

## Radon in und um Hessen

Online-Seminarreihe des Hessischen Landesamtes für Naturschutz, Umwelt und Geologie (HLNUG) und dem Hessischen Ministerium für Umwelt, Klimaschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (HMUKLV)



# Aktuelle Forschung zum genetischen Risiko und der therapeutischen Wirkung von Radon

Prof. Dr. Claudia Fournier

14.01.2022

GEFÖRDERT VOM

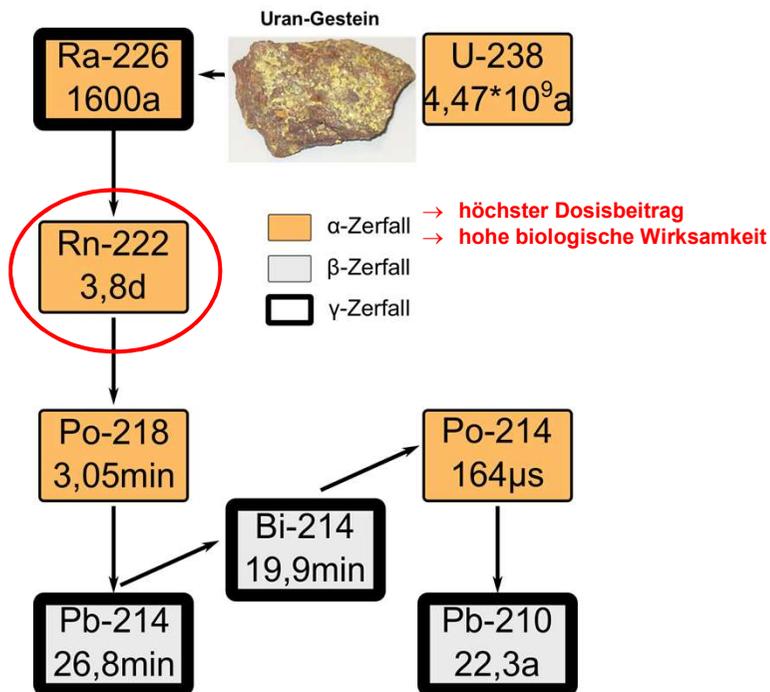


Bundesministerium für Bildung und Forschung

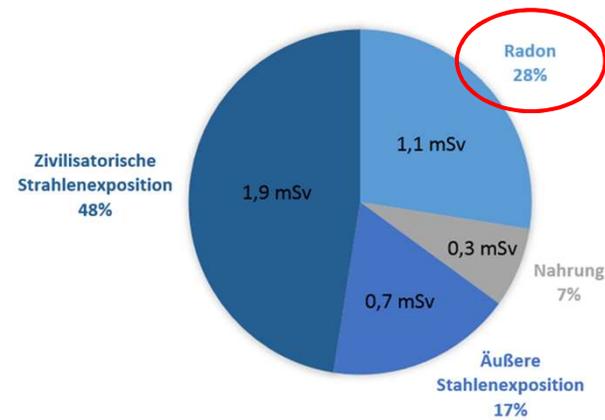
02NUK050

# Wo findet Radonexposition statt? Wie hoch ist das Risiko?

- Radon: Edelgas, Freisetzung aus Gestein



## STRAHLENBELASTUNG



### Risiko (Bergwerke, Wohnräume)

- Etwa ¼ der jährlichen Strahlenbelastung
- Zweithäufigste Ursache für Lungenkrebs

# Risiko ↔ Nutzen von Radonexposition: Ziele und offene Fragen



## Therapie (niedrige Dosen)

- Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Psoriasis u.a.)
- Gesteigerte Mobilität (Schmerzlinderung, nach 3-4 Wochen, hält 6-12 Monate an)

## Radon-Behandlung: „Ganzkörper“-Exposition

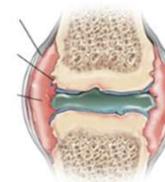


Quelle: Der Spiegel

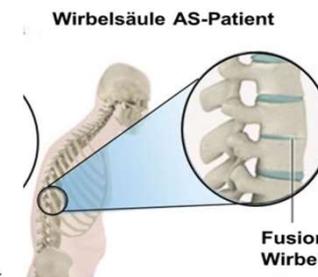
## Chronisch entzündliche Erkrankungen



[Morbus Bechterew  
Journal 2006 No. 107]

