Aus der Dermatologischen Klinik des St. Josef-Hospitals Bochum Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum Direktor: Prof. Dr. med. P. Altmeyer

Referenzbereich der minimalen Erythemdosis für UVB- und UVA-Strahlung

Inaugural–Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität zu Bochum

> vorgelegt von Georg Moussa aus Erlangen 2008

Dekan:Prof. Dr. med. G. MuhrReferent:Priv.-Doz. Dr. med. T. GambichlerKoreferent:Prof. Dr. med. Martina C. Bacharach-Buhles

Tag der mündlichen Prüfung: 26.05.2009

Abstract

Moussa, Georg

Referenzbereich der minimalen Erythemdosis für UVB- und UVA-Strahlung

Problem: Phototestungen einschließlich der Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED) werden allgemein bei der Abklärung Photodermatosen empfohlen. Dennoch gibt es keine verbindlichen Richtwerte hinsichtlich der Beurteilung, ab wann eine MED als abnorm einzustufen ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, allgemeingültige Referenzgrenzen der MEDs für eine deutsche Population zu generieren, die als Bewertungsbasis abnormer Hautreaktionen gegenüber ultravioletter (UV) Strahlung dienen kann.

Methode: Wir untersuchten 461 Personen aus Nordrhein-Westfalen hinsichtlich ihres Hauttyps (HT) nach Fitzpatrick und der MED-UVB und MED-UVA.Die MED-Tests wurden mit einem kommerziell erhältlichen Gerät durchgeführt (Multitester SBB LT 400, Saalmann GmbH, Herford), das in photodermatologischen Abteilungen häufig eingesetzt wird. Die statistischen Auswertungen einschließlich der Berechnung der Fraktile wurden gemäß den Richtlinien der International Federation of Clinical Chemistry vorgenommen.

Ergebnis: Die untere Referenzgrenze für MED-UVB, welche mit parametrischen Methoden berechnet wurde, betrug 33 mJ/cm² (90% Konfidenzinterval: 30.9 bis 35.9 mJ/cm²) entsprechend einer Standarderythemdosis (SED) von 0.5. Der Mittelwert ±SD der MED-UVB lag bei 70.4±18.8 mJ/cm². Die untere Referenzgrenze der MED-UVA wurde anhand eines nicht-parametrischen Algorithmus berechnet, die 12.6 J/cm² (90% KI: 12.6 bis 12.6 J/cm²) beziehungsweise 1.2 SED betrug. Der Median der MED-UVA lag bei 20.7 J/cm². Die MED-UVB korrelierte schwach-positiv mit der MED-UVA (r = 0.36; P < 0.001). Sowohl die MED-UVB als auch die MED-UVA zeigten keine geschlechtsabhängigen Unterschiede (MED-UVB: P = 0.9; MED-UVA: P = 0.5). Die MED-UVB Werte von Personen unter 30 Jahren unterschieden sich nicht signifikant (P = 0.31) von den MED-UVB Werten der Personen über 60 Jahren. Der Vergleich der zusammengefassten HT I + II mit den HT III + IV zeigte eine signifikant (P < 0.001) höhere MED-UVB bei Personen mit dem HT III oder IV. Dennoch bestand nur eine schwache Korrelation zwischen den einzelnen Hauttypklassen und der MED-UVB (r = 0.38; P < 0.001). Bei 420 (91%) Personen lagen die MEDs im "Normbereich". Bei 11 Personen (2%) wurde eine MED-UVB < 33 mJ/cm² (0.5 SED) beobachtet, die auf eine abnorme UVB- Empfindlichkeit hindeutet. Eine MED-UVA < 12.6 J/cm² (1.2 SED) wurde bei 15 (3%) Personen festgestellt, was auf eine abnorme UVA-Empfindlichkeit hinweist. Letztere lag ebenso bei 3 (1%) Personen vor, die eine MED-UVB \geq 95 mJ/cm² (1.5 SED) und gleichzeitig eine MED-UVA \geq 12.6 J/cm² (1.2 SED) und ≤ 15.3 J/cm² (1.5 SED) aufwiesen. Demgegenüber wurde eine abnorme UVB-Empfindlichkeit bei 12 (3%) Personen festgestellt, die eine MED-UVA ≥ 20.7 J/cm² (2.0 SED) und eine MED-UVB \geq 33 mJ/cm² (0.5 SED) \leq 44 mJ/cm² in den Testungen zeigten.

Diskussion: Wir beobachteten durch alle Hauttypklassen hinweg eine beträchtliche Überlappung von MED-UVB Werten, was darauf hinweist, dass die Hauttyp-Klassifikation nach Fitzpatrick nicht dazu geeignet ist, die MED sicher vorherzusagen. Wir konnten außerdem bestätigen, dass die MED nicht substantiell von dem Geschlecht oder Alter eines Individuums abhängig ist. Die in unserer Untersuchung generierten MED und SED Daten können als Referenzwerte für vergleichbare Populationen herangezogen werden und unterstützen somit den klinisch tätigen Photodermatologen bei der Differenzierung von normaler und abnormer UV-Empfindlichkeit. Während sich unsere MED-Daten strikt auf die von uns verwendete UV-Quelle beziehen, bieten die SEDs eine Übertragbarkeit auf andere UV-Quellen und damit auch eine deutlich größere Verwendungsmöglichkeit unserer Ergebnisse. Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	. VEI	RZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	3
2	. VEI	RZEICHNIS DER TABELLEN	4
3	. VEI	RZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	5
4	. EIN	LEITUNG	7
	4.1.	Allgemeines zum Organ Haut	7
	4.2.	$\label{eq:allgemeines} Allgemeines zur Wirkung der ultravioletten Strahlung$	
	AUF D/	AS HAUTORGAN	7
5	. TH	EORETISCHE GRUNDLAGEN	8
	5.1.	Aufbau der Haut	8
	5.2.	Die Epidermis	9
	5.3.	Die Dermis und Subkutis	11
	5.4.	Ultraviolette Strahlung	12
	5.5.	WIRKUNG DER ULTRAVIOLETTEN STRAHLUNG AUF DIE HAUT	13
	5.6	Akute UV-Schädigung der Haut	15
	5.7.	Chronische UV-Schädigung der Haut	20
	5.8.	Photoadaptation	22
	5.9.	Verdickung der Epidermis ("Lichtschwiele")	22
	5.10	D. Pigmentierung	23
	5.11.	HAUTTYPEN NACH FITZPATRICK	26
	5.12.	Photodermatosen	27
	5.13.	BESTIMMUNG DER MINIMALE ERYTHEMDOSIS (MED)	30
	5.14.	PHOTOPROVOKATION	31
	5.15.	VORGEHENSWEISE BEI DER PHOTOTESTUNG VON	
	Рното	DDERMATOSEN	32
	5.16.	REFERENZBEREICHE – STELLENWERT IN DER	
	Рното	DDERMATOLOGIE	32
6	. PR	OBLEMSTELLUNG	35
7	. MA	TERIAL UND METHODEN	36
	7.1.	STUDIENPOPULATION	36

	7.2.	BESTIMMUNG DES HAUTTYPS NACH FITZPATRICK	37
	7.3.	BESTIMMUNG DER MED UND STANDARDERYTHEMDOSIS (SED)	37
	KLINIS	CHE RICHTWERTE FÜR DIE MINIMALE ERYTHEM DOSIS BEZOGEN A	UF
	die Hauttypen I bis IV liegen im Flächendosis Bereich von 150 J		
	BIS 60	00 Jm ⁻² ENTSPRECHEND 1,5 BIS 6 SED.	41
	7.4.	STATISTIK	42
8.	ER	GEBNISSE	43
	8.1.	STUDIENPOPULATION UND DATENVERTEILUNG	43
	8.2.	Referenzgrenzen der MEDs	45
	8.3.	KORRELATIONEN DER MEDS MIT GESCHLECHT, ALTER UND	
	ΗΑυτι	ΥP	45
	8.4.	BEWERTUNG UND DEFINITION ABNORMALER MEDS	47
9.	DIS	KUSSION	49
1(0. Z	USAMMENFASSUNG	58
1	1. L	ITERATURVERZEICHNIS	60

1. Verzeichnis der Abkürzungen

HT	Hauttyp
MED	Minimale Erythemdosis
SED	Standarderythemdosis
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
UV	Ultraviolett

2. Verzeichnis der Tabellen

TABELLE 1: UV-Strahlung: Aufteilung der Wellenlängenbereiche Nanometer (nm)	IN 13
TABELLE 2: DEFINITION DER HAUTTYPEN (FITZPATRICK, 1975)	27
TABELLE 3: KLASSIFIKATION DER PHOTODERMATOSEN (AUSWAHL)	29
TABELLE 4: PHOTODERMATOSEN, DIE HÄUFIG MIT ABNORMER MEDASSOZIIERT SIND. DIE HÄUFIGSTEN (FETT) UND DIE EHER SELTENEN(KURSIV) BEOBACHTETEN MED-BEFUNDE (A – D, SIEHE AUCHABBILDUNG 11), DIE BEI DEN ENTSPRECHENDEN PHOTODERMATOSENGEFUNDEN WERDEN (GAMBICHLER ET AL., IN DRUCK).	48

3. Verzeichnis der Abbildungen

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER HAUTSCHICHTEN (HTTP://LEXIKON.MEYERS.DE/MEYERS/BILD:MNT21741.JPG)9			
Abbildung 2: Elektromagnetisches Spektrum mit gespreizter UV- Skala (Fritsch, 2004)12			
Abbildung 3: Die Erythemwirkungskurve für die Entwicklung eines Mittleren Erythems zeigt eine Wellenlängenabhängigkeit mit Einem Maximum bei 250 nm und einem um 300 nm. Die Erythemwirksamkeit der UV-Strahlung ist im kurzwelligen UVB-Bereich etwa um das 1000-fache höher als im langwelligen UVA-Bereich. 18			
ABBILDUNG 4: MULTITESTER SBB LT 400 (SAALMANN GMBH, HERFORD)ZUR BESTIMMUNG DER MED-UVB UND MED-UVA.31			
Abbildung 5: Diagramm einer Gauß'schen Normalverteilung mit den Oberen und unteren Grenzen (rot, 2.5 und 97.5 Perzentilen). Der graue Bereich zeigt den Normbereich, in dem üblicherweise 95% der Messwerte liegen. 34			
ABBILDUNG 6: SPEKTRALE BESTRAHLUNGSSTÄRKE DES VON UNS EINGESETZTEN BESTRAHLUNGSGERÄTES. DIE ERYTHEM-GEWICHTETE BESTRAHLUNGSSTÄRKE WIRD DURCH DIE GESTRICHELTEN LINIEN ANGEZEIGT.38			
ABBILDUNG 7: ABLESUNG DER MED-UVB NACH 24 STUNDEN BEI EINER DOSIS VON 56 MJ/CM2.39			
Abbildung 8: Vergleich zwischen der Studienpopulation (n = 461, A) und der Bevölkerung in Nordrhein-Westfalen (B, Stand 2004). Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung zeigen beide Populationen eine gute Übereinstimmung (Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik Nordrhein-Westfahlen, 2004). 43			
ABBILDUNG 9: HÄUFIGKEITSDIAGRAMME DER MED-UVB UND MED-UVA DATEN VON 461 PERSONEN. DAS OBERE DIAGRAMM WEIST AUF EINE NORMALVERTEILUNG DER MED-UVB DATEN HIN (D'AGOSTINO- PEARSON, P = 0.054), DAS UNTERE DIAGRAMM SPRICHT EINDEUTIG FÜR EINE NICHT-PARAMETRISCHE VERTEILUNG DER MED-UVA DATEN (D'AGOSTINO-PEARSON, P <0,001).44			
Abbildung 10: Das Box-Plot-Diagramm zeigt die minimale, maximale, mittlere (rot) und mediane MED-UVB (mJ/cm ²), die Bei 461 Personen mit HT I (n = 74), II (n = 219), III (n = 122), und IV (n = 46) beobachtet wurde. Die zentrale box kennzeichnet die MED-UVB			

Werte der Oberen und unteren Quantile (25 bis 75 Perzentile). 46

Abbildung 11: Die Häufigkeiten Abnormer MEDs wird unter
Berücksichtigung der zuvor ermittelten Referenzgrenzen
Dargestellt und bewertet. Ein Versuch zur Klassifizierung (A –
D) der Photosensibilität wird ebenfalls dargestellt.47

4. Einleitung

4.1. Allgemeines zum Organ Haut

Die Haut des Menschen stellt das Grenzorgan des Organismus zur Umwelt dar. Sie ist das größte Organ des Menschen, von komplexem Aufbau Träger zahlreicher Funktionen. erfüllt und So sie Sinnesfunktionen sowie Kontakt- und Schutzfunktionen. Zu den Schutzfunktionen des Integuments zählen neben der sogenannten Barrierefunktion, die den Stoffaustausch zwischen Organismus und Umwelt unterbindet, der mechanische und der immunologische Schutz, der Schutz gegen Wärme und Kälte, der Schutz gegenüber Mikroorganismen und vor allem auch der Schutz vor UV-Licht (Fritsch, 2004).

4.2. Allgemeines zur Wirkung der ultravioletten Strahlung auf das Hautorgan

Die hautschädigenden Effekte von UV-Bestrahlung wurden zum größten Teil schon gut untersucht. So übt vor allem das UV-Licht im Wellenlängenbereich von 200 bis 400 nm schädigende Wirkungen auf das Hautorgan aus, wobei der Anteil des kurzwelligen UVB-Lichts (280-320 nm) hauptverantwortlich für die Hautkrebs-Entstehung beim Menschen ist (Schaart et al., 1993). Zudem ist UVB in der Lage, eine verzögerte Pigmentierung der bestrahlten Haut zu induzieren (Keong et al., 1990). Langwelliges UVA-Licht findet neben der Sonne weite Verbreitung in kommerziellen Bräunungsstudios, da es in der Lage ist, nach Exposition der Haut eine Sofortpigmentierung hervorzurufen (Ryckmanns et al., 1987). Nach neueren Erkenntnissen ist das UVA-Spektrum allerdings auch in der Lage, DNA-Schäden und Hautkrebs zu verursachen (Bachelor und Bowden, 2004). Nicht unerwähnt darf in diesem Zusammenhang die Langzeitwirkung von wiederholter, jahrelanger UV-Bestrahlung der Haut in Form einer Lichtalterung bleiben, die sich unter anderem als Elastosis cutis actinica äußert (Sams, 1989).

Zum Schutz vor UV-Licht besitzt die Haut ein großes Spektrum von Reparationsmechanismen, Adaptationsund von denen die Melaninpigmentierung der Auffälligste ist (Pamphilon et al., 1991). Das Stratum corneum wirkt zunächst als Filter der auftreffenden UV-Strahlung (de Fine Olivarius et al., 1997), ca. 10% der UVB- und 50% der UVA-Energie werden schon hier gestreut, reflektiert und absorbiert. führen Schichten In den tieferen Substanzen wie Melanin, Nukleinsäuren, Proteine, Lipide und auch Blut und Karotenoide zur Streuung und Absorption, so dass die Eindringtiefe der UV-Strahlung auch hierdurch limitiert wird. Das langwelligere UVA penetriert deutlich tiefer in die Haut als das kurzwelligere UVB und erreicht zu 30-50% das obere Korium (Fritsch, 2004).

Konsekutiv kommt es nach UV-Bestrahlung der Haut zu einer Änderung der Blutzirkulation im Sinne einer Vasodilatation, die sich als Erythem äußert (Benrath et al., 2001), zu einer Pigmentierung (Pawelek et al., 1992) und zu einer Änderung der Zellkinetik, die sich im epidermalen Bereich letztendlich als Abschuppung manifestiert (Bayerl et al., 1995). Hierbei wirkt sich der Effekt des einstrahlenden UVB mehr auf die Epidermis, der des einstrahlenden UVA mehr auf die Dermis aus (Soter, 1990).

5. Theoretische Grundlagen

5.1. Aufbau der Haut

Die Haut ist das größte Organ des Menschen mit einer durchschnittlichen Oberfläche von 2 m² und einem durchschnittlichen Gewicht von 3 kg ohne Berücksichtigung des Fettgewebes (Fritsch, 2004). Sie besteht aus 3 Schichten, der Epidermis (Oberhaut) als äußerster Schicht, der unterliegenden Dermis (Lederhaut) und der Subkutis (Unterhaut), die als Fettgewebspolster in der Tiefe den Faszien aufsitzt (Abbildung 1). Des Weiteren finden sich in die Haut

eingebettet Adnexorgane (Anhangsgebilde) wie Talg- und Schweißdrüsen, Haare und Nägel, die allesamt epidermalen Ursprungs sind. Die Dicke der Haut (Epidermis, Dermis) wird in Abhängigkeit von der betrachteten Region mit 1,5 – 4 mm angegeben, wovon etwa 0,04 mm (Augenlider) bis 1,5 mm (Palmae und Plantae) auf die Epidermis entfallen.



Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hautschichten (http://lexikon.meyers.de/meyers/Bild:Mnt21741.jpg)

5.2. Die Epidermis

Die Epidermis ist ektodermaler Herkunft und besteht zu 90% aus Keratinozyten, die ein geschichtetes Plattenepithel mit 4 horizontalen Zellschichten aufbauen. Nach unten wird sie durch die sogenannte Basalmembran von der unterliegenden Dermis abgegrenzt (Nishiyama et al., 2000). Als klassisches Proliferationsgewebe unterliegt die Epidermis einer ständigen Erneuerung mit einer Rekrutierung der Keratinozyten aus den unteren Zelllagen, die die Epidermis durchwandern und schließlich nach außen abschilfern. Auf der Basalmembran findet sich zunächst das Stratum basale, das die Stammzellen zur Neubildung von Keratinozyten enthält und somit den Ort der mitotischen Aktivitäten darstellt. Die hier entstandenen Keratinozyten bewegen sich von hier aus aktiv in die nächsthöheren Schichten. Auf das Stratum basale folgt das Stratum spinosum, das aus 2-5 Zelllagen besteht. Im Stratum spinosum findet eine Umorientierung der zylindrischen Basalzellen zur horizontalen Ausrichtung statt, die sich im Stratum granulosum weiter ausprägt. Im Anschluß an diese epidermale Differenzierung, die zwei Wochen andauert und mit einem der Zellteilungsfähigkeiten einhergeht, Verlust gelangen die Keratinozyten in das Stratum corneum, dessen Durchwanderung gleichfalls zwei Wochen in Anspruch nimmt und mit einer Abschilferung der Korneozyten als Hornzellen, ähnlich einem holokrinen Organ, endet (Fritsch, 2004).

Die gesamte Turn-Over-Phase des epidermalen Gewebes beträgt somit physiologisch ungefähr 28-40 Tage. Als Charakteristikum verschiedener Dermatosen kommt es zu einer signifikanten Verkürzung dieser Zeitspanne, die bei der Psoriasis vulgaris beispielsweise nur acht bis zehn Tage beträgt und dann auch mit suprabasalen Mitosen einhergeht (Braun-Falco et al., 1996). Längst nicht alle Zellen des Stratum basale sind an der Proliferation beteiligt, die Mitoserate der normalen Epidermis beträgt <1 Prozent der Basalzellen. Die Dauer von Mitose- und Synthese-Phase lässt sich mit ca. einer Stunde bzw. acht Stunden einigermaßen exakt angeben, über die Dauer der restlichen Zyklusphasen liegen aufgrund methodischer Schwierigkeiten unterschiedliche Daten vor. So wird die Gesamtdauer eines Mitose-Zyklus der Keratinozyten auf 150 bis 300 Stunden geschätzt. Besonderen Anteil an dieser Schwankungsbreite hat die G1-Phase im Zyklus, die von sehr variabler Dauer ist. Dies resultiert aus der Tatsache, dass sich der größte Anteil der Mitose-fähigen Zellen im Stratum basale. nämlich ungefähr 60 Prozent, als ruhende Zellpopulation in der G0-Phase befindet. Diese G0-Zellpopulation stellt ein Reservoir an Mitose-fähigen Zellen dar, die mit einer Latenzzeit von

etwa 24 Stunden nach entzündlichen, traumatischen, chemischen, thermischen oder aktinischen Reizen eine unspezifische Steigerung der Proliferation Keratinozyten ermöglichen. der Diese synchrone Proliferation den Ersatz des geschädigten oder verloren hat gegangenen Gewebes zum Ziel. In der Folge kommt es zu einer drastisch verkürzten Transit- und Turn-Over-Zeit der Epidermis, die sich im Zuge der Wiederherstellung des Gewebes abschwächt und letztendlich im ursprünglichen Proliferationsgleichgewicht endet (Fritsch, 2004).

5.3. Die Dermis und Subkutis

Zwischen Epidermis und Dermis findet sich eine sägezahnartige Grenzzone, die dermoepidermale Junktionszone, in der die Reteleisten der Epidermis mit den Papillen der Dermis verzahnt sind. Dass diese Grenzschicht keineswegs nur zwei unterschiedliche Kompartimente voneinander trennt, zeigen unter anderem Untersuchungen zur Wundheilung, die auf einer koordinierten Antwort sowohl der Dermis als auch der Epidermis beruht (Satish et al., 2003). Die Dermis selbst fibroelastisches beinhaltet als Gewebe vor allem vernetzte Kollagenfaserbündel. Des Weiteren sind elastische Fasern. Fibroblasten, Mastzellen und andere Gewebszellen und die Haaranhangsgebilde (Haare, Schweiß- und Talgdrüsen) integrale Bestandteile. Man unterscheidet das Stratum papillare als lockeres Bindegewebe, das zwischen den epidermalen Reteleisten liegt (Sauermann et al., 2002), vom Stratum reticulare, das reichlich kollagene Fasern enthält (Yasui et al., 2004) und für die hohe Reißfestigkeit und Elastizität der Haut verantwortlich ist. Die Subkutis ist jenes unter der Dermis liegende Gewebe, welches aus zwischen den Bindegewebssepten liegendem Fettgewebe und den die Haut versorgenden Blutgefäßen und Nerven besteht. Sie wird auch als Hypoderm oder Tela subcutanea bezeichnet. Die Subkutis spielt in der Photodermatologie eine untergeordnete Rolle, da UV-Strahlung diese Hautschicht nur zu einem geringen Anteil erreicht.

5.4. Ultraviolette Strahlung

Elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge von etwa 400 nm bis etwa 750 nm wird vom menschlichen Auge als Licht wahrgenommen. Dabei erscheint Strahlung mit einer Wellenlänge von 750 nm als rot und die von 400 nm als violett. Strahlung mit einer größeren Wellenlänge als 750 nm wird als Infrarotstrahlung (IR-Strahlung) bezeichnet (Abbildung 2). Strahlung mit einer Wellenlänge, die kleiner ist als 400 nm, nennt man Ultraviolette Strahlung (UV-Strahlung). Dabei werden drei UV-Bereiche unterschieden, die physikalisch und biologisch verschiedene Wirkungen besitzen (Tabelle 1). Strahlung mit noch kürzerer Wellenlänge als UVC wird zur ionisierenden Strahlung, also Röntgen- oder Gammastrahlung, gerechnet (Meffert und Meffert, 2000).



Abbildung 2: Elektromagnetisches Spektrum mit gespreizter UV-Skala (Fritsch, 2004)

Tabelle 1: UV-Strahlung: Aufteilung der Wellenlängenbereiche in
Nanometer (nm)

Wellenlängenbereich		
UVC	200 - 280 nm	
UVB	280 - 320 nm	
UVA	320 - 400 nm	

5.5. Wirkung der ultravioletten Strahlung auf die Haut

Eine der bedeutendsten Umweltnoxen für das Hautorgan stellt die UV-Strahlung mit ihren vielfältigen und komplexen Wirkungen dar. Das kurzwellige UV-Licht (UVC) gelangt im Gegensatz zum längerwelligen UVA und UVB aufgrund der filternden Ozonschicht, die sich in der Stratosphäre befindet (Meffert und Meffert, 2000), kaum auf die Erdoberfläche und kann somit als Auslöser photobiologischer Wirkungen beim Menschen nahezu unberücksichtigt bleiben. Eine Ausnahme ergibt sich aus der UVC-Emission, die beispielsweise im Rahmen von Schweiß-Arbeiten auftritt und einen wirksamen Schutz zumindest der Augen erfordert (Daxer et al., 1998). Möglicherweise wird sich zukünftig mit steigender Durchlässigkeit des filternden Mediums in der Atmosphäre auch für diesen Wellenlängenbereich die Notwendigkeit intensiverer Forschungsarbeit ergeben. UVA und UVB sind Bestandteile der auf die Erde auftreffenden hingegen "terrestrischen Globalstrahlung" (Kollias et al., 2003). In Abhängigkeit von geographischer Breite, Meereshöhe, Klima, Tageszeit und etlichen weiteren Faktoren ist ihre Intensität variabel und somit auch ihre photobiologische Wirkung mehr oder weniger evident. Zu beachten ist ferner, dass UVA in der Lage ist, auch Glas zu durchdringen und seine Wirkung an der Haut zu entfalten (Moehrle et al., 2003). Die Epidermis stellt eine optische Barriere dar, die ultraviolette Strahlung reflektiert,

absorbiert und streut. Trifft Licht auf die Hautoberfläche, werden ca. 5% dieser Strahlung reflektiert (Eichler und Seiler, 1991).

Die photobiologischen Wirkungen der einzelnen Wellenlängen der Globalstrahlung" "terrestrischen beruhen wesentlich auf der Eindringtiefe der Wellenlängen-Bereiche die Haut. Die in Wahrscheinlichkeit einer Streuung von Lichtwellen nimmt mit abnehmender Wellenlänge zu, und der Absorptionskoeffizient ist von der Wellenlänge des einstrahlenden Lichtes abhängig (Breuer und Breuer, 1988). Daher penetriert das langwelligere UVA deutlich tiefer in die Haut als das kurzwelligere UVB und wird hauptsächlich in der Dermis absorbiert im Gegensatz zu Wellenlängen unter 320 nm, die vorwiegend in der Epidermis absorbiert werden (Everett et al., 1966). Dies ist konform mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen, in denen der UVB-Strahlung eine wesentlich höhere Potenz zur Induktion zellulärer Veränderungen in der Epidermis zugeschrieben wird als der UVA-Strahlung (Kumakiri et al., 1977). Erst in neueren Untersuchungen konnten dann auch durch UVA direkt induzierte epidermale Alterationen verifiziert werden (Pearse et al., 1987). Diese sind allerdings im Vergleich zur UVB-Wirkung als deutlich schwächer anzusehen.

Die Effekte der UVA-Einstrahlung auf die Haut beinhalten eine Sofortpigmentierung, die auf einer Konformationsänderung des Melanins und einer Umverteilung von Melanosomen beruht, eine "Lichtalterung" der Haut, die sich mit einer Latenzzeit von 20-30 Jahren manifestiert. und möglicherweise eine Mitbeteiligung an der Hautkrebsentstehung Singulett-Sauerstoffbildung. via Wesentlich stärkere Effekte sind nach UVB-Bestrahlung der Haut zu beobachten. Hier findet sich ebenfalls eine Pigmentierung, die sich als "verzögerte" Bräunung durch Melanozyten-Aktivierung äußert, zudem treten in Abhängigkeit von der applizierten Dosis ein UV-Erythem, eine Apoptose von Keratinozyten ("sunburn cells") und eine Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren auf (Rassner, 2000).

5.6. Akute UV-Schädigung der Haut

Bereits zu Beginn des 19. Jahrhunderts vermutete man, dass das ultraviolette Spektrum des Lichtes für die Hautrötung, den Sonnenbrand und die Bräunung verantwortlich ist (Szeimies, 2005). Ausdrucke eines akuten UV-Schadens der Haut sind das rasche Auftreten eines Erythems als erste klinisch erkennbare Auswirkung (Aubin and Humbert, 1997), gefolgt von einer Pigmentierung. Das Erythema solare entspricht einer Dermatitis solaris Grad I (Sonnenbrand) und stellt einen der häufigsten pathologischen Zustände der Haut dar. Es entspricht einer klassischen Entzündungsreaktion mit den typischen Kardinalsymptomen rubor, calor, dolor, tumor und functio laesa (Morgenroth, 1996). Betroffen sind zu einem großen Anteil Kinder, was zum einen auf einen Mangel an Erfahrung mit dem Umgang mit UV-Strahlung, zum anderen auf eine reagiblere Haut zurückgeführt werden kann. Mehr als drei Viertel aller schweren Sonnenbrände werden so bis 20. Lebensjahr erworben. Mit zunehmender Anzahl zum an Sonnenbränden ist sowohl eine Zunahme der melanozytären Naevi am Individuum (Kelly et al., 1994) als auch ein erhöhtes Risiko, an einem malignen Melanom zu erkranken (Whiteman and Green, 1994), zu verzeichnen. Die Neigung zu Sonnenbränden ist individuell über die Menge und die Art des in der Haut befindlichen Melanins genetisch determiniert. Man unterscheidet hier das braunschwarze Eumelanin, das einen sehr potenten Lichtfilter (Absorption erfolgt über das komplette Spektrum des sichtbaren Lichts und des UV-Lichts) darstellt, vom rötlichen Phäomelanin, das bei der sogenannten "keltischen" Komplexion (hellhäutige, rotblonde Individuen mit blauen Augen und Neigung zu Epheliden) vorherrscht (Ito, 1993). Je nach UV-Empfindlichkeit erfolgt eine Klassifizierung der photobiologischen HTen (HT) nach Fitzpatrick (Fitzpatrick, 1988). Prinzipiell kann das UV-Erythem durch alle UV-Qualitäten des Sonnenlichtes und künstlicher Lichtquellen ausgelöst werden, die verschiedenen UV-Bereiche zeigen allerdings erheblich unterschiedliche Wirksamkeiten.

Im Erythem-Aktionsspektrum findet sich für UVC- und UVB-Strahlung ein hohes Plateau, das bei ca. 320 nm steil abfällt (Parrish et al., 1982). Wie auch in Abbildung 3 demonstriert wird, ist die UVA-Strahlung damit zwar prinzipiell erythematogen, doch ist zum Erzielen der gleichen Erythemintensität eine bis zu etwa 1000mal höhere Energie erforderlich (Aubin and Humbert, 1997). Da UVA-Strahlung allerdings im Vergleich zur UVB-Strahlung mit zehn- bis hundertfacher Intensität auf die Erdoberfläche einstrahlt, entfallen auf diese immerhin noch ungefähr 15% des erythematogenen Effektes. An der Entstehung von UVinduzierten Erythemen ist UVB mit etwa tausendfach höherer Intensität als UVA beteiligt (Harber und Bickers, 1998) und stellt somit den für die Erythementstehung bedeutendsten Anteil der UV-Strahlung dar. Am Ausmaß der photobiologischen Wirkung sind unter anderem Art und Dauer der Exposition, Tageszeit, Jahreszeit, die Anwesenheit von Wolken, Dunst oder Schmutzpartikeln, die Dicke der Ozonschicht und der geographische Breitengrad maßgeblich beteiligt (Jendritzky et al., 1997). Ebenso spielen individuelle Faktoren wie die Dicke des Stratum corneum, der Pigmentierungsgrad der Haut und der vorliegende HT eine wichtige Rolle bei der Erythementwicklung (Bech-Thomsen et al., 1991). Die Erythemwirkung korreliert mit dem Produkt von applizierter UV-Energie und der Einwirkungsdauer. Ab einer bestimmten Schwellendosis, der minimalen Erythemdosis (MED), entsteht ein Erythem der Haut.

Die MED entspricht also jener UV-Dosis, die eine noch gerade sichtbare und gegen die umgebende Haut klar abgrenzbare Hautrötung verursacht (Lock-Andersen und Wulf 1996). Die visuelle Ermittlung der MED erfolgt konventionsgemäß 24 Stunden nach definierter UV-Bestrahlung ansonsten unbestrahlter Haut (vorzugsweise gluteal). Sie ist für jedes Individuum und jede applizierte Wellenlänge spezifisch, bei Applikation von Lichtdosen in verschiedenen Wellenlängen kommt es in der Regel zu einer additiven Wirkung (Paul und Parrish, 1982). Auch konstitutionelle Faktoren wie beispielsweise eine Atrophie der Epidermis reduzieren die Schwellendosis für eine MED. Täglich

wiederholte Applikation von UV-Strahlung führt zu einer Anhebung der Erythemschwelle durch Photoadaptation; somit ist dann eine höhere UV-Dosis erforderlich, um ein Erythem auszulösen. Ardabi et al. konnten zeigen, dass die Zeitspanne zur Wiedererlangung normaler Hautverhältnisse nach einer suberythematogenen Einzeldosis UVA zwischen 30 und 48 Stunden beträgt, nach UVB jedoch nur zwischen 24 und 30 Stunden (Ardabi et al., 1983).

