Dosiswerte sind durch Unterschiede in der Radon-Löslichkeit, aber auch in der Masse dieser Körpergewebe bedingt. Bei Hochrechnung auf eine Radonkonzentration im Badewasser von 1600 Bq/L sowie auf 10 aufeinanderfolgende Bäder erhält man in den Organen Energiedosen in der Größenordnung 1 bis 6 μGy .

2.2.4 Schlussfolgerungen

Diese Dosisabschätzungen für eine typische Radonbadekur in Schlemma oder Sibyllenbad ergeben das Gesamtbild einer vorwiegend auf die Epidermis konzentrierten Energieabgabe der Alphateilchen mit einer Energiedosis in der Größenordnung von 2 mGy, während die mittlere Dosis im gesamten Hautgewebe nur ca. 30 μGy beträgt und die Dosen im Blut und in den übrigen Körpergeweben in der Größenordnung weniger μGy liegen. Im Vergleich zu der meistens mit Photonenstrahlung durchgeführten Strahlentherapie maligner Tumoren (Größenordnung der Dosis 60 Gy) handelt es sich also bei den therapeutischen Radonanwendungen um sehr niedrige Dosen.

Zur Veranschaulichung der Dosiswerte bei der Behandlung chronischer Entzündungen mit Radon kann man „mikrodosimetrisch“ die entsprechenden Zahlenwerte der Teilchenzahl pro Flächeneinheit („Fluenz“) der Alphateilchen betrachten. Für Alphateilchen einer Anfangsenergie von ca. 5 MeV hat die Fluenz bei einer Dosis von 2 mGy den Wert 80 pro mm²; bei 30 µGy beträgt sie 1.2 pro mm². Verglichen mit einem Zellquerschnitt der Größenordnung 100 µm² = 0.0001 mm² werden bei diesen sehr niedrigen Dosen die weitaus meisten Zellen von keinem Strahlungsteilchen getroffen. Andererseits bedeutet der schon erwähnte hohe LET-Wert der Alphateilchen von 150 keV/µm, dass in einer von einem Alphateilchen durchlaufenen Zelle von 5 µm Dicke eine Energie von 750 keV deponiert wird, was auf atomarem Niveau etwa 25 000 Ionisationsprozessen entspricht. Wegen dieser im mikroskopischen Maßstab sehr hohen *lokalen* Energiedeposition ist daher bei den wenigen von der Alphastrahlung getroffenen Zellen und - wie wir noch sehen werden - auch in ihrer unmittelbaren Nachbarschaft mit starken biologischen Wirkungen zu rechnen. Infolge seiner Reichweite von ca. 35 µm durchläuft jedes Alphateilchen außerdem einige hintereinander liegende Zellschichten; es bilden sich also kleine lokale Gruppen der auf die Alphateilchen reagierenden Zellen.

2.3 Zellulärer und molekularer Wirkungsmechanismus chronischer Entzündungen und Therapieansätze

Um die Erkenntnisse zum anti-inflammatorischen Wirkungsmechanismus von niedrig dosierter ionisierender Strahlung und insbesondere von Alphateilchen geringer Fluenz in dem erforderlichen Rahmen darstellen zu können, wird im folgenden zunächst ein kurzer Abriss zellulärer und molekularer Mechanismen des Entzündungsprozesses, der Pathophysiologie der rheumatischen Arthritis und einiger Therapieansätze gegeben. Einschlägige Lehrbücher und Begriffsdefinitionen (Male et al. 1991, Paul 1993, Krück 1994, Siegenthaler 1994, Greiling et al. 1995, Lodish et al. 1996, Janeway et al. 2001) und allgemeinverständliche Darstellungen (Marrack et al. 2001, Steinmann 2001) müssen hier als Grundlage vorausgesetzt werden. Im Anhang B sind einige immunologische und strahlenbiologische Begriffe erläutert.

2.3.1 Molekulare und zelluläre Prozesse bei Entzündungen

Der Organismus verfügt neben der angeborenen Immunität, welche die natürlichen Killerzellen, die neutrophilen Granulozyten und das Monozyten-Makrophagen-System einschließlich epitheloider Zellen und dendritischer Zellen umfasst, über die Zellen der adaptiven Immunantwort, bestehend aus den T-Helferzellen, den zytotoxischen T-Zellen und den B-Lymphozyten.

Das Th1/Th2-Verhältnis

In die Thymusdrüse eingewanderte Stammzellen des Knochenmarkes reifen dort zu T-Lymphozyten (T-Helferzellen, die neben dem T-Zell-Rezeptor TCR den Corezeptor CD4 tragen, und zytotoxischen T-Zellen mit dem Corezeptor CD8) heran. Durch somatische Rekombination der T-Zell-Rezeptor-Gene entstehen T-Lymphozyten mit unterschiedlicher Spezifität. Autoreaktive Zellen werden durch programmierten Zelltod (Apoptose) zerstört. Nach Einwanderung der T-Lymphozyten in abführende Lymphknoten und in Anwesenheit antigen-präsentierender dendritischer Zellen, die aus anderen Geweben, z.B. der Haut, eingewandert sind, sowie von Botenstoffen verschiedener Immunzellen entstehen in den Lymphknoten Klone von Helferzellen

vom Typ Th1, Th2 oder Th3. Die T-Helferzellen antworten auf einen Stimulus insbesondere mit der Sekretion von Zytokinen, wobei es je nach dem klonalen Vorherrschen eines Helferzelltyps zu einem bestimmten Typ der Immunantwort kommt (Mosmann et al. 1989, Paul et al. 1994, Rook et al. 1994, Begley et al. 1999, Jonuleit et al. 2001, Kourilsky et al. 2001, Schulze-Koops et al. 2001).

In *Abb. 1* ist die Differenzierung der „naiven“ Th0-Vorläuferzellen zu Th1-, Th2- und Th3-Helferzellen unter dem Einfluss verschiedener Botenstoffe dargestellt. Zytokine vom Typ IL-12 begünstigen die Th1-Antwort und schwächen die Th2-Antwort, während Zytokine vom Typ IL-4 und IL-10 die Th2-Antwort begünstigen und die Th1-Antwort schwächen (Begley et al. 1999, Kourilsky et al. 2001). Th1-Zellen vermitteln die zelluläre Immunantwort durch Aktivierung von Makrophagen und zytotoxischen T-Zellen. Ein besonders wichtiger, von den Th1-Zellen sezernierter, inflammatorisch wirkender Botenstoff ist neben IFN- γ und IL-2 das TNF- α . Th2-Zellen sezernieren IL-4, IL-5 und IL-10 und vermitteln die humorale Immunantwort durch Stimulierung der B-Zellen zur Verwandlung in Plasmazellen. Th3-Helferzellen sind durch die Produktion von hohen Mengen des immunmodulierenden Zytokins TGF- β charakterisiert.

Das Th1/Th2-Verhältnis wird, wenn es einmal eingestellt ist, durch rückgekoppelte Zytokin-Signale stabilisiert (s. *Abb. 1*). Man spricht von einer „Polarisierung“ der Immunantwort (Kourilsky et al. 2001). Änderungen der Proteinexpression bei den dendritischen Zellen, zusätzliche Zytokinsignale und Mitsteuerung durch die T- und B-Gedächtniszellen (Sprent 1994, Zinkernagel et al. 1996), können jedoch eine Verschiebung des Th1/Th2-Verhältnisses und damit eine „Umpolarisierung“ der Immunantwort bewirken, die eine tiefgreifende Änderung der Aktivitäten der Effektorzellen mit sich bringt. Zum Beispiel tritt in der Schwangerschaft zum Schutz des Embryos bzw. Feten eine Th2-bestimmte Immunantwort an die Stelle der typischen Th1-Immunantwort, so dass bei schwangeren Patientinnen mit rheumatoider Arthritis eine Remission der chronischen Entzündung eintritt (Varner 1991, da Silva et al. 1992, Lin et al. 1993, Krishnan et al. 1996, Schulze-Koops et al. 2001, Somerset et al. 2004). Die Dynamik solcher Umstimmungen ist auch Gegenstand mathematischer Modelle (Seymour et al. 2001).

Makrophagen-Aktivitäten

Aus dem Knochenmark stammende und aus dem Blut über das Gefäß-Endothel in das anliegende Gewebe migrierte Monozyten differenzieren sich im Gewebe zu Makrophagen, die je nach Organ, z.B. in den Gelenken als Synovialzellen Typ A, im Knochen als Osteoklasten, bezeichnet werden. Sie sind zur Phagozytose befähigt, bei der Zellreste, Mikroorganismen oder Fremdmaterialien in das Zellinnere aufgenommen und durch enzymatisch aus Sauerstoff gebildete Sauerstoffradikale sowie hydrolytische Enzyme wie z.B. Elastase und Kollagenase getötet und verdaut werden (Aderem et al. 1999). Erkennen bestimmte Makrophagen entzündliche Noxen bakterieller, chemischer oder physikalischer Natur, so sezernieren sie entzündungsfördernde Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und IL-12, welche die komplexe systemische Abwehrreaktion auslösen. Durch den Abbau von Phospholipid-Membranen in aktivierten Makrophagen entstehen Metabolite der Arachidonsäure wie Prostaglandine.

Durch die Zytokinsignale der Makrophagen wird neben dem schon beschriebenen Einfluss auf das Th1/Th2-Verhältnis die Expression von Oberflächenproteinen der Endothelzellen der lokalen Blutgefäße so verändert, dass Leukozyten des peripheren Blutes zur Adhäsion am Endothel und zur Migration in das anliegende Gewebe veranlasst werden (*Abb. 2*). Die von Zytokin-aktivierten Endothelzellen exprimierten

Abb. 1 (ganzseitig)

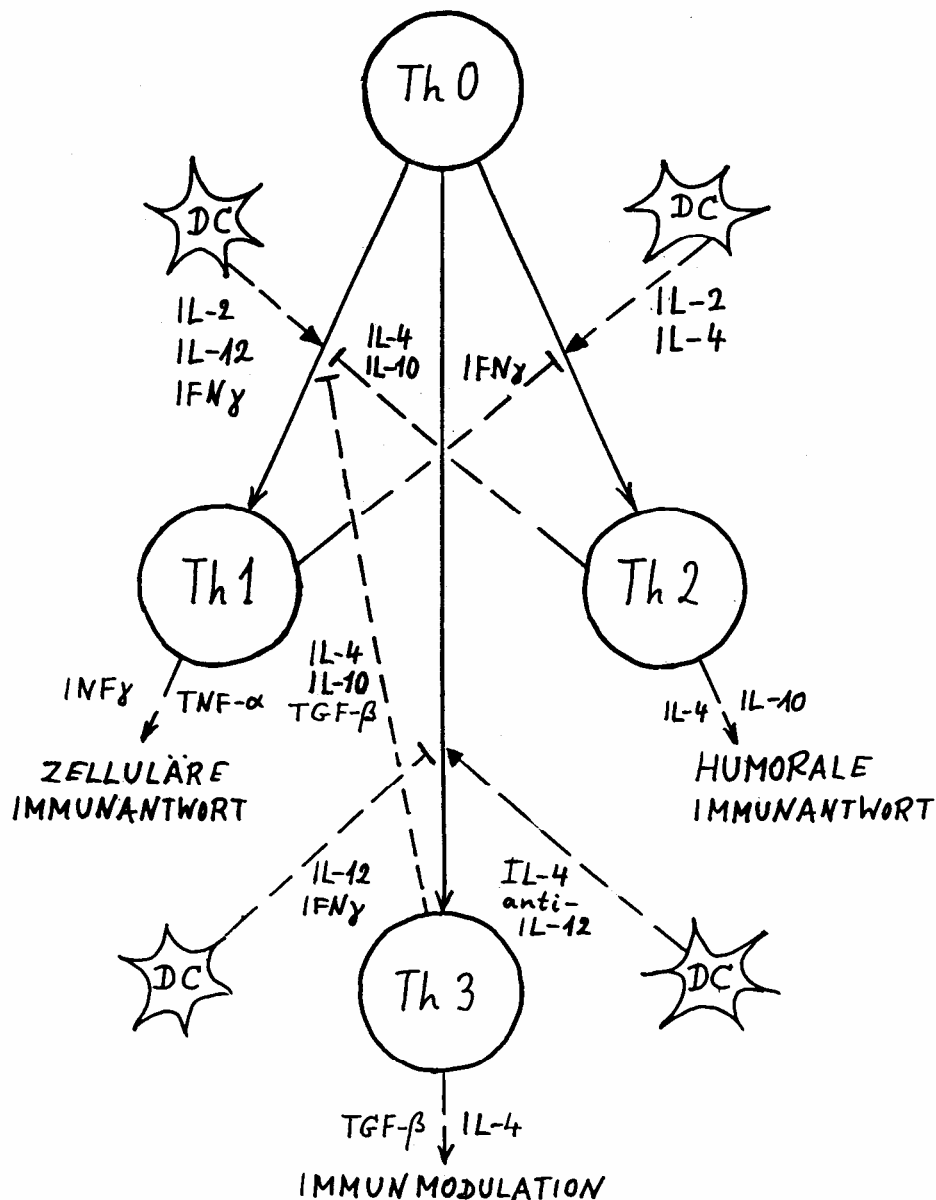


Abb. 1. Schema der „Polarisierung“ zwischen zellulärer und humoraler Immunantwort. Ausgezogene Linien: Differenzierung der T-Helferzellen in den abführenden Lymphknoten. Gestrichelte Linien: Zytokinproduktion und ihre Wirkung (Pfeilspitze: Aktivierung; Querstrich: Inhibierung.) DC: Dendritische Zellen. Die Differenzierung der Th0-Zellen zu Th1-Zellen wird durch IL-2, IL-12 und IFN γ aktiviert, aber durch IL-4 und IL-10 inhibiert. Die Differenzierung zu Th2-Zellen wird durch IL-2 und IL-10 aktiviert, aber durch IFN γ inhibiert. Durch die Zytokin-vermittelte Wechselwirkung zwischen Th1- und Th2-Zellen kommt es zur „Polarisierung“, dem klonalen Überwiegen des Th1- oder Th2-Typs im abführenden Lymphknoten (nach Paul et al. 1994, Begley et al. 1999, Kourilsky et al. 2001). Der Differenzierungsweg von Th0- zu Th3-Zellen kann ebenfalls zur Inhibierung der zellulären Immunantwort führen (nach Letterio et al. 1998).

Abb. 2 (ganzseitig)

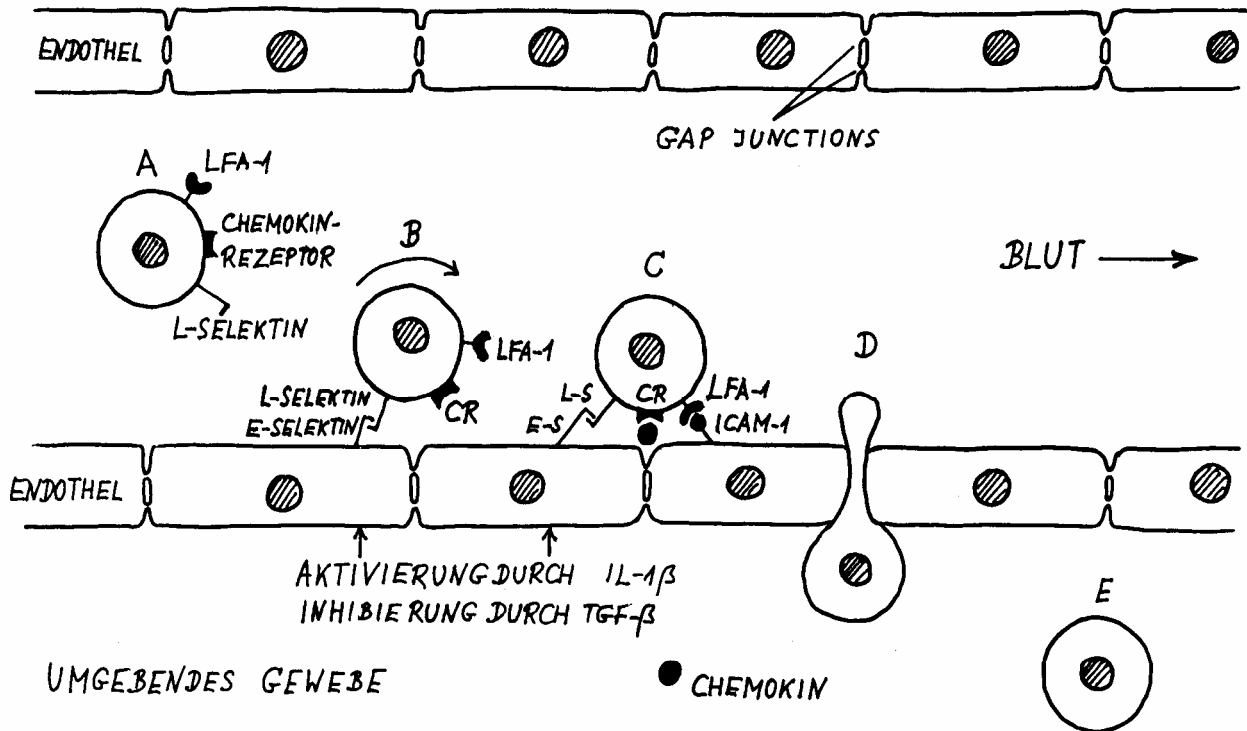


Abb. 2. Stadien der Leukozytenmigration durch aktivierte Blutgefäß-Endothelien. A: Leukozyt in der Blutbahn. B: Aktivierung des Endothels, vorübergehende Adhäsion und Rollbewegung des Leukozyten. C: Feste Bindung. D: Transendotheliale Migration. E: Leukozyt im umgebenden Gewebe; dort Aktivierung von Makrophagen durch Th1-Lymphozyten und Umwandlung von Monozyten in Makrophagen. L-Selektin, E-Selektin, LFA-1 und ICAM-1 sind Beispiele für die wirksamen Adhäsionsmoleküle. (Nach Springer 1994 und Kern 2004).

Abb. 3 (ganzseitig)

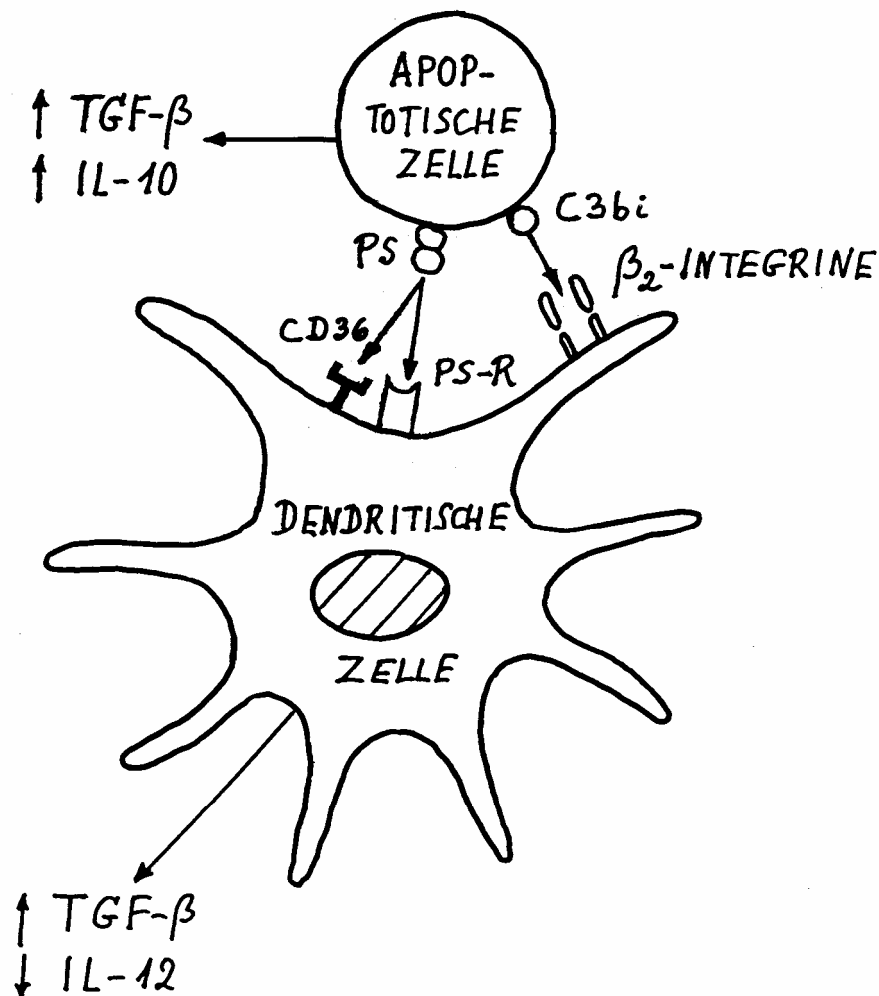


Abb. 3: Schema der Produktion anti-inflammatorischer Zytokine infolge der Zellapoptose (vereinfacht nach Albert 2004, s.a. Fadok et al. 2001). *Erster Reaktionsweg:* Bei der Phagozytose apoptotischer Zellen durch unreife dendritische Zellen kommt es zur Ligation von CD36, PS-R (Phosphatidylserin-Rezeptor) und β_2 -Integrinen mit entsprechenden Liganden auf der Oberfläche der apoptotischen Zellen, die zahlreiche Abbauprodukte auf ihrer Plasmamembran präsentieren, z.B. PS (Phosphatidylserin). Wandern die so aktivierten Zellen während der Differenzierung zu reifen dendritischen Zellen in die abführenden Lymphknoten, so können sie dort durch Sekretion von TGF- β und Herunterregulierung von IL-12 eine Umstimmung der klonalen „Polarisierung“ zu Ungunsten der zellulären Immunantwort bewirken, vergl. Abb. 1. *Zweiter Reaktionsweg:* Apoptotische Zellen sekretieren direkt die anti-inflammatorischen Zytokine TGF- β und IL-10 (Tomimori et al. 1994, Bzowska et al. 2002).

E-Selektine gehen dabei mit speziellen Liganden auf der Oberfläche der Leukozyten (sialysierten Kohlenwasserstoffen) zunächst eine vorübergehende, zu einer Rollbewegung der Blutzellen an der Innenseite der Blutgefäße führende Bindung ein. Eine weitere Gruppe der von den Endothelzellen exprimierten Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 und VCAM-1 stellt anschließend mit konstitutiven Liganden der Leukozytenoberfläche, den Integrinen und LFA-1, eine stabile Bindung her. Auch die dann folgende Migration der Leukozyten aus der Blutbahn durch den Bereich der „gap junctions“ zwischen den Endothelzellen wird durch Oberflächenproteine bewirkt (Dustin et al. 1991, Springer 1994, Ebnet et al. 1996). Die im anliegenden Gewebe akkumulierten Monozyten differenzieren zu „inflammatorischen Makrophagen“, welche die lokale Makrophagenaktivität verstärken.

TGF- β

Anti-inflammatorische Zytokine wie das u. a. von aktivierten Endothelzellen und Keratinozyten sezernierte TGF- β (oft verwendete Kurzbezeichnung für TGF- β 1) und das von Lymphozyten und Monozyten produzierte IL-10 wirken der bei Entzündungen verstärkten Ausschüttung von TNF- α und IL-1 β entgegen und dienen so der Regulierung und Begrenzung der Entzündungsreaktion. TGF- β ist auch ein für die Differenzierung dendritischer Zellen und damit für das Th1/Th2-Verhältnis (Abb. 1) wichtiger Faktor (Tsunawaki et al. 1988, Bogdan et al. 1992, Letterio et al. 1998, Blobe et al. 2000). Bei Makrophagen ist TGF- β in vitro zur Herunterregelung der NO-Produktion (Oswald et al. 1992) sowie der TNF- α -Produktion (Bogdan et al. 1993) in der Lage. Es verhindert den Abbau von Kollagen durch die von Makrophagen ausgeschiedenen Proteine (Letterio et al. 1998). TGF- β ist ein potenter Inhibitor inflammatorischer Neutrophilenaktivitäten. Zwei wichtige Reaktionswege für die Sezernierung von TGF- β bestehen, wie im Folgenden geschildert, im Zusammenhang mit der Zell-Apoptose. TGF- β kann aber auch durch verschiedene molekulare Aktivatoren, darunter Änderungen in der extrazellulären Matrix, aus einem latenten Komplex an der Zelloberfläche in einen aktiven Zustand überführt werden (Annes et al. 2003).

Immunsuppressive Wirkung apoptotischer Zellen

Als Apoptose (griech. für „fallendes Laub“) bezeichnet man den durch bestimmte molekulare Signale auslösbaren zelleigenen enzymatischen Abbau zur Beseitigung alternder oder geschädigter Zellen ohne mutagene Wirkung. Diese entwicklungsbiologisch erhalten gebliebene Fähigkeit zum „programmierten Zelltod“ tritt z.B. bei nicht erfolgreicher Reparatur von DNA-Schäden in Aktion. Die Strukturelemente des Zytoplasmas und des Zellkerns sowie die Enzyme für die DNA-Reparatur werden hierbei unter Mitwirkung der zelleigenen Mitochondrien durch Cytochrom-C-aktivierte Caspasen enzymatisch abgebaut, und DNAsen zerlegen die DNA in Stücke von ca. 200 Basenpaaren Länge. Die Zellen präsentieren das normalerweise auf der Innenseite der Zellmembran konzentrierte Phosphatidylserin nunmehr nach außen als Liganden für Phagozytose-Rezeptoren (Arends et al. 1991, Fadok et al. 1992, 2000, 2001, Thornberry et al. 1998, Rathmel et al. 1999, Porter 1999, Los et al. 2001).