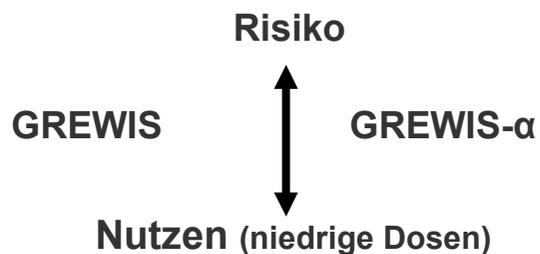


Rheumatoide  
Arthritis-Gelenk



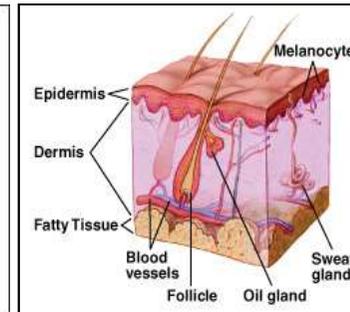
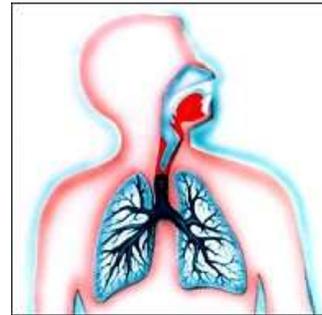
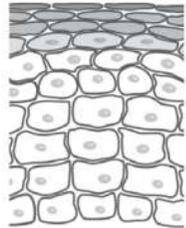
Wirbelsäule AS-Patient

Fusion der  
Wirbel



## Organe mit Epithelien

1. Lunge
2. Haut
3. Verdauungstrakt



## Radon (gasförmig):

Diffusion über die Epithelien +  
Aktiver Transport durch den Blutstrom  
Abhängig von Löslichkeit

+

## Tochternukliden (fest):

Adsorption an Epithelien (direkt oder über Aerosole)  
Reichweite der  $\alpha$ -Teilchen ca. 30-70  $\mu\text{m}$  (Tiefe Epidermis 100  $\mu\text{m}$ )  
Abhängig von Aerosolgröße und Atmungsrate

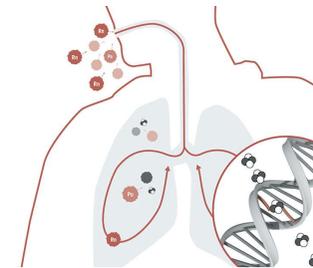
## Was macht die Dosisbestimmung bei Radon so schwierig?

Was wir wissen wollen:	Dosis [J/kg], deponierte Energie pro Masse / Volumen
Was wir messen können:	Aktivitätskonzentration, d.h. Zerfälle $s^{-1}$ / Volumen [Bq/m <sup>3</sup> ]
Was wir kennen:	Freigesetzte Energie für einzelne Zerfälle

Außen: Aktivitätskonzentration x Verweilzeit ✓ **Messung**  
Weitere Faktoren (Belüftung → Gleichgewichtsfaktor)



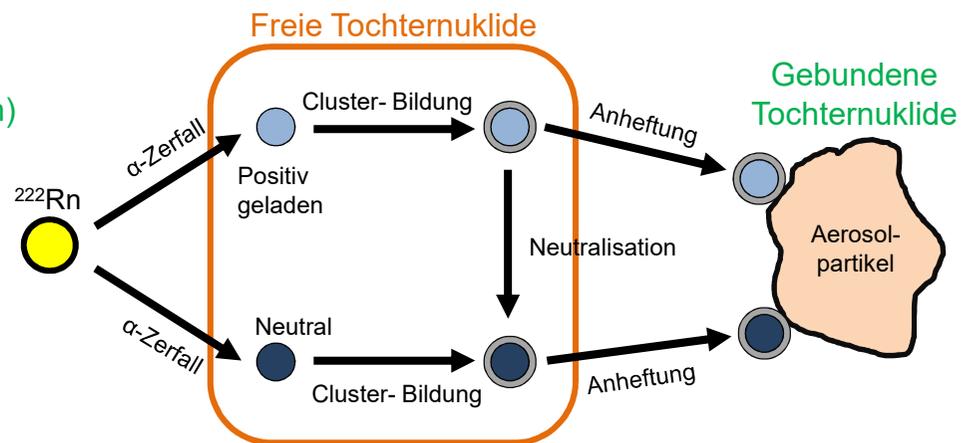
Im Organismus: Anteil von Radon + Tochternukliden die in den Organismus gelangen  
Verweilzeit in Zielorganen und Zielgeweben  
Masse/ Volumen der Zielorgane  
→ Physikalische Dosis [Gy = J/kg]



