Strahlenschutzkommission

Geschäftsstelle der
Strahlenschutzkommission
Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

http://www.ssk.de

Dosis-Wirkungsbeziehung für den Zusammenhang von UV-Strahlung und Hautkrebs

Stellungnahme der Strahlenschutzkommission

Verabschiedet in der 323. Sitzung der Strahlenschutzkommission am 02./03. Februar 2023

Vorwort

Obwohl Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom und malignes Melanom) weltweit und damit auch in Deutschland zu den häufigsten Krebsarten gehört und ultraviolette (UV)-Strahlung als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Hautkrebs nachgewiesen ist, existieren bisher keine belastbaren Daten für die Beschreibung einer Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen UV-Dosis und Inzidenz der unterschiedlichen Hautkrebs-Entitäten. Eine zielgerichtete Risikokommunikation im Hinblick auf die Entstehung von Hautkrebs wird durch diese eingeschränkte Erkenntnislage erschwert, da Dosis-Wirkungsbeziehungen, wie sie schon im Bereich der ionisierenden Strahlung vorliegen, eine Hochrechnung auf die geschätzte Anzahl an erwarteten Krebsfällen in der Bevölkerung im Zusammenhang mit einer bestimmten Exposition ermöglichen. Daher wurde die Strahlenschutzkommission beauftragt, den derzeitigen Wissensstand über Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen einer UV-Exposition und einer Hautkrebsentstehung zusammenzutragen und darzulegen, welche Maßnahmen insbesondere in der Forschung zu ergreifen sind, um die derzeitige Kenntnislage zu verbessern.

Zur Erstellung einer Stellungnahme mit ihrer wissenschaftlichen Begründung wurde die Arbeitsgruppe „Dosis-Wirkungsbeziehung für den Zusammenhang von UV-Strahlung und Hautkrebs“ des Ausschusses „Nichtionisierende Strahlen“ der Strahlenschutzkommission eingesetzt, der die folgenden Mitglieder angehörten:

- Dr. Rüdiger Greinert (Elbe Klinikum Buxtehude), Vorsitzender der Arbeitsgruppe,
- Dr. Stefan Bauer (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund),
- Prof. Dr. Thomas L. Diepgen † (Universitätsklinikum Heidelberg), Mitglied von Juli 2017 bis März 2020,
- Dr. Beate Volkmer (Elbe Klinikum Buxtehude),
- Prof. Dr. Friedo Zölzer (Südböhmische Universität in České Budějovice, Budweis, Tschechien).

Die Arbeitsgruppe wurde durch Herrn Dr. Klaus Kraywinkel (Robert Koch-Institut Berlin) und Herrn Timo Heepenstrick (Institut für Arbeitsschutz der DGUV Sankt Augustin) unterstützt.

Dr. Rüdiger Greinert	*Dr. Beate Volkmer*	*Prof. Dr. Ursula Nestle*
Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Dosis-Wirkungsbeziehung für den Zusammenhang von UV-Strahlung und Hautkrebs“	Vorsitzende des Ausschusses „Nichtionisierende Strahlen“	Vorsitzende der Strahlenschutzkommission

INHALT

1 Einleitung ... 5

2 Stand der Wissenschaft ... 6

2.1 Hautkrebsinzidenz weltweit und in Deutschland ... 6

2.1.1 Malignes Melanom ... 6

2.1.2 Nicht-melanozytärer Hautkrebs ... 11

2.2 Hautkrebsentstehung aufgrund von UV-Strahlung ... 12

2.3 Messung und Bewertung der UV- Exposition ... 12

2.3.1 Metrologie ... 13

2.3.1.1 Messgrößen ... 13

2.3.1.2 Messmethoden ... 13

2.3.2 Photobiologische Bewertung von UV-Strahlung ... 14

2.3.2.1 Wichtungsfunktionen und Detektorempfindlichkeiten ... 14

2.3.2.2 Das photobiologisch wirksame Sonnenspektrum ... 17

2.3.2.3 Probleme der Wichtung ... 19

2.3.3 Einflussgrößen, welche die Wirkung der UV-Dosis/-Exposition beeinflussen ... 20

2.3.3.1 Physikalische Einflussgrößen ... 21

2.3.3.2 Einfluss durch genetische (konstitutionelle) Faktoren ... 23

2.3.3.3 Erworbene Risikofaktoren für Hautkrebs bei UV-Exposition ... 23

2.3.3.4 Verhaltensbedingte Faktoren, welche die (individuellen) Auswirkungen einer UV-Exposition beeinflussen ... 23

2.4 In vitro Daten zu UV-Dosis-Wirkungsbeziehungen – Übertragbarkeit auf den Menschen ... 24

2.5 Daten aus Tiermodellen über UV-Dosis-Wirkungsbeziehungen für Hautkrebs – Übertragbarkeit auf den Menschen ... 26

2.6 Epidemiologische Daten über UV-Dosis-Wirkungsbeziehungen für Hautkrebs ... 29

2.6.1 Theoretische Modelle aufgrund epidemiologischer Daten zur ambienten UV-Exposition ... 29

2.6.2 Studien aufgrund von Abschätzungen individueller UV-Dosen ... 35

2.6.3 Studien aufgrund von UV-Personendosimetrie bei beruflich Exponierten ... 39

3 Stellungnahme ... 41

4 Literatur ... 42

A-1 Hautkrebsentstehung aufgrund von UV-Strahlen ... 59

A-1.1 Einfluss der UV-Strahlenqualität ... 59

A-1.1.1 DNA-Schäden ... 60

A-1.1.1.1 Induktion – direkter Reaktionsweg (hauptsächlich UV-B) ... 60

A-1.1.1.2 Induktion – indirekter Reaktionsweg (hauptsächlich UV-A) ... 60

A-1.1.2 Reparatur UV-induzierter DNA-Schäden 61
A-1.1.3 UV-spezifische Mutationen 61
A-1.2 Hautkrebstypen 62
A-1.2.1 Das maligne Melanom der Haut 62
A-1.2.2 Basalzellkarzinom 62
A-1.2.3 Das Plattenepithelkarzinom 62
A-1.2.4 Einfluss des Expositionsmusters auf die Entstehung von Hautkrebs 63

1 Einleitung

Hautkrebs stellt weltweit und auch in Deutschland die häufigste Krebsart in der hellhäutigen Bevölkerung dar, wenn man die Inzidenzraten für das Basalzellkarzinom, das Plattenepithelkarzinom und das maligne Melanom der Haut zusammenfasst (Leiter et al. 2014). Die Inzidenzraten nehmen weltweit immer noch zu (mit Ausnahme von Australien für das maligne Melanom) (Erdmann et al. 2013, Helgadottir et al. 2021). Für diese Entwicklung ist die Exposition durch ultraviolette (UV-) Strahlung (sowohl solaren Ursprungs als auch aus künstlichen Quellen, z. B. Solarien) mittlerweile als Hauptrisikofaktor nachgewiesen (vgl. Kapitel 2). Allerdings sind viele molekulare Mechanismen der UV-induzierten Hautkrebsentstehung noch nicht verstanden. Es existieren – und das ist für den Schutz vor UV-Strahlung von Bedeutung – keine belastbaren Daten über die Abhängigkeit der Hautkrebsinzidenz von den zugrundeliegenden UV-Bestrahlungsstärken und den daraus abgeleiteten Dosis- bzw. Expositionswerten, die eine Beschreibung der Dosis-Wirkungsbeziehung für die Hautkrebsentstehung erlauben würden. Anders als im Bereich der ionisierenden Strahlung existieren keine Risikokoeffizienten, die es ermöglichen, Risikoschätzungen in Abhängigkeit von einer bestimmten UV-Exposition[1] durchzuführen.

Beim Vorliegen einer verlässlichen Dosis-Wirkungsbeziehung könnte der UV-Strahlenschutz in folgenden Bereichen verbessert werden:

– *Demographische Entwicklung:*

  Die Entwicklung der UV-abhängigen Hautkrebsinzidenzen unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung in Deutschland könnten besser abgeschätzt werden.

  Der Großteil der Hautkrebserkrankungen (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) sind sog. „Alterskrebse“. Wie auch bei anderen Krebsarten ist mit einer starken Zunahme der Inzidenz dieser Hautkrebsentitäten in hohem Alter zu rechnen. Diese Entwicklung sollte man besser prognostizieren können, um im Sinne des Strahlenschutzes und der Prävention geeignet und zeitnah darauf reagieren zu können.

– *Risikogruppen:*

  Die Entwicklung der Hautkrebsinzidenz in verschiedenen Risikogruppen, wie z. B. beruflich UV-Exponierten, könnte besser eingeschätzt werden, um UV-Schutzmaßnahmen frühzeitig an sich ändernde UV-Expositionsbedingungen anzupassen.

  Damit verbunden wäre die Möglichkeit, verlässlichere Empfehlungen zum Verhalten der Bevölkerung in der Freizeit zu geben und maximale UV-Expositionen im beruflichen und privaten Bereich festzusetzen.

[1] Im vorliegenden Text wird häufig der Ausdruck „UV-Exposition“ verwendet, der in vielen Fällen in der internationalen Literatur zu finden ist. Er beschreibt die UV-Bestrahlung von Zellen, Tieren oder Menschen mit einer gewissen UV-Bestrahlungsstärke [J m^{-2} s^{-1}] oder die Tatsache, dass die exponierten Zellen, Tiere oder Menschen in einer gewissen Zeit einer UV-Dosis [J m^{-2}] ausgesetzt waren bzw. diese UV-Dosis akkumulieren. Oft soll die Verwendung des Begriffes „UV-Exposition“ aber auch nur die Tatsache beschreiben, dass eine UV-Bestrahlung stattgefunden hat, die im besten Fall durch eine UV-Bestrahlungsstärke oder UV-Dosis charakterisiert werden kann.

– *Klimawandel:*

  Der Einfluss des Klimawandels auf die UV-Exposition und die Hautkrebsinzidenz in Deutschland könnte besser eingeschätzt werden.

Es ist erstrebenswert, Daten zu individuellen UV-Expositionen zu erfassen und/oder Modelle zu generieren, die (auch) prospektiv Aussagen über die Entwicklung der Hautkrebsinzidenz ermöglichen. Da die Dosis der zentrale Begriff bei der Erstellung dieser Dosis-Wirkungsbeziehungen ist und die UV-Dosis stark vom persönlichem Verhalten (bei der Arbeit, in der Freizeit, mit und ohne Sonnenschutz etc.) abhängt, wird es notwendig sein, individuelle UV-Dosen zu messen und/oder aus anderen UV-Expositionen abzuleiten/zu modellieren, um belastbare Dosis-Wirkungsbeziehungen zu erstellen. Das bedeutet, dass der Personendosimetrie[2] besondere Bedeutung zukommen muss.

Die Strahlenschutzkommission (SSK) verfolgt die Zunahme der Inzidenzen der unterschiedlichen Hautkrebserkrankungen in Deutschland schon seit vielen Jahren und hat den Stand des Wissens über den Zusammenhang von Hautkrebs und UV-Strahlung zuletzt in einer 2016 überarbeiteten Empfehlung „Schutz des Menschen vor den Gefahren solarer UV-Strahlung und UV-Strahlung in Solarien“ zusammengetragen (SSK 2016). Dabei wurden auch eine Reihe von Empfehlungen ausgesprochen, welche dazu beitragen sollen, das UV-induzierte Hautkrebsrisiko zu minimieren. Die vorliegende Stellungnahme soll die SSK-Empfehlung von 2016 ergänzen und konkretisieren. Wie bereits in der SSK-Empfehlung von 2016 (SSK 2016) aufgezeigt wurde, könnten bei genauerer Kenntnis der Dosis-Wirkungsbeziehungen für den Zusammenhang von UV-Strahlung und Hautkrebs Trends für zukünftige Hautkrebs-Inzidenzen abgeleitet werden.

Gemäß dem Beratungsauftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) vom 13. Juli 2017 wird die SSK gebeten, zur „Dosis-Wirkungsbeziehung für den Zusammenhang von UV-Strahlung und Hautkrebs“ Stellung zu beziehen. Der Beratungsauftrag gliedert sich in zwei Bearbeitungsbereiche. Zunächst soll der aktuelle Kenntnisstand und eine Defizitanalyse aufgrund der zurzeit vorliegenden Daten- und Literaturlage erarbeitet werden. Dies erfolgt in Kapitel 2 „Stand der Wissenschaft“ der hier vorliegenden Stellungnahme. Die Ergebnisse dieses Bearbeitungsteils bilden die Basis für die Erstellung der Stellungnahme in Kapitel 3, in der Maßnahmen beschrieben werden, die insbesondere in der Forschung auf epidemiologischem, messtechnischem und biologisch-medizinischem Gebiet erforderlich sind, um die vorliegenden Defizite zu beheben.

2 Stand der Wissenschaft

2.1 Hautkrebsinzidenz weltweit und in Deutschland

2.1.1 Malignes Melanom

Die nachfolgenden Schätzungen zur Inzidenz des malignen Melanoms beruhen auf den Daten epidemiologischer Krebsregister, die in Deutschland von den Bundesländern (seit 2009 flächendeckend) betrieben werden. Auf Bundesebene veröffentlicht das Zentrum für Krebsregisterdaten jährlich Schätzungen der Inzidenz in Deutschland, rückwirkend ab dem Jahr 1999 (RKI und GEKID 2019). International existieren große Unterschiede in der Abdeckung durch

[2] Personendosimetrie: hier messtechnische Erfassung der individuellen solaren UV-Exposition einer Person an einer bestimmten Körperstelle

Krebsregister, vor allem in den wirtschaftlich schwächer entwickelten Regionen ist die Datenlage spärlich. Auf Grundlage von Registerdaten und weiterer Datenquellen schätzt die International Agency for Research on Cancer (IARC) regelmäßig die Inzidenz von und die Mortalität an den wichtigsten Krebsentitäten für alle Regionen und Länder weltweit. Diese Schätzungen lassen allerdings aufgrund sich ändernder Datenquellen und Methoden keine Trendanalysen zu.

Nach aktueller Schätzung der IARC für 2020, die unter anderem auf Daten bevölkerungsbezogener Krebsregister bis zum Jahr 2016 beruht, erkranken weltweit pro Jahr etwa 325 000 Menschen am malignen Melanom der Haut. Dies sind etwa 1,7 % aller Krebserkrankungen (Ferlay et al. 2020). Etwas mehr als die Hälfte (54 %) betrifft Männer, 49 % der Erkrankungen treten vor dem 65. Lebensjahr auf. Die Erkrankungsraten unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Weltregionen ganz erheblich: Rechnet man den Effekt unterschiedlicher Altersverteilungen in der Bevölkerung heraus (Altersstandardisierung[3] nach Weltbevölkerungsstandard[4]), sind die jährlichen Erkrankungsraten in Australien und Neuseeland mit rund 36/100 000 Personen pro Jahr etwa 100-mal höher als in Süd- und Zentralasien (0,3/100 000) (Abbildung 1). Nach Australien weisen der Norden und Westen Europas (wozu nach WHO-Definition auch Deutschland zählt) die höchsten Erkrankungsraten auf. Diese Raten liegen etwa halb so hoch wie in Australien. In ganz Europa ist von jährlich etwa 151 000 Neuerkrankungen auszugehen, in der EU (27 Mitgliedstaaten) sind es rund 106 000 Fälle pro Jahr. Der Anteil an allen Krebserkrankungen liegt hier bei 3,7 % bzw. 4 %.

[3] Altersstandardisierung: Mit dem Begriff ‚Standardisierung' werden in der Epidemiologie zwei unterschiedliche Verfahren zur Berechnung von Maßzahlen bezeichnet, die inhaltlich sinnvolle Vergleiche von Populationen ermöglichen können. Grundlegend muss zwischen der direkten und indirekten ‚Standardisierung' unterschieden werden. Bei der ‚Altersstandardisierung' wird eine Standardisierung der Maßzahlen hinsichtlich der Altersstruktur vorgenommen.
Führt man eine ‚direkte Altersstandardisierung' durch, werden die in der untersuchten Population ermittelten Maßzahlen in Fünf-Jahres-Altersklassen auf eine Standardbevölkerung umgerechnet. Üblich ist der Bezug auf die Altersstruktur der letzten Volkszählung für die Zeitreihen eines Landes. Für internationale Vergleiche wird ein Weltbevölkerungsstandard genutzt.

[4] Weltbevölkerungsstandard: standardisierte Weltbevölkerung (siehe auch Fußnote zu ‚Altersstandardisierung')

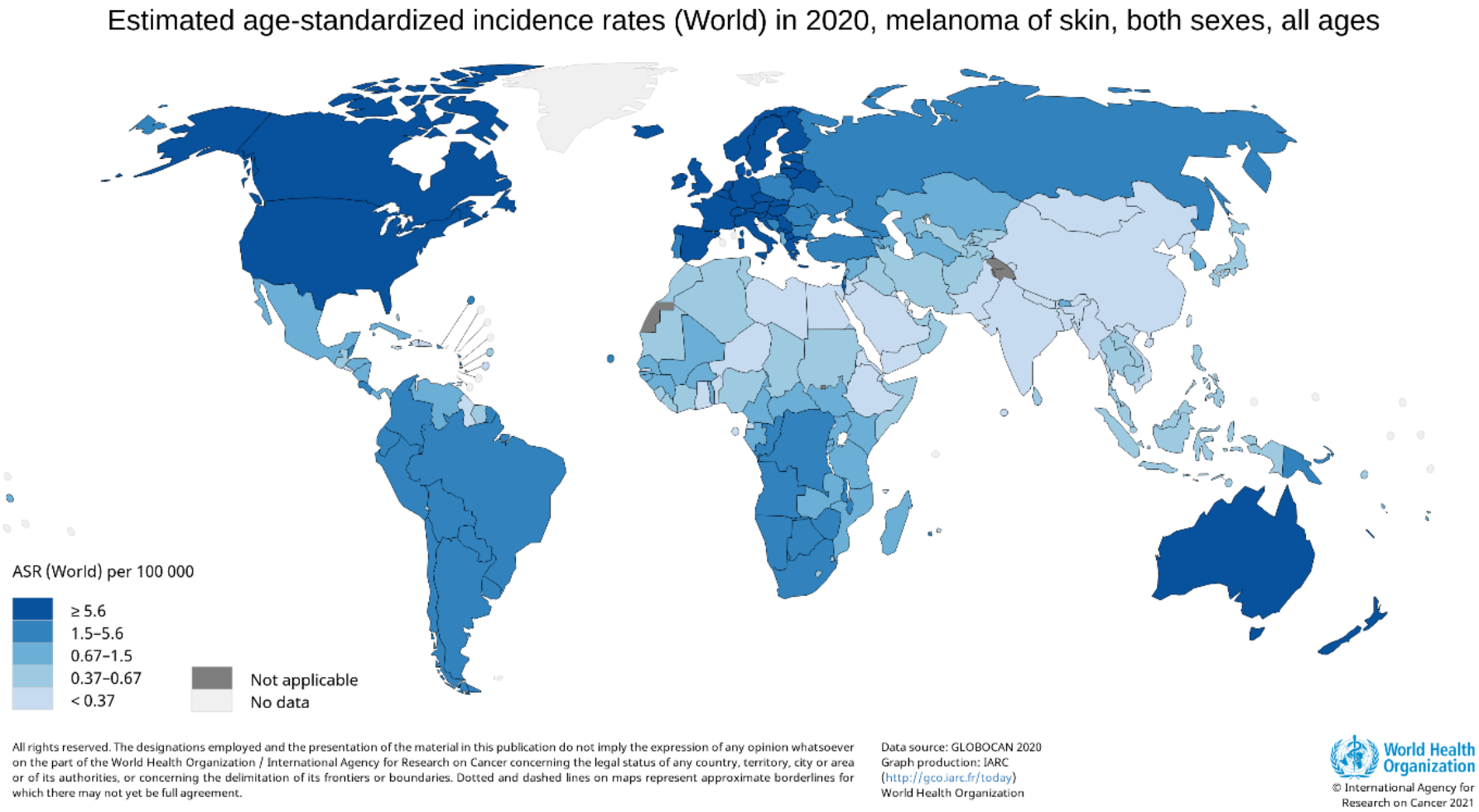

Abbildung 1: Geschätzte altersstandardisierte Inzidenzraten des malignen Melanoms der Haut weltweit für beide Geschlechter und alle Altersgruppen im Jahr 2020. Die niedrigsten jährlichen Erkrankungsraten sind in Süd- und Zentralasien mit 0,3/100 000 Personen pro Jahr zu finden, während die höchsten in Australien und Neuseeland mit rund 36/100 000 Personen pro Jahr auftreten.

Die im Vergleich zu anderen Ländern mit ähnlichem Breitengrad höheren Erkrankungsraten in Norwegen (höchste Raten innerhalb Europas), Südafrika und vor allem Australien lassen einen Einfluss von Ethnien bzw. Hauttyp vermuten. In den US-amerikanischen Registern ist dies direkt ablesbar: In den Jahren 2012 bis 2016 ist die Inzidenz unter weißen Amerikaner*innen mit 26,6/100 000 Personen pro Jahr (US-2000 Standardbevölkerung[5]) mehr als 25-mal höher als unter Afroamerikaner*innen (1,0/100 000 Personen pro Jahr), obwohl letztere vermehrt in den südlichen Bundesstaaten mit höherer UV-Exposition leben (SEER 2018b). Auch bei Menschen mit asiatischer, hispanischer oder indigener Abstammung liegen die Raten mit 1,4 bis 5,5 pro 100 000 Personen pro Jahr deutlich niedriger als bei Nachfahren europäischer Einwander*innen. Innerhalb ethnisch relativ homogener Bevölkerungen scheint auch der Breitengrad (höhere Inzidenz bei größerer Nähe zum Äquator) bzw. die UV-Exposition am Wohnort eine Rolle zu spielen, was vor allem mit Daten für den nordamerikanischen Kontinent gezeigt werden konnte (Elwood et al. 1974, Crombie 1979, Lee und Scotto 1993). Verschiedene Untersuchungen, auch aus Deutschland, zeigen ein höheres Erkrankungsrisiko in Regionen mit höherem durchschnittlichem Sozialstatus, ein für Krebserkrankungen ansonsten eher untypischer Befund. Unterschiedliches Reise- und Freizeitverhalten werden als mögliche Ursachen diskutiert (Hoebel et al. 2018, Singh et al. 2011, Singh et al. 2003, Pearce et al. 2006, Jiang et al. 2015).

Da die Schätzungen der IARC keine Trendanalysen beinhalten, muss hierzu auf andere Datenquellen zurückgegriffen werden. In den neun US-amerikanischen Krebsregistern des SEER-Programms (Surveillance, Epidemiology, and End Results)[6], die bis 1975 zurückreichen, ist über vier Jahrzehnte eine Verdreifachung der altersstandardisierten Erkrankungsraten zu beobachten. Der Anstieg zeigte sich verstärkt in den höheren Altersgruppen (SEER 2018a). In den skandinavischen Registern haben sich die Raten im gleichen Zeitraum sogar nahezu vervierfacht (Danckert B et al. 2019, Engholm et al. 2010). Während in den USA unabhängig von Geschlecht, Ethnie und Altersbereichen seit etwa 2013 ein Plateau beobachtet werden kann, scheint der Anstieg sich in Skandinavien aktuell noch weiter fortzusetzen. Ähnliches konstatierten schon Erdmann et al. in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2013 (Erdmann et al. 2013). Bei der Analyse von Daten aus 39 Ländern bis 2008 beschrieben die Autor*innen Hinweise für eine Stabilisierung der Inzidenzraten in Nordamerika und Australien, vor allem in den jüngeren Altersgruppen, während es in den meisten europäischen Ländern hierfür noch keine Anzeichen gab. In den letzten zehn jeweils verfügbaren Jahren zeigten etwa zwei Drittel der untersuchten Länder jährliche Anstiege zwischen 2 % und 5 %. In den meisten Ländern ließen sich Kohorteneffekte[7] (z. B. Geburtenkohorten, Alterskohorten) mit steigenden Raten für spätere Geburtsjahrgänge bis etwa 1950, zum Teil auch noch darüber hinaus, nachweisen. Dies könnte darauf hinweisen, dass (verhaltensbedingte) Veränderungen in der UV-Exposition in bestimmten Altersgruppen, z. B. in der Kindheit und Adoleszenz, eine wichtige Rolle spielen. Daneben waren auch Periodeneffekte[8] sichtbar, die durch ähnliche Anstiege in der gleichen Zeit über verschiedene Altersgruppen hinweg charakterisiert werden. Periodeneffekte sind eher durch Veränderungen der Exposition unabhängig vom Alter (z. B. klimatische Veränderungen) oder

---

[5] US-2000 Standardbevölkerung: Bevölkerung der Vereinigten Staaten von Amerika bei der Volkszählung im Jahr 2000.

[6] https://seer.cancer.gov/

[7] Kohorteneffekt: Beschreibt Unterschiede in der Inzidenz einer Erkrankung zwischen verschiedenen Geburtskohorten: z. B. haben nach 1960 geborene Frauen unabhängig vom Alter ein niedrigeres Lungenkrebsrisiko als frühere Geburtsjahrgänge, was mit über die Generationen veränderten Rauchgewohnheiten erklärt werden kann.

[8] Periodeneffekt: Im Gegensatz zum Kohorteneffekt beschreibt der Periodeneffekt Veränderungen der Inzidenz einer Erkrankung in einer bestimmten Zeitperiode. Ein Beispiel wäre eine in allen Altersgruppen gestiegene Inzidenz an Schilddrüsenkrebs zehn Jahre nach einem Reaktorunfall.

durch erhöhte Entdeckungsraten durch vermehrte Aufmerksamkeit bzw. bessere Diagnostik erklärbar.

Mit jährlich rund 57 000 Todesfällen ist weltweit etwa einer von 175 krebsbedingten Sterbefällen auf das maligne Melanom zurückzuführen (Ferlay et al. 2020). Aus den oben genannten Zahlen zur Inzidenz (325 000) ergibt sich, dass weltweit auf etwa fünf bis sechs Neuerkrankungen am Melanom ein Todesfall kommt. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten als Schätzer für das krankheitsspezifische Überleben betrugen 2010 bis 2014 in den USA, Australien, Neuseeland und einigen nord- und westeuropäischen Ländern (u. a. Deutschland) über 90 %, in China, Ecuador und Taiwan unter 60 % (Allemani et al. 2018). Entsprechend fallen die internationalen Unterschiede bei der Mortalität am Melanom geringer aus als bei der Inzidenz: die jährlichen Sterberaten liegen zwischen 0,2/100 000 Personen pro Jahr in Ost-, Süd und Zentralasien und 3,4/100 000 Personen pro Jahr in Australien/Neuseeland (Ferlay et al. 2020).

In Deutschland ergeben Schätzungen des Robert-Koch Instituts (RKI), die auf den Daten des saarländischen Krebsregisters und des Krebsregisters der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) beruhen, in etwa eine Verdreifachung der altersstandardisierten Erkrankungsraten von 1970 bis 1990. Der Anstieg setzt sich dann laut RKI etwas vermindert fort, bevor es nach 2008 mit der Einführung des Hautkrebsscreenings zu einem sprunghaften Anstieg um etwa 25 % bis 30 % kommt, der ganz überwiegend auf vermehrte Diagnosen des prognostisch günstigen superfiziell-spreitenden Typs zurückzuführen ist (Barnes et al. 2016). Dieser macht inzwischen etwa zwei Drittel aller (histologisch gesicherten) Neuerkrankungen aus. Zwischen 2009 und 2016 sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten weitgehend stabil geblieben mit Werten um 20/100 000 Einwohner pro Jahr für beide Geschlechter (alter Europastandard[9]) (RKI und GEKID 2021). Aufgrund der Einflüsse des Screenings ist die Beurteilung der aktuellen Trends und damit auch die Prognose der künftigen Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit jedoch schwierig. Im Jahr 2017 erkrankten nach Schätzungen des RKI etwa 22 900 Menschen (davon 10 900 Frauen) in Deutschland erstmals an einem Hautmelanom, der Anteil an allen Krebserkrankungen betrug damit bei beiden Geschlechtern 4,7 % (RKI und GEKID 2021). Nach Hochrechnungen auf Basis der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein ist bundesweit zusätzlich von etwa 15 800 Personen pro Jahr auszugehen, bei denen die früheste erkennbare Form des malignen Melanoms (in situ Melanom) diagnostiziert wird (Katalinic 2020).