Ihren praktischen Nutzen findet die Bestimmung der MED in der Quantifizierung der Auswirkung von UV-Strahlung auf das Hautorgan. In der therapeutischen Nutzung von UV-Bestrahlungen erfolgt die MED-Bestimmung zur korrekten Festlegung der initial zu applizierenden UV-Dosis. Die MED erfüllt streng genommen bereits die pathophysiologischen Kriterien Sonnenbrandes. Für eines den kaukasischen HT liegt die zu applizierende Dosis, die zu einer ausgeprägten Dermatitis solaris Grad I führt, bei der 4fachen MED. Eine Blasenbildung ist nach Applikation der 8-fachen MED induzierbar (Taylor et al., 1990). Das Erythema solare tritt mit einer Latenzzeit von drei bis fünf Stunden nach Exposition auf und erreicht seine Maximalausprägung nach ca. 12-24 Stunden. Ein Abklingen ist nach 48-72 Stunden fest zu stellen (Gilchrest et al., 1981). Prinzipiell ist bei höheren Dosen und kurzwelligerer UV-Strahlung von einer rascheren Progredienz der Hauterscheinungen und einer langsameren Abheilung auszugehen. Ebenso ist in diesen Fällen mit verstärkter konsekutiver Pigmentierung der betroffenen Hautareale zu rechnen.





In einigen Studien wurde in Abgrenzung vom UVB-induzierten Erythem ein biphasischer Verlauf des UVA-Erythems postuliert, der einen sofortigen Gipfel nach UVA-Einwirkung, einen Abfall vier Stunden nach Bestrahlung und einen erneuten Anstieg nach 6-24 Stunden beinhaltete (Diffey et al., 1987). Kontrovers zu diesen Daten beschrieb Bohnert 1992/93 eine maximale Ausprägung des UVA-Erythems nach acht Stunden, anschließend einen langsamen Abfall innerhalb von 48 Stunden. Fest zu stehen scheint, dass das UV-Erythem bei älteren Menschen länger persistiert als bei Jüngeren und in den ersten 24 Stunden bei Menschen oberhalb des 60. Lebensjahres geringer ausgeprägt ist als bei Menschen unter 30 Jahren (Guarrera, 1988).

Klinisch finden sich bei der Dermatitis solaris Grad I hellrote, schmerzhafte, scharf auf den Ort der Lichteinstrahlung begrenzte Erytheme. Als histologisches Pendant ist eine Vasodilatation (Diffey und Oakley, 1987) mit über 24 Stunden progredienter Endothelschwellung bekannt. Diese Vasodilatation resultiert aus einer Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren wie Histamin, Serotonin und Prostaglandinen (vorwiegend D2) nach UV-Bestrahlung der Haut. Nach dieser Degranulation der Mastzellen zeigt sich eine Normalisierung ihrer Morphologie ungefähr 24 Stunden nach UV-Exposition (Gilchrest et al., 1981).

In weiterer Folge kommt es zu einer entzündlichen Reaktion im Gewebe mit Schwerpunkt in der Epidermis und oberer (bei UVA auch mittlerer) Dermis, innerhalb von 48 Stunden bildet sich ein gemischtzelliges lymphozytäres Infiltrat aus (Fritsch, 2004). Eine Stunde nach Bestrahlung finden sich perivaskuläre Ödeme, die nach ca. vier Stunden komplett ausgebildet sind (Gilchrest et al., 1981). Zusammen mit den Endothelschwellungen sind diese perivaskulären Ödeme auch in der retikulären Dermis und im Fettgewebe ausgebildet. UVB-Strahlung ist aufgrund ihrer geringeren Eindringtiefe im Vergleich zur UVA-Strahlung besonders in der Epidermis wirksam, womit die Keratinozyten die wichtigsten biologischen Zielstrukturen einer intensiven UVB-Bestrahlung darstellen (Habig et al., 1996). So kommt über die Vermittlung einer Prostaglandinfreisetzung es zur

Vasodilatation der dermalen Gefäße. Durch Prostaglandinsyntheseinhibitoren (Acetylsalizylsäure, Indomethacin) lassen sich konsekutiv das UV-Erythem und häufig damit verbundene Schmerzsensationen weitgehend unterdrücken (Jablonski, 1989).

Als Ausdruck der epidermalen zellulären Schädigung treten allerdings unabhängig von der Gabe von Prostaglandinsyntheseinhibitoren massenhaft apoptotische Keratinozyten (sunburn cells) auf (Danno und Horio, 1980). Ziegler et al. stellten 1994 die These auf, dass cells" apoptotische "sunburn als Ausdruck des Vermögens, schwerwiegend UV-geschädigte Zellen zu eliminieren, anzusehen sind. Die apoptotischen Keratinozyten sind bereits 30 Minuten nach Applikation der dreifachen MED-Dosis verifizierbar (Gilchrest et al., 1981), erreichen ihr Maximum nach etwa 12-24 Stunden und persistieren dann für 3-5 Tage in der Epidermis. Sunburn cells sind

grundsätzlich in der gesamten Epidermis anzutreffen, befinden sich aber bevorzugt in den suprabasalen Zelllagen. In den oberen Zellschichten treten sie erst ca. 72 Stunden nach UVB-Exposition auf und bilden hier das parakeratotische Stratum corneum.

Bei höherer Intensität der einwirkenden Noxe UV kommt es zur vakuolisierenden Degeneration der Keratinozyten, die sich klinisch in einer Blasenbildung äußert. Man spricht dann von einer Dermatitis solaris Grad II. Finden sich weitergehend petechiale Einblutungen oder gar Nekrosen, ist der Grad III per definitionem erreicht. Begleitend zu den Hauterscheinungen finden sich bei schwereren Sonnenbränden systemische Zeichen wie Fieber und Krankheitsgefühl, die durch die massive Freisetzung von Mediatoren wie IL-1 und IL-6 begründet sind (Fritsch, 2004).

In der Abheilungsphase zeigt sich eine epidermale Hyperplasie und Hyperkeratose ("Lichtschwiele") sowie später eine Desquamation der Haut, die auch Ausdruck des Verlustes der als Lichtschutz dienenden Hyperkeratose ist. Eine Pigmentierung wird sichtbar und in der Folge können klinisch Pigmentverschiebungen wie Epheliden (Sommersprossen) zu beobachten sein. Eine narbige Abheilung kommt selten nach exzessiven Dermatitiden zustande.

5.7. Chronische UV-Schädigung der Haut

Als Ausdruck einer chronischen UV-Schädigung findet sich zum einen eine vorzeitige, vom natürlichen Alterungsprozess der Haut deutlich zu unterscheidende, allerdings häufig damit überlagerte "Lichtalterung" der Haut. Diese kann zum Teil erhebliche kosmetische Beeinträchtigungen des Individuums bedeuten. Des Weiteren kann eine chronische UV-Belastung auch eine Induktion der Karzinogenese hervorrufen. In den letzten Jahren hat sich eine deutliche Zunahme des Risikos für eine Entwicklung von aktinischen Schäden an der Haut und chronischen Hauterkrankungen gezeigt. Die chronischen UV-Schäden beruhen auf einer Akkumulation molekularer Schäden über die Lebensspanne (Fisher et al., 2002) und treten daher mit einer Latenzzeit von 20-30 Jahren auf. Prinzipiell ist von einer Irreversibilität der Veränderungen auszugehen, auch konsequenter Lichtschutz führt nur zu einer mäßigen Regredienz. Das Aktionsspektrum sowohl der Lichtalterung als auch der Karzinogenese entspricht dem des akuten UV-Schadens (Kligman, 1986), auch hier ist UVB-Strahlung wirksamer als UVA, dieses ist aufgrund seines Anteils am Sonnenlicht dennoch relevant beteiligt. Lediglich bei der Entstehung der Elastosis cutis, die auf einer Zunahme von Elastin beruht (Oikarinen, 1994), spielt UVB-Strahlung kaum eine Rolle. Als klinisches Korrelat entwickelt sich eine schlaffe, faltige und auch grob gefelderte Haut mit trockener, rauer Beschaffenheit der Hornschicht. Insgesamt imponiert die Haut lederartig. Die ohnehin im Zuge der Hautalterung fortschreitende Atrophie des Deckepithels wird durch die aktinische Schädigung noch verstärkt. Auffällig ist die scharfe Begrenzung der durch die Lichtalterung induzierten Hautveränderungen auf die chronisch sonnenexponierten Areale - häufig Gesicht, Hals, Dekolleté und Hände (Fritsch, 2004).

Bei der sogenannten Cutis rhomboidalis nuchae findet sich eine besonders ausgeprägte Furchung der Haut, häufig im Nackenbereich. In Kombination mit senilen Komedonen diagnostiziert man ein Favre-Racouchot-Syndrom. Als Zeichen der aktinischen Schädigung ist auch die Erythrosis interfollicularis colli mit einer diffusen Rotfärbung der Haut und als weiße Tüpfchen hervorstechenden Follikeln zu werten. Folge der UV-induzierten Karzinogenese sind Präkanzerosen und Plattenepithelkarzinome, weniger auch Basalzellkarzinome (Armstrong und Kricker, 2001). Eine Korrelation mit der kumulativen UV-Dosis, die während des Lebens durch das Individuum akquiriert wird, ist bekannt, wobei die unterschiedlichen UV-Spektren des Sonnenlichtes sowohl additive als auch synergistische Wirkungen entfalten (Wiskemann, 1988). So wirkt sich UVA-Strahlung potenzierend auf das UVB-Erythem und die UVB-induzierte Karzinogenese aus (Menter, 1990).

5.8. Photoadaptation

Unter Photoadaptation werden Reaktions-Mechanismen der Haut zur Anpassung an die wiederholte Exposition mit der potentiell schädigenden Noxe UV-Strahlung subsumiert. Hierzu zählt zum einen die sogenannte "Lichtschwiele" (Miescher, 1930), die eine Leistung der Keratinozyten darstellt. Zum anderen entspricht auch die von den Melanozyten ausgehende Pigmentierung der Haut, die sich in eine Sofortpigmentierung direkt nach UV-Exposition und eine Spätpigmentierung nach einigen Stunden unterteilen lässt, einer Photoadaptation.

5.9. Verdickung der Epidermis ("Lichtschwiele")

Im deutschen Sprachraum wurde der Begriff der Schwielenbildung nach UV-Bestrahlung 1930 durch Miescher in seiner Publikation über das Problem des Lichtschutzes und der Lichtgewöhnung eingeführt. Die "Schwielenbildung" beinhaltet histologisch zum einen die Hyperkeratose des Stratum corneum, zum anderen die Verbreiterung der Epidermis (Akanthose) aufgrund einer gesteigerten Epidermopoese. Sie bildet sich nach wiederholter UV-Exposition der Haut als Schutzmechanismus aus und wird hauptsächlich durch UVB-Strahlung induziert (Lee et al., 2002). Kontrovers wird die Ausbildung einer Hyperkeratose und/oder Akanthose nach UVA-Strahlung diskutiert. Einige Publikationen dokumentieren, dass es nach UVA-Exposition kaum zum Auftreten einer Lichtschwiele komme. Dies impliziert, dass das in weiten Teilen der Bevölkerung beliebte "Vorbräunen" vor einem geplanten Sonnenurlaub mit Hilfe der Solarien relativ wenig Schutz vor erythematogener UVB-Strahlung bietet (Ruegemer et al., 2002, Fitzpatrick, 1986). Andere Untersuchungen hingegen konnten allerdings auch Veränderungen der Haut nach UVA-Exposition, beispielsweise eine Zunahme der Epidermisdicke, nachweisen (Pearse et al., 1987, Lavker und Kaidbey, 1997, Lavker et al., 1995, Gambichler et al., 2004).

5.10. Pigmentierung

Melanozyten sind Dendritenzellen, die physiologisch im Stratum basale der Epidermis bzw. des Haarfollikels liegen. Sie sind wie die Keratinozyten neuroektodermaler Herkunft und produzieren als Antwort auf physiologische und pathologische Stimuli (insbesondere UV-Licht) das Pigment Melanin, das für die Eigenfarbe der Haut hauptverantwortlich ist. Die Melaninsynthese beinhaltet zunächst die Oxydation von Tyrosin zu Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und weiter zu DOPAchinon. Die Tyrosinase ist hierbei das katalysierende Enzym, ein Fehlen führt zum Albinismus. Die Melaninsynthese spaltet sich ausgehend vom DOPAchinon in einen Haupt- und einen Nebenweg auf. Der Hauptweg führt letztendlich nach abschließender Polymerisierung zum braunschwarzen, nahezu unlöslichen und gegenüber fast allen Chemikalien resistenten Eumelanin. Der Nebenweg bringt das Phäomelanin hervor, ein gelblich-rötliches, schwefelhaltiges, in verdünnten Alkalien lösliches Melanin (Prota und Misuraca, 1997). Die menschlichen Melanozyten erzeugen in der Regel nicht nur eines der beiden Melanine, sondern Mischmelanine (Thody et al., 1991).

Die Mengenrelation beider Melanine ist für jedes Individuum genetisch determiniert, kann aber regional und im Zeitverlauf verschieden ausgeprägt sein. So wird die Pigmentierung der Haut von Anzahl und Aktivität der Melanozyten beeinflusst. Die absolute Anzahl der Melanozyten im Individuum unterliegt keiner rassischen Divergenz, so haben ethnisch dunkelhäutigere Menschen zwar mehr (etwa 400), ovalere und größere (ca. 1,44 µm) Melanosomen in der Basalzelle als Kaukasier (etwa 100; ca. 0,94 µm) (Thong et al., 2003), jedoch die gleiche absolute Anzahl von Melanozyten. Außerdem liegen die Melanosomen im Zytoplasma der Keratinozyten entweder einzeln (bei Dunkelhäutigen) oder zu mehreren in Form der sogenannten Melanosomenkomplexe (bei Kaukasiern). Die Realisierung einer Verteilungsform hängt nur von der Melanosomengröße ab, da größere

Melanosomen grundsätzlich einzeln liegen (Fritsch, 2004). In der Folge ist die Dispersion und Absorption von UV-Strahlung durch wenige große Melanosomenkomplexe geringer als durch viele einzeln liegende Melanosomen, die Haut erscheint daher im letzteren Fall dunkler. Die Melaninsynthese des Melanozyten findet in den Melanosomen statt. Während ihrer Reifung wandern die Melanosomen im Dendriten der Zelle peripherwärts. Die eigentliche Pigmentierung der Haut entsteht dann über den Transfer von Melanosomen in die benachbarten Keratinozyten ("Pigmenttransfer"). Der Komplex aus Melanozyt und den über seine Dendriten mit ihm in Kontakt stehenden etwa 36 Keratinozyten wird "epidermale Melanineinheit" genannt (Seiberg, 2001).

Eine Pigmentierung der Haut kann sowohl durch UVA- als auch durch UVB-Strahlung ausgelöst werden. Die UVA- und die UVB-induzierte Pigmentierung der Haut unterscheidet sich in der Verteilung des Pigments in der Epidermis. Melanin, das unter UVA-Einfluß gebildet wurde, verbleibt vorwiegend im Stratum basale, während die durch UVB-Strahlung vermehrt gebildeten Melanosomen die gesamte Epidermis durchsetzen können (Braun-Falco et al., 1996). Die zur Pigmentierung führenden Mechanismen sind vielfältig. Zunächst ist eine Zunahme des Melanozytenvolumens mit Erhöhung der Dendritenanzahl möglich (Todd et al., 1993). Des Weiteren führt eine gesteigerte Melanosomensynthese zu einem Anstieg der Melanosomenanzahl und konsekutiv zu einem verstärkten Pigmenttransfer in die Keratinozyten (Bech-Thomson und Wulf, 1996). Über eine Proliferation der melaninbildenden Zellen kann es außerdem noch zu einer Zunahme der absoluten Melanozytenzahl kommen (Todd et al., 1993). Auch in nicht direkt der UV-Strahlung exponierten Arealen ist eine Erhöhung der Melanozytenanzahl möglich. Klinisch und photobiologisch ist eine Sofortpigmentierung von einer Spätpigmentierung zu unterscheiden.

Die während der UV-Exposition oder kurz danach entstehende Pigmentierung wird im angloamerikanischen Raum auch "immediate

pigment darkening" genannt. Sie ist wenig intensiv und persistiert nur wenige Stunden (Bech-Thomsen, 1996). Eine Auslösung ist durch alle Lichtqualitäten möglich, im Vordergrund steht allerdings UVA-Strahlung. Pigmentierungskapazität liegt bei 340 nm, Die stärkste die Schwellendosis liegt zwischen 10 und 30 J/ cm und ist umso geringer, je mehr Pigment in der Epidermis vorliegt. Der Sofortpigmentierung liegen eine chemische Konformationsänderung des Melanins mit Photooxydation von Pigmentvorstufen in reifes Melanin und eine Umverteilung von Melanosomen in die Zellperipherie zugrunde (Gilchrest et al., 1996). Eine aktive Synthese neuer Melanosomen oder eine Vermehrung der Melanozyten findet nicht statt. Die Sofortbräunung hat kaum photoprotektive Wirkung, ein UVB-Erythem ist im weiteren Verlauf trotzdem induzierbar.