### Wenige experimentelle Messungen

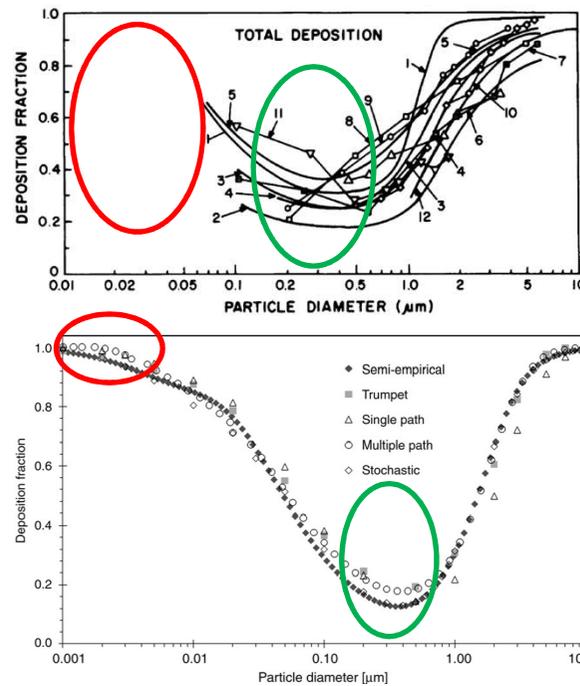
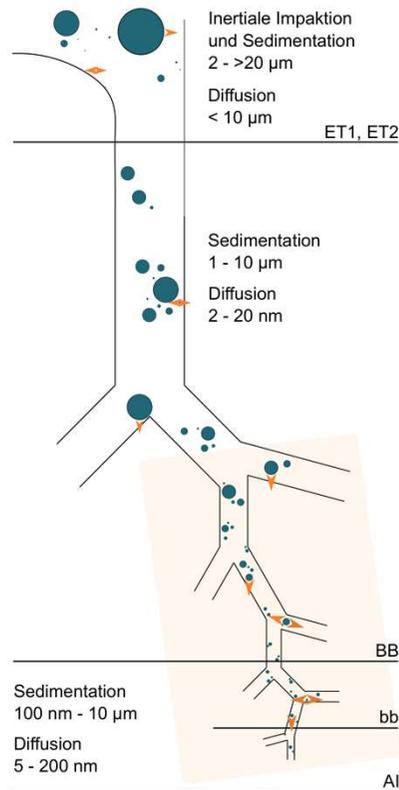
- ✓ → Abschätzung von Äquivalentdosis + effektiver Dosis mit Modellrechnungen
- ✓ → Ziel: Dosiskonversionsfaktoren

- Anheftung hochgeladener Zerfallsprodukte in fester Form, Aerosole (1-100 s)
- Entstehung unterschiedlicher Größenfraktionen:
  - freie Tochternuklide (0,5 -5nm)
  - Aerosole, gebundene Tochternuklide (10nm - > 1µm)



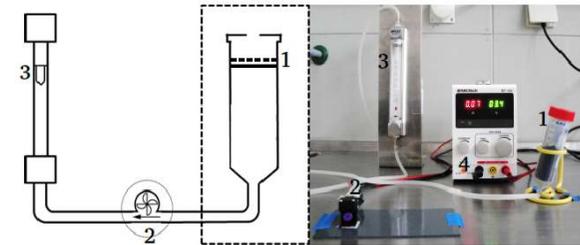
- Simulation der ICRP (ICRP 137):
  - „Externe“ Tochternuklide machen >95 % der Dosis aus, Radongas + „interne“ Tochternuklide <5 %
  - Lungenäquivalentdosis >95 % der effektiven Dosis