Das mittlere Erkrankungsalter für invasive Formen des Melanoms liegt in Deutschland für Frauen bei 60 Jahren, für Männer bei 68 Jahren. Gut zwei Drittel der Fälle mit ausreichenden Angaben wurden in einem frühen Stadium diagnostiziert (Union for International Cancer Control (UICC)), bei den Frauen ist der Anteil mit 73 % höher als bei den Männern (66 %). Während bei den Männern etwa 41 % der Fälle am Rumpf auftreten, sind bei den Frauen die unteren Extremitäten mit 31 % die am häufigsten betroffene Körperregion (RKI und GEKID 2021).

Bei Diagnose im Frühstadium (Stadium I nach UICC: Tumordicke < 1 mm oder < 2 mm ohne Ulzeration, keine Lymphknoten befallen, keine Metastasen) sind die Überlebenschancen zumindest in den ersten fünf Jahren nach Diagnose gegenüber der Allgemeinbevölkerung statistisch nicht eingeschränkt (relatives Fünf-Jahres-Überleben um 100 %). In den mittleren Stadien sinkt dieser Wert auf knapp unter 80 % (Stadium II) bzw. unter 70 % (Stadium III). Deutlich schlechter sind die Überlebenschancen, wenn bei Erstdiagnose bereits Metastasen in anderen Organen vorliegen (Stadium IV): in diesem Fall liegt die relative Fünf-Jahres-Überlebenschance nur noch bei rund 20 % (RKI und GEKID 2021).

---

[9] alter Europastandard: Die alte Europastandardbevölkerung von 1976. Diese unterstellt den Gruppen der Frauen und Männer eine identische Altersstruktur.

Im Jahr 2019 waren in Deutschland 3 021 Sterbefälle auf ein Hautmelanom zurückzuführen. Zwischen 2009 und 2019 sind die altersstandardisierten Sterberaten bei beiden Geschlechtern stabil und liegen bei Frauen um 3/100 000, bei Männern um 4/100 000 Personen pro Jahr (Standardbevölkerung Deutschland 2011) (Destatis 2020). Zuvor war seit den 1970er Jahren nur bei den Männern ein langsamer Anstieg zu verzeichnen (Barnes et al. 2016). Im europäischen Vergleich schätzt die IARC für das Jahr 2020, dass die Sterblichkeit am Melanom in Deutschland um rund 6 % unterhalb des Wertes für die gesamte EU liegt, während die Inzidenz um 52 % höher liegt (ECIS 2020).

2.1.2 Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Die epidemiologische Datengrundlage für nicht-melanozytäre Hautkrebsformen (‚non-melanoma skin cancer', NMSC) ist deutlich schlechter als für Melanome. In vielen bevölkerungsbezogenen Krebsregistern, u. a. in den US-amerikanischen SEER-Registern, werden sie nicht oder nicht vollständig erfasst. Wesentlicher Grund dafür dürfte die überwiegend ambulante Behandlung dieser Tumoren sein, im Falle der Basalzellkarzinome auch der nur sehr selten lebensbedrohliche Verlauf der Erkrankung.

Einige bevölkerungsbezogene Register, z. B. die skandinavischen, erfassen zumindest die Plattenepithelkarzinome und die seltenen sonstigen Hautkrebsformen, wie das Merkelzellkarzinom.

Die IARC veröffentlicht inzwischen Schätzungen für nicht-melanozytäre Hautkrebsformen ohne Einbeziehung der Basalzellkarzinome (Ferlay et al. 2020). Weltweit geht die IARC für 2018 von 1,2 Millionen Erkrankungsfällen aus, das wären 6,2 % aller Krebserkrankungen. Mit 60 % aller Fälle sind Männer häufiger betroffen, nur etwa jede fünfte Neuerkrankung tritt vor dem 65. Lebensjahr auf. Auf etwa 19 Neuerkrankungen kommt ein Sterbefall (ca. 64 000 Sterbefälle pro Jahr).

Im internationalen Vergleich ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei den Melanomen, auch hier liegen die standardisierten Erkrankungsraten in Australien rund 100-mal höher als in Südost- und Zentralasien. Im Unterschied zu den Melanomen sind die europäischen Neuerkrankungsraten an nicht-melanozytären Hautkrebsarten deutlich niedriger als in Nordamerika und noch niedriger im Vergleich zu Australien. Innerhalb Europas zeigt sich wiederum ein ähnliches Muster wie bei den Melanomen mit höheren Raten in Nord- und Westeuropa.

Analysen langfristiger Trends sind vor allem mit den Daten der skandinavischen Register möglich. Seit Mitte der 1970er Jahre haben sich die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten bei den Männern dort in etwa verdreifacht, bei den Frauen vervierfacht. Eine Stabilisierung der Erkrankungsraten ist derzeit noch nicht abzusehen (Danckert B et al. 2019, Engholm et al. 2010). In den Niederlanden sind die Erkrankungen zwischen 1989 und 2011 bei den Männern durchschnittlich um 4 % pro Jahr, bei den Frauen um jährlich 6 % angestiegen. Eine systematische Übersichtsarbeit fand jedoch in 14 europäischen Studien über verschiedene Zeiträume vergleichbare Trends mit Anstiegen in den Neuerkrankungszahlen um jährlich etwa 5,5 %, anhand britischer Registerdaten wurden sogar noch stärkere Anstiege verzeichnet (Lomas et al. 2012). Die Häufigkeit vom Basalzellkarzinom lag in den meisten Studien etwa drei- bis viermal höher als für das Plattenepithelkarzinom. Für das Basalzellkarzinom scheinen in Australien weltweit mit Abstand die höchsten Erkrankungsraten vorzuliegen (Lomas et al. 2012). Wie bereits oben beschrieben, ist die epidemiologische Datenlage bezüglich der Basalzellkarzinome jedoch immer noch unsicher.

In Deutschland haben einige Bundesländer in den letzten zehn bis 15 Jahren erfolgreiche Anstrengungen unternommen, auch nicht-melanozytäre Hautkrebsformen möglichst vollzählig zu erfassen. Das RKI geht auf der Basis der Daten ausgewählter Bundesländer für 2016 von

230 000 Neuerkrankungen aus, davon sind etwa drei Viertel Basalzellkarzinome und knapp ein Viertel Plattenepithelkarzinome. Etwa 1 % der Fälle betreffen seltene Formen, wie das zu den neuroendokrinen Tumoren zählende Merkelzellkarzinom oder Karzinome der Talg- und Schweißdrüsen (RKI und GEKID 2019).

Rund 60 % aller erstmals auftretenden bösartigen, nicht-melanozytären Hauttumoren betreffen Kopf, Hals oder Gesicht. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2016 bei 73 Jahren bzw. 75 Jahren (Frauen bzw. Männer), wobei das Plattenepithelkarzinom im Mittel noch etwas später auftritt als das Basalzellkarzinom. Zeitliche Trends sind erst etwa ab 2006 interpretierbar. Ähnlich wie beim Melanom kam es auch beim Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom zu einem deutlichen Anstieg mit Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008. Zwischen 2011 und 2016 scheinen sich die altersstandardisierten Erkrankungsraten zunächst stabilisiert zu haben. Alleine aufgrund demografischer Veränderungen ist von einem weiteren Anstieg der absoluten Erkrankungszahlen auszugehen. Zu berücksichtigen ist zudem, dass in allen genannten Zahlen nur das jeweils erste Auftreten eines Basalzellkarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms enthalten ist, unabhängig vom Auftreten von weiteren De-novo-Hauttumoren[10] oder Rezidiven[11].

Am nicht-melanozytären Hautkrebs starben im Jahr 2019 in Deutschland laut offizieller Todesursachenstatistik 1 076 Personen. Sowohl in den absoluten Zahlen als auch in den altersstandardisierten Raten ist die Tendenz steigend (Destatis 2020). Während die Überlebensaussichten beim Basalzellkarzinom gegenüber der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung nicht eingeschränkt sind, versterben etwa sechs von 100 am Plattenepithelkarzinom erkrankte Personen in den ersten fünf Jahren an den Folgen ihres Tumors, beim Merkelzellkarzinom sind es etwa drei von zehn (Eisemann et al. 2016).

2.2 Hautkrebsentstehung aufgrund von UV-Strahlung

Es besteht kein Zweifel mehr daran, dass UV-Strahlung krebserregend für den Menschen ist und in unmittelbarem (kausalem) Zusammenhang mit der Hautkrebs-Entwicklung, Promotion und Progression steht. Hierfür gibt es eine Vielzahl molekularbiologischer Belege aus In-vitro-Untersuchungen (auch an menschlichen Zellen, Geweben etc.) und aus Tiermodellen mit Bezug zu Dosis-Wirkungsbeziehungen für bestimmte biologische Endpunkte.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Strahlenbiologie der Hautkrebsentstehung wird in dieser Stellungnahme verzichtet. Weitere Informationen können der SSK-Empfehlung „Schutz des Menschen vor den Gefahren solarer UV-Strahlung und UV-Strahlung in Solarien“ (SSK 2016) entnommen werden. Im Anhang 1 zu dieser Stellungnahme wird ein kurzer Überblick gegeben.

2.3 Messung und Bewertung der UV- Exposition

Weltweit werden seit Jahrzehnten UV-Spektren der Sonne gemessen und hinsichtlich ihrer biologischen Wirksamkeit auf den Menschen ausgewertet. Hierfür kommen die verschiedensten Messgeräte und -verfahren zum Einsatz: personendosimetrische Detektoren, welche die individuelle Exposition messen, festinstallierte Messstationen, welche die Umgebungs-UV-Strahlung detektieren, aber auch Satellitendaten (im Folgenden nicht betrachtet). Sowohl die unterschiedlichen spektralen Charakteristika der Messgeräte als auch die individuellen bzw. gruppenspezifischen Expositionsmuster erschweren jedoch den Vergleich von Literaturdaten.

---

[10] De-novo-Hauttumor: Die Entstehung eines weiteren Hauttumors, ohne dass dieser durch eine vorhergehende Tumorerkrankung bedingt ist.

[11] Rezidiv: Hier gemeint ist das Wiederauftreten eines Hauttumors.

2.3.1 Metrologie

2.3.1.1 Messgrößen

Für UV-Strahlung kann der aus dem Bereich der ionisierenden Strahlung (Röntgenstrahlung, Alpha-, Beta-, Gamma-Strahlung) bekannte Begriff der Dosis eigentlich nicht sinnvoll verwendet werden, ist aber dennoch gebräuchlich für das Produkt aus Bestrahlungsstärke und Zeit (s. u.). Im Falle ionisierender Strahlung wird die Energiedosis als absorbierte Energie pro Masse definiert (angegeben in den Einheiten $\mathrm{J\,kg^{-1} = Gy}$), wobei Energie im Prinzip von allen Komponenten einer Zelle absorbiert werden kann; alle Atome und Moleküle einer Zelle können ionisiert oder angeregt werden. Im Falle von UV-Strahlung findet lediglich eine Anregung statt, weil die Photonenenergie für eine Ionisation nicht ausreicht. Die Absorption erfolgt selektiv an bestimmten Molekülen (Chromophore), während andere zelluläre Substanzen für diese Art von Strahlung weitgehend transparent sind. Wichtige Chromophore, allen voran die DNA, sind aber in der Zelle nicht homogen verteilt. Außerdem ist, wie im Anhang 1.1 erwähnt, die Eindringtiefe von UV-Strahlung in Gewebe variabel, so dass sich auch die in den verschiedenen Hautschichten absorbierten Energien stark unterscheiden. Wegen dieser Inhomogenitäten verzichtet man auf Betrachtungen zur Energieabsorption im Gewebe und charakterisiert stattdessen das Strahlenfeld in dessen Umgebung.

Das geschieht in der Regel durch Angabe der Messgröße Bestrahlungsstärke (engl. radiant power oder irradiance, E, gemessen in $\mathrm{W\,m^{-2}}$), also der empfangenen Strahlungsleistung pro Fläche (zum Beispiel der Haut), oder einer Bestrahlung (engl. radiant exposure, H) gemessen in $\mathrm{J\,m^{-2}}$, also einer Bestrahlungsstärke mal Zeit, die wie erwähnt häufig als UV-Dosis bezeichnet wird. Für bestimmte Fragestellungen kann es wichtig sein, die Richtung der einfallenden Strahlung zu berücksichtigen bzw. anzugeben, wie stark die Strahlung aus einem bestimmten Himmelsareal ist. Dann verwendet man den Begriff der Strahldichte (engl. radiance, L) und bezeichnet so die Bestrahlungsstärke pro Raumwinkel (Einheit Steradiant, sr), gemessen in $\mathrm{W\,m^{-2}\,sr^{-1}}$.

Bestrahlungsstärke, Bestrahlung und Strahldichte sind radiometrische Größen ohne Berücksichtigung der spektralen biologischen Wirksamkeit z. B. auf die menschliche Haut. Mit Hilfe entsprechender Wichtungsfunktionen (Aktionsspektren) wird durch eine mathematische Faltung aus einer radiometrischen eine photobiologische Strahlungsgröße (siehe Gleichung 1 in Abschnitt 2.3.2.1).

2.3.1.2 Messmethoden

Für bestimmte radiometrische Messungen, die lediglich die empfangene Energie detektieren sollen, können Geräte verwendet werden, die wellenlängenunabhängig messen. Man spricht von nicht-selektiven Empfängern. So kann man z. B. mit einem Thermoelement die durch Bestrahlung verursachte Erwärmung einer schwarzen Empfängerfläche bestimmen und von ihr auf die Bestrahlungsstärke schließen. Ein solches Pyranometer misst typischerweise über einen großen Wellenlängenbereich UV-, sichtbare und Infrarot (IR)-Strahlung. Mit Hilfe von Kantenfiltern können bestimmte Spektralbereiche selektiert werden. So ist es möglich, radiometrische Strahlungsgrößen für bestimmte Spektralbereiche, z. B. für den kompletten UV- oder nur für den UV-A- oder UV-B-Bereich anzugeben. Weil aber die biologische Wirksamkeit von UV-Strahlung von der Wellenlänge abhängt, haben solche rein radiometrischen Informationen einen eher beschränkten Nutzen für die Etablierung einer Dosis-Wirkungsbeziehung bei UV-induzierten Hautkrebserkrankungen. Notwendig sind spektrale Messungen für schmale, nicht überlappende, aber aneinander anschließende Ausschnitte des Spektrums.

Dies ist mit Geräten möglich, die eine wellenlängenunabhängige Messung mit einer Wellenlängendiskriminierung (Monochromator) verbinden. Allerdings ist zu beachten, dass je nach

Bauart die Bandbreite des Monochromators oder auch sein Durchlassgrad wellenlängenabhängig sein können, so dass die Messdaten entsprechend korrigiert werden müssen, wenn die spektrale Verteilung der empfangenen Energie bestimmt werden soll. Wegen der starken Wellenlängenabhängigkeit der solaren Bestrahlungsstärke zwischen 290 nm und 310 nm empfehlen sich Geräte, z. B. Doppelmonochromatoren, die Streustrahlung um einen Faktor 10^8 reduzieren. Geräte mit Einfachmonochromator sind leichter und preisgünstiger, bieten allerdings eine Streustrahlungsreduktion um lediglich einen Faktor 10^4 (Diffey 2002).

Häufig wird für die Messung im Anschluss an den Monochromator kein Thermoelement-basierter, sondern ein photoelektrischer Empfänger verwendet. Dabei kommt eine Photozelle (äußerer Photoeffekt) oder ein Photowiderstand bzw. eine Photodiode (innerer Photoeffekt ohne und mit Sperrschicht) zum Einsatz. Bei beiden Komponenten handelt es sich um selektive Empfänger, deren Detektionsempfindlichkeit wellenlängenabhängig ist. Moderne Spektralradiometer verzichten außerdem auf die Wellenlängendiskriminierung mit Hilfe eines Monochromators und verwenden stattdessen eine oder mehrere Reihen sensitiver Photodioden zur Detektion optischer Strahlung. Dadurch reduziert sich die Messzeit erheblich und häufig kann eine vergleichbare Streulichtunterdrückung wie bei Doppelmonochromatoren erreicht werden.

Neben diesen spektralradiometrischen Messungen, bei denen die biologische Wirksamkeit solarer UV-Strahlung durch eine computergestützte Wichtung der verschiedenen Bereiche des Spektrums berücksichtigt wird, gibt es verschiedene integrierende Systeme, deren Detektorempfindlichkeiten dann anhand einer biologischen Wichtungsfunktion ausgelegt werden. Zu den wellenlängenabhängig messenden Systemen gehören photoelektrische Empfänger, wie z. B. das Robertson-Berger Radiometer (RBM) und dessen Weiterentwicklungen. Aber auch eine Reihe anderer Verfahren, wie etwa Polysulfon-Filme (PSF), die über eine vorab kalibrierte Absorptionsänderung bei 330 nm Rückschlüsse auf die Höhe der UV-Dosis erlauben, oder Detektorsysteme, bei denen Sporen durch UV-Strahlung inaktiviert werden und über eine anschließende Transmissionsmessung der kultivierten Proben die UV-Dosis bestimmt werden kann, finden Verwendung.

Bei allen Messmethoden ist es wichtig zu unterscheiden, ob diese grundsätzlich für festinstalliertes, lokales UV-Monitoring der Umgebungs-UV-Strahlung oder für Personendosimetrie verwendet werden sollen. Während für Messungen der örtlichen Sonneneinstrahlung große, hochauflösende Systeme wie etwa Doppelmonochromatoren zum Einsatz kommen, muss für personendosimetrische Untersuchung auf kleine portable Messgeräte zurückgegriffen werden. Es ist nachvollziehbar, dass durch das individuelle Expositionsmuster einer Person, deren persönliche UV-Exposition erfasst werden soll, die individuelle UV-Dosis verglichen mit Extrapolationen aus lokalen Messungen um Größenordnungen unterschiedlich sein kann.

2.3.2 Photobiologische Bewertung von UV-Strahlung

2.3.2.1 Wichtungsfunktionen und Detektorempfindlichkeiten

Im industriellen Umfeld bzw. zur Beschreibung technischer Vorgänge ist es häufig ausreichend, UV-Strahlung durch Angabe radiometrischer (ungewichteter) Strahlungsgrößen zu charakterisieren. Die biologische Wirkung von UV-Strahlung ist dagegen wellenlängenabhängig, was im Wesentlichen durch die Absorption der DNA (und ihrer damit verbundenen Schädigung) bedingt ist. So sinkt die relative spektrale Wirksamkeit einer Pyrimidindimerisierung, $S_{py}(\lambda)$ (Freeman et al. 1989), von einem Maximum bei 296 nm um etwa vier Größenordnungen bis 366 nm, siehe Abbildung 2 (a).

Um die wellenlängenabhängige biologische Wirksamkeit von UV-Strahlung zu berücksichtigen, muss die betrachtete spektrale physikalische Strahlungsgröße, bei der es sich typischerweise um die Bestrahlungsstärke E handelt, mathematisch mit einer sog. Wichtungsfunktion

$S_{\text{biol}}(\lambda)$ (oder auch Wirkungsfunktion, Aktionsspektrum) im Wellenlängenbereich von λ_1 bis λ_2 gefaltet werden (DIN 5031-10:2018-03):

$$E_{\text{biol}} = \int_{\lambda_1}^{\lambda_2} E_\lambda(\lambda)\, S_{\text{biol}}(\lambda)\, \mathrm{d}\lambda. \qquad \text{Gl. 1}$$

$S_{\text{biol}}(\lambda)$ stellt dabei einen allgemeinen biologischen Effekt mit einer bestimmten Wirkung dar und kann für unterschiedliche biologische Endpunkte verschiedene Formen annehmen.

Die so erhaltene photobiologisch wirksame Bestrahlungsstärke E_{biol} ist zur Beschreibung des Ausmaßes potenziell schädlicher Effekte durch UV-Strahlung besser geeignet als ihr ungewichtetes (radiometrisches) Pendant. Einige ausgewählte Wichtungsfunktionen mit Bezug auf für den Menschen relevante biologische Endpunkte sind in Abbildung 2 (a) dargestellt. Die Daten beziehen sich auf In-vitro-, In-vivo- und Ex-vivo-Untersuchungen sowie Tierversuche.

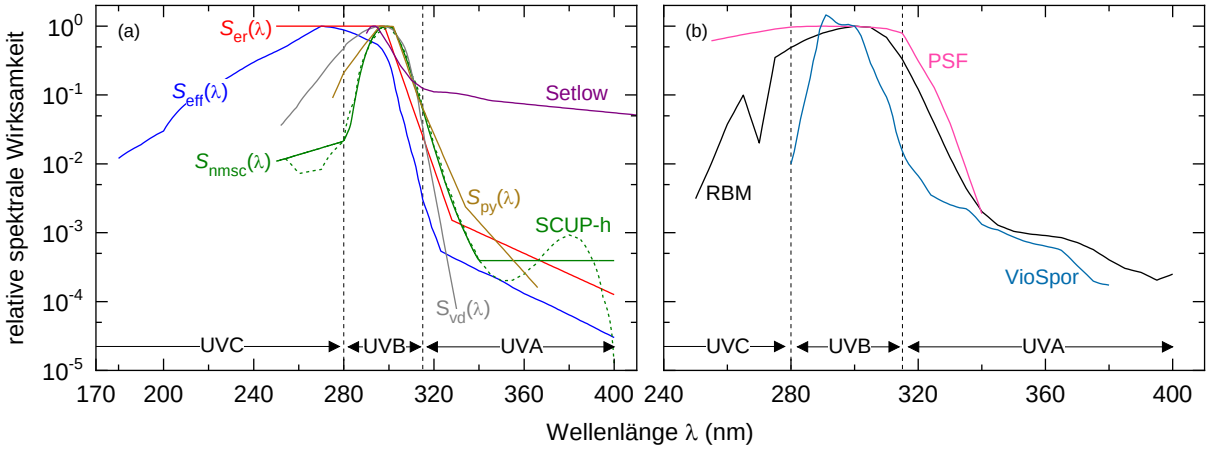

Abbildung 2: Halblogarithmische Darstellung ausgewählter Wichtungsfunktionen und Detektorempfindlichkeiten.
In (a) sind folgende relative spektrale Wirksamkeiten abgebildet:
- *S_{er}: Bildung eines Erythems,*
- *$S_{nmsc}(\lambda)$: Photokarzinogenese nicht-melanozytären Hautkrebses,*
- *$S_{vd}(\lambda)$: Synthese von Prävitamin D_3,*
- *$S_{py}(\lambda)$: Pyrimidindimerisierung*
- *SCUP-h: errechnete Skin Cancer Utrecht Philadelphia Wirkungsfunktion,*
- *S_{eff}: die von der International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) empfohlene kombinierte spektrale UV-Wirksamkeit für das menschliche Auge und die Haut*
- *das von Setlow vorgeschlagene Aktionsspektrum.*

In (b) sind die spektralen Detektorempfindlichkeiten
- *eines Robertson-Berger Radiometers (RBM),*
- *eines Polysulfon-Films (PSF) sowie*
- *eines VioSpor Personendosimeters*

dargestellt.

Ein Großteil der gezeigten Aktionsspektren beruht auf einer Vielzahl von Einzeluntersuchungen. Da die biologische Wirkung von UV-Strahlung nicht nur von der UV-Empfindlichkeit epidermaler und dermaler Target-Zellen abhängt, sondern auch die Transmissions- und Absorptionseigenschaften der vorliegenden Hautschichten einen wesentlichen Einfluss haben

(Meinhardt et al. 2008), geben Wichtungsfunktionen lediglich gemittelte relative spektrale Empfindlichkeiten wieder, wobei bei der Mittelung in der Regel nur Daten von Menschen mit heller Hautfarbe berücksichtigt wurden.

Die von der International Commission on Illumination (CIE) vorgeschlagene Standardkurve für die relative spektrale Empfindlichkeit menschlicher Haut gegenüber einer UV-induzierten Hautrötung, $S_{er}(\lambda)$, (McKinlay und Diffey 1987, CIE 1999) beginnt bei 250 nm und ist zunächst auf 1,0 festgesetzt. Ab 298 nm fällt sie mit einer zweistufigen Potenzfunktion ab (ISO/CIE 17166:2019):

$$S_{\mathrm{er}}(\lambda) = \begin{cases} 1{,}0 & 250\ \mathrm{nm} \leq \lambda \leq 298\ \mathrm{nm} \\ 10^{0{,}094(298-\lambda)} & 298\ \mathrm{nm} < \lambda \leq 328\ \mathrm{nm} \\ 10^{0{,}015(140-\lambda)} & 328\ \mathrm{nm} < \lambda \leq 400\ \mathrm{nm} \end{cases} \qquad \text{Gl. 2}$$

Die in Abbildung 2 dargestellten Wirkungsfunktionen zeigen alle ab etwa 300 nm eine vergleichbar starke Abnahme der relativen spektralen Empfindlichkeit und berücksichtigen damit vor allem die UV-Strahlungsabsorption der DNA (bzw. die sehr ähnliche Absorption des Vitamin-D-Vorläufers 7-Dehydrocholesterol). Eine Ausnahme bildet das von Setlow propagierte Aktionsspektrum für die Melanom-Induktion (Setlow et al. 1993, Setlow 1999), das außer durch die Absorption der DNA auch durch diejenige des Melanins bestimmt ist.

Praktische Bedeutung im Arbeitsschutz hat neben der $S_{er}(\lambda)$ Funktion vor allem die Funktion der International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) $S_{eff}(\lambda)$ oder $S_{uvh}(\lambda)$ Spektrum, welches als Hüllkurve aus spektralen Schwellenwertkurven zur Auslösung von akuten UV-Effekten an Augen und Haut abgeleitet wurde und für das Auge die Photokeratitis (UV-strahlungsbedingte Hornhautentzündung) und die Photokonjunktivitis (UV-strahlungsbedingte Bindehautentzündung) sowie für die Haut das UV-Erythem miteinbezieht (ICNIRP 2004). Im Vergleich zu $S_{er}(\lambda)$ führt dies zu einem Empfindlichkeitsabfall, der bereits bei kürzeren Wellenlängen beginnt. $S_{eff}(\lambda)$ ist außerdem die einzige abgebildete Wichtungsfunktion, die signifikante UV-C-Strahlungsanteile von 250 nm bis 180 nm berücksichtigt. Basierend auf den Expositionsgrenzwert-Empfehlungen der ICNIRP ist $S_{eff}(\lambda)$ gesetzlich im deutschen Arbeitsschutz verankert.

Die Wichtungsfunktion der Photokarzinogenese (durch UV-Strahlung eingeleitete Tumorinduktion) des nicht-melanozytären Hautkrebses, $S_{nmsc}(\lambda)$ (NMSC) weist hingegen einen zu größeren Wellenlängen hin verschobenen UV-B-Empfindlichkeitsabfall auf. Darüber hinaus hat $S_{nmsc}(\lambda)$ im Gegensatz zu $S_{er}(\lambda)$ und $S_{eff}(\lambda)$ ein ausgeprägtes Maximum bei 299 nm. UV-C- und UV-A-Strahlung haben gemäß dem NMSC-Aktionsspektrums im Vergleich zu UV-B-Strahlungsanteilen einen geringeren Einfluss auf die Induktion nicht-melanozytären Hautkrebses. $S_{nmsc}(\lambda)$ basiert auf der aus einem Mausmodell errechneten Skin Cancer Utrecht Philadelphia Wirkungsfunktion für den Menschen, SCUP-h (de Gruijl und Van der Leun 1994), vereinfacht diese jedoch u. a. durch die Annahme konstanter relativer spektraler Wirksamkeiten für $\lambda < 280$ nm bzw. für $\lambda \gtrsim 340$ nm.

Neuere Befunde, die zeigen, dass auch UV-A Strahlung Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere (CPDs) in der Haut induzieren kann (s. Anhang 1.1.1.2), bestätigen die in den Aktionsspektren gefundene photokarzinogene Wirkung im UV-A-Spektralbereich (Cadet und Douki 2018).

Im Zusammenhang mit der Entstehung von Hautkrebs durch UV-Strahlung wird häufig auch die Bedeutsamkeit der Synthese von Prävitamin D_3 durch UV-Exposition menschlicher Haut hervorgehoben. Die entsprechende Wichtungsfunktion, $S_{vd}(\lambda)$ (CIE 2006), d. h. die relative spektrale Empfindlichkeit der Bildung von Prävitamin D_3 aus dem Provitamin 7-Dehydrocholesterin in der Oberhaut, ist in Abbildung 2 (a) gezeigt.

Eine im Vergleich zu den bisher betrachteten Wichtungsfunktionen völlig andere spektrale Empfindlichkeit zeigt das Aktionsspektrum für die Melanom-Induktion nach Setlow et al. (Setlow et al. 1993, Setlow 1999), welches auf einem limitierten Datensatz zur Melanom-Induktion bei Fischen basiert und hinsichtlich der unterschiedlichen Transmissions- bzw. Absorptionseigenschaften humaner Haut korrigiert wurde. Mit relativen Wirksamkeiten von etwa 0,12 bis 0,02 für UV-A- und sichtbare Strahlung bis 550 nm (letzteres nicht gezeigt in Abbildung 2) ist es das einzige Wirkungsspektrum, das diesen beiden Spektralbereichen einen signifikanten Beitrag zur Zellschädigung zuschreibt. Im UV-B-Spektralbereich lässt sich der Verlauf des Setlow Aktionsspektrums insbesondere durch die relative spektrale Empfindlichkeit der Pyrimidindimerisierung $S_{py}(\lambda)$ erklären, wohingegen für UV-A-Strahlung die Absorption durch Melanin zur Interpretation herangezogen werden kann. In Arbeiten mit transgenen Mäusen u. a. von de Fabo et al. (2004) sowie Mitchell et al. (2007) wurde jedoch Skepsis hinsichtlich der Qualität der Daten geäußert. Andere Untersuchungen mit einem Stamm transgener Mäuse, deren Haut der menschlichen ähnlicher sei, sprechen wiederum für eine Beteiligung der Melanin-Absorption bei der Melanom-Entstehung (Noonan et al. 2012).

Die vorgestellten Aktionsspektren geben relative spektrale Empfindlichkeiten für bestimmte biologische Endpunkte wieder. Spektralradiometrische Messungen können gemäß Gleichung 1 (s. o.) mit diesen Wirkungsfunktionen gefaltet werden, um gewichtete Bestrahlungsstärken zu berechnen. Eine Vielzahl anderer Messmethoden detektieren UV-Strahlung jedoch integrierend, d. h. ihre spektrale Detektorempfindlichkeit ist einem Aktionsspektrum (meistens der CIE-Erythemkurve) nachempfunden.

Die spektrale Detektorempfindlichkeit der zum Ende des 20. Jahrhunderts häufig für Bewertungen solarer UV-Strahlung verwendeten RBM (DeLuisi et al. 1992) ähnelt in ihren Grundzügen der $S_{nmsc}(\lambda)$ Funktion, ist jedoch insbesondere im UV-B-Spektralbereich deutlich breiter und bezieht auch UV-C- bzw. UV-A-Strahlungsanteile bei der biologischen Bewertung mit ein. Eine vergleichbare spektrale Empfindlichkeit wie das RBM weisen PSF auf. Im Vergleich zur Empfindlichkeitskurve des RBM-Detektors ist diejenige von PSF sowohl im UV-C- als auch im UV-B-Spektralbereich deutlich flacher und stimmt daher eher mit der CIE-Standardkurve zur Bildung eines Erythems überein. PSF wurden überwiegend in der Personendosimetrie eingesetzt, werden jedoch aufgrund der aufwendigen Kalibrierung und Datenakquisition immer weniger verwendet.

Eine Alternative zur Bestimmung der individuellen UV-Exposition bieten z. B. VioSpor Dosimeter, bei denen ein Bakteriensporenfilm durch UV-Strahlung geschädigt wird. Berechnungen für eine Vielzahl an Sonnenspektren zeigen, dass durch die gute Übereinstimmung der Detektorempfindlichkeit mit $S_{er}(\lambda)$ VioSpor-Sensoren erythemale Wirksamkeiten ausreichend genau wiedergeben können und damit für personendosimetrische Messungen geeignet sind. Eine ähnlich gute Übereinstimmung zwischen erythemgewichteten Dosen und den Ergebnissen akkumulierender Messungen ist mit Hilfe neu entwickelter Halbleiterdetektoren (Heydenreich und Wulf 2019) zu erreichen. Einen Vergleich der in diesem Abschnitt genannten sowie weiterer Messverfahren bietet die Veröffentlichung von Zölzer und Bauer 2021).

Bei einem Vergleich verschieden gewichteter Bestrahlungsstärken, E_{biol}, muss also berücksichtigt werden, welche Wichtungsfunktionen zugrunde liegen und welche Messgeräte eingesetzt wurden, da bei identischem Sonnenspektrum die gewichteten UV-Bestrahlungsstärken und -Dosen deutlich voneinander abweichen.

2.3.2.2 Das photobiologisch wirksame Sonnenspektrum

Die teilweise großen Unterschiede der in Abschnitt 2.3.2.1 erläuterten Wichtungsfunktionen spiegeln sich in den nach Gleichung 1 berechneten biologisch wirksamen Bestrahlungsstärken wider. Eine beispielhafte Bewertung eines Winter- sowie eines Sommersonnenspektrums ist in

Abbildung 3 gezeigt. Die dazugehörigen radiometrischen und photobiologisch wirksamen Bestrahlungsstärken sind in Tabelle 1 aufgeführt.

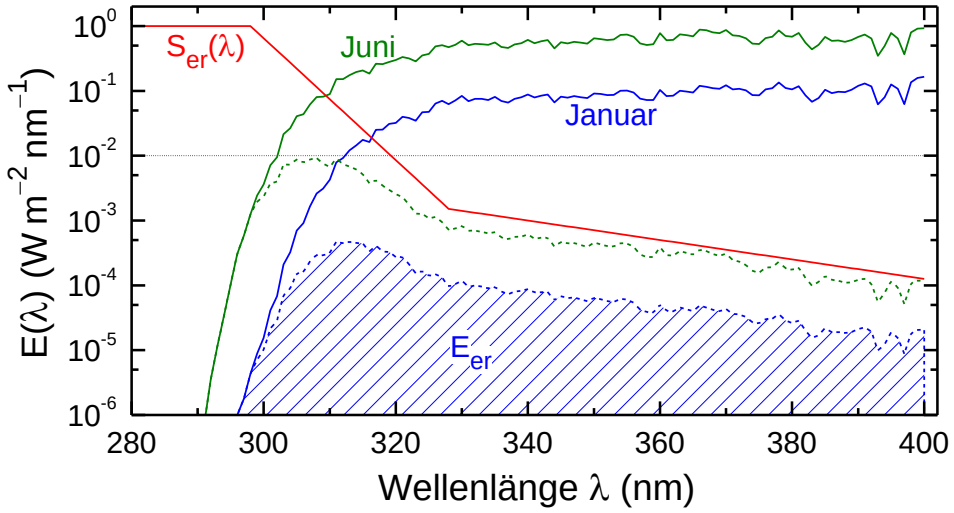

Abbildung 3: Exemplarische Wichtung eines Sommer- und eines Wintersonnenspektrums mit der Erythem-Wichtungsfunktion $S_{er}(\lambda)$. Gestrichelte Linien geben das Produkt $E(\lambda) \times S_{er}(\lambda)$ wieder, die blau schraffierte Fläche entspricht E_{er}. Die Erythem-Wichtungsfunktion ist bzgl. der linken Ordinate aufgetragen, obwohl sie dimensionslos ist.

Deutlich zu erkennen ist die ausgeprägte Verschiebung der UV-B-Kante des Sonnenspektrums zu kleineren Wellenlängen mit abnehmendem minimalen Zenitwinkel (Januar → Juni). Wie in Tabelle 1 aufgeführt ist, resultiert dies in Kombination mit einer höheren spektralen Bestrahlungsstärke in einem etwa um einen Faktor 7 „intensiveren“ Sommer- im Vergleich zum Wintersonnenspektrum. Es gilt zu beachten, dass es sich hierbei lediglich um ein ausgewähltes Beispiel handelt und eine Reihe von Einflüssen (Zenitwinkel, Wolkenbedeckung, Ozongehalt etc.) diesen Faktor verändern können. Außerdem muss hervorgehoben werden, dass in Abbildung 3 eine halblogarithmische Darstellung verwendet wurde, da die kleinen Unterschiede der dargestellten gewichteten Sonnenspektren in einer linearen Darstellung schlecht sichtbar wären. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit genauer Spektralmessungen, da der Großteil der Faltung am kurzwelligeren Teil der UV-B-Kante stattfindet.

Tabelle 1: Vergleich von radiometrischen und photobiologisch wirksamen Bestrahlungsstärken zweier exemplarischer Sonnenspektren für Januar und Juni (gerundete Werte). Zur Bestimmung des ganzzahlig angegebenen Faktors wurden ungerundete Bestrahlungsstärken verwendet.

	Januar	**Juni**	**Faktor**
E_{rad}	7,3 W m^{-2}	51 W m^{-2}	7
E_{er}	10 mW m^{-2}	163 mW m^{-2}	16
E_{eff}	2 mW m^{-2}	39 mW m^{-2}	19
E_{nmsc}	20 mW m^{-2}	360 mW m^{-2}	18
E_{vd}	11 mW m^{-2}	300 mW m^{-2}	27
E_{py}	48 mW m^{-2}	661 mW m^{-2}	14
E_{Setlow}	557 mW m^{-2}	4 W m^{-2}	7
E_{RBM}	87 mW m^{-2}	1,2 W m^{-2}	14
E_{PSF}	191 mW m^{-2}	2,3 W m^{-2}	12
$E_{VioSpor}$	11 mW m^{-2}	188 mW m^{-2}	17

Bei Analyse der photobiologisch wirksamen Bestrahlungsstärken ergeben sich für alle Wichtungsfunktionen beim Juni Sonnenspektrum vielfach höhere Werte als beim Januar Spektrum: für die gewichteten Bestrahlungsstärken bezüglich einer Hautschädigung, E_{er}, E_{eff}, E_{mnsc}, sowie für die der Pyrimidindimerisierung, $S_{py}(\lambda)$, betragen die Faktoren etwa 14 bis 18. Das Verhältnis der mit der RBM-Detektorempfindlichkeit gewichten Sonnenspektren stimmt mit einem Wert von 14 gut mit der Erythemwichtung überein. Im Gegensatz dazu ist das Sommersonnenspektrum in Bezug auf die Prävitamin-D_3-Bildung etwa um einen Faktor 27 biologisch wirksamer als das Wintersonnenspektrum, das Setlow-Aktions-Spektrum für die Melanom-Induktion lediglich um einen Faktor 7.

Da in vielen der in dieser SSK-Stellungnahme zitierten Studien, in denen Korrelationen zwischen UV-Exposition und Hautkrebsinzidenz untersucht wurden, erythemgewichtete oder mit RBM detektierte Bestrahlungsstärken verwendet worden sind, ist zumindest bezüglich relativer Veränderungen ein Vergleich dieser Messverfahren möglich (Faktoren von 16 und 14 zwischen Sommer und Winter), obwohl sich die Absolutwerte deutlich unterscheiden (s. Tabelle 1).

2.3.2.3 Probleme der Wichtung

Nicht nur die großen Unterschiede der Absolutwerte der Bestrahlungsstärken zwischen den verschieden gewichteten Sonnenspektren führen zu Problemen beim Vergleich experimenteller Daten aus verschiedenen Studien, sondern auch die Wichtung selbst kann mit großen Unsicherheiten behaftet sein. Typischerweise werden Wichtungsfunktionen mit monochromatischer Strahlung ermittelt und berücksichtigen somit keine prinzipiell möglichen Kombinationseffekte verschiedener optischer Wellenlängenbereiche. Durch diese diskrete experimentelle Bestimmung werden in den meisten einschlägigen Studien, wie etwa für $S_{py}(\lambda)$, nur wenige Stützstellen angegeben und die fehlenden Werte bei den dazwischen liegenden Wellenlängen müssen durch teils unterschiedliche Interpolationen (linear, quadratisch, logarithmisch, exponentiell, Spline etc.) ergänzt werden (CIE 2014).

Für $S_{\mathrm{eff}}(\lambda)$ resultiert aus der Interpolationsvorschrift bestehend aus drei Gleichungen (ICNIRP 2004) im Bereich um 320 nm eine prozentuale Abweichung von ca. 50 % verglichen mit den diskreten Stützstellen (nicht gezeigt) aus experimentellen Daten. Darüber hinaus sind Wichtungsfunktionen häufig auch nur Einhüllende (Hüllkurven), die, wie im Falle der S_{eff} Funktion, noch mit teils wellenlängenabhängigen Sicherheitsfaktoren versehen sind und somit nicht die jeweilige tatsächliche spektrale Wirksamkeit wiedergeben.

Durch Multiplikation des Sonnenspektrums mit einer Wichtungsfunktion ergeben sich lediglich im Spektralbereich von etwa 300 nm bis 320 nm signifikante Beiträge zur photobiologisch wirksamen Bestrahlungsstärke (siehe Abbildung 3). Dies kann jedoch genau derjenige Spektralbereich sein, in dem die solare spektrale Bestrahlungsstärke eine teils mehrere Größenordnungen starke Veränderung aufweist. Dadurch kann es bei zu großen Bandbreiten der eingesetzten Spektralradiometer zu erheblichen Fehlern bei der Bestimmung der spektralen Bestrahlungsstärke, bei der Wichtung und somit in der Bestimmung der photobiologisch wirksamen Bestrahlungsstärke kommen.

Es gibt eine Reihe von Arbeiten, in denen der UV-Index (UVI) zur Etablierung einer Dosis-Wirkungsbeziehung der Hautkrebsinduktion genutzt wird (Hu et al. 2004, Eide und Weinstock 2005, Liu-Smith et al. 2017), obwohl er dafür nur bedingt geeignet ist. Primär wurde der UVI zur Kommunikation erythemgewichteter solarer Bestrahlungsstärken für die breite Öffentlichkeit entwickelt. Er ist über

$$\mathrm{UVI} = 40 \times E_{\mathrm{er}} = 40 \times \int_{250\,\mathrm{nm}}^{400\,\mathrm{nm}} E_{\lambda}(\lambda)\, S_{\mathrm{er}}(\lambda)\, \mathrm{d}\lambda \qquad \text{Gl. 3}$$

definiert (WHO 2002). Dabei ist der Multiplikationsfaktor 40 mit der Einheit $\mathrm{m^2\,W^{-1}}$ belegt worden, um den UVI als dimensionslose Zahl im Wertebereich von 1 (niedrig) bis 12 (hoch). angeben zu können. Der UVI = 12 entspricht $40\,\mathrm{m^2\,W^{-1}} \cdot 0{,}3\,\mathrm{W\,m^{-2}}$ bei einer maximalen erythemgewichteten Bestrahlungsstärke von $0{,}3\,\mathrm{W\,m^{-2}}$ am Äquator um 12 Uhr mittags, bei wolkenlosem Himmel. Als Argument gegen die Nutzung des UVI als Surrogat der ambienten[12] Bestrahlungsstärke wird angeführt, dass durch die typischerweise ganzzahlige Darstellung des UVI ein zu großer Informationsverlust stattfände, da z. B. sämtliche E_{er} Werte zwischen $113\,\mathrm{mW\,m^{-2}}$ und $137\,\mathrm{mW\,m^{-2}}$ durch einen UVI von 5 repräsentiert werden. Es ist aber für zukünftige Erstellungen von Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen UV-Bestrahlungsstärke, Bestrahlung und Hautkrebsinzidenz zu bedenken, ob die „Fehler“, die bei Nutzung des UVI auf der „Bestrahlungsseite“ gemacht werden, nicht sogar klein im Vergleich zu oder ähnlich den Unsicherheiten der Erhebung der Hautkrebsinzidenz sind. Der UVI könnte also immerhin als erste Näherung für die Bestrahlungsstärke verwendet werden (vgl. Qureshi et al. 2008).

2.3.3 Einflussgrößen, welche die Wirkung der UV-Dosis/-Exposition beeinflussen

Bei Einflussgrößen, welche die biologische Wirkung einer UV-Exposition verändern, muss zwischen physikalischen Einflussgrößen, genetisch determinierten sowie bestimmten (erworbenen) Risikofaktoren, und vor allem dem individuellen Freizeitverhalten in Abhängigkeit von der Umgebungs-UV-Strahlung unterschieden werden. Bei allen Einflussgrößen kann eine Wechselwirkung untereinander vorliegen.

Die Berücksichtigung dieser Einflussgrößen ist bei der Beurteilung von Dosis-Wirkungsbeziehungen zur Hautkrebsinzidenz wichtig, da in vielen epidemiologischen Studien Informationen darüber fehlen, inwieweit sich exponierte Personen physikalisch gegen UV-Strahlung

[12] ambient: umgebend, Umgebungs- (z. B. Umgebungs-UV-Strahlung)

geschützt haben, wie sie sich bei einer bestimmten UV-Exposition orientiert haben (liegend, stehend, in Bewegung, in Ruhe, gemittelt über alle Möglichkeiten etc.) und welche Risikofaktoren für eine bestimmte Kohorte von Bedeutung waren. Dies ist bedeutsam, da viele Untersuchungen zur Hautkrebsinzidenz und UV-Exposition retrospektiv erhoben werden und der Beitrag der erwähnten Einflussgrößen nachträglich schwer abgeschätzt werden kann.

2.3.3.1 Physikalische Einflussgrößen

Räumliche Ausrichtung der exponierten Hautareale (Exposition durch UV-Strahlung)

Die Bestrahlungsstärke E auf einem Hautelement ist vom Einstrahlwinkel abhängig. Wenn eine zum auftreffenden Strahl senkrechte Fläche die Bestrahlungsstärke E empfängt, so ist die Bestrahlungsstärke auf einer um den Winkel α geneigten Fläche $E_\alpha = E \cos \alpha$ (Cosinus-Gesetz nach Lambert).

Die Orientierung der exponierten Fläche ist in zweierlei Hinsicht wichtig: Jedes lokale Flächenelement der Hautoberfläche hat eine etwas andere Ausrichtung zur Sonne und empfängt Strahlung nicht nur von der Sonne direkt, sondern auch von anderen Himmelsarealen. Der relative Anteil der UV-Strahlung ist in der sogenannten Diffusstrahlung größer als in der Direktstrahlung von der Sonne (Sandmann und Stick 2014). Will man nun die gesamte UV-Bestrahlungsstärke (= Direktstrahlung + Diffusstrahlung) aus allen Richtungen angeben, so muss man über alle Raumwinkel integrieren. Simulationsrechnungen für eine Sonnenexposition in der Schweiz (Gemeinde Payerne) haben ergeben, dass in Bezug auf die Erythemwirksamkeit die Direktstrahlung (mittags im Sommer) im Jahresmittel nur 15 % bis 25 % zur erythemwirksamen UV-Strahlung beiträgt, und das sowohl auf horizontalen als auch auf vertikalen Körperflächen. Mit anderen Worten: Üblicherweise haben 80 % der erythemwirksamen Strahlung ihren Ursprung in diffus gestreuter Strahlung (Vernez et al. 2012). Messungen der Sonnenexposition in einer israelischen Studie am Toten Meer führten zu ganz ähnlichen Ergebnissen, nämlich einem Beitrag der diffusen Komponente an der erythemwirksamen Strahlung von 83 % im Sommer und 95 % im Winter (Kudish et al. 2011). Es verwundert daher nicht, dass Simulationsrechnungen in derselben Studie einen unzureichenden Schutz gegen erythemwirksame Strahlung durch Sonnenschirme oder ähnliche Sonnenschutz-Vorrichtungen nahelegen. Je nachdem, welcher Abstand vom Rand des Schattens eingehalten wird, wie hoch über dem Boden der Sonnenschutz angebracht ist, und in welchem Maße Materialien in der Umgebung Sonnenlicht reflektieren (etwa weißer Sand), können horizontale Flächen über 50 % der außerhalb des Schattens vorherrschenden UV-B Strahlung und vertikale Flächen 20 % bis 40 % empfangen (Kudish et al. 2011). Eine Studie zur Schutzwirkung von Sonnenschirmen in Spanien (Valencia) kam im Wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen, wobei allerdings der Beitrag der diffusen Komponente der erythemwirksamen UV-Strahlung etwas geringer eingeschätzt wurde als in der israelischen Studie, nämlich auf 60 % (Utrillas et al. 2010). Entsprechend geringer sind hier die mit Hilfe von Simulationsrechnungen bestimmten relativen Expositionen im Schatten, nämlich etwa 34 % der erythemwirksamen UV-Strahlung auf horizontalen Flächen, 16 % auf vertikalen Flächen mit Nordausrichtung, und 12 % auf vertikalen Flächen mit Südausrichtung. Diese Werte wurden durch spektralradiometrische Messungen mit Erythem-Wichtung bestätigt (Utrillas et al. 2010). Die Autor*innen der israelischen Studie erklären die Unterschiede zwischen ihren und den spanischen Ergebnissen damit, dass das Tote Meer etwa 400 m unter dem Meeresspiegel liegt und daher die Lichtwege durch die Atmosphäre länger und die Streuung der Sonnenstrahlung entsprechend stärker ist. Dieser Logik folgend könnte man erwarten, dass der Anteil der Diffusstrahlung in der Schweizer Studie (Höhe 450 m über dem Meeresspiegel) noch geringer wäre, was aber nicht den Ergebnissen der Studie von Vernez et al. (Vernez et al. 2012) entspricht. Dort sind allerdings die Lichtwege wegen des größeren Breitengrades und des

niedrigeren Sonnenstandes länger. Andere Faktoren, wie der Aerosolgehalt der Luft, könnten ebenfalls eine Rolle spielen.

Von der schweizerischen Studie (Vernez et al. 2012) ist besonders erwähnenswert, dass Expositionen für verschiedene Körperpartien einer aufrecht stehenden Person berechnet wurden. Die höchsten Werte ergaben sich für die Schultern, gefolgt von Nacken, Torso und Oberschenkeln (tägliche Expositionen von 34,5; 22,2; 17,5 und 15,3 Standard Erythem-Dosen – 95 % Perzentilwerte). In einer österreichischen Studie wurden personendosimetrische Messungen durchgeführt, d. h. UV-Messgeräte wurden auf einem Ganzkörperanzug angebracht und die relativen Expositionen mehrerer Körperpartien wurden bei verschiedenen Haltungen bzw. Bewegungen bestimmt. Auch hier waren die höchsten Werte für eine stehende Person auf den Schultern festzustellen, gefolgt von Stirn, Armen und Torso. Die Expositionen für eine sitzende oder liegende Person waren anders verteilt, wobei im Sitzen vor allem die Oberschenkel stärker belastet waren, während im Liegen die Schultern eine untergeordnete Rolle spielten (Weihs et al. 2013). Die Autor*innen zitieren eine Reihe anderer Studien, in denen Messungen an Proband*innen bei verschiedenen Berufs- und Freizeitaktivitäten durchgeführt wurden. Sie weisen aber auch darauf hin, dass jeweils nur ein oder zwei Messgeräte pro Person verwendet wurden und diese an Positionen angebracht waren, die sich von Studie zu Studie unterschieden, so dass die Ergebnisse in den meisten Fällen nicht vergleichbar sind (zur beruflichen Exposition siehe auch Abschnitt 2.6.3).

Die Studien zeigen den großen Einfluss der räumlichen Ausrichtung einer Person auf die individuelle UV-Dosis. Dieser Aspekt trägt zur Komplexität der UV-Personendosimetrie bei und muss bei der Modellierung der individuellen UV-Exposition berücksichtigt werden. (siehe auch Abschnitt 2.6.2).

Textiler Sonnen-(UV)-Schutz

Spezielle UV-Schutz-Textilien mit einem UV-Schutzfaktor (Ultraviolet Protection Factor, UPF), aber auch konventionelle Textilien, können die auf den Körper eintreffende UV-Strahlung reduzieren und damit ihre schädigende Wirkung mindern. So liefern z. B. Gewebe aus Baumwolle, Wolle oder Seide UPFs im Bereich von 30 bis 50+ (Gawish et al. 2016). Spezial-Textilien, in die noch UV-reflektierende Fasern eingewoben sind, erreichen UPFs von > 80. Das Tragen von textilem Sonnenschutz kann die akkumulierte UV-Dosis in beträchtlichem Maße beeinflussen. Die Einflussgröße „textiler Sonnen-(UV)-Schutz“ muss daher bei der Ermittlung „tatsächlicher“ (Personen-)Dosen für die Erstellung aussagekräftiger Dosis-Wirkungsbeziehungen für die Inzidenz von Hautkrebs (zukünftig) berücksichtigt werden.

Schutz durch die Nutzung von Sonnenschutzmitteln

Studien zeigen, dass die sachgemäße und konsequente Anwendung von Sonnenschutzmitteln zu einer Verminderung des Hautkrebsrisikos beiträgt (Green et al. 2011, Ghiasvand et al. 2016), da die Nutzung von Sonnenschutzmitteln die individuelle UV-Dosis bei einer bestimmten UV-Exposition in beträchtlichem Maße verringern kann. Allerdings werden Sonnenschutzmittel häufig für einen geplanten, längeren Aufenthalt in der Sonne eingesetzt. Eine nicht sachgerechte Anwendung, also etwa die Auftragung einer unzureichenden Menge von Sonnenschutzmitteln oder die fehlende Erneuerung nach Aufenthalt im Wasser, führt dann zu einer erhöhten UV-Exposition. Dieses Phänomen kann erklären, warum in einigen Studien ein erhöhtes Melanomrisiko bei Sonnenschutzmittel-Nutzenden ermittelt wurde (Autier 2009). Die Einflussgröße „(sachgerechte) Nutzung von Sonnenschutzmitteln“ müsste daher auch bei der Ermittlung „tatsächlicher“ (Personen-)Dosen für die Erstellung aussagekräftiger Dosis-Wirkungsbeziehungen

für die Inzidenz von Hautkrebs (zukünftig) berücksichtigt werden. In der Realität ist dies allerdings schwierig.

2.3.3.2 Einfluss durch genetische (konstitutionelle) Faktoren

Auf eine detaillierte Beschreibung der genetischen Risikofaktoren für UV-induzierten Hautkrebs wird in diesem Text verzichtet. Weitere Informationen können der SSK Empfehlung „Schutz des Menschen vor den Gefahren solarer UV-Strahlung und UV-Strahlung in Solarien“ (SSK 2016) entnommen werden.

Nachgewiesenermaßen ist der Hauttyp, das heißt die genetisch determinierte Empfindlichkeit gegenüber UV-Strahlung, ein Faktor, welcher das Risiko einer Hautkrebsentstehung maßgeblich beeinflusst. Hierbei wird in einer Klassifizierung von Hauttypen (I bis VI) auf Basis der Empfindlichkeit gegenüber der Entwicklung eines Sonnenbrandes unterschieden (Fitzpatrick 1988). Bis zum Auftreten des Sonnenbrandes kommt es aber schon zu einer Vielzahl genetischer und zellulärer Veränderungen (weit unterhalb der Erythemschwelle für den jeweiligen Hauttyp), die für ein erhöhtes Risiko zur Hautkrebsentwicklung verantwortlich sind (Narbutt et al. 2009, Mouret et al. 2006, Seité et al. 2010). Es ist daher eine immer noch zu untersuchende Frage, ob allein und inwieweit erythemauslösende UV-Dosen zur Abschätzung des Hautkrebsrisikos herangezogen werden sollten. Als weiterer durch Erbanlage bedingter Risikofaktor wird für das maligne Melanom die Anzahl angeborener, insbesondere großer und sehr großer Pigmentmale beschrieben (DeDavid et al. 1997, Greeley et al. 1965, Grob et al. 1990, Hendrickson und Ross 1981, Illig 1986).

2.3.3.3 Erworbene Risikofaktoren für Hautkrebs bei UV-Exposition

Zu den erworbenen Risikofaktoren für nicht-melanozytären Hautkrebs zählen die chronisch UV-geschädigte Haut (Moon und Oh 2001), das Vorhandensein aktinischer Keratosen (Dodson et al. 1991), die Erkrankung an einem Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom in der Vorgeschichte (Eigenanamnese) (Marcil und Stern 2000), Immunsuppression (z. B. im Rahmen einer Organtransplantation) (Berg und Otley 2002, Dantal et al. 1998, España et al. 1995, Jensen et al. 1999, Otley 2002, Preciado et al. 2002) oder eine durch Strahlentherapie geschädigte Haut (Karagas et al. 1996, Lichter et al. 2000, Travis und Arndt 1986.)

Zu den wichtigsten erworbenen Risikofaktoren für das maligne Melanom zählen die Anzahl erworbener Pigmentmale (Bataille et al. 1996, Breitbart et al. 1997, Gandini et al. 2005, Naldi et al. 2000), die Anzahl klinisch atypischer Pigmentmale (Gandini et al. 2005, Halpern et al. 1991), die Erkrankung an einem malignen Melanom in der Vorgeschichte (Tucker et al. 1985) und die Erkrankung eines Verwandten 1. Grades (Eltern, Kinder) am malignen Melanom (Ford et al. 1995, Hemminki et al. 2001).

2.3.3.4 Verhaltensbedingte Faktoren, welche die (individuellen) Auswirkungen einer UV-Exposition beeinflussen

Die Exposition durch ambiente solare UV-Strahlung ist maßgeblich vom individuellen Verhalten einer Person abhängig. Diese verhaltensbedingten Expositionen sind ihrerseits mit den unter den Abschnitten 2.3.1.1 bis 2.3.1.3 aufgelisteten Messungen und Bewertungen der Expositionsbedingungen und ihrer photobiologischen Einordnung zu betrachten (siehe z. B. Schmalwieser 2020). Es ist von entscheidender Bedeutung für die individuelle Dosis bei einer bestimmten ambienten solaren UV-Exposition, ob textiler Sonnenschutz und Sonnenschutzmittel genutzt werden. Darüber hinaus hängt die Dosis vom individuellen Verhalten ab, ob Sonne stark „genutzt“ oder Schatten aufgesucht wird oder wie man sich in der Freizeit und am Arbeitsplatz verhält (oder verhalten kann). Diese kurze Auflistung zeigt schon deutlich auf, dass zur Beschreibung und Erstellung von Dosiswirkungs-Beziehungen für die Hautkrebsinzidenz personendosimetrische Daten herangezogen werden sollten oder Modelle

und Methoden entwickelt werden müssen, mit denen man von ambienten UV-Expositionswerten auf individuelle Dosen extrapolieren kann.

2.4 In-vitro-Daten zu UV-Dosis-Wirkungsbeziehungen – Übertragbarkeit auf den Menschen

Es ist nicht möglich, In-vitro-Daten zu Dosis-Wirkungsbeziehungen für Hautkrebs heranzuziehen, da die komplexe Entstehung von Hautkrebs über Initiation, Promotion und Progression in vitro nicht oder nur unzureichend simuliert werden kann.

Es gibt jedoch In-vitro-Surrogat-Untersuchungen, die bestimmte biologische Endpunkte, welche mit der Hautkrebsentstehung in Zusammenhang gebracht werden, berücksichtigen. Oft werden hier die UV-induzierten DNA-Schäden (CPD, oxidative Schäden, Strangbrüche etc.) oder UV-induzierte Mutationen untersucht. Allerdings treten hier Untersuchungen zu Dosis-Wirkungsbeziehungen für die jeweiligen Endpunkte nur vereinzelt (oder als nicht initial geplant zu untersuchender Endpunkt) auf. Meist werden Untersuchungen nur für ausgesuchte UV-Dosen (oder wenige unterschiedliche Dosen) durchgeführt. Im Folgenden sind einige wenige Publikationen[13] aufgelistet, bei denen die Dosis-Wirkungsbeziehung für den untersuchten biologischen Endpunkt im Mittelpunkt der experimentellen Analyse stand.

2014 publizierten Sproul et al. (Sproul et al. 2014) Dosis-Wirkungsbeziehungen für die CPD-Induktion in einer Zelllinie aus normalen menschlichen Fibroblasten. Die Besonderheit bei dieser Studie war vor allem, dass hier die CPD-Induktion durch ein Radio-Immuno-Assay (RIA) quantifiziert werden konnte (in CPD/Megabasenpaare (Mbp)). Untersucht wurde die Schadensinduktion nach Exposition (direkt nach Bestrahlung im Minuten-, Stunden-Bereich, abhängig von den experimentellen Möglichkeiten) durch UV-C, UV-B und UV-A+UV-B (das Sonnenspektrum simulierend (auch „solar simulated“)). Die Autor*innen konnten deutliche Unterschiede in den linear angepassten Dosis-Wirkungsbeziehungen für die unterschiedlichen Bestrahlungs-Qualitäten ausmachen, die sich in unterschiedlichen Steigungen der Dosis-Wirkungskurven manifestierten (siehe Tabelle 2).

[13]Die Publikationen wurden bei einer nicht-systematischen Literatursuche aus ca. 500 Veröffentlichungen ausgewählt, die in pubMed unter Stichworten wie „dose-effect and UV“, „dose-effect and skin cancer (incidence)“, für in-vitro-Untersuchungen, Untersuchungen im Tiermodell und in epidemiologischen Arbeiten gelistet wurden.

*Tabelle 2: Steigungswerte (in Mbp^{-1} J^{-1} m^{-2}) für lineare Dosis-Wirkungsbeziehungen der CPD-Induktion nach Bestrahlung mit unterschiedlichen UV-Qualitäten (Zusammenstellung nach Sproul et al, 2014). Eine Standardabweichung für die lineare Anpassung der Daten wird von den Autor*innen nicht angegeben.*

Strahlenqualität	**Steigung in CPD Mbp^{-1} J^{-1} m^{-2}**
UV-C	34
UV-B	0,121
UV-A+UV-B	0,0094

CPD =Cyclopyrimidindimer, Mbp = Mega base pairs (Megabasenpaare)

Diese Ergebnisse stimmen für die UV-B-induzierte CPD-Induktion mit Messungen von Mouret et al. aus dem Jahr 2006 (Mouret et al. 2006) überein, die in einer Arbeit, welche sich in erster Linie mit der CPD-Induktion durch UV-A-Strahlung befasste, zeigen konnten, dass die Steigung der linearen Dosis-Wirkungsbeziehung für UV-B-Strahlung bei 0,2 CPD Mbp^{-1} J^{-1} m^{-2} lag.

2015 veröffentlichten Cadet et al. in einer Übersichtsarbeit (Cadet et al. 2015) Werte für die dosisabhängige Induktion von CPD in menschlichen Fibroblasten, Keratinozyten und menschlicher Haut nach UV-A-Bestrahlung und konnten aus der Literatur Werte von 0,0164 CPD Mbp^{-1} J^{-1} m^{-2}, 0,0049 CPD Mbp^{-1} J^{-1} m^{-2} und 0,006 CPD Mbp^{-1} J^{-1} m^{-2} zitieren (Courdavault et al. 2004, Mouret et al. 2006).

Bereits im Jahr 2000 beschrieben Greinert et al. (Greinert et al. 2000) eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die CPD-Induktion nach UV-B-Bestrahlung von HaCaT-Zellen (spontan immortalisierte Zelllinie aus menschlichen Keratinozyten). Sie beschrieben, unter Nutzung von Immunofluoreszenz-Markierung von CPD und nachfolgender Kalibrierung zur Bestimmung der absoluten Zahl von CPD (über RIA: Anzahl an CPD pro Genom und pro Zelle), eine Sättigungskurve für die Abhängigkeit der CPD-Induktion von der UV-B-Dosis im Bereich von 0 J m^{-2} bis 2 400 J m^{-2}, die analytisch in der Form $1\text{-}\exp(-\alpha H)$ angegeben werden konnte (H = UV-Dosis in J m^{-2}). Im Bereich von 0 J m^{-2} bis 600 J m^{-2} verlief die Dosis-Wirkungskurve annähernd linear. In diesem Bereich wurde ca. 1 CPD Mbp^{-1} J^{-1} m^{-2} induziert.

Sproul et al. (2014) konnten darüber hinaus in ihrer Arbeit zeigen, dass auch die UV-induzierte Mutations-Induktion (Anzahl Mutanten pro 10^6 überlebender Zellen) im hgprt-Gen einer menschlichen Fibroblasten-Zelllinie dosisabhängig war. Für UV-C (254 nm) und UV-A+UV-B lagen lineare Dosisabhängigkeiten vor (Sproul et al. 2014).

Mutationsinduktion nach UV-Bestrahlung wurde auch von Kappes et al. untersucht (Kappes et al. 2006). Die Autor*innen fanden für UV-B-Bestrahlung primärer neonataler menschlicher Fibroblasten eine lineare Abhängigkeit der Mutationsfrequenz (Anzahl an Mutanten pro 10^6 koloniebildender Zellen) im hgprt-Gen im Bereich von 0 J m^{-2} bis 600 J m^{-2}. Für UV-A-Bestrahlung ändert sich die Mutationsfrequenz im Bereich von 0 kJ m^{-2} bis 150 kJ m^{-2} im Vergleich zur spontanen Mutationsfrequenz kaum, nahm dann aber mit steigender Dosis (bis 300 kJ m^{-2}) steil zu.

2014 beschrieben Marionnet et al. (Marionnet et al. 2014) für einen weiteren wichtigen biologischen Endpunkt, die Produktion von reaktiven Sauerstoff-Spezies (engl.: reactive oxygene species, ROS), nach UV-A1(320 nm bis 340 nm)-Bestrahlung eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung in 3D-Hautäquivalenten aus menschlichen Fibroblasten und Keratinozyten im Bereich von 0 kJ m^{-2} bis 400 kJ m^{-2}.

Bezogen auf das solare Spektrum wurde bei einer Messung an einem klaren Sommertag in Deutschland bei Sonnenhöchststand nach zehn Minuten für UV-B eine Dosis von ca. 760 J m^{-2}, für UV-A eine Dosis von ca. 25 kJ m^{-2} erreicht. Hieraus ist ersichtlich, dass die eingesetzten UV-A Dosen zum Teil sehr hoch sind. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die für die Versuche eingesetzten UV-Strahlenquellen nicht dem solaren Spektrum entsprechen.

Trotz der überaus wichtigen Erkenntnisse, die aus In-vitro-Experimenten für die Mechanismen UV-induzierter DNA-Schädigung, zellulärer Veränderungen und letztendlich auch zugrunde liegender Mechanismen der Photokarzinogenese gewonnen werden konnten, sind aus der Vielzahl der vorliegenden Daten (von denen hier nur ein geringer Bruchteil zitiert wurde, der sich unter anderem mit Dosisabhängigkeiten beschäftigte), keine Rückschlüsse auf die (UV-)Dosis-Wirkungsbeziehung für die Hautkrebsentstehung möglich. Dies liegt an den komplexen Bedingungen, die einer (individuellen) Dosisfindung bei UV-Exposition des Menschen zugrunde liegen (vgl. auch Abschnitt 2.3.3) und an den vielfältigen Reaktionsschritten, die zum Auftreten von Hautkrebs führen und im Modellsystem (in vitro) nur schlecht oder gar nicht abgebildet werden können.

2.5 Daten aus Tiermodellen über UV-Dosis-Wirkungsbeziehungen für Hautkrebs – Übertragbarkeit auf den Menschen

Während für das Basalzellkarzinom kein Tiermodell existiert, stehen für die Induktion des Plattenepithelkarzinoms mit dem haarlosen, immunkompetenten Mäusestamm SKH1 (albino) und SKH2 (pigmentiert) geeignete Mausmodelle zur Verfügung (Benavides et al. 2009, de Gruijl und Forbes 1995). Für das maligne Melanom existiert ein Fischmodell (Zahnkarpfen, Xiphophorus Hybride), das für genetische Untersuchungen gut geeignet ist. Die Tumorhistologie unterscheidet sich jedoch stark von humanen Melanomen (Ha et al. 2005, Ley 2002). Einige Untersuchungen zur UV-induzierten Melanomentstehung wurden im südamerikanischen Opossum Monodelphis domestica durchgeführt (Kusewitt et al. 1996, Ley 2002). Hier ist allerdings zu beachten, dass Monodelphis mit der Photoreaktivierung über einen spezifischen Reparaturprozess für UV-induzierte DNA-Schäden verfügt, der in der menschlichen Haut nicht existiert. Darüber hinaus existieren keine genetisch identischen Inzuchtstämme. Mäuse bilden nach UV-Bestrahlung allein (d. h. ohne zusätzlichen Einsatz eines chemischen Karzinogens) keine malignen Melanome. Mittlerweile stehen jedoch für das maligne Melanom transgene Mausmodelle zur Verfügung, in denen z. B. eine Treibermutation im RAS-RAF Signalweg vorliegt (Day et al. 2017). Darüber hinaus existiert ein transgenes Mausmodell (HGF/SF), in dem durch neonatale UV-Bestrahlung maligne Melanome induziert werden können, deren Histologie in verschiedenen Stadien gut mit dem humanen Melanom vereinbar ist (Ha et al. 2005). Trotzdem gilt für alle Tiermodelle, dass ein Vergleich mit menschlicher Haut aufgrund der unterschiedlichen Struktur (z. B. Hautdicke, Verteilung der Pigmentzellen) nur bedingt möglich ist. Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkungen ist die Datenlage zur Beschreibung einer Dosis-Wirkungsbeziehung im Tiermodell für die Induktion des malignen Melanoms und des Basalzellkarzinoms nicht ausreichend. Im Folgenden werden drei Arbeiten vorgestellt, welche die Induktion des Plattenepithelkarzinoms nach chronischer UV-Bestrahlung in verschiedenen Mausmodellen beschreiben.

Mit dem Ziel, die Auswirkung der Ozonausdünnung in der Stratosphäre auf die Induktion des Plattenepithelkarzinoms zu untersuchen, wurden von Willis und Menter 1983 (Willis und Menter 1983) Sk-1-Mäuse (haarlos, albino) einer chronischen UV-Bestrahlung (40 Bestrahlungstage, fünf Tage pro Woche) mit variablen UV-B-Anteilen ausgesetzt. Als Quelle wurde ein Xenon Solarsimulator eingesetzt, der UV-B-Anteil wurde durch den Einsatz entsprechender Filter variiert. Die Mäuse wurden mit einer Anfangsdosis von 0,5 oder 0,9 minimale

Erythemdosis (MED)[14] täglich bestrahlt. Je nach eingesetztem Filter lagen die MEDs zwischen ca. 7 J m^{-2} und ca. 26 J m^{-2}. Die Dosis wurde wöchentlich um 20 % erhöht.

Es zeigte sich, dass der kurzwellige UV-B-Anteil eine wichtige Rolle bei der Tumorinduktion spielt. Der Vergleich der chronischen Bestrahlung mit 0,5 MED bzw. 0,9 MED Anfangsdosis zeigte ein komplexes Bild, das von den Autor*innen als Tumorinduktion bei gleichzeitig sich während der Bestrahlung entwickelnden Schutzmechanismen (Hautverdickung) und tumorsupprimierenden Prozessen (Immunreaktionen) diskutiert wird. Übereinstimmend erschienen die Tumoren jedoch unter allen Bestrahlungsbedingungen dosisunabhängig 15 bis 18 Tage nach Bestrahlungsbeginn. Legt man das beschriebene Bestrahlungsprotokoll zu Grunde, treten bei einer Anfangsdosis von 0,5 MED nach einer akkumulierten UV-Dosis von 9 MED bis 11 MED Tumoren auf, für eine Anfangsdosis von 0,9 MED liegt der Wert bei 16 MED bis 21 MED. Die Autor*innen diskutieren die Daten in der Weise, dass nach einem initial gesetzten Schaden die Zeit der limitierende Faktor für die Tumorentwicklung ist. Das zeitlich gleiche Auftreten von Karzinomen, das aber bei einer niedrigeren Anfangsdosis (0,5 MED) bei niedrigerer Gesamtdosis (9 MED bis 11 MED) erfolgt, könnte nach Ansicht der Autor*innen wiederum ein Hinweis auf komplexe (Schutz-) Mechanismen sein, die bei einer höheren Anfangsdosis schneller aufgebaut werden.

Lerche et al. (Lerche et al. 2017) untersuchten den Einfluss des Expositionsmusters sowie der Dosis-Wirkung von sonnenähnlicher UV-Strahlung auf die Induktion von Plattenepithelkarzinomen in einem immunkompetenten, pigmentierten, haarlosen Mäusestamm (C3.Cg/TifBomTac). Die gesamte Bestrahlungsperiode umfasste 500 Tage. Um Unterschiede im Expositionsmuster zu untersuchen, wurden wöchentlich $6 \cdot 2$ Standard-Erythem-Dosen (SED; 1 SED = 100 J m^{-2}), $4 \cdot 3$ SED, $3 \cdot 4$ SED oder $2 \cdot 6$ SED appliziert. Obwohl die Pigmentierung in den Bestrahlungsgruppen unterschiedlich war, hatte sie keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Entstehung der ersten Tumoren: nach 155 Tagen bis 169 Tagen zeigten in allen Bestrahlungsgruppen 50 % der Mäuse Tumoren. Die Tumoren traten demnach sehr viel später auf als in der oben beschriebenen Studie von Willis und Menter. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass sowohl unterschiedliche Mäusestämme als auch unterschiedliche UV-Bestrahlungsquellen verwendet und in der Studie von Lerche et al. niedrigere UV-Dosen eingesetzt wurden. Zur Bestimmung der Dosis-Wirkungsbeziehung wurden die Mäuse dreimal wöchentlich bestrahlt. Dabei wurden Dosen von 1,8 SED bis 12 SED pro Woche appliziert. Hier zeigte sich, dass die Tumoren mit ansteigender Wochendosis früher auftraten. Allerdings wurde die gleiche Zahl von Tumoren pro Maus im Falle von kleineren wöchentlich applizierten Dosen (trotz längerer Bestrahlungsdauer bis zum Auftreten des ersten Tumors) bei geringerer Gesamtdosis (Summe der wöchentlichen Dosen) beobachtet als im Falle von höheren wöchentlich applizierten Dosen (bei denen die Tumoren wesentlich früher auftraten). Die Autor*innen gehen davon aus, dass für diesen Effekt neben der durch die Bestrahlung induzierten Pigmentierung weitere Schutzeffekte, wie UV-bedingte Hautverdickung (Lichtschwiele), die für den verwendeten Mäusestamm bereits beschrieben wurde (Lerche et al. 2009), eine Rolle spielten.

Umfassende Untersuchungen zur Induktion des Plattenepithelkarzinoms im Mausmodell sind in einem Review von de Gruijl und Forbes (de Gruijl und Forbes 1995) beschrieben. Die Versuche wurden in dem haarlosen Albino-Mausstamm SKH-1 durchgeführt. Als Bestrahlungsquellen wurden UV-Lampen mit einer hauptsächlichen Emission zwischen 280 nm und

[14] Die minimale Erythemdosis ist diejenige Dosis, die bei den Albinomäusen 24 Stunden nach Bestrahlung eine „gerade noch wahrzunehmende Rötung der Haut“ induziert. Das Prinzip der MED-Angabe stammt aus der Dermatologie, um die individuelle Empfindlichkeit menschlicher Haut gegenüber UV-Strahlung zu charakterisieren. Bei Menschen mit empfindlichem Hauttyp (Hauttyp II) liegt die MED im Bereich von 250-400 J m^{-2}.

370 nm (λ_{max} = 310 nm) eingesetzt. Die Tiere wurden täglich mit einer Dosis knapp unterhalb der minimalen Erythemdosis bestrahlt. Unter diesen Bestrahlungsbedingungen traten die ersten Tumoren nach ca. 40 Tagen auf. Eine Verringerung der täglichen Dosis oder eine frühzeitige Beendigung der täglichen Bestrahlung nach 19 Tagen führte zu einem verzögerten Auftreten der Tumoren. Immer zeigten die Tumoren jedoch die gleiche Entstehungskinetik. Auch hier scheint der Faktor Zeit, wie auch schon von Willis und Menter (Willis und Menter 1983) beobachtet (s. o.), eine gesonderte Rolle zu spielen. Unter der Annahme, dass sowohl UV-abhängige als auch UV-unabhängige Prozesse an der Tumorentstehung beteiligt sind, beschreiben die Autor*innen die Anzahl induzierter Tumoren pro Maus (Y) in Abhängigkeit von der UV-Exposition (H) und Expositionsdauer (t) mit der Formel

$$Y = \left(\frac{H}{H_0}\right)^{p1} \left(\frac{t}{t_0}\right)^{p}. \qquad \text{Gl. 4,}$$

Die von den Autor*innen als „UV-Exposition (H)“ bezeichnete Größe ist die erythemgewichtete Gesamtdosis J m^{-2}, welche in der gesamten Expositionsdauer t akkumuliert wurde. H_0 und t_0 stellen Konstanten dar, die z. B. vom Spektrum der eingesetzten Strahlenquelle abhängen. Der Exponent p beschreibt den Einfluss der Zeit und sollte der Zahl der Schritte entsprechen, in denen sich der Prozess der Tumorentstehung vollzieht. Der weitere Exponent $p1$ ist ein Maß für die UV-abhängigen Schritte. Für das genannte Mausmodell ergaben sich die Werte $p = 7{,}2 \pm 0{,}8$ und $p1 = 4{,}3 \pm 0{,}5$.

Die Autor*innen postulieren, dass die Gleichung mit einer entsprechenden Veränderung der Konstanten $1/H_0$ und $1/t_0$ an epidemiologische Daten angepasst und als Dosis-Wirkungsmodell für den Menschen in Bezug auf das Plattenepithelkarzinom und das Basalzellkarzinom eingesetzt werden kann. So kann unter der Annahme einer konstanten UV-Exposition in der Formel die Expositionszeit t durch das Alter, die UV-Exposition H durch die UV-Dosis, die auf die Haut des Menschen trifft, ersetzt werden.

Die Auswertung von Inzidenzdaten aus den Niederlanden (Coebergh et al. 1991) und den USA (Scotto und Fears 1982) sind Tabelle 3 zu entnehmen. Die Inzidenzdaten für den Menschen wurden dabei mit der Anzahl an Tumoren gleichgesetzt (unter der Annahme, dass nur zu einem geringen Prozentsatz Mehrfachtumoren auftreten). Im Gegensatz zu den US-Daten, konnte für die niederländische Bevölkerung kein Parameter für die UV-Abhängigkeit ($p1$) angegeben werden, da aufgrund der geringen geografischen Ausdehnung keine Unterschiede in der Umgebungs-UV-Strahlung vorliegen (und somit z. B. nicht angegeben werden kann, wie sich die Hautkrebsinzidenz als Funktion der UV-Dosis ändert). Wie Tabelle 3 zu entnehmen ist, ähnelt der Anpassungsparameter p der niederländischen Bevölkerung in Bezug auf das Plattenepithelkarzinom dem im Mäusemodell bestimmten Parameter. Für die US-Daten liegen die Parameter p und $p1$ weit unter den im Mäusemodell bestimmten Werten. Die Autor*innen weisen darauf hin, dass diese Diskrepanz auf Unsicherheiten bei den Inzidenzdaten des Menschen, wie z. B. Migration, Mehrfachtumoren etc. sowie wichtiger physiologischer Unterschiede zwischen der Haut von Mäusen und Menschen begründet sein können. In Vergleich zu den Plattenepithelkarzinom-Daten liegen die in Bezug auf die Basalzellkarzinom-Inzidenzdaten ermittelten Parameter niedriger, dies zeigt sich in den US-Daten besonders für die UV-Abhängigkeit ($p1$). Trotz dieser Diskrepanzen postulieren die Autor*innen, dass das Modell zur Abschätzung des Hautkrebsrisikos (SCC und BCC) in Folge erhöhter UV-Exposition angewendet werden kann.

Tabelle 3 Werte, für die die mit der Zeit und UV-Exposition assoziierten Potenzen (p) und (p_1) in Bezug auf die Anzahl an Hauttumoren angegeben werden konnten (für Mäuse im Experiment und Bevölkerungskohorten aus den Niederlanden (NL) und den USA (US) nach de Gruijl und Forbes 1995; unter Nutzung von Daten aus Mausexperimenten (De Gruijl und Van der Leun 1993) und aus niederländischen (Coeberg et al. 1991) und US-Bevölkerungskohorten (weiße Bevölkerung) (Scotto und Fears 1982).

	Plattenepithelkarzinom		**Basalzellkarzinom**	
	p	*p*1	*p*	*p*1
Mäuse	7,2 ± 0,8	4,3 ± 0,5	-	-
NL Männer	6,6 ± 0,4		5,4 ± 0,1	
NL Frauen	8,9 ± 0,7		4,8 ± 0,1	
US Männer	4,7 – 6,4	2,6 ± 0,7	4,5 – 5,0	1,5 ± 0,5
US Frauen	5,4 – 6,5	2,6 ± 0,8	4,6 – 5,0	1,3 ± 0,4

2.6 Epidemiologische Daten über UV-Dosis-Wirkungsbeziehungen für Hautkrebs

2.6.1 Theoretische Modelle aufgrund epidemiologischer Daten zur ambienten UV-Exposition

Schon seit den 1970er Jahren wurde mit Daten aus Krebsregistern oder der Todesursachenstatistik vor allem aus Nordamerika ein statistischer Zusammenhang zwischen niedrigerem Breitengrad (also größerer Nähe zum Äquator) und der Inzidenz bzw. Sterblichkeit durch Melanom bzw. NMSC gezeigt (Elwood et al. 1974, Swerdlow 1979, Crombie 1979, Lee und Scotto 1993, Moan et al. 2012, Wallingford et al. 2013).

Im Jahr 2015 veröffentlichten Moan et al. (Moan et al. 2015a) eine Studie, in der sie die Hautkrebsinzidenz für das Plattenepithelkarzinom, das Basalzellkarzinom und das maligne Melanom als Funktion der ambienten jährlichen UV-Dosis auftrugen und entsprechend verschiedener Auswertungsmodelle in einer analytischen Form beschreiben konnten. Dabei korrelierten sie Inzidenzraten des norwegischen Krebsregisters mit erythemgewichteten UV-Jahres-Dosen des Norwegischen UV-Monitoring Networks. Die altersstandardisierten Inzidenzraten (pro 100 000 Einwohner) wurden dann noch auf die Anzahl der Tumoren pro Körperareal (‚relative tumor density', RTD[15]) umgerechnet und gegen die mittlere jährliche erythemgewichtete Dosis aufgetragen.

[15]Relative tumor density (RTD): altersstandardisierte Inzidenzrate von malignem Melanom, Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom an einer gegebenen Körper-Lokalisation (z. B. Oberkörper) dividiert durch den Bruchteil an der gesamten Körperoberfläche des Areals der Tumorlokalisation (z. B. Oberkörper: 20 %). Je größer die RTD, desto größer die Anzahl der Tumoren pro Hautfläche.

Der Zusammenhang zwischen RTD und Dosis wurde in drei unterschiedlichen Modellen analysiert.

Potenzmodell: ln(RTD) gegen ln(Dosis)

Exponentialmodell: ln(RTD) gegen Dosis

Linearmodell: RTD gegen Dosis

Beste Anpassungen an die erhobenen Daten (Inzidenz gegen Dosis) ergaben sich entsprechend des Potenzmodells (wenn in einer doppelt-logarithmischen Auftragung eine Regressionsgerade angepasst wurde, besonders für das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom, weniger gut für das maligne Melanom).

Das zugrundeliegende Potenzgesetz kann in der Form:

$$\ln(\mathrm{RTD}) = A_b \ln(H_{\mathrm{ery}}) + \mathrm{const.} \qquad \text{Gl. 5}$$

(H_{ery} = *erythemgewichtete UV-Dosis*)

geschrieben werden und gibt traditionell den Formalismus wieder, nach dem der sogenannte biologische Amplifikationsfaktor A_b (Moan et al. 1989, Moan et al. 1999) bestimmt werden kann:

$$A_b = \frac{\mathrm{dRTD/RTD}}{\mathrm{d}H_{\mathrm{ery}}/H_{\mathrm{ery}}} \qquad \text{Gl. 6}$$

In erster Näherung gibt A_b daher an, um wie viel Prozent (bzw. um welchen Faktor) die Hautkrebsinzidenz-Rate je Prozent Zunahme in der UV-Exposition (z. B. jährliche erythemgewichtete UV-Dosis) zunimmt.

A_b stellt also in erster Näherung das gesuchte Maß für die Beschreibung von Inzidenz-Dosis-Beziehungen für Hautkrebs dar. Entsprechend ihren Auswertungen konnten Moan et al. (Moan et al. 2015a) z. B. folgende Werte für den Amplikationsfaktor A_b angeben:

- Malignes Melanom im Hals-Nackenbereich: A_b = 1,29 für Männer,
- Malignes Melanom am Oberkörper: A_b = 1,93 für Frauen,
- Basalzellkarzinom im Hals-Nackenbereich: A_b = 1,86 für Männer,
- Basalzellkarzinom am Oberkörper: A_b = 2,29 für Frauen.
- Für das Plattenepithelkarzinom ergeben sich A_b-Werte von 2,27 bzw. 3,13 für den Oberkörper bei Frauen bzw. bei Männern.

Auch wenn die obige Studie und die daraus abgeleiteten A_b-Werte „nur“ auf Daten aus Norwegen Bezug nimmt, zeigt sie doch, dass aus (ambienten) UV-Expositionsdaten Abschätzungen für Hautkrebs-Inzidenzdaten als Funktion der Dosis abgeleitet werden können.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt aber auch eine Studie, die UV-Expositionsdaten aus zwölf unterschiedlichen Ländern (mit deutlich unterschiedlichen jährlichen ambienten UV-Dosen) für die Untersuchung des Zusammenhanges von UV-Dosis und Hautkrebsinzidenz heranzieht (Moan et al. 2013).

In einer weiteren Studie aus dem Jahr 2014 schätzen Xiang et al. (Xiang et al. 2014) den Bruchteil der Variabilität der bevölkerungsbezogenen NMSC-Inzidenz, welcher durch unterschiedliche ambiente UV-Strahlung hervorgerufen wird, ohne Berücksichtigung individueller UV-Expositionsmuster ab. Die Autor*innen weisen darauf hin, dass schon im Vorfeld in einer Reihe von Studien vom Breitengrad abhängige Unterschiede der Inzidenz für nichtmelanozytäre Hautkrebse beschrieben wurden. Diese beziehen sich aber meist auf den

Vergleich z. B. zweier Breitengrade und nur auf ein spezielles Land (Australien) (Giles et al. 1988, Holme et al. 2000, Marks et al. 1993, Staples et al. 1998, Stern 1999).

Bei der Studie von Xiang et al. (2014) handelt es sich um eine Zusammenstellung von Daten zur Inzidenz von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen, welche im Zeitraum Januar 1978 bis Dezember 2012 von verschiedenen Autor*innen weltweit veröffentlicht wurden. Die publizierten Inzidenzdaten wurden überall dort, wo es möglich war, mit UV-Dosiswerten am Ort der erhobenen Inzidenzwerte korreliert. Als Maß für die Dosis wurde die mittlere ambiente erythemgewichtete UV-Tagesdosis aus Satelliten-Messdaten ermittelt (Quellen der Satelliten-Messdaten beschrieben in Xiang et al. 2014), wobei die örtliche Auflösung der Satellitendaten 1° Breite zu 1,25° Länge betrug. Die einbezogenen Studien decken eine Reihe unterschiedlicher Länder mit einem weiten Spektrum von Breitengraden und damit auch unterschiedliche UV-Dosen ab.

Die von Xiang et al. (2014) ermittelten Daten belegen, dass mehr als 80 % der Unterschiede in der Inzidenz von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen durch Modellierung (mit dem Poisson Regressions-Modell) wiedergegeben werden konnten, welche die mittlere ambiente erythemgewichtete tägliche UV-Dosis, Tag-zu-Tag Variabilität in der UV-Exposition, Altersgruppen, Geschlecht und Studienjahr berücksichtigt. Die Modellierung ergab einen exponentiellen Zusammenhang zwischen Inzidenz und UV-Dosis (H) ($\ln(\text{Inzidenz}) = \text{x}H + \text{const}$).

Zusammenfassend konnte damit gezeigt werden, dass eine erythemgewichtete UV-Dosis-Zunahme von 1 kJ m^{-2} mit einer 67 %igen Zunahme der Basalzellkarzinom-Inzidenz und beim Plattenepithelkarzinom mit einer 95 %igen Inzidenzzunahme verbunden ist. Diese Effekte waren bei niedrigen Breitengraden im Vergleich zu höheren stärker ausgeprägt. Bei Männern waren die Inzidenzen höher als bei Frauen und mit zunehmendem Alter, für beide Geschlechter, positiv korreliert.

Wenn man die Daten aus dieser Veröffentlichung in gleicher Weise aufträgt wie Moan et al. (Moan et al., 2013), nämlich in einem doppelt-logarithmischen Diagramm, dann ergibt die lineare Anpassung einen Amplifikationsfaktor (A_b) von etwa 2,1 (beispielhaft dargestellt für Plattenepithelkarzinome bei Frauen in der Altersgruppe 30 Jahre bis 44 Jahre, vgl. Abbildung 4) im Vergleich zu $A_b = 3{,}3$ aus der Moan-Studie (Moan et al. 2013, vgl. Abbildung 4). Unter Berücksichtigung der Vielzahl von Faktoren, die einen Einfluss auf die Amplifikationsfaktoren haben können (wie z. B unterschiedliche Inzidenz-Erfassung von Hautkrebs, Unterschiede bei der Messung bzw. Berechnung von lokalen UV-Dosen etc.), lässt sich somit feststellen, dass die verschiedenen Studien doch einen ähnlichen „Trend“ zeigen: Bei einer Zunahme der jährlichen ambienten UV-Dosis um 1 % steigt die Tumorfrequenz um 2 % – 3 %.

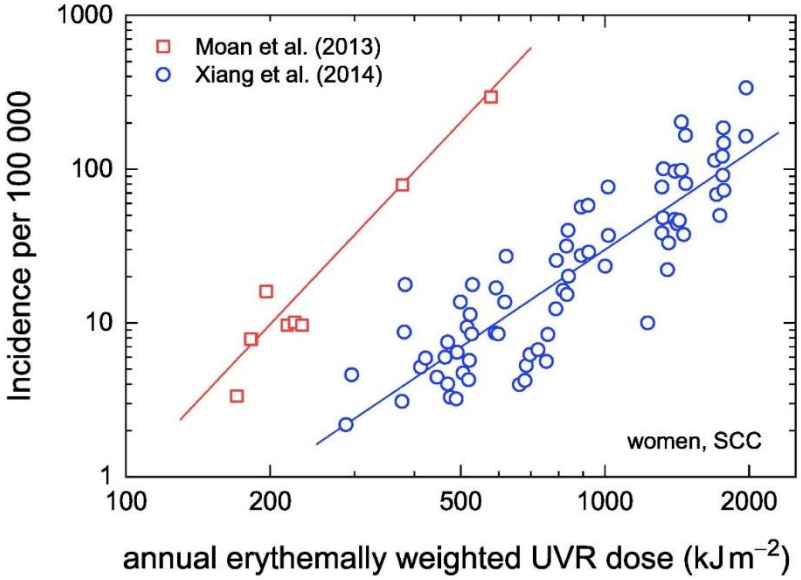

Abbildung 4: Zunahme der Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms (Squamous Cell Carcinoma, SCC) bei Frauen ermittelt aus den Studiendaten von zwei verschiedenen Studien (Moan et al. 2013, Xiang et al. 2014). Für die hier verwendete Darstellung der Daten für die mittlere ***jährliche*** *erythemgewichtete UV-Dosis (annual erythemically weighted UVR-dose) wurden die Daten aus der Studie von Xiang et al. (2014) durch Multiplikation (x 365) der mittleren erythemgewichteten* ***täglichen*** *UV-Dosis angepasst. Die Datenpunkte geben die registrierten Zahlen für die Inzidenzraten des Plattenepithelkarzinoms an Orten (Lokalisationen) unterschiedlicher Breitengrade (unterschiedliche erythemgewichtete jährliche UV-Dosis) wieder. Die UV-Expositionen wurden mit unterschiedlichen Messmethoden (z. B. Satellitendaten) und/oder Modellrechnungen ermittelt. Die eingezeichneten Regressionsgeraden ergeben Steigungen (Amplifikationsfaktoren, A_b, vgl. Gl. 6) von 3,3 (Moan et al. 2013) und 2,1 (Xiang et al. 2014).*

Die Autor*innen diskutieren, dass ihre Analyse nicht auf individuell erhobenen personendosimetrischen Daten beruhen, verweisen aber darauf, dass die mittlere individuelle UV-Exposition in einer Vielzahl unterschiedlicher Populationen bei etwa 3 % der ambienten UV-Exposition liegt. (Godar 2001, 2005).

Studien der Breitengradabhängigkeit der Hautkrebsinzidenz legen eine Relation von UV mit dem Hautkrebsrisiko nahe, sind aber aus verschiedenen Gründen nicht geeignet, einen kausalen Zusammenhang eindeutig zu belegen oder gar eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu modellieren: Zum einen wird durch die Erfassung des Breitengrads zum Zeitpunkt der Diagnose die tatsächliche UV-Exposition nur sehr grob abgebildet (keine Berücksichtigung von Migration sowie anderer Veränderungen in den Lebensumständen der Proband*innen), zum anderen ist es in solchen, auch als ökologische Studien bezeichneten, Untersuchungen kaum möglich, Störgrößen (Confounder) adäquat zu berücksichtigen. So dürften sich Einwohner*innen stärker UV-exponierter Regionen bzgl. Freizeitverhalten (inkl. Urlaub), beruflicher Exposition, Kleidung und Sonnenschutz anders verhalten als Personen in schwächer exponierten Regionen, wodurch die Ergebnisse in beide Richtungen erheblich verzerrt werden können. Auch die Verteilung ethnischer Gruppen und damit auch des Hauttyps kann sich geografisch von Norden nach Süden unterscheiden.

Einen höheren Evidenzgrad versprechen daher Studien mit individueller Rekrutierung von Proband*innen. Aufgrund des hohen Aufwands längerfristiger individueller Expositionsmessungen, der langen Latenzzeit und der hohen benötigten Fallzahlen ergeben sich zwangsläufig

Limitationen. Ein Ansatz besteht darin, die Fragestellung in größere Kohortenstudien einzubetten, wie in der 1976 in den USA gestarteten „Nurses' Health Study" geschehen, an der mehr als 120 000 überwiegend weiße Frauen (Krankenschwestern) zwischen 20 Jahren und 55 Jahren aus elf Bundesstaaten teilnahmen (Qureshi et al. 2008). Zwar konnte die UV-Exposition nicht individuell gemessen werden, es wurden jedoch durch regelmäßige Befragungen der Hauttyp, Umzüge in andere Regionen sowie das Outcome (Auftreten der drei häufigsten Hautkrebsformen) individuell erfasst. Alle Selbstangaben eines Melanoms und eines Plattenepithelkarzinoms, nicht jedoch solche eines Basalzellkarzinoms, wurden validiert. Bei der Auswertung wurde bei der Exposition differenziert nach Wohnort bei Geburt sowie im Alter von 15 Jahren und von 30 Jahren. Eine zusätzliche Auswertung beschränkte sich auf Frauen, die zu allen drei Zeitpunkten im gleichen Bundesstaat lebten. Eine Limitation bestand darin, dass die Exposition nur relativ grob erfasst wurde, indem die amerikanischen Bundesstaaten anhand des UV-Index in drei Klassen eingeteilt wurden. Die Analyse beschränkte sich auf etwa 80 000 ab 1984 rekrutierte Frauen, die bis 2002 nachverfolgt wurden. Insgesamt wurden fast 9 000 Hautkrebsfälle erfasst, davon rund 400 Melanome und 800 Plattenepithelkarzinome. Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen UV-Index am Wohnort und dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen. Das Erkrankungsrisiko für Frauen, die in Bundesstaaten mit hohem UV-Index lebten, war etwa doppelt so hoch wie für Bewohnerinnen einer Region mit niedrigem UV-Index, die Ergebnisse der mittleren Gruppe lagen dazwischen. Weniger deutlich, aber statistisch signifikant und mit einem eindeutigen Gradienten (im Sinne einer konsistenten Dosis-Wirkungsbeziehung) waren die Ergebnisse für das Basalzellkarzinom mit einer Risikoerhöhung um 30 % für die am stärksten exponierte Gruppe. Für das maligne Melanom zeigten sich signifikante Risikoerhöhungen um etwa 30 % für die Frauen, die bei Geburt oder im Alter von 15 Jahren in Regionen mit mittlerem UV-Index lebten (gegenüber Frauen aus Regionen mit niedrigem UV-Index), die Ergebnisse für Regionen mit hohem UV-Index waren gegenüber der Referenzregion weniger stark erhöht (+ 20 %) und nicht signifikant, bei allerdings weiten Konfidenzintervallen.

Die größte Studie unter Verwendung von Individualdaten ist eine retrospektive Kohortenstudie aus Kanada, die Daten von fast 2,4 Millionen Teilnehmenden eines mit dem kanadischen Zensus basierten Surveys aus dem Jahr 1991 auf Basis der Postleitzahl des Wohnorts mit regionalen Klimadaten zur Modellierung der mittleren individuellen UV-Exposition in den Sommermonaten verknüpft hat (Pinault et al. 2017). Als Ergebnis wurden während der Nachbeobachtungszeit (1992 bis 2009) durch Verknüpfung der Daten mit den kanadischen Krebsregistern insgesamt etwa 8 900 erstmalige Melanome erfasst. Proband*innen, die innerhalb der letzten zehn Jahre in die jeweilige Region eingewandert waren, wurden ausgeschlossen. Durch die Angaben im Survey waren neben Alter und Geschlecht Informationen zum Migrationsstatus, Beruf (einschließlich Arbeit im Freien), Familienstatus, Einkommen und Bildung vorhanden. Die unter Berücksichtigung des Wirkungsspektrums für die UV-induzierte Vitamin-D Produktion (vgl. Abschnitt 2.3.2.1 Abbildung 2) modellierte mittlere tägliche UV-Exposition im Sommer lag nach Angabe der Autor*innen je nach Wohnort zwischen 2 678 J m^{-2} und 7 290 J m^{-2}, im Mittel bei 6 176 J m^{-2} (für die Werte der mittleren UV-Expositionen geben die Autor*innen keine Fehlergrenzen an (durch die dünne Besiedlung im Norden Kanadas ergibt sich eine schiefe Verteilung der Expositionswerte). Die Ergebnisse zeigten nach Adjustierung für Kovariablen eine annähernd lineare Beziehung zwischen dem natürlichen Logarithmus des relativen Erkrankungsrisikos und einer (linear) ansteigenden UV-Exposition. Bei einer UV-Exposition, die gegenüber dem Mittelwert der Gesamtstudie um eine Standardabweichung (446 J m^{-2} oder 7 %) erhöht war, stieg das Erkrankungsrisiko um 22 %. Die Beziehung zwischen UV-Exposition und Melanomrisiko war stärker für Männer, für Personen, die im Freien arbeiteten und solche mit geringem Einkommen bzw. geringem Bildungsgrad. Neben der UV-

Exposition war ein höherer Sozialstatus prädiktiv für ein höheres Erkrankungsrisiko, was möglicherweise Einflüsse des Freizeitverhaltens im Freien und von Reisen abbildet. Dagegen wiesen Migrant*innen und Unverheiratete tendenziell ein geringeres Risiko auf. Limitationen der Studien bestehen unter anderem darin, dass aufgrund Fehlens individueller Messdaten die möglicherweise unterschiedlichen Effekte einer intermittierenden gegenüber einer kontinuierlichen Belastung für die verschiedenen Hautkrebsformen nicht untersucht werden konnten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die zuletzt genannten Studien die früheren Ergebnisse ökologischer Studien bestätigen und eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen UV-Exposition und Hautkrebsrisiko zeigen. Aufgrund der höheren statistischen Aussagekraft und der genaueren Abschätzung der Exposition war die kanadische Studie nicht nur in der Lage, diese Beziehung für das Melanom statistisch abzusichern, sondern auch effektmodifizierende Faktoren (u. a. Geschlecht, Sozial- und Migrationsstatus) zu identifizieren und eine plausibel erscheinende Dosis-Wirkungskurve zu modellieren. Die Ergebnisse der Nurses' Health Study aus den USA legen nahe, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung für das Basalzellkarzinom derjenigen für das Melanom qualitativ (allerdings nicht quantitativ) annähernd ähnelt, während der Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom deutlich stärker zu sein scheint. Einen ähnlichen Unterschied zwischen Basal- und Plattenepithelkarzinom legen auch die Studien von Moan et al. 2015b, Xiang et al. 2014) nahe.

Tabelle 4: Zusammenfassung der im Text erwähnten Studien

Erstautor, Jahr	Region	Zeitraum	Exposition	Endpunkt
Elwood, 1974	USA/Kanada	1950-1967	Breitengrad, UV-Strahlung	Sterblichkeit: malignes Melanom, Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC)
Swerdlow, 1979	England/Wales	1962-1970	Breitengrade, Sonnenstunden	Inzidenz malignes Melanom
Crombie, 1979	Europa/Nordamerika	um 1970	Breitengrad	Inzidenz malignes Melanom
Lee, 1993	USA	1974-1987	Breitengrad	Inzidenz und Sterblichkeit des malignen Melanoms
Moan, 2012	Norwegen/Schweden	1997-2007	UV-A/UV-B	Inzidenz: malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom
Wallingford, 2013	England	1996-2006	Breitengrad, Regionen	Inzidenz malignes Melanom
Moan, 2015	Norwegen	1997-2007	Breitengrad, UV-Dosis	Inzidenz: malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom
Qureshi, 2008	USA	1984-2002	Einteilung der US-Staaten in 3 Kategorien (nach UV-Index)	Inzidenz: malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom
Pinault, 2017	Kanada	Exposition: 1980-1990 Outcome: 1992-2009	Modellierte UV-Exposition	Inzidenz malignes Melanom
Xiang, 2014	Systematisches Review publizierter Studien aus Europa, Nordamerika, Australien, Neuseeland	1978-2012	Regionale UV-Exposition modelliert aus Satellitendaten	Inzidenz. Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom

2.6.2 Studien aufgrund von Abschätzungen individueller UV-Dosen

In diesem Abschnitt soll dargestellt werden, inwieweit die Literatur schon theoretische Modelle anbietet, mit denen (aus epidemiologischen Daten) Beziehungen für die Inzidenz von Hautkrebs in Abhängigkeit von der (individuellen) UV-Dosis abgeleitet werden können. Es soll insbesondere vorgestellt werden, wie durch weitere Modellierung aus der ambienten UV-Exposition auf eine individuelle Personendosis geschlossen werden kann.

Unabhängig von einer vorliegenden Dosis-Wirkungsbeziehung weisen Merrill et al. (Merrill et al. 2015) auf das Paradoxon hin, dass Beschäftigte im Freien, die eine drei- bis zehnfach höhere Jahres-UV-Dosis als Beschäftigte in Innenräumen akkumulieren, eine kleinere Inzidenz für das maligne Melanom aufweisen. Entsprechende Odds-Ratios sind zweifach kleiner, als bei den Beschäftigten in Innenräumen. Die Autor*innen sehen schon darin ein Indiz, dass andere Faktoren als die kumulative UV-Dosis eine entscheidende Rolle für die Entstehung des

malignen Melanoms spielen (z. B. intermittierende UV-Expositionen). Darüber hinaus nutzten die Autor*innen publizierte Daten (IARC) über die Melanom-Inzidenz unterschiedlicher Länder in Europa für die Jahre 1960 bis 2000. Hieraus war eine zeitlich exponentiell zunehmende Rate für die Melanom-Inzidenz, sowohl für Frauen als auch Männer abzulesen (vgl. Abbildung 5).

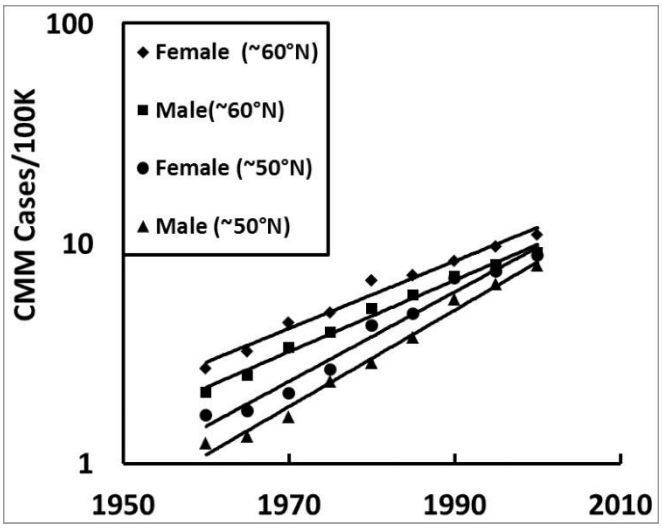

Abbildung 5: Melanom-Inzidenzrate von Frauen (Female) und Männern (Male) in ~60°N und ~50°N Europa für die Jahre 1960 bis 2000 (Merrill et al. 2015)

Für acht europäische Länder, für die im Zeitraum 1960 bis 2000 die Inzidenzrate maligner Melanome aufgezeichnet worden war und Schätzwerte für die jährliche UV-Personendosis vorlagen, konnte dann gezeigt werden, dass die Inzidenzrate des malignen Melanoms, zumindest für die Daten aus den Jahren 1980 und 2000, mit zunehmender UV-Dosis abnahm (vgl. Abbildung 6).

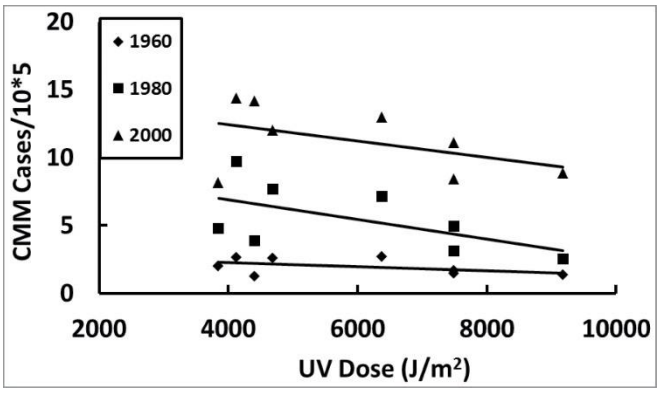

Abbildung 6: Aufgetragen ist die Melanom-Inzidenzrate von acht europäischen Ländern über die mittlere jährliche UV-Dosis getrennt für die Jahre 1960, 1980 und 2000 (Merrill et al. 2015)

Die Autor*innen nutzten multiple lineare Regression zur Anpassung der Datenpunkte, die für den zeitabhängigen Anstieg der Melanominzidenz (vgl. Abbildung 5) R^2- und p-Werte im Bereich von 0,98 bzw. 10^{-7} ergaben. Für die Abhängigkeit der Melanom-Inzidenz von der UV-Dosis wurden für die Jahresabhängigkeit (1960, 1980, 2000) p-Werte von $< 10^{-30}$ und für die Dosisabhängigkeit von $< 2 \cdot 10^{-7}$ angegeben. Die Autor*innen halten diese Analyse für „truely remarkable“. Sie spekulieren, dass ihre Auswertungen zeigen, dass intermittierende UV-Expositionen bei abnehmender UV-Dosis (und damit einhergehender Abnahme der Vitamin D Produktion) ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von malignen Melanomen sind.

Darüber hinaus vermuten die Autor*innen, dass Virus-Infektionen (HPV) ein zweiter wichtiger Risikofaktor seien. Hierfür werden allerdings keine Daten vorgelegt, sondern nur aufgrund der in der Literatur beschriebenen, möglichen Beteiligung des HP-Virus an der Ätiologie des malignen Melanoms weitere Spekulationen angestellt. Nicht diskutiert wird in dieser Arbeit der mögliche Einfluss unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit bzw. unterschiedlicher Hauttypen bei Menschen in nord-, mittel- und südeuropäischen Ländern. Nichtsdestoweniger zeigt die Arbeit, dass es Näherungsmethoden für die Abschätzung personendosimetrischer Daten gibt, die dann im Sinne einer Dosis-Wirkungsbeziehung mit Daten zur Hautkrebsinzidenz (malignes Melanom) korreliert werden können. Dabei wurde die mittlere erythemgewichtete jährliche UV-Personendosis, H_{personal}, abgeschätzt, indem Messwerte für eine planare Exposition (ambientes UV) (Pope und Godar 2010) auf eine zylindrische Exposition (Surrogat für einen aufrechtstehenden Menschen) umgerechnet wurden. Es wird die folgende Näherungsformel angegeben:

$$H_{\text{personal}} = -\,280X + 22\,000\ \text{J m}^{-2} \qquad \text{Gl. 7}$$

Hierbei gibt 22 000 J m^{-2} die berechnete UV-Dosis am Äquator wieder und X [J m^{-2}] die UV-Dosis für eine Person angibt, die an einem Breitengrad nördlich des Äquators ermittelt wurde (am Ort, an dem auch die Inzidenzrate des Hautkrebses erfasst wurde) (Merrill et al. 2015). Die Autor*innen weisen darauf hin, dass die Näherungsformel (Gl. 7) auch auf der südlichen Hemisphäre anwendbar ist, da z. B. die jährliche mittleren UV-Dosen (vor Umrechnung von ambienten Werten auf eine zylindrische Exposition, vgl. o.) in Australien bei 34°S bei 29 000 J m^{-2} und in den USA bei 34°N bei 28 000 J m^{-2} liegen und somit vergleichbar sind (Godar et al. 2017).

Insgesamt zeigen diese und die weiter oben vorgestellten Studien (Merrill et al. 2015, Xiang et al. 2014, Pinault et al. 2017), dass es durchaus möglich ist, mit ambienten Dosis-Erfassungsmethoden erste Hinweise auf die Form und die Größenordnung von Dosis-Wirkungsbeziehungen für die Hautkrebsinzidenz zu finden. Es ist allerdings festzuhalten, dass die Analyse von Merrill et al. (2015) als einzige auf eine abnehmende Melanom-Inzidenzrate mit zunehmender jährlicher UV-Dosis hinweist. Dieses Ergebnis muss aber vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die Dosiswerte aus Messungen in insgesamt acht europäischen Ländern stammen und somit starken Unterschieden in den untersuchten Bevölkerungen unterliegen können.

Weitere Studien zeigen, dass es möglich ist, personendosimetrische oder auf die Körperlokalisation bezogene Daten aus Messungen der ambienten UV-Exposition abzuschätzen (und sie dann zur Bestimmung einer Dosis-Wirkungsbeziehung für die Hautkrebsinzidenz zu verwenden). 2009 veröffentlichten Downs und Parisi eine Studie (Downs und Parisi 2009), in der sie mit Polysulfon-Personendosimetern die UV-Einstrahlung horizontal zur Erdoberfläche (als Surrogat für ambiente UV-Einstrahlung) maßen und diese in Relation zur unterschiedlichen Dosisermittlungen an verschiedenen Lokalisationen bei einem Ganzkörper-Phantom setzten. Dadurch konnten sie den relativen Anteil, *ER*, der Exposition aus dem Verhältnis der erythemgemittelten Dosen an einer bestimmten Körper-Lokalisation zur horizontal applizierten Dosis ermitteln:

$$ER = \frac{E_{\text{Körperlokalisation}}}{E_{\text{horizontal}}} \qquad \text{Gl. 8}$$

Damit ergaben sich für die Lokalisationen Gesicht, Nacken, Arm, Hand und Bein prozentuale Anteile (*ER*) im Vergleich zur horizontal eingestrahlten UV-Strahlung (in Abhängigkeit von drei Größenbereichen des solaren Zenitwinkels, SZW, vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5: Relative Exposition in Abhängigkeit von Körperlokalisation und solarem Zenitwinkel[16]

Körperlokalisation	ER (SZW 0° - 30°)	ER (SZW 30° - 50°)	ER (SZW 50° - 80°)
Gesicht	26 %	39 %	48 %
Nacken	23 %	36 %	39 %
Arm	13 %	17 %	41 %
Hand	30 %	35 %	42 %
Bein	12 %	23 %	47 %

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Schmalwieser und Siani (Schmalwieser und Siani 2018) in einem neueren Review, in dem sie die historische Entwicklung der UV-Personendosimetrie referieren und aufzeigen, wie sich hieraus ein Konzept entwickeln lässt, welches die Abschätzung der persönlichen UV-Exposition *PE* in Abhängigkeit von der Aktivität (act) einer Person (z. B. im Sitzen, beim Bootfahrten, beim Einkauf, beim Angeln etc.), der Körperlokalisation (*BS*) und dem Sonnenstand (Sonnenhöhe, *sh*) ermöglicht:

$$PE_{\mathrm{act},\, BS\,(sh)} = H_{\mathrm{amb}} \cdot ERTA_{\mathrm{act},\, BS(sh)} \qquad \text{Gl. 9}$$

wobei H_{amb} = ambiente Exposition [J m^{-2}] und *ERTA* = Exposure Ratio of a certain body location To Ambient.