Die Spätpigmentierung wird erst ungefähr 48 bis 72 Stunden nach UV-Exposition sichtbar und bleibt mehrere Wochen bestehen. Somit repräsentiert sie die eigentliche (häufig kosmetisch gewünschte) Sonnenbräunung. Das Wirkungsspektrum reicht hier von 250 bis 400 nm, die stärkste Pigmentierungskapazität findet sich bei 294 nm, also im UVB-Bereich. Der Pigmentierung liegt hier eine gesteigerte Melaninsynthese in den Melanosomen zugrunde, was den zeitlichen Verlauf mit anfänglich verzögert einsetzender, dann allerdings länger andauernder Färbung erklärt (Bohnert 1992/1993). Bei wiederholter UVB- (weniger UVA-) Exposition tritt zusätzlich eine Proliferation der Melanozyten mit vermehrter Dendritenbildung und vermehrtem Pigmenttransfer ein. Die Quantität des gebildeten Melanins ist einerseits genetisch und hormonell determiniert, andererseits auch abhängig von der Anzahl der vorhandenen Melanozyten. Klinisch imponiert die Spätpigmentierung kupferfarben bis kaffeebraun im Gegensatz zur Sofortpigmentierung, die als aschgrau bis bräunlich beschrieben wird (Gilchrist et al., 1996).

5.11. Hauttypen nach Fitzpatrick

Die Festlegung des photobiologisch relevanten HTs eines Individuums ist unter anderem für die Risikoabschätzung der Entwicklung von malignen Transformationen sowie für die Einschätzung der individuellen Sonnenempfindlichkeit von Bedeutung. So weiß man, dass Menschen der keltischen Komplexion (sehr helle Haut, rothaarig, blaue Augen) bei UV-Exposition sehr rasch ein UV-Erythem, dosisabhängig auch eine stärkere Dermatitis solaris, allerdings kaum eine Pigmentierung entwickeln. Anders der HT des Mitteleuropäers, der relativ gut bräunt und erst bei Überschreitung einer gewissen Expositionsdauer einen Sonnenbrand akquiriert. So ist für jeden HT eine Korrelation mit der individuellen photobiologischen Reaktionsfähigkeit zu erkennen, die sich akut über die Bildung eines UV-Erythems, einer Pigmentierung und einer "Lichtschwiele" definieren lässt, langfristig aber auch zum vorgezogenen "Photoaging" und zur Entwicklung maligner Hauttumoren führen kann. Fitzpatrick stellte erstmals die Einteilung in HTen als Möglichkeit vor (Tabelle 2), Individuen nach ihrer Erythem- und Pigmentierungs-Antwort nach UV-Exposition zu klassifizieren (Fitzpatrick, 1975). Die Einteilung erfolgt klinisch-anamnestisch, Phototestungen sind hierbei nicht erforderlich. Heute noch findet dieses System breite Anwendung, beispielsweise zur Abschätzung der Anfangsdosis einer Phototherapie und bei der Planung einer Photoprovokation (Gambichler et al., in Druck; Krutmann et al., 2001).

Die Grenzen zwischen den einzelnen HTen nach Fitzpatrick sind fließend (Fitzpatrick, 1988). Festzustellen bleibt, dass Menschen des HTs I und II ein deutlich höheres Risiko zur Entwicklung akuter und chronischer Lichtschäden besitzen als Menschen mit höherem HT (III-IV). Deren Melanozyten sind zur intensiveren Melaninbildung nach UV-Exposition in der Lage (Hollis und Scheibner, 1988).

Die Reliabilität des Verfahrens wurde mehrfach untersucht. So konnte in einigen Studien keine strenge Korrelation zwischen dem

anamnestisch über den Patienten erhobenen HT und der tatsächlichen Sensitivität für UV-Strahlung, definiert durch die minimale Erythemdosis (MED), gefunden werden (Jansen, 1989, Rampen et al., 1988, Stern und Momtaz, 1984). Baron et al. (1999) konnten in ihrer Studie 1999 eine signifikante Korrelation des HTs und der MED nachweisen, allerdings zeigte sich eine sehr große Spannweite von MEDs für jeden HT. Des Weiteren fanden sich auch Überlappungen in den MED-Werten für verschiedene HTen, sodass die additive Bestimmung der MED beispielsweise vor geplanter Phototherapie empfohlen wurde.

Hauttyp	Sonnenbrand	Bräunung		
I	Immer	Nie		
II	Immer	Selten		
111	Selten	Immer		
IV	Nie	Immer		
V	Mäßig pigmentierte Ethnien			
VI	Stark pigmentierte Ethnien			

Tabelle 2: Definitior	der Hauttypen	(Fitzpatrick,	1975)
-----------------------	---------------	---------------	-------

5.12. Photodermatosen

Unter dem Begriff der Photodermatosen oder Lichterkrankungen werden im Sinne verschiedene Krankheitsbilder engeren zusammengefasst, bei denen eine qualitativ pathologische Reaktionsbereitschaft der sonst gesunden Haut auf elektromagnetische Sonnenstrahlung) Strahlung (z.B. besteht. Nicht zu den Photodermatosen zählen Reaktionen der Haut auf akute oder chronische UV-Strahlung wie z.B. die Dermatitis solaris, die Pigmentierung, die Hautalterung oder die Induktion (prä-)maligner Neoplasien (Gambichler et al., in Druck; Lim et al., 2007; Ferguson und Dover, 2006; Lehmann 2006).

Bei den Photodermatosen werden im Allgemeinen zwei große Gruppen unterschieden: primäre und sekundäre Photodermatosen. Die erste Gruppe beinhaltet die sogenannten "idiopathischen" Photodermatosen, bei denen ein auslösendes, photosensibilisierendes Agens bislang nicht genau definiert werden konnte, bei denen allerdings ein immunologisch vermittelter Pathomechanismus sehr wahrscheinlich ist (Lim et al., 2007; Ferguson und Dover, 2006). Hierzu zählen die polymorphe Lichtdermatose, die Hidroa vacciniformia, die solare Urtikaria, die aktinische Prurigo sowie die chronische aktinische Dermatitis (Tabelle 3). Zur Gruppe der primären Photodermatosen gehören ebenfalls Erkrankungen, bei denen ein chemischer Photosensibilisator bekannt ist. Dieser kann endogen oder exogen eine phototoxische oder photoallergische Reaktion auslösen (z.B. allergische und toxische Photodermatitis). Die Porphyrien können ebenfalls den primären Photodermatosen zugeteilt werden, bei denen eine endogenen Photosensibilisierung (photodynamische Reaktion) bekannt ist (Gambichler et al., in Druck; Lim et al., 2007; Ferguson und Dover, 2006; Lehmann 2006). Erkrankungen (z.B. Lupus erythematodes), die sich durch UV-Strahlung verschlechtern können, werden zu den sekundären Photodermatosen oder auch photoaggravierten bzw. Dermatosen Erkrankungen gezählt. Die Prävalenz der verschiedenen oben genannten Krankheitsbilder variiert von häufig bis extrem selten (Gambichler et al., in Druck; Lim et al., 2007; Ferguson und Dover, 2006; Lehmann 2006).

Primäre Photodermatosen		Sekundäre Photodermatosen
Photosensibilisator unbekannt	Photosensibilisator bekannt	
Polymorphe Lichtdermatose	Phototoxische Dermatitis	Lupus erythematodes
Hidroa vacciniformia	Photoallergische Dermatitis	Dermatomyositis
Solare Urtikaria	Hämatogene (systemische) Photoallergie	Pellagra
Aktinische Prurigo	Porphyrien	Rosazea
Chronische aktinische Dermatitis		

 Tabelle 3:
 Klassifikation der Photodermatosen (Auswahl)

Die optische Strahlung spielt bei den Photodermatosen eine zentrale pathogenetische Rolle. Die photobiologischen Wirkungen von optischer Strahlung entstehen unter anderem durch die Absorption spezifischer Spektralbereiche von bestimmten Molekülen im Organismus, den sogenannten Chromophoren, zu denen Nukleinsäuren, Proteine, Porphyrine und das Melanin zählen. Jeder Wellenlängenbereich kann photobiologische hierbei spezifische Wirkungen auslösen (Aktionsspektrum). Beispielsweise ist für das UV-Erythem und die Vitamin D-Synthese vorwiegend UVB verantwortlich, während die Sofortpigmentierung und das Aktionsspektrum vieler primärer Photodermatosen hauptsächlich im UVA-Bereich liegen (McKinnlay and Diffey, 1987; Meffert und Meffert, 2000). Manche Erkrankungen, wie z.B. die solare Urtikaria, können auch durch sichtbares Licht ausgelöst werden. Die Kenntnis der Aktionsspektren ist daher für die Diagnostik und Protektion von Photodermatosen von großer Bedeutung (Ferguson und Dover, 2006; Gambichler et al., in Druck; Gambichler et al., 2006; Gambichler et al., 2002, Lehmann 2006; Murphy 2004).

5.13. Bestimmung der minimale Erythemdosis (MED)

Bei Verdacht auf eine Photodermatose sollte zunächst die Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED, "Lichttreppe") durchgeführt werden (Wucherpfennig 1931). Diese dient zur Ermittlung der individuellen Sensitivität der Haut gegenüber UV-Strahlung und zur Festlegung der UV-Dosen im Rahmen der Provokationstestung. Per Definition stellt die MED das schwächste, aber noch scharf gegen die nicht UV-exponierte Umgebung abgrenzbare Erythem dar, das 24 Stunden nach der Testbestrahlung abzulesen ist (Farr und Diffey, 1984; Mackenzie 1983). Es werden in der Regel arithmetisch oder auch geometrisch ansteigende Dosen der zu testenden Wellenlängenbereiche einmalig an zuvor unbestrahlter Haut (z.B. Gesäß) appliziert (Gambichler et al., 1999; Neumann et al., 2000; Rhodes und Friedmann, 1992). Der bei der MED-Testung eingesetzte Dosisbereich wird in der Regel grob anhand des anamnestischen HTs nach Fitzpatrick festgelegt 1988). Für UVB-Bereich (Fitzpatrick den wird entweder monochromatische (300nm±5nm) oder polychromatische Strahlung (280-350nm) mit einem geringen UVA-Anteil verwendet. Es werden auf 5 bis 8 kleinen Bestrahlungsfeldern (1 cm²) Dosen von 10-150 mJ/cm² appliziert. Für den UVA-Bereich wird meist polychromatische Strahlung (315-400 nm) verwendet. Unabhängig vom HT werden dabei 5-6 kleine Bestrahlungsfelder mit Dosen von etwa 5-80 J/cm² bestrahlt (Abbildung 4). Die Ablesung der Lichttreppe erfolgt üblicherweise nach 24 Stunden. Frühere Ablesezeitpunkte (z.B. 8 Stunden) sind z.B. bei der MED-Testung mit UVA1 empfehlenswert (Beattie et al., 2005). Die MED-UVA liegt im Mittel 500-1000-fach höher als die MED-UVB. Dennoch verhalten sich normalerweise die MED-UVB und MED-UVA proportional zueinander (Mathes und Sliney, 1998).



Abbildung 4: Multitester SBB LT 400 (Saalmann GmbH, Herford) zur Bestimmung der MED-UVB und MED-UVA.

5.14. Photoprovokation

Da bei der MED-Bestimmung nicht immer abnorme Befunde zu erheben sind, wurden intensivierte Provokationsprotokolle entwickelt, um Photodermatosen provozieren und bestätigen zu können. Die Einmalprovokationstestung wird bei Photodermatosen durchgeführt, die eine sehr hohe Photosensibilität und Reaktionsbereitschaft aufweisen hierzu zählen insbesondere die SU und die CAD. Die Bestrahlungen werden an einem Tag in drei verschiedenen Dosisgruppen für UVA und UVB durchgeführt und standardisiert Die abgelesen. Mehrfachprovokationstestung wird bei Photodermatosen vorgenommen, die höhere UV-Dosen zur Realisation benötigen hierzu gehören insbesondere die polymorphe Lichtdermatose und der Lupus erythematodes. Die Testungen erstrecken sich über 3-5 Tage mit äquivalenten Dosen im UVB und UVA Bereich. Der Photopatchtest wird differentialdiagnostisch eingesetzt, um echte photoallergische und phototoxische Reaktion, d.h. Photodermatosen mit bekanntem

Photosensibilisator, bestätigen zu können (Ferguson und Dover, 2006; Gambichler et al., in Druck; Lehmann 2006; Lehmann et al., 2000).

5.15. Vorgehensweise bei der Phototestung von Photodermatosen

Ein optimierter Ablauf zur diagnostischen Vorgehensweise bei Verdacht auf Photodermatosen kann wie folgt strukturiert werden. Lichttreppen werden zum Ausschluss stark pathologischer Reaktionen und zur der Erythemschwellen vorgeschaltet Bestimmung und dienen, zumindest für UV-B, als Grundlage der Bestrahlungsdosen für die provokativen Testbestrahlungen. Werden bei sehr stark lichtempfindlichen Patienten in der Lichttreppe pathologische Reaktionen sichtbar, so läßt sich hieraus bereits eine Diagnose stellen. Dieses gilt für einen Teil der Patienten mit solarer Urtikaria oder chronischer aktinischer Dermatitis. In allen anderen Fällen schließt sich an die Durchführung der Lichttreppen eine Photoprovokation in größeren Testfeldern an. Damit kann die Diagnose einer polymorphen Lichtdermatose, Hydroa vacciniformia oder eines kutanen Lupus erythematodes bestätigt werden. Auch bei Patienten mit chronischer aktinischer Dermatitis, bei denen die Lichttreppen vorher als normal eingestuft wurden, kann dann eine Diagnose gestellt werden. Besteht der Verdacht auf eine phototoxische oder photoallergische Dermatitis, so wird der Untersuchungsgang durch Photopatch-Test und, falls erforderlich, systemische Photoprovokation ergänzt. Dies kann dann die Diagnose einer photoallergischen oder phototoxischen Reaktion bestätigen und den Photosensibilisator identifizieren (Gambichler et al., in Druck).

5.16. Referenzbereiche – Stellenwert in der Photodermatologie

Die Differenzierung zwischen gesund und krank ist auch im Bereich der Photodermatologie eine wichtige Voraussetzung für erfolgreiche Diagnostik und Intervention. Jedoch eine exakte und allgemeingültige Definition der Begriffe *gesund* und *krank* ist de facto kaum möglich. Im Bereich der klinischen Medizin versucht man dieses Problem zu lösen,
indem der Begriff Krankheit mit "Abweichung vom Normalen" verbunden wird. Da aber auch innerhalb des "Normalen" eine mehr oder weniger große Varianz vorliegt, versucht man über einen statistischen Ansatz Grenzwerte für "Normalität" zu definieren, welche einen bestimmten Referenzbereich kennzeichnen. Der statistische Ansatz zur Festlegung von Referenzbereichen lässt sich am besten mit dem mathematischen Modell der Normalverteilung erklären (Matthews und Farewell, 1996).

Die Verteilung der individuellen Größen eines biologischen Merkmals in einer Population folgt einem bestimmten Muster, nach dem ein großer Anteil der Population Werte nahe dem arithmetischen Mittel aufweist. Aber auch Werte mit größerem Abstand zum Mittelwert sind möglich, werden aber bei einem geringeren Anteil der Population gefunden. Bei der Festlegung der Grenzen des Normalen geht man (willkürlich) davon aus, dass 95% der gesunden Individuen einer Population "Normal" sind. Statistisch lässt sich somit der Referenzbereich über die Berechnung des sogenannten 95% Quantils ermitteln, in dem man die in einer Population erhobenen Einzelwerte eines bestimmten Merkmals in ansteigender Reihenfolge ordnet. Die ersten 2.5% der Werte liegen dann unterhalb des "Normalbereiches", die letzten 2.5% der Werte liegen oberhalb des Referenzbereiches (Matthews und Farewell, 1996). Wenn man also eine Population von 1000 Individuen in Bezug auf ein bestimmtes Merkmal untersucht und die Ergebnisse dann der Größe nach sortiert, ist der untere Grenzwert des Normalbereiches definiert durch den Wert des 26. Individuums, der obere Grenzwert durch den Wert des 974. Individuums (Abbildun 5). Bisher wurden in der klinischen Photodermatologie nur sehr wenige systematische Studien durchgeführt, die darauf abzielten, Normbereiche für bestimmte photobiologische Größen zu definieren (Diffey und Farr, 1989).



Abbildung 5: Diagramm einer Gauß'schen Normalverteilung mit den oberen und unteren Grenzen (rot, 2.5 und 97.5 Perzentilen). Der graue Bereich zeigt den Normbereich, in dem üblicherweise 95% der Messwerte liegen.

6. Problemstellung

Da die Diagnosestellung bei den Photodermatosen nicht immer sicher anhand klinisch-anamnestischer Befunde erfolgen kann. sind Phototestungen von substantieller Bedeutung. Mit Hilfe der MED-Testungen und Photoprovokationen lässt sich die Diagnose einer Photodermatose weitgehend beweisen und darüber hinaus auch das Aktionspektrum und die individuelle Schwellendosis der jeweiligen Erkrankung näher eingrenzen. Die Bestimmung der MED spielt bei der Untersuchung von Photodermatosen eine grundlegende Rolle - zum einen dient die MED-Bestimmung zur Festlegung weiterer UV-Dosierungen im Rahmen der Provokationstests, zum anderen kann man in manchen Fällen mittels MED-Bestimmung bereits pathologische Befunde erheben, die in der Diagnostik der Photodermatosen von Bedeutung sind. Wenngleich in der Literatur immer wieder darauf hingewiesen worden ist, dass bei einigen Photodermatosen abnorme MED-Befunde zu erheben sind, besteht im Allgemeinen das Problem, dass es keine verlässlichen Daten darüber gibt, ab wann man bei einem Individuum von einer abnormen MED sprechen darf. Bisher wurden in Deutschland keine validen Referenzdaten zur MED publiziert. Der von uns eingesetzte Multitester SBB LT 400 (Saalmann GmbH, Herford) ist ein weitverbreitetes Gerät, das zur Bestimmung der MEDs nicht nur in Deutschland häufig eingesetzt wird. Wir beabsichtigten daher MED-Referenzgrenzen mit diesem Bestrahlungsgerät zu generieren, damit photobiologische Labors anderen Ortes, die von uns ermittelten Referenzgrenzen bei ihren MED-Testungen und Befundungen berücksichtigen können. Somit war das vornehmliche Ziel der vorliegenden Arbeit, allgemeingültige Referenzgrenzen der MEDs für eine deutsche Population zu generieren, die als Bewertungsbasis abnormer Hautreaktionen gegenüber UV-Strahlung dienen kann.

7. Material und Methoden

7.1. Studienpopulation

Die Rekrutierung der Studienpopulation erfolgte über die Dermatologische Abteilung des St. Josef-Hospitals Bochum im Zeitraum vom März 2003 bis Oktober 2005. Die Personen, die in diese prospektive photobiologische Untersuchung eingeschlossen wurden, waren im wesentlichen Patienten, die wegen einer entzündlichen Hauterkrankung (z.B. Psoriasis vulgaris) phototherapeutisch behandelt werden sollten. Bei solchen Patienten werden routinemäßig MED-Bestimmungen vor Beginn der Phototherapie durchgeführt. Darüber hinaus wurden auch gesunde Probanden im Rahmen photobiologischer Studie Studien in die aufgenommen (positives Votum der Ethikkommission: 2408), wie auch Patienten, die im Rahmen der laufenden Patientenversorgung unter der Verdachtsdiagnose einer Photodermatose der Photodiagnostik zugeführt wurden, die aber unauffällig verlief und deren Ergebnisse somit das Vorliegen einer UVprovozierbaren Dermatose ausschlossen. Alle Personen, die an der Studie teilnahmen, wurden über die Untersuchung einschließlich deren Risiken genau aufgeklärt. Eine Einverständniserklärung wurde von iedem Studienteilnehmer beziehungsweise dessen Erziehungsberechtigten unterzeichnet.

Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme waren ein Alter unter 6 Jahren, jegliche objektivierte photosensitive Erkrankungen, die Patienten durften zudem keine UV-Exposition, sowohl natürlichen Ursprungs (z.B. Strandurlaub) als auch durch künstlich erzeugte UV-Strahlung, in den letzten 2 Monaten vor Untersuchung erhalten haben. Gravidität und Stillzeit stellten Ausschlusskriterien dar, um hormonelle Einflussfaktoren zu minimieren. Ebenso wurden Patienten unter einer Medikation mit entzündungshemmenden Substanzen und anderen relevanten Wirkstoffen (z.B. photosensibilisierende Medikamente) von der Teilnahme ausgeschlossen.

7.2. Bestimmung des Hauttyps nach Fitzpatrick

Gemäß der 1988 von Fitzpatrick vorgeschlagenen anamnestisch basierten Evaluierung des HTs wurde jede Person bezüglich ihrer Neigung einen Sonnenbrand beziehungsweise Hautbräunung zu entwickeln detailliert durch einen photobiologisch versierten Arzt befragt. Zugrundegelegt wurde eine einstündige Sonnenexposition im Sommer um die Mittagszeit (geographische Region etwa 30° Längengrad (Fitzpatrick, 1988). Dementsprechend wurden die Personen in 4 HTen (I – IV) eingeteilt (Tabelle 2).

7.3. Bestimmung der MED und Standarderythemdosis (SED)

Beginn Studie wurden die UV-Quellen Vor der mit dem Spektralradiometer MSS 2040 (MSS Elektronik GmbH, Bielefeld) analysiert (Taylor et al., 2002). Die spektrale Bestrahlungsstärke der UV-Quellen werden in Abbildung 6 dargestellt. Außerdem wurde die Bestrahlungsintensität des MED-Testers mit einem integrierten Dosimeter automatisch evaluiert. Die MED-Bestimmung wurde mit einem kommerziell erhältlichen MED-Tester durchgeführt (Multitester SBB LT 400, Saalmann GmbH, Herford). Vor jeder MED-Testung wurde eine etwa 10-minütige Aufwärmzeit der Lampen gewährleistet. Wie üblicherweise empfohlen wurde die Testung im Gesäßbereich durchgeführt, da diese Region am wenigsten saisonal-bedingten UV-Einflüssen unterliegt (Gambichler et al, 1999; Krutmann et al, 2001; Rhodes und Friedmann, 1992; Harrison und Young, 2002).

Sowohl die UVB- als auch UVA-Bestrahlungen wurden über 5 benachbarte Öffnungen (1 cm² Größe) appliziert. Ein ESG Typ 6.01.03 Filter wurde in den Strahlengang für UVA integriert, um den UVB-Anteil herauszufiltern (Saalmann GmbH, Herford). Darüber hinaus wurde ein



Abbildung 6: Spektrale Bestrahlungsstärke des von uns eingesetzten Bestrahlungsgerätes. Die Erythem-gewichtete Bestrahlungsstärke wird durch die gestrichelten Linien angezeigt.

demineralisierter Hydrofilter GE 214P UA2 eingesetzt, um störende Infrarotstrahlen zu blockieren (Saalmann GmbH, Herford). Zur Ermöglichung einer stufenweise ansteigenden Bestrahlungsdosis, wurden die 5 Bestrahlungsöffnungen mit verschieden dichten Metallgittern versehen.



Abbildung 7: Ablesung der MED-UVB nach 24 Stunden bei einer Dosis von 56 mJ/cm².

Für die HTen I und II wurden UVB Dosen von 32 bis 80 mJ/cm² verwendet (Steigerungsdosis: 12 mJ/cm²), für HT III und IV wurden 40 bis 100 mJ/cm² eingesetzt (Steigerungsdosis: 15 mJ/cm²). Unabhängig vom HT wurden die UVA-Dosen bei allen Personen im Bereich von 7.2 bis 18 J/cm² durchgeführt (Steigerungsdosis: 2.7 J/cm^{2}). Vierundzwanzig Stunden nach der UV-Exposition wurden die bestrahlten Hautfelder inspiziert und die MED als gerade noch gegen die unbestrahlte Umgebung abgrenzbare Rötung abgelesen (Abbildung 7). Die MEDs von Patienten, die keine Rötungen auf UVB aufwiesen, wurden als MED-UVB \geq 92 mJ/cm² (HT I und II) beziehungsweise MED-UVB ≥ 115 mJ/cm² (HT III und IV) klassifiziert. Die MEDs von Patienten, die keine Rötungen auf UVA zeigten, wurden als MED-UVA \geq 20.7 J/cm² klassifiziert. In Übereinstimmung mit einer normativen Publikation aus dem Jahre 1999 wurden die MED-Werte in Standard-Erythemdosen (SEDs) konvertiert (ISO 17166 / CIE S007, 1999). Dabei wurde das 1987 von der Commision Internationale de l'Éclairage publizierte Aktionsspektrum als Referenzspektrum eingesetzt (McKinlay

and Diffey, 1987). Per Definition ist 1 SED äquivalent zu einer erythematogenen UV-Exposition von 10 mJ/cm² (10 J/m²).

Die Umrechnug der MED in SED erfolgte mit Hilfe der nachfolgend aufgeführten Algorithmen:

Erythem induzierende Bestrahlungsstärke, es gilt

$$E_{er} = \int E_{\lambda} * S_{er} (\lambda) d\lambda$$

 $E_{er} = \sum E_{\lambda} * S_{er}(\lambda) \ \Delta \lambda$

wobei sich E_{er} (Erythem induzierende Bestrahlungsstärke) als Summe über das Integral aus der Energie der Bestrahlung E_{λ} (W m⁻² nm⁻¹) und der von der Frequenz der Wellenlänge abhängigen Wichtung s_{er} (λ) (Erythem induzierendes Spektrum) über den Wellenlängenbereich $d\lambda$ (bzw. $\Delta\lambda$) berechnen läst

für $E_{\lambda \neq 0}$

Erythem induzierendes Spektrum

Die Wichtung des $s_{er}(\lambda)$ (Erythem induzierendes Spektrum) erfolgt abhängig von der physiologischen Fähigkeit der UV Strahlenquelle ein Erythem hervorzurufen (MED), wobei im UVB Bereich das theoretische Maximum liegt.

$Ser(\lambda) = 1,0$	für UVC (250 – 298 nm)
$S_{er}(\lambda) = 10^{-0.094(298 - \lambda)}$	für UVB (298 – 328 nm)
$S_{er}(\lambda) = 10^{-0.015(140 - \lambda)}$	für UVA (328 – 400 nm)

 λ in nm (100-400 nm)

Festlegung der SED

Die Erythem induzierende Strahlungsdauer (Wirkungsdosis)

 $H_{er} = \iint E_{\lambda} * S_{er} (\lambda) \ d\lambda \ dt$

 $H_{er} = E_{er} * t / \Phi$

summiert sich über die Dauer (das zeitliche Integral dt) der E_{er} (Erythem induzierende Bestrahlungsstärke) und ist mit dem Wert Eins (1 SED) bei einer (minimalen) Flächendosis von 100 J m⁻² (10 mJ cm⁻²) festgelegt

 $.\Phi$ (Jm $^{-2}$)

Hinweis:

Klinische Richtwerte für die Minimale Erythem Dosis bezogen auf die Hauttypen I bis IV liegen im Flächendosis Bereich von 150 Jm⁻² bis 600 Jm⁻² entsprechend 1,5 bis 6 SED.

7.4. Statistik

Die gesamte Datenanalyse wurde mit der Statistiksoftware MedCalc Software (Mariakerke, Belgien) vorgenommen. Die Verteilung der Referenzwerte wurde anhand der graphischen Darstellung im Histogramm abgeschätzt. Darüber hinaus wurde auch der D'Agostino-Pearson Test eingesetzt, um die Daten auf Normalverteilung zu 95% überprüfen. Wenn angebracht wurde das zweiseitige Referenzintervall einschließlich der 0.025 Fraktile (untere Referenzgrenze) und der 0.975 Fraktile (obere Referenzgrenze) sowohl für die MED-UVB als auch MED-UVA gemäß den Richtlinien der International Federation of Clinical Chemistry berechnet (Griffiths et al. 2004; Solberg, 1987). Das 90% Konfidenzintervall (KI) der Fraktile wurde ebenso kalkuliert.

Die IFCC Empfehlungen lauten wie folgt: Bei Normalverteilung der Daten können die Referenzgrenzen direkt mit parametrischen Tests ermittelt werden. Sonst muss im Falle einer nicht-parametrischen Datenverteilung eine Transformation der Referenzwerte durchgeführt werden. Wenn im Anschluss an die Transformation eine Normalverteilung der Daten resultiert, können parametrische Tests zur Berechnung der Referenzgrenzen verwendet werden, falls nicht, können die Originalreferenzwerte mittels einfacher Rang-basierter nicht-parametrischer Methoden analysiert werden (Koduah et al., 2004; Linnet, 1987; Linnet, 2000; Solberg, 1987). Dementsprechend werden die Referenzwerte in Rangfolgen gemäß ihrer Größe eingeteilt und die Fraktile als 0.025(n + 1) und 0.975(n + 1) berechnet. Darüber hinaus wurden die Beziehungen zwischen MED, Alter, Geschlecht und HT mit Hilfe gepaarter oder unabhängiger nicht-parametrischer Tests einschließlich Spearman-Test, Mann-Whitney-Test dem und verbundene post-hoc Tests nach Kruskal-Wallis ANOVA bestimmt. Ein P-Wert kleiner 0.05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

8. Ergebnisse

8.1. Studienpopulation und Datenverteilung

Wir untersuchten 229 Frauen (Altersmedian 49 Jahre; Spannweite: 11 bis 88 Jahre) und 232 Männer (Altersmedian 53 Jahre; Spannweite: 9 bis 101 Jahre), 461 Personen insgesamt (Abbildung 8).



Abbildung 8: Vergleich zwischen der Studienpopulation (n = 461, A) und der Bevölkerung in Nordrhein-Westfalen (B, Stand 2004). Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung zeigen beide Populationen eine gute Übereinstimmung (Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik Nordrhein-Westfahlen, 2004).

Es bestand hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung in unserer Studienpopulation eine gute Übereinstimmung mit der entsprechenden Verteilung in der Nordrhein-Westfälischen Gesamtpopulation mit dem Stand aus dem Jahre 2004 (Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik Nordrhein-Westfalen, 2004). Gemäss der Datenanalyse mittels D'Agostino-Pearson-Test entsprachen die MED-UVB Daten (P = 0.054) einer Normalverteilung und die MED-UVA Daten (P < 0.001) einer nicht-parametrischen Verteilung (Abbildung 9).



Abbildung 9: Häufigkeitsdiagramme der MED-UVB und MED-UVA Daten von 461 Personen. Das obere Diagramm weist auf eine Normalverteilung der MED-UVB Daten hin (D'Agostino-Pearson, P = 0.054), das untere Diagramm spricht eindeutig für eine nichtparametrische Verteilung der MED-UVA Daten (D'Agostino-Pearson, P <0,001).

8.2. Referenzgrenzen der MEDs

Basierend auf Analyse der Datenverteilung wurde der die parametrische Standardmethode zur Berechnung des zweiseitigen Referenzintervalls der MED-UVB eingesetzt. Die untere Referenzgrenze für MED-UVB betrug 33 mJ/cm² (90% KI: 30.9 bis 35.9 mJ/cm²) entsprechend einer 0.5 SED. Die obere Referenzgrenze der MED-UVB betrug 107.3 mJ/cm² (90% KI: 104.8 bis 109.8 mJ/cm²). Der Mittelwert±SD der MED-UVB lag bei 70.4±18.8 mJ/cm² (Spannweite: 32 - 115 mJ/cm²). Die untere Referenzgrenze der MED-UVA wurde anhand des nicht-parametrischen Algorithmus berechnet, die 12.6 J/cm² (90% KI: 12.6 bis 12.6 J/cm²) beziehungsweise 1.2 SED betrug. Der Median der MED-UVA lag bei 20.7 J/cm² (Spannweite: 7.2 - 20.7 J/cm²).

8.3. Korrelationen der MEDs mit Geschlecht, Alter und Hauttyp

Die MED-UVB korrelierte schwach-positiv mit der MED-UVA (r = 0.36; P < 0.001; 95% KI: 0.27 bis 0.43). Sowohl die MED-UVB als auch die MED-UVA zeigten keine geschlechtsabhängigen Unterschiede (MED-UVB: P = 0.9; MED-UVA: P = 0.5). Die MED-UVB Werte von "jüngeren" Personen (< 30 years; n = 43) unterschieden sich nicht signifikant (P = 0.31) von den MED-UVB Werten "älterer" Personen (> 60 years; n = 146). Dementsprechend konnte keine Korrelation zwischen dem Alter der Personen und der MED-UVB beziehungsweise MED-UVA beobachtet werden (r = -0.7, P = 0.15, 95% CI -0.17 - 0.03; r = -0.08, P = 0.1, 95% CI -0.18 - 0.01).

Eine Erhöhung der mittleren MED-UVB wurde bei ansteigendem HT beobachtet. Post-hoc Tests nach der Kruskal-Wallis-Statistik zeigten signifikante (P < 0.05) Unterschiede zwischen den HT-Klassen (HT I vs. HT III; HT I vs. HT IV; HT II vs. HT IV). Der Vergleich zwischen den zusammengefassten HT I + II (Mittelwert±SD: 65.2±15.6 mJ/cm², 95% KI 63.3 bis 67 mJ/cm²) und HT III + IV (Mittelwert±SD: 79.8±19.9 mJ/cm², 95% KI 76.6 bis 83 mJ/cm²) zeigte eine signifikant (P < 0.001) höhere MED-UVB bei Personen mit dem HT III oder IV (Abbildung 10). Dennoch bestand nur eine schwache Korrelation zwischen den einzelnen HTklassen und der MED-UVB (r = 0.38; P < 0.001; 95% KI 0.3 bis 0.46). Die medianen MED-UVA der HT I – IV unterschieden sich nicht signifikant (P = 0.096). Es wurde keine Korrelation zwischen der MED-UVA und den HTen festgestellt (r = 0.06; P = 0.22; 95% KI –0.04 bis 0.16).



Abbildung 10: Das box-plot-Diagramm zeigt die minimale, maximale, mittlere (rot) und mediane MED-UVB (mJ/cm²), die bei 461 Personen mit HT I (n = 74), II (n = 219), III (n = 122), und IV (n = 46) beobachtet wurde. Die zentrale box kennzeichnet die MED-UVB Werte der oberen und unteren Quantile (25 bis 75 Perzentile).

8.4. Bewertung und Definition abnormaler MEDs

Wie in Abbildung 11 demonstriert wird, lagen die MEDs von 420 (91%) Personen im "Normbereich". Bei 11 Personen (2%) wurde eine MED-UVB < 33 mJ/cm² (0.5 SED) beobachtet, die auf eine abnorme UVB-



= A	, MED-UVB < 33 mJ/cm² (0.5 SED)	 abnorme UVB-Empfindlichkeit	
• B	i MED-UVA < 12.6 J/cm² (1.2 SED)	 abnorme UVA-Empfindlichkeit	
• 0	: MED-UVB ≥ 95* mJ/cm² (1.5 SED) + MED-UVA ≥ 12.6 (1.2 SED) ≤ 15.3** J/cm² (1.5 SED)	 abnorme UVA-Empfindlichkeit	
o D	MED-UVA ≥ 20.7* J/cm² (2.0 SED) + MED-UVB ≥ 33 mJ/cm² ≤ 44** mJ/cm² (0.7 SED)	 abnorme UVB-Empfindlichkeit	
	Normale Population		

MED, minimale Erythemdosis; SED, Standarderythemdosis; *, 90 Perzentile; **, 10 Perzentile

Abbildung 11: Die Häufigkeiten abnormer MEDs wird unter Berücksichtigung der zuvor ermittelten Referenzgrenzen dargestellt und bewertet. Ein Versuch zur Klassifizierung (A – D) der Photosensibilität wird ebenfalls dargestellt. Empfindlichkeit hindeutet. Eine MED-UVA < 12.6 J/cm² (1.2 SED) wurde bei 15 (3%) Personen festgestellt, was auf eine abnorme UVA-Empfindlichkeit hinweist (Tabelle 4). Letztere lag ebenso bei 3 (1%) Personen vor, die eine MED-UVB \geq 95 mJ/cm² (1.5 SED) und gleichzeitig eine MED-UVA \geq 12.6 J/cm² (1.2 SED) und \leq 15.3 J/cm² (1.5 SED) aufwiesen. Demgegenüber wurde eine abnorme UVB-Empfindlichkeit bei 12 (3%) Personen festgestellt, die eine MED-UVA \geq 20.7 J/cm² (2.0 SED) und eine MED-UVB \geq 33 mJ/cm² (0.5 SED) \leq 44 mJ/cm² in den Testungen zeigten.

Tabelle 4: Photodermatosen, die häufig mit abnormer MED assoziiert sind. Die häufigsten (fett) und die eher seltenen (kursiv) beobachteten MED-Befunde (A – D, siehe auch Abbildung 11), die bei den entsprechenden Photodermatosen gefunden werden (Gambichler et al., in Druck).

Photodermatose	MED-UVB	MED-U	JVA
Chronische aktinische Dermatitis	۸	und/oder	B
	D		-
	-		С
	n	und	n
Aktinische Prurigo	А	und/oder	в
	D		-
	-		С
	n	und	n
Systemische Phototoxizität/Photoallerg	gie n		в
	-		С

n, normal.

9. Diskussion

Labordaten ermöglichen dem Kliniker üblicherweise eine Entscheidung zu treffen, ob ein pathologischer oder nicht-pathologischer Prozess vorliegt beziehungsweise, ob ein Patient krank oder gesund ist. Zu diesem Zwecke werden Referenzgrenzen als Richtlinien eingesetzt, um abnorme Befunde von normalen Befunden differenzieren zu können. Aber nicht alle biologischen Merkmale folgen tatsächlich einer Normalverteilung, und in vielen Fällen ist der "Normalbereich" auch einseitig begrenzt, wie z.B. bei der MED. Das Prinzip des "Normal-" oder "Referenzbereiches" ist aber grundsätzlich immer das gleiche, wobei angenommen wird, dass 95% der Gesunden Werte innerhalb des Referenzbereiches zeigen (Matthews und Farewell, 1996).

Die Grenzen des Normalen werden durch die Verteilung in einer bestimmten Population bzw. einem bestimmten Populationsteil definiert. Für die Ermittlung von gesundheitsrelevanten Laborwerten ist das der Teil der gesunden Individuen dieser Population. Damit zeigt sich aber auch ein Problem von Referenzbereichen. Sie gelten im Grunde nur für die Population bzw. den Populationsteil in dem sie erhoben wurden. Man kann zwar grundsätzlich durch entsprechend große Stichproben die Allgemeingültigkeit von Referenzbereichen erhöhen, es bleibt im Einzelfall aber immer die Frage, wieweit eine Abweichung vom Referenzbereich tatsächlich krankheitsrelevant ist. Und das insbesondere dann, wenn der individuell erhobene Wert nur geringfügig vom Grenzwert des Normalbereiches abweicht. Nicht nur im Referenzbereiche photobiologischen Bereich müssen deshalb bezüglich grundlegender individueller Charakteristika, wie z.B. Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft, korrigiert werden. Die Ermittlung von Referenzbereichen setzt voraus, dass eine ausreichend große repräsentative Stichprobe einer Population einer Untersuchung unterzogen wird. Die Ermittlung von Referenzbereichen setzt aber auch eine möglichst objektive Merkmalserfassung voraus (Griffiths et al., 2004; Solberg 1987).

Mitglieder der International Federation of Clinical Chemistry haben Leitlinien und Algorithmen zur Erstellung und Verwendung von Referenzwerten in der Labormedizin erstellt (Solberg 1987). Gemäss den Empfehlungen der International Federation of Clinical Chemistry sind als Fraktile definierte Referenzintervalle die üblichsten Bewertungsinstrumente, die leicht durch sowohl parametrische als auch nicht-parametrische statistische Methoden berechnet werden können. Nicht-parametrische Methoden werden dann empfohlen, wenn die Daten nicht normal verteilt sind und auch nicht mit angemessenen Methoden in eine Normalverteilung transformiert werden können. Da die Empfehlungen der International Federation of Clinical Chemistry zur Erstellung von Referenzintervallen international allgemein akzeptiert werden, beabsichtigten wir deren Methoden bei der Akquise und statistischen Bearbeitung der von uns erhobenen Referenzwerte einzusetzen (Griffiths et al., 2004; Solberg 1987).

Das primäre Ziel der vorliegenden systematischen Untersuchung war, Referenzgrenzen für die UVB- und UVA-Empfindlichkeit beim Menschen zu definieren. Hierzu sollte eine angemessen große Population untersucht werden, die auch hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung der Referenzpopulation weitgehend entsprach (Abbildung 8). Die in unserer Studie beobachteten engen 90% KI der Referenzgrenzen bestätigen, dass wir eine ausreichend große Anzahl von Personen untersuchten. Beispielsweise wird für den Einsatz nichtparametrischer Methoden zur Erstellung von Referenzintervallen eine Mindestanzahl von 120 Referenzwerten gefordert (Griffiths et al., 2004).

Bisher gab es nur eine Arbeitsgruppe, die Referenzintervalle für die UVB- und UVA-Empfindlichkeit beim Menschen systematisch untersucht hatten (Diffey and Farr, 1989). Diffey and Farr (1989) verwendeten ähnliche Einschlusskriterien für ihre Studienpopulation wie

wir. Sie untersuchten insgesamt 254 Personen in Nordengland (Diffey und Farr, 1989). Jedoch wurden die Phototests von dieser Arbeitsgruppe am oberen Rücken der Testpersonen vorgenommen, wo eine einheitlichere UV-Antwort und eine höhere Photosensibilität vorherrschen. Letztere setzt allerdings voraus, dass jeglicher Einfluss erworbener Photoprotektion ausgeschlossen werden kann, was im Gegensatz zu Lokalisationen wie dem Gesäß eher schwierig erscheint (Diffey und Farr, 1989).

Diffey und Farr (1989) verwendeten sowohl UVB (300 ± 5 nm) als auch UVA (350 ± 30 nm) in geometrisch aufsteigenden Dosen zur Bestimmung der MED. Sie beobachteten eine mediane MED-UVB von 34 mJ/cm² mit einem 95% KI von 14 bis 84 mJ/cm². Die mediane MED-UVA war 26 J/cm² mit einem 95% KI von 14 bis 52 J/cm². Methodische Unterschiede mögen erklären, warum Diffey und Farr (1989) eine kleinere 0.025 Fraktile für die MED-UVB als unsere Arbeitsgruppe beobachteten. Insbesondere Unterschiede in der Wahl der Testpersonen, anatomischen Testlokalisation, der Dosissteigerung, der UV-Quellen und der statistischen Auswertung führen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Dennoch war die von Diffey und Farr (1989) ermittelte 0.025 Fraktile von 14 J/cm² UVA gut mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Im Gegensatz zu Diffey und Farr (1989), die eine moderate positive Korrelation (r = 0.56) zwischen MED-UVB und MED-UVA beobachteten, stellten wir nur eine schwache Korrelation (r = 0.36) fest. Der wichtigste Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse liegt in der Tatsache, dass wir nur in einem engen, relativ niedrigdosierten UVA-Bereich testen konnten, der ohnehin im Bereich der unteren Referenzgrenze der MED-UVA lag. Dies spiegelte sich auch in dem extrem rechtslastigen Verteilungsdiagram der MED-UVA wieder (Abbildung 9). Aus gerätespezifischen Gründen war es nicht möglich höhere UVA-Dosen während einer Testprozedur einzustellen.

Untersuchungen an Menschen verschiedener Hautfarbe (Kaukasier, Asiaten. Indianer. Afrikaner etc.) haben gezeigt, dass die UV-Strahlung Empfindlichkeit der Haut gegenüber genetisch determiniert ist (Andreassi et al., 1987; Brenner et al., 2002; Diffey und Farr, 1989; Dornelles et al., 2004; Leenutaphong 1995; Rai et al., 2004; Stanford et al., 1996). Die Fitzpatrick-Klassifikation hat weite Verbreitung in der klinischen und experimentellen Dermatologie. Die Bestimmung der HTen erfolgt z.B. routinemäßig vor der Einleitung einer Phototherapie, um die Anfangsdosis der individuellen UV-Empfindlichkeit des Patienten anzupassen. Dennoch ist die Reliabilität und Validität dieses Anamnese-basierten Instrumentes beträchtlich limitiert, insbesondere aufgrund des recall-bias und der inkorrekten Handhabung im klinischen Alltag (Dornelles et al., 2004; Fitzpatrick 1988; Rampen et al., 1988; Snellman et al., 1995; Waterson et al., 2004).

Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse früherer Arbeiten, die gezeigt haben, dass große MED-UVB Spannweiten in den HT-Klassen existieren, die auch beträchtlich miteinander überlappen (Fitzpatrick 1988). Es konnte in früheren Studien gezeigt warden, dass selbst in nordeuropäischen Populationen eine Variation der MED-UVB um das 4-fache vorkommt (Cox et al., 1992; Diffey und Farr, 1989; Westerhof 1990). Die überlappenden, nicht nur zwischen zwei et al.. benachbarten HT-Klassen bestehenden MED-Werte weisen darauf hin, dass Personen mit gleicher UV-Empfindlichkeit in verschiedene HT-Klassen eingeteilt wurden. Wenngleich wir einen Anstieg der mittleren MED-UVB von HT-Klasse I bis HT-Klasse IV beobachteten, erscheint jedoch bezüglich der MED-UVB keine klare Trennung zwischen benachbarten HT-Klassen zu bestehen. Somit beobachteten wir nur eine schwache Korrelation (r = 0.38) zwischen den HTen und der MED-UVB, was auch die Ergebnisse früherer Studien bestätigt, die gezeigt haben, dass die Einteilung in Fitzpatrick-HTen kein genauer Prädiktor für die MED-UVB ist (Brenner et al., 2002; Andreassi et al., 1987; Westerhof et al. 1990; Baron 1999). Dennoch beobachteten wir

einen signifikanten Unterschied der mittleren MED-UVB zwischen den HTen I+II und den HTen III+IV, was das Konzept der Melaninbeeinträchtigten (I+II), der Melanin-kompetenten (III+IV) und der Melanin-geschützten (V+VI) Individuen unterstützt. Dieses neue Konzept ist vor kurzem von der *International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection* vorgeschlagen worden (ICNIRP, 2003). Aufgrund der zuvor diskutierten Unsicherheiten, die mit der Verwendung der Fitzpatrick-Klassifikation verbunden sind, sahen wir davon ab, Referenzgrenzen für die einzelnen HT-Klassen zu ermitteln (Fitzpatrick 1988). Eine inkorrekte HT-Klassifizierung könnte ansonsten in einer falschen Vorausage der MED resultieren, was schließlich in einer fehlerhaften Interpretation der UV-Empfindlichkeit mündet. Wie ebenso von Diffey and Farr (1989) durchgeführt, berechneten wir die unteren Fraktile der MEDs über die gesamte Studienpopulation einschließlich aller HTen.

Unsere Ergebnisse stimmen mit früheren Beobachtungen überein, die gezeigt haben, dass die MED nicht wesentlich vom Geschlecht oder dem Alter abhängig ist (Brenner et al., 2002; Lehnen et al., 2005). Cox et al (1992) untersuchten 254 Personen, die einen kleinen altersabhängigen Abfall der Erythemantwort im Sinne einer leichten Veränderung der Steigung der Dosis-Wirkungskurven zeigten. Jedoch war die Veränderung der UV-Empfindlichkeit nicht groß genug, um weder die visuell bestimmte MED-UVB noch die berechneten UVB-Dosen, die benötigt werden, um ein eben noch wahrnehmbares Erythem zu erzeugen, zu beeinflussen. In einer früheren Studie an 488 Kaukasiern wurde ein signifikanter Abfall der MED-UVB bei Menschen mit einem Alter über 70 Jahren beobachtet (Barth und Jacobi, 1979). Jedoch waren lediglich 10 Personen in dieser Altergruppe untersucht worden, was die Gültigkeit der zuvor beschriebenen Ergebnisse stark relativiert. Ebenso beobachteten Gilchrest et al. (1982) eine ansteigende UV-Empfindlichkeit bei älteren Menschen, jedoch verwendeten sie UVB-Dosen, die auf Vielfachen der MED basierten,

d.h. die Steigerung der UV-Dosen wurden in zu großen Schritten vorgenommen.

Die Mitglieder der CIE haben klar festgestellt, dass ein großes Problem der photodermatologischen Dosimetrie darin liegt, dass die Fähigkeit von UV-Strahlung zur Erzeugung eines Erythems sehr stark von den eingesetzten Wellenlängen abhängig ist (Diffey et al., 1997). Wenn demnach eine Person einer UV-Dosis von z.B. 1 J/cm² ausgesetzt wird, sagt dies nichts darüber aus, welche Reaktionen im Sinne einer Erythembildung zu erwarten sind. Es gibt eine große Anzahl von Faktoren, welche die MED beeinflussen können. Hierzu zählen u.a. die spektralen und radiometrischen Charakteristika der UV-Quelle, Größe des Bestrahlungsfeldes, Steigerungsdosen, zuvor stattgehabte UV-Expositionen, anatomische Testlokalisation, Hauttemperatur, Zeitpunkt der Ablesung, Umgebungsbeleuchtung bei der Ablesung (Gambichler et al. 1999; Gniadecka et al., 1996; Lock-Anderson und Wulf, 1996; Rhodes und Friedman, 1992; Waterson et al., 2004). Somit sind die von uns generierten Ergebnisse auch nur übertragbar auf eine ähnliche Population, die unter vergleichbaren Bedingungen getestet wurden. Die SED, eine internationale Einheit, wurde als standardisiertes Mass für Erythem-wirksame UV-Strahlung vorgeschlagen. Somit ist 1 SED äquivalent zu einer Erythem-wirksamen UV-Exposition von 100 J/m², die entsprechend dem CIE Erythemwirkungsspektrum bei 297 nm normalisiert wurde. UV-Strahlung von 1 SED, die von einer bestimmten UV-Quelle abgegeben wurde, ergibt demnach die gleiche Erythemantwort wie 1 SED einer anderen UV-Quelle – natürlich vorausgesetzt, dass alle oben erwähnten Parameter, welche die MED beeinflussen, auch konstant gehalten werden. Klinisch entspricht 1 SED einem sehr milden Erythem, dass 24 Stunden nach UV-Exposition im Gesäßbereich einer sehr UV-empfindlichen Person beobachtet werden kann (Diffey et al., 1997; McKinlay und Diffey, 1987).

Das SED-Konzept ermöglicht beispielsweise dem Kliniker, Patienten einfacher und sicherer mit unterschiedlichen Bestrahlungsgeräten weiterzubehandeln, ohne eine erneute Phototestung durchführen zu müssen. Darüber hinaus ermöglicht die Verwendung der SEDs eine allgemeine Vergleichbarkeit und Einsetzbarkeit von Referenzdaten, wie sie in der vorliegenden Studie generiert wurden (Diffey et al. 1997). Harrison und Young (2002) berichteten beispielsweise, dass die erwarteten MED-Werte der HTen I - IV im Bereich 2.5 – 4.5 SED liegen (gültig für solar-simulierte Strahlung und CIE Erythemwirkungsspektrum).

In Abbildung 11 und Tabelle 4 ist ein Algorithmus dargestellt, der dazu dienen soll, die von uns generierten MED- und SED-Daten bei Befundung einer abnormen UV-Empfindlichkeit nutzbar zu machen. Eine Dosis von < 0.5 SED (33 mJ/cm²) UVB und/oder < 1.2 SED (12.6 J/cm²) UVA würden demnach nur bei Personen mit abnormer UV-Empfindlichkeit erwartet werden. Demgegenüber ist die UV-Empfindlichkeit von Personen mit einer MED-UVB über 115 mJ/cm² nicht als pathologisch zu werten. Wie bereits zuvor erwähnt interessieren den Kliniker im Wesentlichen die unteren Referenzgrenzen der MEDs, da diese eine große Relevanz bei der Diagnostik von Photodermatosen haben. Die oberen Referenzgrenzen der MEDs sind nicht per se im Sinne der Pathologie von klinischem Interesse (Diffey und Farr, 1989).

Ebenso wie Diffey und Farr (1989) nehmen wir jedoch an, dass größere Diskrepanzen zwischen der MED-UVB und der MED-UVA auch auf eine abnorme UV-Empfindlichkeit hinweisen können, trotz der Tatsache, dass die MEDs oberhalb der unteren Referenzgrenzen liegen. Eine Person beispielsweise, deren MED-UVB 100 mJ/cm² und MED-UVA 12.6 J/cm² sind, würde basierend auf unseren Referenzgrenzen hinsichtlich ihrer UV-Empfindlichkeit als normal

klassifiziert werden. Da zwischen der MED-UVB and der MED-UVA eine signifikante positive Korrelation besteht, wie in früheren Studien gezeigt wurde, ist eine solche Konstellation der MEDs unwahrscheinlich in Personen mit normaler UV-Empfindlichkeit anzutreffen, sondern eher bei Personen mit phototoxischen oder photoallergischen Reaktionen zu erwarten (MED Kombination C, Tabelle 2). Es muss allerdings betont werden, dass die Grenzen der MED-Kombinationen C und D, wie gezeigt in Tabelle 2, auf der 10 beziehungsweise 90 Perzentile basieren und somit nur eine willkürliche Differenzierung darstellen. Eine abnorme UV-Empfindlichkeit mag ebenso bei Personen vorliegen mit einer MED-Kombination von beispielsweise 20.7 J/cm² MED-UVA und 40 mJ/cm² MED-UVB (Tabelle 2). Demnach sind sowohl MED-Werte unterhalb der Referenzgrenzen als auch bestimmte MED-Kombinationen von großer klinischer Relevanz. Abgesehen von der MED-Bestimmung sind aber noch weitere Untersuchungen bei der Abklärung von Photodermatosen von Bedeutung. Insbesondere die Photoprovokationstestung, der Photopatch-Test, die klinische Untersuchung und die dezidierte Anamnese sind essentielle Bausteine der Diagnostik von Photodermatosen (Gambichler et al., in Druck; Lim et al., 2007; Ferguson und Dover, 2006). Unter der Berücksichtigung der vorher beschriebenen Probleme, die mit MEDs verbunden sind, sollten MED-Daten mit Umsicht behandelt und stets im gesamten klinischen Kontext interpretiert werden.

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine systematische Untersuchung an einem repräsentativen Studienkollektiv aus Deutschland, die zum Ziel hatte, erstmals Referenzgrenzen für MEDs einer deutschen Population zu ermitteln. Wie auch schon in früheren Arbeiten beschrieben wurde, beobachteten wir durch alle HT-Klassen hinweg eine beträchtliche Überlappung von MED-UVB Werten. Wir konnten außerdem bestätigen, dass die MED nicht substantiell vom Geschlecht oder Alter des Individuums abhängig ist. Die in unsere Untersuchung generierten MED and SED Daten können als

Referenzwerte für vergleichbare Populationen dienen und unterstützen den klinisch tätigen Photodermatologen bei der Differenzierung von normaler und abnormer UV-Empfindlichkeit (Gambichler et al., 2006). Während sich unsere MED-Daten strikt auf die von uns verwendete UV-Quelle beziehen, bieten die SEDs eine Übertragbarkeit auf andere UV-Quellen und somit eine deutlich größere Verwendungsmöglichkeit dieser Ergebnisse.

10. Zusammenfassung

Phototestungen einschließlich der Bestimmung der MED werden allgemein bei der Abklärung von Photodermatosen empfohlen. Dennoch gibt es keine verbindlichen Richtwerte hinsichtlich der Beurteilung, ab wann eine MED als abnorm einzustufen ist. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, allgemeingültige Referenzgrenzen der MEDs für eine deutsche Population zu generieren, die als Bewertungsbasis abnormer Hautreaktionen gegenüber UV Strahlung dienen kann. Wir untersuchten 461 Personen aus Nordrhein-Westfalen hinsichtlich ihres HT und der MED-UVB und MED-UVA. Die MED-Tests wurden mit einem kommerziell erhältlichen Gerät durchgeführt (Multitester SBB LT 400, Saalmann GmbH, Herford), das in photodermatologischen Abteilungen häufig eingesetzt wird. Die statistischen Auswertungen einschließlich der Berechnung der Fraktile wurden gemäß den Richtlinien der International Federation of Clinical Chemistry vorgenommen. Die untere Referenzgrenze für MED-UVB, welche mit parametrischen Methoden berechnet wurde, betrug 33 mJ/cm² (90% Konfidenzinterval: 30.9 bis 35.9 mJ/cm²) entsprechend einer SED von 0.5. Der Mittelwert ±SD der MED-UVB lag bei 70.4±18.8 mJ/cm². Die untere Referenzgrenze der MED-UVA wurde anhand eines nicht-parametrischen Algorithmus berechnet, die 12.6 J/cm² (90% KI: 12.6 bis 12.6 J/cm²) beziehungsweise 1.2 SED betrug. Der Median der MED-UVA lag bei 20.7 J/cm². Die MED-UVB korrelierte schwach mit der MED-UVA (r = 0.36; P < 0.001). Sowohl die MED-UVB als auch die MED-UVA zeigten keine geschlechtsabhängigen Unterschiede (MED-UVB: P = 0.9; MED-UVA: P = 0.5). Die MED-UVB Werte von Personen unter 30 Jahren unterschieden sich nicht signifikant (P = 0.31) von den MED-UVB Werten der Personen über 60 Jahren. Der Vergleich der zusammengefassten HT I + II mit den HT III + IV zeigte eine signifikant (P < 0.001) höhere MED-UVB bei Personen mit dem HT III oder IV. Dennoch bestand nur eine schwache Korrelation zwischen den einzelnen HT-Klassen und der MED-UVB (r = 0.38; P < 0.001). Bei 420 (91%) Personen lagen die MEDs im Normbereich. Bei 11 Personen

(2%) wurde eine MED-UVB < 33 mJ/cm² (0.5 SED) beobachtet, die auf eine abnorme UVB-Empfindlichkeit hindeutet. Eine MED-UVA < 12.6 J/cm² (1.2 SED) wurde bei 15 (3%) Personen festgestellt, was auf eine abnorme UVA-Empfindlichkeit hinweist. Letztere lag ebenso bei 3 (1%) Personen vor, die eine MED-UVB \geq 95 mJ/cm² (1.5 SED) und gleichzeitig eine MED-UVA \geq 12.6 J/cm² (1.2 SED) und \leq 15.3 J/cm² (1.5 SED) aufwiesen. Demgegenüber wurde eine abnorme UVB-Empfindlichkeit bei 12 (3%) Personen festgestellt, die eine MED-UVA ≥ 20.7 J/cm² (2.0 SED) und eine MED-UVB ≥ 33 mJ/cm² (0.5 SED) ≤ 44 mJ/cm² in den Testungen zeigten. Wie auch schon in früheren Arbeiten beschrieben wurde, beobachteten wir durch alle HT-Klassen hinweg eine beträchtliche Überlappung von MED-UVB Werten. Wir konnten außerdem bestätigen, dass die MED nicht substantiell vom Geschlecht oder Alter des Individuums abhängig ist. Die in unsere Untersuchung generierten MED and SED Daten können als Referenzwerte für vergleichbare Populationen dienen und unterstützen den klinisch tätigen Photodermatologen bei der Differenzierung von normaler und abnormer UV-Empfindlichkeit. Während sich unsere MED-Daten strikt auf die von uns verwendete UV-Quelle beziehen, bieten die SEDs eine Übertragbarkeit auf andere UV-Quellen und somit auch eine deutlich größere Verwendungsmöglichkeit unserer Ergebnisse.

11. Literaturverzeichnis

Andreassi, L., Simoni, S., Fiorini, P.M., Fimiani, P. (1987). Phenotypic characters related to skin type and minimal erythemal dose. Photodermatol **4**, 43-46

Ardabi, L., Gange, R.W., Parrish, J.A. (1983). Recovery of skin from a single suberythemal dose of ultraviolet radiation. J Invest Dermatol **81**, 78-82

Armstrong, B.K., Kricker, A. (2001). The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B **63(1-3)**, 8-18

Aubin, F., Humbert, P. (1997). Time Course of UV Erythema. in Altmeyer, P., Hoffmann, K., Stücker, M. (Eds). Skin Cancer and UV-Radiation. Springer Verlag Heidelberg, New York, Tokyo, 164-8

Bachelor, M.A., Bowden, G.T. (2004). UVA-mediated activation of signaling pathways involved in skin tumor promotion and progression. Semin Cancer Biol **14**, 131-8

Baron, E.D., Stern, R.S., Taylor, C.R. (1999). Correlating skin type and minimum erythema dose. Arch Dermatol **135**, 1278-9

Barth, J., Jacobi, U. (1979). Determination of minimal erythema doses by means of the UV high pressure mercury vapor lamp SL 500. II. Influence of age of the probands, localization and time point of the determination of the minimal erythema doses. Dermatol Monatsschr. **165**, 220-223

Bayerl, C., Taake, S., Moll, I., Jung, E.G. (1995). Characterization of sunburn cells after exposure to ultraviolet light. Photodermatol Photoimmunol Photomed **11(4)**, 149-54

Beattie, PE., Dawe, RS., Ferguson, J., Ibbotson, SH. (2005). Doseresponse and time-course characteristics of UV-A1 erythema. Arch Dermatol **141**,1549-55

Bech-Thomsen, N., Wulf, H.C., Ullman, S. (1991). Xeroderma pigmentosum lesions related to ultraviolet transmittance by clothes. J Am Acad Dermatol **24**, 365-8

Bech-Thomsen, N., Wulf, H.C. (1996). Photoprotection due to pigmentation and epidermal thickness after repeated exposure to ultraviolet light and psoralen plus ultraviolet A therapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed **11(5-6)**, 213-8

Benrath, J., Gillardon, F., Zimmermann, M. (2001). Differential time courses of skin blood flow and hyperalgesia in the human sunburn reaction following ultraviolet irradiation of the skin. Eur J Pain **5(2)**, 155-67

Bohnert, E. (1992/93). Zur Wirkung elektromagnetischer Strahlung auf die Haut. in Jahrbuch der Dermatologie 1992/93. Licht und Haut. Biermann Verlag FRG

Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H. (eds) (1996). Dermatologie und Venerologie. 4. Überarbeitete Auflage, Springer Verlag Berlin

Brenner, A.V., Lubin, J.H., Calista, D., Landi, M.T. (2002). Instrumental measurements of skin color and skin ultraviolet light sensitivity and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in an Italian population. Am J Epidemiol. **156**, 353-362

Breuer, H., Breuer, R. (1988). Atlas zur Physik. Deutscher Taschenbuch Verlag GmbH + Co. KG, München Cox, N.H., Diffey, B.L., Farr, P.M. (1992). The relationship between chronological age and the erythemal response to ultraviolet B radiation. Br J Dermatol. **126**, 315-319

Danno, K., Horio, T. (1980). Histochemical staining of sunburn cells for sulphydryl and disulphide groups: a time course study. Br J Dermatol **102**, 535-9

Daxer, A., Blumthaler, M., Schreder, J., Ettl, A. (1998). Effectiveness of eye drops protective against ultraviolet radiation. Ophthalmic Res **30(5)**, 286-90

Dornelles, S., Goldim, J., Cestari, T. (2004). Determination of the minimal erythema dose and colorimetric measurements as indicators of skin sensitivity to UV-B radiation. Photochem Photobiol. **79**, 540-544

de Fine Olivarius, F., Wulf, H.C., Therkildsen, P., Poulsen, T., Crosby, J., Norval, M. (1997). Urocanic acid isomers: relation to body site, pigmentation, stratum corneum thickness and photosensitivitiy. Arch Dermatol Res **289(9)**, 501-5

Diffey, B.L., Jansén, C.T., Urbach, F., Wulf, H.C. (1997). Standard erythema dose. A review. CIE J. **125**, 1-5

Diffey, B.L., Farr, P.M. (1989). The normal range in diagnostic phototesting. Br J Dermatol. **120**, 517-524

Diffey, B.L., Farr, P.M., Oakley, A.M. (1987). Quantitative studies on UVA-induced erythema in human skin. Br J Dermatol **117**, 57-66

Eichler, J., Seiler, T. (1991). Lasertechnik in der Medizin. Grundlagen, System, Anwendungen. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest

Everett, M.A., Yeargers, E., Sayre, R.M., Olsen, R.L. (1966). Penetration of epidermis by ultraviolet rays. Photochem Photobiol **5**, 533-42

Farr, P.M., Diffey B.L. (1984). Quantitative studies on cutaneous erythema induced by ultraviolet radiation. Br J Dermatol. **111**, 673-682

Ferguson, J., Dover, JS. (eds.) (2006). Photodermatology. Manson Publishing Ltd., London

Fisher, G.J., Kang, S., Varani, J., Bata-Csorgo, Z., Wan, Y., Datta, S., Voorhees, J.J. (2002). Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. Arch Dermatol **138(11)**, 1462-70

Fitzpatrick, T.B. (1975). Soleil et peau. J Med Esthet 2, 33-4

Fitzpatrick, T.B. (1986). Ultraviolet-induced pigmentary changes. Benefits and hazards. Curr Probl Dermatol **15**, 25-38

Fitzpatrick, T.B. (1988). The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol **124**, 869-71

Fritsch, P. (2004). Dermatologie, Venerologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Gambichler, T., Moussa, G., Tomi, NS., Paech, V., Altmeyer, P., Kreuter, A. (2006). Reference limits for erythema effective ultraviolet doses. Photochem Photobiol **82**,1097-1102

Gambichler, T., Laperre, J., Hoffmann, K. (2006). The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. J Eur Acad Dermatol Venereol. **20**,125-30

Gambichler, T., Sauermann, K., Altintas, M.A., Paech, V., Kreuter, A., Altmeyer, P., Hoffmann, K. (2004). Effects of repeated sunbed exposures on human skin. In vivo measurements with confocal microscopy. Photodermatol Photoimmunol Photomed **20**, 27–32

Gambichler, T., Laperre, J., Altmeyer, P., Hoffmann, K. (2002). UVA and UVB transmission of fabrics: critical wavelength based on absorbance and effective dose. Exog Dermatol **1**,290-295

Gambichler, T., Poppe, J., Schröpl, F. (1999). Minimal erythema dose on the buttock and volar forearm in previously UV unexposed Caucasians. J Eur Acad Dermatol **12**, 193-5

Gilchrest, B.A., Park, H.-Y., Eller, M.S., Yaar, M. (1996). Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. Photochem Photobiol **63**, 1-10

Gilchrest, B.A., Stoff, J.S., Soter, N.A. (1982). Chronologic aging alters the response to ultraviolet-induced inflammation in human skin. J Invest Dermatol. **79**, 11-15

Gilchrest, B.A., Soter, N.A., Stoff, J.S., Mihm, M.C. Jr. (1981). The human sunburn reaction: histologic and biochemical studies. J Am Acad Dermatol **5**, 411-22

Gniadecka, M., Lock-Andersen, J., de Fine O., Wulf, H.C. (1996). Skin temperature and phototest evaluation. Photodermatol Photoimmunol Photomed. **12**, 189-193

Griffiths, JK., Iles, TC., Koduah, M., Nix, AB. (2004). Centile charts II: alternative nonparametric approach for establishing time-specific reference centiles and assessment of the sample size required. Clin Chem. **50**,907-14

Guarrera, M. (1988). Age and skin response to ultraviolet radiation. J Cutan Aging Cosmetic Dermatol **1**, 135-44

Habig, J., Vocks, E., Kantzky, F., Dahm, M., Borelli, S. (1996). Einfluss einmaliger UVA- und UVB-Bestrahlung auf Oberflächenbeschaffenheit und viskoelastische Eigenschaften der Haut in vivo. Hautarzt **47**, 515-20

Harber, L.C., Bickers, D.R. (1989). Photosensitivity diseases: Principles of diagnosis and treatment (ed 2). Toronto, Canada, Decker, 115-7

Harrison, G.I., Young, A.R. (2002). Ultraviolet radiation-induced erythema in human skin. Methods **28**, 14-19

Hollis, D.E., Scheibner, A. (1988). Ultrastructural changes in epidermal Langerhans cells and melanocytes in response to ultraviolet irradiation in Australians of Aboriginal and Celtic descent. Br J Dermatol **119**, 21-31

ICNIRP. (2003). Health issues of ultraviolet tanning appliances used for cosmetic purposes. Health Phys. **84**, 119-127

ISO 17166/CIE S007/E (1999): Joint ISO/CIE standard: Erythema reference action spectrum and standard erythema dose

Ito, S. (1993). Biochemistry and physiology of melanin. in Levine N (ed). CRC Press, Pigmentaction and Pigmentary Disorders. New York, 33-59

Jansen, C.T. (1989). Self-reported skin type and reactivity to UVB, UVA and PUVA irradiation. Photodermatol **6**, 234-6

Jendritzky, G., Staiger, H., Bucher, K. (1997). UV prognosis and UV index services in Europe. in Altmeyer, P., Hoffmann, K., Stücker, M. (Eds). Skin Cancer and UV-Radiation. Springer Verlag Heidelberg, New York, Tokyo, 37-49

Kelly, J.W., Rivers, J.K., MacLennan, R., Harrison, S., Lewis, A.E., Tate, B.J. (1994). Sunlight: A major factor associated with the development of melanocytic naevi in Australian schoolchildren. J Am Acad Dermatol **30**, 40-48

Keong, C.H., Kurumaji, Y., Nishioka, K. (1990). A quantitative study of the interaction of ultraviolet A and ultraviolet B in producing delayed pigmentation. Photodermatol Photoummunol Photomed **7(6)**, 237-42

Kligman, L.H. (1986). Photoaging. Manifestations, prevention, and treatment. Dermatol Clin **4(3)**, 517-28

Koduah, M., Iles, TC., Nix, BJ. (2004). Centile charts I: new method of assessment for univariate reference intervals. Clin Chem **50**,901-6

Kollias, N., Baqer, A.H., Ou-Yang, H. (2003). Diurnal and seasonal variations of the UV cut-off wavelength and most erythemally effective wavelength of solar spectra. Photodermatol Photoimmunol Photomed **19(2)**, 89-92

Krutmann, J., Hönigsmann, H., Elmets, C.A., Bergstresser, P.R. (2001). Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods, Springer Berlin

Kumakiri, M., Hashimoto, K., Willis, I. (1977). Biologic changes due to long-wave ultraviolet irradiation on human skin: ultrastructural study. J Invest Dermatol **69**,392-400

Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik Nordrhein-Westfalen, LDS NRW. Deutsche Bevölkerung in NRW am 31.12.2004 nach Alter und Geschlecht.

(http://www.lds.nrw.de/statistik/datenangebot/daten/b/struktur/r311alter. html).

Lavker, RM., Gerberick, GF., Veres, D., Irwin, CJ., Kaidbey, KH. (1995). Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVB and UVA in human skin. J Am Acad Dermatol **32**,53-62

Lavker, R.M., Kaidbey, K.H. (1997). The spectral dependence for UVAinduced cumulative damage in human skin. J Invest Dermatol **108(1)**, 17-21

Lee, J.H., An, H.T., Chung, J.H., Kim, K.H., Eun, H.C., Cho, K.H. (2002). Acute effects of UVB radiation on the proliferation and differentiation of keratinocytes. Photodermatol Photoimmunol Photomed **18(5)**, 253-61

Leenutaphong, V. (1995). Relationship between skin color and cutaneous response to ultraviolet radiation in Thai. Photodermatol Photoimmunol Photomed. **11**, 198-203

Lehmann P. (2006). Diagnostic approach to photodermatoses. J Dtsch Dermatol Ges. **4**,965-75

Lehmann, P., C. Fritsch and N.J. Neumann (2000). Photodiagnostic tests. 2: Photoprovocation tests. Hautarzt **51**, 449-459

Lehnen, M., Koppermann, M., Korber, A., Grabbe, S., Dissemond, J., (2005). Comparison of the minimal erythema dose for narrowband 311 nm UV-B and broad spectrum UV-B using a new UV device. Hautarzt **56**, 258-264 Lim, HW., Hönigsmann, H., Hawk, JLM. (2007). Photodermatology. Informa Heathcare USA, Inc. New York

Linnet, K. (1987). Two-stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. Clin Chem **33**,381-6

Linnet, K. (2000). Nonparametric estimation of reference intervals by simple and bootstrap-based procedures. Clin Chem **46**,867-9

Lock-Andersen, J., Wulf, H.C. (1996). Treshold level for measurement of UV sensitivity: reproducibility of phototest. Photodermatol Photoimmunol Photomed **4**, 154-61

Mackenzie, L.A. (1983). The analysis of the ultraviolet radiation doses required to produce erythemal responses in normal skin. Br J Dermatol **108**, 1-9

Mathes R, Sliney D (eds) (1998). Measurements of optical radiation hazards. Märkl-Druck, München

Matthews, D.E., Farewell, V.T. (1996). Using and understanding medical statistics. Karger, Basel

McKinlay, A.F., Diffey, B.L. (1987). CIE Research Note. A reference action stectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. CIE J. **6**, 17-22

Meffert B, Meffert H. (2000). Optische Strahlung und ihre Wirkungen auf die Haut. Biomed. Technik **45**,98-104

Menter, J.M. (1990). Recent developments in UVA photoprotection. Int J Dermatol **29**, 389-94
Miescher, G. (1930). Das Problem des Lichtschutzes und der Lichtgewöhnung. Strahlentherapie **35**, 403ff

Moehrle, M., Soballa, M., Korn, M. (2003). UV exposure in cars. Photodermatol Photoimmunol Photomed **19**(4), 175-81

Morgenroth, K. (1996). Lokale und allgemeine Entzündungszeichen. in Grundmann E (ed). Einführung in die Algemeine Pathologie. Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, 109-10

Murphy GM. (2004). Investigation of photosensitive disorders. Photodermatol Photoimmunol Photomed **20**,305-11

Neumann, N.J., Fritsch, C., Lehmann, P. (2000). Photodiagnostic test methods. 1: Stepwise light exposure and the photopatch test. Hautarzt **51**, 113-125

Nishiyama, T., Amano, S., Tsunenaga, M., Kadoya, K., Takeda, A., Adachi, E., Burgeson, R.E. (2000). The importance of laminin 5 in the dermal-epidermal basement membrane. J Dermatol Sci **24 (Suppl 1)**, 51-9

Oikarinen, A. (1994). Aging of the skin connective tissue: how to measure the biochemical and mechanical properties of aging dermis. Photodermatol Photoimmunol Photomed **10(2)**, 47-52

Pamphilon, D.H., Alnaqdy, A.A., Wallington, T.B. (1991). Immunomodulation by ultraviolet light: clinical studies and biological effects. Immunol Today (England) **12(4)**, 119-23

Parrish, J.A., Jaenicke, K.F., Anderson, R.R. (1982). Erythema and melanogenesis action spectrum of normal human skin. Photochem Photobiol **36**, 187-92

69

Paul, B.S., Parrish, J.A. (1982). The interaction of UVA and UVB in the production of threshold erythema. J Invest Dermatol **78(5)**, 371-4

Pawelek, J.M., Chakraborty, A.K., Osber, M.P., Orlow, S.J., Min, K.K., Rosenzweig, K.E., Bolognia, J.L. (1992). Molecular cascades in UVinduced melanogenesis: a central role for melanotropins?. Pigment Cell Res **5(5 Pt 2)**, 348-56

Pearse, A.D., Gaskell, S.A., Marks, R. (1987). Epidermal changes in human skin following irradiation with either UVB or UVA. J Invest Dermatol **88(1)**, 83-7

Prota, G., Misuraca, G. (1997). Melanins and related metabolites in skin photoprotection. in Altmeyer, P., Hoffmann, K., Stücker, M. (Eds). Skin Cancer and UV-Radiation. Springer Verlag Heidelberg, New York, Tokyo, 148-57

Rai, V.M., Shenoi, S.D., Balachandran, C., Pai, S. (2004). Minimal erythema response (MED) to solar simulated irradiation in normal Indian skin. Indian J Dermatol Venereol Leprol. **70**, 277-279

Rampen, F.H.J., Fleuren, B.A.M., de Boo, T.M., Lemmens, W.A.J.G. (1988). Unreliability of self-reported burning tendency and tanning ability. Arch Dermatol **124**, 885-8

Rassner, G. (2000). Dermatologie. Urban u. Fischer Verlag München u. Jena, 6. aktualisierte Auflage, 107

Rhodes, L.E., Friedmann P.S. (1992). A comparison of the ultraviolet Binduced erythemal response of back and buttock skin. Photodermatol Photoimmunol. Photomed. **9**, 48-51 Ruegemer, J., Schuetz, B., Hermann, K., Hein, R., Ring, J., Abeck, D. (2002). UV-induced skin changes due to regular use of commercial sunbeds. Photodermatol Photoimmunol Photomed **18**, 223-7

Ryckmanns, F., Schmoeckel, C., Plewig, G., Braun-Falco, O. (1987). Early persistent UVA-pigmentation: ultrastructural and morphometric analyses. Arch Dermatol Res **279(3)**, 173-9

Sams, W.M. (1989). Sun-induced aging. Clinical and laboratory observations in humans. Clin Geriatr Med **5(1)**, 223-33

Satish, L., Yager, D., Wells, A. (2003). Glu-Leu-Arg-negative CXC chemokine interferon gamma inducible protein-9 as a mediator of epidermal-dermal communication during wound repair. J Invest Dermatol **120(6)**, 1110-7

Sauermann, K., Clemann, S., Jaspers, S., Gambichler, T., Altmeyer, P., Hoffmann, K., Ennen, J. (2002). Age related changes of human skin investigated with histometric measurements by confocal laser scanning microscopy in vivo. Skin Res Technol **8(1)**, 52-6

Schaart, F.M., Garbe, C., Orfanos, C.E. (1993). Ozonabnahme und Hautkrebs: Versuch einer Risikoabschätzung. Hautarzt **44(2)**, 63-8

Seiberg, M. (2001). Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. Pigment Cell Res **14(4)**, 236-42

Snellman, E., C.T. Jansén, K. Leszczynski, R. Visure, T. Milan and K. Jokela (1995). Ultraviolet erythema sensitivity in anamnestic (I-IV) and phototested (1-4) Caucasian skin phototypes: the need for a new classification system. Photochem Photobiol. **62**, 769-772

Solberg, H.E. (1987) Approved recommendation on the theory of reference values (1987). Part 5. Statistical treatment of collected

reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem **25**, 645-656

Soter, N.A. (1990). Acute effects of ultraviolet radiation on the skin. Semin Dermatol **9(1)**, 11-5

Stanford, D.G., K.E. Georgouras, E.A. Sullivan and G.E. Greenoak (1996). Skin phototyping in Asian Australians. Australas J Dermatol. **37**, 36-38

Stern, R.S., Momtaz, K. (1984). Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UV-B and oral methoxsalen photochemotherapy. Arch Dermatol **120**, 869-73

Szeimies, R.M. (2005). Geschichte der Photodynamischen Therapie. Akt Dermatol **31**, 193-7

Taylor, D.K., Anstey, A.V., Coleman, A.J. (2002). Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of a British Photodermatology Group workshop. Br J Dermatol.**146**, 755-763

Taylor, C.C., Stern, R.S., Leyden, J.J., Gilchrest, B.A. (1990). Photoaging/ photodamage and photoprotection. J Am Acad Dermatol **22**, 1-15

Thody, A.J., Higgins, E.M., Wakamatsu, K., Ito, S., Burchill, S.A., Marks, J.M. (1991). Pheomelanin as well as Eumelanin is present in human epidermis. J Invest Dermatol **97**, 340-4

Thong, H.Y., Jee, S.H., Sun, C.C., Boissy, R.E. (2003). The patterns of melanosome distribution in keratinocytes of human skin as one determining factor of skin colour. Br J Dermatol **149(3)**, 498-505

72

Todd, C., Hewitt, S.D., Kempenaar, J., Noz, K., Thody, A.J., Ponec, M. (1993). Co-culture of human melanocytes and keratinocytes in a skin equivalent model: effect of ultraviolet radiation. Arch Dermatol Res **285(8)**, 455-9

Waterston, K., Naysmith, L., Rees, J.L. (2004). Physiological variation in the erythemal response to ultraviolet radiation and photoadaption. J Invest Dermatol. **123**, 958-964

Westerhof, W., O. Estervez-Uscanga, J. Meens, A. Kammeyer, M. Durocp and I. Cario (1990). The relation between constitutional skin color and photosensitivity estimated from UV-induced erythema and pigmentation dose-response curves. J Invest Dermatol. **94**, 812-816

Whiteman, D., Green, A. (1994). Melanoma and sunburn. Cancer Causes and Control **5**, 564-72

Wiskemann, A. (1988). Langzeitwirkungen optischer Strahlung auf die Haut. Akt Dermatol **14**, 320-2

Wucherpfennig, V. (1931). Biologie und praktische Verwendbarkeit der Erythemschwelle des UV. Strahlentherapie **40**, 201-43

Yasui, T., Tohno, Y., Araki, T. (2004). Characterization of collagen orientation in human dermis by two-dimensional second-harmonic-generation polarimetry. J Biomed Opt **9**, 259-64

Ziegler, A., Jonason, AS., Leffell, DJ., Simon, JA., Sharma, HW., Kimmelman, J., Remington, L., Jacks, T., Brash, DE. (1994). Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. Nature **372**,773-6

Jablonski, K., Pullmann H., Steigleder G.K. (1981). Der Einfluß auf die biologische Wirksamkeit von UV-A-Starhlen.Z Hautkr. **22**,1437-1446

73

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung meiner Dissertation danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. T. Gambichler. Ebenso bedanke ich mich ganz herzlich für die Begutchtung der Statistik bei Herrn T. Holland-Letz. Selbstverständlich bedanke ich mich auch bei allen Personen, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Lebenslauf

Name	Moussa
Vorname	Georg Johann
Geburtsdatum	23.11.1970
Familienstand	Ledig
Nationalität	Deutsch
Eltern	Dr. med. Elias Moussa
	Dr. med. Gunhild Moussa
Schulbesuch	
1977 – 1981	Katholische Grundschule Hückeswagen
1981 – 1991	Engelbert vom Berg Gymnasium Wipperfürth
1992 – 1993	Wehrdienst bei der Luftwaffe in Würzburg und
	Köln-Wahn
Studium	
1993 – 1995	Beginn des Studiums der Humanmedizin in
	Frankfurt a.M.
1995 – 1999	Wechsel zur Ruhr-Universität Bochum
2000 – 2001	Beendigung des Praktischen Jahres im Sana
	Klinikum Remscheid mit dem III. Staatsexamen
Berufserfahrung	
2001 – 2003	Ausbildung zum Staatlich geprüften Informatiker,
	mit dem Schwerpunkt Softwaretechnologie an
	der Berufsfachschule für Angewandte Informatik
	in Bergisch Gladbach. Abschlussprojekt im
	Bereich Medizintechnologie am Fraunhofer
	Institut St. Augustin Bonn.
2004	Approbation als Arzt
2004 – 2006	Tätigkeit als Assistenzarzt als in der Klinik für
	Allergologie und Dermatologie der Ruhr-
	Unversität Bochum
2006 - 2008	Fortführung der Facharztausbildung als
	Assistenzarzt in der Hautarztpraxis Dres.
	Jablonski/Burghoff/Jansen