# Deposition von Radon-Tochternukliden im Respirationstrakt



Stuart, B. O. (1984): *Deposition and clearance of inhaled particles*. In: *Environmental health perspectives* 55, S. 369–390. DOI: 10.1289/ehp.8455369  
 Hofmann, W (2011): *Modelling inhaled particle deposition in the human lung—A review*. In: *Journal of Aerosol Science* 42 (10), S. 693–724. DOI: 10.1016/j.jaerosci.2011.05.007

Experimentelle Daten zur Deposition von **freien Tochternukliden** fehlen



Depositionsmessungen: Lungenmodell / Radonkammer

Simulationen zeigen hohe Deposition

# Inkorporation von Radongas

- Diffusion über die Epithelien (passiv)  
Atmung (Lunge), Kontakt (Haut, Gastrointestinaltrakt)
- Aktiver Transport über den Blutstrom  
Etwa 1 % des inhalieren Rn-222 tritt ins Blut über und wird im Körper verteilt  
Abhängig von Löslichkeit

## Löslichkeitsmessungen in einer Radonkammer

Sanjon EP, Maier A, Hinrichs A, Kraft G, Drossel B, Fournier C. A combined experimental and theoretical study of radon solubility in fat and water. Sci Rep. 2019 Jul 24;9(1):10768. doi: 10.1038/s41598-019-47236-y.

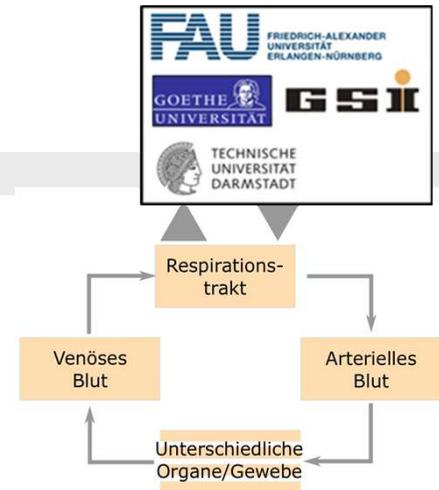
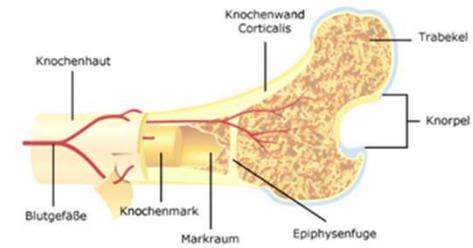
- Hohe Löslichkeit von Radon im Fett  
(~70 x > in Ölsäure als in isotoner Kochsalzlösung)



→ Zielgewebe: Knochenmark, Fettgewebe

Löslichkeit Experimentell:  
 • Nussbaum and Hursh (1957); Radon solubility in rat tissues. Science Mar 22;125(3247):552-3. doi: 10.1126.  
 • Harley, Jetter, Nelson (1994); Elimination of radon from the body. Env. Int., Vol. 20/ 5.

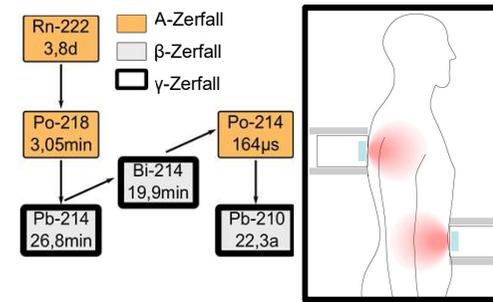
Löslichkeit Simulation:  
 Sakoda, Ishimori, Kawabe, Kataoka, Hanamoto and Yamaoka (2010). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Inhaled Radon to Calculate Absorbed Doses in Mice, Rats, and Humans. Journal of Nuclear Science and Technology, 47:8, 731-738