Die immunologischen Folgen der Zell-Apoptose sind für den Mechanismus der in diesem Kapitel zu behandelnden immunmodulierenden Strahlenwirkungen von entscheidender Bedeutung. Wie zuerst Voll et al. (1997) und Fadok et al. (1998) beobachten konnten, hat die Bindung und Phagozytose apoptotischer Zellen durch Monozyten, Makrophagen oder unreife dendritische Zellen die *Sezernierung anti-inflammatorischer Zytokine* wie IL-10 und TGF- β zur Folge, welche die zelluläre Im-

munantwort herunterregulieren. Dieser Vorgang steht im Brennpunkt der aktuellen Forschung (z. B. Huynh et al. 2002, Kurosaka et al. 2002, Takahashi et al. 2004).

Die immunsuppressive Funktion apoptotischer Zellen ist in *Abb. 3* in Anlehnung an die zusammenfassenden Darstellungen von Fadok et al. (2001), Geske et al. (2002), Albert (2004) und Gregory et al. (2004) am Beispiel der Phagozytose durch eine unreife dendritische Zelle dargestellt. Der Thrombospondin-Rezeptor CD36 vermittelt die phagozytische Bindung, und der Phosphatidyl-Rezeptor PS-R erkennt das von apoptotischen Zellen präsentierte Phosphatidylserin (PS). Weitere Rezeptoren wie β_2 -Integrine sind an der Identifikation der apoptotischen Zelle beteiligt. Die dendritische Zelle ist aufgrund dieser Aktivierung nach Reifung und Migration in die abführenden Lymphknoten zur Sezernierung von TGF- β und Herunterregulierung von IL-12 befähigt (*Abb. 3* unten). Bei ausreichender Häufigkeit dieser Reaktion kommt es in den abführenden Lymphknoten zur einer Umstimmung des Th1/Th2-Verhältnisses und damit zur Herunterregulierung der zellulären Immunantwort. Verfügen apoptotische Zellen *nicht* über die korrekte Form des PS-Liganden oder ist dieser durch Antikörper inaktiviert, so kommt es wie bei der Phagozytose nicht-apoptotischer Zellen, z.B. Bakterien oder nekrotischer körpereigener Zellen, zu einer proinflammatorischen Reaktion der dendritischen Zelle.

Ob neben Makrophagen und unreifen dendritischen Zellen auch andere Zelltypen wie Monozyten, Fibroblasten, Hepatozyten, Epithel- und Endothelzellen, die ebenfalls zur Phagozytose apoptotischer Zellen befähigt sind, anti-inflammatorische Zytokine sezernieren, ist noch nicht bekannt. Weitere Untersuchungen haben jedoch ergeben, dass - wie in *Abb. 3* oben dargestellt - ein zweiter Erzeugungsprozess für anti-inflammatorische Zytokine existiert, die Sezernierung *durch die apoptotischen Zellen selbst* (Tomimori et al. 2000, Bzowska et al. 2002). Der durch diese Reaktionswege gewährleistete nicht-entzündliche Verlauf wird entwicklungsbiologisch als essentielles Merkmal des Zellabbaues über die Apoptose angesehen (Albert 2004).

2.3.2 Zur Pathophysiologie der rheumatoiden Arthritis

Eine chronische Entzündung wie die rheumatoide Arthritis oder die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) ist eine inflammatorische Reaktion von langer Dauer und schwankender Intensität, hervorgerufen durch die Persistenz des verursachenden Stimulus. Sie tritt als Folge einer akuten Entzündung oder auch de novo auf, wenn das verursachende Agens nur eine milde Akutreaktion hervorruft. Zu den möglichen ätiologischen Agenzien einer chronischen Entzündung gehören resistente oder (in schlecht durchbluteten Regionen) verborgene infektiöse Organismen, unbelebte Fremdmaterialien, die nicht durch enzymatischen Abbau oder Phagozytose beseitigt werden können, sowie eigene, in bekannter oder unbekannter Weise veränderte Gewebekomponenten. Im letzteren Fall spricht man von einer Autoimmunkrankheit (Feldmann et al. 1996, Smith et al. 2002).

Die Ursachen der Aggression des körpereigenen Immunsystems gegen die Synovialgewebe sind noch weitgehend Forschungsgegenstand. Eine Möglichkeit ist die genetisch bedingte Suszeptibilität, für die nicht nur genetisch-statistische Befunde, z.B. die hohe Konkordanz (30%) der rheumatoiden Arthritis bei eineiigen Zwillingen und die hohe ethnische Korrelation sprechen. Bei für rheumatoide Arthritis anfälligen Personen hat man eine Korrelation ihrer Krankheit mit bestimmten, auf dem Chromosom 6 kodierten Oberflächenrezeptoren entdeckt, die zur Gruppe der Gewebeverträglichkeitsantigene gehören, die bei der Aktivierung von T-Zellen eine entscheidende Rolle spielen (Smith et al. 2002).

Kennzeichen der aktiven Phasen der rheumatoiden Arthritis sind Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit, Schwellung, Rötung und Empfindlichkeit, Verdickung infolge der vermehrten Produktion von Synovialflüssigkeit und Schwellung der Innenauskleidung der Gelenkkapsel, der Synovialmembran. Die chronische Gelenkentzündung führt zur Schädigung der Knorpelschichten, Sehnen und Muskeln des Gelenks und zum Verlust von Knochensubstanz. Die Folge können Deformationen und Funktionsverlust der (oft paarig) betroffenen Gelenke sein.

Die lokale Reaktion des Immunsystems läuft auch im Synovium im Grundsatz nach dem schon beschriebenen Muster ab; im Vergleich zu einer akuten Entzündung besteht allerdings ein ungleich höherer Schweregrad infolge der Antigenpersistenz und der begleitenden Gewebeerstörung. Die Gelenkkapsel ist ein gut vaskularisiertes Gewebe, das außen aus einer dichten Ansammlung kollagener Fasern besteht. Die Synoviozyten, aus denen die innen liegende Synovialmembran aufgebaut ist, haben zum Teil phagozytische Funktionen und können „antigenpräsentierend“ mit T-Zellen interagieren. Auch das synoviale Endothel kann Adhäsionsmoleküle bilden, so dass die Migration von Immunzellen erleichtert wird. Das von den Makrophagen verstärkt exprimierte Zytokin TNF- α bewirkt eine erhöhte Expression der endothelialen Adhäsionsmoleküle E-Selektin, ICAM-1 und VCAM-1 (Baldwin 1996, Ghosh et al. 1998, May et al. 1998, Janeway et al. 1999). Zusätzlich werden aus dem Blut neutrophile Granulozyten rekrutiert. Ihre Enzyme vermitteln die Bildung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), z.B. die Addition eines Elektrons zum Sauerstoffmolekül durch die NADPH-Oxidase zur Bildung von Superoxid-Radikalen ($O_2^{\bullet-}$) und die Entfernung eines Elektrons durch die Superoxid-Dismutase zur Bildung des Hydroxyl-Radikals HO^{\bullet} und von Wasserperoxid H_2O_2 . Diese oxydierenden Verbindungen wirken auf den Gelenkknorpel zytotoxisch. In Anwesenheit von Stickoxid NO werden die Reaktionen noch komplexer (Schiller et al. 2003). Das Th1/Th2-Verhältnis ist bei rheumatoider Arthritis zugunsten der Th1-Antwort verschoben (Kumar et al. 1989, Romagnani 1994, Gerli et al. 2001, Schulze-Koops et al. 2001). In der Synovialflüssigkeit kommt es zur klonalen Vermehrung von T-Lymphozyten sowie zu einer Ansammlung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und Zytokinen wie TNF- α und IL-1 β .

Zu der Gewebeschädigung im Synovialbereich tragen auch weitere Effektorfunktionen der aktivierten Makrophagen bei. In ihnen wird die induzierte Stickoxyd-Synthase iNOS exprimiert, und das sezernierte Stickoxid NO ist als Effektormolekül für zytotoxische Wirkungen, für die Ödembildung im Synovialgewebe und über Reaktionen mit den Nozizeptoren für die Schmerzempfindung mitverantwortlich (Micking et al. 1997). Das NO hat jedoch dosisabhängig auch andere regulatorische und sogar antiinflammatorische Wirkungen. Bei Synthese durch NOX (non-phagocytic oxidase) und langanhaltender, geringer Konzentration wirkt es auf die Expression des TNF- α und des IL-1 β inhibierend. Ferner entsteht aus der von Phospholipidmembranen rekrutierten essentiellen Fettsäure Arachidonsäure durch das in den Makrophagen exprimierte Enzym Cyclooxygenase (COX) - sowohl durch dessen gewebständige Form COX 1 als auch durch die von Zytokinen aktivierte Isoform COX 2 – der Botenstoff Prostaglandin, welcher der wichtigste Auslöser der Schmerzreaktionen ist und das Kollagengerüst des Gelenkknorpels angreift (Davies et al. 1984). In die Zerstörung des Knorpelgewebes sind Metalloproteinasen involviert (Schiller et al. 2003), und in der Synovialflüssigkeit findet man Proteoglykane als Zeichen der lokalen Zerstörung der Kollagen-Matrix (Campbell et al. 1986, Gilbert et al. 2003). Das durch die Makrophagen exprimierte Zytokin TNF- α bewirkt einen Knochenabbau durch Osteoklasten (Kagan et al. 1992, Miossec 2004, O'Gradeigh et al. 2004). Da die Gewebs-

schädigung ihrerseits zu vermehrter Antigenpräsentation führt, wird ein „circulus vitiosus“ entzündungs-aktivierender Prozesse ausgelöst.

2.3.3 Zur Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen

Die Wirkung der seit 30 Jahren zur Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzten und durch antiinflammatorische und analgetische Wirkung ausgezeichneten nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) beruht neben einer Inhibitionswirkung auf die Zelladhäsion an den Gefäßwänden in erster Linie auf der Aktivitäts-Blockade der Cyclooxygenase (COX). Es können jedoch, besonders bei Risikopatienten, schwere gastrointestinale Nebenwirkungen wie Magenblutungen entstehen, da die konstitutive Isoform COX 1 für die Stabilität der Magenwand essentiell ist (Fries 1996, Singh, 1998). Auch über Leberschäden und Verlust von Mitochondrienfunktionen wird berichtet (O'Connor et al. 2003). Es sind daher neue, gut wirksame, aber sehr teure Pharmaka entwickelt worden, die selektiv nur das induzierbare Enzym COX 2 blockieren (Seibert 1994, Feldman et al. 2000). Doch auch bei diesen COX 2-Hemmern muss bei Langzeittherapie mit zum Teil schweren unerwünschten Wirkungen gerechnet werden (Topol 2004, Fitzgerald 2004). Ein anderer Weg ist der Einsatz von allgemein wirkenden Immunsuppressiva (Fenton et al. 2004) sowie von DNA-Synthese-Inhibitoren (Chan et al. 2002), der jedoch wegen der Toxizität dieser Stoffe einen hohen medizinischen Überwachungsaufwand erfordert.

Im Rahmen neuer pharmakologischer Konzepte zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis versucht man, die Wirkungen des durch die Makrophagen exprimierten Zytokins TNF- α (Jones 1989, Beutler 1999, Dayer 2004) zu inhibieren. Hierzu werden mehrere Wege wie z.B. die Inaktivierung durch monoklonale Antikörper beschrieben (Aeberli et al. 2002, Feldmann 2004, Miossec 2004, Nanda et al. 2004, Olsen 2004, Vilcek et al. 2004). Eine andere Möglichkeit ist die Blockierung des durch den zytoplasmatischen Transkriptionsfaktor NF κ B vermittelten Signalweges, über den TNF- α die genetische Expression der endothelialen Adhäsionsmoleküle bewirkt (Baldwin 1996, Pierce et al. 1997, May et al. 1998, Yamamoto 2004). Bereits dem Aspirin, das in der Selbstmedikation der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielt, wird eine Inhibition der genetischen Expression von Adhäsionsmolekülen zugeschrieben.

Ferner wird im Hinblick auf die verminderte Anwesenheit von IL-10 im Synovium der therapeutische Einsatz von IL-10 erprobt (Erwig et al. 1998, Huizinga et al. 2000, Asadullah et al. 2003). Ein fundamentaler Therapieansatz ist der Versuch zur Wiederherstellung der Suppression der Autoimmunität mit Hilfe inhibierender Rezeptoren (Long 1999, Tian et al. 1999, Smith 2002, Goronzy et al. 2004). In Phase III der klinischen Erprobung befindet sich ein Ansatz zur Behandlung chronischer Entzündungen, der auf die Aktivierung der anti-inflammatorischen Immunantwort durch apoptotische Zellen setzt (Celade 2004).

2.4 Konzept des anti-inflammatorischen Wirkungsmechanismus einer Alphastrahlenexposition mit niedriger Dosis

Vor dem Hintergrund der beschriebenen molekularen und zellulären Reaktionswege chronischer Entzündungen und der therapeutischen Ansatzpunkte sollen nun Forschungsergebnisse betrachtet werden, die über den Mechanismus der Immunmodulation durch niedrig dosierte Alphastrahlung Aufschluss geben können. Zunächst wird an das in den letzten Jahren gewonnene Verständnis des Zusammenhanges von

Zellapoptose und Immunmodulation bei *Ultraviolett-B-Strahlung* angeknüpft (Abschnitt 2.4.1). Eine weitere wichtige Möglichkeit, einen Zusammenhang von Zellapoptose und Immunmodulation zu erkennen, bieten die im Abschnitt 2.4.2 referierten klinischen Erfahrungen und experimentellen Ergebnisse zur antiinflammatorischen Wirkung von *Röntgenstrahlung*. Direkte Beobachtungen einer Beeinflussung von Immunfunktionen durch *Alphastrahlung* sind noch eine Seltenheit (Abschnitt 2.4.3). Aufgrund des neuesten Erkenntnisstandes über die Zellapoptose und den Bystander-Effekt bei Alphastrahlung (Abschnitt 2.4.4) können die Erkenntnisse aus den Untersuchungen mit UV-B- und Röntgenstrahlung aber im Grundsatz auf Alphateilchen übertragen werden (Abschnitt 2.4.5).

2.4.1 Ultraviolett-B-Strahlung als Modell für die Modulation der lokalen und systemischen Immunantwort als Folge einer primären zellulären Strahlenwirkung

Als Anhaltspunkt für den molekularen und zellulären Wirkungsmechanismus, welcher der Umstimmung der chronisch-entzündlichen Immunantwort durch niedrig dosierte Alphastrahlung zugrunde liegt, soll ein biologisch verwandter Vorgang, die lokal und systemisch immunsuppressive Wirkung des Ultraviolett-B bei Bestrahlung der Epidermis, herangezogen werden. Als UV-B bezeichnet man Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich 290 bis 320 nm, in dem das Absorptionsmaximum der DNA und dementsprechend das Maximum der Wirkung der UV-Strahlung auf die DNA liegt. Nach wiederholten Beobachtungen einer lokalen und systemischen Immunsuppression durch UV-B im Tierversuch (Fisher et al. 1977, Fisher et al. 1982, Rivas et al. 1992) und den ersten Anzeichen eines komplexen, über die Langerhanszellen der Haut führenden Reaktionsweges (Aberer et al. 1981) konnte in vivo experimentell nachgewiesen werden, dass das primäre Ereignis des Reaktionsweges der Immunmodulation die Bildung von Pyrimidindimeren und anderen DNA-Schäden in epidermalen Zellen ist (Applegate et al. 1989, Kripke et al. 1992, Nishigori et al. 1996, Maeda et al. 2002). Die Immunsuppression durch UV-B-Strahlung wird hier beschrieben, weil sie das bekannteste und am besten untersuchte Beispiel einer Immunmodulation infolge strahlungsinduzierter Zellapoptose darstellt. Beim Vergleich mit der niedrig dosierten Alphastrahlung ist jedoch zu beachten, dass nur ein sehr kleiner Teil aller Zellen von einem Alphateilchen getroffen wird, während es sich bei den hier betrachteten UV-Dosen um eine relativ gleichmäßige Reaktion aller Hautzellen handelt, bei der die Bestrahlung neben der Immunsuppression mutagene und karzinogene Folgen haben kann (Wang et al. 2002, Ichihashi et al. 2003).

Das Verständnis des komplexen Zusammenhanges von DNA-Schäden in der Haut mit der Modulation von lokalen und sogar systemischen Immunfunktionen ist durch Berücksichtigung der Tatsache möglich, dass die Zellen der Epidermis – mengenmäßig im wesentlichen die Keratinozyten – zum Schutz gegen Strahlenwirkungen über mehrere Abwehrbarrieren verfügen. Dies sind zum einen die DNA-Reparaturenzyme, ferner die Regulierung des Zellzyklus zur Bereitstellung der benötigten Reparaturzeit (Maeda 2002) sowie die Apoptose, der programmierte Zelltod. Die bei Überforderung der Reparaturenzyme durch UV-B-Dosen oberhalb einiger hundert J/m^2 eintretende Apoptose der Keratinozyten ist vielfach untersucht worden (Okamoto et al. 1999, Kulms et al. 2000, Lu et al. 2002, Denning et al. 2002 a,b,c, Leverrier et al. 2002, Guhl 2003). Die Produktion von Stickoxid und reaktiven Sauerstoffverbindungen ist an der Apoptoseentstehung beteiligt (Kuchel et al. 2003). Bei Keratinozyten dauert der programmierte Zellabbau ca. 2 bis 3 Tage; in dieser Zeit lassen sich die apoptotischen Zellen als sogen. „sunburn cells“ noch gut sichtbar machen (Brash et al. 2001, Murphy et al. 2001).

Der für die Immunmodulation durch UV-B-Strahlung entscheidende Punkt ist, dass die Zell-Apoptose in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Freisetzung von Zytokinen wie IL-4 und IL-10 steht (Schwarz et al. 1995, Beissert et al. 1999, Tomimori et al. 2000, Petit-Frère et al. 2000, Bzowska et al. 2002): Das bei der Apoptose an der Zelloberfläche erscheinende Phosphatidylserin sowie oxidierte Phospholipide werden von Rezeptoren phagozytischer Zellen erkannt und lösen eine Kaskade von molekularen Reaktionen aus (Voll et al. 1997, Fadok et al. 2001, Albert 2004). Dieser Reaktionsmechanismus beginnt bei Keratinozyten mit Prostaglandin E₂ als Membran-Abbauprodukt und setzt sich mit der Bildung von IL-4 und IL-10 unter Mitwirkung von T-Zellen der hautnahen Blutgefäße fort (Sheedhar et al. 1998, Walterscheid et al. 2000, Ullrich 2002). Eine immunsuppressive Wirkung dieser durch UV-B-Strahlung produzierten Zytokine wurde in zahlreichen Experimenten mit murinen und humanen Zellen, unter Zuhilfenahme von Antikörpern und genetisch veränderten Versuchstieren nachgewiesen (Rivas et al. 1992, Grewe et al. 1995, Barr et al. 1999, Kurimoto et al. 2000, Nghiem et al. 2002, Nola et al. 2003).

Als Fortsetzung des Reaktionsweges, der zur *lokalen* Immunsuppression führt, gilt das Auswandern durch IL-10 aktivierter Langerhanszellen aus der Epidermis in die regionalen Lymphknoten (Kölgen 2002). Dort kommt es, wie aus Abb. 1 ersichtlich, durch das Muster ihrer Antigenpräsentation zur Ausprägung der für Immundefekte der Haut verantwortlichen Anergie der Th1-Helferzellen (Ullrich 2000). Als Fortsetzung des Reaktionsweges für die *systemische* Immunsuppression gilt die durch IL-10 vermittelte Inhibierung der IL-12-Produktion dendritischer Zellen der Dermis. Hierdurch wird, wie im Abschnitt 2.3.1 beschrieben, in den Lymphknoten eine Umstimmung der T-Helferzellantwort zu Ungunsten des Th1-Typs und damit eine Inhibition der Effektorzellen der zellulären Immunantwort bewirkt (Schmitt et al. 2000 a,b, Ullrich 2000, Teunissen 2002, Laounini et al. 2003). Auch die Immunsuppression durch die UV-B-induzierte Isomerisierung der hauteigenen *trans*-Urocaninsäure in die *cis*-Form wird möglicherweise über dendritische Zellen vermittelt (Gieseler et al. 1994). Am Beispiel des Diabetes mellitus Typ 1 wurde eine Reduktion der Prävalenz einer Auto-Immunkrankheit durch erhöhte UV-Exposition der Haut an einer australischen Bevölkerungsgruppe epidemiologisch nachgewiesen (Staples et al. 2003).

Neben den bisher genannten Untersuchungen, bei denen es um die durch UV-B produzierten, zur Reduktion der zellulären Immunantwort führenden Zytokine ging, seien auch die zahlreichen von UV-B unabhängigen Erkenntnisse zur Wirkungsweise von IL-4 und IL-10 erwähnt. Neben der nur 15 Jahre zurückliegenden Erstbeschreibung des Zytokins IL-10 (Fiorentino et al. 1989) und der Zusammenfassung in Moore et al. (2001) sind hier viele Einzelarbeiten bemerkenswert. Sie erbrachten den Nachweis, dass IL-4 und IL-10 zur Hemmung der Makrophagenaktivität (Bogdan et al. 1991, Fiorentino et al. 1991, Gazzinelli et al. 1991, Oswald et al. 1992, Hart et al. 1996, Erwig et al. 1998, O'Farrel et al. 1998, Raychaudhuri et al. 2000, Huang et al. 2000, Avdiushko et al. 2001, Lim et al. 2004) in der Lage sind. IL-4 und IL-10 inhibieren die Produktion inflammatorischer Zytokine in antigenstimulierten Monozyten (Wang et al. 1995) sowie die durch ionisierende Strahlung bei hoher Dosis (10 bis 40 Gy) induzierte ICAM-1-Expression (Behrends et al. 1994, van der Meeren et al. 1999). Bedeutsam sind auch Berichte über die durch IL-10 bewirkte Inhibition des inflammatorisch bedingten Knochenabbaus (Carmody et al. 2002) sowie diagnostische Schlussfolgerungen, welche den Schweregrad der rheumatoiden Arthritis mit dem Grad der IL-10-Produktion in Verbindung bringen (Huizinga et al. 2000).

Im Hinblick auf den Modellcharakter der immunmodulierenden Wirkung von UV-B-Expositionen der Haut für die Erklärung der anti-inflammatorischen Wirkung von Alphastrahlung ist als Ergebnis dieses Abschnitts festzuhalten, dass die durch DNA-Schäden induzierte Apoptose von Hautzellen, vermittelt durch eigene Zytokinsignale oder solche dendritischer Zellen, eine Umstimmung der Prägung von T-Helferzellklonen zu Ungunsten des Th1-Typs bewirkt. Dies hat eine Abschwächung der Th1-vermittelten zellulären Immunantwort, insbesondere eine Verminderung der entzündlichen Funktionen der Makrophagen, zur Folge (Voll et al. 1997). Diese Erkenntnisse stimmen mit dem im Abschnitt 2.3.1 geschilderten Modell der Immunsuppression infolge der durch Zell-Apoptose ausgelösten Zytokinsekretion überein.

2.4.2 Wirkungsmechanismen der Therapie mit niedrig dosierter Röntgenstrahlung

Das klinische Motiv für die Erforschung der molekularen und zellulären Mechanismen der entzündungshemmenden Wirkung ionisierender Strahlungen bei niedriger Dosis bildet die seit mehr als 100 Jahren und noch heute in großer Breite praktizierte Strahlentherapie mit niedrigen Dosen. Beispielsweise wird bei entzündlich degenerativen Gelenkerkrankungen wie der Kniegelenk-Arthrose durch 5- bis 6-malige Applikation einer Dosis von 0.5 bis 1.0 Gy eine entzündungshemmende und schmerzlindernde Wirkung erzielt (Hildebrandt et al. 2004 a). Es kommt sowohl harte Röntgenstrahlung entsprechender Therapiegeräte als auch energiereiche Photonenstrahlung aus Linearbeschleunigern zum Einsatz. Eine Bestandsaufnahme der Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen ergab allein für Deutschland pro Jahr ca. 20 000 Patienten (Seegenschmiedt et al. 1999). Die klinische Erfahrung konnte durch Tierversuche mit Modellen akuter und chronischer Gelenkentzündungen untermauert werden, die durch Bestrahlung mit geringen Dosen zum Rückgang gebracht wurden (Trott 1994, Hildebrandt et al. 2000, Schaeue et al. 2002, Liebmann et al. 2003). Die Erforschung der zellulären und molekularen Mechanismen der anti-inflammatorischen Wirkung der Strahlentherapie mit geringen Röntgenstrahlen-Dosen (Zusammenfassungen siehe Hildebrandt et al. 2004 b, Trott et al. 2004) hat folgende Erkenntnisse erbracht:

Werden aktivierte Monozyten des peripheren Blutes stimuliert und mit Röntgenstrahlen bestrahlt, so reagieren sie mit einer Herunterregulierung pro-inflammatorischer Zytokine und sezernieren stattdessen die anti-inflammatorisch wirkenden Zytokine IL-10 und TGF- β mit Ausbeutemaxima bei 0,3 bzw. 0,5 Gy (Kern 1999, 2000 a, 2004). Bei einer Dosis von 0,5 bis 0,6 Gy tritt ein Minimum der Monozytenadhäsion an Endothelien auf, das sich durch Neutralisation von TGF- β aufheben lässt. Ein Maximum der Apoptose der Monozyten wird bei 0,3 Gy beobachtet. Diese Befunde werden durch die Erkenntnis von Byrne et al. (2002) untermauert, daß Lipopolysaccharid-aktivierte Monozyten in Gegenwart apoptotischer Neutrophiler zur Produktion von IL-10 angeregt werden.

