

Klinik und Poliklinik für  
Dermatologie und Allergologie  
am Biederstein  
der Technischen Universität München  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

**Beeinflussung photoprotektiver Parameter  
durch regelmäßige Solariumsbesuche  
unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der  
Urocaninsäure**

Beatrice Schütz

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. D. Abeck
2. apl. Prof. Dr. E. Vocks

Die Dissertation wurde am 13.01.2003 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2003 angenommen.



<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
1.1	UROCANINSÄURE.....	7
1.1.1	GESCHICHTE DER UROCANINSÄURE.....	7
1.1.2	CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE CHARAKTERISTIKA DER UROCANINSÄURE.....	9
1.1.3	DIMERISIERUNG.....	10
1.1.4	STOFFWECHSELWEG DER UROCANINSÄURE.....	11
1.1.5	UROCANINSÄURE UND IHRE PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG.....	12
1.2	SCHUTZMECHANISMEN DER HAUT GEGENÜBER ULTRAVIOLETT STRAHLUNG.....	21
1.2.1	PIGMENTIERUNG.....	21
1.2.2	HISTOLOGIE.....	23
1.3	IM RAHMEN DIESER ARBEIT BEHANDELTE PROBLEMSTELLUNG.....	24
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>25</b>
2.1	PROBANDEN.....	25
2.2	SOLARIUM.....	25
2.3	ZEITPUNKT.....	25
2.4	PROBENGEWINNUNG.....	26
2.5	ANALYSE.....	26
2.6	TECHNISCHE DATEN.....	26
2.7	UNTERSUCHTE PARAMETER.....	27
2.8	CHROMAMETRIE.....	27
2.9	LICHTTREPPE.....	28
2.10	HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	29
2.11	DATENAUSWERTUNG.....	29
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
3.1	UROCANINSÄURE.....	30
3.1.1	LANGE SÄULE.....	30
3.1.2	KURZE SÄULE.....	42
3.1.3	EINZELWERTE.....	51
3.2	CHROMAMETRIE.....	55
3.2.1	L-Wert: Helligkeit.....	55
3.2.2	a-Wert: Grün-Rot-Achse.....	58
3.2.3	b-Wert: Blau-Gelb-Achse.....	60
3.3	LICHTTREPPE.....	62
3.3.1	ERYTHEM.....	62
3.3.2	ENERGIEDOSIS.....	63
3.4	HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN.....	63

<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>65</b>
4.1	UROCANINSÄURE .....	65
4.2	CHROMAMETRIE .....	68
4.3	LICHTTREPPE .....	68
4.4	HAUTDICKE .....	69
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>LITERATUR</b> .....	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>85</b>
<b>8</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>87</b>

# 1 EINLEITUNG

Die Wirkung ultravioletter Strahlung steht nicht zuletzt wegen der bedeutenden Zunahme maligner Erkrankungen der Haut, wie dem malignen Melanom und dem Basalzellkarzinom im Mittelpunkt öffentlichen Interesses und ist wichtiger Bestandteil aktueller Forschung. Die sehr hohen Inzidenzraten der genannten Krebstypen bei weißen Kaukasiern und weißen Australiern lassen einen Zusammenhang mit der Abnahme der Ozonschicht vermuten (91; 2).

Sonnenlicht besteht aus einem breiten Spektrum, dem UVC-Anteil (< 290 nm), dem UVB-Anteil (280 - 320 nm) und dem UVA-Anteil (320 - 400 nm). Der UVC-Anteil wird allerdings vollständig von der Atmosphäre absorbiert bzw. reflektiert. Der UVB-Anteil kann aufgrund der Abnahme der Ozonschicht vermehrt die schützende Atmosphäre durchdringen, und stellt den biologisch wirksamsten und zugleich schädlichsten Anteil der Sonneneinstrahlung für die Lebewesen dar. Künstlich erzeugtes UVB-Licht wird daher ohne medizinische Indikation kaum noch verwendet.

Da die schädliche Wirkung der UVB-Strahlung gut dokumentiert ist, ist man auf der Suche nach protektiven Maßnahmen. So wird zum Beispiel in Erwägung gezogen, ob der Besuch von Solarien im Frühjahr zur Ausbildung einer protektiven Lichtschwiele und/oder zur Induktion anderer natürlicher Substanzen führt, die den Körper vor dem schädlichen Anteil der Sonneneinstrahlung schützen.

Auch UVA zeigt biologische Wirkungen (30; 103). Obwohl dieser Strahlung auch eventuell nützliche Effekte (85; 86) zugeschrieben werden, liegen jedoch auch Nachweise über DNS-Schäden (12) und Krebsentstehung bei Tieren vor (46; 57; 92; 98). UVA findet ein breites Anwendungsgebiet als medizinische Therapieform z.B. im Rahmen einer photochemischen Behandlung (PUVA) bei verschiedenen Hauterkrankungen. Bei der PUVA-Therapie wird eine medikamentöse Lichtsensibilisierung der Haut durch 8- oder 5- Methoxypsoralen mit nachfolgender UVA-Bestrahlung kombiniert. Angewandt wird die PUVA-Therapie z.B. bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis. Eine weitere Anwendung findet UVA in Solarien

zu kosmetischen und präventiven Zwecken. Vor diesem Hintergrund wird die Stellung der Solarien als Quelle künstlicher UV-Exposition derzeit kontrovers diskutiert.

Eine 1995 an 338 kaukasischen Frauen durchgeführte Studie ergab einen Zusammenhang zwischen dem Besuch von Solarien und dem Auftreten von Melanomen (43). Eine Studie aus Südschweden belegte ein erhöhtes Risiko bereits für 10 Solarienbesuche/Jahr (107), wobei das Risiko an einem malignem Melanom zu erkranken für jüngere Frauen noch deutlich höher lag. Weitere Studien aus England, Belgien und Kanada stützen diese These (100; 105; 3). Eine human-karzinogene Wirkung ist damit nicht bewiesen, muss aber in Betracht gezogen werden.

Die Haut stellt für den tierischen und menschlichen Organismus ein wichtiges Organ dar. Vor allem kommt ihr eine wichtige Funktion als Schutz vor schädlichen chemischen und physikalischen Einwirkungen zu. So verfügt die Haut auch über verschiedene Mechanismen, welche die inneren Organe vor schädigender UV-Strahlung schützen. Hierzu zählen: die Hornschicht, die Urocaninsäure und die Pigmentierung.

## **1.1 UROCANINSÄURE**

Die Urocaninsäure ist eine Substanz, die natürlicherweise in der Haut des Menschen und ebenfalls bekanntermaßen in der Haut verschiedener Tiere vorkommt. Sie findet sich vor allem in der Epidermis, und hier hauptsächlich im Stratum corneum.

Es wurden Konzentrationen an Urocaninsäure von bis zu 0,7 % des Trockengewichts der Epidermis festgestellt (101) bzw. 4 mg T-UCA/cm<sup>2</sup> (81; 78). In tieferen Hautschichten nimmt der Gehalt an Urocaninsäure ab.

### **1.1.1 GESCHICHTE DER UROCANINSÄURE**

1874 isolierte Jaffé diese Substanz erstmals aus dem Urin von Hunden. Daher kommt auch der Name, der sich aus dem lateinischen Wort *canis* für Hund und dem griechischen Wort *ouron* für Harn ableitet (48). Weitere Erkenntnisse über die Urocaninsäure wurden Anfang der 50er Jahre gewonnen. 1953 wurde der biochemische Stoffwechselweg zur Urocaninsäure aufgedeckt (69). Ebenfalls 1953 identifizierten Zenisek und Král diese Substanz im Schweiß männlicher Probanden, jedoch nicht in deren Urin und Blutserum (114). Weitere Studien konnten die Urocaninsäure (UCA) in der Epidermis verschiedener Säuger, wie Meerschwein (101), Maus und Schwein, nicht jedoch in der Schlangenepidermis und dem menschlichen Haar nachweisen (44; 81).

Identifiziert wurde die Urocaninsäure zunächst über Papierchromatographie und Iontophorese (44; 115; 78). Später auch über die immer weiter verbesserte Hochdruckchromatographie (72; 10). Morrison trennte die Urocaninsäure 1985 dann in die beiden Isomere *cis* und *trans*. Es wurde bereits zu diesem Zeitpunkt vermutet, dass zwischen den beiden Isomeren ein biologisch relevanter Unterschied besteht. Heute stellt die High Performance Liquid Chromatography (HPLC) das Verfahren der Wahl für die quantitative Bestimmung beider Isomere dar (72).

Weiter fand man heraus, dass die Urocaninsäure gut in der Lage ist, Lichtquanten im UV-Bereich zu absorbieren (109; 41). Aus dieser Feststellung ergab sich die Frage, ob Urocaninsäure möglicherweise einen natürlichen Sonnenschutz darstellt (40; 113), der die kurzwelligen, erythemproduzierenden Strahlen absorbiert, und die langwelligen melanin-induzierenden durchlasse. Die erythem erzeugende Strahlung wird hierbei mit 250 - 300 nm angegeben, die 'nützliche' Strahlung mit 300 - 430 nm. Da Zenisek und Král feststellten, dass bereits eine 1mm dicke Schicht Schweiß 50 % der UV-Strahlung bei 300 nm absorbiert, wurde die Urocaninsäure bald als möglicher Bestandteil von Sonnenschutzcrèmes und anderen Kosmetika diskutiert (113).

Untersuchungen über die Konzentration der Urocaninsäure in verschiedenen Bevölkerungsgruppen ergaben für Schwarzafrikaner eine bis zu 10fach höhere Konzentration im Schweiß, und eine bis zu 3fach höhere Konzentration in der Epidermis (23; 61) im Vergleich mit Weißen. Eine Studie über die Verteilung der Urocaninsäure in verschiedenen Körperarealen und bei verschiedenen Personen ergab vergleichbare Werte für verschiedene Körperregionen und große Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen. Die Konzentration der cis-Form war an UV-exponierten Stellen deutlich erhöht (56; 97). Für die jahreszeitliche Veränderung fand man folgendes: Der Gehalt an cis-Urocaninsäure war im Monat Juli am höchsten, im Winter am niedrigsten (17). Der Gesamtgehalt an Urocaninsäure in den Monaten Juli und August jedoch am niedrigsten. Keine Korrelation fand sich zwischen Hauttyp, Pigmentierung und Urocaninsäure-Gehalt.

Der Urocaninsäure-Gehalt der Haut sowie die Aktivität der Histidase nimmt unter UV-Strahlung zu (74; 19; 64). 1969 gaben Fertek et al. (23) an, dass die Urocaninsäure einen protektiven Effekt gegenüber Sonnenbestrahlung ausübt, wenn man sie als 1%ige wässrige Lösung aufträgt. So fand die Urocaninsäure als Bestandteil zahlreicher Sonnenschutzmittel Anwendung (13), bis Noonan und De Fabo 1983 (15) entdeckten, dass UV-Strahlung möglicherweise via Urocaninsäure die Immunantwort bei Mäusen unterdrückt, und die Urocaninsäure möglicherweise an sich ein kanzerogenes Potential besitzt.



## 1.1.2 CHEMISCHE UND PHYSIKALISCHE CHARAKTERISTIKA DER UROCANINSÄURE

Nach Klassifikation der IUPAC (= International Union of Pure and Applied Chemistry) ist die Urocaninsäure ein 3-(1(3)H-Imidazol-4-yl)-acrylsäurederivat. Dabei ist das Molekül der Acrylsäure mit seinem C-3-Atom an einen Imidazolring gebunden. Die Urocaninsäure ist ein kristalliner weißer Feststoff mit einem Schmelzpunkt bei 223° C und einem Molekulargewicht von 138,12 g. Als Säure ist sie temperaturabhängig gut löslich in Wasser und Azeton, weniger gut in organischen Lösungsmitteln (69). Eine entscheidende Rolle kommt der cis-trans-Isomerie zu. Diese ist möglich aufgrund der Doppelbindung zwischen dem C3- und dem C2-Atom der Acrylsäure. Die notwendige Aktivierungsenergie  $\Delta G$  entspricht dabei in etwa der Stärke dieser Bindung (112). Die Isomerie ist seit Edlbacher et al. 1943 bekannt (20; 6). Dabei wird das trans-Isomer unter Energiezufuhr in das cis-Isomer überführt (Abb. 1). Das cis-Isomer ist um 55 - 60 kJ/Mol energiereicher als das trans-Isomere (74). In der Haut findet diese Umwandlung unter Sonneneinstrahlung bzw. künstlichem UV-Licht statt. Die UV-absorbierenden Eigenschaften ergeben sich aus dem molekularen Aufbau, bei dem Einfach- mit Doppelbindungen abwechseln. Die Urocaninsäure ist aus diesem Grund gut in der Lage, Photonen zu absorbieren (60).

In welchem Wellenlängenbereich ein Molekül absorbiert, ist abhängig von der Größe des Moleküls. Bei größeren Molekülen verschiebt sich das Absorptionsmaximum in den langwelligeren Bereich. Die Urocaninsäure absorbiert Strahlung vor allem in einem Wellenlängenbereich von 305 – 341 nm, in vivo ebenfalls noch in einem Bereich von 350 – 363 nm (33, 55).

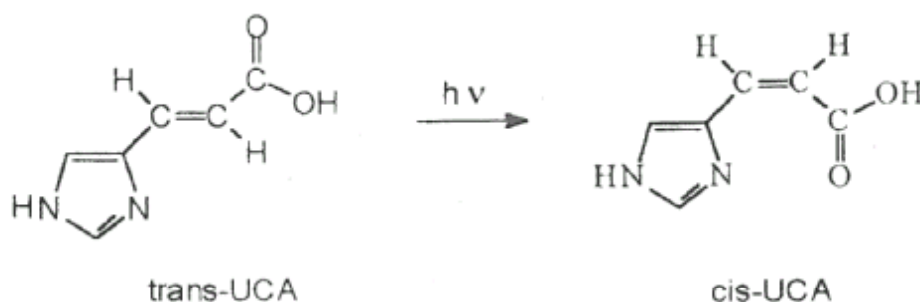


Abbildung 1: Isomerisation von trans-Urocaninsäure zu cis-Urocaninsäure.

Die Isomerisierung zeigt somit eine ungewöhnliche Wellenlängenabhängigkeit: In vitro liegt das Absorptionsmaximum bei 264 nm. In vivo liegt das Absorptionsmaximum für die Haut der Maus bei 300 – 310 nm, und entspricht damit interessanterweise dem Wellenlängenbereich, der die höchste erythemerzeugende Wirkung aufweist. Als Gründe hierfür werden diskutiert: der unterschiedliche pH-Wert, Interaktionen mit Proteinen des Stratum corneum, multiple Elektronen-Übergänge (51; 71), mengenabhängige Unterschiede (95) sowie verschiedene angeregte Zustände (74; 71). Des Weiteren wird die Isomerisierung zum Beispiel durch Radikale Addition/Elimination gefördert. Werte für die Isomerisierung in vivo von trans nach cis für verschiedene Wellenlängen sind: für  $\lambda = 313 \text{ nm}$   $t \rightarrow c = 0,52$  und für  $\lambda = 254 \text{ nm}$   $t \rightarrow c = 0,05$ . In vivo stellt sich ein Gleichgewicht ein von 45 % trans- zu 55 % cis-Urocaninsäure. In vitro ergibt sich ein Gleichgewicht von 34 % trans- zu 66 % cis-Urocaninsäure (74; 111).

### 1.1.3 DIMERISIERUNG

Neben der Isomerisierung ist auch eine Dimerisierung denkbar (14, 22) (Abb. 2). Diese Reaktionsform wird in vitro bei Bestrahlung einer Urocaninsäure-haltigen, wässrigen Lösung ebenfalls beobachtet. In vivo läuft sie im Vergleich zur Isomerisierung jedoch zu einem wesentlich geringeren Prozentsatz ab (1).

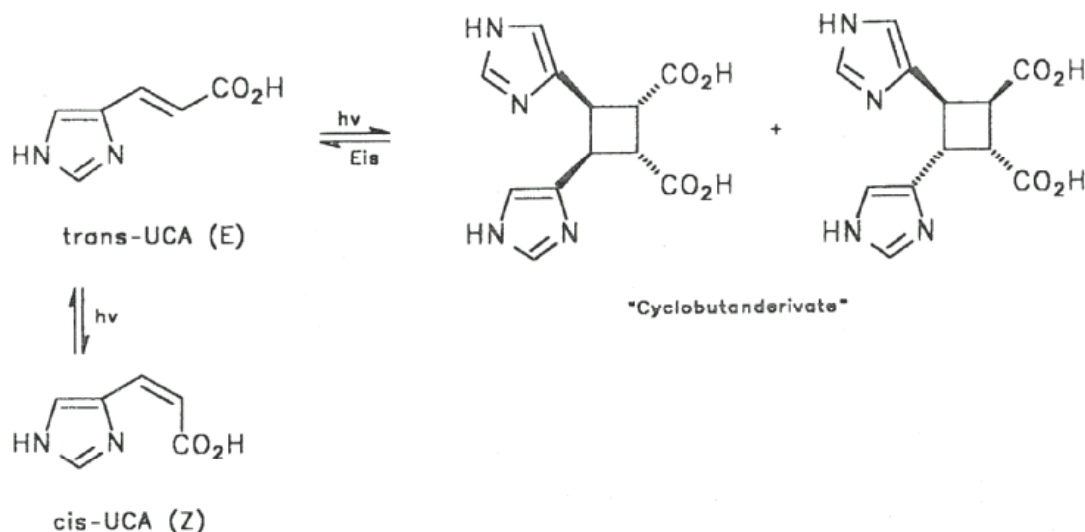


Abbildung 2: Dimerisierung von trans-Urocaninsäure zu Cyclobutanderivaten.

## 1.1.4 STOFFWECHSELWEG DER UROCANINSÄURE

Abbildung 3 fasst den Urocaninsäuremetabolismus zusammen. Urocaninsäure entsteht aus der essentiellen Aminosäure Histidin, die Bestandteil filigrinhaltiger Keratingranula ist und bei deren Proteolyse freigesetzt wird. Das Enzym Histidase, welches außer im Stratum granulosum und Stratum spinosum noch in der Leber vorkommt, spaltet vom Histidin unter Ausbildung einer Doppelbindung (69) die alpha-ständige NH<sup>2</sup>-Gruppe ab.

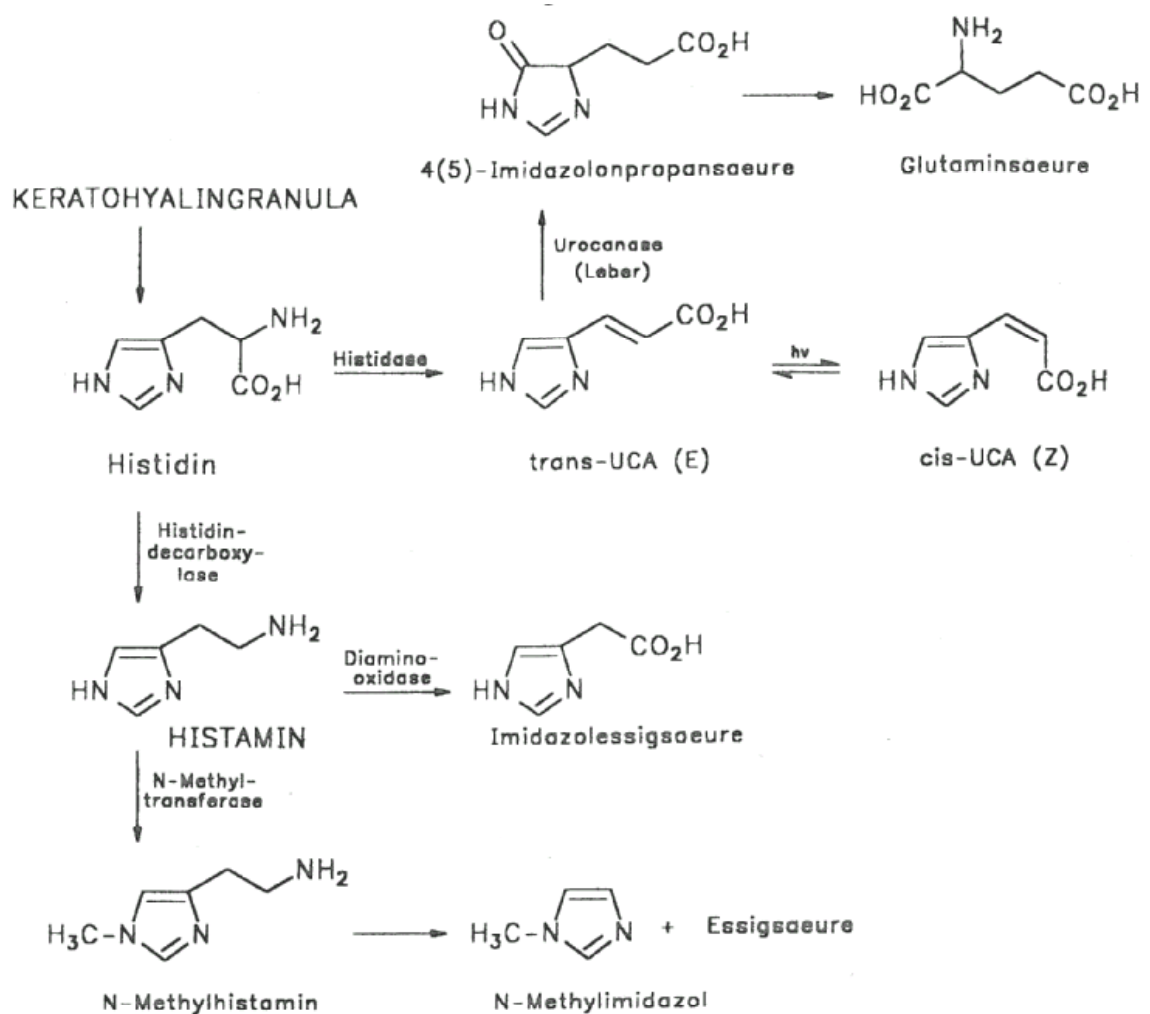


Abbildung 3: Biologische Synthese der Urocaninsäure in Anlehnung an Norval et al, 1989a

Der Abbau der Urocaninsäure findet in der Leber statt. Trans-Urocaninsäure ist Substrat für das Enzym Urocanase. Diese führt unter Anlagerung von Wasser und Verschiebung der Doppelbindung zu Imidazonpropionsäure. Der Imidazolring wird hydrolysiert.

Zuletzt wird daraus L-Glutaminsäure synthetisiert. Die Urocanase erkennt das cis-Isomer nicht. Daher wird vermutet, dass das cis-Isomer unverändert ausgeschieden wird. Gestützt wird diese These durch eine Arbeit, bei der nachgewiesen wurde, dass oral applizierte cis-Urocaninsäure zu 90 % im 24h Sammelurin nachweisbar war (1). Das Fehlen der Urocanase in der Epidermis erklärt die hohen Konzentrationen an Urocaninsäure dort und im Schweiß (114; 78).

### **1.1.5 UROCANINSÄURE UND IHRE PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG**

Die physiologische Rolle der Urocaninsäure ist bis heute nicht vollständig verstanden, ihr Wirkmechanismus nur teilweise bekannt. Verschiedene Funktionen und Wirkungen der Urocaninsäure werden diskutiert und zur Zeit weiter und genauer erforscht:

- Urocaninsäure ist ein Parameter für den Antioxidansgehalt der Haut.
- Trans-Urocaninsäure ist ein spezifischer Photorezeptor der Haut.
- Die cis – trans – Isomerie dient als energieverbrauchendes System.
- Trans-Urocaninsäure hat einen modulierenden Einfluss auf das Immunsystem.
- Cis-Urocaninsäure supprimiert das Immunsystem.
- Urocaninsäure verfügt über ein möglicherweise karzinogenes Potential
- Urocaninsäure reagiert mit Nukleinsäuren.

#### **1.1.5.1 ENERGIEABFANG**

Die Urocaninsäure fungiert als spezifischer Photorezeptor in der Haut. Neben der Urocaninsäure sind in der Epidermis das Pigment Melanin und die DNS fähig, UV-Strahlung in relevantem Umfang zu absorbieren. Die Urocaninsäure absorbiert unter Übergang von der trans- in die cis-Form die Energie von Photonen mit einem Energiebetrag von 55 - 60 kJ/Mol (111; 74). Photonen könnten sonst ins Gewebe eindringen und durch Energiezufuhr chemische Bindungen brechen. Die Teilchen mit freiem Elektron, die dabei entstehen, können Moleküle der Haut angreifen, und zu

Veränderungen an Enzymen und der DNS führen. So verhindert die Urocaninsäure die Entstehung freier Radikaler und ist gleichzeitig in der Lage, bereits gebildete freie Radikale abzufangen (54).

### **1.1.5.2 IMMUNMODULIERENDE BZW. IMMUNSUPPRIMIERENDE EIGENSCHAFTEN DER UROCANINSÄURE**

Das trans-Isomere der Urocaninsäure scheint einen immunmodulierenden Einfluss (80) zu besitzen. Im Gegensatz dazu gibt es eine Vielzahl von Belegen über die immunsupprimierende Wirkung des cis-Isomers.

Epidermiszellen der Maus, die mit dem cis-Isomeren bepinselt wurden, zeigten eine verminderte Reaktion vom verzögerten Typ gegenüber HSV-1 (90). Ratten, die mit *Trichinella spiralis* infiziert wurden wiesen mehr Larven im Muskelgewebe auf, wenn sie gleichzeitig mit cis-Urocaninsäure therapiert wurden (31). Mit cis-Urocaninsäure behandelte Mäuse zeigten ebenfalls eine herabgesetzte Immunantwort. Die Tiere zeigten in dieser Untersuchung, bei Bestreichen des Ohres mit Dinitrochlorobenzol eine abgeschwächte Reaktion. Hier wurde vermutet, dass dieser Effekt der cis-Urocaninsäure über die Degranulation von Mastzellen und Freisetzung von TNF-alpha erfolgt (110).

### **1.1.5.3 VERZÖGERUNG DER TRANSPLANTATABSTOSSUNG**

In mehreren Experimenten konnte gezeigt werden, dass cis-Urocaninsäure die Abstoßung von Transplantaten verzögert. So zum Beispiel bei Mäusen mit einem Hauttransplantat (35), bei der Übertragung von Rattenherzen (36) oder in einem Modell mit Hornhauttransplantation bei Hasen (24). Hier verlängerte cis-Urocaninsäure die mittlere Transplantatüberlebenszeit von 22 auf 29 Tage. Im selben Sinn unterdrückt cis-Urocaninsäure die Graft-versus-Host-Reaktion (35; 36; 24; 62). Überträgt man einem immunkompetenten Lebewesen immunkompetente Zellen (Knochenmarkstransplantation), so kann es zu einer Reaktion des Spendergewebes gegen das Empfängerewebe kommen. Diese Reaktion wird vermieden durch Toleranzentwicklung, Unterdrückung oder Zerstörung des Immunsystems (37). Bei der Transplantation von semiallogenen Milzzellen der Maus wurde gezeigt, dass eine Behandlung mit PUVA bzw. Cis-Urocaninsäure die Graft-versus-Host-Reaktion verhinderte.

#### **1.1.5.4 VERÄNDERUNG DER ANTIGENPRÄSENTIERENDEN FUNKTION DURCH UROCANINSÄURE**

1988 wurde der Einfluss von cis-Urocaninsäure auf die Antigen-präsentierenden Milzzellen der Maus untersucht (76). Es ergab sich eine schlechtere Antigen-präsentierende Funktion bei mit cis-Urocaninsäure oder UVB-behandelten Zellen nach einer Behandlungszeit von 7 Tagen. Die Milzzellen von mit trans-Urocaninsäure behandelten Mäusen zeigten eine normale Antigen-präsentierende Funktion. Der Effekt zeigte sich nur in vivo und konnte durch eine weitere Studie bestätigt werden (67). Während in der ersten Studie noch postuliert wurde, dass cis-Urocaninsäure möglicherweise in vivo aktiviert werde, wurde in der zweitgenannten die heute favorisierte These vertreten, dass cis-Urocaninsäure indirekt durch Induktion von second messenger Molekülen wirkt.

In einer Studie aus den Niederlanden wurde der Einfluss von cis-Urocaninsäure auf Immunzellen der Haut und Lymphozyten untersucht. Die MECLR (mixed epidermal cell lymphocyte reaction) wurde durch cis-Urocaninsäure in vitro nur um 20 % verschlechtert (45). Dies ist eine geringere Reaktion, als in vivo Ergebnisse vermuten ließen.

Antigenpräsentierende Zellen denaturieren und zerlegen aufgenommene Proteine. Das Antigen wird prozessiert, bestimmte Peptidfragmente werden an Klasse-II-Moleküle gebunden und T-Helferzellen präsentiert. Einen Anhalt dafür, dass cis-Urocaninsäure möglicherweise doch einen direkten Einfluss auf Antigen-präsentierende Zellen aufweist, bieten zwei weitere Untersuchungen (8; 76). Mit cis-Urocaninsäure inkubierte Epidermis-Zellen waren hier in einem System mit Spindelzelltumorzellen nicht in der Lage Antigen zu präsentieren (8). Dieser Effekt konnte weder durch Histamin-Antagonisten noch durch Indometacin aufgehoben werden. Ebenso wurde festgestellt, dass Urocaninsäure die Tätigkeit von menschlichen Neutrophilen in vitro unterdrückt.

Keine direkte Veränderung konnte festgestellt werden bei der Antigenpräsentation in vitro (76). Bei der Injektion von cis-Urocaninsäure in die Haut, wurde ein Einfluss auf die Länge der Fortsätze von dendritischen Zellen werden (4). Ähnliche Effekte konnten mit UVB und TNF-alpha ausgelöst werden.

### 1.1.5.5 MOLEKULARER WIRKMECHANISMUS

Verschiedene Mediatoren spielen bei der Unterdrückung der Immunantwort eine Rolle, und die Ergebnisse mehrerer Studien weisen darauf hin, dass das cis-Isomer der Urocaninsäure seine Wirkung in vivo möglicherweise über Histamin ausübt. So wird die Wirkung der cis-Urocaninsäure zumindest zum Teil durch H1/H2-Blocker herabgesetzt (77). Die Ohren von Mäusen wurden in dieser Studie mit cis-Urocaninsäure bepinselt. Daraufhin nahm die Zahl ATPase positiver Zellen stark ab. Wurde jedoch zur gleichen Zeit mit Cimetidin oder Terfenadin behandelt, war die Abnahme wesentlich diskreter. Im gleichen Sinn verhielt es sich mit der Typ IV-Reaktion auf HSV-1 (77). 1995 wurde ein Einfluss von cis-Urocaninsäure auf die Produktion von PGE2 festgestellt. Die Synthese von TNF-alpha wurde durch cis-Urocaninsäure via einen PGE2-abhängigen Mechanismus unterdrückt (menschliche Monozyten). TNF-alpha wirkt stark nekrotisierend auf Tumorzellen und immunregulierend. H-1-Antagonisten konnten in diesem Fall die Wirkung von cis-Urocaninsäure nicht aufheben. Da Indometacin (Prostaglandinsynthesehemmung) die UVB-induzierte Unterdrückung des Immunsystems aufheben kann, mag die durch cis-Urocaninsäure bzw. Histamin erhöhte Prostaglandinsynthese (PGE2) aus Keratinozyten ein Mechanismus für die Unterdrückung der verzögerten Immunreaktion sein (39; 49; 52). Direkt an Histamin Rezeptoren bindet cis-Urocaninsäure jedoch nicht (66).

So wird vermutet, dass cis-Urocaninsäure die Freisetzung von Histamin aus Keratinozyten und Mastzellen initiiert. Dies wurde dadurch bestätigt, dass die Wirkungen von Histamin und cis-Urocaninsäure nicht kumulativ sind, und Antikörper gegen cis-Urocaninsäure zwar die durch UVB induzierte Unterdrückung des Immunsystems zu etwa 60 % reduzieren, nicht jedoch die durch Histamin bewirkte Unterdrückung aufheben. Histamin seinerseits provoziert eine Prostaglandin-abhängige Unterdrückung des Immunsystems, was ebenfalls durch die Gabe von Antikörpern verifiziert werden konnte (38; 68). Zwei neuere Studien (1998) beschreiben eine weitere These zur Wirkungsweise des cis-Isomers der Urocaninsäure in der Unterdrückung der Typ IV-Allergie. Es wird angegeben, dass cis-Urocaninsäure die durch Histamin oder trans-Urocaninsäure aktivierte Adenylat-Cyclase hemmt, hier in einem Experiment mit Fibroblasten der Schweineepidermis (93) bzw. der menschlichen Epidermis (80). In einer zweiten Untersuchung mit menschlichen Keratinozyten verminderte das cis-Isomer die



Histamin-induzierte Bildung von cAMP und damit den Anstieg intrazellulärem Ca<sup>++</sup> (59). Ebenfalls verhinderte das cis-Isomer die Anhäufung von PGE 1,2 induziertem cAMP in menschlichen Fibroblasten (9). Diese Ergebnisse weisen daraufhin, dass die Beziehung zwischen cis-Urocaninsäure und Histamin komplexer Natur sind.

In Kulturen mit Milzzellen der Maus bewirkte cis-Urocaninsäure eine erhöhte Produktion von IL-10 durch aktivierte CD4<sup>+</sup>-Zellen, die Produktion von IL-2 und IFN-gamma war herabgesetzt (42). Die Immunsuppression durch cis-Urocaninsäure konnte mit IL-10-Antikörpern aufgehoben werden (62). Eine weitere Studie unterstreicht die Bedeutung der Zytokine bei der systemischen Unterdrückung der Immunantwort durch ultraviolette Strahlung. Es wurde gezeigt, dass UV-Licht die Aktivität von Th1-Zellen unterdrückt, und die Aktivität von Th2-Zellen fördert, wobei IL-10 durch eine veränderte Antigen-Präsentation und Sekretion von IFN-gamma die Aktivität der Th1-Zellen beeinflusst, aber zusätzlich IL-4 eine wichtige Rolle spielt. Aufgrund von Versuchen mit anti-IL-4 und Cyclooxygenase-2-Inhibitoren wird vermutet, dass UV-Licht in Keratinozyten die Produktion und Ausschüttung von PGE-2 fördert, welches seinerseits erhöhte IL-10 und IL-4-Spiegel bewirkt (94).

Noch ungewiss ist, ob IL-12 direkt wirkt oder via IFN-gamma. Ergebnisse einer australischen Untersuchung weisen darauf hin, dass IFN-gamma einen gewissen Schutz gegenüber der Immunsuppression durch cis-Urocaninsäure bzw. UVB bietet (85). In dieser Studie aus dem Jahr 1999 wird angegeben, dass UVA keine negativen Auswirkungen auf das Immunsystem von Mäusen und Opossums hat und eine Unterdrückung der Immunantwort durch UVB und cis-Urocaninsäure verhindert.

Möglicherweise beeinflusst cis-Urocaninsäure die Freisetzung von Mediatoren aus anderen Zellen, wie zum Beispiel Keratinozyten. In einer Studie von 1996 (84) mit Kulturen menschlicher Keratinozyten konnte kein Einfluss durch niedrige Dosen der Urocaninsäure-Isomeren auf die Synthese von IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alpha und TGF-beta 1 festgestellt werden. Erst höhere Dosen von cis-Urocaninsäure bewirkten einen Anstieg der RNA-Expression für TNF-alpha.

Bei einer Untersuchung von 1998 wurden Testpersonen mit UVB bzw. UVA-1 bestrahlt, und zum Vergleich mit cis-Urocaninsäure behandelt. In den Haut-Eluaten fand sich nach Bestrahlung mit UVB ein signifikanter Anstieg an TNF-alpha, UVA dagegen bewirkte

einen leichten Abfall. Sowohl UVB als auch UVA bewirkten einen Anstieg der Konzentration an IL-10, sowohl UVA als auch UVB bewirkten allerdings auch hier die Isomerisierung von trans-Urocaninsäure zu cis-Urocaninsäure (96).

Bei der Suche nach Inhibitoren der Kontaktallergie fand man heraus, dass UVB möglicherweise via cis-Urocaninsäure die Degranulation von Mastzellen fördert, lokale Effekte des aus Mastzellen freigesetzten TNF-alpha bewirkt, die Kontaktallergie um 70 % herabsetzt und eine verlängerte Immuntoleranz herbeiführt (110). Bereits in einer Studie von 1992 aus den USA wird darauf eingegangen, dass die Immunsuppression durch UVB zum Teil über cis-Urocaninsäure und TNF-alpha abläuft. Zusätzlich zu den bereits oben angegebenen Ergebnissen veränderten cis-Urocaninsäure bzw. TNF-alpha die Funktion epidermaler Langerhans-Zellen (88). Eine weitere Studie von 1994 beschreibt ebenfalls die Rolle von TNF-alpha bei der Unterdrückung der Kontaktallergie und die Bedeutung von IL-10 und IL-4, welche via CD4+ Zellen die Allergie vom verzögerten Typ unterdrücken (62).

#### **1.1.5.6 ZUSAMMENFASSUNG**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass cis-Urocaninsäure ein Mediator der durch UVB-Strahlung ausgelösten Immunsuppression ist. Als mögliche molekulare Wirkmechanismen der Urocaninsäure werden mehrere Wege diskutiert. Cis-Urocaninsäure induziert die Degranulation von Mastzellen und damit die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen, aber auch aus Keratinozyten. Cis-Urocaninsäure und Histamin fördern die Freisetzung von PGE2 aus Keratinozyten, und möglicherweise zusätzlich aus Monozyten. Zusätzlich spielen verschiedene Zytokine, wie IL-4, IL-10, IL-12 und IFN-gamma eine entscheidende Rolle.

Es bleibt zu erwähnen, dass nicht alle Studien mit diesem Modell konform gehen. So hob eine Therapie mit Histamin-Antagonisten und Indometacin die Immunsuppression bei Mäusen nur zum Teil auf (38). Vor allen Dingen konnte die Unterdrückung der Präsentation von Tumor-Antigenen durch Histamin-Antagonisten oder Indometacin nicht aufgehoben werden (8). Möglicherweise spielen noch andere Mechanismen eine

entscheidende Rolle oder es besteht ein Unterschied zwischen kurzzeitiger und langzeitiger Behandlung mit cis-Urocaninsäure.

In neueren Studien wurde die These aufgestellt, dass UVA möglicherweise einen schützenden Effekt ausübt, obwohl es ebenfalls die Isomerisierung von trans-Urocaninsäure bewirkt (96). In einer Studie von 1998 aus den USA wird berichtet, dass die T-Zell-vermittelte Immunität, hier gemessen über die Kontaktallergie bei haarlosen Mäusen, durch UVB bzw. cis-Urocaninsäure wesentlich weniger unterdrückt wurde, wenn die Mäuse zuvor mit UVA bestrahlt wurden (87). Als Mediatoren werden Interferon-gamma als möglicher Gegenspieler der cis-Urocaninsäure (85) und die Induktion der Hämoglobin Oxygenase diskutiert (87).

In einer Studie von 1998 aus Dänemark wurde der Zusammenhang von cis-Urocaninsäure mit dem Vorkommen von Malignomen untersucht. Die Konzentration an cis-Urocaninsäure bei Patienten mit Basalzellkarzinom bzw. Malignem Melanom entsprachen dabei den Werten von Gesunden. Interessanterweise war der Wert an cis-Urocaninsäure nach Bestrahlung mit einer einmaligen Testdosis jedoch in den beiden Malignom-Gruppen höher als in der Kontrollgruppe (16).

#### **1.1.5.7 INTERAKTION DER UROCANINSÄURE MIT NUKLEINSÄUREN**

Ein erster Anhalt dafür, dass cis-Urocaninsäure eine Schädigung der Nukleinsäuren hervorrufen kann, ergab sich 1983, durch den Nachweis, dass Urocaninsäure in der Lage ist, virale DNS zu inaktivieren (102). In einer weiteren kürzlich durchgeführten Studie wurde gezeigt, dass Schäden an der DNS (Pyrimidin-Dimere) sich für die Unterdrückung des Immunsystems zumindest zum Teil verantwortlich zeigen. Zusätzlich wird hier angegeben, dass die Isomerisierung von trans-Urocaninsäure ein wesentlicher Faktor für die Initiierung von Melanomen darstelle. Weitere mögliche Schäden vermutet man durch die von cis-Urocaninsäure initiierte Bildung von Thymin-Dimeren, Cyclobutan Addition und Brüche an der DNS (47). Weiter reagiert cis-Urocaninsäure mit atomarem Sauerstoff, angeregte Urocaninsäure mit Proteinen und der DNS. Dies geschieht jedoch nur zu einem geringen Prozentsatz.



## 1.2 SCHUTZMECHANISMEN DER HAUT GEGENÜBER ULTRAVIOLETER STRAHLUNG

Die akute Wirkung der ultravioletten Strahlung an der Haut ist der Sonnenbrand (Dermatitis solaris). Durch UV-Bestrahlung kommt es zur Schädigung von epidermalen Zellen (Sonnenbrandzellen) und zur Freisetzung von Mediatoren (u.a. Prostaglandine, inflammatorische und immunsuppressive Zytokine). Es zeigen sich Entzündung und reparative Regeneration. Durch die Ausschüttung von Zytokinen, wie z.B. IL-6, aus Keratinozyten und Anstieg an Akute-Phase-Proteinen kann es auch zu Allgemeinsymptomen kommen (83). Pigmentierung und Epidermisverdickung sind typische Schutzmechanismen der Haut.

### 1.2.1 PIGMENTIERUNG

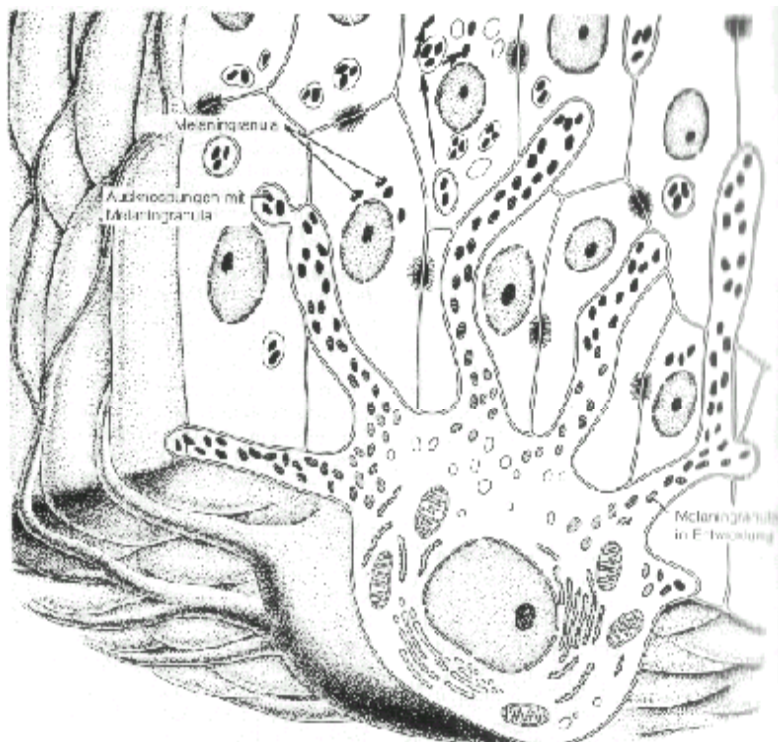


Abb. 4: Pigmentzelle

Für die Färbung der Haut ist das braunschwarze Pigment Melanin verantwortlich. Melanin wird in den Melanozyten (Pigmentzellen, Abb. 4) gebildet, die sich im Stratum basale der Epidermis befinden. Für die Synthese des Melanin wird zunächst am rauhen

endoplasmatischem Reticulum (RER) der Melanozyten das Enzym Tyrosinase gebildet, das nachfolgend zum Golgi-Apparat gelangt und dort durch UV-Strahlung aktiviert wird. Am Golgi-Apparat kommt es nun zur Bildung von Prämelanosomen, die Melanin und Tyrosinase enthalten. Melanin wird unter dem Einfluß von Tyrosinase und bestimmten Hormonen aus DOPA gebildet. Dabei wird aus L-Tyrosin zunächst DOPA, aus dem über Dopachinon schließlich Melanin entsteht. Die Bläschen mit der Tyrosinase werden größer, und enthalten dann bereits Melanin. Die Melaningranula wandern in die Fortsätze der Melanozyten und gelangen von dort in die Keratinozyten des Stratum basale und Stratum spinosum. Die Dichte an Melanozyten ist von Körperregion zu Körperregion verschieden. Es kommt etwa 1 Melanozyt auf 5 – 8 Keratinozyten. Die unterschiedliche Hautfarbe bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen geht dabei weniger auf die Anzahl an Melanozyten, als vielmehr auf die Bildung von Melaningranula zurück (53).

Durch UV-B wird eine Steigerung der Melaninsynthese erreicht. Durch UV-A wird hauptsächlich eine Umwandlung bereits vorhandener Prämelanosomen in Melanosomen angeregt. Weiter wird die Übertragung in Keratinozyten beschleunigt. Nimmt die UV-Bestrahlung ab, so wird das Melanin in den Keratinozyten abgebaut und die Synthese des Melanin gedrosselt. Das Melanozytenstimulierende Hormon (MSH) aus der Adenohypophyse und das ihm entgegengesetzt wirkende Melatonin, welches in der Epiphyse gebildet wird, haben ebenfalls Einfluss auf die Melaninsynthese, wobei ihre Wirkung beim Menschen etwas weniger eindrucksvoll ist, als zum Beispiel bei Amphibien, wie dem Chamäleon, deren Farbänderung über MSH und alpha-adrenerge Rezeptoren zustandekommt (53).

Die Schutzwirkung des Melanin beruht auf Absorption, Reflexion und Streuung einfallender UV-Strahlung. Zusätzlich wirkt Melanin als Radikalfänger (63).

### **1.2.2 HISTOLOGIE**

Die Schichtdicke der Haut stellt einen weiteren Schutz dar. Bereits eine Keratinschichtdicke von 10 micrometer halbiert die einfallende UV-Strahlung. UV-Strahlung ihrerseits induziert eine Hyperkeratose der Epidermis (58; 70).

Die Keratinschicht wird über Hautbiopsien und daran anschließender histologischer Untersuchung ermittelt. Gleichzeitig kann man dabei evtl. entstandene Sonnenbrandzellen feststellen.

### **1.3 IM RAHMEN DIESER ARBEIT BEHANDELTE PROBLEMSTELLUNG**

Die genannten Beobachtungen und Untersuchungen weisen darauf hin, dass wichtige Zusammenhänge zwischen UV-Bestrahlung und Reaktionen der Haut existieren. Die vorliegende Arbeit untersuchte die Fragestellung, inwieweit ein zweimal wöchentlicher Solariumsbesuch über den Zeitraum von 6 Wochen Einfluss auf wesentliche hautphysiologische Parameter nahm. Untersucht wurden hierbei Veränderungen in der Konzentration der Urocaninsäureisomeren, der Hautfärbung und der Mittleren Erythemdosis (MED). Weiterhin von Interesse war, ob es innerhalb des Untersuchungszeitraums zur Ausbildung einer protektiven Lichtschwiele kam und/oder zum Auftreten von Sonnenbrandzellen.



## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 PROBANDEN**

**Probanden:** Es wurden 99 Probanden im Alter von 18 - 30 Jahren (MW 24,4 Jahre) untersucht. Darunter waren 67 Frauen und 32 Männer. Gemäß der Definition von Fitzpatrick hatten 67 der Probanden Hauttyp II, 32 der Probanden Hauttyp III. Die untersuchten Personen wiesen keine Hauterkrankungen auf und waren mindestens 6 Wochen vor Studienbeginn keiner UV-Bestrahlung ausgesetzt. Eine zusätzliche Bestrahlung durch natürliche oder künstliche UV-Strahlung wurde ausgeschlossen.

### **2.2 SOLARIUM**

**Solarium:** Die Probanden besuchten die Solarien einer städtischen Solarienkette für eine vorgegebene Dauer von 7 - 10 min. Die Besuche fanden 2x wöchentlich mit mindestens 3tägigem Abstand statt. Die erste Messung für den Gehalt an Urocaninsäure, die Lichttreppe und die Chromametrie fand vor den Bestrahlungen (Messzeitpunkt 1), die 2. Messung (Messzeitpunkt 2) nach 6 Bestrahlungen bzw. 3 Wochen, die 3. Messung (Messzeitpunkt 3) nach 12 Bestrahlungen bzw. 6 Wochen statt.

### **2.3 ZEITPUNKT**

Die Studie wurde von Februar bis Mai 1999 durchgeführt.

## 2.4 PROBENGEWINNUNG

Die Urocaninsäure wurde aus der Haut mittels Elution gewonnen. Dazu wurde ein Kunststofftrichter mit einem Durchmesser von 4,35 cm auf der Oberschenkelvorderseite bzw. auf der Glutealregion aufgesetzt. In dem Trichter befanden sich 3 ml einer Mischung von HPLC-Wasser und Ethanol (1:1 Vol). Mit dieser wurde mit kreisenden Bewegungen 3 Minuten lang die Urocaninsäure aus der Haut eluiert. Das Eluat wurde in einem Plastikröhrchen aufgefangen. Die gewonnenen Eluate wurden in einer Vakuumzentrifuge getrocknet, in 0,5 ml 0,001 N HCL wieder aufgelöst und bei Zimmertemperatur für 3 Minuten bei 13.000 g zentrifugiert. Ein Aliquot von 0,05 ml des klaren Überstandes wurde zur quantitativen Bestimmung des UCA-Gehaltes chromatographiert.

## 2.5 ANALYSE

Ein Aliquot von 0,05 ml des klaren Überstandes wurde mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) zur Bestimmung des Urocaninsäuregehalte chromatographiert.

## 2.6 TECHNISCHE DATEN

Die chromatographische Auftrennung der Urocaninsäure wurde durchgeführt mit dem Gerät ERC HPLC Gradientenförder-System. Dieses besteht aus einem Degasser ERC-3512, 2 Hochdruckpumpen ERC-64, einem UV/Vis-Detektor SOMA S-3702 und einer Borwin HPLC- Steuer- und Auswerte-Software.

Als Säulen wurden verwendet: für die Proben 1 - 25 die Säule Nucleosil C18, 5 µm, 250 \* 4,6 mm und für die Proben 27 – 100 die Säule C8, 5 µm, 125 \* 3 mm.

Eluent: A: 0,01 M TEAP pH 3,0 in HPLC Wasser, B: Acetonitril

Flow: 1,0 ml/min;

Temperatur: Zimmertemperatur ca. 22 °C;

Detektor:  $\lambda = 267 \text{ nm}$ ;

## 2.7 UNTERSUCHTE PARAMETER

Urocaninsäure: Die Urocaninsäurekonzentration wurde vor den Bestrahlungen gemessen (Messzeitpunkt 1). Die 2. Messung wurde für den Gehalt nach 6 Bestrahlungen durchgeführt (Messzeitpunkt 2). Die 3. Messung fand nach 12 Bestrahlungen statt (Messzeitpunkt 3). Bestimmt wurde der Gehalt der Glutealregion und der Haut der Oberschenkelvorderseite.

## 2.8 CHROMAMETRIE

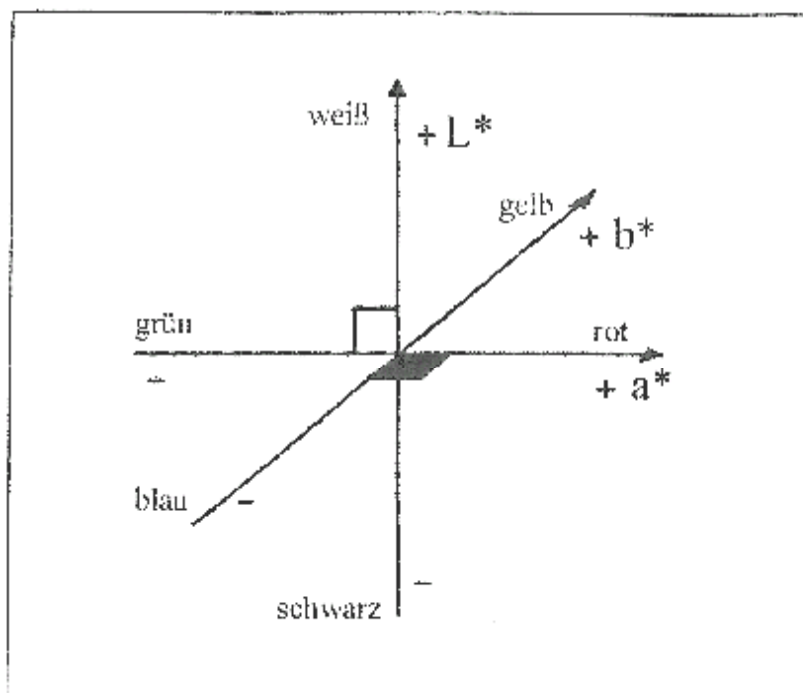


Abb 5: Das CIE (Commission Internationale de l'Eclairage) Farbsystem. Farbe wird in einem 3-dimensionalen Koordinatensystem dargestellt :  $L^*$  (weiß-schwarz),  $a^*$  grün-rot,  $b^*$  (blau-gelb).

Mit dem Chromameter CR-300 (Minolta, Osaka, Japan) wurde vor dem Besuch der Solarien, nach 6 Besuchen, und nach 12 Besuchen die Hautfärbung der Probanden an der rechten Oberschenkelvorderseite und an der linken oberen Glutealregion gemessen. Die Messung richtete sich nach den Angaben von Fullerton et al. (27).

Das Chromameter CR-300 ist ein präzises, kompaktes Remissions-Farbmessgerät zur Messung von Körperfarben nach dem Dreibereichs-Verfahren. Im Messkopf befindet sich eine Hochleistungs-Xenon-Blitzröhre, die für die gleichmäßige, konstante Ausleuchtung der Messfläche sorgt. Das im Messkopf integrierte Beleuchtungssystem (Zweistrahl-Verfahren) erkennt kleinste Abweichungen in der Intensität des Xenon-Lichtes, die vom Mikroprozessor in Bruchteilen einer Sekunde automatisch kompensiert werden. Die insgesamt sechs hochempfindlichen Silicium-Fotodioden sind mit Filtern dicht an die Farbempfindlichkeitskurven der CIE (Commission Internationale de l'Eclairage) angepasst (11). Das  $L^*a^*b^*$ -System (auch CIELAB-System genannt) ist das heute gebräuchlichste System zur Farbmessung der Haut (89; 108). Bestimmt werden dabei die Helligkeit, ausgedrückt durch den Wert von L, die Farbabstufungen auf der Grün-Rot-Achse, ausgedrückt durch den Wert der Farbkoordinate a und die Farbabstufungen auf der Blau-Gelb-Achse, ausgedrückt durch den Wert der Farbkoordinate b.

## **2.9 LICHTTREPPE**

Bei 35 der 99 Probanden wurde mittels des Erythemtesters ETG-1 (A.L.T. GmbH, Zörbig, Deutschland) die mittlere Erythemdosis bestimmt. Geprüft wurde diese in der oberen rechten Glutealregion. Gemessen wurde die MED vor den Solarienbesuchen, nach 6 Bestrahlungen bzw. 3 Wochen, nach 12 Bestrahlungen bzw. 6 Wochen und erneut 6 Wochen nach Abschluss der Bestrahlungen, um Veränderungen der Lichtempfindlichkeit durch die Solarienbesuche zu verifizieren.

Bei 35 Probanden der vorliegenden Studie wurde die MED (Minimale Erythem auslösende Dosis) bestimmt. Die MED ist definitionsgemäß die Energiedosis in  $\text{mJ}/\text{cm}^2$ , die notwendig ist, um ein Erythem der Haut hervorzurufen. Das entspricht der

Energiedosis, die von den Schutzmechanismen der Haut nicht mehr abgefangen werden kann.

## **2.10 HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN**

Bei 10 Probanden wurde eine 4 mm tiefe Stanzbiopsie durchgeführt, einmal vor Beginn der Bestrahlungen, einmal nach Abschluss der 12 Bestrahlungen. Nach routinemäßiger Aufarbeitung und HE-Färbung wurde am Schnittpräparat die Dicke der Epidermis bzw. die Zahl der epidermalen Zellschichten untersucht. Zusätzlich wurde eine immunhistochemische Tunnelfärbung (In situ cell death detection kit, Firma Boehringer, Mannheim, Deutschland) durchgeführt, um die Anzahl der apoptotischen „sunburn“-Zellen zu vergleichen. Bei der Nekrose von Zellen kommt es durch schädigende Strahlung, die über die zellulären Adaptations- und Kompensationsmechanismen hinausgeht, zu strukturellen Veränderungen in der Zelle. Sowohl das Zytoplasma als auch der Zellkern erfahren typische Veränderungen. Die DNS wird aufgesplittet, und danach durch Färbung nach enzymatischer Reaktion mit fluoreszierenden Antikörpern dargestellt und untersucht.

## **2.11 DATENAUSWERTUNG**

Für die statistische Auswertung der Daten wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Hierbei werden Rangzahlen verwendet, um zu überprüfen, ob die Werte zweier Variablen aus der gleichen Grundgesamtheit (Verteilung) stammen.

Bedeutung der gebräuchlichen Signifikanzniveaus:

$P > / = 0,05$ : nicht signifikant

$P < 0,05$ : signifikant

$P < 0,01$ : sehr signifikant

$P < 0,001$ : hoch signifikant

### **3 ERGEBNISSE**

Im Folgenden sind die Ergebnisse für den Gehalt der Urocaninsäure in der Oberschenkel- und der Glutealregion, der Chromametrie, der Lichttreppe und der histologischen Untersuchung dargestellt.

#### **3.1 UROCANINSÄURE**

Die Proben Nr. 1 – 25 der Urocaninsäure wurden mit der Säule C 18, 5 µm, 250 \* 4,6 mm und einem Injektionsvolumen von 50 µl, die Proben Nr. 26 – 100 der Urocaninsäure mit der Säule C 8, 5 µm, 125 \* 3 mm und einem Injektionsvolumen von 10 µl chromatographiert.

Die Gesamtkonzentration an Urocaninsäure ergibt sich aus der Summe von trans-Isomer und cis-Isomer. Für Werte unter der Nachweisgrenze wurde für die statistische Auswertung ein Wert von 1E-07 Mol/ml (0,014 µg/ml) eingesetzt.

##### **3.1.1 LANGE SÄULE**

Die Retentionszeiten für die lange Säule C 8 waren für das trans-Isomer im Mittel 3,81 min, für das cis-Isomer der Urocaninsäure 5,75 min.

###### **3.1.1.1 OBERSCHENKEL**

Im folgenden Abschnitt sind die Werte der Urocaninsäure für die Oberschenkelregion dargestellt und beschrieben. Zunächst im Vergleich Graphik und Tabelle 1, in den sich anschließenden Graphiken und Tabellen 2 – 4 getrennt nach Gesamtgehalt, trans- und cis-Isomer.

Abbildung 6: Veränderungen des Gesamt-Gehaltes an Urocaninsäure sowie des Gehaltes an trans- und cis-Isomer im Bereich des Oberschenkels. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Bestrahlungen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Bestrahlungen), und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Bestrahlungen).

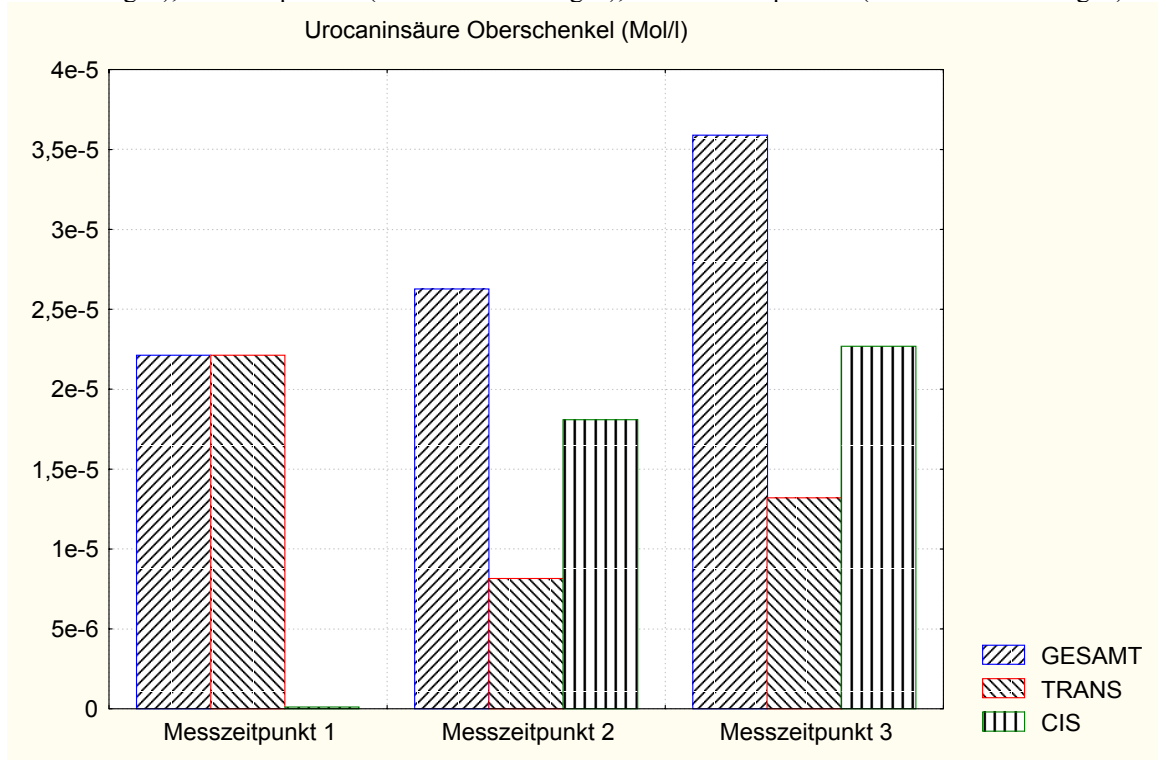


Tabelle 1: Urocaninsäure: Gesamtgehalt sowie Gehalt an trans- und cis-Isomer der Oberschenkelregion, vor, während und nach Abschluss der Solariumsbesuche. \*Gehalt an cis-Isomer unterhalb der Nachweisgrenze

UCA (Mol/l)	Gesamt	Trans	Cis
1	2,2114E-05	2,2114E-05	0,0000001*
2	2,6258E-05	8,1617E-06	1,8097E-05
3	3,5889E-05	1,3192E-05	2,2696E-05

In Abbildung 6 und Tabelle 1 ist der Verlauf des Urocaninsäure-Gehaltes mit Hinblick auf den Anteil der beiden Isomere dargestellt. Da vor den Bestrahlungen das cis-Isomer praktisch nicht nachweisbar war, entsprachen sich der Gesamtgehalt an Urocaninsäure und der Gehalt an trans-Isomer. Nach den ersten 6 Solariumbesuchen machte das cis-Isomer bereits 68,8 % des Gesamt-Urocaninsäure-Gehaltes aus. Nach dem 2. Zyklus war eine Zunahme sowohl für den Gesamtgehalt als auch für das trans-Isomer zu verzeichnen. Der Anteil des cis-Isomer betrug jetzt lediglich 62,2 % des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure.

## A. GESAMTGEHALT

Abbildung 7: Veränderungen des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure im Bereich des Oberschenkels. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

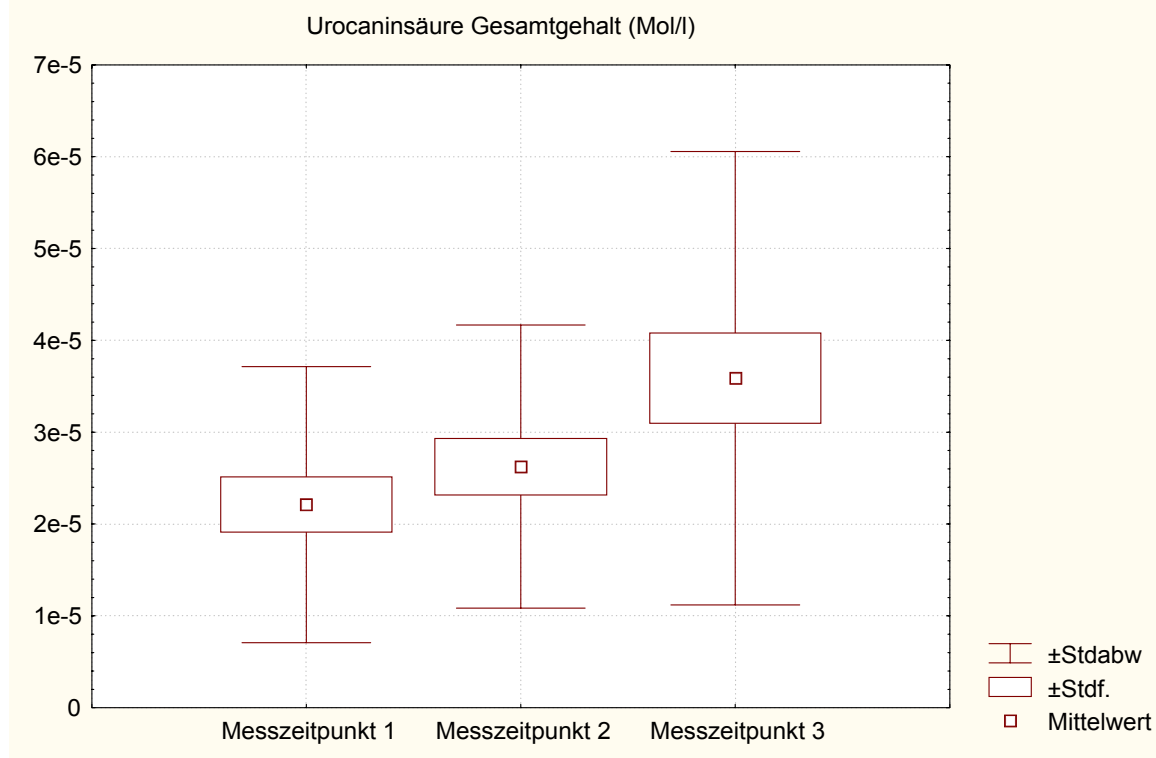


Tabelle 2: Gesamtgehalt an Urocaninsäure in der Oberschenkelregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Ges 1	25	2,2114E-05	6,8212E-06	6,2927E-05	1,5034E-05
Ges 2	25	2,6258E-05	5,2E-06	5,9952E-05	1,5416E-05
Ges 3	25	3,5889E-05	6,3583E-06	8,5758E-05	2,4688E-05

Tabelle 2 und Abbildung 7 zeigen den Verlauf des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure an der Vorderseite des Oberschenkels. Zum Messzeitpunkt 1, d.h. vor Beginn der Bestrahlungsserie ergab sich ein mittlerer Wert von 2,2114E-05 Mol/l, was einem Gehalt von 3,06 µg/ml Eluat entspricht.

Der höchste Gehalt an Urocaninsäure vor den Solariumsbesuchen betrug 6,29E-05 Mol/l (8,68 µg/ml) und stieg auf 8,58E-05 Mol/l (11,85 µg/ml) nach den zwei Zyklen an. Der niedrigste Gehalt an Urocaninsäure betrug 6,82E-06 Mol/l (0,94 µg/ml) vor den Bestrahlungen, und 6,36E-06 Mol/l (8,78 µg/ml) nach den Bestrahlungen.



Beim Vergleich von Messzeitpunkt 1 (vor den Bestrahlungen) mit Messzeitpunkt 2 (nach 6 Bestrahlungen) ergab sich eine nicht signifikante Zunahme auf einen mittleren Wert von  $2,63E-05$  Mol/l ( $3,62 \mu\text{g/ml}$  Eluat).

Nach weiteren 6 Bestrahlungen nahm der Gesamtgehalt an Urocaninsäure noch einmal, jedoch nicht signifikant, auf einen mittleren Wert von  $3,59E-05$  Mol/l ( $4,96 \mu\text{g/ml}$ ) zu.

Beim Vergleich der Konzentration von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 3 zeigte sich eine sehr signifikante Zunahme. Der mittlere Wert stieg von  $2,21E-05$  Mol/l ( $3,06 \mu\text{g/ml}$ ) auf einen mittleren Wert von  $3,59E-05$  Mol/l ( $4,96 \mu\text{g/ml}$ ) an. Dies bedeutet eine Zunahme im Gesamtgehalt der Urocaninsäure um den Faktor 1,6.

## B. TRANS-ISOMER

Abbildung 8: Veränderungen des Gehaltes an trans-Isomer der Urocaninsäure im Bereich des Oberschenkels. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

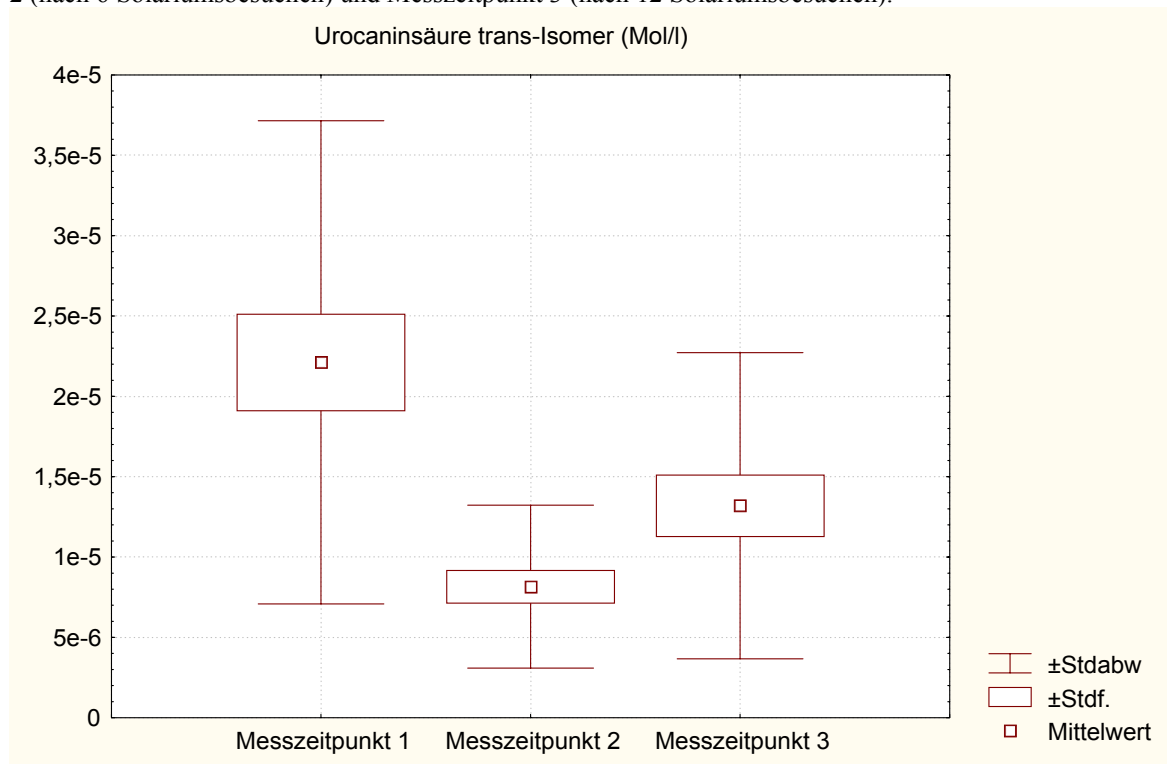


Tabelle 3: Gehalt des trans-Isomer der Urocaninsäure in der Oberschenkelregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Trans 1	25	2,2114E-05	6,8212E-06	6,2927E-05	1,5034E-05
Trans 2	25	8,1617E-06	7,8153E-07	1,7965E-05	5,0713E-06
Trans 3	25	1,3192E-05	1,5644E-06	3,36E-05	9,5264E-06

Der Verlauf des Gehaltes an trans-Isomer der Urocaninsäure ist in Tabelle 3 und Abbildung 8 dargestellt. Hier ergab sich vor den Solariumsbesuchen ein mittlerer Wert von  $2,21E-05$  Mol/l, was einem Gehalt von  $3 \mu\text{g/ml}$  entspricht.

Zum Messzeitpunkt 2 (nach 6 Bestrahlungen) hatte das trans-Isomer der Urocaninsäure von einem mittleren Wert von  $2,21E-05$  Mol/l auf einen mittleren Wert von  $8,16E-06$  Mol/l ( $1,13 \mu\text{g/ml}$ ) hoch signifikant abgenommen.

Nach insgesamt 12 Bestrahlungen (Messzeitpunkt 3) war wieder eine signifikante Zunahme zu sehen. Von einem mittleren Wert von  $8,16E-06$  Mol/l ( $1,13 \mu\text{g/ml}$ ) erfolgte ein Anstieg auf einen mittleren Wert von  $1,32E-05$  Mol/l, was mit einem Gehalt von  $1,8 \mu\text{g/ml}$  gleichbedeutend ist.

Vergleicht man nun die Werte von Messzeitpunkt 1 mit den Werten von Messzeitpunkt 3, so ist immer noch eine sehr signifikante Abnahme zu verzeichnen. Der Quotient der Abnahme beträgt somit annähernd 1,7.

## C. CIS-ISOMER

Abbildung 9: Veränderungen des Gehaltes an cis-Isomer der Urocaninsäure im Bereich des Oberschenkels. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

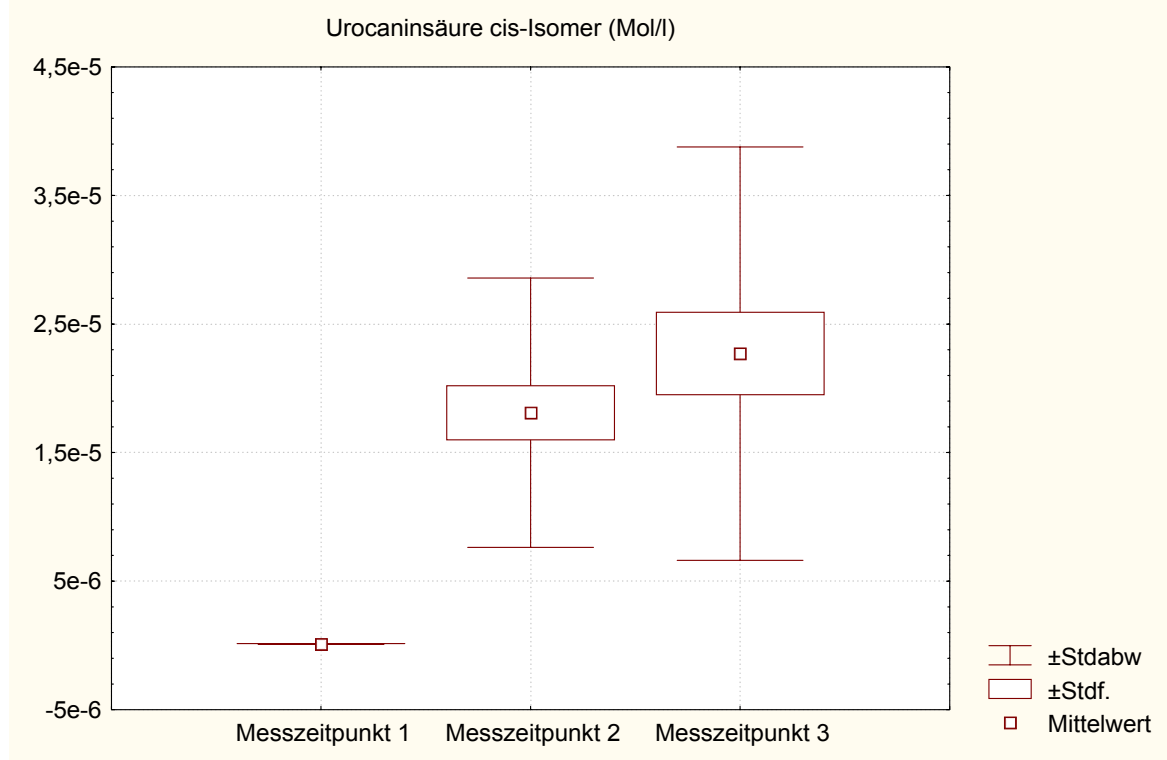


Tabelle 4: Gehalt des cis-Isomer der Urocaninsäure in der Oberschenkelregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Cis 1	25	0,0000001	0,0000001	0,0000001	0,0000001
Cis 2	25	1,8097E-05	4,1796E-06	4,1988E-05	1,0475E-05
Cis 3	25	2,2696E-05	4,7939E-06	5,5417E-05	1,608E-05

Der Gehalt an cis-Isomer ist in Abbildung 9 und Tabelle 4 aufgeführt. Das cis-Isomer zeigte am deutlichsten eine Veränderung durch die Solariumsbesuche. Es lag bei praktisch allen Probanden vor den Bestrahlungen (Messzeitpunkt 1) unter der Nachweisgrenze. Für die statistische Auswertung wurde hier ein Wert von  $1,0E-07$  Mol/l eingesetzt.

Bereits nach 6 Bestrahlungen wurde eine Zunahme auf einen mittleren Wert von  $1,81E-05$  Mol/l registriert, was einem Gehalt von  $2,5 \mu\text{g/ml}$  Eluat entspricht. Somit machte das cis-Isomer 65 % des Gesamturocaninsäure-Gehaltes aus.

Zum Messzeitpunkt 3 war nochmals eine leichte, jedoch nicht signifikante Zunahme auf  $2,27\text{E-}05 \text{ Mol/l}$  ( $3,13 \mu\text{g/ml}$ ) zu sehen.

Der Vergleich des mittleren Wertes von praktisch 0 vor den Bestrahlungen mit dem mittleren Wert  $2,27\text{E-}05 \text{ Mol/l}$  ( $3,13 \mu\text{g/ml}$ ) nach 12 Bestrahlungen zeigt den Unterschied noch einmal recht deutlich.

### 3.1.1.2 GLUTEALREGION

Die Abbildungen Nr. 10 – 13 und die Tabellen Nr. 5 - 8 stellen den Gehalt an Urocaninsäure der Glutealregion dar. Zunächst im Vergleich, anschließend getrennt für Gesamtgehalt, trans- und cis-Isomer.

Abbildung 10: Veränderungen des Gesamt-Gehaltes an Urocaninsäure, sowie des Gehaltes an trans- und cis-Isomer im Bereich der Glutealregion. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Bestrahlungen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Bestrahlungen), und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Bestrahlungen).

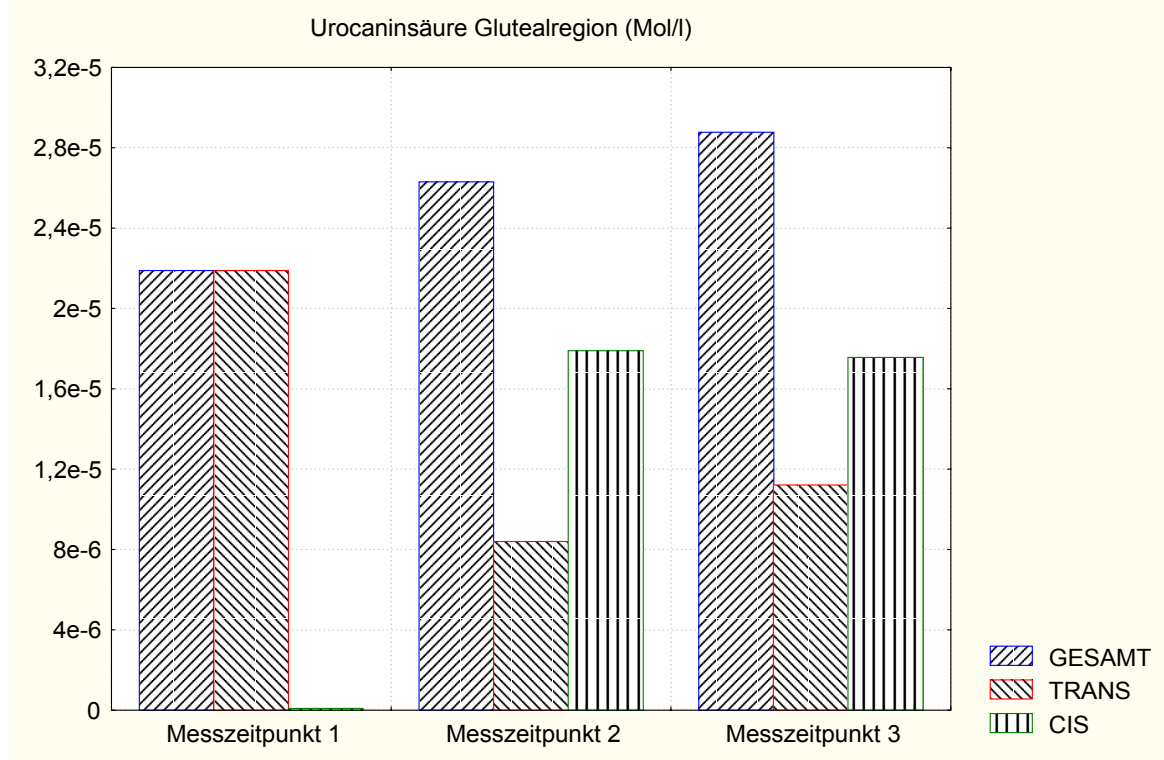


Tabelle 5: Urocaninsäure: Gesamtgehalt, sowie Gehalt an trans- und cis-Isomer der Glutealregion, zu unterschiedlichen Messzeitpunkten im Verlauf der Solariumsbesuche. \*Gehalt an cis-Isomer unterhalb der Nachweisgrenze.

UCA Mol/l	Gesamt	Trans	Cis
1	2,1891E-05	2,1891E-05	0,0000001*
2	2,6294E-05	8,394E-06	1,79E-05
3	2,8765E-05	1,121E-05	1,7555E-05

In der Glutealregion zeigte sich folgendes Verhalten: Der Gehalt an cis-Isomer befand sich vor den Bestrahlungen hier ebenfalls unter der Nachweisgrenze. Im Folgenden stieg sein Gehalt auf einen Wert von 1,79E-05 Mol/l (2,47 µg/ml) und machte damit 68 % des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure aus. Nach dem 2. Zyklus zeigte sich eine leichte Abnahme auf einen Wert von 1,76E-05 Mol/l (2,41 µg/ml), und damit 61 % des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure.

## A. GESAMTGEHALT

Abbildung 11: Veränderungen des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure im Bereich der Glutealregion. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

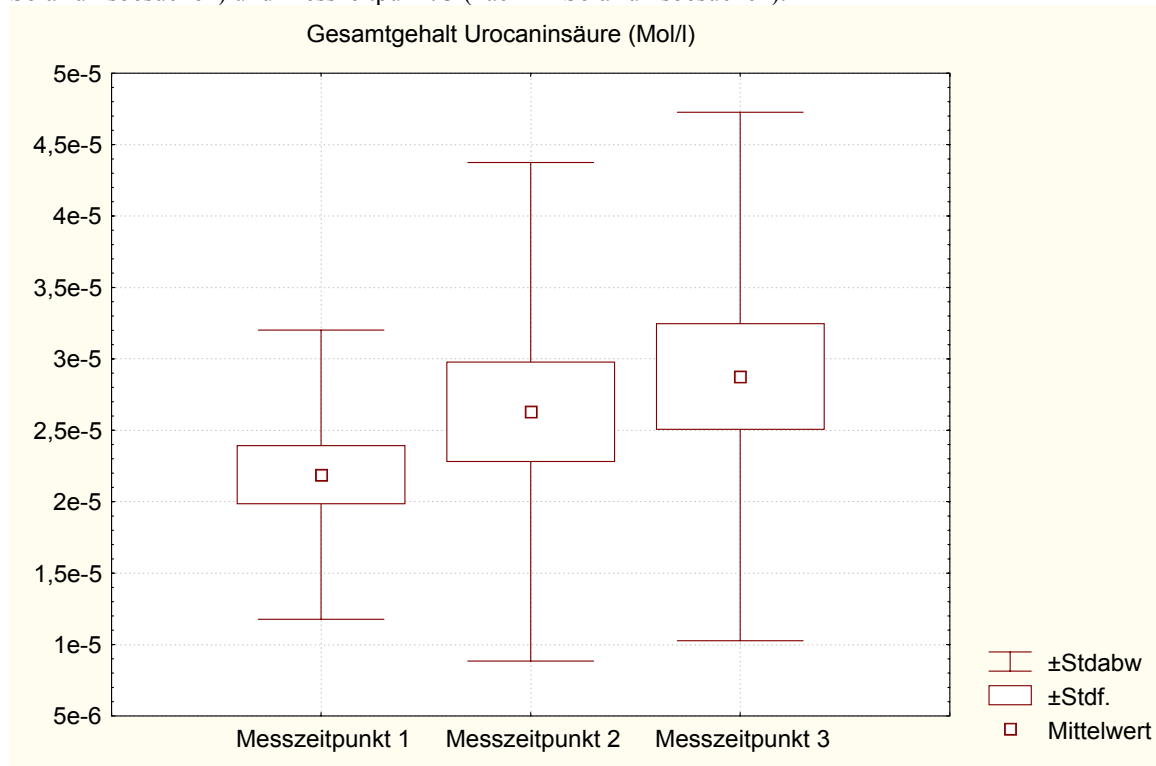


Tabelle 6: Gesamtgehalt an Urocaninsäure in der Glutealregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Ges 1	25	2,1891E-05	2,1977E-06	4,5813E-05	1,0122E-05
Ges 2	25	2,6294E-05	5,6371E-06	8,9262E-05	1,7453E-05
Ges 3	25	2,8765E-05	3,7019E-06	8,044E-05	1,85E-05

In Abbildung 11 und Tabelle 6 ist der Verlauf des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure dargestellt. Insgesamt zeigte der Gehalt an Urocaninsäure im Bereich der Glutealregion ein der Oberschenkelregion vergleichbares Verhalten. Zu Anfang betrug der mittlere Wert der Gesamtkonzentration an Urocaninsäure  $2,19 \times 10^{-5}$  Mol/l, was einem Gehalt an Urocaninsäure von  $3,0 \mu\text{g/ml}$  Eluat entsprach.

Nach 6 Bestrahlungen war es zu einer nicht signifikanten Zunahme auf einen mittleren Wert von  $2,63 \times 10^{-5}$  Mol/l ( $3,63 \mu\text{g/ml}$ ) gekommen.

Nach insgesamt 12 Bestrahlungen ergab sich wiederum eine nicht signifikante Zunahme auf einen mittleren Wert von  $2,88 \times 10^{-5}$  Mol/l ( $3,97 \mu\text{g/ml}$ ).

Der Vergleich der mittleren Werte von Messzeitpunkt 1 und 3 ergab eine lediglich nicht signifikante Zunahme. Relativ ergab sich eine Steigerung um den Faktor 1,3.

## B. TRANS-ISOMER

Abbildung 12: Veränderungen des Gehaltes an trans-Isomer der Urocaninsäure im Bereich der Glutealregion. Der Gehalt des trans-Isomer ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

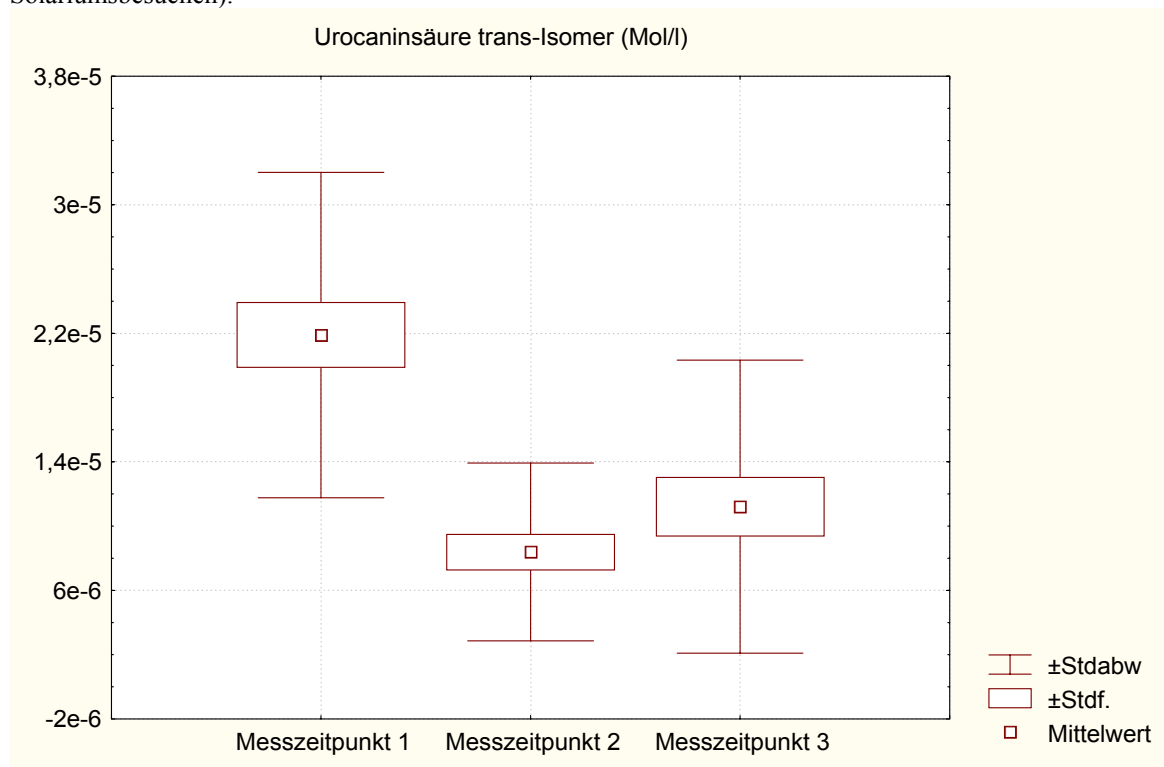


Tabelle 7: Gehalt an trans-Isomer der Urocaninsäure in der Glutealregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Trans 1	25	2,1891E-05	2,1977E-06	4,5813E-05	1,0122E-05
Trans 2	25	8,394E-06	1,7572E-06	2,8293E-05	5,5327E-06
Trans 3	25	1,121E-05	5,5726E-07	3,7464E-05	9,1186E-06

Das trans-Isomer der Urocaninsäure zeigt ein aus Abbildung 12 und Tabelle 7 ersichtliches Verhalten. Nach 6 Solariumsbesuchen ergab sich für das trans-Isomer ein Anstieg von einem Wert von 2,19E-05 Mol/l (3,02 µg/ml) auf einen mittleren Wert von 8,39E-06 Mol/l (1,16 µg/ml).

Die folgenden 6 Bestrahlungen zogen dann wieder eine nicht signifikante Zunahme nach sich. Der Gehalt an trans-Urocaninsäure stieg wieder auf einen mittleren Wert von  $1,12 \cdot 10^{-5}$  Mol/l ( $1,54 \mu\text{g/ml}$ ) an.

Der Vergleich der Situation vor den Bestrahlungen mit der nach Abschluss der Bestrahlungsserie erbrachte immer noch eine sehr signifikante Abnahme für das trans-Isomer von einem ursprünglichen Wert von  $2,19 \cdot 10^{-5}$  Mol/l ( $3,02 \mu\text{g/ml}$ ) auf einen Wert von  $1,12 \cdot 10^{-5}$  Mol/l ( $1,54 \mu\text{g/ml}$ ).

### C. CIS-ISOMER

Abbildung 13: Veränderungen des Gehaltes an cis-Isomer der Urocaninsäure im Bereich der Glutealregion. Der Gehalt des cis-Isomer ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

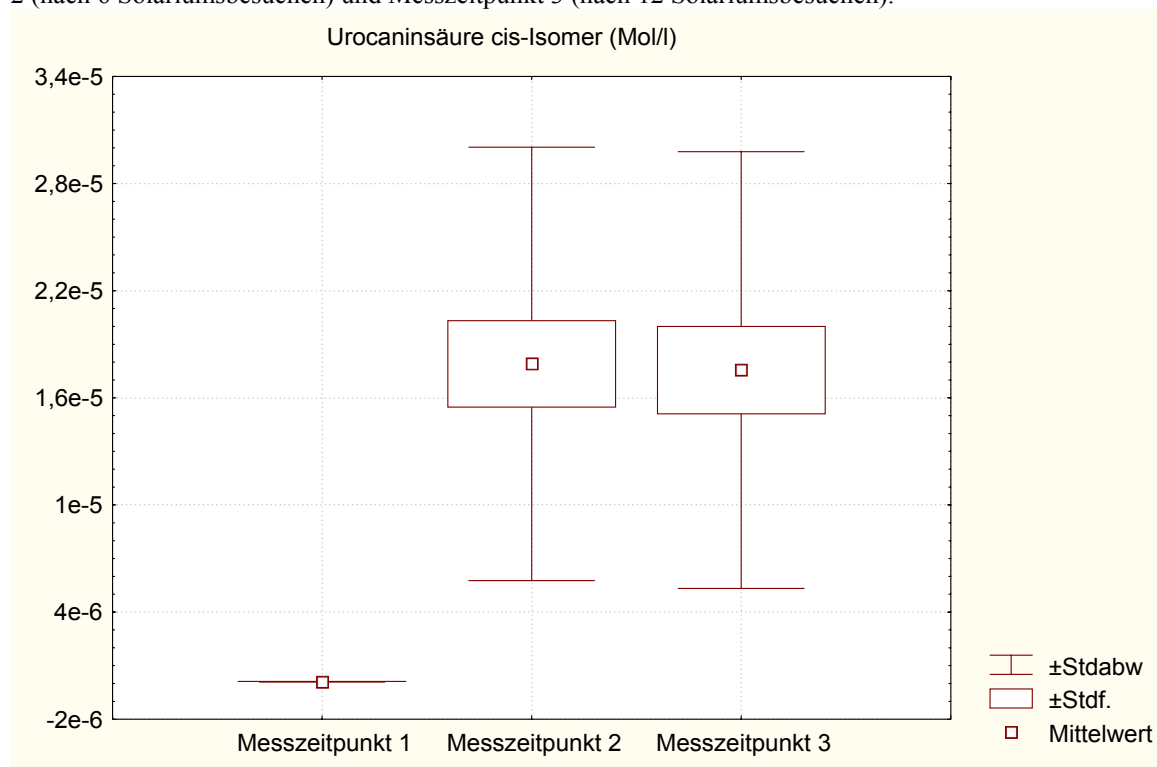


Tabelle 8: Gehalt an cis-Isomer der Urocaninsäure in der Glutealregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Cis 1	25	$0,0000001$	$0,0000001$	$0,0000001$	0
Cis 2	25	$1,79 \cdot 10^{-5}$	$1,5746 \cdot 10^{-6}$	$6,0969 \cdot 10^{-5}$	$1,214 \cdot 10^{-5}$
Cis 3	25	$1,7555 \cdot 10^{-5}$	$2,7731 \cdot 10^{-6}$	$4,5896 \cdot 10^{-5}$	$1,2233 \cdot 10^{-5}$



Die Veränderungen in der Glutealregion zeigten sich ebenfalls am deutlichsten beim cis-Isomer. In Abbildung 13 ist das Säulendiagramm zum cis-Isomer zu sehen, Tabelle 8 enthält die entsprechenden Werte.

Zwischen Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 2 zeigte sich eine hoch signifikante Zunahme für das cis-Isomer von einem praktisch nicht nachweisbaren Wert auf einen mittleren Wert von  $1,79\text{E-}05$  Mol/l ( $2,47$  µg/ml).

Zum Messzeitpunkt 3 ergab sich eine statistisch nicht bedeutsame Abnahme auf einen mittleren Wert von  $1,756\text{E-}05$  Mol/l ( $2,42$  µg/ml).

Der Vergleich von Messzeitpunkt 1 mit Messzeitpunkt 3 zeigt dann noch einmal die hochsignifikante Zunahme für das cis-Isomer der Urocaninsäure. Der Wert lag damit nach den Bestrahlungen bei  $1,76\text{E-}05$  Mol/l ( $2,42$  µg/ml).

### 3.1.2 KURZE SÄULE

Die Proben Nr. 27 – 100 wurden mit der kurzen Säule C 8, 5 µm, 125 \* 3 mm eluiert. Die Retentionszeiten waren hier im Mittel 2,49 min für das trans-Isomer der Urocaninsäure und 3,32 min für das cis-Isomer.

#### 3.1.2.1 OBERSCHENKEL

Das Verhalten des Gehaltes an Urocaninsäure in der Oberschenkelregion ist in den Abbildungen 14 - 17 bzw. Tabellen 9 – 12 dargestellt.

Abbildung 14: Veränderungen des Gesamt-Gehaltes an Urocaninsäure sowie des Gehaltes an trans- und cis-Isomer im Bereich der Oberschenkelregion. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Bestrahlungen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Bestrahlungen), und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Bestrahlungen).

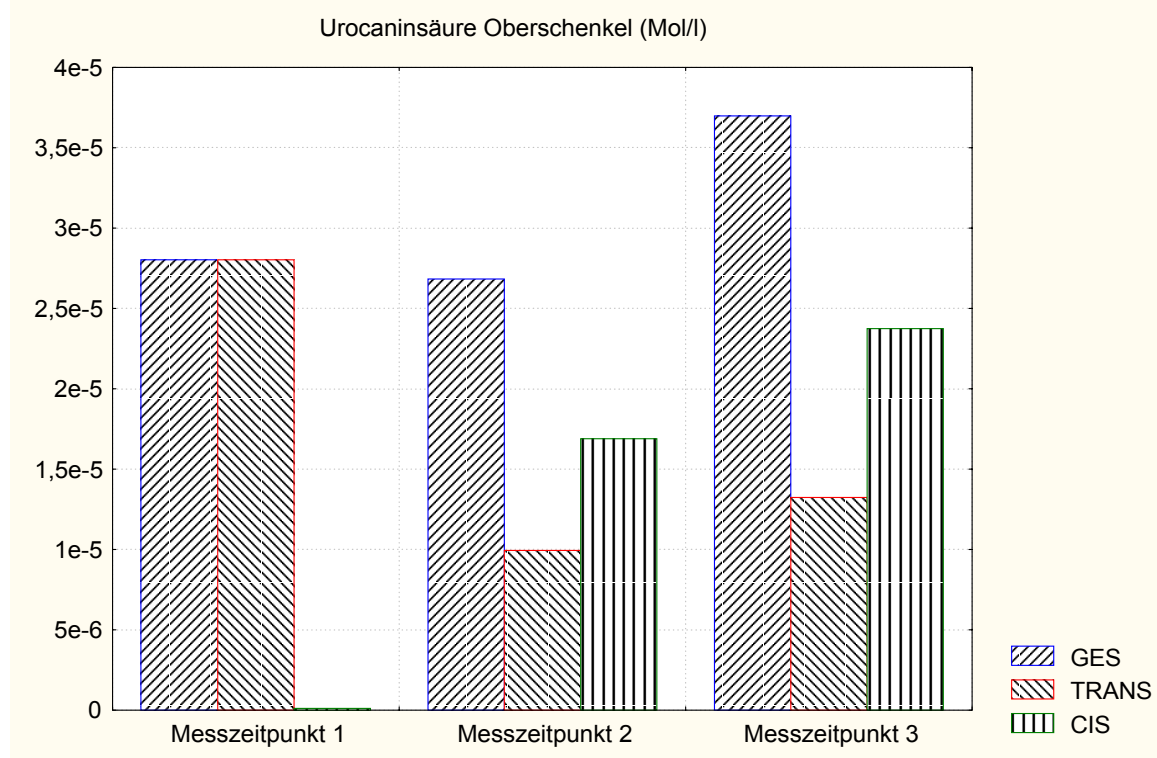


Tabelle 9: Urocaninsäure: Gesamtgehalt sowie Gehalt an trans- und cis-Isomer der Oberschenkelregion, zu unterschiedlichen Messzeitpunkten im Verlauf der Solariumsbesuche. \*Gehalt an cis-Isomer unterhalb der Nachweisgrenze.

UCA Mol/l	Gesamt	Trans	Cis
1	2,8023E-05	2,8023E-05	0,0000001
2	2,6823E-05	9,9245E-06	1,6899E-05
3	3,6991E-05	1,3255E-05	2,3736E-05

Abbildung 14 und Tabelle 9 zeigen den Gesamtgehalt an Urocaninsäure, sowie den Gehalt an trans- und cis-Isomer im Verlauf der Solariumsbesuche.

Zum Messzeitpunkt 1 war auch hier das cis-Isomer nicht nachweisbar. Am Messzeitpunkt 2 machte es 63 % des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure aus und am Messzeitpunkt 3 64 % des Gesamtgehaltes.

#### A. GESAMTGEHALT

Abbildung 15: Veränderungen des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure im Bereich der Oberschenkelregion. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

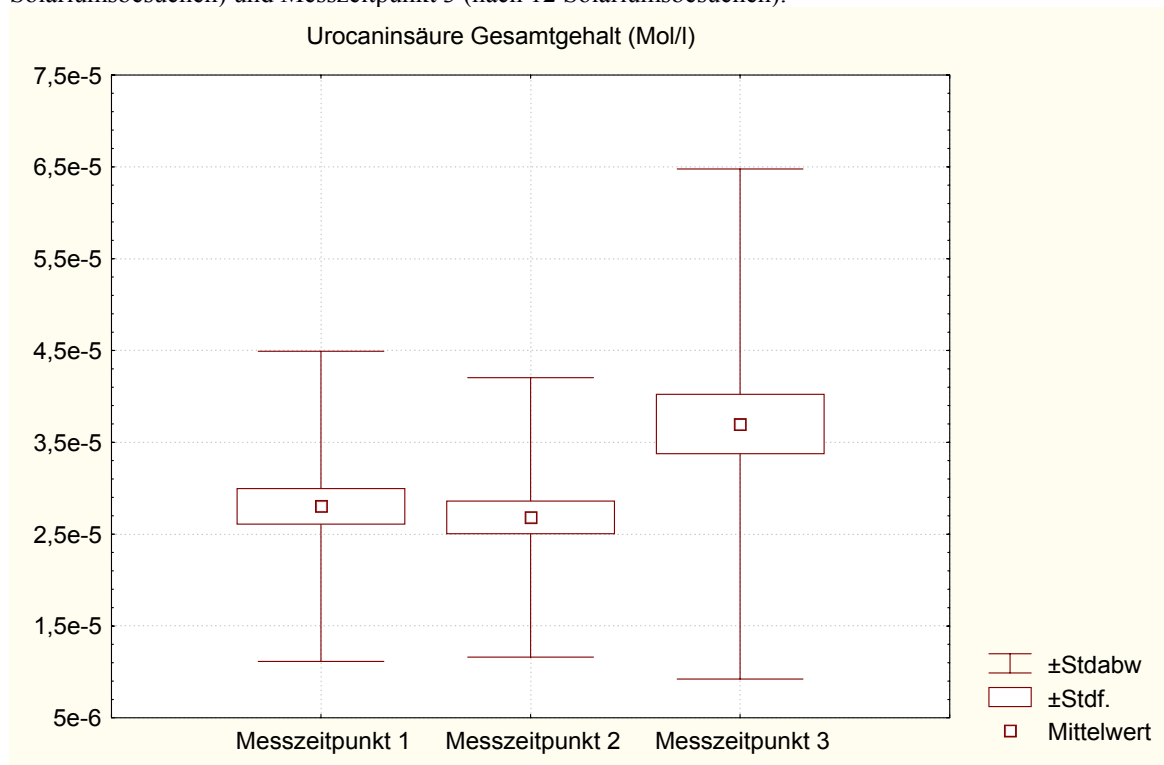


Tabelle 10: Gesamtgehalt an Urocaninsäure in der Oberschenkelregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Ges 1	74	2,8023E-05	5,7812E-06	9,0448E-05	1,6881E-05
Ges 2	74	2,6823E-05	3,4766E-06	6,9102E-05	1,5219E-05
Ges 3	74	3,6991E-05	5,544E-06	0,00016699	2,7764E-05

In Abbildung 15 ist das Verhalten des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure zu sehen, Tabelle 10 enthält die entsprechenden Werte. Die Ergebnisse der kurzen Säule waren häufig vergleichbar mit denen der langen Säule. Jedoch ergaben sich auch Unterschiede, wie z.B. zwischen 1. und 2. Messzeitpunkt an der langen Säule, an dem sich für den Gesamtgehalt an Urocaninsäure sogar eine leichte Abnahme zeigte.

Vom 1. zum 2. Messzeitpunkt ergab sich eine nicht signifikante Abnahme. Hier zeigte sich eine Abnahme von einem mittleren Wert von  $2,80E-05$  Mol/l ( $3,87 \mu\text{g/ml}$ ) auf  $2,68E-05$  Mol/l ( $3,7 \mu\text{g/ml}$ ).

Zwischen 2. und 3. Messzeitpunkt zeigte sich eine sehr signifikante Zunahme von einem mittleren Wert von  $2,68E-05$  Mol/l ( $3,7 \mu\text{g/ml}$ ) auf einen mittleren Wert von  $3,7E-05$  Mol/l ( $5,1 \mu\text{g/ml}$ ).

Beim Vergleich von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 3 war die sehr signifikante Änderung deutlich zu sehen, die für den Gesamtgehalt den Faktor 1,3 betrug.

## B. TRANS-ISOMER

Abbildung 16: Veränderungen des Gehaltes an trans-Isomer der Urocaninsäure im Bereich des Oberschenkel. Der Gehalt des trans-Isomer ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).



Tabelle 11: Gehalt an trans-Isomer der Urocaninsäure in der Oberschenkelregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Trans 1	74	2,8023E-05	5,7812E-06	9,0448E-05	1,6881E-05
Trans 2	74	9,9245E-06	9,9701E-07	2,9748E-05	6,6843E-06
Trans 3	74	1,3255E-05	1,512E-06	5,7317E-05	9,302E-06

Das trans-Isomer der Oberschenkelregion ist in Abbildung 16 und Tabelle 11 dargestellt, es trat anfangs mit einer mittleren Konzentration von  $2,8E-05$  Mol/l ( $3,87 \mu\text{g/ml}$ ) auf und nahm nach 6 Bestrahlungen auf einen mittleren Wert von  $9,92E-06$  Mol/l ( $1,37 \mu\text{g/ml}$ ) hochsignifikant ab.

Zum Messzeitpunkt 3 hatte das trans-Isomer wieder hoch signifikant auf einen mittleren Wert von  $1,33E-05$  Mol/l ( $1,83 \mu\text{g/ml}$ ) zugenommen.

Beim Vergleich von Messzeitpunkt 1 zu Messzeitpunkt 3 zeigte sich ebenfalls eine hoch signifikante Abnahme für das trans-Isomer.

### C. CIS-ISOMER

Abbildung 17: Veränderungen des Gehaltes an cis-Isomer der Urocaninsäure im Bereich der Oberschenkelregion. Der Gehalt des cis-Isomer ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).



Tabelle 12: Gehalt an cis-Isomer der Urocaninsäure im Bereich des Oberschenkels, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Cis 1	74	0,0000001	0,0000001	0,0000001	0
Cis 2	74	1,6899E-05	2,4796E-06	4,7747E-05	9,9232E-06
Cis 3	74	2,3736E-05	3,823E-06	0,00015772	2,1421E-05

Abbildung 17 und Tabelle 12 zeigen den Verlauf des cis-Isomers im Verlauf der Bestrahlungsserie. Die Konzentration an cis-Isomer lag auch hier vor den Solariumsbesuchen unter der Nachweisgrenze und zeigte, wie schon zuvor eine hochsignifikante Zunahme auf einen mittleren Wert von 1,69E-05 Mol/l (2,33 µg/ml).

Im weiteren Verlauf ergab sich hier noch einmal eine signifikante Zunahme auf eine mittlere Konzentration von 2,37E-05 Mol/l (3,27 µg/ml).

Der Vergleich des durchschnittlichen Wertes vor den Bestrahlungen mit dem Wert danach erbrachte dann eine hoch signifikante Änderung für das cis-Isomer.

### 3.1.2.2 GLUTEALREGION

Abbildung 18 und Tabelle 13 zeigen den mittleren Wert der Urocaninsäure im Vergleich. Die nachfolgenden Abbildungen bzw. Tabellen 14 – 16 geben dann einzeln, zunächst den Verlauf des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure, dann des trans-Isomeren und schließlich des cis-Isomeren wieder.

Abbildung 18: Veränderungen des Gesamt-Gehaltes an Urocaninsäure, sowie des Gehaltes an trans- und cis-Isomer im Bereich der Glutealregion. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Bestrahlungen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Bestrahlungen), und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Bestrahlungen).

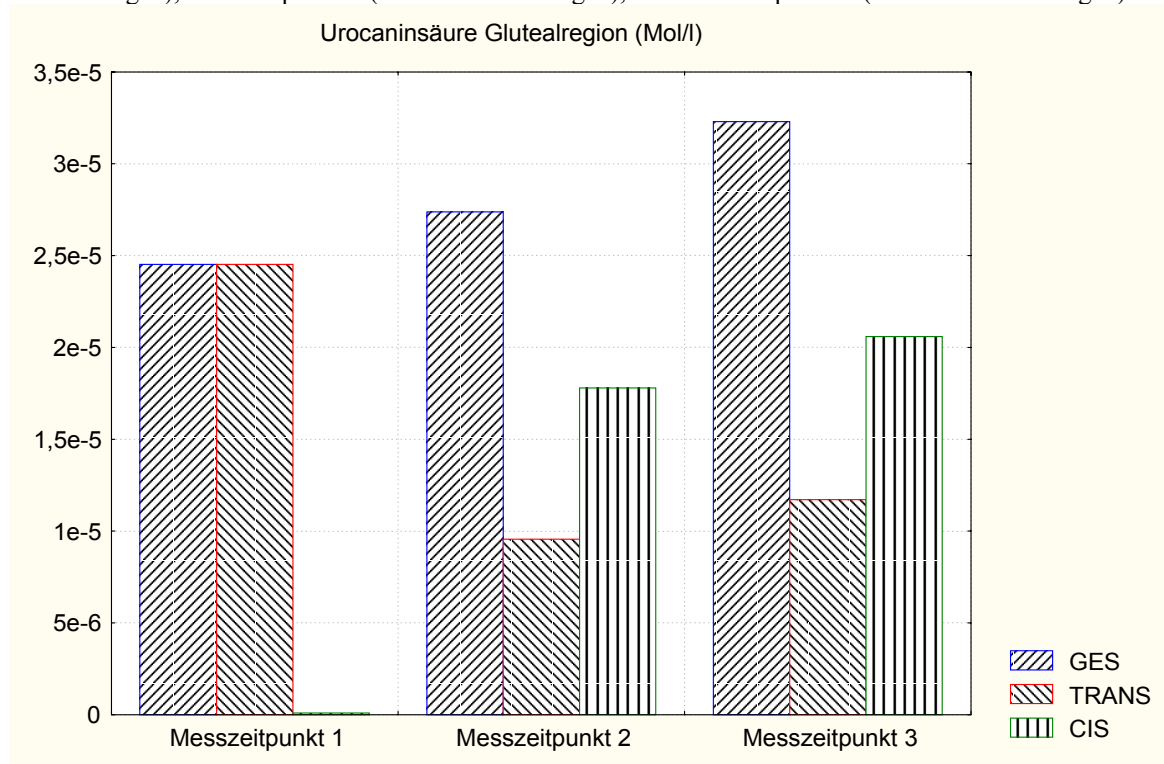


Tabelle 13: Urocaninsäure: Gesamtgehalt sowie Gehalt an trans- und cis-Isomer der Glutealregion, zu unterschiedlichen Messzeitpunkten im Verlauf der Solariumsbesuche. \*Gehalt an cis-Isomer unterhalb der Nachweisgrenze.

UCA Mol/l	Gesamt	Trans	Cis
1	2,4534E-05	2,4534E-05	0,0000001*
2	2,7373E-05	9,5702E-06	1,7802E-05
3	3,2285E-05	1,1699E-05	2,0586E-05

Das Verhalten der Urocaninsäure in der Glutealregion ist in Abbildung 18 und Tabelle 13 dargestellt. Vor den Bestrahlungen war auch hier das cis-Isomer der Urocaninsäure praktisch nicht nachweisbar. Zum Messzeitpunkt 2 betrug der Gehalt an cis-Isomer 65 % des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure und blieb dann bis zum Messzeitpunkt 3 mit 64 % des Gesamtgehaltes relativ konstant.

## A. GESAMTGEHALT

Abbildung 19: Veränderungen des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure im Bereich der Glutealregion. Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

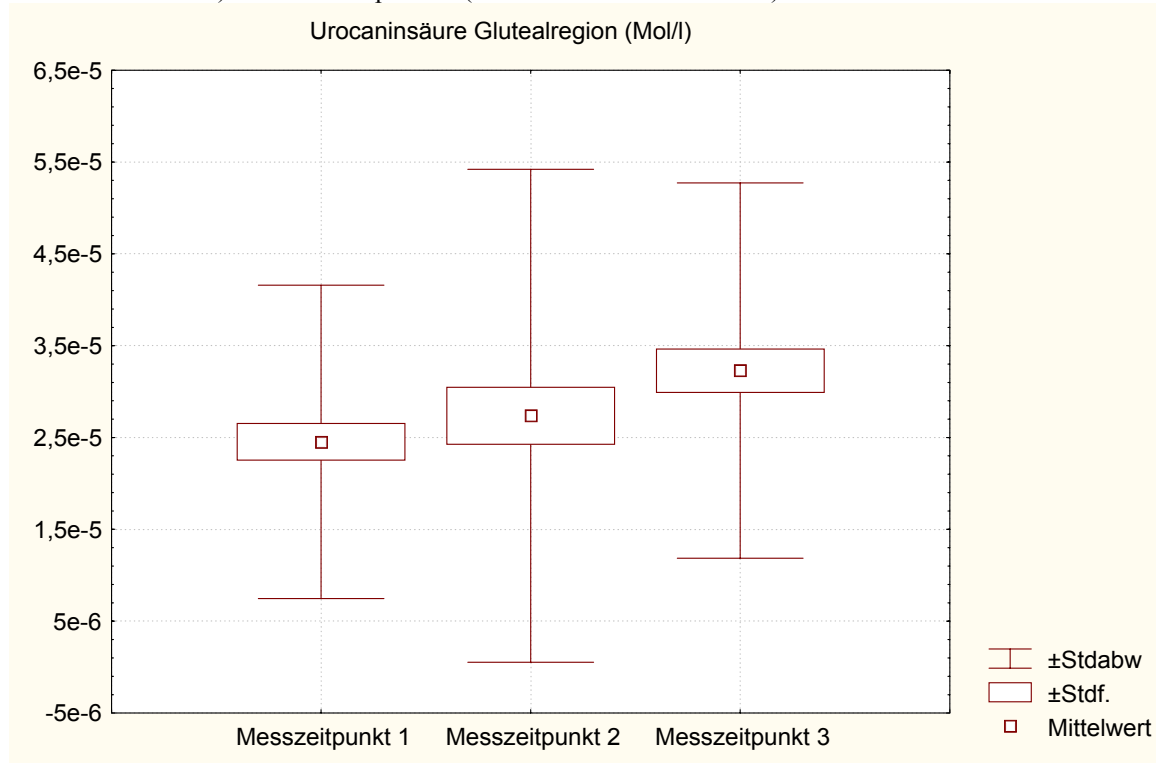


Tabelle 14: Gesamtgehalt an Urocaninsäure in der Glutealregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Ges 1	74	2,4534E-05	2,6644E-06	0,0001043	1,7059E-05
Ges 2	74	2,7373E-05	3,8517E-06	0,00021014	2,6843E-05
Ges 3	74	3,2285E-05	3,4877E-06	0,0001009	2,0435E-05

Die Urocaninsäure-Konzentration im Bereich der Glutealregion zeigte folgendes Verhalten (Tabelle 19, Abbildung 14). Wie schon im Bereich der Oberschenkelregion nahm die Konzentration zunächst leicht ab, hierbei zeigte sich nach dem 1. Zyklus der Bestrahlungen eine Abnahme von einer durchschnittlichen Konzentration von  $2,64E-05$  Mol/l ( $3,64 \mu\text{g/ml}$ ) auf einen Wert von  $2,74E-05$  Mol/l ( $3,78 \mu\text{g/ml}$ ).

Der 2. Zyklus brachte dann eine signifikante Zunahme auf einen mittleren Wert von  $3,23E-05$  Mol/l ( $4,45 \mu\text{g/ml}$ ).



Vergleicht man den Wert von Messzeitpunkt 1:  $2,737E-05$  Mol/l ( $3,78 \mu\text{g/ml}$ ) mit dem Wert von Messzeitpunkt 3:  $3,228E-05$  Mol/l ( $4,45 \mu\text{g/ml}$ ), so ergibt sich eine sehr signifikante Zunahme.

## B. TRANS-ISOMER

Abbildung 20: Veränderungen des Gehaltes an trans-Isomer der Urocaninsäure im Bereich der Glutealregion. Der Gehalt des trans-Isomer ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

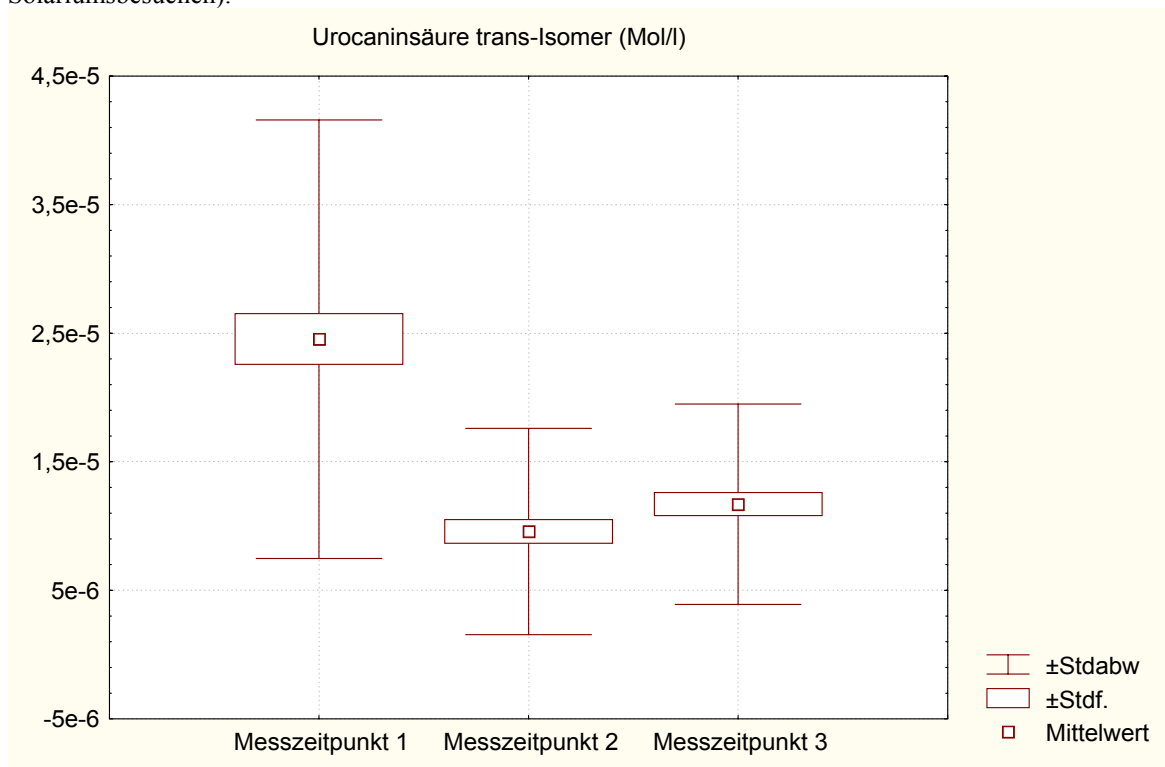


Tabelle 15: Gehalt an trans-Isomer der Urocaninsäure in der Glutealregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3).

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Trans 1	74	2,6366E-05	1,0456E-06	0,00021289	2,7907E-05
Trans 2	74	9,5702E-06	1,2748E-06	4,1797E-05	8,0194E-06
Trans 3	74	1,1699E-05	8,6788E-07	3,5794E-05	7,7894E-06

Abbildung 20 und Tabelle 15 beziehen sich auf den Gehalt an trans-Isomer im Bereich der Glutealregion. Das trans-Isomer wies vor den Bestrahlungen einen mittleren Wert von  $2,45E-05$  Mol/l ( $3,39 \mu\text{g/ml}$ ) auf.

Nach 6 Bestrahlungen zeigte sich eine hoch signifikante Abnahme auf einen mittleren Wert von nur mehr  $9,57E-06$  Mol/l ( $1,32 \mu\text{g/ml}$ ).

Nach dem 2. Zyklus der Solarienbesuche ergab sich dann wieder eine signifikante Zunahme auf einen mittleren Wert von  $1,17E-05$  Mol/l ( $1,62 \mu\text{g/ml}$ ). Insgesamt ergab sich für das trans-Isomer der Glutealregion eine hoch signifikante Abnahme.

### C. CIS-ISOMER

Abbildung 21: Veränderungen des Gehaltes an cis-Isomer der Urocaninsäure im Bereich der Glutealregion. Der Gehalt des cis-Isomer ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Solariumsbesuchen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Solariumsbesuchen) und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Solariumsbesuchen).

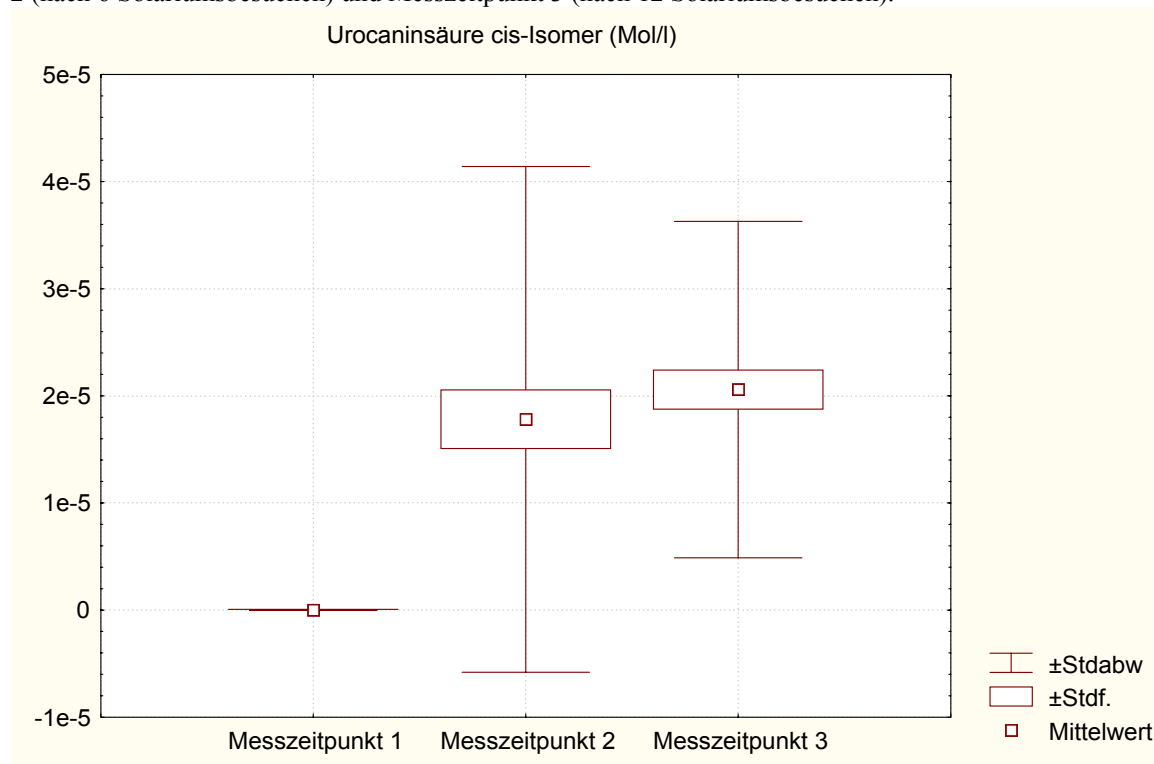


Tabelle 16: Gehalt an cis-Isomer der Urocaninsäure im Bereich der Glutealregion, vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3). \*Gehalt an cis-Isomer unterhalb der Nachweisgrenze.

	Gült. N	Mittelw.	Minimum	Maximum	Stdabw.
Cis 1	74	0,0000001	0,0000001	0,0000001	0,0000001*
Cis 2	74	1,7802E-05	2,3242E-06	0,00020264	2,3598E-05
Cis 3	74	2,0586E-05	2,6198E-06	9,7798E-05	1,5698E-05

Das Verhalten des cis-Isomeren im Verlauf der Solariumsbesuche ist in Abbildung 21 und Tabelle 16 dargestellt.

Das cis-Isomer war auch in der Glutealregion vor den Bestrahlungen nicht nachweisbar. Nach dem 1. Zyklus zeigte sich eine hoch signifikante Zunahme auf einen mittleren Wert von  $1,78E-05$  Mol/l, was einem Gehalt von  $2,5 \mu\text{g/ml}$  Eluat entsprach.

Auch der 2. Zyklus erbrachte eine signifikante Zunahme für das Cis-Isomer. Der mittlere Wert war jetzt auf  $2,06E-05$  Mol/l ( $2,84 \mu\text{g/ml}$ ) angestiegen.

Beim Vergleich der Werte von Messzeitpunkt 1 und Messzeitpunkt 3 zeigt sich die hoch signifikante Zunahme noch einmal recht deutlich.

### 3.1.3 EINZELWERTE

Die folgenden Abbildungen 22 und 23 stellen das Verhalten der Urocaninsäure für zwei einzelne Probanden dar, die Tabellen 17 und 18 enthalten die zugehörigen Werte.

Abbildung 22: Veränderungen des Gesamt-Gehaltes an Urocaninsäure, sowie des Gehaltes an trans- und cis-Isomer im Bereich der Oberschenkelregion eines einzelnen Probanden (Proband 1). Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Bestrahlungen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Bestrahlungen), und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Bestrahlungen).

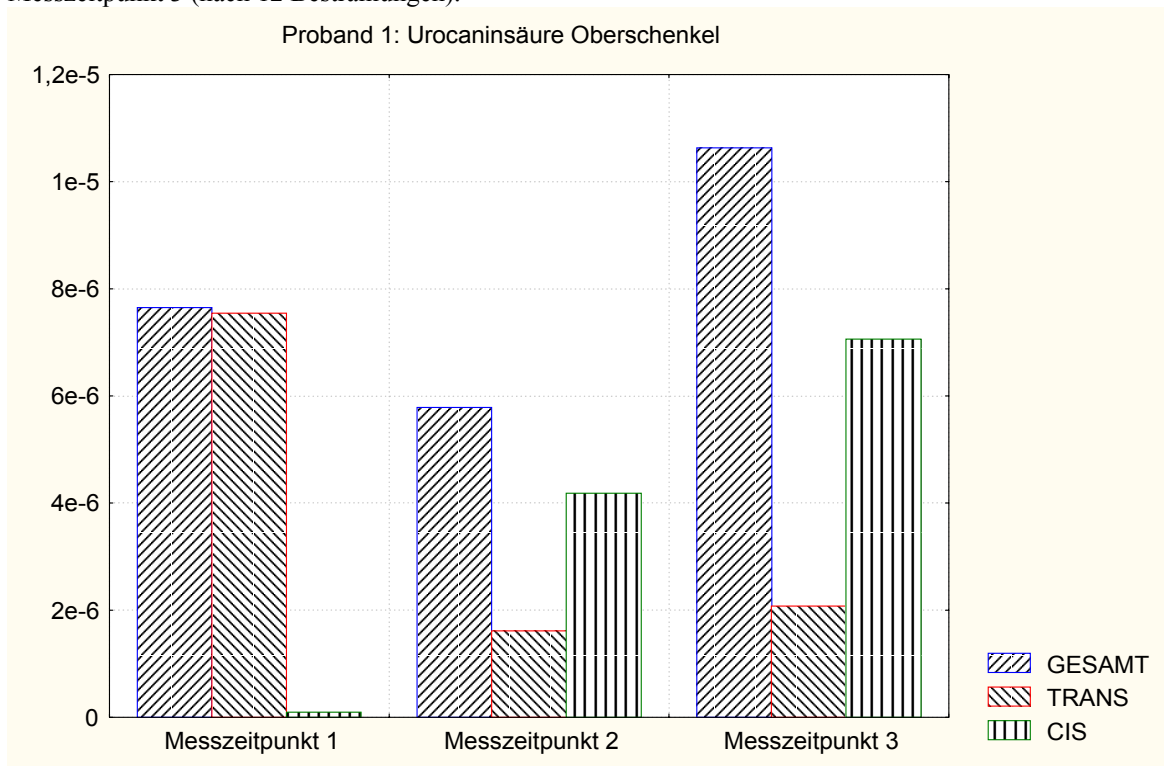


Tabelle 17: Urocaninsäure: Gesamtgehalt, sowie Gehalt an trans- und cis-Isomer der Oberschenkelregion, zu unterschiedlichen Messzeitpunkten im Verlauf der Solariumsbesuche. \*Gehalt an cis-Isomer unterhalb der Nachweisgrenze.

	Gesamt	Trans	Cis
1	7,647E-06	7,547E-06	1,00E-07*
2	5,7889E-06	1,6093E-06	4,1796E-06
3	9,1311E-06	2,0759E-06	7,0552E-06

In Tabelle 17 und Abbildung 22 sind exemplarisch die Werte für die Urocaninsäure eines einzelnen Probanden (Proband Nr.1) dargestellt. Der Gesamtgehalt an Urocaninsäure nahm von 7,65E-06 Mol/l (1,06 µg/ml) auf 5,79E-06 Mol/l (0,8 µg/ml) ab. Nach weiteren 6 Bestrahlungen zeigte sich eine Zunahme auf einen Wert von 9,13E-05 Mol/l (1,25 µg/ml).

Das trans-Isomer zeigte zunächst eine Abnahme von zuerst 7,64E-06 Mol/l auf einen Wert von 1,61E-06 Mol/l (0,22 µg/ml). Zum Messzeitpunkt 3 war es dann wieder auf einen Wert von 2,08E-06 Mol/l (2,87 µg/ml) angestiegen.

Das cis-Isomer war am Anfang nicht nachweisbar. Es stieg nach 6 Bestrahlungen auf einen Wert von 4,18E-06 Mol/l (5,77 µg/ml) an, nach 12 Bestrahlungen erreichte es einen Wert von 7,06E-06 Mol/l (9,74 µg/ml).

Insgesamt verhielten sich die Werte für die einzelnen Probanden analog den mittleren Werten der gesamten Probanden, was Zu- bzw. Abnahme des Gehaltes nach den 2 Zyklen der Solarienbesuche betraf. Zwischen den einzelnen Individuen gab es jedoch relevante Unterschiede.

Abbildung 23: Veränderungen des Gesamt-Gehaltes an Urocaninsäure, sowie des Gehaltes an trans- und cis-Isomer im Bereich der Glutealregion eines einzelnen Probanden (Proband 15). Der Gehalt ist angegeben für Messzeitpunkt 1 (vor den Bestrahlungen), Messzeitpunkt 2 (nach 6 Bestrahlungen), und Messzeitpunkt 3 (nach 12 Bestrahlungen).

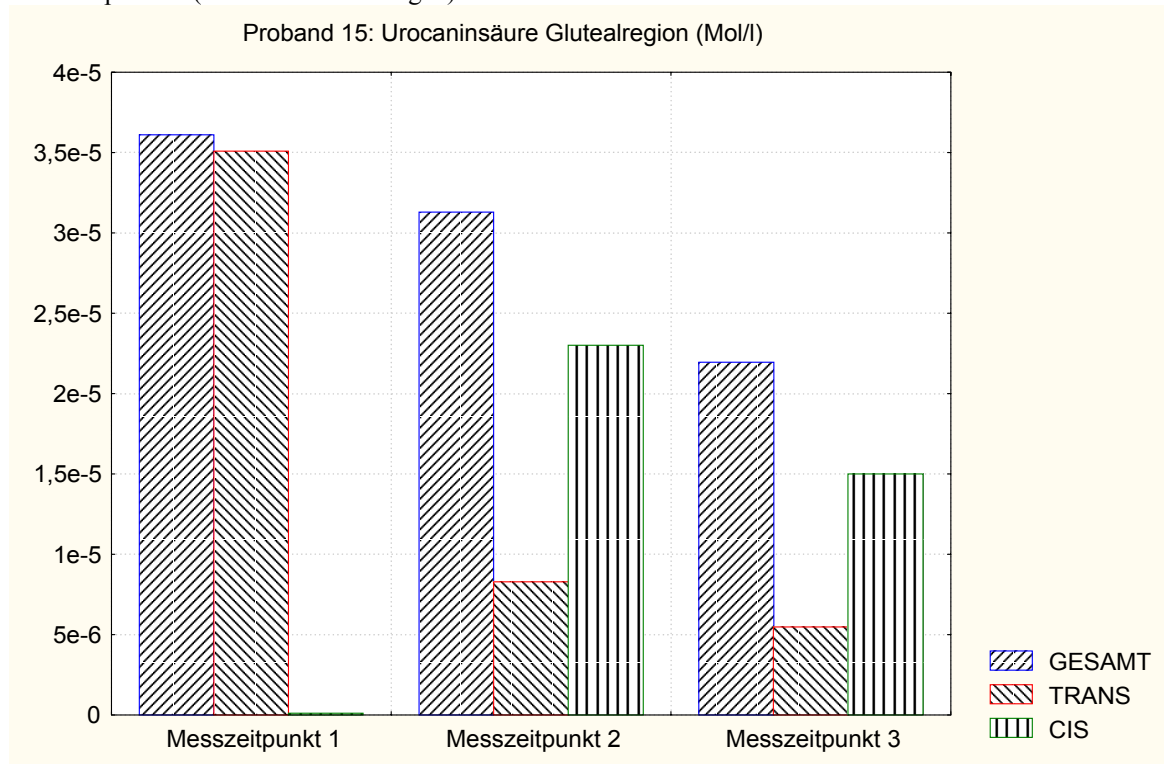


Tabelle 18: Urocaninsäure: Gesamtgehalt, sowie Gehalt an trans- und cis-Isomer der Oberschenkelregion, zu unterschiedlichen Messzeitpunkten im Verlauf der Solariumsbesuche. \*Gehalt an cis-Isomer unterhalb der Nachweisgrenze.

	Ges	Trans	Cis
1	3,6089E-05	3,5089E-05	0,0000001*
2	3,1295 E-05	8,2757E-06	2,3026E-05
3	2,0452E-05	5,4698E-06	1,4982E-05

Für den Urocaninsäuregehalt der Glutealregion des Probanden Nr. 15 zeigte sich folgendes Verhalten (Abbildung 23 und Tabelle 18):

Die Gesamtkonzentration an Urocaninsäure nahm von 3,61E-05 Mol/l (4,98 µg/ml) auf 3,13E-05 Mol/l (4,31 µg/ml) nach 6 Bestrahlungen ab. Nach dem 2. Bestrahlungszyklus zeigte sich hier sogar eine weitere Abnahme für den Gesamtgehalt auf 2,0E-05 Mol/l (2,76 µg/ml).

Der Gehalt an trans-Isomer nahm deutlich von einem ursprünglichen Wert von 3,51E-05 Mol/l (4,84 µg/ml) zunächst auf einen Gehalt von 8,27E-06 Mol/l (1,14 µg/ml), sowie nach weiteren 6 Solarienbesuchen auf einen Wert von 5,47E-06 Mol/l (7,55 µg/ml) ab.

Der Gehalt des cis-Isomer zeigte auch hier eine bedeutende Zunahme. Vor den Bestrahlungen lag der Gehalt des cis-Isomer unter der Nachweisgrenze. Nach 6 Bestrahlungen machte es hier mit einem Wert von  $2,30E-05$  Mol/l ( $3,17 \mu\text{g/ml}$ ) aus, was 74 % des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure entsprach. Nach dem 2. Zyklus der Bestrahlungen ergab sich ein Wert von  $1,5E-05$  Mol/l ( $2,07 \mu\text{g/ml}$ ), was 73 % des Gesamtgehalts entsprach.

## 3.2 CHROMAMETRIE

### 3.2.1 L-Wert: Helligkeit

#### 3.2.1.1 OBERSCHENKEL

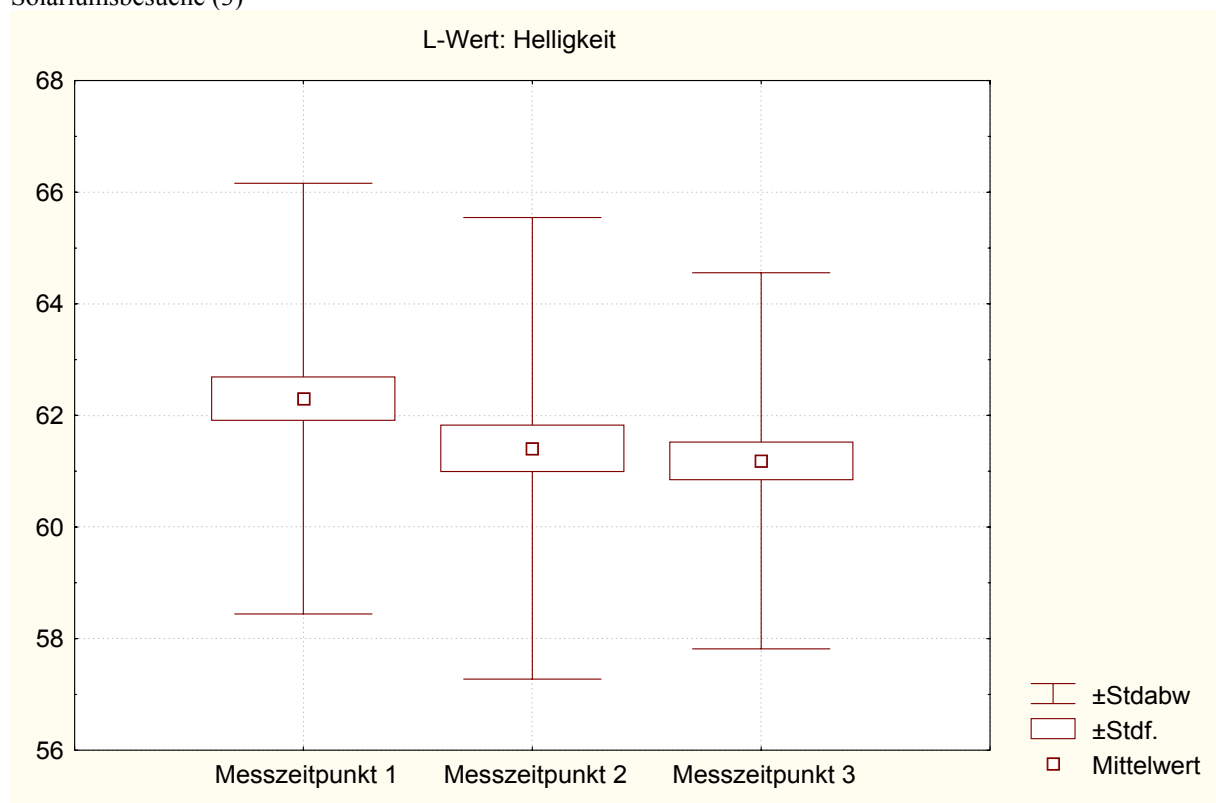
Im Folgenden sind die Veränderungen für die Helligkeit der Haut (L-Wert) im Verlauf der Bestrahlungsserie beschrieben (Tabelle 19 und Abbildung 24).

Für die Helligkeit der Haut zeigte sich eine signifikante Abnahme. Bereits nach den ersten 6 Besuchen der Solarien wurde die Hautfärbung signifikant dunkler. Der Effekt war am deutlichsten zu sehen beim Vergleich von 1. zu 2. Messung und 1. zu 3. Messung. Es zeigte sich auch eine Abnahme in der Helligkeit nach dem 2. Zyklus der Bestrahlungen, die nicht signifikant war.

Tabelle 19: Veränderungen des L-Wertes im Bereich des Oberschenkel vor den Solariumsbesuchen (1), nach 6 Solariumsbesuchen (2) und nach 12 Solariumsbesuchen (3)

	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
L-Wert 1	99	62,3003	62,265	52,86	72,62	3,8586
L-Wert 2	99	61,4102	61,33	50,8	74,96	4,1356
L-Wert 3	99	61,1874	61,19	53,19	68,76	3,3694

Abbildung 24: L-Wert im Bereich des Oberschenkel vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3)





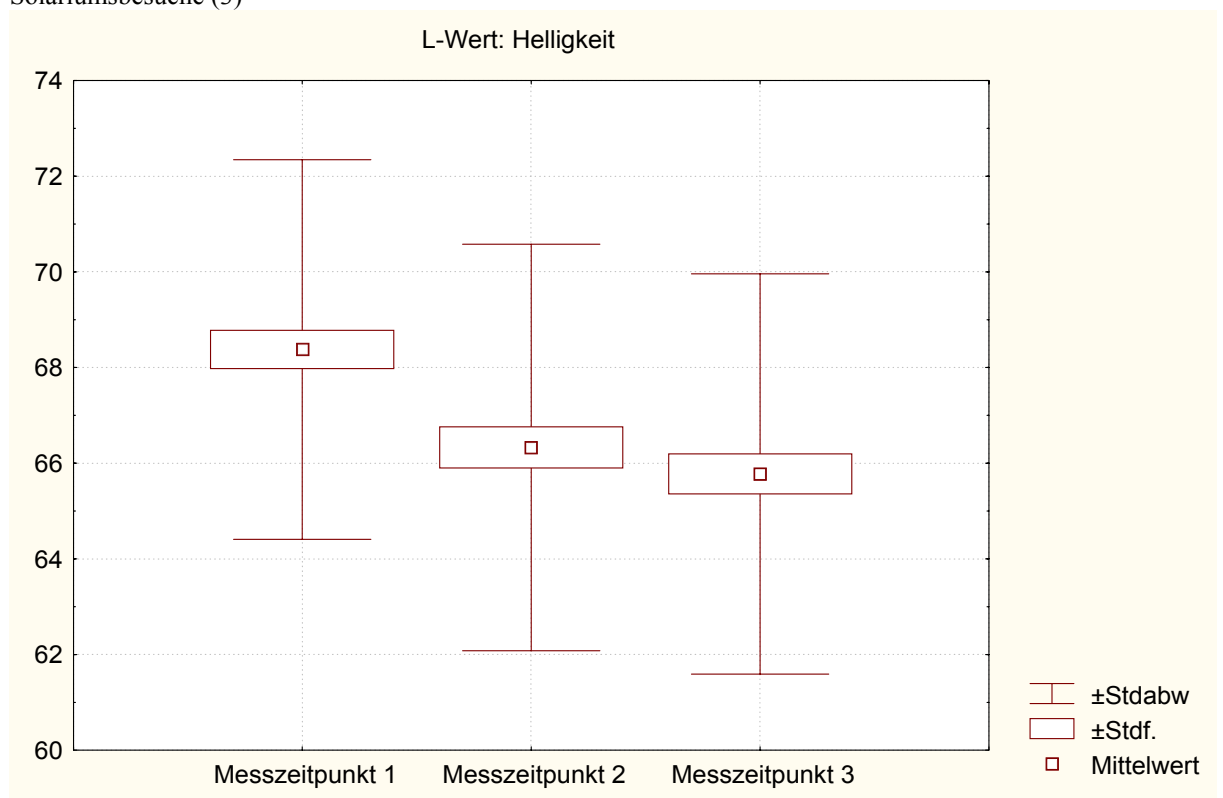
### 3.2.1.2 GLUTEALREGION

Für die Glutealregion ergab sich ein ähnliches Verhalten wie in der Region am Oberschenkel. Die Haut wurde klinisch sichtbar und chromametrisch verifizierbar dunkler (Tabelle 20 und Abbildung 25). Es zeigte sich für die Helligkeit der Haut eine signifikante Abnahme. Vor allem im Vergleich der 1. zu 2. Messung und 1. zu 3. Messung. Es zeigte sich zwar auch eine Abnahme nach dem 2. Zyklus der Bestrahlungen, die jedoch wie zuvor im Oberschenkelbereich nicht signifikant war.

Tabelle 20: Veränderungen des L-Wertes im Bereich der Glutealregion vor den Solariumsbesuchen (1), nach 6 Solariumsbesuchen (2) und nach 12 Solariumsbesuchen (3)

	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
L-Wert 1	99	68,3778	68,745	53,3	76,68	3,9682
L-Wert 2	99	66,3288	66,11	51,95	75,29	4,2496
L-Wert 3	99	65,7758	66,1	54,69	74,33	4,1853

Abbildung 25: L-Wert im Bereich der Glutealregion vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3)



## 3.2.2 a-Wert: Grün-Rot-Achse

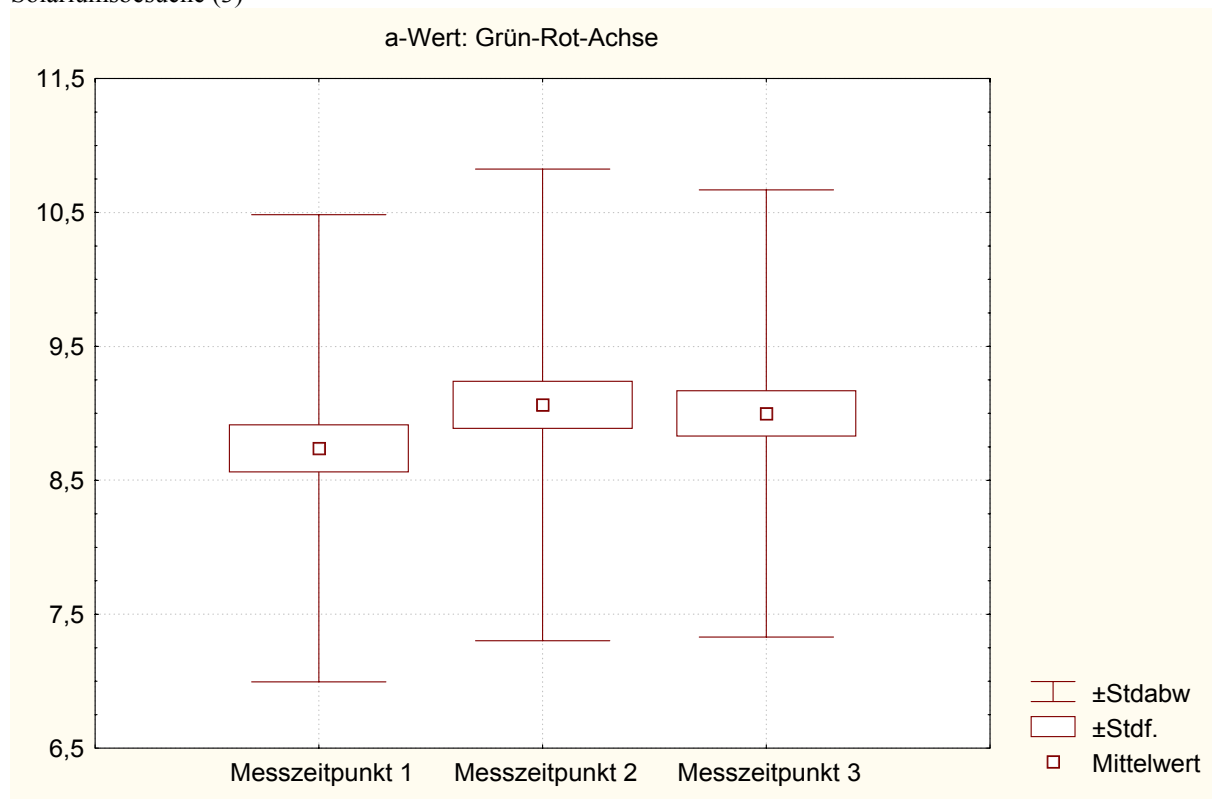
### 3.2.2.1 Oberschenkel

Für die Farbkoordinate a (Grün-Rot-Achse) ergab sich beim Vergleich der Messzeitpunkte 1. mit 2. eine signifikante Verschiebung in Richtung Rot. Auch im Vergleich von 2. mit der 3. Messung zeigte sich eine, jedoch nicht signifikante, Veränderung. Dargestellt sind diese Veränderungen in Tabelle 21 und Abbildung 26.

Tabelle 21: Veränderungen des a-Wertes im Bereich des Oberschenkel vor den Solariumsbesuchen (1), nach 6 Solariumsbesuchen (2) und nach 12 Solariumsbesuchen (3)

	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
A-Wert 1	99	8,7394	8,965	4,76	13,18	1,7434
A-Wert 2	99	9,0632	9,09	3,78	12,99	1,7608
A-Wert 3	99	8,9994	9,12	5,19	13,4	1,6698

Abbildung 26: a-Wert im Bereich des Oberschenkel vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3)



### 3.2.2.2 Glutealregion

Gluteal ergab sich für die Farbkoordinate a nach den ersten 6 Bestrahlungen eine Verschiebung in Richtung der Farbe Rot (Tabelle 22 und Abbildung 27). Nach weiteren 6 Bestrahlungen ergab sich nur eine leichte, nicht mehr signifikante Veränderung.

Tabelle 22: Veränderungen des a-Wertes im Bereich der Glutealregion vor den Solariumsbesuchen (1), nach 6 Solariumsbesuchen (2) und nach 12 Solariumsbesuchen (3)

	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
A-Wert 1	99	7,8396	7,9	2,69	14,11	2,0347
A-Wert 2	99	9,0142	8,37	3,71	63,23	5,9289
A-Wert 3	99	8,4389	8,14	4,64	13,49	2,1136

Abbildung 27: A-Wert im Bereich der Glutealregion vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3)



### 3.2.3 b-Wert: Blau-Gelb-Achse

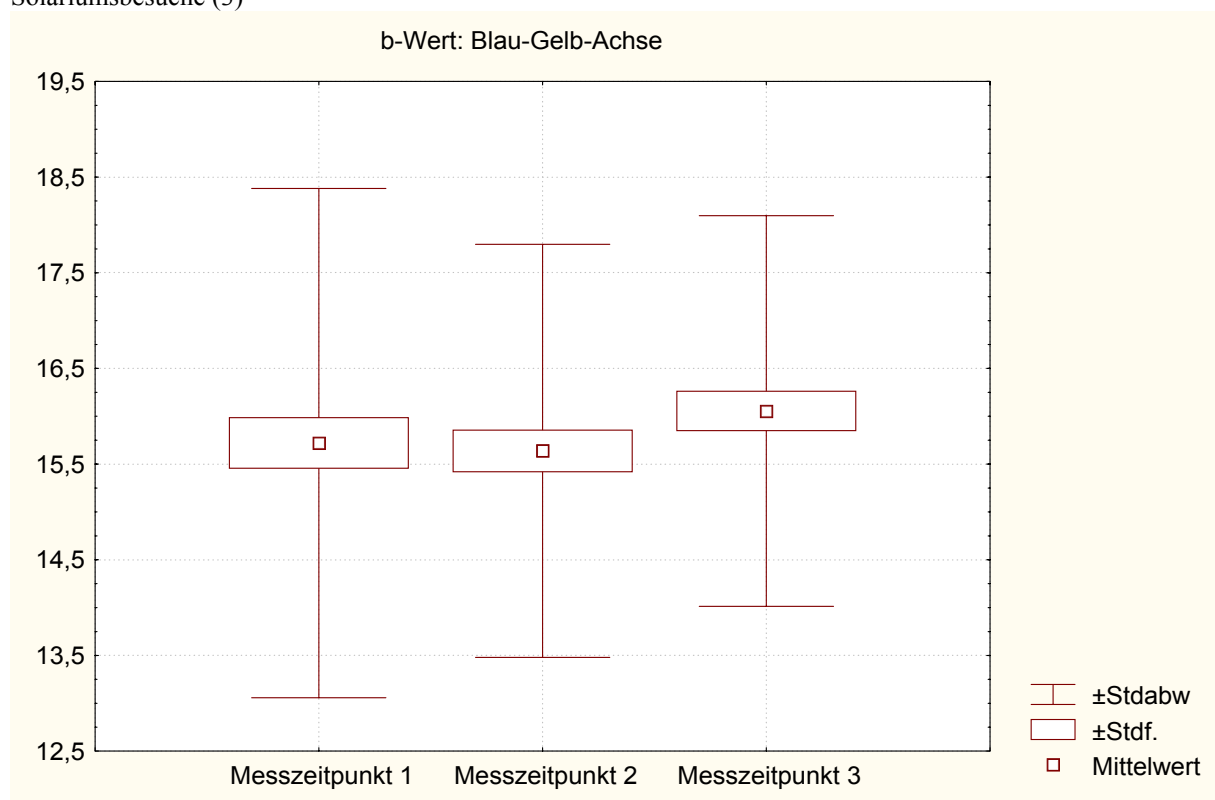
#### 3.2.3.1 Oberschenkel

Für die Farbkoordinate b (Blau-Gelb-Achse) ergab sich sowohl nach 6 Bestrahlungen als auch nach 12 Bestrahlungen eine Veränderung in Form einer Farbverschiebung in Richtung der Farbe Gelb. In Abbildung 28 ist das Verhalten des b-Wertes zu sehen, Tabelle 23 enthält die Werte des b-Wertes.

Tabelle 23: Veränderungen des b-Wertes im Bereich des Oberschenkel vor den Solariumsbesuchen (1), nach 6 Solariumsbesuchen (2) und nach 12 Solariumsbesuchen (3)

	Gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
B-Wert 1	99	15,7198	15,735	9,46	21,92	2,6613
B-Wert 2	99	15,6381	15,83	10,06	20,76	2,159
B-Wert 3	99	16,0548	16,35	12,31	20,3	2,0418

Abbildung 28: b-Wert im Bereich des Oberschenkel vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3)



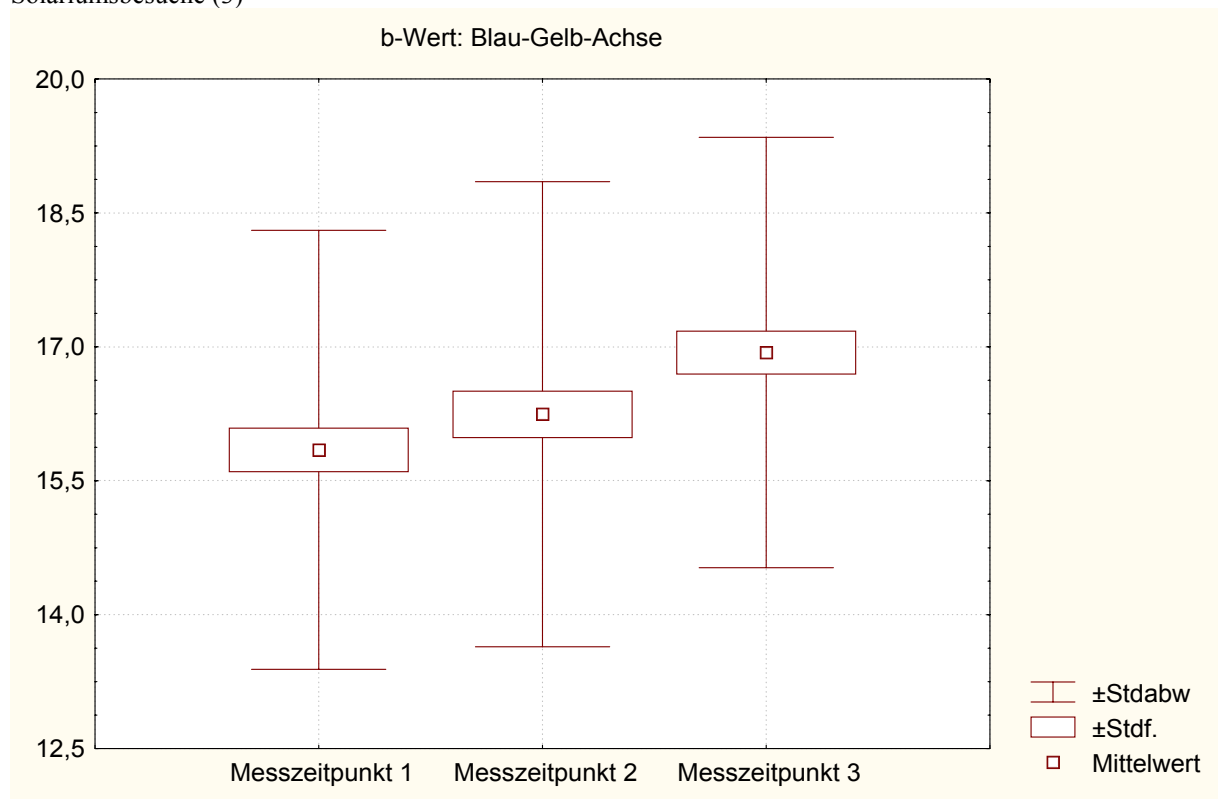
### 3.2.3.2 Glutealregion

In der Glutealregion zeigte sich eine gleichsinnige Veränderung, die beide Male eine sogar signifikante Veränderung darstellte (Tabelle 24 und Abbildung 29).

Tabelle 24: Veränderungen des b-Wertes im Bereich der Glutealregion vor den Solariumsbesuchen (1), nach 6 Solariumsbesuchen (2) und nach 12 Solariumsbesuchen (3)

	Gült. N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
B-Wert 1	99	15,8466	15,675	10,57	20,99	2,4577
B-Wert 2	99	16,2452	15,78	12,01	21,83	2,6041
B-Wert 3	99	16,9361	16,59	10,99	22,88	2,4097

Abbildung 29: b-Wert im Bereich des Oberschenkel vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3)



### 3.3 LICHTTREPPE

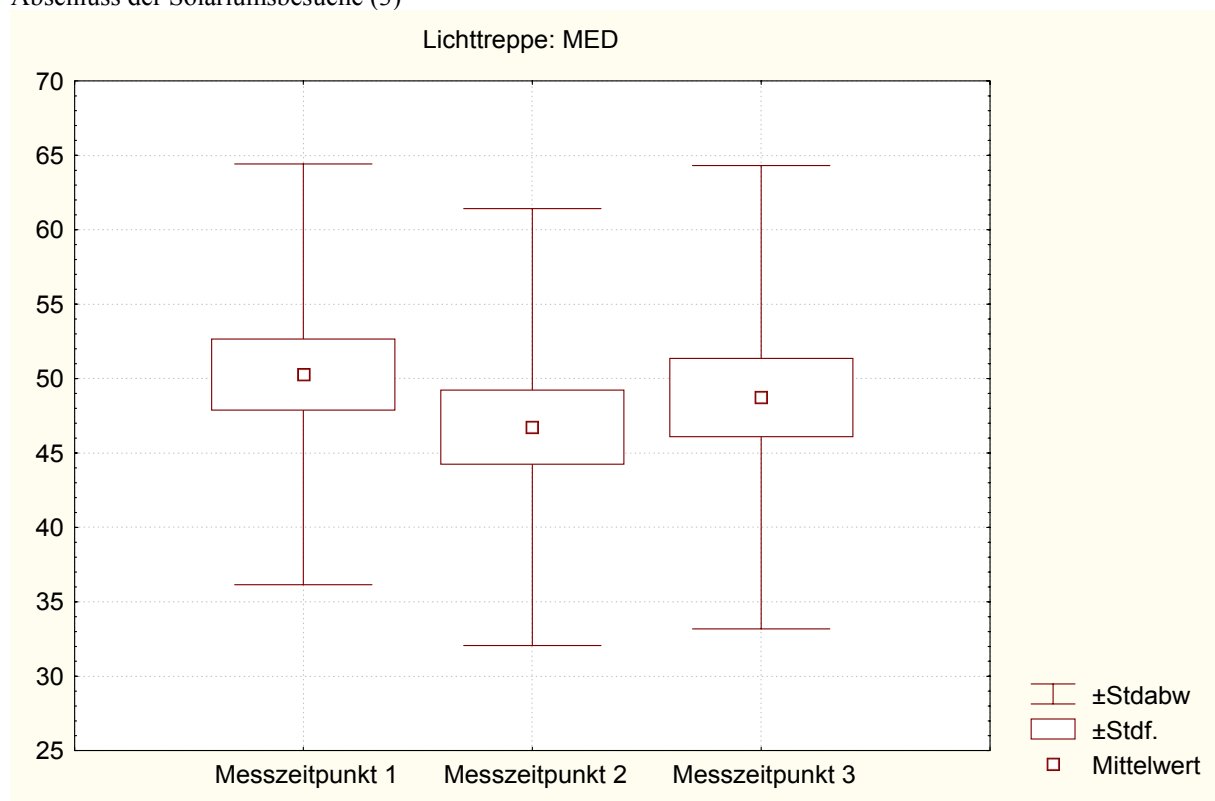
#### 3.3.1 ERYTHEM

Die minimale Erythemdosis wurde bei 35 Probanden an der oberen Glutealregion rechts bestimmt. Der Vergleich der MED von Messzeitpunkt 1 (vor den Bestrahlungen) mit der MED von Messzeitpunkt 2 (nach 12 Bestrahlungen) ergab keinen signifikanten Unterschied. Auch an Messzeitpunkt 3 (6 Wochen nach den Bestrahlungen) zeigte sich in Vergleich mit Messzeitpunkt 1 bzw. 3 kein signifikanter Unterschied. Die Werte der MED enthält Tabelle 25, das zugehörige Diagramm zeigt Abbildung 30.

Tabelle 25: Veränderungen der minimalen Erythemdosis (MED) im Bereich der Glutealregion vor den Solariumsbesuchen (1), nach 6 Solariumsbesuchen (2) und nach 12 Solariumsbesuchen (3)

	gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
ERY 1	35	50,2857	54	0	74	14,1433
ERY 2	35	46,7428	46	0	70	14,6816
ERY 3	35	48,7428	50	0	80	15,5683

Abbildung 30: Minimale Erythemdosis (MED) im Bereich der Glutealregion vor (1), während (2) und nach Abschluss der Solariumsbesuche (3)



### 3.3.2 ENERGIEDOSIS

Tabelle 26: Veränderungen der Energiedosis im Bereich der Glutealregion vor den Solariumsbesuchen (1), nach 6 Solariumsbesuchen (2) und nach 12 Solariumsbesuchen (3)

MED	gült. N	Mittelw.	Median	Minimum	Maximum	Stdabw.
mJ/cm <sup>2</sup> I	35	21,8485	23	9	50	8,755
mJ/cm <sup>2</sup> II	35	23,9571	22	9	50	8,9984
mJ/cm <sup>2</sup> III	35	23,18	20,29	7	50	9,3724

Das Gleiche galt hier für die Energiedosis, die notwendig war, ein Erythem zu provozieren. Es zeigte sich zwischen den einzelnen Messpunkten 1 – 2, 2 – 3 und 1- 3 kein signifikanter Unterschied (Tabelle 26).

### 3.4 HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Hier zeigten sich keine Veränderungen bei der mikroskopischen Untersuchung der Präparate in HE-Färbung, insbesondere konnte keine Zunahme der Schichtdicke der Haut festgestellt werden, was beispielhaft die Abbildungen 31 und 32 aufzeigen. Auch konnte keine Zunahme bei der Zahl der apoptotischen Zellen im Rahmen der immunhistochemischen Untersuchungen festgestellt werden.



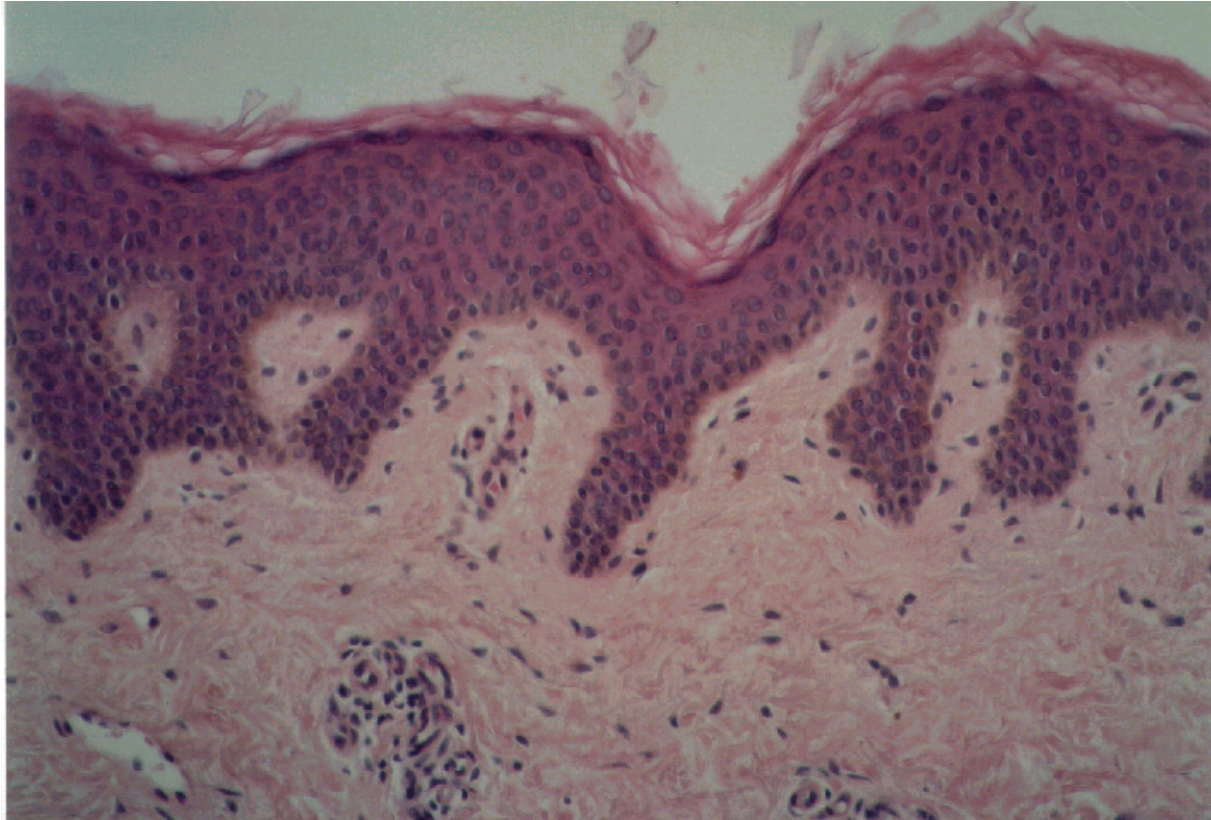


Abbildung 31: Hautbiopsie von Proband Nr. 13 nach Abschluss der Solariumsbesuche (HE-Färbung, 200fache Vergrößerung).

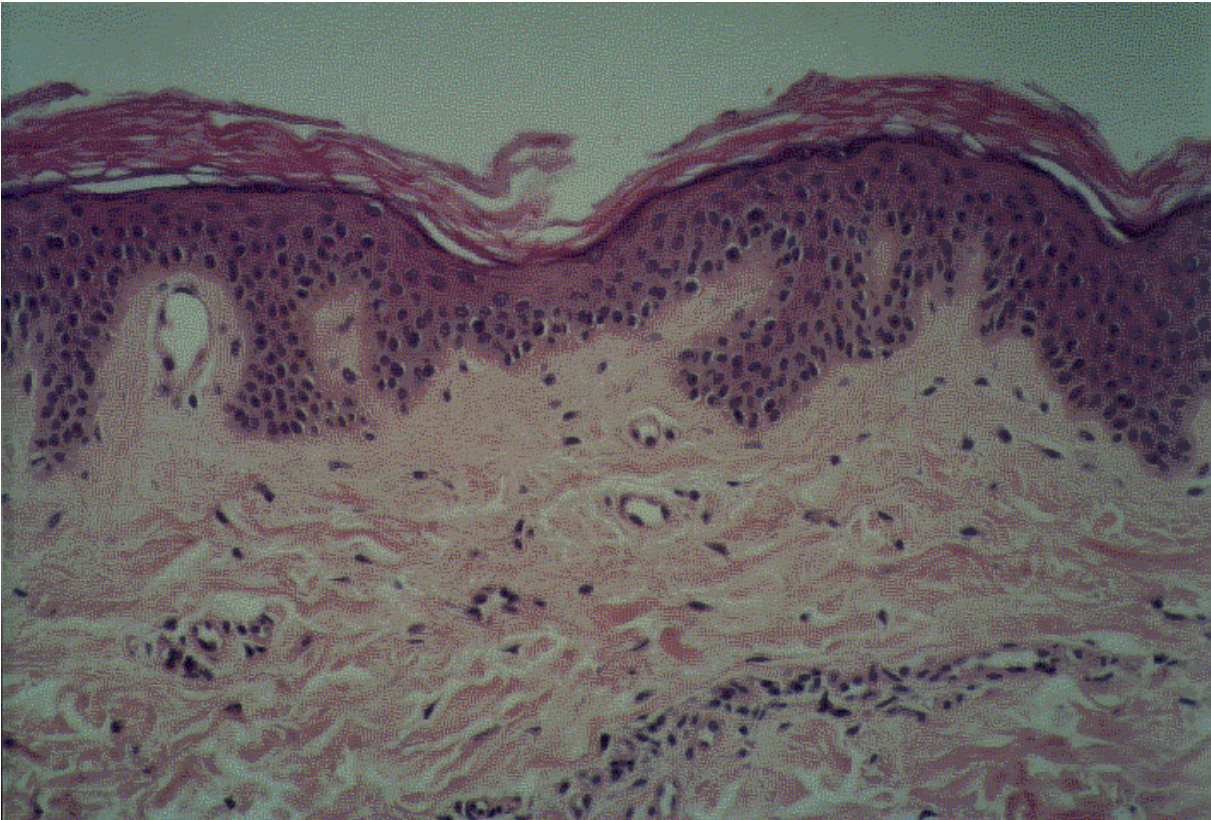


Abbildung 32: Hautbiopsie von Proband Nr. 13 nach Abschluss der Solariumsbesuche (HE-Färbung, 200fache Vergrößerung).



## 4 DISKUSSION

Die vorliegende Studie untersuchte erstmals die Auswirkungen regelmäßiger Solarienbesuche auf wichtige photoprotektive Parameter der Haut. Die 99 Probanden suchten über einen 6-wöchigen Zeitraum zweimal wöchentlich ein Sonnenstudio auf, um sich Ganzkörper-UV zu exponieren. Die Bestrahlungsdauer betrug jeweils 7 – 10 min. Während eine Induktion struktureller photoprotektiver Mechanismen nicht nachgewiesen werden konnte, kam es zu deutlichen Veränderungen im Urocaninsäurehaushalt.

### 4.1 UROCANINSÄURE

Für die Urocaninsäure ergaben sich durch die Solariumsbesuche folgende Veränderungen:

Der Gesamtgehalt der Urocaninsäure nahm sowohl nach den ersten 6 Bestrahlungen als auch nach weiteren 6 Bestrahlungen zu. Dies zeigte sich sowohl für die am Oberschenkel als auch für die im Bereich der Glutealregion eluierte Urocaninsäure. Dies galt sowohl für die Messungen, bei denen die Urocaninsäure mit der langen Säule chromatographiert wurde, als auch für die Messungen mit der kurzen Säule. Eine Ausnahme ergab sich hierbei nur einmal. Der Gesamtgehalt der Urocaninsäure der Oberschenkelregion, Probanden 27 – 100 eluiert mit der kurzen Säule C 18, zeigte von 1. zu 2. Messpunkt eine leichte, nicht signifikante Abnahme.

Der Gehalt an trans-Isomer nahm zunächst stark ab, nach dem 2. Zyklus war jedoch wieder ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Dieses Verhalten traf sowohl für die Region am Oberschenkel als auch für die Glutealregion zu, und war bei der Chromatographie sowohl mit der langen Säule C 18 als auch mit der kurzen Säule C 8 reproduzierbar.

An der langen Säule ergab sich für das cis-Isomer eine hochsignifikante Zunahme von praktisch 0 auf relativ hohe Werte, die der Maximal-Konzentration an cis-Isomer in vivo entsprechen. Das cis-Isomer machte jetzt bis zu 78 % des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure aus. Nach der 2. Reihe der Solariumsbesuche fiel die Konzentration an

cis-Urocaninsäure wieder leicht ab, relativ betrachtet auf einen Prozentsatz von ca. 62 des Gesamtgehaltes.

Bei der kurzen Säule war, absolut betrachtet, ähnliches zu sehen wie bei der langen Säule. Nach den ersten 6 Solariumsbesuchen zeigte sich ein sprunghafter Anstieg für das cis-Isomer. Danach war nur noch ein leichter Anstieg zu beobachten. Relativ betrachtet verhielten sich die Werte hier etwas anders. Am Oberschenkel betrug der Gehalt an cis-Isomer zum Zeitpunkt der 2. Messung 63 %, bei der 3. Messung 64 % des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure. In der Glutealregion waren die Werte 65 % zum Zeitpunkt der 2. Messung und 64 % zum Zeitpunkt der 3. Messung.

Die hier ermittelten Daten stimmen mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen gut überein. Durch UV-Bestrahlung wird die Synthese von Urocaninsäure angeregt (6). Dabei kommt dem trans-Isomer eine photoprotektive Rolle zu. Das trans-Isomer fängt Photonen unter Isomerisierung ab und verhindert so Schäden im umliegenden und darunterliegenden Gewebe (74; 115). Dem trans-Isomer kommt möglicherweise auch eine immunmodulierende Rolle zu (80). Zusätzlich ist die Urocaninsäure in der Lage, freie Radikale abzufangen (54). In Bezug auf die hier genannten Punkte mag der Anstieg im Gesamtgehalt und an trans-Isomer der Urocaninsäure ein nützlicher Effekt sein.

Dem gegenüber steht der steile Anstieg im Gehalt an cis-Isomer. Es ist bekannt, dass auch UV-A die Isomerisierung vom trans- zum cis-Isomer bewirkt (33; 55; 106). Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass in Solarien ein gewisser Rest-Anteil an UVB-Strahlung emittiert wird. Der offiziell zugelassene UVB-Anteil ist für verschiedene Geräte unterschiedlich, und richtet sich z.B. nach den verwendeten Röhren und dem Abstand von Röhre zum Solariumsbenutzer. Er liegt in der Größenordnung von wenigen Prozent des angewendeten UVA-Anteils.

Viele Studien berichten von der immunsuppressiven Wirkung des cis-Isomers der Urocaninsäure. Es existieren verschiedene Tiermodelle, bei denen eine Verschlechterung der Immunantwort bei gleichzeitiger systemischer oder lokaler Behandlung mit cis-Urocaninsäure gezeigt wurde (31; 90; 110).

Andere Untersuchungen über den Einfluss des cis-Isomers auf die Abstoßung von Transplantaten ergaben, dass cis-Urocaninsäure die mittlere Überlebenszeit von

Transplantaten verlängert. Die Graft-versus-Host-Reaktion wird durch cis-Urocaninsäure unterdrückt (24; 35; 36; 62).

Zum Wirkmechanismus der Urocaninsäure, und hier besonders zum cis-Isomer wurden bereits verschiedene Theorien aufgestellt, und in diversen Experimenten untersucht.

Auf Zellebene zeigte sich zum Beispiel eine schlechtere Antigen-präsentierende Funktion für Milzzellen der Maus (76) und ebenso für Langerhans-Zellen (8), wenn diese einer Behandlung mit dem cis-Isomer unterworfen wurden.

Um beurteilen zu können, ob das cis-Isomer der Urocaninsäure nun einen schädlichen Einfluss auf den menschlichen Organismus ausübt, wäre die Kenntnis seines molekularen Wirkmechanismus ebenfalls von großer Bedeutung.

Untersuchungen mit Histamin-Rezeptor-Antagonisten weisen darauf hin, dass cis-Urocaninsäure teilweise über Histamin-Rezeptoren seine Wirkung erzielt (77). Auch existieren Belege dafür, dass PGE 2, TNF-alpha und noch einige andere Zytokine mögliche Mediatoren für das cis-Isomer darstellen (39; 49; 52).

Weitere Studien haben sich damit beschäftigt, ob und zu welchem Anteil cis-Urocaninsäure die bekannte, durch UVB-Strahlung induzierte Immunsuppression vermittelt.

Auf der anderen Seite gibt es Ansätze für Überlegungen, dass durch UVA isomerisierte Urocaninsäure keine immunsuppressive Wirkung (CHS) (103) ausübt, dass UVA via unbekanntem Mediator die immunsuppressive Wirkung aufhebt bzw. via Haem-Oxygenase (85) und Interferon-gamma (83) eine immunprotektive Wirkung ausübt.

Dem stehen andere Studien gegenüber, die für Sonnenstudios (43) und/oder UVA eine immunsuppressive, carcinogene oder Promoter- Wirkung vermuten (46; 57; 92; 98).

Nun ist die Schädlichkeit des cis-Isomers nicht aufgeklärt. Es ist nicht bekannt, zu welchem Anteil cis-Urocaninsäure die schädigende Wirkung von UVB-Strahlung vermittelt, und welche Rolle sie bei UVA-Bestrahlung ausübt. Auch wäre es möglich,

dass eine leichte Immunsuppression nach UV-Bestrahlung der Haut sinnvoll ist. Es muss jedoch aufgrund der vorliegenden Studien von einem immunsupprimierendem Effekt und einem kanzerogenen Potential des cis-Isomers der Urocaninsäure ausgegangen werden, so dass die im Rahmen der Solariumsbesuche gezeigten Veränderungen kritisch anzusehen sind.

## **4.2 CHROMAMETRIE**

Im Verlauf der Solarienbesuche nahm die Pigmentierung der Haut klinisch und chromametrisch zu.

Die Effekte der Hautfärbung und Helligkeit sind jedoch rein kosmetischer Natur. Hier bewirkt die UV-A Strahlung hauptsächlich eine Umwandlung bereits vorhandenen Melanins.

Die Änderung in der Hautfärbung korrelierte nicht mit einer Erhöhung der mittleren Erythemdosis (MED). Das heißt, es zeigte sich keine Abnahme in Bezug auf die Lichtempfindlichkeit der Probanden. Eine schützende Neubildung von Melanin käme vor allem durch das kurzwelligere UV-B zustande.

Somit kann mit Hinblick auf den Parameter der Hautfärbung nicht von einer Induktion von Schutzmechanismen durch den Besuch von Solarien gesprochen werden.

## **4.3 LICHTTREPPE**

Bei 35 der insgesamt 100 Probanden wurde zusätzlich zu den anderen Parametern die Mittlere Erythem auslösende Dosis (MED) bestimmt. Hierbei wurde weder nach den ersten 6 Besuchen der Solarien noch nach den folgenden 6 Besuchen ein relevanter Unterschied zur Ausgangssituation festgestellt.

Da sich bei der MED nur statistisch nicht relevante Veränderungen zeigten, konnte hier ebenfalls nicht die Ausbildung von protektiven Mechanismen festgestellt werden.

#### **4.4 HAUTDICKE**

Eine sehr wichtige Rolle unter den physiologischen Lichtschutzfaktoren nimmt die Hautdicke ein. Unter UVB-Bestrahlung konnte eine Verdickung der Epidermis nachgewiesen werden (29; 70), deren Nachweis unter reiner UVA-Bestrahlung nicht gelang (7). Eine Studie von 1997 ergab eine signifikante Zunahme bei den Stratum corneum Zellschichten der menschlichen Haut. Hier wurde allerdings eine höhere Strahlendosis  $1.237 \text{ J/cm}^2$  über einen Zeitraum von 13 Tagen eingesetzt.

Die histopathologischen Untersuchungen dieser Studie ergaben keine Zunahme bei der Anzahl der Zellschichten des Stratum corneum bzw. der Dicke der Epidermis. Somit konnte keine Bildung einer Lichtschwiele festgestellt werden. Weder die histologische noch die immunhistochemische Färbung brachten einen Anhalt für „sunburn“-Zellen. Dies spricht ebenfalls dafür, dass die in dieser Studie gewählte Strahlendosis zu gering zur Auslösung struktureller Veränderungen war.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Unter den der Untersuchung zugrunde gelegten Bedingungen (2mal pro Woche Aufsuchen eines Solariums über einen Zeitraum von 6 Wochen) ließen sich deutliche Änderungen für den Verlauf der Urocaninsäurekonzentration sowie des Isomerverhältnisses nachweisen. Durch die Besuche der Solarien kam es bei nahezu allen Probanden zu einer Zunahme des Gesamtgehaltes an Urocaninsäure, was eine direkte UVA-Wirkung darstellt. Da das trans-Isomer der Urocaninsäure Photonen abfängt, ist es hier möglich, von einem Ansprechen UV-protektiver Mechanismen zu sprechen.

Demgegenüber stehen jedoch die hohen Werte an cis-Urocaninsäure, die zu einem überlegten und vorsichtigen Umgang im Zusammenhang mit dem Besuch von Solarien Anlass geben sollten.

Mit Hinblick auf die bedeutenden strukturellen Gegebenheiten der Epidermis war kein positiver Effekt durch die hier gewählte Versuchsanordnung festzustellen. Die Pigmentierung nahm nur auf der Ebene der Melaninausschüttung zu. Sie korrelierte nicht mit einer Erhöhung der minimalen Erythemdosis (MED).

Bei der histologischen Untersuchung ergab sich kein Anhalt für eine Vermehrung der Zellschichten des Stratum corneum. Für die Ausbildung einer Lichtschwiele war die hier applizierte Strahlenart (UVA) somit nicht geeignet bzw. zu gering.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Solariumsbesuch keine geeignete Möglichkeit darstellt, sich auf einen Urlaub oder längeren „Sonnenaufenthalt“ vorzubereiten, um in dem Glauben, der Körper sei durch die Solarienaufenthalte gut vorbereitet, sich länger und oder einer intensiveren UV-Strahlung auszusetzen.

## 6 LITERATUR

1. Anglin JH. Urocanic acid - natural sunscreen. *Cosm Toil* 1976; 91: 47 – 49
2. Armstrong BK, Kricger A . Skin cancer. *Dermatol Clin* 1995; 13: 583 – 594
3. Autier P, Joarlette M, Lejeune F, Lienard D, Andre J, Achten G. Cutaneous malignant melanoma and exposure to sunlamps and sunbeds : a descriptive study in Belgium. *Melanoma Res* 1991; 1: 69 – 74
4. Bacci S, Nakamura T, Streilein JW. Failed antigen presentation after UVB radiation correlates with modifications of Langerhans cell cytoskeleton. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 838 – 843
5. Baden HP, Mittler B, Sviokla S, Pathak MA. Urocanic acid in benign and malignant human epidermal tumors. *J Natl Cancer Inst* 1967; 38: 205 – 208
6. Baden HP, Pathak MA. The metabolism and function of urocanic acid in skin. *J Invest Dermatol* 1967; 48: 11 – 7
7. Bech-Thomson, Wulf HC. Photoprotection due to pigmentation and epidermal thickness after repeated exposure to ultraviolet light and psoralen plus ultraviolet A therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995; 11: 213 – 215
8. Beissert S, Mohammed T, Torri H, Lonati A, Yan Z, Morrison H, Granstein RD. Regulation of tumor antigen presentation by urocanic acid. *J Immunol* 1997; 159: 92 – 96
9. Bouscarel B, Noonan F, Ceryak S, Gettys TW, Phillips TM, De Fabo EC. Regulation of stimulated cyclic AMP synthesis by urocanic acid. *Photochem Photobiol* 1998; 67: 324 – 331

10. Caron JC, Martin B, Shroot B. High-performance liquid chromatographic determination of urocanic acid isomers in biological samples. *J Chromatogr* 1982; 230: 125 – 130
11. Chroma-Meter CR-300/CR-310/CR331. Bedienungsanleitung. Minolta GmbH, Ahrensberg/ Germany, 1995
12. Churchill ME, Peak JG, Peak MJ. Correlation between cell survival and DNA single-strang break repair deficiency in the chinese hamster ovary cell lines AA8 and EM9 irradiated with 365 nm ultraviolet-A radiation. *Photochem Photobiol* 1991; 53: 229 - 236
13. Concar D. The resistable rise of skin cancer. *New Scientist* 1992; 16: 23 – 28
14. D'Auria M, Racioppi R, Photochemical dimerization of esters of urocanic acid. *J Photochem Photobiol A Chem* 1998; 112: 145 – 148
15. De Fabo EC, Noonan FP. Mechanism of immune suppression by ultraviolet irradiation in vivo. I. Evidence for the existence of a unique photoreceptor in skin and its role in photoimmunology. *J Exp Med* 1983; 158: 84 – 98
16. De Fine Olivarius F, Lock-Andersen J, Larsen FG, Wulf HC, Crosby J, Norval M. Urocanic acid isomers in patients with basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1998; 138: 986 – 992
17. De Fine Olivarius F, Wulf HC, Crosby J, Norval M. Seasonal variation in urocanic acid isomers in human skin. *Photochem Photobiol* 1997; 66: 119 – 123
18. De Fine Olivarius F, Wulf HC, Crosby J, Norval M. Sunscreen protection against cis-urocanic acid production in human skin. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1999; 79: 426 - 430
19. De Fine Olivarius F. The sunscreening effect of urocanic acid. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1996 ; 12: 95 – 99



20. Edlbacher S, Hertz F. Urocanic acid. *Physiol Chem* 1943; 279: 63 – 65
21. el-Ghorr AA, Norval M. The effect of chronic treatment of mice with urocanic acid isomers. *Photochem Photobiol* 1997 ; 65: 866 – 872
22. Farrow SJ, Mohammed T, Baird W, Morrison H. Photochemical covalent binding of urocanic acid to polynucleic acid. *Chem Biol Interact* 1990; 75: 105 – 118
23. Fertek O, Zenisek A, Hais IM. Die Schutzwirkung der Urocaninsäure im biologischen Versuch. *Parf Kosm* 1969; 6: 223 – 225
24. Filipec M, Letko E, Haskova Z, Jenickova D, Holler P, Jancarek A, Holan V. The effect of urocanic acid on graft rejection in an experimental model of orthotopic corneal transplantation in rabbits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; 236: 65 – 68
25. Fitzpatrick TB. The validity and practicability of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869 – 871
26. Fitzpatrick TB. Ultraviolet-induced pigmentary changes: benefits and hazards. *Curr Probl Dermatol* 1986; 15: 25 – 38
27. Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm K-P, Tahiwaki H, Serup J. Guidelines for measurement of skin colour and erythema. *Contact Dermatitis* 1996; 35, 1 – 10
28. Gambichler T, Schröpl F. Beitrag zur Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED). *Dt Derm* 1997; 10: 913 – 915

29. Gange RW, Blackell A, Matzinger EA, Sutherland BM, Kochevar IE. Comparative protection efficiency of UVA- and UVB-induced tans against erythema and formation of endonuclease-sensitive sites in DNA by UVB in human skin. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 362 – 364
30. Gange RW, Rosen CF. UVA effects on mammalian skin and cells. *Photochem Photobiol* 1986; 43: 701 - 705
31. Garssen J, Norval M, Crosby J, Dortant P, Van Loveren H. The role of urocanic acid in UVB-induced suppression of immunity to *Trichinella spiralis* infection in the rat. *Immunology* 1999; 96: 298 – 306
32. Garssen J, Vandebriel RJ, van Loveren H. Molecular aspects of UVB-induced immunosuppression. *Arch Toxicol Suppl* 1997; 19: 97 – 109
33. Gibbs NK, Norval M, Traynor NJ, Wolf M, Johnson BE, Crosby J. Action spectra for the trans to cis photoisomerisation of urocanic acid in vitro and in mouse skin. *Photochem Photobiol* 1993; 57: 584 – 590
34. Godar DE. Preprogrammed and programmed cell death mechanism of apoptosis: UV-induced immediate and delayed apoptosis. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 825 – 830
35. Gruner S, Diezel W, Stoppe H, Oesterwitz H, Henke W. Inhibition of skin allograft rejection and acute graft-versus-host disease by cis-urocanic acid. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 459 – 462
36. Gruner S, Oesterwitz H, Stoppe H, Henke W, Eckert R, Sonnichsen N. Cis-urocanic acid as a mediator of ultraviolet-light-induced immunosuppression. *Semin Hematol* 1992; 29: 102-107
37. Hahn H, Falke D, Kaufmann HE, Ullmann U. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer Berlin 1999: 121

38. Hart PH, Jaksic A, Swift G, Norval M, el-Ghorr AA, Finlay-Jones JJ. Histamine involvement in UVB- and cis-urocanic acid-induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses. *Immunology* 1997; 91: 601 – 608
39. Hart PH, Jones CA, Jones KL, Watson CJ, Santucci I, Spencer LK, Finlay-Jones JJ. Cis-urocanic acid stimulates human peripheral blood monocyte prostaglandin E2 production and suppresses indirectly tumor necrosis factor-alpha levels. *J Immunol* 1993; 150: 4514 – 4523
40. Hausser KW. *Strahlentherapie*, 1929; 28: 25
41. Hodgson C. *J Invest Dermatol* 1962; 39: 69
42. Holan V, Kuffova L, Zajicova A, Krulova M, Filipec M, Holler P, Jancarek A. Urocanic acid enhances IL-10 production in activated CD4+ T cells. *J Immunol* 1998; 161: 3237 – 3241
43. Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 923 - 933
44. Howard P, Baden HP. Urocanic acid in keratinizing tissue. *Biochem Biophys Acta* 1964; 104: 200 – 204
45. Hurks HM, Out-Luiting C, Van den Molen RG, Vermeer BJ, Claas FH, Mommaas AM. Differential suppression of the human mixed epidermal cell lymphocyte reaction (MECLR) and mixed lymphocyte reaction (MLR) by cis-urocanic acid. *Photochem Photobiol* 1997 ; 65: 616 – 621
46. Husain Z, Pathak MA, Flotte T, Wick M. The role of ultraviolet radiation in the induction of melanocytic tumors in hairless mice following 7,14-dimethylbenz(a)anthracene application and ultraviolet irradiation. *Cancer Res* 1991; 51: 4964 - 4970

47. Ijland SA, Noonan FP, Ceryak S, Steenvoorden DP, Bouscarel B, Hug D, Beijersbergen van Henegouwen GM, De Fabo EC. Urocanic acid does not photobind to DNA in mice irradiated with immunosuppressive doses of UVB. *Photochem Photobiol* 1998 ; 67: 222 – 226
48. Jaffe M. Concerning a new constituent in the urine of dogs. *Ber Deutsch Chem. Ges.* 1874; 7: 1669 – 1673
49. Jaksic A, Finlay-Jones JJ, Watson CJ, Spencer LK, Santucci I, Hart PH. Cis-urocanic acid synergizes with histamine for increased PGE2 production by human keratinocytes: link to indomethacin-inhibitable UVB-induced immunosuppression. *Photochem Photobiol* 1995 ; 61: 303 – 309
50. Janssen CT, Lammintausta K, Pansen P. A non-invasive chamber sampling technique for HPLC-analysis of human epidermal urocanic acid isomers. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71: 4964 – 4970
51. Jones CD, Barton AK, Crosby J, Norval M, Gibbs NK. Investigating the red shift between in vitro and in vivo urocanic acid photoisomerization action spectra. *Photochem Photobiol* 1996 ; 63: 302 – 305
52. Jun BD, Roberts LK, Cho BH, Robertson B, Daynes RA. Parallel recovery of epidermal antigen-presenting cell activity and contact hypersensitivity responses in mice exposed to ultraviolet irradiation: the role of a prostaglandin-dependent mechanism. *J Invest Dermatol* 1990: 311 – 316
53. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologie*. Springer Berlin 1996: 419 – 420
54. Kammeyer A, Eggelte TA, Bos JD, Teunissen MB. Urocanic acid isomers are good hydroxyl radical scavengers: a comparative study with structural analogues and with uric acid. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1428: 117 - 120
55. Kammeyer A, Teunissen MB, Pavel S, de Rie MA, Bos JD. Photoisomerization spectrum of urocanic acid in human skin and in vitro: effects of simulated solar and artificial ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1995; 132: 884 – 891

56. Kavanagh G, Crosby J, Norval M. Urocanic acid isomers in human skin: analysis of site variation. *Br J Dermatol* 1995; 133: 728 – 731
57. Kelfkens G, de Grujijl FR, Van der Leun JC. Tumorigenesis by short-wave ultraviolet A: papillomas versus squamous cell carcinomas. *Carcinogenesis* 1991; 12: 1377 – 1382
58. Kindl G, Raab W. Licht und Haut. Ein Leitfaden für die Beratung in der Praxis. Govi Eschborn, 4. Neubearb. Aufl., S. 117 – 134
59. Koizumi H, Shimizu T, Nishino H, Ohkawara A. Cis-urocanic acid attenuates histamine receptor-mediated activation of adenylate cyclase and increase in intracellular Ca<sup>2+</sup>. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 264 – 269
60. Köller W, Meineke I, Pfriem S, Würthwein EU. Chemie in Experimenten. Otto Salle Frankfurt/Main, 1978
61. Král JA, Zenisek A. Urocaninsäuregehalt der Epidermis bei Afrikanern und Europäern. *Parf Kosm* 1967; 48: 193 – 195
62. Krulova M, Kuffova L, Zajicova A, Filipec M, Holan V. IL-10 is an effector molecule mediating urocanic acid-induced immunosuppression. *Transplant Proc* 1999; 31: 1218 – 1219
63. Krutmann J, Hönigsmann H (Hrsg.). Handbuch der dermatologischen Phototherapie und Photodiagnostik. Springer Berlin 1997; 290 – 291
64. Kurbanow K, Burobin VA, Berezov TT. Histidase activity of the skin in the relation to the state of melanogenesis. Plenum Publishing Corporation, New York, 1975, translated from “Byulleten’ Eksperimental’ noi Biologii I Meditsing”, 1974; 78, 57 - 60

65. Kurimoto I, Streilein JW. Cis-urocanic acid suppression of contact hypersensitivity induction is mediated via tumour necrosis factor-alpha. *J Immunol* 1992; 148: 3072 – 3078
66. Laihia JK, Attila M, Neuvonen K, Pasanen P, Tuomisto L, Jansen CT. Urocanic acid binds to GABA but not to histamine (H1, H2, or H3) receptors. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 705 – 706
67. Lappin MB, Weiss JM, Schopf E, Norval M, Simon JC. Physiologic doses of urocanic acid do not alter the allostimulatory function or the development of murine dendritic cells in vitro. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13: 163 – 168
68. Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in human epidermal cells is induced by ultraviolet light injury. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 785 – 789
69. Mehler A, Tabor H. Deamination of histidine to form urocanic acid in liver. *J Biol Chem.* 1953; 201: 775 – 784
70. Miescher G. Das Problem des Lichtschutzes und der Lichtgewöhnung. *Strahlentherapie* 1930; 35: 403
71. Morrison H, Avnir D, Bernasconi C, Fagan G. Z/E photoisomerization of urocanic acid. *Photochem Photobiol* 1980; 32: 711 – 714
72. Morrison H, Avnir D, Zarrella T. Analysis of Z and E isomers of urocanic acid by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1980; 183: 83 - 86
73. Morrison H, Bernasconi C, Pandey G. A wavelength effect on urocanic acid E/Z photoisomerization. *Photochem Photobiol* 1984; 40: 549 – 550
74. Morrison H. Photochemistry and photobiology of urocanic acid. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1985; 663 – 665

75. Muller G, Saloga J, Germann T, Schuler G, Knop J, Enk AH. Il-12 as a mediator and adjuvant for the induction of contact sensitivity in vivo. *J Immunol* 1995; 155: 4661 – 4668
76. Noonan FP, De Fabo EC, Morrison H. Cis-urocanic acid, a product formed by ultraviolet B irradiation of the skin, initiates an antigen presentation defect in splenic dendritic cells in vivo. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 92 – 99
77. Norval M, Gilmour JW, Simpson TJ. The effect of histamine receptor antagonists on immunosuppression induced by the cis-isomer of urocanic acid. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990; 7: 243 – 248
78. Norval M, Simpson TJ, Bardshiri E, Crosby J. Quantification of urocanic acid isomers in human stratum corneum. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1989; 6: 142 – 145
79. Norval M, Simpson TJ, Ross JA. Urocanic acid and immunosuppression. *Photochem Photobiol* 1989; 2: 267 – 275
80. Palaszynski, Noonan, De Fabo. Cis-urocanic acid down-regulates the induction of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate by either trans-urocanic acid or histamine in human dermal fibroblasts in vitro. *Photochem Photobiol* 1992; 55:165 – 171
81. Pasanen P, Reunala T, Jansen CT, Rasanen L, Neuvonen K, Ayras P. Urocanic acid isomers in epidermal samples and suction blister fluid of nonirradiated and UVB-irradiated human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1990; 7: 40 - 42
82. Przybilla B, Ring J. Food allergy and atopic eczema. *Sem Dermatol* 1990; 9: 220 –225
83. Rassner. *Dermatologie*. U & S München 1997; 107

84. Redondo P, Garcia-Foncillas J, Cuevillas F, Espana A, Quintanilla E. Effects of low concentrations of cis- and trans-urocanic acid on cytokine elaboration by keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1996; 12: 237 – 243
85. Reeve VE, Bosnic M, Nishimura N. Interferon-gamma is involved in photoimmunoprotection by UVA (320 – 400 nm) radiation in mice. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 945 – 950
86. Reeve VE, Ley RD. Cis-urocanic-acid-induced suppression of contact hypersensitivity in *Monodelphis domestica* is prevented by ultraviolet A radiation/photoreactivating light. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 112: 257-261
87. Reeve VE, Tyrell RM. Heme oxygenase induction mediates the photoimmunoprotective activity of UVA radiation in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9317 – 9321
88. Rivas JM, Ullrich SE. The role of IL-4, IL-10, and TNF-alpha in the immune suppression induced by ultraviolet radiation. *J Leukocyte Biol* 1994; 56: 769 – 775
89. Robertson AR. The CIE 1976 Colour difference formulas. *Colour Res Applicat* 1977 ; 2: 7 – 11
90. Ross JA, Howie Se, Norval M, Maingay J, Simpson TJ. Ultraviolet-irradiated urocanic acid suppresses delayed-type hypersensitivity to herpes simplex virus in mice. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 630 – 633
91. Schaart FM, Garbe C, Orfanos CE. Ozonabnahme und Hautkrebs: Versuch einer Risikoabschätzung. *Hautarzt* 1993; 44: 63 - 68
92. Setlow RB, Grist E, Thompson K, Woodhead AD. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6666 – 6670



93. Shimizu T, Koizumi H, Nishino H, Abe R, Ohkawara A. Cis-urocanic acid down-regulates histamine-mediated activation of adenylate cyclase in the pig epidermis. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 348 – 350
94. Shreedhar V, Giese T, Sung VW, Ullrich SE. A cytokine cascade including prostaglandin E2, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression. *J Immunol* 1998; 160: 3783 – 3789
95. Shukla MK, Misra PC. Electronic spectra, structure and photoisomerization of urocanic acid. *Spectrochim Acta* 1995; 51A: 831 – 838
96. Skov L, Hansen H, Allen M, Villadsen L, Norval M, Barker JN, Simon J, Baadsgaard O. Contrasting effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumour necrosis factor-alpha in human skin. *Br J Dermatol* 1998; 138: 216 – 220
97. Snellman E, Jansen CT, Laihia JK, Milan T, Koulu L, Leszczynski K, Pasanen P. Urocanic acid concentration and photoisomerization in Caucasian skin phototypes. *Photochem Photobiol* 1997; 65: 862 – 865
98. Staberg B, Wulf HC, Poulsen T, Klemp P, Brodthagen H. Carcinogenic effect of sequential artificial sunlight and UV-A irradiation in hairless mice. *Arch Dermatol* 1983; 119: 641 – 643
99. Steenvoorden DP, van Henegouwen GM. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J Photochem Photobiol B* 1997; 41: 1 – 10
100. Swerdlow AJ, English JSC, Mackie RM, O'Doherty CJ, Hunter JAA, Hole DJ. Fluorescent lights, ultraviolet lamps, and risk of cutaneous melanoma. *Br Med J* 1988; 297: 647 - 650
101. Tabachnik I. Urocanic acid, the major acid soluble, UV-absorbing component in guinea pig epidermis. *Arch Biochem Biophys* 1957; 70: 295 – 298

102. Tessman I, Morrison H, Bernasconi C, Pandey G, Ekanayake L. Photochemical inactivation of single-stranded viral DNA in the presence of urocanic acid. *Photochem Photobiol* 1983; 38: 29 – 35
103. Tyrell RM, Keyes SM. The interaction of UVA radiation with cultured cells. *Photochem Photobiol* 1990; B4; 349 – 361
104. Van der Pouw Kraan T, Boeiji RJ, Smeenk RJT, Wijdenes J, Aarden LA. Prostaglandin E2 is a potent inhibitor of human interleukin 12 production. *J Exp Med* 1995; 181: 775 – 779
105. Walter SD, Marrett LD, From L, Hertzman C, Shannon HS, Roy P. The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 232 – 243
106. Webber LJ, Whang E, De Fabo EC. The effects of UVA-I (340 – 400 nm), UVA-II (320 – 340 nm) and UVA-I + II on the photoisomerization of urocanic acid in vivo. *Photochem Photobiol* 1997; 66: 484 – 492
107. Westerdahl J, Mäsback A, Ingvar C, Jonsson N, Brandt L, Jönsson PE, Möller T, Ollson H. The use of sunbeds/sunlamps and malignant melanoma in southern Sweden. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 691 – 699
108. Westerhof W. CIE Colorimetry. In : *Handbook of non-invasive methods and the skin*. Boca Radon, FL: CRC Press, 1995: ch. 16.3: 385 – 397
109. Wheatly VR, Farber EM. *J Invest Dermatol*. 1962; 39: 79
110. Wille JJ, Kydonieus AF, Murphy GF. Cis-urocanic acid induces mast cell degranulation and release of preformed TNF-alpha: A possible mechanism linking UVB and cis-urocanic acid to immunosuppression of contact hypersensitivity. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999; 12: 18 – 27
111. Young AR. Chromophores in human skin: *Phys Med Biol* 1997; 42: 789 – 802

112. Zeeck A. Chemie für Mediziner U & S München 1992: 164
113. Zenisek A, Král JA. Patent application. Czechoslovak 1955; PV 451 - 455;
114. Zenisek A, Král JA. The occurrence of urocanic acid in human sweat. Biochem Biophys Acta 1953; 12: 479
115. Zenisek A, Král. Hais. 'Sunscreening effect' der Urocaninsäure, eines neuentdeckten Bestandteils des menschlichen Schweißes. Parf Kosm 1955; 7: 350



## 7 DANKSAGUNG

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med Dietrich Abeck für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit, diese Studie an der dermatologischen Klinik am Biederstein durchzuführen und vor allem für die hilfreiche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Frau Prof. Dr. med H. Behrendt danke ich für die Möglichkeit, die Analysen in der kkg/gsf Neuherberg durchführen zu können.

Herrn Priv. Doz. Dr. K. Herrmann danke ich für die Einführung und Betreuung sowohl bei der HPLC-Analyse als auch bei der Auswertung der Ergebnisse.

Frau Dr. Julia Rügemer möchte ich für ihre Hilfe und Zusammenarbeit danken.

Herrn Henning vom Institut für Biomathematik danke ich für die Beratung bezüglich der statistischen Auswertung.

Herrn Alexander Wolf, Frau Caren Vollmert, Frau Manuela Matthes und Frau Kerstin Troßbach für ihre hilfreiche und freundliche Unterstützung.

Zwar zuletzt, dafür umso herzlicher meinem Sohn Alexander für seine unendliche Geduld mit mir und seine teilweise sogar nützlichen Ratschläge.



## 8 LEBENSLAUF

### Persönliche Information

- Familienstand: ledig
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Geburtsdatum: 02.07.1967
- Geburtsort: Hannover
- Eltern: Beatrix Ursula Schütz, Karl Waldemar Schütz

### Kinder

18.08.90 Geburt von Sohn Alexander

03.07.02 Geburt von Tochter Ronja Isabell

### Ausbildung

1974 – 1978 Besuch der Grundschule Raubling

1978 – 1988 Besuch des Ignaz-Günther-Gymnasium in Rosenheim

1989 – 1991 Ausbildung zur Europa-Sekretärin

1994 Externes Abitur in Büdingen

1996 – 2001 Studium der Medizin an der Technischen Universität München

1998 Ärztliche Vorprüfung

1999 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2001 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2001 – 2002 Praktisches Jahr an Lehrkrankenhäusern der  
Ludwig-Maximilian-Universität München

2002 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### Berufserfahrung

1991 – 1994 Arbeit als Sekretärin