## Aktivitätsmessungen am Probanden



- Exposition eines Probanden im Radonheilstollen  
(1h,  $27-77 \frac{kBq}{m^3}$ , aktive Filterung der Zerfallsprodukte)
- Aufnahme von  $\gamma$ -Spektren (Thorax und Abdomen, Zeitverlauf)
- Bestimmung des zeitlichen Aktivitätsverlaufes (Fig. 2)
- Simulation des zeitlichen Aktivitätsverlaufes von Radon  
Bestimmung von HWZ in schneller + langsamer Komponente
- Berechnung der Dosis  
(Zerfälle → deponierten Energie → Normierung auf Masse)



Dosiswerte für Exposition (1 Std.,  $55 \text{ kBq/m}^3$ ) im 1-stelligen  $\mu\text{Gy}$  –Bereich  
 Normierung auf gesamte Messregion/ Annahme: homogene Dosisverteilung (Zielorgane?)  
 Thorax: Akkumulation der direkt inkorporierten „externen“ Zerfallsprodukte  
 Ein geringer Anteil Radon wird länger im Körper gespeichert (Fig. 2)  
 Dosisbeitrag >80 %/ Fettgewebe, Knochenmark?

# Lungenkrebs-Risiko: Biologische Dosimetrie

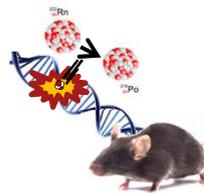
Radonexposition: alle Lungentumor-Arten treten auf !

Kreuzer M, Müller KM, Brachner A, Gerken M, Grosche B, Wiethage T, Wichmann HE (2000). Histopathologic findings of lung carcinoma in German uranium miners. *Cancer*. DOI: 10.1002/1097-0142(20001215)89:12<2613::aid-cnrcr14>3.0.co;2-y

## 1. DNA Schadensmarker

DNA Reparatur in Lungengewebe erfolgt langsam → Anfälligkeit für Fehler ist hoch

Mirsch J, Hintz L, Maier A, Fournier C, Löbrich M. *An Assessment of Radiation Doses From Radon Exposures Using a Mouse Model System*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Nov 1;108(3):770-778. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.05.031



Tiermodelle (v.a. Maus): nur bedingt auf Menschen übertragbar!

Anatomie, Physiologie unterschiedlich

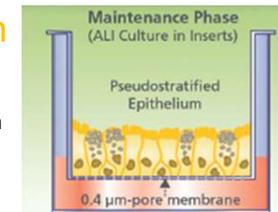
Absorbierte Dosis in Atemwegsbereichen sehr variabel  
 Abhängig von Geschwindigkeit des mukoziliären Transports (MCT),  
 ab 8. Generation langsamer als Zerfall zu <sup>210</sup>Pb (~52 Min)

Füri P, Farkas A, Madas BG, Hofmann W, Winkler-Heil R, Kudela G and Balásházy I. *The degree of inhomogeneity of the absorbed cell nucleus doses in the bronchial region of the human respiratory tract*. *Radiat Environ Biophys*. 2020; 59(1): doi: 10.1007/s00411-019-00814-0

## 2. Chromosomenschäden

Modell für Lungenepithel  
 Air liquid Interphase culture (3D)  
 Normale humane bronchiale Epithelzellen

Emura et al., *Exp Toxicol Pathol.*, 2015



## 3. Funktionalität des Flimmerepithels



Höhere Dosen (0.5 Gy α-Teilchen) können MCT reduzieren

Niedrigere Dosen (Radontherapie) verbessert MCT bei Patienten

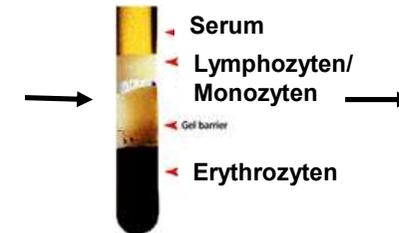
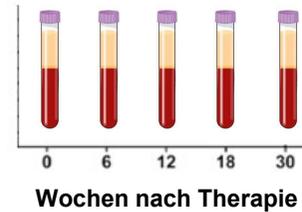
Passali D., Gabelli G., Passali G.C., Mösges R., Bellussi L.M.: *Radon-enriched hot spring water therapy for upper and lower respiratory tract inflammation*. *Otolaryngol Pol* 2017; 71 (4): 6-12