An einem experimentellen Lymphozyten-Endothelzellen-Modell konnten Kern et al (2000 b, 2004) zeigen, dass durch Apoptose von Lymphozyten eine Freisetzung von L-Selektin eintritt, die adhäsions- und migrationshemmend wirkt. L-Selektin wird proteolytisch von der Oberfläche bestrahlter Lymphozyten freigesetzt. Die Abspaltung erfolgt nur von Zellen, in denen Apoptose induziert wurde, unabhängig davon, ob dies durch Röntgen- oder UV-Bestrahlung, durch biologische Wirkstoffe oder spontan in Zellkultur geschieht. Die Blockade der Apoptose durch einen Caspase-Inhibitor inhibiert auch die Abspaltung von L-Selektin.

Bei Lipopolysaccharid- und IFN γ -stimulierten Makrophagen war nach Bestrahlung mit Dosen von 0.6 bis 1.25 Gy eine signifikant verminderte NO-Produktion, bei Dosen oberhalb 5 Gy jedoch eine Steigerung der NO-Produktion nachweisbar (Hildebrandt et al. 1998, 2003). TGF- β ist bei Makrophagen zur Herunterregulierung der NO-Produktion in der Lage (Oswald et al. 1992).

Von stimulierten Endothelzellen wird nach Bestrahlung mit 0.5 Gy das Zytokin TGF- β produziert (Rödel et al. 2000, Roedel et al. 2002, Rödel et al. 2002). Es vermag die endotheliale Adhäsion von Lymphozyten und polymorphkernigen mononukleären Blutzellen am Gefäßendothel zu inhibieren. Das Adhäsionsminimum bei 0.5 Gy kann durch Blockierung von TGF- β wieder aufgehoben werden. Auf die Induktion des TGF- β durch ionisierende Strahlung richtet sich wegen seiner immunmodulierenden Wirkung (s. Abschnitt 2.3.1) wachsendes Interesse (Barcellos-Hoff et al. 1996, Iyer et al. 2000). Im Hinblick auf die Dosisabhängigkeit der Genexpression anti-inflammatorischer Zytokine wird auch die Dosisabhängigkeit der zugrundeliegenden intrazellulären Signaltransduktion untersucht (Pajonk et al. 2001, Rödel et al. 2003, 2004).

Alle hier angeführte Beobachtungen stimmen mit dem in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Modell überein, dass entweder die apoptotischen Zellen selbst oder phagozytische Zellen nach Ingestion apoptotischer Zellen anti-inflammatorische Zytokinsignale aussenden. Dabei fällt auf, dass – über die im Abschnitt 2.3.1 geschilderten Schlussfolgerungen von Voll, Fadok, Geske, Albert und Gregory hinausgehend – möglicherweise auch Endothelzellen zur Immunsuppression nach Phagozytose apoptotischer Zellen in der Lage sind. Als nunmehr gesicherter Reaktionsweg wird angesehen, dass als Folge der strahleninduzierten Zell-Apoptose eine Inhibition der Endothelmigration von Leukozyten eintritt (Kern 2004), aber es ist auch eine davon unabhängige Herunterregulierung der Makrophagenaktivität festgestellt worden.

Dass man im Überblick über die experimentellen Ergebnisse mit Röntgenstrahlung eine auffällige Korrelation zwischen einem relativen Maximum der Zell-Apoptose, der Proteinexpression durch Lymphozyten, der IL-10-Expression durch Monozyten und der TGF- β -Expression durch Endothelzellen im Dosisbereich um etwa 0,5 Gy bemerkt, steht also im Einklang mit der Beobachtung apoptose-getriggerte anti-inflammatorischer Zytokinsignale. Nach dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnis kann daher angenommen werden, dass das bei Röntgenstrahlung auftretende relative Maximum der Zell-Apoptose bei etwa 0,5 Gy für die bei dieser Dosis liegenden Maxima der Expression entzündungshemmend wirkender Proteine und Zytokine ursächlich oder zumindest mit verantwortlich ist.

Es bleibt zu klären, wodurch die Lage des relativen Maximums der Zell-Apoptose bei einer Dosis von etwa 0,5 Gy bedingt ist. Die molekularen Vorgänge bei der Zell-Apoptose durch Röntgenstrahlung sind z.B. bei Devitt et al. (1998), Porter (1999), Rathmell et al. (1999), Lenardo et al. (1999) und Los et al. (2001) beschrieben. Bei niedrigen Dosen ist die Apoptose der vorherrschende Reaktionsweg der Zelinaktivierung (Macklis et al. 1973, Hendry 1995, Mothersill et al. 1997, Schwartz et al. 1997, Cornelissen et al. 1998). Durch Untersuchung des Zellüberlebens nach Röntgenbestrahlung hat man im Dosisbereich unterhalb ca. 0,5 Gy an über 40 Zell-Linien die „Low-Dose-Hypersensitivity“ beobachtet (Marples 2004). Darunter versteht man eine hohe zytotoxische Wirkung pro Doseinheit, der erst bei Dosen oberhalb eines gewissen Schadensniveaus, bei Röntgenstrahlen oberhalb von etwa 0,5 Gy, eine adaptive Zellantwort, insbesondere eine Aktivierung des DNA-Reparatursystems, entge-

genwirkt. Nach Mothersill (1999) beruht die bei kleinen Dosen auftretende Hypersensibilität auf strahleninduzierter Apoptose. Nach Marples (2004) gehört der vorwiegende Zelltod durch Apoptose im Dosisbereich der Low-Dose-Hypersensitivity zumindest zu den derzeit geprüften Vermutungen. Der scheinbare Widerspruch zu der Tatsache, dass in vielen Zelltypen das DNA-Reparatursystem auch ohne aktivierende Bestrahlung wirksam ist, löst sich dadurch, dass die „Low-Dose-Hypersensitivity“ bei Zellpopulationen mit hohem Anteil in der G₂-Zellzyklusphase, d.h. bei stark proliferierenden Zellen, auftritt (Marples 2004).

Im gleichen Sinne, wie im Abschnitt 2.4.2 für UV-B-Strahlung gezeigt, ist also auch bei Röntgenstrahlung erkennbar, dass die strahleninduzierte Zell-Apoptose der initiale Schritt der immun-modulierenden Strahlenwirkung ist (Voll et al. 1997, Fadok et al. 2000, 2001, Geske et al. 2002, Albert 2004 und Gregory et al. 2004). Die bei Röntgenstrahlung beobachtete enge Begrenzung des Dosisbereiches für die Aktivierung anti-inflammatorischer Zytokine ist mit der Annahme einer Verursachung durch strahleninduzierte Zell-Apoptose vereinbar.

2.4.3 Untersuchungen zur Zytokinproduktion durch Alphastrahlung niedriger Dosis

Es ist nun zu prüfen, ob sich das aus Untersuchungen zur Immunmodulation durch UV-B- und Röntgenstrahlung hervorgehende relativ einheitliche Muster eines auf Zell-Apoptose und Bildung anti-inflammatorischer Zytokine beruhenden Mechanismus auch bei niedrig dosierter Alphastrahlung feststellen lässt. Hierzu liegen bisher die folgenden experimentellen Befunde und Ergebnisse physiologischer Untersuchungen an mit Radon behandelten Patienten vor:

Bei der in-vitro-Bestrahlung von MCF-7-Mammakarzinomzellen mit ²²²Rn-Alphaeilchen im Dosisbereich 0,1 bis 10 mGy wurden Veränderungen der Expression von Genen, welche die Zell-Apoptose regeln, beobachtet (Soto, 1999). Dieses Ergebnis beeindruckt durch die sehr kleinen Dosen, bei denen eine Wirksamkeit von Alphaeilchen festgestellt werden kann, und weist auf die Rolle der strahleninduzierten Apoptose hin.

Alphaeilchenbestrahlungen von menschlichen Fibroblasten mit Dosen von 36 bis 190 mGy zeigten die Bildung des Zytokins IL-8, das für Chemotaxis und Aktivierung von Neutrophilen bekannt ist (Narayanan et al. 1999). Im Kulturmedium von Lungenfibroblasten fand sich nach Bestrahlung mit ²³⁸Pu-Alphaeilchen (10 bis 190 mGy) das Zytokin TGF-β in Mengen, die zur Induktion reaktiver Sauerstoffverbindungen in unbestrahlten Zellen in der Lage waren (Iyer et al. 2000). Die TGF-β-Produktion in diesem Experiment kann möglicherweise nach dem in Abb. 3 beschriebenen Modell gedeutet werden, da Fibroblasten zur Phagozytose fähig sind; Iyer et al. halten aber auch die Bildung aus latentem TGF-β an der Zelloberfläche für möglich (s. Abschnitt 2.3.1). Zu beachten ist der verwendete Dosisbereich, der im Vergleich zur Radonbehandlung (s. Abschnitt 2.2.4) einer bis zu zwei Größenordnungen höheren Alphaeilchenfluenz entspricht, sowie die Tatsache, dass Fibroblastenkulturen ohne Zusatz zur Antigenpräsentation fähiger Zellen verwendet wurden.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis zeigte sich nach kombinierter Radon- und Hyperthermiebehandlung im Gasteiner Thermalstollen eine verminderte Sauerstoffradikal-Freisetzung aus im peripheren Blut zirkulierenden Neutrophilen (Reinisch 1999). Dieses für die Hemmung der weiteren Degradation der Synovialgewebe, insbesondere des Gelenkknorpels, bei rheumatoider Arthritis wichtige Ergebnis (siehe

Abschnitt 2.3.2) wurde vom Autor mit der nach Ganzkörper-UV-B-Bestrahlung zu beobachtenden Neutrophilen-Dysfunktion verglichen.

An mehr als 80 Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurde nach Ende einer Thermalstollen-Kur in Bad Gastein in über 80% der Fälle ein signifikanter Anstieg des Serumspiegels von TGF- β beobachtet (Shehata et al. 2003). Die signifikante Schmerzlinderung bei Spondylitis-Patienten ist mit einer Abnahme des TNF- α -Spiegels korreliert. Die Zunahme von TGF- β wird aufgrund dieser Ergebnisse und im Hinblick auf die Rolle von TGF- β als potenter Inhibitor von Neutrophilen-Aktivitäten als ein Heilungsfaktor der Radon-Therapie angesehen (Shehata et al. 2004).

Diese Ergebnisse zeigen, dass Alphateilchen im Milligray-Dosisbereich in vitro und in vivo messbare Wirkungen auf Komponenten des Immunsystems haben. Wenn auch die Zahl der experimentellen Untersuchungen dieser Wirkungen bei Alphastrahlung noch vergleichsweise gering ist, liegt in der bereits bewiesenen immunmodulierenden Wirksamkeit von Alphateilchendosen dieser Größenordnung eine entscheidende Feststellung und eine Zielrichtung für die Planung weiterer Untersuchungen.

2.4.4 Reaktionswege der Alphastrahlung: Apoptose und Bystander-Effekt

Will man die beobachtete Wirksamkeit sehr niedriger Alphateilchendosen der Größenordnung einiger mGy erklären, so ist zu bedenken, dass bei den wenigen von Alphateilchen getroffenen Zellen die Energiedeposition pro Zelle wegen des hohen LET-Wertes in der Größenordnung von 750 keV liegt, was ca. 25 000 Ionisationen pro Zelle entspricht (siehe Abschnitt 2.2.4). Hierdurch unterscheidet sich die Alphastrahlung qualitativ von den bei Röntgenstrahlung wirksamen energiereichen Elektronen, deren Energiedeposition beim Durchgang durch eine Zelle in der Größenordnung 1 bis 20 keV liegt. Hierdurch erklärt sich auch der Unterschied zum Dosisbereich der Röntgenstrahlentherapie gutartiger Erkrankungen (s. Abschnitt 2.4.2).

Die Wahrscheinlichkeit des Zellüberlebens nach der Passage eines Alphateilchens durch den Zellkern liegt bei etwa 60 % (Daten von Edwards et al. 1981, Ritter 2000, Nasonova et al. 2000, Sawant et al. 2001). Die bevorzugte Art der Zellinaktivierung ist bei Alphateilchen die Apoptose, bei der die Zelle die erste Mitose nach der Bestrahlung nicht mehr erreicht (Aoki et al. 2000, Meijer et al. 2001, Holl 2001). Die Apoptose ist ein natürlicher Weg zur Vermeidung des Überlebens mutierter Zellen (Harms-Ringdahl et al. 1996, Pouget et al. 2001). Bei Teilchen mit erhöhtem LET läuft die Apoptose schneller ab als bei niedrigem LET (Meijer et al. 2001, Green et al. 2001, Goto 2002). Bereits in Minuten nach der Bestrahlung werden als erstes die Endonukleasen aktiviert (Radford 2002, Hahn et al. 2003). Im Vergleich zu Gammastrahlung liegt die relative biologische Wirksamkeit schwerer Ionen (Stickstoff-Ionen 32-45 MeV/u) für die Apoptose von G₀-T-Lymphozyten bei 1.3 bis 3 (Meijer et al. 1998); B-Lymphozyten sind bezüglich der strahleninduzierten Apoptose empfindlicher als T-Lymphozyten (Schmitz et al. 2003). Bei hohem LET kommt es auch unabhängig von der Anwesenheit des zellzyklusregulierenden Proteins p53 zur Apoptose (Takahashi et al. 2002, Coelho et al. 2002 a,b, Fischer et al. 2003). Es gibt Hinweise, dass an der Verschiebung zum vorwiegend apoptotischen Verlauf der Zellinaktivierung bei dicht ionisierenden Teilchen deren unmittelbare Wirkung auf die Cytochrom-C enthaltenden Mitochondrien beteiligt ist (Mothersill et al. 2000, Epperly et al. 2002, Ogawa et al. 2004).

Eine zusätzliche Verstärkung der Wirkung einzelner Alphateilchen entsteht durch den „Bystander-Effekt“. Dieser bei niedrigen Alphateilchen-Dosen entdeckte Effekt (Na-

gasawa und Little 1992) bedeutet, dass sich zelluläre Veränderungen wie z.B. die Apoptose auch an „bystanders“, d.h. nicht von Strahlungsteilchen getroffenen Zellen der gleichen Zellkultur bzw. nicht getroffenen Nachbarzellen im Gewebe, zeigen (Iyer et al. 2000, Goldberg et al. 2002, Österreicher et al. 2002, Hall 2003, Bonner 2003, Morgan 2003 a,b, Prise et al. 2003, Azzam et al. 2004, Suzuki et al. 2004). Kürzlich ist die mikroskopische Sichtbarmachung des Bystander-Effektes gelungen (Ponnaiya 2004). Der Bystander-Effekt wurde bereits bei mehreren Typen der zellulären Strahlenwirkung, darunter Chromosomenaberrationen und Zellinaktivierung, beobachtet. Auch die Expression von Zytokinen wird durch den Bystander-Effekt bewirkt (Österreicher et al. 2003). Die Signalvermittlung erfolgt über gap junctions (interzelluläre Kanäle) oder durch Diffusion über das Kulturmedium. Als Signalmoleküle sind bisher Stickoxid und oxydierende Spezies wie Superoxid und Wasserperoxid identifiziert worden; vermutet wird auch eine Signalübertragung durch Zytokine. Als Apoptosevermittelndes Signalmolekül konnte das Stickoxid NO identifiziert werden (Shao et al. 2004); diese Substanz ruft auch ohne Strahlung Apoptose hervor (Liversidge 2002). Sie wirkt in hohen Dosen toxisch, in niedrigen dagegen anti-inflammatorisch. Andere biologische Endpunkte wie z.B. die Induktion von Mikrokernen werden ebenfalls durch das Stickoxid vermittelt (Matsumoto et al. 2001, Guzik et al. 2003, Shao et al. 2003). In Serien von Publikationen ist über die durch den Bystander-Effekt vermittelte Apoptose berichtet worden (Mothersill et al. 2001, Lyng et al. 2002, Belyakov et al. 2003).

Die Vervielfachung der Anzahl der reagierenden Zellen durch den Bystander-Effekt hängt von den biologischen Bedingungen ab. Bei Untersuchungen, in denen die primär bestrahlten Zellen in der Regel nur von *einem* Alphateilchen getroffen wurden, lagen die Vervielfachungsfaktoren zwischen 4 und 40 (Nagasawa et al. 2000, Zhou et al. 2001, Nagasawa et al. 2002, Shao et al. 2003).

2.4.5 Noch ausstehende Untersuchungen mit Alphastrahlung

Der nach Voll et al. (1997), Fadok et al. (2000, 2001), Geske et al. (2002), Albert (2004) und Gregory et al. (2004) aufgrund der strahleninduzierten Zell-Apoptose erwarteten Zytokinproduktion wurde bei den zahlreichen experimentellen Zellbestrahlungen mit Alphateilchen außer in den schon genannten Experimenten von Narayanan et al. (1999) und Iyer et al. (2000) bisher noch keine Beachtung geschenkt. Dabei ist zu bedenken, dass für die Zytokinproduktion geeignete experimentelle Bedingungen vorliegen müssen. Wie im Abschnitt 2.3.1 beschrieben, tritt sie als unmittelbare Folge der Zell-Apoptose oder als Folge der Kontakte von Abbauproteinen apoptotischer Zellen mit Oberflächenrezeptoren bestimmter phagozytischer Zellen in Erscheinung. Da bei der Schmerztherapie mit Radon-Bädern vor allem die Epidermis der Alphastrahlung ausgesetzt wird, kommen als beteiligte phagozytische Zellen die Langerhans-Zellen in Frage. Der direkte experimentelle Nachweis an der Epidermis, dass es nach Alphateilchen-Exposition mit Dosen im Milligray-Bereich durch Apoptose von Hautzellen zur Bildung anti-inflammatorischer Zytokine kommt, steht aber noch aus. In Anbetracht des beschriebenen experimentellen Nachweises der vermehrten TGF- β -Produktion alphabestrahlter Lungenfibroblasten durch Iyer et al. (2000) besteht jedoch eine gute Chance, dass auch der direkte Nachweis der Bildung anti-inflammatorischer Zytokine durch Alphateilchen-Bestrahlung der Epidermis gelingen wird. Hinweise für künftige physiologische Untersuchungen ergeben sich aus der Beobachtung der verminderten Sauerstoffradikalfreisetzung aus neutrophilen Leukozyten des peripheren Blutes radonbehandelter Patienten durch Reinisch

(1999) und aus dem Nachweis des erhöhten Serumspiegels von TGF- β bei radonbehandelten Patienten durch Shehata et al. (2003, 2004).

2.5 Schlussfolgerungen

Den Ausgangspunkt molekularer und zellulärer Reaktionswege der Schmerztherapie chronischer Entzündungen mit Hilfe von Radonbädern bildet nach den vorliegenden Erkenntnissen die Energiedeposition von Alphateilchen in einem kleinen Bruchteil der Zellen der Epidermis. Bei der Thermalstollenbehandlung mit Radon kommt zusätzlich auch der Energiedeposition von Alphateilchen in einem kleinen Bruchteil der Zellen der Lungengewebe Bedeutung zu. Pathophysiologie und medikamentöse Therapieansätze chronischer Entzündungen lassen erkennen, daß der weitere Reaktionsweg in der Herunterregulierung der transendothelialen Leukozytenmigration sowie der Makrophagen- und Neutrophilenaktivitäten mit Hilfe anti-inflammatorischer Zytokine bestehen könnte. Tatsächlich zeigt eine Analyse der Forschungsergebnisse zur Immunmodulation mit Ultraviolett-B-Strahlung und Röntgenstrahlung in Übereinstimmung mit den grundlegenden Erkenntnissen von Voll et al. (1997), Fadok et al. (2000, 2001), Geske et al. (2002), Albert (2004) und Gregory et al. (2004), dass durch strahleninduzierte Zell-Apoptose entweder bei den apoptotischen Zellen selbst oder bei mit geeigneten Rezeptoren ausgestatteten und zur Differenzierung fähigen phagozytischen Nachbarzellen die Sezernierung anti-inflammatorischer Zytokine wie IL-10 und TGF- β ausgelöst wird.

Auch bei den bisher durchgeführten Experimenten mit Alphateilchen hat man eine Zytokinproduktion beobachtet. In einer Studie konnte die durch Radonbehandlung erzielte Schmerzlinderung bei Morbus Bechterew bereits mit einer vermehrten Aktivität von TGF- β korreliert werden. Auch die beobachtete Verminderung der Produktion von Sauerstoffradikalen durch neutrophile Leukozyten nach Radonbehandlung spricht für eine vermehrte Immunregulation durch TGF- β . Die Wirksamkeit der bei Radonbädern in der Epidermis auftretenden, sehr niedrigen Alphateilchendosen von etwa 2 mGy lässt sich durch die hohe Effizienz von Alphastrahlung für die Bildung apoptotischer Zellen, verstärkt durch den Bystander-Effekt, erklären. Die bisherigen Erkenntnisse sprechen dafür, dass die auf wenige Epithelzellen begrenzte Energiedeposition der Alphateilchen des Radons und seiner Folgeprodukte ausreicht, um auf dem Reaktionsweg von der Zell-Apoptose über anti-inflammatorische Zytokine schmerzstillende und entzündungshemmende Wirkungen zu entfalten.

Zur Aufklärung aller Einzelschritte des hier in seinen Grundzügen beschriebenen Reaktionsweges, insbesondere der in diesem Kapitel nur am Rande erwähnten intrazellulären Signaltransduktion, ist weiterhin Forschung notwendig. Die weitere experimentelle und physiologische Untermauerung der hier vorgetragenen theoretischen Schlussfolgerungen liegt dank der heute vorhandenen molekularen und zellulären Untersuchungsmethoden im Bereich realisierbarer Möglichkeiten.

3. Strahlenbedingtes Risiko

(A. Kaul)

Die therapeutische Wirkung der Radoninhalation, des Radon-Thermalbades und von Radon-Luftbädern ist auf die mit der Radonexposition verbundene Strahlenexposition durch ^{222}Rn und seine kurzlebigen Zerfallsprodukte zurückzuführen (siehe Kap. 2). Für die Bewertung des Wirkungsmechanismus der Radon-Balneotherapie und für die Abschätzung des damit möglicherweise verbundenen strahlenbedingten Risikos sind die aus den einzelnen Therapiearten - Inhalationstherapie im Stollen bzw. Thermalstollen, Badetherapie, Luftbad oder Thermalbad - resultierenden Strahlendosen zu ermitteln. Bezüglich des Strahlenrisikos gilt dies für Patient und Personal, wobei die aus der Höhe der jeweiligen Strahlendosis ggf. abzuleitenden Strahlenschutzmaßnahmen sehr unterschiedlich sind:

- Hinsichtlich des *Patientenschutzes* ist es Aufgabe des Arztes, die mit der Therapie verbundene Strahlendosis und das daraus resultierende rechnerisch abzuleitende Strahlenrisiko gegen den Nutzen der Radon-Balneotherapie abzuwägen. Das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Betrachtung des Arztes für den einzelnen Patienten bestimmt die *Rechtfertigung* der therapeutischen Anwendung von ^{222}Rn .
- Der *Schutz des Personals* obliegt dem für den Strahlenschutz Verantwortlichen (Strahlenschutzbeauftragte und -verantwortliche) und wird bestimmt durch die Grundsätze des Strahlenschutzes, nämlich *Rechtfertigung* der Strahlenanwendung, *Optimierung* der Strahlenschutzmaßnahmen sowie *Begrenzung der Dosis* auf einen akzeptierbaren Wert (ICRP 1991).

3.1 Strahlenexposition von Patient und Personal

Die Berechnung der aus der *Inhalationstherapie* im Thermalstollen durch ^{222}Rn und seine kurzlebigen Zerfallsprodukte resultierenden Dosis ist für Patient und Personal gleichermaßen relevant. Dagegen ist der Inhalationspfad bei der *Badetherapie* in der Best'schen Wanne für den Patienten nur von untergeordneter Bedeutung, da durch die Abdeckung der Wanne nur etwa 10 bis 20% des im Wasser gelösten Radons entweichen und inhaliert werden können (Grunewald 1995). Für das Badepersonal spielt der Inhalationspfad nur während des kurzzeitigen Aufenthaltes im Wannerraum während der Einlauf- und Auslaufphase des radonhaltigen Wassers in der Wanne eine nennenswerte Rolle, zumal die im allgemeinen hohe Luftwechselrate im Wannerraum von bis zu 10 pro Stunde für eine deutliche Reduzierung der Radon-Aktivitätskonzentration in der Luft sorgt (von Philipsborn 2004) und darüber hinaus der Gleichgewichtsfaktor zwischen ^{222}Rn und seinen Zerfallsprodukten niedrig ist (von Philipsborn 1994).

Voraussetzung für relevante und nachvollziehbare Dosisabschätzungen durch *Inhalation* von ^{222}Rn und seinen kurzlebigen Zerfallsprodukten bei *Patient und Personal* ist die Kenntnis der folgenden radiologischen Größen der Raumluft:

- Radon-Aktivitätskonzentration;
- Gleichgewichtsfaktor Zerfallsprodukte/Radon;
- Konzentration und Größenverteilung des Raumaerosols;
- Größenverteilung der an das Raumaerosol angelagerten und nicht-angelagerten Zerfallsprodukte;
- Prozentsatz der nicht-angelagerten Zerfallsprodukte.

Voraussetzung für die Dosisabschätzung beim *Patienten* durch perkutanen Radontransfer beim *Radonthermalbad* ist die Kenntnis folgender Parameter (siehe auch Kap. 2):

- Radontransfer, d.h. Gesamtmenge des vom Patienten über die Haut aufgenommenen und über die Lunge wieder ausgeatmeten Radons (Grunewald et al. 1995);
- Löslichkeit des Radons in den Körperorganen und Geweben, ausgedrückt durch den Löslichkeitskoeffizienten.

Der Radontransferfaktor wurde in der vorliegenden Arbeit nach Grunewald et al. (1995; 2000) zu 0,6 Bq pro Bq/L, nach Hofmann et al. (1999) zu 0,9 Bq pro Bq/L bestimmt.

3.1.1 Strahlenexposition des *Patienten*

Badekur

Hofmann (1999) hat die Werte der Energiedosis in verschiedenen Organen des Patienten bei einer Badekur in den *Gasteiner Kurbetrieben* in Form von 10 radonhaltigen Thermalbädern zu jeweils 20 min bei einer ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration des Badewassers von durchschnittlich 662 Bq/L abgeschätzt. Sie betragen 3,0 μGy (tracheobronchialer Bereich der Lunge), 0,3 - 0,5 μGy (Leber, Muskel, Blut, Gonaden, Niere) und 0,1 μGy (Knochen). Die damit verbundene effektive Dosis einschließlich des aus der Hautexposition resultierenden Anteils (siehe unten) wurde im Rahmen der vorliegenden Studie mit dem Strahlungswichtungsfaktor für Alphateilchen von 20 und den jeweiligen Organ/Gewebe-Wichtungsfaktoren (ICRP 1991) zu etwa 175 μSv berechnet.

Die ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration des Badewassers in den Wannen des *Schlemaer Kurbetriebes* beträgt z.Zt. im Mittel 1550 Bq/L (Schwankungsbereich 1300 - 1850 Bq/L) (Matthias 2004). Die mit 10 Wannenbädern zu jeweils 20 min verbundene effektive Dosis des Patienten pro Kur einschließlich des aus der Hautexposition resultierenden Anteils ergibt sich auf der Grundlage der von Hofmann (1999) angegebenen Werte der Energiedosis der Organe zu etwa 410 μSv (340 bis 490 μSv).

Alpha-spektrometrische Messungen der kurzlebigen Radonzerfallsprodukte ^{218}Po und ^{214}Po auf der Haut von Patienten 20 min nach einem Bad in Wasser bei einer ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration von 415 Bq/L (Hofmann 1999) erlaubten es, die daraus resultierende mittlere Hautdosis (Epidermis) zu 50 μGy abzuschätzen. Die Aussage von alpha-spektrometrischen Messungen der Hautdosis über ^{218}Po und ^{214}Po ist allerdings mit großen Unsicherheiten behaftet, da es für die Ermittlung der Strahlendosis der risikorelevanten Zellen im Stratum germinativum aus der gemessenen Impulsrate keine relevante Kalibrierung der Messsonden gibt. Hochgerechnet auf eine ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration des Badewassers von 662 Bq/L liegt die *Hautdosis bei einmaligem Bad* bei 80 μSv , entsprechend einer Äquivalentdosis von etwa 1,5 mSv. Im Vergleich hierzu beträgt die Hautdosis nach einem Luftbad im Gasteiner Thermalstollen bei 2-stündigem Aufenthalt bei einer mittleren von Hofmann auf der Basis von Messwerten von Pohl (1965) angenommenen ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration von 167 kBq/m^3 375 μGy (Hofmann 1999), d.h. nach jeweils 1 Stunde Aufenthalt (Falkenbach 2000) etwa 190 μGy . Bezogen auf die derzeitige mittlere ^{222}Rn -Aktivitäts-

konzentration im Gasteiner Thermalstollen von 44 kBq/m^3 ergibt sich *die Hautdosis nach 1 Stunde Aufenthalt im Stollen* zu $50 \text{ }\mu\text{Gy}$, entsprechend einer Äquivalentdosis von 1 mSv .

Die Hautdosis leistet zur effektiven Dosis trotz des vergleichsweise kleinen Organ/Gewebe-Wichtungsfaktors wegen des Betrages der Äquivalentdosis von bis zu $1,5 \text{ mSv}$ pro einmaligem Bad bzw. 1-stündigem Aufenthalt im Thermalstollen einen relativ großen Beitrag. Auf die besondere Bedeutung der Hautdosis wird im Kap. 2 im Hinblick auf die therapeutischen Wirkungen des Radons hingewiesen.

Inhalationskur

Die Organdosis von Patienten nach kurmedizinischer *Radonexposition im Gasteiner Heilstollen* wurde aus Daten von Hofmann (1997) für einen 12-maligen jeweils 1-stündigen Aufenthalt in dem Thermalstollen (mittlerer, auf Messungen von Pohl 1965 beruhender Radongehalt: 167 kBq/m^3) berechnet. Sie betrug etwa $1865 \text{ }\mu\text{Gy}$ (tracheobronchialer Bereich der Lunge), $100 \text{ }\mu\text{Gy}$ (Nieren), $15\text{-}40 \text{ }\mu\text{Gy}$ (rotes Knochenmark, Nebenniere, Leber, Blut) und $7,5\text{-}10 \text{ }\mu\text{Gy}$ (Muskel, Gonaden, Knochen). Die daraus resultierende effektive Dosis, berechnet unter Berücksichtigung der gesamten Hautdosis nach 10 einstündigen Stollenaufenthalten, ergibt sich mit den Strahlungswichtungsfaktoren der ICRP für Alphateilchen und den jeweiligen Organ/Gewebe-Wichtungsfaktoren der ICRP zu $5,4 \text{ mSv}$; die Äquivalentdosis der Lunge beträgt 37 mSv . Auf die *derzeitige*, oben angegebene mittlere Radon-Aktivitätskonzentration im Heilstollen von 44 kBq/m^3 bezogen beträgt die effektive Dosis eines Kuraufenthalts $1,4 \text{ mSv}$; die Äquivalentdosis der Lunge reduziert sich auf $9,7 \text{ mSv}$. Brandmaier (2001) hat auf der Grundlage einer statistischen Auswertung der Einfahrten von etwa 500 Patienten im Jahr 2000 eine mittlere Patientendosis (effektive Dosis) von $1,8 \text{ mSv}$ pro Kur angegeben.

Jacobi (1979) berechnete die mittlere Inhalationsexposition für einen Aufenthalt von Patienten im Thermalstollen Bad Gastein-Böckstein von insgesamt 10 Stunden in einer Radon-Aktivitätskonzentration von 100 kBq/m^3 zu $1,2 \text{ WLM}$. Auf die derzeitige niedrigere Radonaktivitätskonzentration im Stollen von 44 kBq/m^3 umgerechnet ergibt sich die Inhalationsexposition zu etwa $0,5 \text{ WLM}$, entsprechend einer effektiven Dosis von etwa 2 mSv (siehe Anhang A).

Eine beträchtliche Reduzierung der Strahlenexposition vor allem der Lunge des Patienten und gleichermaßen des Personals bedeutet die Anwendung von *Radon-Luftbädern* und *Radon-Thermal-Dunstabädern* (Just et al. 2002). Die Organdosis als Folge einer 15-maligen Exposition des Patienten mit einer Dauer von jeweils 15 min bei einer Radon-Aktivitätskonzentration von 1480 kBq/m^3 liegt nach Hofmann (1992) für den tracheobronchialen Bereich der Lunge auf Grund der vernachlässigbaren Inhalation von Radonzerfallsprodukten unter $0,1 \text{ }\mu\text{Gy}$. Sie beträgt $0,1 - 0,3 \text{ }\mu\text{Gy}$ für die Organe Knochen, rotes Knochenmark, Nebenniere und für Blut, etwa $0,5 \text{ }\mu\text{Gy}$ für Niere, Gonaden, Muskel und Fettgewebe sowie $1800 \text{ }\mu\text{Gy}$ für die Haut. Die daraus resultierende effektive Dosis einer Therapie wurde mit den entsprechenden Wichtungsfaktoren der ICRP zu $0,37 \text{ mSv}$ berechnet; die Äquivalentdosis der Lunge beträgt nur etwa $1 \text{ }\mu\text{Sv}$, die der Haut 36 mSv .

Nach neueren Messungen von Just et al. (2003) beträgt die ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration im Radon-Thermal-Dunstabad Bad Gastein etwa $1/10$ des von Hofmann (1992) angenommenen Wertes, d.h. etwa 140 kBq/m^3 . Der Wert von 1480 kBq/m^3 stammt offensichtlich von Messungen von Bogoljubow et al. (1990). Dies be-

deutet, dass die effektive Dosis von Patienten bei einer Kur von 15 Expositionen mit einer Dauer von jeweils 15 Minuten in der ^{222}Rn -Atmosphäre des Radon-Thermal-Dunstabades von Bad Gastein von 140 kBq/m^3 nur etwa $0,05 \text{ mSv}$ beträgt; die Lungendosis dürfte $0,1 \text{ } \mu\text{Sv}$; die Äquivalentdosis der Haut etwa 4 mSv betragen.

3.1.2 Strahlenexposition des Personals

Belastbare Angaben über die Strahlendosis des Personals haben Haninger et al. (1998), von Philipsborn (2004), Brandmaier (2002) und Just (2004a) zur Verfügung gestellt.

Badekur

Auf der Grundlage folgender gemessener Größen wurde von Haninger et al. (1998) die aus dem Aufenthalt in den Radon-Wannenräumen des *Sibyllenbades* resultierende jährliche effektive Dosis des Personals berechnet:

- Mittlere ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration der Raumluft: $(800 \pm 380) \text{ Bq/m}^3$;
- Gleichgewichtsfaktor: $0,05 \pm 0,04$;
- unangelagerter Anteil der Radonzerfallsprodukte in den Wannenräumen: $0,33 \pm 0,21$;
- jährliche Aufenthaltsdauer des Personals in den Wannenräumen: 2000 h .

Für die als maximal angenommene Aufenthaltsdauer des Personals in den Wannenräumen von 2000 Stunden pro Jahr ergab sich die jährliche effektive Dosis zu $2,5 \text{ mSv}$.

In späteren Messungen (Just et al. 2001) konnte - ebenfalls für den Therapiebereich des *Sibyllenbades* (Wannenbäder) - gezeigt werden, dass die ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration in der Raumluft im Mittel nur etwa 50% des 1998 publizierten Wertes (Haninger et al. 1998) betragen, und zwar 450 Bq/m^3 . Der Gleichgewichtsfaktor lag bei den im Therapiebereich üblichen hohen Luftwechselraten bei $F=0,1$.

Nach kürzlich durchgeführten Erhebungen beträgt die tatsächliche Aufenthaltsdauer des Personals nur etwa 400 Stunden pro Jahr (von Philipsborn 2004), so dass der Wert der effektiven Dosis des Personals durch Aufenthalt in den Wannenräumen des *Sibyllenbades* bei $0,25 \text{ mSv}$ pro Jahr liegen dürfte.

In einer neueren Untersuchung betrug die ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration der Raumluft im *Sibyllenbad* bei den jetzt oft angewandten Radon-Kohlesäuerling-Mischbädern im Mittel nur 260 Bq/m^3 , die gleichgewichtsäquivalente ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration nur 12 bis 14 Bq/m^3 (von Philipsborn 2004). Außerdem findet wegen fehlender Turbulenz beim Einlaufen des radonhaltigen Wassers eine geringere Radonabgabe in die Raumluft statt. Dadurch dürfte sich der Wert der effektiven Dosis in den Wannenräumen des *Sibyllenbades* auf unter $0,2 \text{ mSv}$ pro Jahr reduzieren.

Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass in Wannenabteilungen anderer Radonbäder durch schlechtere Lüftung Radon-Aktivitätskonzentrationen bis zu 10 kBq/m^3 auftreten (Just 2004b), so dass ein Wert der jährlichen effektiven Dosis von $0,5 \text{ mSv}$ nicht als typischer Wert für die Strahlenexposition des Personals in Wannenbädern angenommen werden darf.

Inhalationskur im Radon-Thermalstollen

Brandmaier (2002) hat die für das Personal aus dem Aufenthalt in dem *Radon-Thermalstollen von Gastein-Böckstein* resultierende jährliche effektive Dosis auf der Grundlage einer mittleren Radon-Aktivitätskonzentration von 44 kBq/m^3 für 12 Lokführer zu jeweils 15 mSv (mittlere jährliche Aufenthaltsdauer im Stollen: 100 h) und für das ärztliche Personal (10 Ärzte, mittlere Aufenthaltsdauer im Stollen: 45 h) zu 8 mSv berechnet.

Bei der Abschätzung der Strahlenexposition des Personals ist allerdings zu berücksichtigen, dass mikro- und makroklimatisch bedingte Unterschiede zu deutlichen, kurzfristig auftretenden Schwankungen der Aktivitätskonzentration von Radon und seinen Zerfallsprodukten in der Stollenluft führen können. Nach Angaben von Brandmaier und Köstinger (2004) betrug auf Grund von Einzelmessungen an 252 Betriebstagen im Jahr 1997 die mittlere Aktivitätskonzentration der Radonzerfallsprodukte im Gasteiner Heilstollen (25 ± 21) kBq/m^3 , entsprechend einer ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration von (48 ± 40) kBq/m^3 bei einem Gleichgewichtsfaktor von 0,53.

Inhalationskur in Radon-Gasbädern des Kurbades Schlema

Die im Kurbad Schlema übliche Anwendung von Radon-führenden Gasbädern kann durchaus mit den Bedingungen in den bis heute in Bad Gastein angebotenen Radon-Thermal-Dunstabädern verglichen werden. Der Körper des Patienten wird dabei kontinuierlich vom Quellgas/Therapiegas umspült. Hierbei sind zwei im Wechsel tätige Mitarbeiter in der Lage, mit den in einem abgeschlossenen Raum installierten beiden Therapiewannen täglich insgesamt 20 Anwendungen von jeweils 30 - 35 Minuten Dauer zu verabreichen. Die effektive Aufenthaltszeit des Personals im Therapiebereich beträgt, bedingt durch automatisierte Abläufe, pro Anwendung lediglich 5 Minuten.

Nach Just (2004a) kann für die Ermittlung der sich für das Personal ergebenden effektiven Dosis von folgenden Mittelwerten für die Aufenthaltsdauer im Gas-Therapie-Wannenraum, für die dort vorliegende ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration und für den Gleichgewichtsfaktor zwischen ^{222}Rn und seinen Zerfallsprodukten ausgegangen werden:

- Mittlere Aufenthaltszeit: 250 Stunden pro Jahr
- ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration: 500 Bq/m^3
- Gleichgewichtsfaktor: $F=0,12$.

Mit dem Dosisumwandlungsfaktor der ICRP ("epidemiological approach", ICRP 1993) ergibt sich die effektive Dosis des Personals pro Jahr zu etwa 1,5 mSv.

3.2 Bewertung der Strahlenexposition: Strahlendosis und -risiko

3.2.1 Patienten

Vergleich der effektiven Dosis mit der natürlichen Strahlenexposition

Die effektive Dosis des *Patienten* während einer radon-balneotherapeutischen Massnahme hängt wesentlich von der Applikationsform des ^{222}Rn und seiner Zerfallsprodukte ab. Sie liegt zwischen 0,2 bzw. 0,5 mSv (Badekur) und etwa 2 mSv (Inhalationskur) (siehe Tab. 2.1). Diese aus der Radontherapie höchstens einmal im

Jahr resultierenden effektiven Dosen von Patienten unterschreiten die mittlere jährliche effektive Dosis aus natürlichen Quellen von etwa 2,4 mSv (UNSCEAR 2000; Kaul 2003) deutlich bzw. sie liegen innerhalb der Variationsbreite der jährlichen natürlichen Strahlendosis. Diese umfasst einen Bereich von etwa 1 bis 10 mSv pro Jahr (UNSCEAR 2000) und kann vereinzelt, regional geologisch bedingt, diesen auch weit überschreiten.

Die Summe aus der natürlichen und der durch die Radonbehandlung bedingten Strahlenexposition liegt demnach bei therapeutischen Radonanwendungen im Schwankungsbereich der natürlichen Strahlenexposition. Aus evolutionsbiologischer Sicht ist zu erwarten, dass in diesem für die natürlichen Lebensbedingungen typischen Bereich äußerst kleiner Strahlendosen Anpassungsmechanismen wirksam sind, die zu einem biologischen Gleichgewicht geführt haben (Feinendegen 1999). Die Ergebnisse der bisher durchgeführten epidemiologischen Untersuchungen vertragen sich im Schwankungsbereich der natürlichen Strahlenexposition sowohl mit der biologisch begründeten Annahme, dass in diesem Bereich keine strahlenbedingte Erhöhung des Lungenkrebsrisikos besteht, als auch mit der aus den Erfahrungen bei höheren Dosen abgeleiteten Annahme, dass ein sehr kleines, der geringen Dosis entsprechendes Risiko vorhanden ist (Lubin 1997). Die methodischen Anforderungen an noch genauere epidemiologische Studien, insbesondere an die Größe der zu untersuchenden Kollektive und die Berücksichtigung der biologischen Variabilität, liegen grundsätzlich außerhalb der bestehenden Möglichkeiten. Entscheidend für die Bewertung bleibt daher die Feststellung, dass auch bei Mitberücksichtigung der therapeutisch bedingten, sehr geringen Radonexposition der Schwankungsbereich der natürlichen Strahlenexposition nicht überschritten wird.

Berechnung des hypothetischen strahlenbedingten Risikos der Lunge

Einen zusätzlichen Bewertungsmaßstab für die Strahlenexposition des Patienten bietet die Berechnung des „hypothetischen strahlenbedingten Risikos“ der Lunge. Die Äquivalentdosis der Lunge ist von der Applikationsform des Radons abhängig. Sie ergibt sich zu 1 µSv (Inhalationskur in Radonluftbädern, berechnet auf der Grundlage der von Hofmann 1992 angegebenen mittleren ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration von 1480 kBq/m^3) bzw. zu 0,1 µSv (Inhalationskur in Radonluftbädern, berechnet auf der Grundlage der von Just 2003 gemessenen mittleren ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration von 140 kBq/m^3) und zu etwa 10 mSv (Inhalationskur im Bad Gasteiner Thermalstollen). Unter Vorsorgegesichtspunkten, d.h. ohne Berücksichtigung der im Dosisbereich der natürlichen Strahlenexposition möglicherweise wirksamen Anpassungsmechanismen, kann man nach dem theoretischen Modell einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Schwelle, dem „linear no-threshold model“ oder kurz „LNT-Modell“ (NCRP 2001), eine rechnerische Extrapolation der bei höheren Dosen aus epidemiologischen Untersuchungen bekannten Risikowerte in den hier vorliegenden Bereich sehr niedriger Dosen und Dosisleistungen vornehmen. Das Ergebnis solcher rechnerischer Extrapolationen wird als „hypothetisches strahlenbedingtes Risiko“ bezeichnet.

Zu dieser Berechnung wird der Risikokoeffizient der ICRP für Lungenkrebsmortalität von $85 \times 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$ (ICRP 1961) verwendet, der aus den Ergebnissen der Life Span Study an der durch Atombombenexplosionen exponierten Bevölkerung von Hiroshima und Nagasaki abgeleitet ist. So ergibt sich das maximal (d.h. für eine Inhalationskur im Bad Gasteiner Thermalstollen) errechenbare Lungenkrebsmortalitätsrisiko *aufgrund der Radonexposition* zu $10 \times 10^{-3} \text{ Sv} \times 85 \times 10^{-4} \text{ Sv}^{-1}$ gleich 0,00009 oder

rund 0,01%. Dieses Risiko ist vernachlässigbar klein im Vergleich zu dem im Jahr 1995 erhobenen *spontanen* Risiko von 1,6% (Frauen) und 6,8% (Männer) für Lungenkrebssterblichkeit in Deutschland (Statistisches Bundesamt 1995). Im Vergleich zu der über beide Geschlechter gemittelten Lungenkrebshäufigkeit in unserer Bevölkerung von wenigstens 4%, die den Anteil durch das Rauchen einschließt, beträgt das rechnerisch ermittelte Lungenkrebsmortalitätsrisiko einer Radon-Balneotherapie durch Inhalation von radonhaltiger Luft im Bad Gasteiner Thermalstollen unter den dortigen Expositionsbedingungen rund ein Vierhundertstel. Jacobi (1979) kommt zu ähnlichen Ergebnissen, wenn man die von ihm angenommenen Expositionsbedingungen auf die heutigen Verhältnisse im Bad Gasteiner Thermalstollen und auf die entsprechenden Expositionszeiten bei der Inhalationstherapie überträgt (zusätzliches Lungenkrebsrisiko einer Kur $\leq 0,01$ %).

Schlussfolgerung

Nach den beiden hier angewandten Bewertungskriterien - Vergleich der Strahlenexposition bei der Radonanwendung mit dem Schwankungsbereich der natürlichen Strahlenexposition und Vergleich des hypothetischen, nach dem LNT-Modell berechneten, sehr niedrigen strahlenbedingten Lungenkrebsrisikos mit dem spontanen Lungenkrebsrisiko - kann die Strahlenexposition des Patienten bei der Radonbehandlung als *nicht gesundheitsgefährdend* eingestuft werden. Ihrem Nutzen für den Patienten steht kein nennenswertes Strahlenrisiko gegenüber.

3.2.2 Personal

Die jährliche effektive Dosis des *Personals* liegt, abhängig von dem Therapieverfahren - Badekur, Inhalationskur im Thermalstollen -, zwischen 0,2 und maximal 15 mSv (siehe Tab. 2.2). Dies bedeutet, dass die Grenzwerte für beruflich Strahlenexponierte, 20 mSv pro Jahr gemäss Strahlenschutzverordnung und/oder 100 mSv in 5 Jahren (ICRP 1991), zum Teil deutlich unterschritten werden.

Bei der Berechnung der effektiven Dosis des Badepersonals wurde eine Aufenthaltsdauer in den *Wannenräumen* von 2000 Stunden pro Jahr angesetzt (Haninger et al. 1998); die tatsächliche Aufenthaltsdauer liegt in der Grössenordnung von höchstens einigen 100 Stunden jährlich (von Philipsborn 2004). Die realistische jährliche Exposition des Personals liegt demnach unter 0,5 mSv effektive Dosis. Dennoch ist bei schlecht belüfteten Wannenabteilungen nicht auszuschließen, dass der Wert von 2,5 mSv effektive Dosis des Personals erreicht wird.

Auch die jährlichen effektiven Dosen des Personals bei *Inhalationskuren im Thermalstollen* von Bad Gastein-Böckstein (Lokführer und begleitende Ärzte) liegen mit 8 bis 15 mSv zwar unter den Grenzwerten für beruflich Exponierte, sie könnten jedoch im Sinne des Prinzips der Optimierung des Strahlenschutzes durch organisatorische Maßnahmen durchaus noch reduziert werden. Die ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration in dem im Stollenbereich befindlichen, extra belüfteten Aufenthaltsraum des Personals beträgt z. Zt. im Mittel 500 Bq/m^3 , statt 44 kBq/m^3 im Patientenbereich des Radon-Thermalstollens.

Deutlich niedriger, vor allem hinsichtlich der Lungenbelastung, dürfte die Strahlenexposition des Personals bei *Radon-Luftbädern* sein, wenn der Expositionspfad Inhalation durch hinreichenden Luftwechsel in den Therapieräumen auch für das Personal praktisch nicht zum Tragen kommt. Darauf deutet schon der niedrige Wert der Äqui-

valentdosis der Lunge des Patienten von 1 μSv bei fast 4-stündiger Exposition in einer ^{222}Rn -Atmosphäre von etwa 1500 kBq/m^3 während der gesamten Kur hin.

3.3 Zusammenfassung

Die effektive Dosis des *Patienten* während einer radon-balneotherapeutischen Maßnahme hängt wesentlich von der Applikationsform des ^{222}Rn und seiner Zerfallsprodukte ab. Sie liegt zwischen 0,2 bzw. 0,5 mSv (Badekur) und etwa 1,5 mSv (Inhalationskur). Diese aus der Radon-Therapie höchstens einmal im Jahr resultierende effektive Dosis des Patienten unterschreitet deutlich den Referenzwert der mittleren jährlichen effektiven Dosis aus natürlichen Quellen von etwa 2,4 mSv (UNSCEAR 2000; Kaul 2003) bzw. liegt im Bereich der Variationsbreite der jährlichen natürlichen Strahlendosis, die bis zu etwa 10 mSv reicht und deren Obergrenze vereinzelt, regional geologisch bedingt, noch deutlich höher liegen kann.

Die Äquivalentdosis der Lunge variiert - ebenfalls abhängig von der Applikationsform des Radons - von 0,1 μSv (Inhalationskur in Radon-Gasbädern bei ^{222}Rn -Aktivitätskonzentrationen in der Größenordnung von 140 kBq/m^3) bis zu etwa 10 mSv (Inhalationskur im Bad Gasteiner Thermalstollen bei einer ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration von 44 kBq/m^3). Mit dem Risikoeffizienten der ICRP (1991) für Lungenkrebsmortalität ergibt sich das hypothetische, rechnerisch ermittelte Lungenkrebsmortalitätsrisiko zu maximal 0,01%. Es ist um den Faktor 400 kleiner als das mittlere spontane Lungenkrebsrisiko in unserer Bevölkerung von derzeit wenigstens 4%.

Die jährliche effektive Dosis des *Personals* liegt - ebenfalls abhängig vom Therapieverfahren - zwischen 0,2 und maximal 15 mSv. Dies bedeutet, dass die Grenzwerte für beruflich Strahlenexponierte mit 20 mSv pro Jahr gemäss Strahlenschutzverordnung und/oder 100 mSv in 5 Jahren (ICRP, 1991) zum Teil deutlich unterschritten werden. Wesentlich niedriger, vor allem bedingt durch die geringere Lungendosis, ist die Exposition des Personals von Radon-Gasbädern entsprechend einer effektiven Dosis von etwa 1,5 mSv im Vergleich zu maximal 15 mSv beim Personal des Bad Gasteiner Thermalstollens.

Applikationsform	Äquivalentdosis (mSv)		Effektive Dosis (mSv)	Autor der Originaldaten
	Lunge	Haut		
Badekur 10 x 20 min im <i>Gasteiner Thermalbad</i> (662 Bq/L ²²² Rn im Wasser)	0,05	20	0,2	Hofmann 1999
10 x 20 min im <i>Schlemaer Thermalbad</i> (1550 Bq/L ²²² Rn im Wasser)	0,10	50	0,5	Matthias 2004; Hofmann 1999
Inhalationskur 12 x 1 h im <i>Gasteiner Thermalstollen</i> (44 kBq/m ³ ²²² Rn in der Stollenluft)	10	10	1,5	Hofmann 1997
	-	-	1,8	Brandmaier 2001
Luftbadekur 15 x 15 min <i>Gastein</i> (1480 kBq/m ³ ²²² Rn in Luft)	0,001	40	0,4	Hofmann 1992
<i>Gastein</i> (140 kBq/m ³ ²²² Rn in Luft)	0,0001	4	0,05	Just 2003

Tab. 2.1 Werte der Äquivalentdosis von Lunge und Haut sowie der effektiven Dosis *von Patienten* bei unterschiedlichen Arten der Radon-Balneotherapie (in der vorliegenden Untersuchung auf der Grundlage publizierter Organdosiswerte berechnet)

Applikationsform	Effektive Dosis (mSv)	Autor
<p>Badekur</p> <p><i>Sibyllenbad</i> (800 ± 380 Bq/m³ ²²²Rn in der Raumluft; Annahme: jährliche Aufenthaltsdauer im Wannenraum 2000 h) (Annahme: jährl. Aufenthaltsdauer: 400 h bei 450 Bq/m³) (in Kohlesäuerling-Mischbädern: 260 Bq pro m³ in der Raumluft)</p>	<p>max. 2,5</p> <p>0,25</p> <p>etwa 0,2</p>	<p>Haninger et al. 1998</p> <p>Just et al. 2001; von Philipsborn 2004 von Philipsborn 2004</p>
<p>Inhalationskur</p> <p>im <i>Gasteiner Thermalstollen</i> (44 kBq/m³ ²²²Rn in der Stollenluft)</p> <p>Radon-Gas-Therapie im <i>Kurbad Schlema</i> (500 Bq/m³ ²²²Rn in der Raumluft)</p>	<p>15 (Lokführer) 8 (Ärzte)</p> <p>1,5</p>	<p>Brandmaier 2002</p> <p>berechnet in der vorliegenden Studie, nach Daten von Just 2004a</p>

Tab. 2.2 Jährliche effektive Dosis des *Personals* bei verschiedenen Applikationsformen von ²²²Rn in der Radon-Balneotherapie

4. Das Risiko der medikamentösen Therapie

(H. Jöckel)

Das Risiko der antirheumatischen Behandlung mit Medikamenten ist größer als gemeinhin bekannt. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) reichen von nicht schwerwiegend über schwerwiegend bis hin zu lebensbedrohlich und tödlich (Critical terms der WHO). Das gilt nicht nur für die klassischen Basistherapeutika (Goldpräparate, Antimalariamittel, Penicillamin und Sulfasalazin), die Cortisonpräparate (Steroide), die Immunsuppressiva/Zytostatika (Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Leflunomid, Methotrexat) und neuerdings die „Biologics“ (sehr teure, gentechnisch gewonnene Eiweißsubstanzen, die zum Beispiel gezielt hemmend auf die entzündungsfördernde Wirkung von Tumornekrose-Faktor-Alpha oder Interleukin-I wirken). In erster Linie trifft es auf die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zu, wegen der Häufigkeit der Verordnung dieser Medikamente und der Langzeiteinnahme, die in der Regel mehrere Monate, oft auch Jahre beträgt. Im Jahr 1998 wurden in Deutschland über 800 Millionen Tagesdosen dieser nicht-steroidalen Antirheumatika vom pharmazeutischen Groß- und Einzelhandel (Apotheken) abgegeben (Bolten et al. 1999). Im Schnitt wird bei etwa jedem vierten Hausarztkontakt ein solches Medikament verordnet. Damit sind die NSAR die meistverordnete Substanzgruppe, und etwa 5% der Gesamtbevölkerung nehmen regelmäßig ein nicht-steroidales Antirheumatikum ein. Das Folgende bezieht sich daher auf das Risiko der Behandlung mit NSAR und klammert die unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei den übrigen Antirheumatika aus.

4. 1 Die Hemmung der Cyclooxygenase (COX) durch NSAR

Die Prostaglandine (PG), aus der Arachidonsäure gebildete Gewebshormone, spielen als Mediatoren der Entzündungsreaktion und der Schmerzempfindung eine wesentliche Rolle. Die Hemmung ihrer Biosynthese wirkt daher antiinflammatorisch und analgetisch. Das Schlüsselenzym der Biosynthese der PG ist die Cyclooxygenase (COX). Man kennt bislang zwei Isoenzyme: die konstitutive COX-1 und die induzierbare COX-2 (Stichtenoth 2004).

Die Bedeutung der Prostaglandine beschränkt sich aber nicht auf das Entzündungsgeschehen. Neben zahlreichen anderen Wirkungen üben die PG eine Schutzfunktion für die Magenschleimhaut aus, unter anderem über eine Drosselung der Magensäuresekretion. Eine Hemmung der Biosynthese der PG, zum Beispiel durch ein Medikament, stellt eine unmittelbare Gefahr für die Integrität der Magenschleimhaut dar. Nun gehören die nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zu den Medikamenten, die über eine Hemmung der Cyclooxygenase die Prostaglandinsynthese negativ beeinflussen, und zwar hemmen die meisten im Handel befindlichen „klassischen“ NSAR neben der COX-2 auch die für die Magenschutzfunktion besonders wichtige COX-1. Die neuerdings durch „moderne“ NSAR mögliche selektive Hemmung von COX-2 birgt deutlich geringere Gefahren für die Magenschleimhaut, verteuert die antirheumatische Therapie aber ganz erheblich. Nicht unerwähnt bleiben darf auch, dass die „klassischen“ NSAR zusätzlich die Thrombozytenfunktion hemmen und damit das Blutungsrisiko unter der Therapie vergrößern (Wigand 2004).

4. 2 Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der NSAR

Der erwünschten schmerzstillenden und entzündungshemmenden Wirkung der nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) steht die relativ große Gefahr von unerwünschten

Wirkungen gegenüber. Ganz überwiegend spielen sich diese unerwünschten Wirkungen am Magen und Darm ab. Wie oben dargelegt, muss die hemmende Wirkung der NSAR auf die Cyclooxygenase und damit auf die Prostaglandinsynthese dafür verantwortlich gemacht werden. Die unerwünschten Wirkungen reichen von oberflächlichen Schleimhautläsionen über blutende Ulcera (Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre) bis hin zur Perforation (Magendurchbruch). Gastroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass über 70% der mit NSAR behandelten Patienten Magenschleimhautveränderungen aufwiesen. Bei etwa 20% der Patienten kommt es zur Bildung eines Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwürs, bei 2% zu einer Blutung oder Perforation, und jeder Zehnte mit einer solchen Komplikation stirbt daran. Für Deutschland wurde die Zahl der zu erwartenden Todesfälle durch NSAR mit 1100 bis 2200 pro Jahr hochgerechnet (Bolten et al. 1999). Für Diagnostik und Vorsorge kommt erschwerend hinzu, dass über 80% der Patienten, die unter einer Therapie mit NSAR eine schwerwiegende Komplikation entwickeln, zuvor keinerlei Warnsymptome hatten. Die Gefahr einer tödlichen Komplikation wächst mit zunehmendem Alter. Risikofaktoren für die Ulcera-Bildung durch NSAR sind neben dem höheren Lebensalter Vorerkrankungen des Magens, Höhe der NSAR-Dosis, Kombination mehrerer NSAR, Comedikation mit Cortisonpräparaten und Antikoagulantien. Als potentielle Risikofaktoren sind Rauchen, Alkoholkonsum und Besiedelung mit *Helicobacter pylori* anzusehen.

5. Kosten der Behandlung unerwünschter Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

(H. Jöckel)

Mit Blick auf die Gefahren der medikamentösen Behandlung mit NSAR für den Patienten und mit Blick auf die Kosten, die den Krankenkassen durch die Behandlung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der NSAR entstehen, ist es dringend geboten, nach Wegen zu suchen, die den Verbrauch von NSAR einzuschränken vermögen, wenn nicht sogar zumindest zeitweise unnötig machen.

Die Einschränkung des Verbrauchs von NSAR müsste letztlich auch zu einer Reduzierung der stationären Einweisungen wegen bedrohlicher Komplikationen an Magen und Darm führen. Im Jahr 1998 gab es immerhin 10700 solcher Einweisungen mit 157000 Krankenhaustagen und Kosten von 125 Millionen DM. Die Gesamtkosten für die stationäre und ambulante Behandlung von NSAR-Komplikationen belief sich auf rund eine Viertelmilliarde DM (Bolten et al. 1999).

Darüber hinaus haben verschiedene Studien in den vergangenen Jahren die badeärztliche Erfahrung bestätigt, dass die Anwendung von Radon ein Weg ist, bei der Behandlung der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises NSAR einzusparen. Dabei ist bemerkenswert, dass nicht nur unter der unmittelbaren Wirkung des Radons eine Reduktion des Verbrauchs von NSAR erreicht werden kann, sondern dass auch nach Ende der Radonkur eine monatelange Einsparung von NSAR möglich ist. So konnte in einer Follow-up-Studie der Bad Kreuznacher Aschoff-Klinik bei Bechterew-Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten eine Einsparung des NSAR Diclofenac um ein Drittel beschrieben werden. Das Studienergebnis deckt sich mit den Erfahrungen der Ärzte in den anderen deutschen, österreichischen und tschechischen Radonbädern.

6. Vergleichende Risikobewertung

(A. Kaul, H. Jöckel)

Die Radon-Balneotherapie als Badekur bzw. Inhalationstherapie in einem Thermalstollen ist unter dem Gesichtspunkt des **Strahlenrisikos** wie folgt zu bewerten:

- Die effektive Dosis jeder Kur - der Badekur und der Inhalationstherapie im Thermalstollen - liegt deutlich unter dem Wert der mittleren jährlichen natürlichen Strahlenexposition von 2,4 mSv (Variationsbereich 1-10 mSv), und zwar bei weniger als 10% (Radon-Badekur) und höchstens 50% (Radon-Thermalstollentherapie).
- Das hypothetische, d.h. konservativ rechnerisch abgeschätzte Lungenkrebsmortalitätsrisiko der Radon-Thermalstollentherapie in Bad Gastein-Böckstein liegt rund 2 Größenordnungen unter dem spontanen Lungenkrebsrisiko, wenn man - wie im Strahlenschutz üblich - von der Annahme der Gültigkeit einer *linearen Dosis-Wirkungsbeziehung ohne Schwellenwert der Dosis* auch im Bereich niedriger Dosen und kleiner Dosisleistungen ausgeht und damit Anpassungsmechanismen außer Acht lässt.
- Dennoch ist unter dem Postulat des Strahlenschutzes, nämlich der *Rechtfertigung* einer Strahlenanwendung, das - wenngleich hypothetische - Risiko der Strahlenexposition immer im Vergleich zum therapeutischen Nutzen einer Radon-Balneotherapie *individuell* zu betrachten (siehe auch Schwarz et al. 1995).
- Obwohl bei allen radon-balneotherapeutischen Kuren die Strahlenexposition deutlich unter dem Wert der mittleren jährlichen natürlichen Strahlendosis von 2,4 mSv liegt, sollte wegen der höheren Strahlenempfindlichkeit von Kindern und Jugendlichen bei diesen Patienten die Radon-Therapie nur dann angewendet werden, wenn das mögliche gesundheitliche Risiko einer medikamentösen Therapie größer ist als das hypothetische, rechnerisch ermittelte strahlenbedingte Risiko.

Die Nutzen-Risiko-Abwägung darf sich jedoch nicht isoliert auf das strahlenbedingte Risiko der Radon-Balneotherapie beschränken, sondern sie muss auch immer die Risiken anderer, insbesondere der medikamentösen, Therapieverfahren in den Entscheidungsprozess einbeziehen (siehe auch Stellungnahme des Bundesamtes für Strahlenschutz BfS zur Radon-Balneotherapie, 2000). Das **medikamentöse Risiko**, vor allem durch Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bei der Therapie von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, ist wie folgt zu bewerten:

- Ganz überwiegend spielen sich die unerwünschten Wirkungen der NSAR an Magen und Darm ab. Sie reichen von oberflächlichen Schleimhautläsionen über blutende Ulcera (Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre) bis hin zur Perforation (Magendurchbruch). Gastroskopische Untersuchungen haben gezeigt, dass über 70% der mit NSAR behandelten Patienten Magenschleimhautveränderungen aufwiesen. Bei etwa 20% der Patienten kommt es zur Bildung eines Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwürs, bei 2% zu einer Blutung oder Perforation, und jeder Zehnte mit einer solchen Komplikation stirbt daran. Für Deutschland wurde die Zahl der zu erwartenden Todesfälle durch NSAR mit 1100 bis 2200 pro Jahr hochgerechnet.

- Für Diagnostik und Vorsorge kommt erschwerend hinzu, dass über 80% der Patienten, die unter einer Therapie mit NSAR eine schwerwiegende Komplikation entwickeln, zuvor keinerlei Warnsymptome hatten. Die Gefahr einer tödlichen Komplikation wächst mit zunehmendem Alter. Risikofaktoren für die Ulcerabildung durch NSAR sind neben dem höheren Lebensalter Vorerkrankungen des Magens, Höhe der NSAR-Dosis, Kombination mehrerer NSAR, Comedikation mit Cortisonpräparaten und Antikoagulantien. Als potentielle Risikofaktoren sind Rauchen, Alkoholkonsum und Besiedelung mit *Helicobacter pylori* anzusehen.
- Im Vergleich zu den unerwünschten Wirkungen der NSAR sind die theoretisch möglichen Nebenwirkungen des Radons als sehr gering zu bewerten. In der wissenschaftlichen Literatur ist kein Fall bekannt, bei dem es durch eine balneologische Radonanwendung zu einer fassbaren Schädigung der Patienten gekommen wäre.

7. Anhänge

Anhang A: Radiologische Größen und Einheiten

(H. von Philipsborn, A. Kaul)

Radiometrische Größen und Einheiten

(siehe auch: von Philipsborn et al. 2003, und Rühle 2004)

Becquerel, Bq, ist die gesetzliche Einheit der physikalischen Größe "Aktivität". Diese ist ein Maß für die Stärke einer radioaktiven Quelle. 1 Bq ist eine sehr kleine Einheit, nämlich 1 Zerfall (eines instabilen Atomkerns) pro Sekunde im zeitlichen Mittel. Becquerel ist ein besonderer Name für die Einheit s^{-1} im Système International (SI). Curie ist die alte Einheit der Aktivität, mit $1 \text{ Ci} = 37 \cdot 10^9 \text{ Bq}$. Die Angabe der Aktivität einer radioaktiven Substanz muss durch Angabe des betreffenden Radionuklids präzisiert werden.

Biologische Wirkungen von Radon in der Lunge werden weniger vom Edelgas ^{222}Rn (Halbwertszeit HWZ = 92 h) verursacht als von den kurzlebigen, radioaktiven Zerfallsprodukten. Es sind dies ^{218}Po (HWZ = 3 min), ^{214}Pb (HWZ = 27 min), ^{214}Bi (HWZ = 20 min) und ^{214}Po (HWZ $\ll 1 \text{ s}$). Diese Schwermetalle sind in radonhaltiger Luft immer mitpräsent und teils frei, teils an Aerosolpartikel angelagert. Im radioaktiven Gleichgewicht haben ^{222}Rn und die kurzlebigen Zerfallsprodukte gleiche Aktivitätskonzentrationen. Wegen der Abscheidung der Zerfallsprodukte an Oberflächen im Raum und der Zufuhr und Abfuhr von Luft sind die Aktivitätskonzentrationen der Zerfallsprodukte allerdings kleiner als sie im radioaktiven Gleichgewicht wären. In diesem Fall verwendet man den Begriff der "gleichgewichtsäquivalenten Radonkonzentration". Sie ist definiert als diejenige Radonkonzentration, die im radioaktiven Gleichgewicht mit ihren kurzlebigen Zerfallsprodukten die gleiche Konzentration der potentiellen Alpha-Zerfallsenergie besitzt wie die tatsächlich vorhandene Mischung aus Zerfallsprodukten. Der "Gleichgewichtsfaktor" F ist der Quotient aus der gleichgewichtsäquivalenten und der tatsächlich vorhandenen Radonkonzentration. Abhängig von der Luftwechselrate variiert der Gleichgewichtsfaktor zwischen 0,1 und 0,9; im Mittel beträgt er 0,4.

Das Wort "Exposition" hat im Strahlenschutz je nach dem Zusammenhang eine unterschiedliche Bedeutung. Im allgemeinen bezeichnet es den Vorgang der Strahleneinwirkung (exponiert = der Strahlung ausgesetzt), es wird aber auch als physikalische Größe in der Bedeutung "Aktivitätskonzentration mal Expositionsdauer" verwendet, gemessen in Bq h/m^3 .

Eine alte Einheit für die Exposition, die in älteren, noch relevanten Publikationen verwendet wird, ist das Working Level Month = WLM. 1 WLM entspricht einer gleichgewichtsäquivalenten ^{222}Rn -Aktivitätskonzentration von 3700 Bq/m^3 , multipliziert mit 170 h (der Arbeitszeit in 1 Monat). 1 WLM entspricht einer effektiven Dosis von 4,7 mSv (4 mSv für die Bevölkerung, 5 mSv für Beschäftigte).

Dosimetrische Grössen und Einheiten

(siehe auch: von Philipsborn et al. 2003, und Rühle 2004)

Die rechnerische Ermittlung des strahlenbedingten Risikos basiert auf drei Dosisgrößen: Energiedosis, Äquivalentdosis, effektive Dosis. Aus der beim Zerfall von ^{222}Rn und seinen Zerfallsprodukten an Organe und Gewebe abgegebenen *Energiedosis* wird unter Berücksichtigung der unterschiedlichen - und zwar deutlich höheren - biologischen Wirksamkeit der Alphastrahlung gegenüber Elektronen (Betastrahlung) bzw. Photonen (Gammastrahlung) die sogenannte *Äquivalentdosis* berechnet. Aus dieser Größe wird die sogenannte *effektive Dosis* als risikorelevante Größe abgeleitet.

Energiedosis

Maß für physikalische Wirkungen ionisierender Strahlung in einem Medium, damit auch in Organen und Geweben, ist die im Medium absorbierte Energie. Der Quotient aus der Strahlungsenergie, die in einem Volumenelement eines beliebigen Mediums absorbiert wird, und der Masse dieses Volumenelements ist die Energiedosis. Die SI-Einheit der Energiedosis ist das Joule pro Kilogramm (J/Kg) und hat den speziellen Namen Gray (Gy).

Äquivalentdosis

Die Äquivalentdosis in einem Gewebe oder Organ (gemäss Strahlenschutzverordnung: „Organdosis“) ist keine direkt messbare Größe, sie wird aber aus der messbaren Größe Energiedosis durch Multiplikation mit dem Strahlungswichtungsfaktor berechnet. Dieser dient der Berücksichtigung von biologischen Wirksamkeitsunterschieden zwischen den einzelnen Strahlenarten. Damit können Expositionen durch unterschiedliche Arten ionisierender Strahlung im Hinblick auf den Strahlenschutz miteinander vergleichbar gemacht werden. Der Strahlungswichtungsfaktor für Elektronen und Photonen ist 1, für Alphateilchen 20. Die SI-Einheit der Äquivalentdosis ist das Joule pro Kilogramm (J/kg) mit dem speziellen Namen Sievert (Sv) zum Unterschied von der Energiedosis..

Effektive Dosis

Zur Ermittlung des mit einer Strahlenexposition verbundenen strahlenbedingten Risikos verwendet man im Strahlenschutz eine gewichtete Äquivalentdosis, die sog. effektive Dosis. Sie resultiert aus der Summe der mit Wichtungsfaktoren, sog. *Organ- oder Gewebewichtungsfaktoren*, multiplizierten Äquivalentdosen einzelner Körperorgane oder -gewebe, wie Keimdrüsen, rotes Knochenmark, Lunge u.a., und berücksichtigt damit die unterschiedliche Strahlungsempfindlichkeit der einzelnen Organe und Gewebe. Als gewichtete Summe der Äquivalentdosen einzelner Organe und Gewebe ermöglicht die Größe effektive Dosis eine einheitliche Bewertung des strahlenbedingten Risikos bei gleichförmiger und ungleichförmiger äußerer und innerer Strahlenexposition des Gesamtkörpers. Die Einheit der effektiven Dosis ist wie die der Äquivalentdosis das Sievert.

Anhang B: Begriffe der Immunologie und der Strahlenbiologie

(D. Harder)

Abführende Lymphknoten Lymphstromabwärts von einer Entzündungsregion gelegene Lymphknoten des „abführenden Lymphsystems“. Antigene und antigenpräsentierende Zellen, z. B. dendritische Zellen, wandern über afferente Lymphgefäße in die abführenden Lymphknoten ein; Lymphozyten verlassen sie über die efferenten Lymphgefäße.

Adaptive (erworbene) Immunantwort Reaktion antigen-spezifischer Lymphozyten auf ein Antigen, einschließlich des immunologischen Gedächtnisses. Vermittelt durch klonale Selektion von Lymphozyten.

Adhäsionsmoleküle Moleküle wie Integrine, Selektine, bestimmte Immunglobuline und CD 44, welche die Bindung zwischen Zellen vermitteln.

Anergie Fehlen der Reaktion von T- und B-Zellen auf ein Antigen.

Antigen Molekül, welches die Produktion spezifischer Antikörper des Immunsystems bewirken und an diese binden kann.

Antigen-Präsentation Präsentation eines Antigens als Peptid-Fragment, gebunden an MHC-Moleküle, auf einer Zelloberfläche. Die durch dendritische Zellen, Makrophagen und B-Zellen präsentierten Antigene werden durch T-Zellen erkannt.

Apoptose Programmierter Zelltod aufgrund der Aktivierung eines inneren enzymatischen Abbauprozesses unter Beteiligung der Mitochondrien. Programmierter Abbau von DNA, Kern- und Zytoplasmastrukturmolekülen, Translokation von Proteinen, Präsentation von Phosphatidylserin auf der Zelloberfläche.

B-Lymphozyt Lymphozyt, der den B-Zell-Rezeptor trägt. Produktion im Knochenmark. Durch Antigene aktivierte B-Lymphozyten differenzieren zu Antikörper produzierenden Plasmazellen.

Bystander-Effekt Biologische Wirkung auf nicht von ionisierenden Teilchen getroffene Nachbarzellen der von den Teilchen getroffenen Zellen im Gewebe. Vermittlung der Wirkung durch Botenstoffe, siehe Abschnitt 2.4.4.

Chemokine Zytokine mit niedrigem Molekulargewicht, z.B. IL-8. Regulatoren des Immunsystems mit der Fähigkeit zur Chemotaxis (Anregung von Zellen zu gerichteter Bewegung aufgrund von chemischen Reizen).

Dendritische Zellen Von Knochenmarkzellen abstammende, dendritisch geformte, besonders potente Stimulatoren der T-Zell-Antwort. Viele Körpergewebe enthalten unreife dendritische Zellen, welche die Gewebe als Reaktion auf Infektionen oder entzündungsvermittelnde Partikel oder Zellbestandteile verlassen und in T-Zell-Regionen lymphatischer Gewebe einwandern.

Endothel Einschichtiges Plattenepithel, zelluläre Innenauskleidung der Blutgefäßwände.

Humorale Immunantwort Durch Antikörper vermittelte Immunantwort.

Interzelluläres Adhäsionsmolekül (ICAM) Ligand des Endothels zur Bindung von Leukozyten-Integrinen.

Interferon- γ (IFN- γ) Ein von Th1-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK) produziertes Zytokin. Seine Hauptwirkung ist die Aktivierung von Makrophagen.

Interleukine (IL) Zytokine, die von Leukozyten produziert werden.

Interleukin-1 (IL-1) Hauptsächlich von Makrophagen produziertes Zytokin. IL-1 vermittelt lokale Entzündungen über die Induktion der Synthese von Leukozyten-aktivierenden Chemokinen durch mononukleäre Phagozyten und Endothelzellen. IL-1 verursacht Fieber.

Interleukin-2 (IL-2) Ein von T-Zellen nach Antigen- oder Mitogen-Stimulation produziertes Zytokin. Stimuliert die Proliferation von T-Zellen und NK-Zellen, fördert die Apoptose von antigen-aktivierten Zellen. Wird zur Krebsbehandlung verwendet.

Interleukin-4 (IL-4) Ein von antigen- oder mitogenstimulierten T-Zellen produziertes Zytokin. Seine Hauptwirkung ist die Regulierung von Immunreaktionen. IL-4 ist ein Wachstums- und Differenzierungsfaktor für Th2-Zellen.

Interleukin-8 (IL-8) Ein von Monozyten und Endothelzellen produziertes Chemokin mit aktivierender Wirkung auf Neutrophile.

Interleukin-10 (IL-10) Ein von aktivierten Makrophagen und anderen Zellen produziertes Zytokin, das sowohl die angeborenen als auch die adaptiven, durch T-Zellen vermittelten entzündlichen Immunreaktionen hemmt. IL-10 inhibiert die Produktion von IFN- γ .

Interleukin-12 (IL-12) Ein von phagozytischen und anderen antigen-präsentierenden Zellen produziertes Zytokin. IL-12 veranlasst T- und NK-Zellen zur Sekretion von IFN- γ und fördert die Produktion von Th1-Helferzellen.

Ionisierende Teilchen Elektrisch geladene Strahlungsteilchen wie z.B. energiereiche Elektronen oder Alphateilchen, welche beim Durchgang durch Materie Atome und Moleküle durch elektromagnetische Wechselwirkung zu ionisieren vermögen.

Langerhans-Zellen Unreife phagozytische dendritische Zellen der Epidermis, die nach Stimulation in die abführenden Lymphknoten einwandern und dort zu dendritischen Zellen differenzieren.

Leukozyten Weiße Blutzellen (Lymphozyten, polymorphkernige Leukozyten und Monozyten)

Leukozyten-funktionales Antigen (LFA) Oberflächenliganden von Leukozyten zur Bindung an Endothel- und antigen-präsentierende Zellen.

Linearer Energietransfer (LET) Quotient $\Delta E/\Delta x$ aus der durch Ionisation und Anregung bewirkten Energiedeposition ΔE eines ionisierenden Teilchens bestimmter Art und Energie längs eines kurzen Stückes seiner Teilchenbahn in Wasser und der Länge Δx dieses Bahnstückes.

Low-dose hypersensitivity (LDHS) Hauptsächlich bei G₂-Zellen auftretende hohe Apoptosewahrscheinlichkeit pro Dosiseneinheit im Bereich niedriger Dosen, bei Röntgenstrahlung unterhalb etwa 0,5 Gy. Bei höheren Dosen setzen DNA-

Reparatureffekte ein, welche die Inaktivierungswahrscheinlichkeit pro Doseinheit verkleinern, siehe Abschnitt 2.4.4.

Makrophagen Große, mononukleäre phagozytische Zellen, die in der Frühphase der nicht-adaptiven Immunabwehr als antigenpräsentierende Zellen, in der Phase der humoralen und zellulären Immunantwort als Effektorzellen wirken. Sie entstehen aus Vorläuferzellen im Knochenmark über die Zwischenstufe der Monozyten, die in die Gewebe einwandern, siehe Abschnitt 2.3.1.

MHC-Moleküle Für die Antigen-Präsentation essentielle Membran-Glykoproteine, die durch den MHC-Komplex (major histocompatibility complex), eine Gruppe von Genen auf dem menschlichen Chromosom 6, kodiert werden. In der Thymusdrüse können sich normalerweise nur naive T-Zellen entwickeln, welche die von Selbst-MHC-Molekülen präsentierten Antigene erkennen können.

Mikrodosimetrie Untersuchung und Quantifizierung des geometrischen Musters der Energiedeposition ionisierender Teilchen im mikroskopischen Maßstab, insbesondere der Struktur der Teilchenbahnen (siehe Linearer Energietransfer und Reichweite).

Monozyten Weiße Blutzellen mit bohnenförmigem Zellkern, Vorläufer der Makrophagen. Fähig zur transendothelialen Migration in die anliegenden Gewebe.

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) Lymphozyten des angeborenen Immunsystems ohne die für B- und T-Zellen typischen Oberflächenmoleküle. Zytotoxisch für bestimmte Tumorzellen und virusinfizierte Zellen, ohne dass ein bestimmter Erkennungsmechanismus vorausgeht. Aktivierbar durch Interferone, IL-1 und IL-2.

Nekrose Nicht-programmierter Zelltod aufgrund physikalischer oder chemischer Einwirkungen, ungerichtete Entstehung von Zellbruchstücken verschiedener Größe.

Neutrophile Polymorphkernige Leukozyten, häufigste weiße Blutzellen in humanem peripherem Blut. Neutrophile Leukozyten sind Phagozyten, die extrazelluläre Pathogene umschließen und abtöten können. Zur pathogenen Rolle der Neutrophilen bei rheumatischer Arthritis siehe Abschnitt 2.3.2.

Phagozytose Verschlingen von Partikeln durch Zellen. Phagozytische Zellen wie Makrophagen und Neutrophile bauen die phagozytierten Zellen enzymatisch zu kleineren Molekülen ab.

Reichweite Entlang der Anfangsrichtung der Teilchenbahn gemessene Eindringtiefe eines ionisierenden Teilchens gegebener Art und Anfangsenergie, z.B. eines hochenergetischen Elektrons oder eines Alphateilchens, in dem jeweiligen Absorbermaterial.

Relative biologische Wirksamkeit (RBW) Quotient D_R/D_T aus der Energiedosis D_R einer Referenzstrahlung und der Energiedosis D_T einer untersuchten Strahlung (Teststrahlung) bei gleicher Art und gleichem Ausmaß der biologischen Wirkung. Beispiel: R = harte Röntgenstrahlung, T = Alphastrahlung. Je kleiner die benötigte Dosis D_T , umso größer ist die RBW der untersuchten Strahlung.

T-Helferzellen In den abführenden Lymphknoten spezifisch differenzierte und klonal vermehrte T-Lymphozyten vom Typ Th1, Th2 oder Th3 mit bestimmten Funktionen im Immunsystem. Träger des Oberflächenmarkers CD4. Vorläufer sind die in der Thymusdrüse geprägten naiven T-Zellen, siehe Abschnitt 2.3.1.

T-Lymphozyt Lymphozyt, der den T-Zell-Rezeptor trägt. Produktion naiver T-Lymphozyten in der Thymusdrüse, spezifische Differenzierung und klonale Vermehrung zu T-Helferzellen in den abführenden Lymphknoten.

Transforming-growth-Faktor β (TGF- β) Ein durch Makrophagen, Lymphozyten, Endothelzellen, Keratinozyten und andere Zellen synthetisiertes Zytokin mit regulierender Funktion für Immunreaktionen. Existiert in fünf isomeren Formen. Inhibiert Wachstum von T- und B-Zellen und deaktiviert Makrophagen, Lymphozyten und Neutrophile. Schützende Rolle bei Entzündungen. Weitere Funktionen siehe Abschnitt 2.3.1.

Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) Von Makrophagen, T-Zellen und anderen Zellen produziertes Zytokin mit vielfältigen Funktionen im Immunsystem. Löst in vielen Zellen Apoptose aus. Aktivator für phagozytierende Zellen und Mediator der Induktion von IL-1. Die Produktion von TNF- α wird durch TGF- β inhibiert.

T-Zell-Rezeptor (TCR) Spezifischer Proteinkomplex an der Oberfläche von T-Zellen.

Zelluläre Immunantwort Durch Zellen vermittelte Immunantwort.

Zytokine Durch Zellen produzierte Proteine, die als Botenstoffe das Verhalten anderer Zellen beeinflussen. Sie reagieren mit spezifischen Zytokin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche.

Zytotoxische T-Zellen (Suppressor-T-Zellen) T-Lymphozyten mit dem Oberflächenmarker CD8. Schlüsselzellen der Virusimmunität.

8. Literaturverzeichnis

Einleitung

Rheuma-Heilbad AG Bad Kreuznach (Hrsg.) (1987): Bad Kreuznacher Protokoll von 1957.

F. W. Dörtelmann (Hrsg.) im Auftrag der Rheuma-Heilbad AG Bad Kreuznach (1992): Zweites Bad Kreuznacher Protokoll 1992.

RADIZ - Radon-Dokumentations- und Informationszentrum Schlema e.V.(Hrsg.) (2001): 3. Biophysikalische Arbeitstagung in Schlema 2001

Kapitel 1

Deutscher Bäderverband (Hrsg) (1991): Begriffsbestimmungen für Kurorte, Erholungsorte und Heilbrunnen. 10. Aufl., Bonn 1991

A. Falkenbach (2000) Radon therapy - state of the art - . Update von Combined radon and heat exposure for treatment of rheumatic diseases. In: Kosaka M, Sugahara T, Schmidt KL, Simon E (eds.): Thermo-therapy for neoplasia, inflammation, and pain. Springer, Tokyo 2000, pp. 495-503

A. Falkenbach, J. Kovacs, A. Franke, K. Jörgens, K. Ammer (2004). Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases - review and metaanalysis of controlled clinical trials. Rheumatol Int. (in press)

A. Franke, L. Reiner, H. G. Pratzel, Th. Franke, K. L. Resch (2000). Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis - a randomised, sham-controlled study and follow-up. Rheumatology (Oxford); 39:894-902

W. A. Grunewald (2000). Radon-Therapie und Sybillenbad 1989 - 1995. Medizinische Informationen. Hrsg. Zweckverband Sybillenbad; Regensburg - Neualbenreuth 2000

H. Jöckel (1989) in Kompendium der Balneologie und Kurortmedizin, Hrsg. KL Schmidt, Steinkopff Verlag Darmstadt: 213 – 218

G. Lind-Albrecht (1994). Einfluss der Radonstollentherapie auf Schmerzen und Verlauf bei Spondylitis ankylosans. Dissertation, Johannes Gutenberg-University, Mainz 1994

G. Lind-Albrecht, U. Droste (1996): Zusatzeffekt der Radonstollentherapie im Rahmen der stationären Rehabilitation bei Spondylitis ankylosans (M. Bechterew), Karl-Aschoff-Klinik Bad Kreuznach

G. Lind-Albrecht (1999). Radoninhalation bei Morbus Bechterew. In: P. Deetjen, A. Falkenbach (Hrsg): Radon und Gesundheit, Radon and Health. Frankfurt: Peter Lang, 1999: 131-137

H. G. Pratzel, B. Legler, K. Aurand, K. Baumann, Th. Franke (1993). Wirksamkeitsnachweis von Radonbädern im Rahmen einer kurortmedizinischen Behandlung des zervikalen Schmerzsyndroms. Phys Rehab Kur Med; 3:76-82

H. G. Pratzel, B. Legler, S. Heisig, G. Klein (1999). Schmerzstillender Langzeiteffekt durch Radonbäder bei nicht entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. In: Deetjen P, Falkenbach A (Hrsg): Radon und Gesundheit, Radon and Health. Frankfurt: Peter Lang, 1999: 163-182

A. van Tubergen, N. Wolter, A. Falkenbach, H. Goei Thè, D. van der Heijde, A. Hidding, R. Landewé, S. van der Linden (2000). Efficacy of spy therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Z. Rheumatol.*; 59, Suppl. 3: III/16

Kapitel 2

W. G. Aberer, G. Schuler, G. Stingl, H. Honigsmann, K. Wolff (1981): Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J. Invest. Dermatol.* 76, 202 – 210

A. Aderem, D. M. Underhill (1999): Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Ann. Rev. Immunol.* 17, 593 – 623.

D. Aeberli, S. Oertle, H. Mauron, S. Reichenbach, B. Jordi, P. M. Villiger (2002): Inhibition of the TNF pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 132, 414 - 422

M. L. Albert (2004): Death-defying immunity: do apoptotic cells influence antigen processing and presentation? *Nature Rev. Immunol.* 4, 223 – 231

J. P. Annes, J. S. Munger, D. B. Bifkin (2003): Making sense of latent TGF beta activation. *J. Cell. Sci.* 116, 217 - 224

M. Aoki, Y. Furusawa, T. Yamada (2000): LET dependency of heavy-ion induced apoptosis in V 79 cells. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 41, 163 - 175

L. E. Applegate, R. D. Ley, J. Alcalay, M. L. Kripke (1989): Identification of the molecular target for the suppression of contact hypersensitivity by ultraviolet radiation *J. Exp. Med.* 170, 1117 – 1131

M. J. Arends, A. H. Wylle (1991) Apoptosis: mechanisms and roles in pathology. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 32, 223 - 254

K. Asadullah, W. Sterry, H. D. Volk (2003): Interleukin-10 therapy - review of a new approach. *Pharmacol. Rev.* 55, 241 - 269

R. Avdiushko, D. Hongo, H. Lake-Bullock, A. Kaplan, D. Cohen (2001): IL-10 receptor dysfunction in macrophages during chronic inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 70, 624 – 632

E. I. S. M. de Toledo Azzam, J. B. Little (2004): Stress signaling from irradiated to non-irradiated cells. *Curr Cancer Drug Targets* 4, 53 - 64

A. S. Baldwin (1996): The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annu. Rev. Immunol.* 14, 649-81

M. H. Barcellos-Hoff, T. A. Dix (1996): Redox-mediated activation of latent transforming growth factor-beta 1, *Molecular Endocrinology* 10, 1077 - 1083

R. M. Barr, S. L. Walker, W. Tsang, G. I. Harrison, P. Etehad, M. W. Greaves, SA. R. Young (1999): Suppressed alloantigen presentation, increased TNF- α , IL-1, IL-1RA, and modulation of TNF-R in UV-irradiated human skin. *J. Invest. Dermatol.* 112, 692 - 698

C. G. Begley, N. A. Nicola (1999): Resolving conflicting signals: Cross inhibition of cytokine signaling pathways. *Blood* 93, 1443-1447

U. Behrends, R. U. Peter, R. Hintermeier-Knabe, G. Eissner, E. Holler, G. W. Bornkamm, S. W. Caughman, K. Degitz (1994): Ionizing radiation induces human intercellular adhesion molecule-1 in vitro. *J. Invest. Dermatol.* 103, 726 – 730

- S. Beissert, S. E. Ullrich; J. Hosoi, RD Granstein (1995): Supernatants from UVB radiation-exposed keratinocytes inhibit Langerhans cell presentation of tumor-associated antigens via IL-10 content. *J. Leukocyte Biol.* 58, 234 – 240
- O. V. Belyakov, M. Folkard, C. Mothersill, K. M. Prise, B. D. Michael (2003): A proliferation-dependent bystander effect in primary porcine and human urothelial explants in response to targeted irradiation. *Brit. J. Cancer* 88, 767 - 774
- B. A. Beutler (1999): The role of tumor necrosis factor in health and disease (Review). *J. Rheumatol.* 26 Suppl. 57, 16 – 21
- G. C. Blobel, W. P. Schiemann, H. F. Lodish (2000): Role of transforming growth factor β in human disease. *New Engl. J. Med.* 342, 1350 – 1358 and 343, 228.
- C. Bogdan, C. Nathan (1993): Modulation of macrophage function by transforming growth factor beta, interleukin-4 and interleukin-10. *Ann. New York Ac. Sc.* 685, 713 – 739
- C. Bogdan, Y. Vodovotz, C. Nathan (1991): Macrophage deactivation by Interleukin 10. *J. Exp. Med.* 174, 1549 – 1555
- W. E. Bonner (2003): Low-dose radiation: thresholds, bystander effects and adaptive responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 4973 - 4975
- D. E. Brash, N. M. Wikonkal, E. Remenyik, G. T. J. van der Horst, E. C.- Friedberg, D. L. Cheo, H. van Steeg, A. Westermann, H. J. van Kranen (2001): The DNA damage signal for Mdm2 regulation, Trp53 induction, and sunburn cell formation in vivo originates from actively transcribed genes. *J. Invest. Dermatol.* 117, 1234 - 1240
- A. Byrne, D. J. Reen (2002): Lipopolysaccharide induces rapid production of IL-10 by monocytes in the presence of apoptotic neutrophils. *J. Immunol.* 168, 1968 - 1977
- M. Bzowska, K. Guzik, K. Barzyk, M. Ernst, H.-D. Flad, J. Pryjma (2002): Increased IL-10 production during spontaneous apoptosis of monocytes. *Eur. J. Immunol.* 32, 2011-2020
- I. K. Campbell, P. J. Roughley, J. S. Mort (1986): The action of human articular-cartilage metalloproteinase on proteoglycan and link protein. Similarities between products of degradation in situ and in vitro. *Biochem. J.* 237, 117 – 122
- Celade (2004): Immune modulation therapy. <http://www.vasogen.com/sec/immune>
- E. S. Chan, B. N. Cronstein (2002): Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases (Review). *Arthritis Res.* 4, 266 - 273
- D. J. Chen, G. F. Strniste, N. Tokita (1984): The genotoxicity of alpha particles in human embryonic skin fibroblasts. *Radiat. Res.* 100, 321 – 327
- P. Chomarat, E. Vannier, J. Dechanet, M. C. Rissoan, J. Banchereau, C. A. Dinarello, P. Miossec (1995): Balance of IL-1 receptor antagonist/IL-1 β in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and IL-10. *J. Immunol.* 154, 1432 - 1439
- G. Clydesdale, G. W. Dandle, H. K. Muller (2001): Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory aspects. *Immunology and Cell Biology* 79, 547 – 568
- D. Coelho, B. Fischer, V. Holl, G. M. Jung, P. Dufour, J. P. Bergerat, J. M. Denis, J. Gueulette, P. Bischoff (2002a): Involvement of TP53 in apoptosis induced in human lymphoblastoid cells by fast neutrons. *Radiat. Res.* 157, 446 - 452
- D. Coelho, B. Fischer, V. Holl, P. Dufour, J. M. Denis, J. Gueulette, J. P. Bergerat, P. Bischoff (2002b): Induction of apoptosis by high linear energy transfer radiation: role of p53. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 644 - 649

- M. Cornelissen, H. Thierens, L. De Ridder (2002): Interphase death in human peripheral blood lymphocytes after moderate and high doses of low and high LET radiation: an electron microscopic approach. *Anticancer Res.* 22, 241 -245
- J. A. Da Silva, T. D. Spocitor (1992) The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 11, 189 –194
- P. Davies, P. J. Bailey, M. M. Goldenberg, A. W. Ford-Hutchinson (1984) : The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* 2, 335 - 357
- J. M. Dayer, (2004): The process of identifying and understanding cytokines. from basic studies to treating rheumatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 18, 31 – 45
- G. B. Dealtry, M. K. O'Farrel, N. Fernandez (2000): The Th2 cytokine environment of the placenta. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 123, 107-119
- M. F. Denning, Y. Wang, S. Tibudan, S. Alkan, B. J. Nickoloff, J. Z. Qin (2002): Caspase activation and disruption of mitochondrial membrane potential during UV radiation-induced apoptosis of human keratinocytes requires activation of protein kinase C. *Cell Death Differ.* 9, 40 – 52
- A. Devitt, O. D. Moffat, C. Raykundalia, J. D. Capra, D. L. Simmons, C. D. Gregory (1998): Human CD14 mediates recognition and phagocytosis of apoptotic cells. *Nature* 392, 505 – 509
- M. Durante, G. F. Grossi, G. Gialanella, M. Pugliese, M. Nappo, T. C. Yang (1995): Effects of alpha particles on survival and chromosomal aberrations in human mammary epithelial cells. *Radiat. Environ. Biophys.* 1995, 195 - 204
- M. L. Dustin, T. A. Springer (1991): Role of lymphocyte adhesion receptors in transient interactions and cell locomotion. *Annu. Rev. Immunol.* 9, 27 – 66.
- K. Ebnet, E. P. Kaldjian, A. O. Anderson, S. Shaw (1996): Orchestrated information transfer underlying leukocyte endothelial interactions. *Annu. Rev. Immunol.* 14, 155 – 177
- A. A. Edwards, D. C. Lloyd, J. S. Prosser (1985): The induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by accelerated charged particles. *Radiat. Prot. Dosimetry* 13, 205 – 209
- A. A. Edwards, R. J. Purrott, J. S. Prosser, D. C. Lloyd, (1980): The induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by alpha-radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 38, 83 – 91
- M. W. Epperly, J. E. Gretton, C. A. Sikora, M. Jefferson, M. Bernarding, S. Nie, J. S. Greenberger (2003): Mitochondrial localization of superoxide dismutase is required for decreasing radiation-induced cellular damage. *Radiat. Res.* 160, 568 - 578
- M. W. Epperly, C. A. Sikora, S. J. DeFilippi, J. A. Gretton, Q. Zhan, D.W. Kufe, J. S. Greenberger (2002): Manganese superoxide dismutase (SOD2) inhibits radiation-induced apoptosis by stabilisation of the mitochondrial membrane. *Radiat. Res.* 157, 568 - 577
- L.-P. Erwig, D. C. Kluth, G. M. Walsh, A. J. Rees (1998): Initial cytokine exposure determines function of macrophages and renders them unresponsive to other cytokines. *J. Immunol.* 161, 1983 – 1988
- K. B. Ewan, R. L. Henshall-Powell, S. A. Ravani, M. J. Pajares, C. Arteaga, R. Warers, R. J. Akhurst, M. H. Barcellos-Hoff (2002) Transforming growth factor-beta 1 mediates cellular response to DNA damage in situ. *Cancer Res.* 62, 5627 - 5631

- V. A. Fadok, D. A. Bratton, P. M. Henson (2001): Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *J. Clin. Invest.* 108, 957 – 962
- V. A. Fadok, D. L. Bratton, D. M. Rose, A. Pearson, R. A. B. Ezekewitz, P. M. Henson (2000): A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature* 405, 85 – 90
- V. A. Fadok, A. Konwal, P. W. Freed, J. Y. Westcott, D. L. Bratton, P. M. Henson (1998): Macrophages that ingested apoptotic cells *in vitro* inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE₂, and PAF. *J. Clin. Invest.* 101, 890-898
- V. A. Fadok, D. R. Voelker, P. A. Campbell, J. J. Cohen, D. L. Bratton, P. M. Henson (1992): Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J. Immunol.* 148, 2207-2216
- A. Falkenbach (2000): Therapeutische Radonexposition. *Phys. Med. Rehab. Kuror.* 10, 199 - 205
- M. Feldman, A. T. McMahon (2000): Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann. Intern. Med.* 132, 134 - 143
- M. Feldmann, F. Brennan, R. N. Maini (1996) Role of Cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.* 14, 397 - 440
- M. Feldmann, F. M. Brennan, R. O. Williams, J. N. Woody, R. N. Maini (2004): The transfer of a laboratory based hypothesis to a clinically useful therapy: the development of anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 18, 59 – 80
- C. Fenton, G. M. Keating, A. J. Wagstaff (2004): Valdecoxib: A review of its use in the management of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dysmenorrhea and acute pain. *Drugs* 64, 1231 – 1261
- D. F. Fiorentino, A. Zlotnik, T. R. Mosmann, M. Howard, A. O'Garra (1991): IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J. Immunol.* 147, 3815 - 3822
- D. F. Fiorentino, M. W. Bond, T. R. Mosmann (1989): Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J. Exp. Med.* 170, 2081-2095
- B. Fischer, D. Coelho, I. Valenti, I. Florentin, J. M. Denis, J. Gueulette, P. Dufour, P. Bischoff (2003): Carbon ions-induced apoptosis in hematopoietic tumor cell lines. *Anticancer Res.* 23, 4601-4606
- M. S. Fisher, Kripke (1982): Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancers in ultraviolet-irradiated mice. *Science* 216, 1133-1134
- M. S. Fisher, M. L. Kripke (1977): Systemic alteration induced in mice by ultraviolet light irradiation and its relationship to ultraviolet carcinogenesis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 74, 1688 - 1692
- G. M. FitzGerald (2004): Coxibs and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 351, 1709 - 1711
- J. Fries (1996): Toward an understanding of NSAID-related adverse events: the contribution of longitudinal data. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 102, 3 - 8
- R. T. Gazzinelli, I. P. Oswald, S. L. James, A. Sher (1992): IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN- γ -activated macrophages. *J. Immunol.* 148, 1792 – 1796