Die Autor*innen geben eine umfassende Liste des *ERTA*-Wertes (in Prozent) für verschiedene Tages- und Jahreszeiten an, womit eine Abschätzung der Personendosimetrie für unterschiedliche Körperlokalisationen entsprechend (Gl. 9) möglich wird (Schmalwieser und Siani 2018).

In einer Studie beschreibt Schmalwieser (Schmalwieser 2020) weitere Möglichkeiten, wie personenbezogene UV-Expositionsdaten aus Messungen der ambienten UV-Strahlung abgeschätzt werden können. Die Methoden hierfür haben sich in den letzten Jahren wesentlich verbessert. Heute können 3D-Computermodelle der menschlichen Körperoberfläche (basierend auf bildgebenden Verfahren aus der Medizin, sog. „Voxel-Modelle“) genutzt werden, welche die Körperoberfläche (bei unterschiedlichen Aktivitäten, wie z. B. Sport, Stehen, Laufen, Sitzen etc.) in mehrere 10 000 „patches“ unterteilen können. Dabei wird jedes „patch“ als ein Polygon mit dazugehörendem Normalenvektor (der in senkrechte Richtung des „patches“ vom Körper wegweist) definiert. Um diese Modelle zur Abschätzung einer persönlichen Exposition (*PE*, vgl. Gl. 9) nutzen zu können, sind jedoch exakte Abschätzungen (oder Messungen) der ambienten UV-Bestrahlungsstärke notwendig.

Schmalwieser (Schmalwieser 2020) beschreibt drei Typen von Expositionsbestimmungen:

- Messung der ambienten UV-Bestrahlungsstärke, unabhängig vom Einstrahlwinkel (auf einer horizontalen Fläche) und ihre Nutzung in 3-D-Modellen,
- Messung der ambienten UV-Bestrahlungsstärke, abhängig vom separat gemessenen Einfallswinkel unter Benutzung unterschiedlich ausgerichteter UV-Sensoren),

[16] Der solare Zenitwinkel der Sonne bezeichnet den Winkel, welcher durch das senkrechte Lot über dem / der Beobachter*in und der Verbindung zwischen Beobachter*in und Sonne begrenzt wird.

– Modell-Berechnungen der UV-Bestrahlungsstärke aus allen Richtungen in sog. Strahlentransfer-Modellen.

Die Autor*innen weisen darauf hin, dass die „perfekte“ Bestimmung einer persönlichen Exposition für den ganzen Körper sich durch eine (allerdings schwierige und komplexe) Abschätzung der eintreffenden Bestrahlungsstärke aus allen Richtungen für alle Körperoberflächen-„patches“ ermitteln ließe.

2.6.3 Studien aufgrund von UV-Personendosimetrie bei beruflich Exponierten

Im Unterschied zum malignen Melanom (s. Abschnitt 2.6.2) zeigten bereits in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts Inzidenzanalysen, dass Beschäftigte im Freien im Vergleich zu Beschäftigten in Innenräumen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Basalzell- und Plattenepithelzellkarzinome aufweisen (Beral und Robinson 1981). In den folgenden Jahren und bis heute belegten zahlreiche Studien dieses erhöhte Krebsrisiko (z. B. an Fährmännern, beschrieben in Vitasa et al. 1990). Aber auch Beschäftigte in Innenräumen, die künstlicher UV-Strahlung ausgesetzt sind, bekommen deutlich häufiger Hautkrebs (z. B. Schweißer, beschrieben in Heltoft et al. 2017). Berücksichtigt man die Anzahl der Beschäftigten im Freien (in der Europäischen Union 14,5 Millionen und in Deutschland etwa zwei bis drei Millionen), so sind besondere Schutzmaßnahmen für diese Berufsgruppen zwingend erforderlich, um Fallzahlen gering zu halten.

Befunde über eine UV-bedingte Risikoerhöhung für den nicht-melanozytären Hautkrebs (Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome) stammen unter anderem aus vier großen Metaanalysen, welche vor ca. zehn Jahren durchgeführt wurden (Schmitt et al. 2011, Schmitt et al. 2010, Bauer et al. 2011, Radespiel-Tröger 2011). In einer Analyse, welche sich mit dem Zusammenhang von Plattenepithelkarzinomen und UV-Exposition beschäftigt, konnten 18 Studien (sechs Kohortenstudien, zwölf Fall-Kontrollstudien) untersucht werden und ein etwa zweifach erhöhtes relatives Plattenepithelkarzinom-Risiko für beruflich stark UV-exponierte Beschäftigte im Freien berechnet werden (in der Land- und Forstwirtschaft, im Baugewerbe sowie bei Seefahrenden (Schmitt et al. 2011)). Als Vergleichspersonen dienten entweder Personen mit vorwiegender Innenbeschäftigung (bzw. geringer beruflich bedingter UV-Exposition) oder die Allgemeinbevölkerung. Insgesamt 16 der 18 Studien beschreiben einen positiven Zusammenhang zwischen beruflich bedingter UV-Exposition und der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms. Bei zwölf dieser Studien war der Zusammenhang statistisch signifikant. Insgesamt wird die Datenlage dahingehend interpretiert, dass für das Plattenepithelkarzinom und seine Vorstufe, die aktinische Keratose, der Zusammenhang mit beruflich bedingter solarer UV-Exposition hinreichend belegt ist (Diepgen et al. 2012, Fartasch et al. 2012).

Für das Basalzellkarzinom deutet die Evidenz einer Metaanalyse von 24 Studien (fünf Kohortenstudien und 19 Fall-Kontrollstudien) ebenfalls auf eine signifikante Assoziation zwischen Außentätigkeit und UV-bedingtem Risiko, an einem Basalzellkarzinom zu erkranken, hin (gepooltes Odds Ratio (OR) von 1,43; Konfidenzintervall (KI): 1,23-1,66) (Bauer et al. 2011). Die betrachteten Studienergebnisse waren allerdings weniger einheitlich als bei der Risikobeurteilung des Plattenepithelkarzinoms, und die beschriebenen Effekte waren nicht so deutlich. So wiesen elf Studien auf einen signifikant positiven Zusammenhang hin, während fünf Studien auf nicht-signifikante Erhöhungen und weitere fünf Studien auf eine nicht-signifikante Risikoerniedrigung hinwiesen. Die Datenlage hat sich aber durch neuere Untersuchungen (vgl. unten) in letzter Zeit deutlich verbessert.

Für Beschäftigte im Freien hat die ICNIRP die Empfehlung herausgegeben, dass UV-Expositionen 1,3 SED einer erythemgewichteten UV-Bestrahlungsdosis während eines achtstündigen

Arbeitstages nicht überschreiten sollen (ICNIRP 2010). In der Regel, so zeigen zurückliegende Untersuchungen, wird dieses Expositions-Limit in Australien, Neuseeland, Kanada, Spanien und in den USA deutlich überschritten (zwischen 5,5 bis nahezu 10 SED/Tag) (Gies und Wright 2003, Hammond et al. 2009, John et al. 2016, Peters et al. 2019). Studien in Frankreich und Dänemark, bei denen jährliche UV-Exposition in SED bestimmt wurden, bestätigen diesen Trend (Boniol et al. 2015, Thieden et al. 2004, Grandahl et al. 2018).

Vor kurzem wurde in einem Projekt bei Beschäftigten im Freien (GENESIS-UV) gezeigt, dass Expositionen von 500 SED pro Jahr und mehr sehr häufig auftreten (IFA 2020). Bei diesem Projekt wurden elektronische Datenlogger-Dosimeter eingesetzt, welche sekündlich die integrale erythemale UV-Dosis messen können. Die insgesamt fast 1 000 Proband*innen haben diese Dosimeter im Zeitraum von April bis Oktober täglich am linken Oberarm getragen. Dabei lief das Projekt von 2014 bis 2019 und untersuchte 95 verschiedene Berufe. Durch einen Bewegungssensor und die sekündlichen Messungen konnte genau festgestellt werden, wann die Dosimeter getragen wurden und wann nicht. Da die Proband*innen ein Tagebuch führten, konnten auch verschiedene Tätigkeiten innerhalb der Berufe unterschieden werden. Durch die Messungen direkt an Personen konnten hier individuelle Expositionen für die verschiedenen Berufe und Tätigkeiten aufgezeichnet werden, was bei einer ambienten Messung nicht möglich ist. Maurer*innen liegen nach diesen Messungen bei etwa 500 SED pro Jahr, während z. B. Erntehelfer*innen schon über 600 SED pro Jahr ausgesetzt sind.

Die Untersuchungen des Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) zeigen insgesamt, dass Beschäftigte im Freien höheren UV-Exposition ausgesetzt sind, als dies international empfohlen wird. Es ist daher eine internationale Diskussion darüber in Gang gesetzt worden, ab welcher Risikoerhöhung bezüglich der UV-Exposition am Arbeitsplatz Arbeitgeber*innen und Gesetzgebung reagieren müssen. Dies gilt insbesondere für die Anerkennung einer bestimmten Krankheit als Berufskrankheit. Berufskrankheiten sind in Deutschland laut § 9 Abs. 1 SGB VII Erkrankungen, die nach Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft durch besondere Einwirkungen verursacht sind und denen bestimmte Bevölkerungsgruppen durch ihre versicherte Tätigkeit in erheblich höherem Grade als die übliche Bevölkerung ausgesetzt sind. In der deutschen Rechtsprechung geht man vielfach davon aus, dass dieses Kriterium bei einer Risikoverdopplung erfüllt ist (Schönberger et al. 2010).

Ältere epidemiologische Abschätzungen zeigten für verschiedene US-amerikanische Metropolen, dass sich die Inzidenzrate des Plattenepithelkarzinoms bei ihrer Auftragung als Funktion der UV-Dosis in Abhängigkeit vom Breitengrad bei einer 40 %igen Zunahme der jährlichen (ambienten) UV-Dosis verdoppelt (Armstrong und Kricker 2001). Dies hat in Deutschland dazu geführt, dass das Plattenepithelkarzinom (und multiple aktinische Keratosen) als Berufskrankheit BK 5103 anerkannt wird, wenn der Nachweis geführt werden kann, dass zusätzlich zur Referenzbestrahlung der deutschen Bevölkerung (130 SED pro Jahr außerhalb der versicherten Arbeitszeit) mindestens weitere 40 % beruflich bedingte UV-Exposition vorliegen (BMAS 2013). Zur genauen Abschätzung dieser Zusatzexposition ist eine Berechnungsformel entwickelt worden ("Wittlich'sche Formel"), die so strukturiert ist, dass an einem Referenzwert Zu- oder Abschläge durch Faktoren vorgenommen werden, welche zeitliche, geographische und persönliche Parameter beinhalten, welche die individuelle Exposition am Arbeitsplatz beeinflussen (Wittlich et al. 2016).

In Bezug auf die Fragestellung der Dosis-Wirkungsbeziehung für die Hautkrebsentstehung für das Basalzellkarzinom konnten in einer neueren Studie (Schmitt et al. 2018a) erste Erkenntnisse gewonnen werden. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische Fall-Kontrollstudie an 836 Basalzellkarzinom-Patient*innen (erst-inzidentes Basalzellkarzinom), bei denen die Lebenszeit-UV-Exposition in acht unterschiedlichen dermatologischen Untersuchungs-

Zentren von geschulten Expert*innen abgeschätzt wurde. Dabei wurde z. B. zur differentiellen Unterscheidung zwischen UV-Exposition am Arbeitsplatz und nicht berufsbedingter UV-Exposition die oben erwähnte Wittlich'sche Formel herangezogen. Es zeigte sich, dass Individuen mit einer hohen UV-Exposition am Arbeitsplatz im Vergleich zu solchen mit niedriger oder moderater UV-Exposition am Arbeitsplatz ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Basalzellkarzinoms aufweisen (OR = 1,84 bzw. 1,97). UV-Expositionen, die nicht mit Expositionen am Arbeitsplatz zusammenhängen, sind dabei nicht unabhängig mit dem Basalzellkarzinom-Risiko assoziiert. Den Autor*innen der Studie gelang es, Dosis-Wirkungsbeziehungen für die Odds Ratios für das Basalzellkarzinom-Risiko aufgrund der Gesamt-UV-Exposition (am Arbeitsplatz und außerhalb der Arbeit), der Arbeitsplatz-Exposition sowie der Exposition außerhalb der Arbeitszeit zu generieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Lebenszeit-UV-Dosis für eine zweifache Erhöhung des Basalzellkarzinom-Risikos am Arbeitsplatz bei 7 945 SED liegt. Eine Verdoppelungsdosis für die Gesamt-UV-Exposition und die UV-Exposition außerhalb des Arbeitsplatzes konnte dagegen, trotz beobachteter Zunahme der Odds Ratios in einem Dosisbereich von 6 000 SED bis 20 000 SED, nicht ermittelt werden. Die Autor*innen leiten aus diesem Befund ab, dass das UV-bedingte Risiko für die Basalzellkarzinom-Entstehung hauptsächlich durch UV-Expositionen am Arbeitsplatz bestimmt wird.

3 Stellungnahme

Wie in Kapitel 2 dargestellt, ergab eine ausführliche Sichtung der Literatur zusammenfassend eine unzureichende Ausgangslage zur Beurteilung von Dosis-Wirkungsbeziehungen im Bereich der Hautkrebs-Forschung.

Ein Grund dafür ist, dass sich die Ergebnisse von In-vitro-Studien und Studien in Tiermodellen nur schwer auf Dosis-Wirkungsbeziehungen für den Hautkrebs beim Menschen transferieren lassen. Menschen akkumulieren UV-Dosen über Jahrzehnte, zudem noch sehr verschieden je nach individuellem Verhalten. Dies kann nicht in In-vitro-Versuchen simuliert und auch nur sehr schwer im Tierversuch untersucht werden.

Auf der anderen Seite beschäftigen sich epidemiologische Studien nur sporadisch mit den akkumulierten UV-Dosen der neuerkrankten Menschen, so dass es nur wenige belastbare Daten über Dosis-Wirkungsbeziehungen für den Hautkrebs gibt. In den wenigen Studien, die herangezogen werden können, besteht das Problem, dass keine individualisierten Dosisdaten (z. B. aus personendosimetrischen Messungen) bestimmt werden konnten, sondern stets nur ambiente UV-Bestrahlungsstärken (die aus Satellitendaten, Breitengrad-abhängig oder aus Modellrechnungen ermittelt wurden und zur Berechnung von (mittleren) monatlichen oder jährlichen akkumulierten Dosen zu Grunde gelegt wurden). Es existieren aber einige Untersuchungen, bei denen Abschätzungen und/oder Modellierungen der Personendosis unter Verwendung von Messungen der ambienten UV-Dosis vorgenommen und die Ergebnisse mit der Inzidenz von Hautkrebs korreliert werden konnten. Diese Untersuchungen lassen sich zur Abschätzung eines Risikokoeffizienten, der sich aus der Steigung der Dosis-Wirkungsbeziehung ermitteln lässt, heranziehen, ohne dass personendosimetrische Daten zugrunde gelegt werden müssen.

In jüngster Zeit gibt es Vorschläge, wie man ambiente UV-Bestrahlungsstärke in eine Personendosis oder in die an bestimmten Körperstellen akkumulierte UV-Dosis umrechnen kann (vgl. Abschnitt 2.6.2). Diese Modelle und Berechnungen schließen auch bestimmte Verhaltensweisen (Bewegung, Stehen, Liegen etc.) mit ein. Es lassen sich dadurch Personendosen mit den Inzidenzen der drei Hautkrebsentitäten und den Hautkrebslokalisationen in Beziehung setzen, so dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung abgeschätzt werden kann.

Zukünftige Studien müssen zeigen, ob personendosimetrische Messungen der UV-Dosis mit genügender Genauigkeit und bei ausreichend großer Probandenzahl mit Inzidenzwerten für Hautkrebs in Beziehung gesetzt werden können oder ob Modellrechnungen auf Grundlage der Messung ambienter UV-Expositionen zur Generierung einer solchen Dosiswirkungsbeziehung herangezogen werden können.

Hierzu ist natürlich auch eine flächendeckende, standardisierte Erfassung von Neuerkrankungszahlen an Hautkrebs eine notwendige Voraussetzung.

Um die Datenbasis zur Erstellung und Beurteilung der Dosis-Wirkungsbeziehung für den Zusammenhang von UV-Strahlung und Hautkrebs zu verbessern, nimmt die SSK auf Grundlage der hier erarbeiteten Analyse folgendermaßen Stellung:

- Zur Erstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung sollten Werte für individuelle UV-Expositionen aus bestenfalls spektral aufgelösten personendosimetrischen Messungen herangezogen werden. Falls dies nicht möglich ist, sollten ergänzende indirekte Bestimmungen der individuellen UV-Exposition (z. B. durch Simulationsrechnungen) durchgeführt werden.
- Individuelle dosimetrische Messdaten sollten über längere Zeit in epidemiologischen Erhebungen mit Hautkrebsinzidenz-Daten verknüpft werden. Idealerweise sollten diese Studien prospektiv angelegt sein.
- Alternativ oder ergänzend dazu sollten schon vorliegende epidemiologische Daten zur Hautkrebsinzidenz und zur ambienten UV-Bestrahlungsstärke an Orten mit unterschiedlicher Stärke der UV-Exposition genutzt werden, um in Modellberechnungen auf realistische Personendosen und damit auf die Dosis-Wirkungsbeziehung unter Berücksichtigung individueller Verhaltensweisen zu schließen.
- Falls personendosimetrische Messungen und/oder Modellierungen es erlauben, eine Dosis-Wirkungsbeziehung für die Hautkrebsinzidenz zu erstellen, sollen diese herangezogen werden, um die Risikobewertung im Bereich UV-induzierten Hautkrebses zu präzisieren.

4 Literatur

Allemani et al. 2018 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo ESG, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125): 1023-75, doi: 10.1016/s0140-6736(17)33326-3, Epub 2018/02/06

Armstrong und Kricker 2001 Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B. 2001;63(1-3):8-18, doi: 10.1016/s1011-1344(01)00198-1

Aszterbaum et al. 1999 Aszterbaum M, Beech J, Epstein EH, Jr. Ultraviolet radiation mutagenesis of hedgehog pathway genes in basal cell carcinomas. J Investig Dermatol Symp Proc. 1999 Sep;4(1):41-5, doi: 10.1038/sj.jidsp.5640179, Epub 1999/10/28

Autier 2009 Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. Br J Dermatol. 2009 Nov;161 Suppl 3:40-5, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09448.x, Epub 2009/09/25

Barnes et al. 2016 Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut, 2016

Bataille et al. 1996 Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K, Cuzick J. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. Br J Cancer. 1996 Jun;73(12):1605-11, doi: 10.1038/bjc.1996.302, Epub 1996/06/01

Bauer et al. 2011 Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. Br J Dermatol. 2011 Sep;165(3):612-25, doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10425.x, Epub 2011/05/25

Benavides et al. 2009 Benavides F, Oberyszyn TM, VanBuskirk AM, Reeve VE, Kusewitt DF. The hairless mouse in skin research. J Dermatol Sci. 2009 Jan;53(1):10-8, doi: 10.1016/j.jdermsci.2008.08.012, Epub 2008/10/22

Benjamin und Ananthaswamy 2007 Benjamin CL, Ananthaswamy HN. p53 and the pathogenesis of skin cancer. Toxicol Appl Pharmacol. Nov 1;224(3):241-8, doi: 10.1016/j.taap.2006.12.006, Epub 2007/02/03

Beral und Robinson 1981 Beral V, Robinson N. The relationship of malignant melanoma, basal and squamous skin cancers to indoor and outdoor work. Br J Cancer. 1981 Dec;44(6):886-91, doi: 10.1038/bjc.1981.288, Epub 1981/12/01

Berg und Otley 2002 Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol. 2002 Jul;47(1):1-17; quiz 8-20, doi: 10.1067/mjd.2002.125579, Epub 2002/06/22

Blanpain 2013 Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer. Nat Cell Biol. 2013 Feb;15(2):126-34, doi: 10.1038/ncb2657, Epub 2013/01/22

BMAS 2013 Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch UV-Strahlung. Bek. des BMAS vom 1.7.2013-IVa4-45222-Hautkrebs durch UV-Licht-GMBl. 12.8.2013, S. 671-693

BMAS 2015 Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS). Bekanntmachung der Technischen Regeln zur Arbeitsschutzverordnung zu künstlicher optischer Strahlung. TROS Laserstrahlung. Teil: Allgemeines. Ausgabe: April 2015, GMBl 2015, S. 211 [Nr. 12-15]

Boniol et al. 2015 Boniol M, Koechlin A, Boniol M, Valentini F, Chignol MC, Doré JF, Bulliard JL, Milon A, Vernez D. Occupational UV exposure in French outdoor workers. J Occup Environ Med. 2015 Mar;57(3):315-20, doi: 10.1097/jom.0000000000000354, Epub 2015/03/06

Breitbart et al. 1997 — Breitbart M, Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Breitbart EW, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, Tilgen W, Guggenmoos-Holzmann I, Orfanos CE. Ultraviolet light exposure, pigmentary traits and the development of melanocytic naevi and cutaneous melanoma. A case-control study of the German Central Malignant Melanoma Registry. Acta Derm Venereol. 1997 Sep;77(5):374-8, doi: 10.2340/0001555577374378, Epub 1997/09/23

Brellier et al. 2004 — Brellier F, Marionnet C, Chevallier-Lagente O, Toftgard R, Mauviel A, Sarasin A, Magnaldo T. Ultraviolet irradiation represses PATCHED gene transcription in human epidermal keratinocytes through an activator protein-1-dependent process. Cancer Res. 2004 Apr 15;64(8):2699-704, doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3477, Epub 2004/04/17

Bruls et al. 1984 — Bruls WA, Slaper H, van der Leun JC, Berrens L. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. Photochem Photobiol. 1984 Oct;40(4):485-94, doi: 10.1111/j.1751-1097.1984.tb04622.x, Epub 1984/10/01

Cadet et al. 2012 — Cadet J, Mouret S, Ravanat JL, Douki T. Photoinduced damage to cellular DNA: direct and photosensitized reactions. Photochem Photobiol. 2012 Sep-Oct;88(5):1048-65, doi: 10.1111/j.1751-1097. 2012.01200.x, Epub 2012/07/12

Cadet et al. 2015 — Cadet J, Douki T, Ravanat JL. Oxidatively generated damage to cellular DNA by UVB and UVA radiation. Photochem Photobiol. 2015 Jan-Feb;91(1):140-55, doi: 10.1111/php.12368, Epub 2014/10/21

Cadet und Douki 2018 — Cadet J, Douki T. Formation of UV-induced DNA damage contributing to skin cancer development. Photochem Photobiol Sci. 2018 Dec 5;17(12):1816-41, doi: 10.1039/c7pp00395a, Epub 2018/02/07

CIE 1987 — Commission International de l'Eclairage (CIE). Lighting Vocabulary. 1987

CIE 1999 — Commission International de l'Eclairage (CIE). Erythema Reference Action Spectrum and Standard Erythema Dose. CIE S 007:1998/ISO 17166:1999. 1999

CIE 2006 — Commission International de l'Eclairage (CIE). Action spectrum for the production of previtamin D3 in human skin. 2006

CIE 2014 — Commission International de l'Eclairage (CIE). Rationalizing Nomenclature for UV Doses and Effects on Humans. CIE 209:2014. 2014

Coebergh et al. 1991 — Coebergh JW, Neumann HA, Vrints LW, van der Heijden L, Meijer WJ, Verhagen-Teulings MT. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. Br J Dermatol. 1991 Oct;125(4):353-9, doi: 10.1111/ j.1365-2133.1991.tb14171.x, Epub 1991/10/01

Courdavault et al. 2004 — Courdavault S, Baudouin C, Charveron M, Favier A, Cadet J, Douki T. Larger yield of cyclobutane dimers than 8-oxo-7,8-dihydroguanine in the DNA of UVA-irradiated human skin cells. Mutat Res. 2004 Nov 22;556(1-2):135-42, doi: 10.1016/j.mrfmmm. 2004.07.011, Epub 2004/10/20

Crombie 1979 Crombie IK. Variation of melanoma incidence with latitude in North America and Europe. Br J Cancer. 1979 Nov;40(5):774-81, doi: 10.1038/bjc.1979.260, Epub 1979/11/01

Danckert B et al. 2019 Danckert B, Ferlay J, Engholm G, Hansen HL, Johannesen TB, Khan S, Køtlum JE, Ólafsdóttir E, Schmidt LKH, Virtanen A, HH S. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.2 (26.03.2019). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. http://www.ancr.nu, zuletzt aufgerufen am 10.02.2021

Dantal et al. 1998 Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, Soulillou JP. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. Lancet. Feb 28;351(9103):623-8, doi: S0140-6736(97)08496-1 [pii] 10.1016/S0140-6736(97)08496-1, Epub 1998/03/21

Day et al. 2017 Day CP, Marchalik R, Merlino G, Michael H. Mouse models of UV-induced melanoma: genetics, pathology, and clinical relevance. Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology. Jun;97(6):698-705, doi: 10.1038/labinvest.2016.155, Epub 2017/01/17

de Gruijl et al. 1993 de Gruijl FR, Sterenborg HJ, Forbes PD, Davies RE, Cole C, Kelfkens G, van Weelden H, Slaper H, van der Leun JC. Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice. Cancer Res. Jan 1;53(1):53-60, Epub 1993/01/01

De Gruijl und Van der Leun 1993 De Gruijl FR, Van der Leun JC. Influence of ozone depletion on the incidence of skin cancer, quantitative prediction. Environmental UV-Photobiology. Plenum Press, New York, 1993, p. 89-112

de Gruijl und Van der Leun 1994 de Gruijl FR, Van der Leun JC. Estimate of the wavelength dependency of ultraviolet carcinogenesis in humans and its relevance to the risk assessment of a stratospheric ozone depletion. Health Phys. 1994 Oct;67(4):319-25, doi: 10.1097/ 00004032-199410000-00001, Epub 1994/10/01

de Gruijl und Forbes 1995 de Gruijl FR, Forbes PD. UV-induced skin cancer in a hairless mouse model. Bioessays. 1995 Jul;17(7):651-60, doi: 10.1002/bies. 950170711, Epub 1995/07/01

de Gruijl et al. 2001 de Gruijl FR, van Kranen HJ, Mullenders LH. UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. J Photochem Photobiol B. Oct;63(1-3):19-27, doi: S1011134 401001993 [pii], Epub 2001/10/31

DeDavid et al. 1997 DeDavid M, Orlow SJ, Provost N, Marghoob AA, Rao BK, Huang CL, Wasti Q, Kopf AW, Bart RS. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: Review of cases in the New York University registry and the world literature. J Am Acad Dermatol. 1997;36(3):409-16, doi: 10.1016/s0190-9622(97)80217-4

DeLuisi et al. 1992 DeLuisi J, Wendell J, Kreiner F. An examination of the spectral response characteristics of seven Robertson-Berger-Meters after long-term field use. Photochemistry and Photobiology. 1992; 56(1):115-22, doi: https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1992.tb09612.x

Destatis 2020 Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse der Todesursachenstatistik für Deutschland - Ausführliche vierstellige ICD10-Klassifikation - 2019. https://www.destatis.de/DE/Themen/-Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachenstatistik-5232101197015.html, zuletzt aufgerufen am zuletzt aufgerufen am 05.03.2021

Dianov und Parsons 2007 Dianov GL, Parsons JL. Co-ordination of DNA single strand break repair. DNA Repair (Amst). 2007 Apr 1;6(4):454-60, doi: 10.1016/j.dnarep.2006.10.009, Epub 2006/11/25

Diepgen et al. 2012 Diepgen TL, Fartasch M, Drexler H, Schmitt J. Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. Br J Dermatol. 2012 Aug;167 Suppl 2:76-84, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11090.x, Epub 2012/10/12

Diffey 2002 Diffey BL. Sources and measurement of ultraviolet radiation. Methods. 2002 Sep;28(1):4-13, doi: 10.1016/s1046-2023(02)00204-9, Epub 2002/09/17

Dodson et al. 1991 Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. Arch Dermatol. Jul;127(7):1029-31, Epub 1991/07/01

Downs und Parisi 2009 Downs N, Parisi A. Measurements of the anatomical distribution of erythemal ultraviolet: a study comparing exposure distribution to the site incidence of solar keratoses, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology. Aug;8(8):1195-201, doi: 10.1039/b901741k, Epub 2009/07/30

Drigeard Desgarnier et al. 2017Drigeard Desgarnier MC, Fournier F, Droit A, Rochette PJ. Influence of a pre-stimulation with chronic low-dose UVB on stress response mechanisms in human skin fibroblasts. PLoS One. 2017;12(3):e0173740, doi: 10.1371/journal.pone.0173740, Epub 2017/03/17

Dumaz et al. 1997 Dumaz N, van Kranen HJ, de Vries A, Berg RJ, Wester PW, van Kreijl CF, Sarasin A, Daya-Grosjean L, de Gruijl FR. The role of UV-B light in skin carcinogenesis through the analysis of p53 mutations in squamous cell carcinomas of hairless mice. Carcinogenesis. 1997 May;18(5):897-904, doi: 10.1093/carcin/18.5.897, Epub 1997/05/01

ECIS 2020 European Cancer Information System (ECIS). Incidence and mortality estimates 2020. https://ecis.jrc.ec.europa.eu/, zuletzt aufgerufen am zuletzt aufgerufen am 05.03.2021

Eide und Weinstock 2005 Eide MJ, Weinstock MA. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations--US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001. Arch Dermatol. 2005 Apr;141(4):477-81, doi: 10.1001/archderm.141.4.477, Epub 2005/04/20

Eisemann et al. 2016 Eisemann N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, Zeissig SR, Brenner H, Katalinic A. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. Br J Dermatol. 2016 Apr;174(4):778-85, doi: 10.1111/bjd.14352, Epub 2015/12/18

Elwood et al. 1974 Elwood JM, Lee JA, Walter SD, Mo T, Green AE. Relationship of melanoma and other skin cancer mortality to latitude and ultraviolet radiation in the United States and Canada. Int J Epidemiol. 1974 Dec;3(4):325-32, doi: 10.1093/ije/3.4.325, Epub 1974/12/01

Emmert et al. 2011 Emmert B, Hallier E, Schon MP, Emmert S. [Xeroderma pigmentosum (XP) : A genetic disease sheds light on UV-induced skin cancer]. Hautarzt. 2011 Feb;62(2):91-7, doi: 10.1007/s00105-010-2050-4, Epub 2011/01/19

Engholm et al. 2010 Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, Køtlum JE, Olafsdóttir E, Pukkala E, Storm HH. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. Acta Oncol. 2010 Jun;49(5):725-36, doi: 10.3109/02841861003782017, Epub 2010/05/25

Erdmann et al. 2013 Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, Bray F. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? Int J Cancer. 2013 Jan 15;132(2):385-400, doi: 10.1002/ijc.27616, Epub 2012/04/26

España et al. 1995 España A, Redondo P, Fernández AL, Zabala M, Herreros J, Llorens R, Quintanilla E. Skin cancer in heart transplant recipients. J Am Acad Dermatol. Mar;32(3):458-65, doi: 0190-9622(95)90069-1 [pii], Epub 1995/03/01

Fartasch et al. 2012 Fartasch M, Wittlich M, Broding HC, Gellert B, Blome H, Brüning T. Haut und berufliche UV-Strahlung künstlicher Quellen. Hautarzt. 2012 Oct;63(10):788-95, doi: 10.1007/s00105-012-2396-x, Epub 2012/09/26

Ferlay et al. 2020 Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. **https://gco.iarc.fr/today**, zuletzt aufgerufen am zuletzt aufgerufen am 05.03.2021

Fitzpatrick 1988 Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol. 1988 Jun;124(6):869-71, doi: 10.1001/archderm.124.6.869, Epub 1988/06/01

Ford et al. 1995 Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, Holly EA, Mack T, MacKie RM, Osterlind A, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). Int J Cancer. 1995 Aug 9;62(4):377-81, doi: 10.1002/ijc.2910620403, Epub 1995/08/09

Freeman et al. 1989 Freeman SE, Hacham H, Gange RW, Maytum DJ, Sutherland JC, Sutherland BM. Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated in situ with ultraviolet light. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Jul;86(14):5605-9, doi: 10.1073/pnas.86.14.5605, Epub 1989/07/01

Gandini et al. 2005 Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. Eur J Cancer. 2005 Jan;41(1):28-44, doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.015, Epub 2004/12/25

Garbe und Lasithiotakis 2006 Garbe C, Lasithiotakis KG. Epidemiologie des Melanoms der Haut.°In:°Garbe C. Management des Melanoms. Chapter 49-62 Springer Medizin Verlag, Heidelberg,, 2006

Gawish et al. 2016 Gawish S, Helmy H, Ramadan A, Farouk R, Mashaly H. UV Protection Properies of Cotton, Wool, Silk and Nylon Fabrics Dyed with Red Onion Peel, Madder and Chamomile Extracts. J Textile Sci Eng. 2016;6(4)

Ghiasvand et al. 2016 Ghiasvand R, Weiderpass E, Green AC, Lund E, Veierød MB. Sunscreen Use and Subsequent Melanoma Risk: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol. 2016 Nov 20;34(33):3976-83, doi: 10.1200/jco.2016.67.5934, Epub 2016/09/14

Gies und Wright 2003 Gies P, Wright J. Measured solar ultraviolet radiation exposures of outdoor workers in Queensland in the building and construction industry. Photochem Photobiol. 2003 Oct;78(4):342-8, doi: 10.1562/0031-8655(2003)078<0342:msureo>2.0.co;2, Epub 2003/11/25

Giles et al. 1988 Giles GG, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. Br Med J (Clin Res Ed). Jan 2;296(6614):13-7, doi: 10.1136/bmj.296.6614.13, Epub 1988/01/02

Godar 2001 Godar DE. UV doses of American children and adolescents. Photochem Photobiol. Dec;74(6):787-93, doi: 10.1562/0031-8655(2001)074<0787:UDOACA>2.0.CO;2, Epub 2002/01/11

Godar 2005 Godar DE. UV doses worldwide. Photochem Photobiol. Jul-Aug;81(4):736-49, doi: 10.1562/2004-09-07-ir-308r.1, Epub 2005/04/12

Grandahl et al. 2018 Grandahl K, Eriksen P, Ibler KS, Bonde JP, Mortensen OS. Measurements of Solar Ultraviolet Radiation Exposure at Work and at Leisure in Danish Workers. Photochem Photobiol. 2018 Jul;94(4):807-14, doi: 10.1111/php.12920, Epub 2018/04/01

Greeley et al. 1965 Greeley PW, Middleton AG, Curtin JW. Incidence of Malignancy in Giant Pigmented Nevi. Plast Reconstr Surg. Jul;36:26-37, Epub 1965/07/01

Green et al. 2011 Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol. 2011 Jan 20;29(3):257-63, doi: 10.1200/JCO.2010.28.7078, Epub 2010/12/08

Greinert et al. 2000 Greinert R, Boguhn O, Harder D, Breitbart EW, Mitchell DL, Volkmer B. The dose dependence of cyclobutane dimer induction and repair in UVB-irradiated human keratinocytes. Photochemistry and photobiology. Nov;72(5):701-8, Epub 2000/12/07

Grob et al. 1990 Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, Noe MC, Diconstanzo MP, Bonerandi JJ. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. Cancer. 1990;66(2):387-95, doi: 10.1002/1097-0142(19900715)66:2<387::Aid-cncr2820660232>3.0.Co;2-j

Ha et al. 2005 Ha L, Noonan FP, De Fabo EC, Merlino G. Animal models of melanoma. The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings. Nov;10(2):86-8, doi: 10.1111/j.1087-0024.2005.200409.x, Epub 2005/12/20

Halpern et al. 1991 Halpern AC, Guerry Dt, Elder DE, Clark WH, Jr., Synnestvedt M, Norman S, Ayerle R. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. Arch Dermatol. Jul;127(7):995-9, Epub 1991/07/01

Hammond et al. 2009 Hammond V, Reeder AI, Gray A. Patterns of real-time occupational ultraviolet radiation exposure among a sample of outdoor workers in New Zealand. Public Health. 2009 Feb;123(2):182-7, doi: 10.1016/j.puhe.2008.12.007, Epub 2009/02/03

Heltoft et al. 2017 Heltoft KN, Slagor RM, Agner T, Bonde JP. Metal arc welding and the risk of skin cancer. Int Arch Occup Environ Health. 2017 Nov;90(8):873-81, doi: 10.1007/s00420-017-1248-5, Epub 2017/08/03

Hemminki et al. 2001 Hemminki K, Lonnstedt I, Vaittinen P. A population-based study of familial cutaneous melanoma. Melanoma Res. 2001 Apr;11(2):133-40, doi: 10.1097/00008390-200104000-00007, Epub 2001/05/03

Hendrickson und Ross 1981 Hendrickson MR, Ross JC. Neoplasms arising in congenital giant nevi: morphologic study of seven cases and a review of the literature. Am J Surg Pathol. 1981 Mar;5(2):109-35, doi: 10.1097/00000478-198103000-00004, Epub 1981/03/01

Heydenreich und Wulf 2019 Heydenreich J, Wulf HC. Personal electronic UVR dosimeter measurements: specific and general uncertainties. Photochem Photobiol Sci. 2019 Jun 12;18(6):1461-70, doi: 10.1039/c8pp00379c, Epub 2019/04/09

Hoebel et al. 2018 Hoebel J, Kroll LE, Fiebig J, Lampert T, Katalinic A, Barnes B, Kraywinkel K. Socioeconomic Inequalities in Total and Site-Specific Cancer Incidence in Germany: A Population-Based Registry Study. Front Oncol. 2018;8:402, doi: 10.3389/fonc.2018.00402, Epub 2018/10/16

Holme et al. 2000 Holme SA, Malinovszky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. Br J Dermatol. Dec;143(6):1224-9, doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03892.x, Epub 2000/12/21

Horton et al. 2008 Horton JK, Watson M, Stefanick DF, Shaughnessy DT, Taylor JA, Wilson SH. XRCC1 and DNA polymerase beta in cellular protection against cytotoxic DNA single-strand breaks. Cell Res. 2008 Jan;18(1):48-63, doi: 10.1038/cr.2008.7, Epub 2008/01/02

Hu et al. 2004 Hu S, Ma F, Collado-Mesa F, Kirsner RS. UV radiation, latitude, and melanoma in US Hispanics and blacks. Arch Dermatol. 2004 Jul;140(7):819-24, doi: 10.1001/archderm.140.7.819, Epub 2004/07/21

ICNIRP 2004 International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelengths between 180 nm and 400 nm (incoherent optical radiation). Health Phys. 2004 Aug;87(2):171-86, doi: 10.1097/00004032-200408000-00006, Epub 2004/07/17

ICNIRP 2010 (ICNIRP). ICNIRP statement--Protection of workers against ultraviolet radiation. Health Phys. 2010 Jul;99(1):66-87, doi: 10.1097/HP.0b013e3181d85908, Epub 2010/06/12

IFA 2020 Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA) (IFA). Exposition von Beschäftigten gegenüber solarer UV-Strahlung: Ergebnisse des Projekts mit GENESIS-UV. **https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3993**, zuletzt aufgerufen am zuletzt aufgerufen am 26.02.2021

Illig 1986 Illig L. Small and giant congenital melanocytic nevi as precursors to melanoma in children and adults. Pediatr Pol. 1986 Aug;61(8):475-83

ISO/CIE 17166:2019 International Organization for Standardization (ISO). ISO/CIE 17166:2019. Erythema reference action spectrum and standard erythema dose.

Jensen et al. 1999 Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, Fauchald P, Simonsen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol. Feb;40(2 Pt 1):177-86, doi: S0190-9622(99)70185-4 [pii], Epub 1999/02/20

John et al. 2016 John SM, Trakatelli M, Gehring R, Finlay K, Fionda C, Wittlich M, Augustin M, Hilpert G, Barroso Dias JM, Ulrich C, Pellacani G. CONSENSUS REPORT: Recognizing non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational disease - A Call to Action. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Apr;30 Suppl 3:38-45, doi: 10.1111/jdv.13608, Epub 2016/03/21

Kappes et al. 2006 Kappes UP, Luo D, Potter M, Schulmeister K, Rünger TM. Short- and long-wave UV light (UVB and UVA) induce similar mutations in human skin cells. J Invest Dermatol. 2006 Mar;126(3):667-75, doi: 10.1038/sj.jid.5700093, Epub 2005/12/24

Karagas et al. 1996 Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, Stukel TA, Weiss JE, Baron JA, Stevens MM. Risk of basal cell and squamous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For The Skin Cancer Prevention Study Group. J Natl Cancer Inst. 1996 Dec 18;88(24):1848-53, doi: 10.1093/jnci/88.24.1848, Epub 1996/12/18

Katalinic 2020 Katalinic A. Update - Zahlen zu Hautkrebs in Deutschland. https://www.krebsregister-sh.de/28-05-2020-neue-hochrechnung-der-hautkrebszahlen-fuer-deutschland-fuer-das-jahr-2017, zuletzt aufgerufen am zuletzt aufgerufen am 12.03.2021

Kraemer et al. 2007 Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, Brooks BP, Tamura D, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. Neuroscience. 2007 Apr 14;145(4):1388-96, doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.12.020, Epub 2007/02/06

Kudish et al. 2011 Kudish AI, Harari M, Evseev EG. The measurement and analysis of normal incidence solar UVB radiation and its application to the photoclimatherapy protocol for psoriasis at the Dead Sea, Israel. Photochem Photobiol. 2011 Jan-Feb;87(1):215-22, doi: 10.1111/j.1751-1097.2010.00842.x, Epub 2010/11/26

Kusewitt et al. 1996	Kusewitt DF, Lewis JL, Griffith WC, Jr., Ley RD. Effect of chronic exposure to ultraviolet radiation and photoreactivation on life span and tumor development in the marsupial Monodelphis domestica. Radiation research. Aug;146(2):187-97, Epub 1996/08/01
Lagerwerf et al. 2011	Lagerwerf S, Vrouwe MG, Overmeer RM, Fousteri MI, Mullenders LH. DNA damage response and transcription. DNA Repair (Amst). 2011 Jul 15;10(7):743-50, doi: 10.1016/j.dnarep.2011.04.024, Epub 2011/05/31
Lee und Scotto 1993	Lee JA, Scotto J. Melanoma: linked temporal and latitude changes in the United States. Cancer Causes Control. 1993 Sep;4(5):413-8, doi: 10.1007/bf00050859, Epub 1993/09/01
Leiter et al. 2014	Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. Adv Exp Med Biol. 2014;810:120-40, doi: 10.1007/978-1-4939-0437-2_7, Epub 2014/09/11
Lerche et al. 2009	Lerche CM, Philipsen PA, Poulsen T, Wulf HC. Topical pimecrolimus and tacrolimus do not accelerate photocarcinogenesis in hairless mice after UVA or simulated solar radiation. Exp Dermatol. 2009 Mar;18(3):246-51, doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00812.x, Epub 2009/02/03
Lerche et al. 2017	Lerche CM, Togsverd-Bo K, Philipsen PA, Wulf HC. Impact of UVR Exposure Pattern on Squamous Cell Carcinoma-A Dose-Delivery and Dose-Response Study in Pigmented Hairless Mice. Int J Mol Sci. 2017 Dec 16;18(12), doi: 10.3390/ijms18122738, Epub 2017/12/21
Ley 2002	Ley RD. Animal models of ultraviolet radiation (UVR)-induced cutaneous melanoma. Frontiers in bioscience : a journal and virtual library. Jun 1;7:d1531-4, Epub 2002/06/05
Lichter et al. 2000	Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. Arch Dermatol. 2000 Aug;136(8):1007-11, doi: 10.1001/archderm.136.8.1007, Epub 2000/08/05
Lindahl 1993	Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. Nature. 1993 Apr 22;362(6422):709-15, doi: 10.1038/362709a0, Epub 1993/04/22
Liu-Smith et al. 2017	Liu-Smith F, Jia J, Zheng Y. UV-Induced Molecular Signaling Differences in Melanoma and Non-melanoma Skin Cancer. Adv Exp Med Biol. 2017;996:27-40, doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_3, Epub 2017/11/11
Lomas et al. 2012	Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012 May;166(5):1069-80, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x, Epub 2012/01/19
Marcil und Stern 2000	Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol. Dec;136(12):1524-30, doi: doc00001 [pii], Epub 2000/12/15

Marionnet et al. 2014 Marionnet C, Pierrard C, Golebiewski C, Bernerd F. Diversity of biological effects induced by longwave UVA rays (UVA1) in reconstructed skin. PLoS One. 2014;9(8):e105263, doi: 10.1371/journal.pone.0105263, Epub 2014/08/21

Marks et al. 1993 Marks R, Staples M, Giles GG. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. Int J Cancer. Feb 20;53(4):585-90, doi: 10.1002/ijc.2910530410, Epub 1993/02/20

Matsumura und Ananthaswamy 2002 Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Molecular mechanisms of photocarcinogenesis. Front Biosci. Apr 1;7:d765-83, Epub 2002/03/19

Meinhardt et al. 2008 Meinhardt M, Krebs R, Anders A, Heinrich U, Tronnier H. Effect of ultraviolet adaptation on the ultraviolet absorption spectra of human skin in vivo. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2008 Apr;24(2):76-82, doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00342.x, Epub 2008/03/21

Merrill et al. 2015 Merrill SJ, Ashrafi S, Subramanian M, Godar DE. Exponentially increasing incidences of cutaneous malignant melanoma in Europe correlate with low personal annual UV doses and suggests 2 major risk factors. Dermato-endocrinology. Jan-Dec;7(1):e1004018, doi: 10.1080/19381980.2014.1004018, Epub 2015/09/29

Moan et al. 1989 Moan J, Dahlback A, Henriksen T, Magnus K. Biological amplification factor for sunlight-induced nonmelanoma skin cancer at high latitudes. Cancer research. Sep 15;49(18):5207-12, Epub 1989/09/15

Moan et al. 1999 Moan J, Dahlback A, Setlow RB. Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role for UVA radiation. Photochemistry and photobiology. Aug;70(2):243-7, Epub 1999/08/26

Moan et al. 2012 Moan J, Baturaite Z, Porojnicu AC, Dahlback A, Juzeniene A. UVA, UVB and incidence of cutaneous malignant melanoma in Norway and Sweden. Photochem Photobiol Sci. 2012 Jan;11(1):191-8, doi: 10.1039/c1pp05215b, Epub 2011/10/12

Moan et al. 2015a Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z, Dahlback A, Juzeniene A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. Photodermatol Photoimmunol Photomed. Jan;31(1):26-35, doi: 10.1111/phpp.12139, Epub 2014/09/13

Moan et al. 2015b Moan J, Grigalavicius M, Baturaite Z, Dahlback A, Juzeniene A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. Photodermatol Photoimmunol Photomed. Jan;31(1):26-35, doi: 10.1111/phpp.12139, Epub 2014/09/13

Moon und Oh 2001 Moon JS, Oh CH. Solar damage in skin tumors: quantification of elastotic material. Dermatology.202(4):289-92, doi: 51660 [pii]
51660, Epub 2001/07/17

Mouret et al. 2006 Mouret S, Baudouin C, Charveron M, Favier A, Cadet J, Douki T. Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. Proc Natl Acad Sci. 2006;103(37):13765-70, doi: 10.1073/pnas.0604213103

Mouret et al. 2012 Mouret S, Forestier A, Douki T. The specificity of UVA-induced DNA damage in human melanocytes. Photochem Photobiol Sci. 2012;11(1):155-62, doi: 10.1039/c1pp05185g

Naldi et al. 2000 Naldi L, Lorenzo Imberti G, Parazzini F, Gallus S, La Vecchia C. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: results of a collaborative case-control study. Cancer. Jun 15;88(12):2703-10, doi: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12<2703::AID-CNCR8>3.0.CO;2-Q [pii], Epub 2000/06/28

Narbutt et al. 2009 Narbutt J, Norval M, Slowik-Rylska M, Jochymski C, Kozłowski W, Sysa-Jedrzejowska A, Rogowski-Tylman M, Lesiak A. Suberythemal ultraviolet B radiation alters the expression of cell cycle-related proteins in the epidermis of human subjects without leading to photoprotection. Br J Dermatol. 2009 Oct;161(4):890-6, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09380.x, Epub 2009/08/28

Noonan et al. 2012 Noonan FP, Zaidi MR, Wolnicka-Glubisz A, Anver MR, Bahn J, Wielgus A, Cadet J, Douki T, Mouret S, Tucker MA, Popratiloff A, Merlino G, De Fabo EC. Melanoma induction by ultraviolet A but not ultraviolet B radiation requires melanin pigment. Nat Commun. 2012 2012 Jun 6;3:884, doi: 10.1038/ncomms1893, Epub 2012/06/08

Otley 2002 Otley CC. Immunosuppression and skin cancer: pathogenetic insights, therapeutic challenges, and opportunities for innovation. Arch Dermatol. 2002 Jun;138(6):827-8, doi: 10.1001/archderm.138.6.827, Epub 2002/06/12

Pearce et al. 2006 Pearce J, Barnett R, Kingham S. Slip! Slap! Slop! Cutaneous malignant melanoma incidence and social status in New Zealand, 1995-2000. Health Place. 2006 Sep;12(3):239-52, doi: 10.1016/j.healthplace.2004.11.006, Epub 2006/03/21

Peters et al. 2019 Peters CE, Pasko E, Strahlendorf P, Holness DL, Tenkate T. Solar Ultraviolet Radiation Exposure among Outdoor Workers in Three Canadian Provinces. Ann Work Expo Health. 2019 Jul 24;63(6):679-88, doi: 10.1093/annweh/wxz044, Epub 2019/06/06

Peterson und Cote 2004 Peterson CL, Cote J. Cellular machineries for chromosomal DNA repair. Genes Dev. 2004 Mar 15;18(6):602-16, doi: 10.1101/gad.1182704, Epub 2004/04/13

Pfeifer und Besaratinia 2012 Pfeifer GP, Besaratinia A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. Photochem Photobiol Sci. 2012 Jan;11(1):90-7, doi: 10.1039/c1pp05144j, Epub 2011/08/02

Pinault et al. 2017 Pinault L, Bushnik T, Fioletov V, Peters CE, King WD, Tjepkema M. The risk of melanoma associated with ambient summer ultraviolet radiation. Health Rep. 2017 May 17;28(5):3-11, Epub 2017/05/18

Pleasance et al. 2010 Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Greenman CD, Varela I, Lin ML, Ordonez GR, Bignell GR, Ye K, Alipaz J, Bauer MJ, Beare D, Butler A, Carter RJ, Chen L, Cox AJ, Edkins S, Kokko-Gonzales PI, Gormley NA, Grocock RJ, Haudenschild CD, Hims MM, James T, Jia M, Kingsbury Z, Leroy C, Marshall J, Menzies A, Mudie LJ, Ning Z, Royce T, Schulz-Trieglaff OB, Spiridou A, Stebbings LA, Szajkowski L, Teague J, Williamson D, Chin L, Ross MT, Campbell PJ, Bentley DR, Futreal PA, Stratton MR. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. Nature. 2010 Jan 14;463(7278):191-6, doi: 10.1038/nature08658, Epub 2009/12/18

Pope und Godar 2010 Pope SJ, Godar DE. Solar UV geometric conversion factors: horizontal plane to cylinder model. Photochem Photobiol. Mar-Apr;86(2):457-66, doi: 10.1111/j.1751-1097.2009.00679.x, Epub 2010/01/12

Preciado et al. 2002 Preciado DA, Matas A, Adams GL. Squamous cell carcinoma of the head and neck in solid organ transplant recipients. Head Neck. 2002 Apr;24(4):319-25, doi: 10.1002/hed.10055, Epub 2002/04/05

Qureshi et al. 2008 Qureshi AA, Laden F, Colditz GA, Hunter DJ. Geographic variation and risk of skin cancer in US women. Differences between melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. Arch Intern Med. 2008 Mar 10;168(5):501-7, doi: 10.1001/archinte.168.5.501, Epub 2008/03/12

Radespiel-Tröger 2011 Radespiel-Tröger M. Berufliche UV-Belastung und Hautkrebs. Zbl Arbeitsmed. 2011(61):112-25

RKI und GEKID 2019 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (RKI) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V (GEKID) (RKI, GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe, , Robert Koch-Institut (Hrsg), Berlin, 2019

Robertson et al. 2009 Robertson AB, Klungland A, Rognes T, Leiros I. DNA repair in mammalian cells: Base excision repair: the long and short of it. Cell Mol Life Sci. 2009 Mar;66(6):981-93, doi: 10.1007/s00018-009-8736-z, Epub 2009/01/21

Sage et al. 2012 Sage E, Girard PM, Francesconi S. Unravelling UVA-induced mutagenesis. Photochem Photobiol Sci. 2012 Jan;11(1):74-80, doi: 10.1039/c1pp05219e, Epub 2011/09/09

Sandmann und Stick 2014 Sandmann H, Stick C. Spectral and Spatial UV Sky Radiance Measurements at a Seaside Resort Under Clear Sky and Slightly Overcast Conditions. Photochem Photobiol. 2014 Jan;90(1):225-32, doi: 10.1111/php.12180, Epub 2013/10/15

Satoh et al. 1993 Satoh MS, Jones CJ, Wood RD, Lindahl T. DNA excision-repair defect of xeroderma pigmentosum prevents removal of a class of oxygen free radical-induced base lesions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 1;90(13):6335-9, doi: 10.1073/pnas.90.13.6335, Epub 1993/07/01

Schmalwieser und Siani 2018 Schmalwieser AW, Siani AM. Review on Nonoccupational Personal Solar UV Exposure Measurements. Photochemistry and photobiology. Sep;94(5):900-15, doi: 10.1111/php.12946, Epub 2018/06/02

Schmalwieser 2020 — Schmalwieser AW. Possibilities to estimate the personal UV radiation exposure from ambient UV radiation measurements. Photochem Photobiol Sci. 2020 Oct 14;19(10):1249-61, doi: 10.1039/d0pp00182a, Epub 2020/08/15

Schmitt et al. 2010 — Schmitt J, Diepgen T, Bauer A. Occupational exposure to non-artificial UV-light and non-melanocytic skin cancer - a systematic review concerning a new occupational disease. J Dtsch Dermatol Ges. 2010 Apr;8(4):250-63, -64, doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07260.x, Epub 2009/10/17

Schmitt et al. 2011 — Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2011 Feb;164(2):291-307, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10118.x, Epub 2010/11/09

Schmitt et al. 2018a — Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL. Occupational UV-Exposure is a Major Risk Factor for Basal Cell Carcinoma: Results of the Population-Based Case-Control Study FB-181. J Occup Environ Med. 2018 Jan;60(1):36-43, doi: 10.1097/jom.0000000000001217, Epub 2017/11/08

Schmitt et al. 2018b — Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, Bauer A, Letzel S, John SM, Fartasch M, Brüning T, Seidler A, Dugas-Breit S, Gina M, Weistenhöfer W, Bachmann K, Bruhn I, Lang BM, Bonness S, Allam JP, Grobe W, Stange T, Westerhausen S, Knuschke P, Wittlich M, Diepgen TL. Is ultraviolet exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case-control study FB-181. Br J Dermatol. 2018 Feb;178(2):462-72, doi: 10.1111/bjd.15906, Epub 2017/08/29

Scotto und Fears 1982 — Scotto J, Fears T. Incidence of Nonmelanoma Skin Cancer in the United States. US Dept. of Health Publ, Bethesda, 1982

SEER 2018a — Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (SEER). SEER*Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Research Data, Nov 2018 Sub (1975-2016) www.seer.cancer.gov

SEER 2018b — Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (SEER). SEER*Stat Database: Incidence - SEER 21 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2018 Sub (2000-2016). www.seer.cancer.gov

Seité et al. 2010 — Seité S, Fourtanier A, Moyal D, Young AR. Photodamage to human skin by suberythemal exposure to solar ultraviolet radiation can be attenuated by sunscreens: a review. Br J Dermatol. 2010 Nov;163(5):903-14, doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10018.x, Epub 2010/10/28

Setlow et al. 1993 — Setlow RB, Grist E, Thompson K, Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6666-70, doi: 10.1073/pnas.90.14.6666, Epub 1993/07/15

Setlow 1999	Setlow RB. Spectral regions contributing to melanoma: a personal view. J Investig Dermatol Symp Proc. 1999 Sep;4(1):46-9, doi: 10.1038/sj.jidsp.5640180, Epub 1999/10/28
Shrivastav et al. 2008	Shrivastav M, De Haro LP, Nickoloff JA. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice. Cell Res. 2008 Jan;18(1):134-47, doi: 10.1038/cr.2007.111, Epub 2007/12/25
Singh et al. 2003	(Singh G, Miller B, Hankey B, Edwards B). Area Socioeconomic Variations in U.S. Cancer Incidence, Mortality, Stage, Treatment, and Survival, 1975–1999. NCI Cancer Surveillance Monograph Series. National Cancer Institute, Bethesda, 2003
Singh et al. 2011	Singh SD, Ajani UA, Johnson CJ, Roland KB, Eide M, Jemal A, Negoita S, Bayakly RA, Ekwueme DU. Association of cutaneous melanoma incidence with area-based socioeconomic indicators-United States, 2004-2006. J Am Acad Dermatol. 2011 Nov;65(5 Suppl 1):S58-68, doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.035, Epub 2011/11/02
Skinner und Turker 2005	Skinner AM, Turker MS. Oxidative mutagenesis, mismatch repair, and aging. Sci Aging Knowledge Environ. 2005 Mar 2;2005(9):re3, doi: 10.1126/sageke.2005.9.re3, Epub 2005/03/04
Slupphaug et al. 2003	Slupphaug G, Kavli B, Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. Mutat Res. 2003 Oct 29;531(1-2):231-51, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2003.06.002, Epub 2003/11/26
Sproul et al. 2014	Sproul CD, Mitchell DL, Rao S, Ibrahim JG, Kaufmann WK, Cordeiro-Stone M. Cyclobutane Pyrimidine Dimer Density as a Predictive Biomarker of the Biological Effects of Ultraviolet Radiation in Normal Human Fibroblast. Photochem Photobiol. 2014 Jan;90(1):145-54, doi: 10.1111/php.12194, Epub 2013/10/24
SSK 2016	Strahlenschutzkommission (SSK). Schutz des Menschen vor den Gefahren solarer UV-Strahlung und UV-Strahlung in Solarien. Empfehlung der Strahlenschutzkommission mit wissenschaftlicher Begründung, verabschiedet in der 280. Sitzung der Strahlenschutz-kommission am 11./ 12.02.2016. urn:nbn:de:101:1-2018111911 051946447143. Bekanntmachung im BAnz AT 27.11.2018 B2
Staples et al. 1998	Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? Int J Cancer. Oct 5;78(2):144-8, doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19981005)78:2 <144::aid-ijc3>3.0.co;2-z, Epub 1998/10/01
Stern 1999	Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. Arch Dermatol. Jul;135(7):843-4, doi: 10.1001/archderm.135.7.843, Epub 1999/07/20
Swerdlow 1979	Swerdlow AJ. Incidence of malignant melanoma of the skin in England and Wales and its relationship to sunshine. Br Med J. 1979 Nov 24;2(6201):1324-7, doi: 10.1136/bmj.2.6201.1324, Epub 1979/11/24
Thieden et al. 2004	Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC. UV radiation exposure related to age, sex, occupation, and sun behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. Arch Dermatol. 2004 Feb;140(2):197-203, doi: 10.1001/archderm.140.2.197, Epub 2004/02/18

Travis und Arndt 1986 Travis LB, Arndt KA. Occupational skin cancer. Four major carcinogens that put workers at risk. Postgrad Med. 1986 May 1;79(6):211-4, 7, doi: 10.1080/00325481.1986.11699395, Epub 1986/05/01

Tucker et al. 1985 Tucker MA, Boice JD, Jr., Hoffman DA. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Connecticut, 1935-82. Natl Cancer Inst Monogr. Dec;68:161-89, Epub 1985/12/01

Utrillas et al. 2010 Utrillas MP, Martínez-Lozano JA, Nuñez M. Ultraviolet radiation protection by a beach umbrella. Photochem Photobiol. 2010 Mar-Apr;86(2):449-56, doi: 10.1111/j.1751-1097.2009.00677.x, Epub 2010/01/12

Valerie und Povirk 2003 Valerie K, Povirk LF. Regulation and mechanisms of mammalian double-strand break repair. Oncogene. 2003 Sep 1;22(37):5792-812, doi: 10.1038/sj.onc.1206679, Epub 2003/08/30

van der Wees et al. 2007 van der Wees C, Jansen J, Vrieling H, van der Laarse A, Van Zeeland A, Mullenders L. Nucleotide excision repair in differentiated cells. Mutat Res. 2007 Jan 3;614(1-2):16-23, doi: 10.1016/j.mrfmmm. 2006.06.005, Epub 2006/08/02

van Steeg und Kraemer 1999 van Steeg H, Kraemer KH. Xeroderma pigmentosum and the role of UV-induced DNA damage in skin cancer. Mol Med Today. Feb;5(2):86-94, doi: S1357-4310(98)01394-X [pii], Epub 1999/04/14

Vernez et al. 2012 Vernez D, Milon A, Vuilleumier L, Bulliard JL. Anatomical exposure patterns of skin to sunlight: relative contributions of direct, diffuse and reflected ultraviolet radiation. Br J Dermatol. 2012 Aug;167(2):383-90, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10898.x, Epub 2012/02/24

Vitasa et al. 1990 Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H, Ng SK, Munoz B, Emmett EA. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. Cancer. 1990;65(12):2811-7, doi: 10.1002/1097-0142(19900615)65:12<2811::Aid-cncr2820651234>3.0.Co;2-u

Wallingford et al. 2013 Wallingford SC, Alston RD, Birch JM, Green AC. Regional melanoma incidence in England, 1996-2006: reversal of north-south latitude trends among the young female population. Br J Dermatol. 2013 Oct;169(4):880-8, doi: 10.1111/bjd.12460, Epub 2013/06/12

Wang 2008 Wang Y. Bulky DNA lesions induced by reactive oxygen species. Chem Res Toxicol. 2008 Feb;21(2):276-81, doi: 10.1021/tx 700411g, Epub 2008/01/15

Weihs et al. 2013 Weihs P, Schmalwieser A, Reinisch C, Meraner E, Walisch S, Harald M. Measurements of personal UV exposure on different parts of the body during various activities. Photochem Photobiol. 2013 Jul-Aug;89(4):1004-7, doi: 10.1111/php.12085, Epub 2013/04/17

Willis und Menter 1983 Willis I, Menter JM. Effect of varying dose of UV radiation on mammalian skin: simulation of decreasing stratospheric ozone. J Invest Dermatol. 1983 May;80(5):416-9, doi: 10.1111/1523-1747.ep12555445, Epub 1983/05/01

Wilson 2007 Wilson DM, 3rd. Processing of nonconventional DNA strand break ends. Environ Mol Mutagen. 2007 Dec;48(9):772-82, doi: 10.1002/em.20346, Epub 2007/10/20

Wittlich et al. 2016 Wittlich M, Westerhausen S, Kleinespel P, Rifer G, Stöppelmann W. An approximation of occupational lifetime UVR exposure: algorithm for retrospective assessment and current measurements. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016 Apr;30 Suppl 3:27-33, doi: 10.1111/jdv.13607, Epub 2016/03/21

Wolf et al. 2016 Wolf A, Zia S, Verma R, Pavlick A, Wilson M, Golfinos JG, Silverman JS, Kondziolka D. Impact on overall survival of the combination of BRAF inhibitors and stereotactic radiosurgery in patients with melanoma brain metastases. J Neurooncol. 2016 May;127(3):607-15, doi: 10.1007/s11060-016-2072-6, Epub 2016/02/08

Xiang et al. 2014 Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. JAMA dermatology. Oct;150(10):1063-71, doi: 10.1001/jamadermatol.2014.762, Epub 2014/08/12

Zölzer und Bauer 2021 Zölzer F, Bauer S. Solar Ultraviolet Radiation Risk Estimates - A Comparison of Different Action Spectra and Detector Responsivities. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18(9):4887

Anhang

A-1 Hautkrebsentstehung aufgrund von UV-Strahlen

A-1.1 Einfluss der UV-Strahlenqualität

Elektromagnetische Strahlung im Wellenlängenbereich zwischen 100 nm und 400 nm wird als UV-Strahlung bezeichnet, welche wiederum dreigeteilt wird (s. Abbildung A-1). Es existieren unterschiedliche Definitionen für die Grenzen zwischen UV-B und UV-A (315 nm bzw. 320 nm) sowie zwischen UV-A und dem sichtbaren Spektralbereich (VIS), (380 nm bzw. 400 nm). Die in Abbildung A-1 angegebenen Werte folgen dem ‚International lighting vocabulary' der ‚International Commission on Illumination' (CIE 1987).

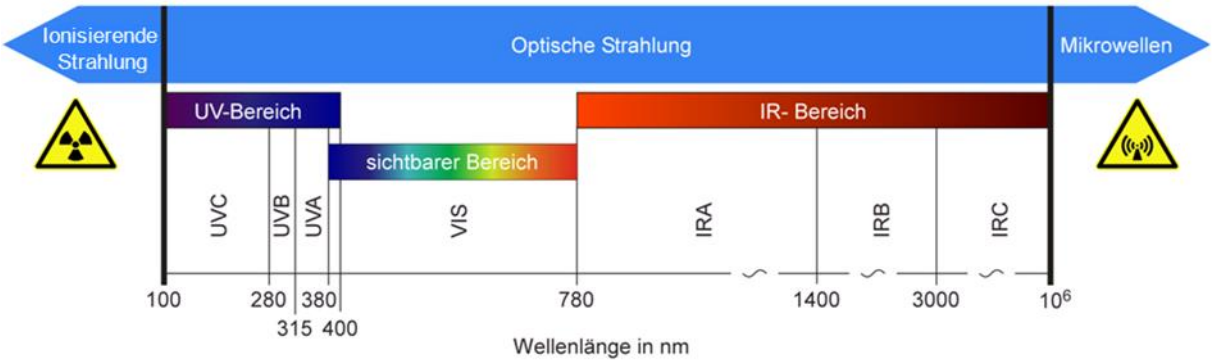

Abbildung A-1: UV-Wellenlängenbereich als Teil der optischen Strahlung im elektromagnetischen Spektrum (BMAS 2015)

Die Eindringtiefe von UV-Strahlung in menschliche Haut ist von der Wellenlänge abhängig (s. Abbildung A-2) und wird vom Absorptionsverhalten sogenannter Chromophore (lichtabsorbierende Gruppe in einem Molekül) und der Streuung und Reflexion im Gewebe beeinflusst. Die Eindringtiefe steigt mit steigender Wellenlänge. Bei 250 nm (UV-C, nur durch künstliche UV-Strahlungsquellen erzeugbar) werden etwa 82 % der Strahlung in den ersten 20 µm absorbiert. Bei 297 nm (UV-B) werden etwa 90 % der Strahlung in den ersten 40 µm absorbiert. UV-A-Strahlung mit 365 nm durchdringt zu mehr als 20 % die Epidermis. Im Übergangsbereich zwischen UV-A und Licht erreichen ca. 60 % der Strahlung die Cutis (Oberhaut + Lederhaut). Noch etwa 1 % erreicht die Subcutis (Unterhaut) (Bruls et al. 1984). Die Dicke der Haut und der einzelnen dargestellten Hautschichten ist sehr variabel und hängt unter anderem von der Lokalisation der betrachteten Hautareale ab. Die In-vivo-Transmission kann für die verschiedenen Hautschichten deshalb immer nur als Annäherung angegeben werden.

In Abbildung A-2 ist die wellenlängenabhängige Eindringtiefe in die Haut grob skizziert. UV-B-Strahlung kann die Epidermis (Oberhaut) bis zur Basalzellschicht (Grenzzellschicht zwischen Epidermis und Dermis) durchdringen. UV-A-Strahlung dringt tiefer in die Haut ein und kann bis zur Dermis (Unterhaut) gelangen. UV-C-Strahlung gelangt nur zu einem sehr geringen Prozentsatz an die Erdoberfläche (nahezu vollständige Absorption in der Ozonschicht). Gelangt sie dennoch auf die Haut (z. B. beim Einsatz künstlicher UV-C-Strahlung), besitzt sie nur eine Eindringtiefe bis in die obere Schicht der Epidermis, die aus Keratinozyten besteht, die ihre Kerne und somit ihre DNA im Rahmen der ständigen Erneuerung der Haut verloren haben.

UV-Strahlung kann von einer Vielzahl von Chromophoren absorbiert werden, deren Absorptionsspektren im UV-Bereich liegen. Hierzu gehören zelluläre Komponenten wie Proteine und

intrazelluläre photosensible Moleküle, z. B. Flavine oder Porphyrine (Cadet et al. 2012). Von größter Bedeutung ist aber die Absorption von UV-Strahlung durch das DNA-Molekül (s. Abschnitt 2.2.2.).

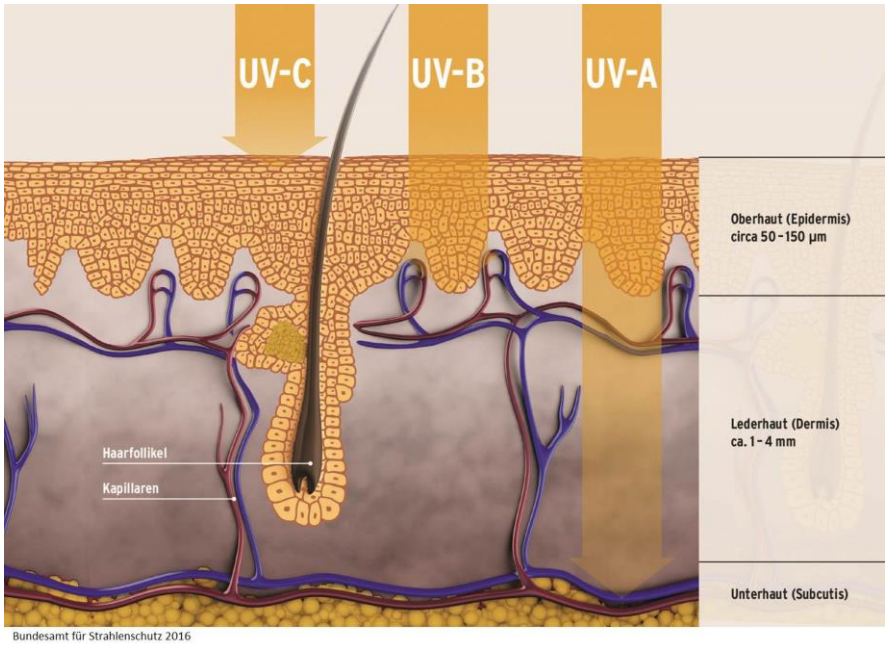

Abbildung A-2: Eindringtiefe von UV-Strahlung in die Haut (Graphik: Bundesamt für Strahlenschutz, BfS)

A-1.1.1 DNA-Schäden

A-1.1.1.1 Induktion – direkter Reaktionsweg (hauptsächlich UV-B)

Beim direkten Reaktionsweg werden vornehmlich UV-B-Photonen direkt vom DNA-Molekül absorbiert und die aufgenommene Energie für eine Photodimerisierungsreaktion benachbarter Pyrimidin-Basen genutzt. Hierbei entstehen hauptsächlich zwei UV-spezifische Photoprodukte: das Cyclobutan-Pyrimidindimer (CPD) und das 6-Pyrimidin-4-Pyrimidonprodukt (6-4PP). Entsprechend dem Wirkungsspektrum für die Erzeugung von CPD, S_{py}, ist UV-B-Strahlung ca. 1 000-mal effektiver als UV-A-Strahlung (Mouret et al. 2012). CPD wird dabei im Verhältnis 3:1 im Vergleich zu 6-4PP induziert (Mouret et al. 2006). Bei der Bestrahlung von Zellkulturen mit UV-B reicht schon eine Dosis, die bei einem Menschen mit Hauttyp II einen Sonnenbrand (Erythem) auslösen kann aus, um mehrere 100 000 CPD im Genom menschlicher Keratinozyten in vitro zu erzeugen (Greinert et al. 2000).

A-1.1.1.2 Induktion – indirekter Reaktionsweg (hauptsächlich UV-A)

UV-A-Strahlung entfaltet ihre schädigende Wirkung auf das DNA-Molekül hauptsächlich über indirekte Reaktionswege. Dabei wird die Energie von UV-A-Photonen von endogenen zellulären photosensiblen Chromophoren (Photosensitizer), wie z. B. Riboflavinen und die oxidierte Form des Nicotinamidadenindinukleotid (NADH), absorbiert. Im angeregten elektronischen (Triplet-) Zustand können diese dann über sog. Photoreaktionen des Typs I und II in Wechselwirkung mit molekularem Sauerstoff die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), wie z. B. Superoxid-Anionen, H_2O_2, OH-Radikale oder Singulett-Sauerstoff verursachen. Diese reaktiven Sauerstoffspezies können dann in der DNA zum Auftreten von DNA-Einzelstrangbrüchen

(engl.: single strand breaks, ssb) und DNA-Doppelstrangbrüchen (engl.: double strand breaks, dsb), DNA-Proteinvernetzungen, alkalilabilen Stellen oder Basenmodifikationen, wie dem UV-A-spezifischen 8-Oxoguanin, führen (Matsumura und Ananthaswamy 2002).

UV-A-Strahlung ist ebenfalls in der Lage (wenn auch mit kleinerer Ausbeute als UV-B-Strahlung), CPD zu erzeugen (Cadet et al. 2012, Mouret et al. 2012). Die Entstehungsmechanismen der CPD nach UV-A-Bestrahlung sind noch nicht vollständig geklärt, allerdings sind prämutagene CPD die häufigsten UV-A-induzierten DNA-Schäden in menschlicher Haut (Mouret et al. 2006). Dieser Befund darf vor dem Hintergrund, dass 95 % der solaren UV-Strahlung im UV-A-Bereich liegen, bei der Risikobewertung von solarer UV-Strahlung nicht vernachlässigt werden.

A-1.1.2 Reparatur UV-induzierter DNA-Schäden

In Säugetierzellen können „sperrige“ DNA-Läsionen (eng. ‚bulky lesions‘) wie CPD und 6-4PP durch die Nukleotid-Exzisionsreparatur (NER) aus dem Genom eliminiert werden. Dabei handelt es sich um ein komplexes Zusammenspiel einer Vielzahl von Proteinen (bis zu 30), die für die Schadenserkennung, DNA-Entwindung, das Schneiden der DNA, die Prozessierung der DNA etc. verantwortlich sind. Letztendlich wird der Schaden in einem 28 bis 31 Nukleotide langen, einzelsträngigen DNA-Abschnitt aus der Doppelhelix enzymatisch herausgetrennt und die entstandene Lücke mit dem gegenüberliegenden Strang als Matrize wieder passend aufgefüllt (Lagerwerf et al. 2011, van der Wees et al. 2007).

UV-induzierte oxidative Schäden wie das 8-Oxoguanin und auch andere oxidative DNA-Schäden können, je nach Art des Schadens und seiner Prozessierung, durch eine Zahl enzymatischer Reparaturwege aus dem Genom eliminiert werden (Peterson und Cote 2004), zu denen die Basen-Exzisionsreparatur (base excision repair, BER) (Dianov und Parsons 2007, Robertson et al. 2009), die DNA-Einzelstrangbruch-Reparatur (ssb-Reparatur) (Dianov und Parsons 2007, Horton et al. 2008, Wilson 2007), die DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur (dsb-Reparatur) (Shrivastav et al. 2008, Valerie und Povirk 2003, Wolf et al. 2016), die mismatch-Reparatur (Skinner und Turker 2005, Slupphaug et al. 2003), aber auch die NER (Lindahl 1993, Satoh et al. 1993, Wang 2008) gehören.

Insgesamt sind diese hier nur kurz skizzierten Reparatursysteme in der Lage, DNA-Schäden effektiv aus dem Genom zu entfernen (innerhalb von Minuten bis Tagen, abhängig vom Schadenstyp und der Menge der induzierten Schäden). Wenn man aber bedenkt, dass eine minimale Erythemdosis einige 100 000 CPDs pro Genom jeder einzelnen exponierten Zelle erzeugt (Greinert et al. 2000), so wird einerseits deutlich, wie effektiv z. B. die NER arbeitet, aber andererseits auch, wie es bei Überlastung, Defizienz und/oder eingeschränkter Reparatur zu Störungen (Nicht-Reparatur) kommen kann, die dann den Ursprung für Mutationen legen können.

Die DNA-Reparaturmechanismen sind genetisch determiniert. Ein Defekt der hierfür codierenden Gene liegt beispielsweise bei der Erkrankung Xeroderma pigmentosum vor und führt bei den betroffenen Individuen zu einer stark erhöhten UV-Empfindlichkeit sowie zu einem bis zu 1 000-fach erhöhten Hautkrebsrisiko (Emmert et al. 2011, Kraemer et al. 2007, van Steeg und Kraemer 1999).

A-1.1.3 UV-spezifische Mutationen

Wenn UV-A- oder UV-B-induzierte CPD im Genom der Zelle nicht durch zelluläre Reparaturmechanismen beseitigt werden, führen sie zum Auftreten von C→T bzw. CC→TT Transitions-Mutationen, welche als „UV-signature mutations“ bekannt sind, da sie im breiten Spektrum aller möglichen DNA-Mutationen hauptsächlich nur nach UV-Strahlung auftreten (Matsumura

und Ananthaswamy 2002, Pfeifer und Besaratinia 2012, Sage et al. 2012). Der überwiegende Anteil an Mutationen, die in Hauttumoren aller Typen identifiziert wurden, sind UV-spezifisch (Aszterbaum et al. 1999, Benjamin und Ananthaswamy 2007, Brellier et al. 2004, de Gruijl et al. 2001, Pleasance et al. 2010). Die Mutationen treten in einer Vielzahl von Tumorsuppressor-Genen und Onkogenen (z. B. CDKN2A, NRAS, TP53) auf, welche insbesondere in der Ätiologie des Basalzellkarzinoms und des Plattenepithelkarzinoms eine entscheidende Rolle spielen. Im Zusammenhang mit Hautkrebs sind CPD die wichtigsten UV-induzierten DNA-Schäden. Darüber hinaus können auch UV-A-spezifische DNA-Läsionen zum Auftreten von Mutationen (wie z. B. T→G Transversionen infolge von 8-Oxoguanin) beitragen, die für die Entstehung von Hautkrebs verantwortlich gemacht werden können (de Gruijl et al. 1993, Dumaz et al. 1997, Matsumura und Ananthaswamy 2002).

In den letzten zehn Jahren ist weiterhin klar geworden, dass UV-geschädigte (und mutierte) epidermale (interfollikuläre) Stammzellen und solche im Bereich der äußeren Wurzelscheide des Haarfollikels für das Auftreten von Hautkrebs als Spätfolge zurückliegender UV-Expositionen verantwortlich sind (Blanpain 2013).

A-1.2 Hautkrebstypen

A-1.2.1 Das maligne Melanom der Haut

Das maligne Melanom ist ein in der Regel pigmentierter Hauttumor, der für etwa 90 % der Sterbefälle an Hautkrebs verantwortlich ist. Dies liegt an der hohen Auftretungsrate von Metastasen von insgesamt 25 % (abhängig vom Stadium des Melanoms) bei allen Erkrankten (Garbe und Lasithiotakis 2006). Ein Zusammenhang zwischen UV-Exposition und Induktion von malignen Melanomen der Haut wird immer wieder in Frage gestellt, da maligne Melanome auch an Körperstellen auftreten, die in der Regel nicht UV-exponiert sind. Die überwiegende Mehrheit der malignen Melanome (94 %) lokalisiert allerdings an Körperregionen, die häufig oder intermittierend UV-Strahlung ausgesetzt sein können (Gesicht, sonstiger Kopfbereich, Hals, Brust, Rücken, Oberarm, Unterarm, Hand, Oberschenkel, Unterschenkel, Fuß). Es gibt zahlreiche Hinweise, dass maligne Melanome aufgrund intermittierender UV-Exposition und schwerer Sonnenbrände in der Kindheit und Jugend auftreten (Armstrong und Kricker 2001, Dulon et al. 2002, Levine et al. 2013, Blum et al. 2004).

A-1.2.2 Basalzellkarzinom

Der häufigste Hautkrebs, das Basalzellkarzinom, ist ein langsam wachsender Tumor, der meist als kleines Knötchen beginnt, lokal das Gewebe durchdringt und nur in sehr seltenen Ausnahmefällen metastasiert. Das Basalzellkarzinom geht vermutlich vom Epithel der Haarfollikel aus und tritt hauptsächlich im ständig der UV-Strahlung ausgesetzten Kopf-Hals Bereich auf. Es kann aber auch an anderen Körperstellen, die normalerweise von Kleidung bedeckt sind, vorkommen. Eine Vorläuferform existiert nicht. Je nach Lokalisation können die Konsequenzen schwerwiegend und erheblich belastend sein. Das Risiko, an einem Basalzellkarzinom zu erkranken, wird sowohl von der Lebenszeitdosis an UV-Strahlung als auch von intermittierenden UV-Expositionen, wie z. B. bei Urlauben im Süden sowie Sonnenbränden in der Kindheit und Jugend, mit beeinflusst.

A-1.2.3 Das Plattenepithelkarzinom

Das Plattenepithelkarzinom entsteht zu über 90 % auf chronisch UV-exponierter Haut, wie Gesicht, Ohren, Unterlippe und Handrücken. Für die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms existiert ein gut beschriebenes Modell, bei dem früh auftretende UV-spezifische Mutationen im p53-Gen in der Phase der Tumor-Initiation die Entstehung einer präkanzerösen Vorstufe des

Plattenepithelkarzinoms, der aktinischen Keratose, begünstigen. Das Plattenepithelkarzinom ist ein invasiv wachsender Tumor, der schnell an Größe zunehmen kann. Das invasive Wachstum führt nach längerem Bestand zur Metastasierung.

A-1.2.4 Einfluss des Expositionsmusters auf die Entstehung von Hautkrebs

Neben dem Einfluss der unterschiedlichen Strahlenqualitäten (UV-A versus UV-B) auf genomische und zelluläre Schädigungen, die nach Exposition durch UV-Strahlung zum Auftreten von Hautkrebs führen können, stellt sich immer mehr heraus, dass auch das Expositionsmuster der UV-Strahlung (chronische Exposition versus akute Exposition) von Bedeutung für unterschiedliche Formen von Hautkrebs ist. Schon 1996 konnten Armstrong und Kricker (Armstrong und Kricker 1996) aus epidemiologischen Untersuchungen ableiten, dass die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms mit der kumulativen Lebenszeit-Dosis zunimmt, während die Inzidenz des malignen Melanoms in Abhängigkeit von kurzen, intermittierenden UV-Expositionen (z. B. Sonnenbränden) ansteigt. Das Basalzellkarzinom nimmt in diesem Zusammenhang eine Zwischenstellung ein, da es sowohl von der kumulativen als auch von intermittierenden Expositionen abhängen kann. Besonders die Abhängigkeit der Zunahme des Plattenepithelkarzinoms von der kumulativen Lebenszeit-Dosis ist in den letzten Jahren für beruflich UV-Exponierte weiter untermauert worden (Schmitt et al. 2018b).

Neue In-vitro-Daten aus Experimenten an menschlichen Hautfibroblasten zeigen auch molekulare Veränderungen in Abhängigkeit vom UV-Expositionsmuster. Eine Untersuchung aus 2017 ergab, dass eine chronische Vorbestrahlung von Hautfibroblasten mit niedrigen Dosen von UV-B-Strahlung die zelluläre Antwort auf DNA-Schädigung der Zellen so veränderte, dass die CPD-Reparaturkapazität gesteigert, der Zellzyklus verzögert und der residuale Zell-Schaden vergrößert wurde (Drigeard Desgarnier et al. 2017).