# Radonpatienten-Studien: Übersicht



## RAD-ON 01

100 Patienten : Chronisch degenerative, muskuloskeletale Erkrankungen  
 Radon-Bäder (Bad Steben)  
 600 to 1.200 Bq/l (0.3 mSv)



- a. Chromosomale Veränderungen als Mass für ein erhöhtes Krebs-Risiko
- b. Funktionalität der Gelenke → verbessert (auch Schmerz)
- c. Biomedizinische Untersuchungen zur therapeutischen Wirkung

**Hohe Patientenzahl/ langer follow-up/  
 begleitende biomedizinische Untersuchungen**



**Keine Kontrollgruppe**



**Explorative Studie → Hypothesen**

## RAD-ON 02

Design der Studie analog zu RAD-ON 01

entscheidender Fortschritt:  
 „Cross-over design“

Erste nach AMG genehmigte Studie zur  
 Wirkung von Radon!

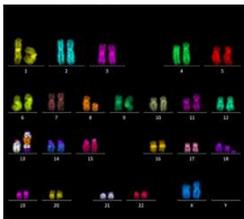


→ in Arbeit

# Chromosomale Veränderungen und therapeutische Wirkung nach Radonexposition (Patienten)



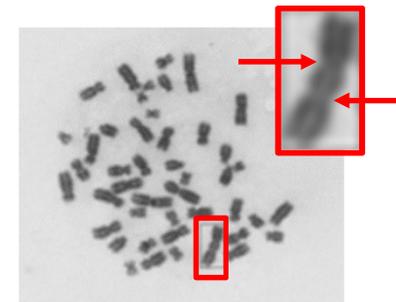
## In vitro: Was erwarten wir?



- Erhöhte Relative Biologische Wirksamkeit (RBW) von  $\alpha$ -Teilchen
- Komplexe cytogenetische Aberrationen: „fingerprint“ nicht erhöht nach Radonexposition

## RAD-ON 02

- Proben von 40 Patienten
- >1'000'000 Metaphasen
- 1'500 dizentrische Chromosomen
- 96 "Rogue-Zellen"



## Chromosomale Schäden in Lymphozyten:

→ Keine Unterschiede vor und nach Therapie nachweisbar

Paz, N.; Hartel, C.; Nasonova, E.; Donaubaue, A.-J.; Frey, B.; Ritter, S. [Chromosome Aberrations in Lymphocytes of Patients Undergoing Radon Spa Therapy: An Explorative mFISH Study](#). Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 182, 757. doi.org/ 10.3390/ijerph182010757

## RAD-ON 01

- c. Knochenmetabolismus
- d. Immunreaktionen
- e. Entzündung

- weniger Knochenabbau
- Aktivierungsstatus verändert
- geht zurück (u.a. Faktoren aus Fettgewebe)

Cucu A, Shreder K, Kraft D, Rühle PF, Klein G, Thiel G, Frey B, Gaip US, Fournier C. [Decrease of Markers Related to Bone Erosion in Serum of Patients with Musculoskeletal Disorders after Serial Low-Dose Radon Spa Therapy](#). Front Immunol. 2017 Jul 25;8:882. doi: 10.3389/fimmu.2017.00882.

Rühle PF, Wunderlich R, Deloch L, Fournier C, Maier A, Klein G, Fietkau R, Gaip US, Frey B. [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 Mar;50(2):133-140. doi: 10.1080/08916934.2017.1284819.

Kullmann M, Rühle PF, Harrer A, Donaubaue A, Becker I, Sieber R, Klein G, Fournier C, Fietkau R, Gaip US, Frey B. [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 Mar;58(1):129-135. doi: 10.1007/s00411-018-0768-z.