- C. Geiger, K. J. Weber, F. Wenz (1999), Radiation induced chromosome aberrations and clonogenic survival in human lymphoblastoid cell lines with different p53 status. *Strahlenther. Onkol.* 175, 289 – 292
- R. Gerli, C. Lunardi, F. Viante, O. Bistoni, G. Pizzolo, C. Pitzalis (2001): Role of CD30⁺ T cells in rheumatoid arthritis: a counter-regulatory paradigm for Th1-driven diseases. *Trends in Immunology*, 22, 72 - 77
- F. J. Geske, J. Monks, L. Lehman, V. A. Fadok (2002): The role of the macrophage in apoptosis: hunter, gatherer, and regulator. *Int. J. Hematol.* 76, 16 – 26.
- S. Ghosh, M. J. May, E. B. Kopp (1998): NF- κ B and REL proteins: Evolutionary conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 16, 225 - 260
- R. K. H. Gieseler, F. Klemp, M. Brecht, R. Mentlein, R. Kuhn, B. von Gaudenberg, J. H. Peters (1994): Prolongation of survival of small bowel transplant recipients after treatment with cis-Urocanic acid. *Transplantation Proc.* 26, 1601-1603
- S. J. Gilbert, V. C. Duane, D. J. Mason (2004): Does protein kinase R mediate TNF- α - and ceramide-induced increases in expression and activation of matrix metalloproteinases in articular cartilage by a novel mechanism? *Arthritis Res. Ther.* 6, R46 – R55.
- Z. Goldberg, B. E. Lehnert (2002): Radiation-induced effects in unirradiated cells: a review and implications for cancer. *Int. J. Oncol.* 21, 337 - 349
- J. J. Goronzy, C. M. Weyand (2004): T-cell regulation in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 16, 212-217
- S. Goto, M. Watanabe, F. Yatagai (2002): Delayed cell cycle progression in human lymphoblastoid cells after exposure to high-LET radiation correlates with extremely localized DNA damage. *Radiat. Res.* 158, 678 – 686
- L. M. Green, D. K. Murray, A. M. Bant, G. Kazarians, M. F. Moyers, G. A. Nelson, D. T. Tran (2001): Response of thyroid follicular cells to gamma irradiation compared to proton irradiation: I. Initial characterization of DNA damage, micronucleus formation, apoptosis, cell survival, and cell cycle phase redistribution. *Radiat. Res.* 155, 32 - 42
- C. D. Gregory, A. Devitt (2004): The macrophage and the apoptotic cell: an innate immune interaction viewed simplistically? *Immunology* 113, 1 - 14
- H. Greiling, A. M. Gressner (1995): *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, Schattauer, Stuttgart-New York
- M. Grewe, K. Gyufko, J. Krutmann (1995): Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. *J. Invest. Dermatol.* 104, 3 - 6
- W. A. Grunewald, H. v. Philipsborn, G. Just (1999): Radon-Transfer Haut-Blut-Expirationsluft. In: P. Deetjen, A. Falkenbach: *Radon und Gesundheit* (1999). Peter Lang, Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt am Main. p. 93 - 101
- S. Guhl (2003): Ultraviolet irradiation induces apoptosis in human immature, but not in skin mast cells. *J. Invest. Dermatol.* 121, 837 – 844
- T. J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik (2003): Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation (review). *J. Physiol. Pharmacol.* 54, 469 - 487
- P. J. Hahn, Z. W. Lai, B. Nevaldine, N. Schiff, N. C. Fiore, A. E. Silverstone (2003): Bcl2-independent chromatin cleavage is a very early event during induction of apoptosis in mouse

- thymocytes after treatment with either dexamethasone or ionizing radiation. *Radiat. Res.* 160, 59 – 567
- E. J. Hall (2003): The bystander effect. *Health Phys.* 85, 31 - 35
- M. Harms-Ringdahl, P. Nicotera, I. R. Radford (1996): Radiation induced apoptosis. *Mutat. Res.* 366, 171 – 179
- P. H. Hart, E. K. Hunt, C. S. Bonder, C. J. Watson, J. J. Finlay-Jones (1996): Regulation of surface and soluble TNF receptor expression on human monocytes and synovial fluid macrophages by IL-4 and I-10. *J. Immunol.* 157, 3672 – 3680
- J. H. Hendry, C. S. Potten, A. Merritt (1995): Apoptosis by high- and low-LET radiations. *Radiat. Environ. Biophys.* 34, 59 - 62
- G. Hildebrandt, F. Kamprad (2004 a): Degenerative joint diseases / activated osteo-arthritis deformans – hip/knee/shoulder/other joints. In: M. H. Seegenschmiedt, H. B. Makoski, K. R. Trott, L. W. Brady (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders: Contemporary concepts and clinical results.* Springer, Berlin-Heidelberg (to appear)
- G. Hildebrandt, K. R. Trott (2004 b): Strahlenbiologische Grundlagen. Kap. 27 in: A. Falkenbach (Hrsg.): *Morbus Bechterew – Beratung, Betreuung, Behandlung.* Springer, Berlin-Heidelberg
- G. Hildebrandt, A. Radlingmayr, S. Rosenthal, R. Rothe, J. Jahns, M. Hindemith, F. Rödel, F. Kamprad (2003): Low-dose radiotherapy (LD-RT) and the modulation of iNOS expression in adjuvant-induced arthritis in rats. *Int. J. Radiat. Biol.* 79, 993 – 1001
- G. Hildebrandt, J. Jahns, M. Hindemith, S. Spranger, U. Sack, R. W. Kinne, P. Madaj-Sterba, U. Wolf, F. Kamprad (2000): Effects of low dose radiation therapy on adjuvant induced arthritis in rats. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 1143 – 1153.
- G. Hildebrandt, M. P. Seed, C. N. Freemantle, C.A. Alam, P. Colville-Nash, K. R. Trott (1998): Mechanisms of antiinflammatory activity of low dose radiation therapy. *Int. J. Radiat. Biol.* 74, 367 – 378
- W. Hofmann, H. Lettner, R. Winkler, W. Foisner (1999): Perkutaner Radon-Transfer und Strahlenexposition durch Radonzerfallsprodukte. In: P. Deetjen, A. Falkenbach: *Radon und Gesundheit* (1999). Peter Lang, Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt am Main. p. 83 - 91
- V. Holl, D. Coelho, D. Weltin, P. Dufour, J. M.; Denis, I. Florentin, J. Mathieu, J. Gueulette, P. Bischoff (2001): Induction of apoptosis of splenic lymphocytes in mice by accelerated carbon ions. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 79, 109 – 113 (in Franz.)
- X. R. Huang, A. R. Kitching, P. G. Tipping, S. R. Holdsworth (2000): Interleukin-10 inhibits macrophage-induced glomerular injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11, 262 - 269
- T. W. J. Huizinga, V. Keijsers, G. Yanni, M. Hall, W. Ramage, J. Lanchbury, C. Pitzalis, W. K. Drossaers-Bakker, R. G. J. Westendorp, F. C. Breedveld, G. Panayi, C. L. Verweij (2000): Are differences in interleukin 10 production associated with joint damage?. *Rheumatology* 39, 180-1188
- M. L. Huynh, V. A. Fadok, P. M. Henson (2002): Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation. *J. Clin. Invest.* 109, 41 - 50
- M. Ichihashi, M. Ueda, A. Budiyanto, T. Bito, M. Oka, M. Fununaga, K. Tsuru, T. Horikawa (2003) UV-induced skin damage. *Toxicology* 189, 21- 39

- S. Ito, P. Ansari, M. Sakatsume, H. Dickensheets, N. Vazquez, R. P. Donnelly, A. C. Lerner, D. S. Finbloom (1999): Interleukin-10 inhibits expression of both Interferon α - and Interferon γ -induced genes by suppressing tyrosine phosphorylation of STAT1. *Blood* 93, 1456 – 1463
- R. Iyer, B. E. Lehnert (2000): Factors underlying the cell-growth-related bystander responses to alpha particles. *Cancer Res.* 60, 1290 - 1298
- C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik (2001): *Immunobiology*. Garland Publishing, New York-London
- A. Janitzky (1935): Zur Frage der Durchlässigkeit der menschlichen Haut für Radiumemanation. *Der Balneologe* 2, 117-128
- A. L. Jones, P. Selby (1989) : Clinical applications of tumour necrosis factor. *Progr. Growth Factor Res.* 1, 107 - 122
- H. Jonuleit, E. Schmitt, K. Steinbrink, A. H. Enk (2001): Dendritic cells as a tool to induce anergic and regulatory T cells (Review). *Trends in Immunology* 22, 394 - 400
- B. Kagan, R. Baldwin, D. Munoz; J. Wisnieski (1992): Formation of ion-permeable channels by tumor necrosis factor-alpha. *Science* 255, 1427-1430
- P. M. Kern (2004): Cellular and molecular aspects of the anti-inflammatory action of low dose ionizing irradiation. In: J. Kiefer (Ed.), *Life sciences and radiation – accomplishments and future directions*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. p. 45 – 55
- P. M. Kern, L. Keilholz, C. Forster, R. Hallmann, M. Herrmann, M. H. Seegenschmiedt (2000a): Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro. *Radiother. Onkol.* 54, 273 – 282
- P. M. Kern, L. Keilholz, C. Forster, C. Stach, T. D. Beyer, U. S. Gaipl (2000b): UVB-irradiated T-cells undergoing apoptosis lose L-selectin by metalloprotease-mediated shedding. *Int.J. Radiat. Biol.* 76, 1265 –1271
- P. M. Kern, L. Keilholz, C. Forster, M. H. Seegenschmiedt, R. Sauer, M. Herrmann (1999): In vitro apoptosis in peripheral blood mononuclear cells induced by low-dose radiotherapy displays a discontinuous dose dependence. *Int. J. Radiat. Biol.* 75, 995 – 1003
- W. Kölgen, H. Both, H. van Weelden, K. L. H. Guikers, C. A. F. M. Bruijnzeel-Koomen, E. F. Knol, W. A. van Vloten, F. R. de Gruijl (2002): Epidermal Langerhans cell depletion after artificial ultraviolet B irradiation of human skin in vivo: apoptosis versus migration. *J. Invest. Dermatol.* 118, 812 - 817
- P. Kourilsky, P. Truffa-Bachi (2001): Cytokine fields and the polarization of the immune response. *Trends in Immunology* 22, 502 - 509
- A. Krebs, (1949): Biophysikalische Grundlagen der Radiumbäderbehandlung. In: B. Rajewsky, M. Schön (1949) *Biophysik Teil II. Bd.22 der Reihe Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939 – 1946*, Dieterichsche Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden
- M. L. Kripke, P. A. Cox, L. G. Alas, D B. Yarosh (1992): Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 7516 - 7520
- L. Krishnan, L. J. Guilbert, A. S. Russell, T .G. Wegmann, T. R. Mosmann, M. Belosevic (1996): Pregnancy impairs resistance of C57BL/6 mice to *Leishmania major* infection and causes decreased antigen-specific IFN-gamma response and increased production of T helper 2 cytokines. *J. Immunol.* 156, 644 – 652

- F. Krück (1994): Pathophysiologie, Pathobiochemie. Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore
- J. M. Kuchel, R. S. Barnetson, G. M. Halliday (2003) Nitric oxide appears to be a mediator of solar-simulated ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *J. Invest. Dermatol.* 121, 587 - 593
- D. Kulms, T. Schwarz (2000): Molecular mechanism of UV-induced apoptosis. *Photodermatol., Photoimmunol. & Photomedicine* 16, 195 – 201
- V. Kumar, D. H. Kono, J. L. Urban, L. Hood (1989): The T-cell receptor repertoire and autoimmune diseases. *Annu. Rev. Immunol.* 7, 657 - 682
- I. Kurimoto, T. Kitazawa, J. W. Streilein (2000): Studies of delayed systemic effects of ultraviolet B radiation (UVR) on the induction of contact hypersensitivity, 2. Evidence that interleukin-10 from UVR-treated epidermis is the critical mediator. *Immunology* 99, 134 – 140.
- K. Kurosaka, N. Watanabe, Y. Kobayashi (2002): Potentiation by human serum of anti-inflammatory cytokine production by human macrophages in response to apoptotic cells. *J. Leukocyte Biol.* 71, 950 - 956
- D. Laouini, Alenius H., P. Bryce, H. Oettgen, E. Tsisikov, R. S. Geha (2003): IL-10 is critical for Th2 responses in a murine model of allergic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 112, 1058 – 1066
- M. Lenardo, K. M. Chan, F. Hornung, H. Mc Farland, R. Siegel, J. Wang, L. Zheng (1999): Mature T lymphocyte apoptosis – immune regulation in a dynamic and unpredictable antigenic environment. *Annu. Rev. Immunol.* 17, 221 - 153
- J. J. Letterio, A. B. Roberts (1998): Regulation of immune responses by TGF- β . *Annu. Rev. Immunol.* 16, 137 – 161.
- S. Leverrier, A. Valletín, D. Joubert (2002): Positive feedback of protein kinase C proteolytic activation during apoptosis. *Biochem. J.* 368, 905 – 913
- A. Liebmann, M. Hindemith, J. Jahns, P. Madaj-Sterba, S. Weisheit, F. Kamprad, G. Hildebrandt (2004): Low-dose X-irradiation of adjuvant-induced arthritis in rats. *Strahlenther. Onkol.* 180, 165 - 172
- H. Lin, T. R. Mosmann, L. Guilbert, S. Tuntipopipat, T. G. Wegmann (1993): Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J. Immunol.* 151, 4562 – 4573
- J. Liversidge, A. Dick, S. Gordon (2002): Nitric oxide mediates apoptosis through formation of peroxynitrite and Fas/Fas-ligand interactions in experimental autoimmune uveitis. *Am. J. Pathol.* 160, 905 - 916
- H. Lodish, D. Baltimore, A. Berk, S. Lawrence Zipursky, P. Matsudaira, J. Darnell (1996): *Molekulare Zellbiologie*, übersetzt von L. Träger et al. Walter de Gruyter, Berlin-New York
- E. O. Long (1999): Regulation of immune responses through inhibitory receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 17, 875 - 904
- M. Los, C. Stroh, R. U. Jänicke, I. H. Engels, K. Schulze-Osthoff (2001): Caspases: more than just killers? *Trends in Immunol.* 22, 31 - 34
- Y.-P. Lu, Y.-R. Lou, X.-H. Li, J.-G. Xie, Y. Lin, W. J. Shih, A. H. Conney (2002): Stimulatory effects of topical application of caffeine on UVB-induced apoptosis in mouse skin. *Oncol. Rev.* 13, 61 – 70

- F. M. Lyng, C. B. Seymour, C. Mothersill (2002): Initiation of apoptosis in cells exposed to medium from the progeny of irradiated cells: a possible mechanism for bystander-induced genomic instability? *Radiat. Res.* 157, 365 - 370
- R. M. Macklis, B. A. Beresford, S. Palayoor, S. Sweeney, J. L. Humm (1993): Cell cycle alterations, apoptosis, and response to low-dose-rate radioimmunotherapy in lymphoma cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 27, 643 - 650
- J. MacMicking, Q. Xie, C. Nathan (1997): Nitric oxide and macrophage function. *Annu. Rev. Immunol.* 15, 323 - 350
- T. Maeda, M. T.Chong, R. A. Espino, P. P. Chua, J. Q. Cao, E. G. Chomey, L. Luong, V. A. Tron (2002): Role of p21^{Waf-1} in regulating the G1 and G2/M checkpoints in ultraviolet-irradiated keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 119,513 – 521
- D. Male, B. Champion, A. Cooke, M. Owen (1991): *Advanced Immunology*. Gower, London and New York
- B. Marples, B. G.Wouters, S. J. Collis, A. J. Chalmers, M. C.Joiner (2004): Low-dose hyper-radiosensitivity: a consequence of ineffective cell cycle arrest of radiation-damaged G2-phase cells. *Radiat. Res.* 161, 247 - 255
- P. Marrack, J. W. Kappler (2001): Mechanismen der Selbst-Toleranz. In *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2: Das Immunsystem*. Scientific American, New York
- H. Matsumoto, S. Hayashi, M.Hatashita, K. Ohnishi, T. Ohtsubo, R. Kitai, H. Shioura, T. Ohnishi. E. Kano (1999): Nitric oxide is an initiator of intercellular signal transduction stress response after hyperthermia in mutant p53 cells of human glioblastoma. *Cancer Res.* 59, 3239 - 3244
- L. Matthiesen, M. Khademi, C. Ekerfelt, G. Berg, S. Sharma, T. Olsson, J. Ernerudh (2003): In-situ detection of both inflammatory and anti-inflammatory cytokines in resting peripheral blood mononuclear cells during pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 58, 49 - 59
- M. May, S. Ghosh (1998): Signal transduction through NF- κ B. *Immunology Today* 19, 80 - 88
- A. E. Meijer, J. Ekedahl, B. Joseph, J. Castro, M. Harms-Ringdahl, B. Zhivotovsky, R. Lewensohn (2001): High-LET radiation induces apoptosis in lymphoblastoid cell lines derived from ataxia-telangiectasia patients. *Int. J. Radiat. Biol.* 77, 309 – 317
- A. E. Meijer, U. S. Kronquist, R. Lewensohn, M. Harms-Ringdahl (1998): RBE for the induction of apoptosis in human peripheral lymphocytes exposed in vitro to high-LET radiation generated by accelerated nitrogen ions. *Int. J. Radiat. Biol.* 73, 169 –177
- P. Miossec (2004): An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis. *Curr Opin. Rheumatol.* 16, 218 – 222
- H. Mirzaie-Joniani, D. Erikson, A. Johansson, P. O. Lofroth, L. Johansson, K. R. Ahlstrom, T. Stigbrand (2002): Apoptosis in HeLAHep2 cells is induced by low-dose, low-dose-rate radiation. *Radiat. Res.* 158, 634 - 640
- A. G. Moore, D. A. Brown, W. D. Fairlie, A. R. Bauskin, P. K. Brown, M. L. C. Munier, P. K. Russell, L. A. Salamonsen, E.M. Wallace, S. N. Breit (2000): The transforming growth factor-beta superfamily cytokine macrophage inhibitory cytokine-1 is present in high concentrations in the serum of pregnant women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4781 - 4788
- K. W. Moore, R. de Waal Malefyt, R. L. Coffman, A. O'Garra (2001): Interleukin-10 and the Interleukin-10 receptor. *Annu. Rev. Immunol.* 19, 683 –765

- T. R. Mosmann, R. L. Coffman (1989): Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 7, 145-173
- W. F. Morgan (2003): Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiat. Res.* 159, 567 – 580
- W. F. Morgan (2003):): Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. *Radiat. Res.* 159, 581 – 596
- C. Mothersill, D. Rea, E. G. Wright, S. A. Lorimore, D. Murphy, C. B. Seymour, K. O'Malley (2001): Individual variation in the production of a 'bystander signal' following irradiation of primary cultures of normal human urothelium. *Carcinogenesis* 22, 1465 - 1471
- C. Mothersill, T. D. Stamato, M. L. Perez, R. Mooney (2000): A role for mitochondria in the induction of radiation-induced bystander effects? *Brit. J. Cancer* 82, 1740 - 1746
- C. E. Mothersill, K. J. O'Malley, D. M. Murphy, C. B. Seymour, S. Lorimore, E. G. Wright (1999): Identification and characterization of three subtypes of radiation response in normal human urothelial cultures exposed to ionizing radiation. *Carcinogenesis* 20, 2273 – 2278
- C. Mothersill, K. O'Malley, D. Murphy, C. B. Seymour (1997): Apoptosis and other effects of radiation in human urothelial cells. *Radiat. Oncol. Investig.* 5, 150 - 153
- G. Murphy, A. R. Young, H. C. Wulf, T. Schwarz (2001) The molecular determinants of sunburn cell formation. *Exp. Dermatol.* 10, 155 – 160
- H. Nagasawa, J. B. Little (2002): Bystander effect for chromosomal aberrations induced in wild-type and repair deficient CHO cells by low fluences of alpha particles. *Mutat. Res.* 508, 121 – 129
- H. Nagasawa, J. B. Little (1999): Unexpected sensitivity to the induction of mutations by very low doses of alpha-particle radiation: evidence for a bystander effect. *Radiat. Res.* 152, 552 - 557
- H. Nagasawa, J. B. Little (1992): Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Res.* 52, 6394 - 6396
- S. Nanda, J. M. Bathon (2004): Etanercept: a clinical review of current and emerging indications. *Expert Opin. Pharmacother.* 5, 1175 – 1186
- P. K. Narayanan, K. E. A. LaRue, E. H. Goodwin, B. E. Lehnert (1999): Alpha particles induce the production of interleukin-8 by human cells. *Radiat. Res.* 152, 57 - 63
- E. Nasonova, S. Ritter, E. Gudowska-Nowak, G. Kraft (2000): High-LET-induced chromosomal damage: time-dependent expression. 1st Intern. Workshop on Space Radiat. Res., Arona (Italy), May 27 – 31, 2000
- National Academy of Sciences (1999): Risk assessment of radon in drinking water. Committee on risk assessment of exposure to radon in drinking water (Leader of the dosimetry group: K. F. Eckermann). National Academy of Sciences, 500th Fifth Street N.W., Washington , D.C., 20001, USA.
- E. Neumann, M. Judex, F. Kullmann, J. Grifka, P. D. Robbins, T. Pap, R. E. Gay, C. H. Evans, S. Gay, J. Scholmerich, U. Muller-Ladner (2002): Inhibition of cartilage destruction by double gene transfer of 1Ra and IL-10 involves activin pathway. *Gene Ther.* 9, 1508 - 1519

- D. X. Nghiem, N. Kazimi, D. L. Mitchell, A. A. Vink, H. N. Ananthaswamy, M. L. Kripke, S. E. Ullrich (2002): Mechanisms underlying the suppression of established immune responses by ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.* 119, 600 – 608.
- C. Nishigori, D. B. Yarosh, S. E. Ullrich, A. A. Vink, C. D. Bucana, L. Roza, M. L. Kripke (1996): Evidence that DNA damage triggers interleukin 10 cytokine production in UV-irradiated murine keratinocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 10354 - 10359
- I. Nola, K. Kostovic, L. Kotrulja, L. Lugovic, J. Mestrovic-Stefekov, I. Sjerobabski-Masnec (2003): Ultraviolet radiation and the skin immune response. *Acta Clin. Croat.* 42, 119 - 124
- D. O' Gradeigh, D. Ireland, S. Bord, J. E. Compston (2004): Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumour necrosis factor α , interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann. Rheumatic Diseases* 63, 354 - 359
- N. O'Connor, P. I. Dargan, A. L. Jones (2003): Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Quart. J. Med.* 96, 1 – 8 (www.healthnet.org.np/newsletters/hnn)
- A.-M. O'Farrel, Y. Liu, K. W. Moore, A. L.-F. Mui (1998): IL-10 inhibits macrophage activation and proliferation by distinct signaling mechanisms: evidence for Stat3-dependent and – independent pathways. *EMBO Journal* 17, 1006 - 1018
- Y. Ogawa, T. Kobayashi, A. Nishioka, S. Kariya, T. Ohnishi, S. Hamasato, H. Seguchi, S. Yoshida (2004): Reactive oxygen species-producing site in radiation-induced apoptosis of human peripheral T cells: involvement of lysosome membrane destabilisation. *Int. J. Mol. Med.* 13, 69 - 73
- Y. Ogawa, A. Nishioka, T. Kobayashi, S. Kariya, S. Hamasato, T. Saibara, K. Nakayama, H. Seguchi, S. Yoshida (2002): Mitochondrial cytochrome c release in radiation-induced apoptosis of human peripheral T cells. *Int. J. Mol. Med.* 10, 263 - 268
- H. Okamoto, K. Mizuno, T. Itoh, K. Tanaka, T. Horio (1999): Evaluation of apoptotic cells induced by ultraviolet light B radiation in epidermal sheets stained by the TUNEL technique. *J. Invest. Dermatol.* 113, 802-807
- N. J. Olsen, C. M. Stein (2004): New drugs for rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.* 350, 2167 – 2179
- J. Österreicher, K. M. Prise, B. D. Michael, J. Vogt, T. Butz, J. M. Tanner (2003): Radiation-induced bystander effects. *Strahlenther. Onkol.* 179, 69 - 77
- J. Österreicher, J. Skopek, J. Jahns, G. Hildebrandt, J. Psutka, Z. Vilasova, J. M. Tanner, J. Vogt, T. Butz (2003): β 1-integrin and IL-1 α expression as bystander effect of medium from irradiated cells: the pilot study. *Acta histochem.* 105, 223 - 230
- I. P. Oswald, R. T. Gazzinelli, A. Sher, S. L. James (1992 a): IL-10 synergizes with IL-4 and transforming growth factor- β to inhibit macrophage cytotoxic activity. *J. Immunol.* 148, 3578 - 3582
- I. P. Oswald, T. A. Weynn, A. Sher, S. L. James (1992 b): Interleukin 10 inhibits macrophage microbicidal activity by blocking the endogeneous production of tumor necrosis factor α required as a costimulatory factor for interferon γ -induced activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 8676 – 8680
- F. Pajonk, W. H. McBride (2001): Ionizing radiation affects 26s proteasome function and associated molecular responses, even at low doses. *Radiother. Oncol.* 59, 203 - 212
- W. E. Paul, R. A. Seder (1994): Lymphocyte responses and cytokines (Review). *Cell* 76, 241-251

- W. E. Paul (2003): *Fundamental Immunology* 4 th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia
- C. Petit-Frère, E. Caulas, J. E. Lowe, L. Koulu, R. J. Marttila, N. G. J. Jaspers, P. H. Clingen, M. H. L. Green, C. F. Arlett (2000): Ultraviolet-B-induced apoptosis and cytokine release in Xeroderma Pigmentosum keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 115, 687 - 693
- H. von Philipsborn, G. Just, W.A. Grunewald (2000): First measurements of radon transfer water-skin-blood-air. In: 32. Jahrestagung Fachverband für Strahlenschutz, Kissingen 2000, Verlag TÜV Rheinland, Köln, Band I, 354-363
- J. W. Pierce, R. Schoenleber, G. Jesmok, J. Best, S. A. Moore, T. Collins, M. E. Gerritsen (1997): Novel inhibitors of cytokine-induced I κ B α phosphorylation and endothelial cell adhesion molecule expression show anti-inflammatory effects in vivo. *J. Biol. Chem.* 272, 21096 – 21103
- A. Pittier (2000): Current advances in rheumatoid arthritis therapy. *TSMJ (Trinity Student Medical Journal, Dublin)* 1, 72 – 76 (<http://www.tcd.ie/tsmj>)
- B. Ponnaiya, G. Jenkins-Baker, D. J. Brenner, E. J. Hall, G. Randers-Pehrson, C. G. Geard (2004): Biological responses in known bystander cells relative to known microbeam-irradiated cells. *Radiat. Res.* 162, 426 - 432**
- A. G. Porter (1999): Protein translocation in apoptosis. *Trends in Cell Biol.* 9, 394 - 401
- J. P. Pouget, S. J. Mather (2001): General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation. *Eur. J. Nucl. Med.* 28, 541 – 561
- K. M. Prise, M Folkard, B. D. Michael (2003) : *Radiat. Prot. Dosim.* 104, 347 - 355
- I. R. Radford (2002): Model for the initiation of ionizing radiation-induced apoptosis in lymphoid cells by complex DNA double-strand breaks. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 467 - 474
- J. C. Rathmell, C. B. Thompson (1999): The central effectors of cell death in the immune system. *Annu. Rev. Immunol.* 17, 781 – 828
- B. Raychaudhuri, C. J. Fisher, C. F. Farver, A. Malur, J. Drazba, M. S. Kavuru, M. J. Thomassen (2000): Interleukin 10 (IL-10)-mediated inhibition of inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Cytokine* 12, 1348 - 1355
- N. Reinisch (1999): Reduktion der Sauerstoffradikalfreisetzung aus Neutrophilen bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis durch eine kombinierte Radon- und Hyperthermietherapie. In: P. Deetjen, A. Falkenbach: *Radon und Gesundheit* (1999). Peter Lang, Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt am Main. p. 75 - 81
- S. Ritter, E. Nasonova, E. Gudowska-Nowak, M. Scholz, G. Kraft (2000): High-LET-induced chromosome aberrations in V 79 cells analysed in first and second post-irradiation metaphases. *Int. J. Radiat. Biol.* 76, 149 - 161
- J. M. Rivas, S. E. Ullrich (1992): Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irradiated keratinocytes. An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J. Immunol.* 149, 3865 - 3871
- F. Rödel, M. Hantschel, G. Hildebrandt, S. Schulze-Mosgau, C. Rödel, T. Herrmann, R. Sauer, R. E. Voll (2004): Dose-dependent biphasic induction and transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF- κ B) in EA.hy.926 endothelial cells after low-dose X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 80 (2004) 115-123
- F. Rödel, U. Schaller, S. Schultze-Mosgau, H.-U. Beuscher, L. Keilholz, M. Herrmann, R. Voll, R. Sauer, G. Hildebrandt (2004): The induction of TGF- β 1 and NF- κ B parallels a bipha-

sic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation. *Strahlenther. Onkol.* 180, 194 - 200

F. Rödel, F. Kamprad, R. Sauer, G. Hildebrandt (2002). Funktionelle und molekulare Aspekte der anti-inflammatorischen Wirkung niedrig dosierter Radiotherapie. *Strahlenther. Onkol.* 178, 1 – 9

F. Roedel, N. Kley, H. U. Beuscher, G. Hildebrandt, L. Keilholz, P. Kern, R. Voll, M. Hermann, R. Sauer (2002): Anti-inflammatory effect of low-dose X-irradiation and the involvement of a TGF- β 1-induced down-regulation of leukocyte/endothelial cell adhesion. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 711 – 719

F. Rödel, L. Keilholz, C. Forster (2000): TGF β wirkt als autokriner Inhibitor der Adhäsion mononukleärer Zellen an Endothelzellen bei niedriger Strahlendosis. *Strahlenther. Onkol.* 176 Sdbd. 1, Nr. V10.1/06

S. Romagnani (1994): Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu. Rev. Immunol.* 12, 227 - 257

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

S. G. Sawant, G. Randers-Pehrson, C. R. Geard, D. J. Brenner, E. J. Hall (2001): The bystander effect in radiation oncogenesis: I. Transformation in C3H 10T1/2 cells can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. *Radiat. Res.* 155, 397-401

D. Schaeue, B. Marples, K. R. Trott (2002): The effects of low-dose X-irradiation on the oxidative burst in stimulated macrophages. *Int. J. Radiat. Biol.* 78, 567 – 576

J. Schiller, B. Fuchs, D. Huster, L. Naji, K. Arnold (2003): Structural properties of healthy and diseased cartilage from the view of biophysical chemistry. *Curr. Top. Biochem. Res.* 5, 43 - 63

D. A. Schmitt, Walterscheid, J. P., Ullrich S. E. (2000): Reversal of ultraviolet radiation-induced immune suppression by recombinant interleukin-12: suppression of cytokine production. *Immunology* 101, 90 – 96

A. Schmitz, J. Bayer, N. Dechamps, G. Thomas (2003): Intrinsic susceptibility to radiation-induced apoptosis of human lymphocyte subpopulations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 57, 769 - 768

H. Schulze-Koops, J. R. Kalden (2001): The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 15, 677 – 691

A. Schwarz, R. Bhardwaj, Y. Aragane, K. Mahnke, H. Riemann, D. Metze, T.A. Luger, T. Schwarz (1995): Ultraviolet-B-induced apoptosis of keratinocytes: evidence for partial involvement of tumor necrosis factor-alpha in the formation of sunburn cells. *J. Invest. Dermatol.* 104, 922 - 927

M. H. Seegenschmiedt, A. Katalinic, H.-B. Makoski, W. Haase, G. Gademann, E. Hasenstein (1999): Strahlentherapie von gutartigen Erkrankungen: eine Bestandsaufnahme für Deutschland. *Strahlenther. Onkol.* 175, 541 – 547

K. Seibert et al. (1994): Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 12013 - 12017

R. M. Seymour, B. Henderson (2001): Pro-inflammatory-anti-inflammatory cytokine dynamics mediated by receptor dynamics in monocytes. *Mathem. Med. Biol.* 18, 159-192

- C. Shao, M. Aoki, Y. Furusawa (2004): Bystander effect in lymphoma cells vicinal to irradiated neoplastic epithelial cells: nitric oxide is involved. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 45, 97 – 103
- C. Shao, Y. Furusawa, M. Aoki, K. Ando (2003 a): Role of gap junctional intercellular communication in radiation-induced bystander effects in human fibroblasts. *Radiat. Res.* 160, 318 - 123
- C. Shao, V. Stewart, M. Folkard, B. D. Michael, K. M. Prise (2003 b): Nitric oxide-mediated signaling in the bystander response of individually targeted glioma cells. *Cancer Res.* 63, 8437 - 8442
- C. Shao, Y. Furusawa, Y. Kobayashi, T. Funayama, S. Wada (2003 c): Bystander effect induced by counted high-LET particles in confluent human fibroblasts: a mechanistic study. *FASEB J.* 17, 1422 – 1427
- M. Shehata, J. D. Schwarzmeier, M. Hilgarth, D. Richter, G. Leiner, A. Falkenbach (2003): Increased levels of TGF- β 1 in patients with ankylosing spondylitis after spa therapy. *Eur. Cytokine Network*, 14 (Suppl.). (Zusammenfassung in M. Shehata, J. D. Schwarzmeier, R. Hubmann: Zytokine in der Radon-Balneologie. Frühjahrstagung der Arbeitsgemeinschaft Europäischer Radonheilbäder in Bad Gastein 2004. Geschäftsstelle: D-08301 Schlema, Boris-Rajewsky-Str. 4)
- M. Shehata, J. D. Schwarzmeier, M. Hilgarth, D. Richter, G. Leiner, A. Falkenbach (2004): Increased levels of TGF- β 1 in serum of patients with ankylosing spondylitis after a combined spa therapy. *J. Rheumatology*, submitted. (Zusammenfassung in M. Shehata, J. D. Schwarzmeier, R. Hubmann: Zytokine in der Radon-Balneologie. Frühjahrstagung der Arbeitsgemeinschaft Europäischer Radonheilbäder in Bad Gastein 2004. Geschäftsstelle: D-08301 Schlema, Boris-Rajewsky-Str. 4)
- V. Shreedhar, T. Giese, V. W. Sung, S. E. Ullrich (1998): A cytokine cascade including prostaglandin E₂, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression. *J. Immunol.* 160, 3783 - 3789
- W. Siegenthaler (1994): *Klinische Pathophysiologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York
- G. Singh (1998): Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am. J. Med.* 105, 31S – 86S
- L. A. Sitailo, S. S. Tibudan, M. F. Denning (2002): Activation of caspase-9 is required for UV-induced apoptosis of human keratinocytes. *J. Biol. Chem.* 277, 19346 – 19352
- J. B. Smith, M. K. Haynes (2002) Rheumatoid arthritis – a molecular understanding. *Ann. Intern. Med.* 136, 908 - 922
- D. A. Somerset, Y. Zheng, M. D. Kilby, D. M. Samson, M. T. Drayson (2004): Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25⁺ CD4⁺ regulatory T-cell subset
- J. Soto (1999): Radon effects at cellular and molecular levels. In: P. Deetjen, A. Falkenbach: *Radon und Gesundheit* (1999). Peter Lang, Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt am Main. p. 63 - 66
- J. Sprent (1994): T and B memory cells. *Cell* 75, 315-322
- T. Springer (1994): Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 76, 3101 –314.

- J. A. S. Staples, A.-L. Ponsonby, L.-Y. Lim, A. J. McMichael (2003): Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: Latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environ. Health Persp.* 111, 518 - 523
- L. Steinmann (2001): Autoimmunerkrankungen. In *Spektrum der Wissenschaft, Spezial 2: Das Immunsystem*. Scientific American, New York
- M. Suzuki, H. Zhou, C. R. Geard, T. K. Hei (2004): Effect of medium on chromatin damage in bystander mammalian cells. *Radiat. Res.* 162, 264 - 269
- A. Takahashi, K. Ohnishi, M. Aoki, Y. Furusawa, T. Ohnishi (2002): Analysis of death pattern in cancer cells by using different kinds of LET radiation (Review). *Nippon Acta Radiologica* 62, 531 - 534
- M. Takahashi, K. Kurosaka, Y. Kobayashi (2004): Immature dendritic cells reduce proinflammatory cytokine production by a coculture of macrophages and apoptotic cells in a cell-to-cell contact-dependent manner. *J. Leukocyte Biol.* 75, 865 - 873
- M. B. M. Teunissen, G. Piskin, S. di Nuzzo, R. M. R. Sylva-Steenland, M. A. de Rie, J. D. Bos (2002): Ultraviolet radiation induces a transient appearance of IL-4⁺ neutrophils, which support the development of Th2 responses. *J. Immunol.* 168, 3732 - 3739
- N. A. Thornberry, Y. Lazebnik (1998): Caspases: enemies within. *Science* 281, 1312-1316
- J. Tian, A. Olcott, L. Hanssen, D. Zekzer, D. L. Kaufman (1999): Antigen-based immunotherapy for autoimmune disease: from animal models to humans? *Immunology Today* 20, 190 - 195
- S. S. Tibudan, Y. Wang, M. F. Denning (2002): Activation of protein kinase C triggers irreversible cell cycle withdrawal of human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 119, 1282 - 1289
- Y. Tomimori, Y. Ikawa, N. Oyaizu (2000): Ultraviolet-irradiated apoptotic lymphocytes produce interleukin-10 by themselves. *Immunol. Lett.* 71, 49 - 54
- E. Topol (2004): Failing the public health – Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N. Engl. J. Med.* 351, 1707 - 1709
- K. R. Trott, F. Kamprad, G. Hildebrandt (2004): Radiobiological principles of low-dose radiotherapy. In: M. H. Seegenschmiedt, H. B. Makoski, K. R. Trott, L. W. Brady (eds.): *Radiotherapy for non-malignant disorders: Contemporary concepts and clinical results*. Springer, Berlin-Heidelberg (to appear)
- K. R. Trott (1994): Therapeutic effects of low radiation doses. *Strahlenther. Onkol.* 170, 1 -12
- K. R. Trott, R. Parker, M. P. Seed (1995): The effect of X-rays on experimental arthritis in the rat. *Strahlenther. Onkol.* 171, 534 – 538.
- S. Tsunawaki, M. Sporn, A. Ding, C. Nathan (1988): Deactivation of macrophages by transforming growth factor- β . *Nature* 334, 260 - 262
- S. E. Ullrich (2000): The effect of ultraviolet radiation on the immune response. In: *Biomedical modulations of skin reactions in dermal and transdermal drug delivery*, Eds. A. Kydonieus & J. Weille, CRC Press Inc., Boca Raton, p. 281 – 300.
- S. E. Ullrich (2002): Photoimmune suppression and photocarcinogenesis. *Frontiers in Bioscience* 7, d684 – 703 (<http://www.bioscience.org/202/v7/d/ullrich>)
- A. Van der Meeren, C. Squiban, P. Gourmelon, H. Lafont, M. Gaugler (1999): Differential regulation by IL-4 and IL-10 of radiation-induced IL-6 and IL-8 production and ICAM-1 expression by human endothelial cells. *Cytokine* 11, 831 – 838

M. Varner (1991): Autoimmune Disorders in Pregnancy. *Seminars in Perinatology* 15, 238 - 250

J. Vilcek, M. Feldmann (2004): Historical review: Cytokines as therapeutics and targets of therapeutics. *Trends Pharmacol. Sci.* 25, 201 - 209

R. E. Voll, M. Herrmann, E. A. Roth, C. Stach, J. R. Kalden, I. Girkontaite (1997): Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 390, 350 - 351

J. P. Walterscheid, S. E. Ullrich (2000): UVB-induced activation of mouse IL-10. Paper 500 in: 13th Intern. Congr. Photobiol., San Francisco 2000

L. Wang, W. Eng, C. J. Cockerell (2002): Effects of ultraviolet irradiation on inflammation in the skin. *Adv. Dermatol.* 18, 247 – 286

P. Wang, P. Wu, M. I. Siegel, R. W. Egan, M. M. Billah (1995): Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor kappa B (NF kappa B) activation in human monocytes. IL-10 and IL-4 suppress cytokine synthesis by different mechanisms. *J. Biol.Chem.* 270, 9558 - 9563

Y. Yamamoto, R. B. Gaynor (2004): I kappa B kinases: key regulators of the NF-kappa B pathway. *Trends Biochem. Sci.* 29, 72 – 79

H. Zhou, M. Suzuki, G. Randers-Pehrson, D. Vannais, G. Chen, J. E. Trosko, C. A. Waldren, T. K. Hei (2001): Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 14410 - 14415

R. M. Zinkernagel, M. F. Bachmann, T. M. Kündig, S. Oehen, H. Pirchet, H. Hengartner (1996): On immunological memory. *Annu. Rev. Immunol.* 14, 333-367

Kapitel 3

W.M. Bogoljubow, O.B. Davydowa, S.V. Andrejew (1990): Radon-Luftbäder in der UdSSR: Forschung und Einsatz. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim. (Sonderheft 2)* 19, 90-98

P. Brandmaier (2001): Strahlenschutz im Gasteiner Stollen - Radiation Protection in the Gasteiner Heilstollen; in Tagungsband der 3. Biophysikalischen Arbeitstagung vom 07. bis 09. September 2001 in Schlema: Medizinische und biologische Wirkungen der Radonbalneologie und niedriger Strahlendosen - Rückblick und Ausblick. Hrsg. RADIZ, S. 131-135

P. Brandmaier (2002): Strahlenschutz im Gasteiner Heilstollen. *Strahlenschutzpraxis* 4, 31-32

P. Brandmaier, Ch. Köstinger (2004): priv. Mitteilung

Bundesamt für Strahlenschutz (2000): Stellungnahme zur Radon-Balneotherapie; in BfS aktuell - Informationen des Bundesamtes für Strahlenschutz -, 3. Jahrgang, Juni 2000, 2/00

A. Falkenbach (2000): Therapeutische Radonexposition. *Phys. Med. Rehab. Kuror.* 10, 199-205

L.E. Feinendegen (1999): The role of adaptive responses following exposure to ionizing radiation. *Human & Experimental Toxicology* 18, 426-432

M. Grunewald, W.A. Grunewald (1995): Radon (Rn) - Transfer während der Balneotherapie in der Best'schen Wanne. *Phys. Rehab. Kur. Med.* 5, 189-195

W.A. Grunewald (1995): Radon-Therapie im Sibyllenbad, Badehaus Maiersreuth (1989-1995); Erfahrungsbericht

- W.A. Grunewald, H. v. Philipsborn, G. Just (1999): Radon-Transfer Haut-Blut-Expirationsluft; in Radon und Gesundheit - Radon and Health. Hrsg. P. Deetjen und A. Falkenbach. Verlag Peter Lang, Europ. Verlag der Wissenschaften; Frankfurt, Berlin, Bern, Bruxelles, New York, Wien, 93-101
- Th. Haninger, W. Grunewald, H. v. Philipsborn (1998): Die Strahlenexposition des Personals in einem Radon-Heilbad. Strahlenschutzpraxis 98, 30-36
- W. Hofmann (1992): Radon in der physikalischen Therapie - eine Bestandsaufnahme; in Strahlenrisiko durch Radon, Strahlenschutz in Forschung und Praxis, Bd. 33; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, S. 25-34
- W. Hofmann (1997): Vergleich von Radondosis und Röntgenstrahlungsdosis (Radon doses compared to x-ray doses); in: Radon in der Kurortmedizin. Hrsg. H.G. Pratzel und P. Deetjen. ISMH Verlag, Geretsried, S. 57-67
- W. Hofmann (1999): Strahlenbelastung bei der Radontherapie; in Seminarband XXV "Umweltbelastung Radon" Kapitel 5. Information Umwelt (1999); GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg
- W. Hofmann, H. Lettner, R. Winkler, W. Foisner (1999): Perkutaner Radon-Transfer und Strahlenexposition durch Radonzerfallsprodukte beim Radon-Thermalwasserbad; in Radon und Gesundheit - Radon and Health. Hrsg. P. Deetjen und A. Falkenbach. Verlag Peter Lang, Europ. Verlag der Wissenschaften; Frankfurt, Berlin, Bern, Bruxelles, New York, Wien, S. 83-91
- ICRP (1991): 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP, Publ. 60; Pergamon Press; Oxford, New York, Frankfurt, Seoul, Sidney, Tokyo
- ICRP (1993): Protection against Radon-222 at Home and at Work. Annals of the ICRP, Publ. 65, Volume 23 No 2, Pergamon Press, Oxford
- W. Jacobi (1979): Das Lungenkrebsrisiko durch Inhalation von ²²²Radon-Zerfallsprodukten. Zeitschr. f. angew. Bäder- und Klimaheilkunde 26, 430-436
- G. Just, a. Falkenbach, W.A. Grunewald, H. von Philipsborn (2001): Radon in der Balneologie - Messung der Aufnahme von Radon durch die Patienten und Strahlenschutz für das Personal; in Strahlenschutz für Mensch und Gesellschaft im Europa von Morgen; Fortschritte im Strahlenschutz (Hrsg. K. Mück, A. Hefner, N. Vana). TÜV-Verlag Köln, S. 154-157
- G. Just, H. v. Philipsborn (2002): Strahlenschutzuntersuchungen in Radon-Heilbädern. Strahlenschutzpraxis 8, 29-31
- G. Just, H. v. Philipsborn (2003): Radon-Heilbäder; In: Forschung zum Problemkreis "Radon"; Vortragsmanuskripte des 15. Statusgespräches, Berlin, 22./23. Oktober 2002. Hrsg. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
- G. Just (2004a): Mögliche Strahlenbelastung des Personals; Untersuchungen zur Freisetzung von Radon - Anwendungen von Gasbädern in Bad Schlema; Bericht des Forschungsbüros Radon und Balneologie vom 30.04.2004
- G. Just (2004b): priv. Mitteilung
- A. Kaul (2003): Natürliche und zivilisatorische Strahlenexposition; in Handbuch Diagnostische Radiologie (Hrsg. J. Freyschmidt): Strahlungsphysik, Strahlenbiologie, Strahlenschutz (Hrsg. Th. Schmidt). Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Honkong, London, Mailand, Paris, Tokio, S. 305-312

H. Lettner, W. Hofmann, R. Rolle, R. Winkler, W. Foisner (1997): Radon Dynamics in underwater thermal Radon Therapy; in Proceedings IRPA Regional Symposium on Health Protection in Neighbouring Countries of Central Europe. Ed. J. Sabol; Prag, S. 165-167

J. H. Lubin, J. Boice (1997): Lung cancer risk from residential radon. Meta-Analysis of eight epidemiological studies. J. Nat. Cancer Inst. 89, 49-57

S. Matthias (2004): priv. Mitteilung

NCRP Report No. 136 (2001): Evaluation of the Linear Nonthreshold Dose-Response Model. National Council of Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Md., USA

H. von Philipsborn (1994): Messungen des dynamischen Verhaltens von Radon und Radontöchtern unter nicht-stationären Bedingungen der Zufuhr und Abfuhr. 26. Jahrestagung Fachverband Strahlenschutz, Karlsruhe 1994, Verlag TÜV Rheinland, Köln, Band II, 804-809

H. von Philipsborn, G. Just, W. A. Grunewald (2000): First Measurements of Radon Transfer Water - Skin - Blood - Air. 32. Jahrestagung Fachverband Strahlenschutz, Kissingen 2000, Verlag TÜV Rheinland, Köln, Band I, 354-363

H. von Philipsborn (2004): priv. Mitteilung

E. Pohl (1965): Biophysikalische Untersuchungen über die Inkorporation der natürlich radioaktiven Emanationen und deren Zerfallsprodukte. Sitz. Ber. Österr. Akad. d. Wiss., II 174. Bd., Wien 1965

E.-R. Schwarz, E. Nürnberger, K. Martignoni (1995): Radon als Heilmittel - strahlenbiologische und medizinische Aspekte, Risiko. Wissenschaft und Umwelt 3, 141-145

Statistisches Jahrbuch (1994) für die Bundesrepublik Deutschland (1995). Hrsg. Statistisches Bundesamt. Metzler/Voeschel Verlag, München

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR (2000): Sources and Effects of Ionizing Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York

Kapitel 4

W. W. Bolten, B. Lang, A. V. Wagner, K. J. Krobot (1999): Konsequenzen und Kosten der NSA-Gastropathie in Deutschland. Akt. Rheumatol. 24, 127 – 134

R. Wigand (2004): Selektive COX-2-Hemmer aus gastroenterologischer Sicht. MMW-Fortschritte der Medizin, Extrablatt 188

D. Stichtenoth (2004): Medikamentenführer Basistherapeutika. Mobil 1, 30 – 35

Kapitel 5

W.W. Bolten, B. Lang, A.V. Wagner, K.J. Krobot (1999): Konsequenzen und Kosten der NSA-Gastropathie in Deutschland. Akt. Rheumatol. 24, 127 – 134

G. Lind-Albrecht, U. Droste (1996): Zusatzeffekt der Radonstollentherapie im Rahmen der stationären Rehabilitation bei Spondylitis ankylosans (M. Bechterew), Karl-Aschoff-Klinik Bad Kreuznach

Kapitel 6

E.-R. Schwarz, E. Nürnberger, K. Martignoni (1995): Radon als Heilmittel - strahlenbiologische und medizinische Aspekte, Risiko. Wissenschaft und Umwelt 3, 141-145

Statistisches Jahrbuch (1994) für die Bundesrepublik Deutschland (1995). Hrsg. Statistisches Bundesamt. Metzler/Voeschel Verlag, München

Kapitel 7

H. von Philipsborn, R. Geipel (2003): Radioaktivität und Strahlungsmessung; Hrsg. Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz. München, 244 Seiten

H. Rühle (2004): Radon - Verschiedene Einheiten für den Gehalt in Luft und Wasser sowie für die Strahlenexposition; Aktuelle Daten. RADIZ-Information 23/04

Angaben zu den Autoren

Prof. Dr. med. Peter Deetjen, Innsbruck:

Emeritierter Vorstand des Institutes für Physiologie und Balneologie der Universität Innsbruck, langjähriges Mitglied des Obersten Sanitätsrates der Republik Österreich, langjähriger Vorsitzender der Balneologischen Kommission im Gesundheitsministerium, Leiter des Forschungsinstitutes Gastein.

Prof. Dr. med. Albrecht Falkenbach, Bad Ischl:

Ärztlicher Leiter der Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Bad Ischl der Pensionsversicherung, Internist, Rheumatologe und Facharzt für Physikalische Medizin und Rehabilitation, langjähriger ärztlicher Leiter der Krankenanstalt Gasteiner Heilstollen in Bad Gastein-Böckstein.

Prof. Dr. phil. nat. Dietrich Harder, Göttingen:

Emeritierter Direktor des Instituts für Medizinische Physik und Biophysik der Universität Göttingen, langjähriges Mitglied und früherer Vorsitzender der deutschen Strahlenschutzkommission SSK, langjähriges Mitglied der International Commission on Radiation Units and Measurements ICRU und der Gesellschaft für Biologische Strahlenforschung.

Sanitätsrat Dr. med. Hans Jöckel, Bad Kreuznach:

Niedergelassener Facharzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Rheumatologie, Zusatzbezeichnung Balneologie und Medizinische Klimatologie; leitender Arzt des Radonstollens Bad Kreuznach.

Prof. Dr. phil. nat. Alexander Kaul, Braunschweig:

Präsident i. R. des Bundesamtes für Strahlenschutz, langjähriges Mitglied und früherer Vorsitzender der deutschen Strahlenschutzkommission SSK, des wissenschaftlichen Komitees der Vereinten Nationen über die Wirkungen der atomaren Strahlung UNSCEAR sowie langjähriges Mitglied bzw. Vorsitzender eines Komitees der International Commission on Radiological Protection ICRP und ehemaliger Präsident der International Organization for Medical Physics.

Prof. Dr. phil. Henning von Philipsborn, Regensburg

Seit 1971 Professor für Physik und Kristallographie an der Universität Regensburg. Seit 1981 Forschung und Lehre zur natürlichen Radioaktivität, seit 1986 Radiometrische Seminare Theuern (bisher 39), seit 1990 Messungen von Radon in Sibyllenbad und anderen Orten, Entwicklung neuer Messmethoden für Radon in Luft, Wasser und aus Feststoffen.