

Wirkung von niedrig dosierter Strahlung auf das Immunsystem

Frey B ¹, Donaubaue A ¹, Becker I ¹, Gryc T ¹, Rödel F ², Deloch L ¹ und GaipI US ¹

1: Strahlenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

2: Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main

Bereits seit sehr langer Zeit wird den Mineral- und Thermalquellen eine natürliche heilsame Kraft nachgesagt. In einem Teil dieser Quellen wurde Anfang des 20. Jahrhunderts radioaktives Radon als wirksamer Bestandteil gefunden. Auch die Bestrahlung von Patienten mit entzündlich chronisch degenerativen Erkrankungen mit niedrigdosierten Röntgenstrahlen geht schon auf das Jahr 1898 zurück [1]. Für beide Strahlungsqualitäten, dicht und dünn ionisierende Strahlung, ist eine Verbesserung von chronisch-entzündlichen, schmerzhaften Krankheitsbildern somit seit über 100 Jahre beschrieben.

Diese Krankheitsbilder zeichnen sich durch eine immunologische Komponente aus, die der Arzt durch die Hauptkomponenten Wärme, Rötung, Schwellung, Schmerz und Funktionsverlust beschreibt. Alle diese Zeichen sind bedingt durch die Arbeit des Immunsystems, wenn es aus der Ruhe auf einen starken Reiz (Bakterien, Traumata oder sterbende Zellen im Gelenk nach Überbeanspruchung) reagieren muss. Die Immunantwort gegen solche Reize ist streng reguliert: zuerst wird das Immunsystem aktiviert, um dann in einer Exekutionsphase den Reiz zu erkennen und nach Möglichkeit zu beseitigen. Anschließend wird wiederum nach einem festgelegten Schema das Immunsystem wieder abgestellt und in den Ruhemodus gebracht. Wenn allerdings der Reiz anhält oder das Immunsystem nicht mehr zur Ruhe gebracht werden kann entwickeln sich die entzündlichen Erkrankungen zu chronischen Beschwerden, die mit oft starken Schmerzen für den Patienten einhergehen.

Die Therapie dieser Krankheiten ist über die Dauer der Anwendung bestens etabliert und verbessert worden, dennoch zielt die Therapie insbesondere auf eine Linderung der Schmerzen ab, um die Beweglichkeit der Patienten wiederherzustellen und deren Lebensqualität zu erhalten oder gar zu steigern. Eine komplette Heilung der Patienten ist auf Grund der degenerativen Komponente nur selten möglich.

Medikamentös werden entzündliche und degenerative Erkrankungen heutzutage mit unterschiedlichen Medikamentenklassen (NSAIDs, DMARDs, Biologicals) sowie Kombinationen dieser therapiert. Zudem wird bei den Patienten auch eine maximale Mobilisierung durchgeführt um ein schnelles Fortschreiten der Erkrankung zu reduzieren. Da durch die Beschwerden nicht nur die Beweglichkeit der Patienten stark eingeschränkt, sondern auch deren Lebensqualität vermindert ist, ist es notwendig eine möglichst nebenwirkungsfreie Therapieform auszuwählen, die Schmerzen effektiv und langanhaltend lindert. Trotz dem durchschlagenden Erfolg von neueren Medikamenten, wie z.B. Biologicals, bleibt immer noch ein Teil an therapierefraktären Patienten, die nach

alternativen Verfahren der Scherzlinderung suchen. In Deutschland werden jährlich ca. 50.000 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern chronisch degenerativer Erkrankungen mit der niedrig dosierten Strahlentherapie (engl. *Low Dose Radiation Therapy*, Abk. LDRT) behandelt [2-5]. Es ist in der klinischen Betrachtung klar zu erkennen, dass kurzzeitige Verabreichung niedriger Strahlendosen über einen längeren Zeitraum zur Schmerzreduktion führen. Dieser Effekt wurde an zahlreichen Studien, welche auch an der Strahlenklinik am Universitätsklinikum Erlangen durchgeführt wurden, gezeigt [6-9]. Dabei wird bei lokal begrenzter Anwendung eine Einzeldosis von weniger als 1,0 Gy (typischerweise 0,5 Gy) eingesetzt, wobei eine Gesamtdosis über den gesamten Behandlungszeitraum von 12 Gy nicht überschritten wird [10, 11]. Diese Behandlungsform der LDRT gilt als etablierte, nebenwirkungsarme und in vielen Fällen auch als kostengünstige Alternative zur medikamentösen Therapie mit NSAIDs und Kortikosteroiden.

Die mechanistischen Grundlagen der LDRT sind allerdings nur fragmentarisch untersucht [3, 12]. [3, 13]. Es wurde bei präklinischen *in vivo* Modellen und bei den Versuchen *in vitro* beschrieben, dass niedrig dosierte ionisierende Strahlung den Phänotyp von Zellen des angeborenen Immunsystems verändert. So werden Makrophagen zu einem eher anti-entzündlich wirkenden Phänotyp hin verändert [14-16]. Des Weiteren wurde von der Gruppe von Prof. Rödel in zahlreichen Untersuchungen an Endothelzellen herausgefunden, dass die Anhaftung der zirkulierenden Immunzellen, die einer Einwanderung vorausgeht, nach Bestrahlung deutlich reduziert ist, was auch mit einem reduzierten Spiegel an von den Endothelzellen sekretierten Botenstoffen zusammenhängt [17-20]. Gerade die Aktivität Barrieren zu durchdringen ist essentiell für entzündliche Reaktionen, da Immunzellen aus der Blutbahn in der sie zirkulieren in das Gewebe einwandern müssen [21]. Interessanterweise ist vor allem eine Dosis von 0,5 bis 0,7 Gy am effektivsten solche entzündungsabmildernden Mechanismen auszulösen [12, 13, 22]. In eigenen Untersuchungen an einer „Rheumamaus“ konnten wir die ersten osteoimmunologischen Effekte beschreiben, die durch eine Bestrahlung mit einer Dosis von 0,5 Gy induziert werden. Es zeigte sich, dass ionisierende Strahlung auch einen Einfluss auf den Knochen hat. Zwar kann eine schwere Knochenzerstörung nicht wiederhergestellt werden, aber zumindest besteht die Möglichkeit das Immunsystem am Knochen sowie Zellen des Knochenstoffwechsels wie die knochenaufbauenden Osteoblasten und die knochenabbauenden Osteoklasten so durch Strahlung zu verändern, dass die Knochenzerstörung aufgehalten wird [23, 24]. Aktuell werden die immunologischen Veränderungen bei Patienten im Rahmen der IMMO-LDRT01-Studie untersucht (NCT02653079).

Die Aufklärung einiger mechanistischen Wirkungen von LDRT hatte uns ermutigt, auch osteoimmunologische Untersuchungen bei einem Patientenkollektiv mit chronisch, entzündlichen muskuloskelettalen Erkrankungen und Therapie mit Radonbädern durchzuführen, auch wenn hier die angewendete Dosis mit etwa 0.3mSv wesentlich geringer abgeschätzt wird. Die RAD-ON01

Studie wurde am Staatsbad Bad Steben initiiert und der Immunstatus im peripheren Blut der Patienten wurde im Verlauf und nach der Therapie detailliert bestimmt.

Nach Auswertung der Daten ergaben sich folgenden Befunde, die auch von uns publiziert wurden ([25-28]):

- Radon-Bäder tragen zu einer signifikanten und langanhaltenden Schmerzlinderung bei den Patienten bei.
- Immunologisch ist eine temporäre und signifikante Erhöhung von regulatorischen T-Zellen (mindern Entzündung) und dendritischen Zellen (sind bei Toleranzmechanismen beteiligt) zu erkennen.
- Die Expression des Aktivierungsmarkers CD69 auf Lymphozyten ist signifikant und langanhaltend reduziert.
- 6 Woche nach Radon-Badekur ist ein signifikant erhöhter Serumspiegel von TGF- β zu detektieren, welcher mit der Schmerzreduktion korreliert.
- Osteoimmunologische Vorgänge können mittels CTX-I Reduktion des Kollagenfragments CTX-I im Serum nachgewiesen werden.
- Radon-CO₂ Misch-Bäder haben eine ähnliche Schmerzreduktion wie reine Radon-Bäder, zudem ist hier noch eine Auswirkung auf den Blutdruck von eingestellten hypertensiven Patienten zu erkennen.

Die explorative RAD-ON01-Studie war bereits die sechste unabhängige Studie zur schmerzlindernden Wirkung von Radon, die im Kurort Bad Steben durchgeführt wurde. Die langanhaltende schmerzlindernde Wirkung serieller Radonbäder konnte somit alleine im Kurort Bad Steben insgesamt an über 600 Patienten mittels ausführlichen Patientendokumentationen bestätigt werden. Es wurde zudem festgestellt, dass eine Therapie mit halbiertem Radon-Konzentration (600 Bq/l), unter Zugabe von Kohlensäure (1g/l), ähnliche schmerzlindernde Effekte bewirkt, wie eine Therapie mit voller Radon-Konzentration (1200 Bq/l). In der RAD-ON01 Studie konnten wir aber nun erstmalig auch den Rückgang des Schmerzempfindens durch die Radonbehandlung mit einer Modulation des Immunsystems durch die sehr geringe radioaktive Alpha-Strahlung in Verbindung bringen. Dennoch ist die Akzeptanz der Radontherapie gerade bei Leistungserbringern und Spezialisten auch danach nicht gestiegen, ob wohl auch in einem Cochrane Review ein „Moderate Level of Evidence“ der Radonbehandlung bescheinigt worden ist [29]. Daher haben wir uns entschlossen die Placebo-kontrollierte RAD-ON02 Studie zu initiieren, die die schmerzlindernde Wirkung von seriellen Radonbädern bei Patienten mit muskuloskelettalen Beschwerden von Placebo-Effekten abgrenzen soll. Diese Studie wurde vom BfArM und der Ethik-Kommission der bayerischen Landesärztekammer (BLÄK) als Studie nach Arzneimittelgesetz (AMG) positiv beschieden. Somit ist die Datenqualität und Patientensicherheit nach einem einheitlichen hohen Standard gewährleistet.

Mit der RAD-ON02 Studie soll nun mit einem sog. *Cross-Over-Design*, welches eine temporäre Placebo-Gruppe einschließt, die Schmerzreduktion durch Radonbäder bestätigt und insbesondere von Placebo-Effekten abgegrenzt werden. Dieses Studiendesign ermöglicht es, die spezifischen Effekte des Radons zu verstehen und die Wirkmechanismen der Radonbalneologie noch besser zu beleuchten; gleichzeitig wird aber im Rahmen der kompletten Studie keinem Patienten die Therapie verwehrt. Die zu erwarteten Ergebnisse sollen zu einer Aufwertung der Radon-Anwendungen bei der Therapie von degenerativen und entzündlichen Erkrankungen führen. Gerade bei diesem Krankheitsbild sind Knochendegeneration und Entzündung stark miteinander verzahnte Vorgänge. Sie sind durch zell- und molekularbiologische Prozesse verbunden und werden in der sogenannten Osteoimmunologie seit einigen Jahren intensiv beforscht. Daher werden begleitend zum primären Ziel der RAD-ON02 Studie - der Schmerzanalyse - auch osteoimmunologische Analysen mit Fokus auf die in der RAD-ON01 Studie beobachteten osteoimmunologischen Hauptveränderungen durchgeführt. Somit kann die schmerzlindernde Wirkung von Radon auf molekularer Ebene noch besser verstanden werden.

Ziel ist es durch wohlüberlegte Radonbadbehandlungen die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, indem die Symptomlast gemindert, die Beweglichkeit gesteigert und zugleich die Einnahme von Medikamenten reduziert wird. Der Evidenzlevel der Radon Anwendung kann durch die Ergebnisse der temporär Placebo-kontrollierten RAD-ON02 Studie gesteigert werden, was zu einer weiteren Verbreitung und zu einer erhöhten Akzeptanz dieser Therapieform führen sollte.

Nachtrag: Die RAD-ON02 Studie (EudraCT: 2016-002085-31; DRKS00016019) wurde im November 2018 begonnen. Erste Ergebnisse sind nach Abschluss der Untersuchungen im Jahr 2020 geplant.

Literaturverzeichnis:

1. Schmid-Monnard, *Über Heilung des Gelenkrheumatismus durch Röntgenstrahlen bei Kindern*. Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen, 1898. **1**(5): p. 209.
2. Falkenbach, A., et al., *Radon therapy for the treatment of rheumatic diseases--review and meta-analysis of controlled clinical trials*. Rheumatol Int, 2005. **25**(3): p. 205-10.
3. Rodel, F., et al., *Modulation of inflammatory immune reactions by low-dose ionizing radiation: molecular mechanisms and clinical application*. Curr Med Chem, 2012. **19**(12): p. 1741-50.
4. Seegenschmiedt, M.H., et al., *Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines*. Br J Radiol, 2015. **88**(1051): p. 20150080.
5. Trott, K.R. and F. Kamprad, *Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy*. Radiother Oncol, 1999. **51**(3): p. 197-203.
6. Ott, O.J., et al., *The Erlangen Dose Optimization Trial for radiotherapy of benign painful shoulder syndrome. Long-term results*. Strahlenther Onkol, 2014. **190**(4): p. 394-8.
7. Ott, O.J., et al., *The Erlangen Dose Optimization trial for low-dose radiotherapy of benign painful elbow syndrome. Long-term results*. Strahlenther Onkol, 2014. **190**(3): p. 293-7.
8. Ott, O.J., et al., *Radiotherapy for benign calcaneodynia : Long-term results of the Erlangen Dose Optimization (EDO) trial*. Strahlenther Onkol, 2014.
9. Ott, O.J., et al., *Radiotherapy for benign achillodynia : Long-term results of the Erlangen Dose Optimization Trial*. Strahlenther Onkol, 2015.
10. Micke, O. and M.H. Seegenschmiedt, *Radiotherapy in painful heel spurs (plantar fasciitis)--results of a national patterns of care study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **58**(3): p. 828-43.
11. Seegenschmiedt, M.H., et al., *Radiation therapy for benign diseases: patterns of care study in Germany*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(1): p. 195-202.
12. Rodel, F., et al., *Immunomodulatory properties and molecular effects in inflammatory diseases of low-dose x-irradiation*. Front Oncol, 2012. **2**: p. 120.
13. Rodel, F., et al., *Contribution of the immune system to bystander and non-targeted effects of ionizing radiation*. Cancer Lett, 2015. **356**(1): p. 105-13.
14. Frischholz, B., et al., *Reduced secretion of the inflammatory cytokine IL-1beta by stimulated peritoneal macrophages of radiosensitive Balb/c mice after exposure to 0.5 or 0.7 Gy of ionizing radiation*. Autoimmunity, 2013. **46**(5): p. 323-8.
15. Lodermann, B., et al., *Low dose ionising radiation leads to a NF-kappaB dependent decreased secretion of active IL-1beta by activated macrophages with a discontinuous dose-dependency*. Int J Radiat Biol, 2012. **88**(10): p. 727-34.
16. Wunderlich, R., et al., *Low and moderate doses of ionizing radiation up to 2 Gy modulate transmigration and chemotaxis of activated macrophages, provoke an anti-inflammatory cytokine milieu, but do not impact upon viability and phagocytic function*. Clin Exp Immunol, 2015. **179**(1): p. 50-61.
17. Hildebrandt, G., et al., *Mononuclear cell adhesion and cell adhesion molecule liberation after X-irradiation of activated endothelial cells in vitro*. Int J Radiat Biol, 2002. **78**(4): p. 315-25.
18. Kern, P.M., et al., *Low-dose radiotherapy selectively reduces adhesion of peripheral blood mononuclear cells to endothelium in vitro*. Radiother Oncol, 2000. **54**(3): p. 273-82.
19. Rodel, F., et al., *The anti-inflammatory effect of low-dose radiation therapy involves a diminished CCL20 chemokine expression and granulocyte/endothelial cell adhesion*. Strahlenther Onkol, 2008. **184**(1): p. 41-7.
20. Rodel, F., et al., *The induction of TGF-beta(1) and NF-kappaB parallels a biphasic time course of leukocyte/endothelial cell adhesion following low-dose X-irradiation*. Strahlenther Onkol, 2004. **180**(4): p. 194-200.
21. Ley, K., et al., *Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated*. Nat Rev Immunol, 2007. **7**(9): p. 678-89.
22. Frey, B., et al., *Modulation of inflammation by low and high doses of ionizing radiation: Implications for benign and malign diseases*. Cancer Lett, 2015. **368**(2): p. 230-7.
23. Deloch, L., et al., *Low-Dose Radiotherapy Has No Harmful Effects on Key Cells of Healthy Non-Inflamed Joints*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(10).

24. Deloch, L., et al., *Low-Dose Radiotherapy Ameliorates Advanced Arthritis in hTNF-alpha tg Mice by Particularly Positively Impacting on Bone Metabolism*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1834.
25. Ruhle, P.F., et al., *Impact of radon and combinatory radon/carbon dioxide spa on pain and hypertension: Results from the explorative RAD-ON01 study*. Mod Rheumatol, 2019. **29**(1): p. 165-172.
26. Kullmann, M., et al., *Temporarily increased TGFbeta following radon spa correlates with reduced pain while serum IL-18 is a general predictive marker for pain sensitivity*. Radiat Environ Biophys, 2019. **58**(1): p. 129-135.
27. Ruhle, P.F., et al., *Modulation of the peripheral immune system after low-dose radon spa therapy: Detailed longitudinal immune monitoring of patients within the RAD-ON01 study*. Autoimmunity, 2017. **50**(2): p. 133-140.
28. Cucu, A., et al., *Decrease of Markers Related to Bone Erosion in Serum of Patients with Musculoskeletal Disorders after Serial Low-Dose Radon Spa Therapy*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 882.
29. Verhagen, A.P., et al., *Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. An abridged version of Cochrane Systematic Review*. Eur J Phys Rehabil Med, 2015. **51**(6): p. 833-47.