Maier A, Wiedemann J, Rapp F, Papenfuß F, Rödel F, Hehlgans S, Gaip US, Kraft G, Fournier C, Frey B. [Radon Exposure-Therapeutic Effect and Cancer Risk](#). Int J Mol Sci. 2020 Dec 30;22(1):316. doi: 10.3390/ijms22010316. (Review)

# Psoriasis: Plaque-Entstehung nach Radonexposition



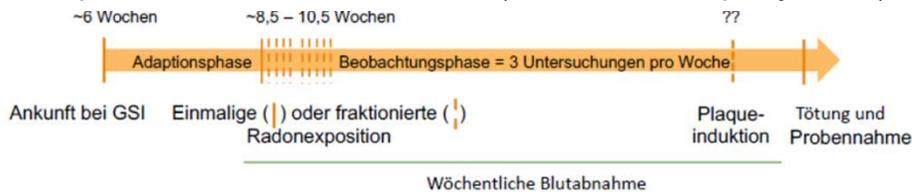
[Nestle et al., 2009]



Pathomechanismus (Kim and Krüger, 2017)

Initiation: Immunreaktion auf Autantigene → Chronifizierung (Hyperproliferation von Keratinozyten)

10 Expositionen innerhalb von 2 Wochen (10x 39,2 ± 2,0 kBq/m<sup>3</sup>; je 1 Std.)



Mausmodell: DC-IL-17A<sub>ind/ind</sub>: (Wohn et al, 2015)

Expression von transgenem IL-17A<sub>ind</sub> in CD11c<sup>+</sup> dendritischen Zellen



→ Signifikante Verzögerung des Anteils von Tieren mit Plaques

→ Signifikant niedrigerer Schweregrad der Läsionen (Plaques)

### Molekulare Marker:

- Systemische Effekte in Lymphknoten > lokale Effekte in der Haut, ähnlich UV
- Regulation von Faktoren der Initiationsphase > chronische Phase
- Indirekter Effekt; keine typische Strahlenantwort

Radon-Exposition wird im Strahlenschutz immer eine Rolle spielen

Aufnahme von Radon und Tochternukliden ist sehr komplex: Dosisbestimmung ist schwierig

Epithelien, Adsorption, mukoziliärer Transport, Diffusion und aktiver Transport sind involviert

Wenige Datensätze mit direkten Aktivitätsmessungen an exponierten Menschen (Tieren) verfügbare

Unsere Messungen haben gezeigt:

→ Langzeitkomponente der gemessenen Aktivitätskonzentrationen zeigt hohen Dosisbeitrag von Radongas

Aktivitäten von Radongas sind höher als von der ICRP vorhergesagt

→ Zytogenetische Veränderungen sind in Patienten nicht auf Radonexposition zurückführbar (Lymphozyten)

→ Mukoziliärer Transport und verlangsamte DNA-Reparatur in Lungengewebe: Lungenkrebs-Risiko?

→ Langzeitstudien in Radonpatienten bestätigen klinische Wirkung bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen

→ Biomedizinische Untersuchungen in diesen Patienten und Untersuchungen am Tiermodell zeigen zugrundeliegende Mechanismen Osteo-immunologische Veränderungen

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

## GREWIS $\alpha$ consortium

Förderkennzeichen  
02NUK050



J. Mirsch, A.C. Ribbert,  
**M. Löbrich**/ Univ. Darmstadt

**G. Thiel**, D. Tandi,  
J. Joswig, S. Roth,  
**B. Laube**/ Univ. Darmstadt

S. Hehlgans,  
**F. Rödel**/ Univ. Frankfurt

L. Deloch, I. Becker,  
A.J. Donaubauer,  
**B. Frey**,  
**U. Gaipf**/ Univ. Erlangen

G. Klein, Bad Steben  
H. Bönig, DRK/ Universität Frankfurt  
S. Rehart, Agaplesion Frankfurt



**A. Maier**,  
F. Papenfuß, G. Kraft/ GSI

C. Hartel, K. Röder,  
E. Nasonova, **S. Ritter**/ GSI

D. Eckert, A. Tsedeke,  
S. Lerchl, J. Wiedemann  
F. Rapp, **C. Fournier**/ GSI

**S. Ktitareva**/ GSI



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT



FRIEDRICH-ALEXANDER  
UNIVERSITÄT  
ERLANGEN-NÜRNBERG



PARACELUS  
MEDIZINISCHE PRIVATUNIVERSITÄT



EURADON -  
Verein Europäische Radonheilbäder e. V.

# ..und Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit!