

Zusammenfassung

Die Phototherapie ist eine wesentliche Komponente der modernen dermatologischen Therapie und hat wesentlich zur Besserung zahlreicher Dermatosen beigetragen. Der Ursprung der Phototherapie ist empirischer Natur, und viele Entwicklungen haben sich auch noch in letzter Zeit daraus abgeleitet. Einige phototherapeutische Konzepte beruhen aber bereits auf den Fortschritten in der Photoimmunologie und Molekularbiologie. Auch wenn wir noch weit davon entfernt sind, die Mechanismen der Phototherapie im Detail zu verstehen, ist es offensichtlich, dass eine wesentliche Komponente der Phototherapie die UV-induzierte Immunmodulation ist. UV-Strahlung ist in der Lage, das Immunsystem in vielfältiger Weise zu beeinflussen. Es kann z. B. die Präsentation von Antigenen inhibieren, die Freisetzung immunsuppressiver Zytokine induzieren und apoptotischen Zelltod hervorrufen. Der folgende Artikel beleuchtet die immunmodulatorischen Effekte von UV-Strahlung.

Abstract

Phototherapy is a major therapeutic strategy in dermatology and has dramatically influenced the treatment of many skin diseases. Therapeutic photomedicine has been largely empirical and most of it is still empirical today. However, parts of it are already based on the advances in photoimmunology and molecular biology. Although we are far away from a detailed understanding of the mechanisms underlying phototherapy, there is increasing evidence that phototherapy acts via the modulation of immune reactions. UV radiation can affect immune reactions in several ways, e. g. by inhibiting antigen presentation, inducing the release of immunosuppressive cytokines and by inducing apoptotic cell death. The following article focuses primarily on the immunomodulatory effects of UV radiation.

Einleitung

Die Phototherapie stellt eine wesentliche Komponente in der Behandlung vor allem entzündlicher Hauterkrankungen dar. In den letzten Jahren haben sich nicht nur die Indikationen für die Phototherapie, sondern auch die Behandlungsregime an sich erheblich erweitert. Wir können heutzutage aus einer Vielzahl von Therapiemodalitäten auswählen, diese inkludieren UVB (Breitband bzw. 311 nm), UVA, UVA1, UVAB, Photochemotherapie und photodynamische Therapie. Obwohl die Mechanismen des therapeutischen Effektes von UV-Bestrahlungen nach wie vor weitgehend ungeklärt sind, ist es offensichtlich, dass die immunsuppressiven Effekte einen wesentlichen Beitrag dazu leisten [1]. Dementsprechend spricht die Mehrzahl der Hauterkrankungen, die auch mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden können, wie z. B. Psoriasis vulgaris oder atopische Dermatitis, in den meisten Fällen günstig auf eine Phototherapie an. Es wurde in den letzten Jahren versucht, die Mechanismen, die der Immunmodulation durch UV-Therapie zugrunde liegen, in zahlreichen experimentellen Studien aufzuklären. Die meisten dieser Untersuchungen wurden mit UVB-Strahlung (290–320 nm) durchgeführt, da die immunsuppressive Wirkung dieses Spektralanteiles am stärksten ist. Der vorliegende Artikel bezieht sich daher vorwiegend auf UVB-Effekte, es wird daher

suppressiven Effekte einen wesentlichen Beitrag dazu leisten [1]. Dementsprechend spricht die Mehrzahl der Hauterkrankungen, die auch mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt werden können, wie z. B. Psoriasis vulgaris oder atopische Dermatitis, in den meisten Fällen günstig auf eine Phototherapie an. Es wurde in den letzten Jahren versucht, die Mechanismen, die der Immunmodulation durch UV-Therapie zugrunde liegen, in zahlreichen experimentellen Studien aufzuklären. Die meisten dieser Untersuchungen wurden mit UVB-Strahlung (290–320 nm) durchgeführt, da die immunsuppressive Wirkung dieses Spektralanteiles am stärksten ist. Der vorliegende Artikel bezieht sich daher vorwiegend auf UVB-Effekte, es wird daher

Institutsangaben

Hautklinik, Universitätsklinikum Münster

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. T. Schwarz · Hautklinik, Universitätsklinikum Münster · Von-Esmarch-Straße 58 · 48149 Münster · E-mail: schwtho@uni-muenster.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 347–350 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

der Begriff UV mit UVB gleichgesetzt. Sollten andere Spektren wie z. B. UVA oder UVC gemeint sein, wird darauf ausdrücklich hingewiesen. Die Datenlage bezüglich der immunmodulatorischen Effekte von UVA-Strahlung ist wesentlich dünner. Die immunmodulatorischen Effekte von UVA-Strahlung (320–400 nm), insbesondere UVA1-Strahlung (340–400 nm), sind wesentlich schwächer ausgeprägt als jene von UVB-Strahlung. Dies erklärt auch den zumeist schwächeren Effekt von UVA1-Strahlung im Vergleich zu UVB-Strahlung und die Tatsache, dass sich international die UVA1-Therapie wesentlich weniger stark durchgesetzt hat, als seinerzeit basierend auf zu euphorischen Initialberichten zu erwarten war.

UV-Strahlung wirkt immunsuppressiv

Der experimentelle Beweis, dass UV-Strahlung immunsuppressiv wirkt, konnte erstmals in einem Tumortransplantationsmodell in der Maus gezeigt werden. Die immunologisch mediierte Abstoßung transplantiert Tumoren konnte unterdrückt werden, indem die Empfängertiere immunsuppressiven Medikamenten oder UV-Strahlung ausgesetzt wurden. Aufgrund des ähnlichen Effektes von UV-Strahlung und immunsuppressiver Medikamente in diesem Modell wurde der Schluss gezogen, dass UV-Strahlung immunsuppressiv wirken kann [2]. Diese Beobachtung wurde in einem weiteren immunologischen Modell, der Induktion der allergischen Kontaktsensibilisierung, bestätigt [3]. Die Induktion einer Sensibilisierung gegenüber Kontaktallergenen, einer Immunreaktion vom verzögerten Typ [4], wird unterdrückt, wenn das Kontaktallergen in UV-bestrahlter Haut aufgetragen wird. Mit diesem Tiermodell wurden die meisten Erkenntnisse über die immunmodulatorischen Effekte von UV-Strahlung gewonnen.

UV-Strahlung inhibiert die Präsentation von Antigenen

Die Unterdrückung der Induktion einer Kontaktsensibilisierung ist auf eine Depletion von Langerhanszellen in UV-bestrahlter Haut zurückzuführen [3,5]. Langerhanszellen sind für die Antigenpräsentation verantwortlich und somit für die Induktion einer Immunantwort in der Haut essenziell [6]. Abhängig von der UV-Dosis dürfte das Verschwinden der Langerhanszellen einerseits auf ein Auswandern aus der Epidermis und andererseits auf die Induktion von apoptotischem Zelltod zurückzuführen sein. Zusätzlich unterdrückt UV-Strahlung die Expression von Oberflächenmolekülen, die eine wesentliche Rolle bei der Antigenpräsentation spielen, z. B. MHC Klasse II und Adhäsionsmoleküle [7]. Darüber hinaus wird die Expression wichtiger kostimulatorischer Moleküle, z. B. der B7-Familie, unterdrückt [8]. Allerdings dürfte dieser immunsuppressive Effekt von UV-Strahlung bei der Therapie von entzündlichen Hauterkrankungen nur eine untergeordnete Rolle spielen, zumal die Antigenpräsentation bei Einsatz der Therapie bereits stattgefunden hat. Ein Abschalten einer bereits bestehenden Immunreaktion durch UV-Strahlung bei bereits bestehender Sensibilisierung im Sinne der Induktion von Toleranz ist jedoch bisher nie gelungen. Aus diesem Grunde dürfte die Inhibition der Antigenpräsentation bei der therapeutischen Immunmodulation im Rahmen der Phototherapie wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle spielen.

UV-Strahlung induziert regulatorische bzw. T-Suppressorzellen

In dem Modell der Kontaktsensibilisierung konnte auch beobachtet werden, dass nach Applikation eines Kontaktallergens in UV-bestrahlter Haut nicht nur die Sensibilisierung ausbleibt, sondern diese auch zu einem späteren Zeitpunkt mit dem gleichen Antigen nicht mehr möglich ist [3]. Dies entspricht einer lang anhaltenden spezifischen Immunsuppression im Sinne einer Toleranz. Bereits 1983 konnten Elmetts u. Mitarb. zeigen, dass diese Toleranz auf die Induktion von T-Lymphozyten mit suppressiver Aktivität zurückzuführen ist [9]. Konsequenterweise wurden diese Zellen als T-Suppressorzellen bezeichnet. Die Existenz dieser Zellen wurde bewiesen, indem die spezifische Toleranz durch Injektion von T-Lymphozyten aus tolerisierten Tieren in naiven Rezipienten transferiert wurde [9].

Allerdings gelang es in den darauf folgenden Jahren nicht, diese Zellen weiter zu charakterisieren bzw. zu isolieren. Aus diesem Grunde wurde das gesamte Konzept der T-Suppressorzellen von der überwiegenden Mehrzahl der Immunologen abgelehnt. Erst in den letzten Jahren konnte in verschiedenen anderen Modellen die Existenz solcher Zellen nachgewiesen werden [10]. Um die Akzeptanz dieser wichtigen Zellen in der allgemeinen Immunologie zu erhöhen, wurde diesen Zellen mit dem Begriff regulatorische T-Zellen ein neuer Name gegeben [11]. Wir wissen heute aus verschiedenen experimentellen Modellen, dass UV-Strahlung tatsächlich die Fähigkeit besitzt, regulatorische T-Zellen zu induzieren. Diese T-Zellen gehören wahrscheinlich in die Gruppe der CD4⁺CD25⁺-T-Suppressorzellen. Die Isolierung und die Charakterisierung dieser Zellen sind von höchster immunologischer Relevanz, zumal mit ihnen Immunreaktionen in spezifischer Weise, d. h. ohne generelle Immunsuppression, unterdrückt werden könnten. Bisher ging man davon aus, dass UV-induzierte T-Suppressorzellen nur in der Induktionsphase, also nach Injektion in naive Individuen, ihre suppressive Aktivität ausüben können, während die Injektion in bereits sensibilisierte Rezipienten keinen suppressiven Effekt ausübt [12]. Dies hat zu der Hypothese geführt, dass T-Suppressorzellen die Entstehung von T-Effektorzellen blockieren können, allerdings bei Existenz von antigenspezifischen T-Effektorzellen diesen unterlegen sind. Dies würde die therapeutischen Implikationen von T-Suppressorzellen sehr einschränken, zumal ihre Applikation nur im naiven nicht aber im sensibilisierten Individuum Sinn machen würde. Allerdings konnten wir zumindest im Mausmodell zeigen, dass T-Suppressorzellen auch im bereits sensibilisierten Tier spezifische Immunreaktionen unterdrücken können, vorausgesetzt dass sie nicht wie in allen bisherigen Untersuchungen intravenös, sondern intrakutan in den Ort der Antigenweitexposition injiziert werden [13]. Auch wenn die therapeutische Applikation von regulatorischen T-Zellen in nächster Zukunft nicht realisiert werden wird, handelt es sich hier um eines der aufregendsten und sich am rasantesten entwickelnden Gebiete der Immunologie. Obwohl die konkreten Beweise dafür noch fehlen, ist davon auszugehen, dass die Induktion regulatorischer T-Zellen durch UV-Strahlung ebenfalls zur Immunmodulation infolge einer Phototherapie beiträgt.

UV-Strahlung beeinflusst die Freisetzung von Zytokinen

Bereits Anfang der 80er-Jahre erkannte man, dass UV-Strahlung auch eine systemische Form der Immunsuppression hervorrufen muss. Nach Applikation höherer UV-Dosen wird nämlich die Induktion einer Kontaktsensibilisierung unterdrückt, auch wenn das Kontaktallergen in ein vor UV-Strahlung geschütztes Hautareal aufgetragen wird [14,15]. Keratinozyten, die Hauptzielzellen für UV-Strahlung, sind in der Lage, eine Vielzahl von löslichen Mediatoren, u.a. auch immunstimulierende und inflammatorische Zytokine freizusetzen [16]. Die Sekretion dieser Mediatoren wird durch UV-Strahlung induziert. Das Phänomen der systemischen Immunsuppression wurde durch die Beobachtung aufgeklärt, dass Keratinozyten nach UV-Bestrahlung auch immunsuppressiv wirkende Mediatoren sezernieren [17]. Diese gelangen in die Zirkulation und unterdrücken das Immunsystem in systemischer Weise. Somit ist erklärbar, dass nach UV-Exposition Immunreaktionen auch an nicht direkt UV-Strahlung ausgesetzten Hautarealen unterdrückt sein können.

Mehrere Mediatoren scheinen an der UV-induzierten Immunsuppression beteiligt zu sein. Der wichtigste Vertreter ist Interleukin (IL) 10. IL-10, dessen Freisetzung aus Keratinozyten durch UV-Strahlung induziert wird, inhibiert die Fähigkeit von Langerhanszellen, Antigene zu präsentieren [18]. Ähnliche immunsuppressive Effekte, wie sie durch UV-Strahlung hervorgerufen werden, können auch durch die Injektion von IL-10 induziert werden [19]. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass die Injektion von IL-10 zu einer Besserung einer Psoriasis vulgaris führt [20]. Diese Beobachtung gibt zur Spekulation Anlass, dass zumindest ein Teil des therapeutischen Effektes von UV-Strahlung auf die Psoriasis vulgaris auf die vermehrte Freisetzung von IL-10 zurückzuführen ist. Ein weiterer Mediator, der immunsuppressiv wirken kann und durch UV-Strahlung induziert wird, ist Tumornekrosefaktor- α .

UV-Strahlung beeinflusst aber nicht nur die Freisetzung von Zytokinen, sondern ist auch in der Lage, einzelne Zytokine in der Ausübung ihrer biologischen Effekte zu beeinflussen. So konnten wir zeigen, dass UV-Strahlung bestimmte biologische Effekte der immunstimulatorischen Zytokine Interferon- γ und IL-2 blockiert. Dieser Effekt ist auf eine Unterdrückung der Signaltransduktion beider Zytokine zurückzuführen [21,22]. IL-2 ist ein essenzieller Faktor bei der Entstehung von Immunreaktionen. Aus diesem Grunde sind Therapeutika, die die Transkription von IL-2 blockieren, wie z.B. Cyclosporin A und die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Pimecrolimus, so effiziente Immunsuppressoren [23]. Die Beobachtung, dass UV-Strahlung zwar nicht die Freisetzung aber die Signaltransduktion von IL-2 unterdrückt, könnte erklären, warum die meisten Dermatosen, die hervorragend auf Cyclosporin A ansprechen, auch mit einer Phototherapie gebessert werden können.

UV-Strahlung induziert apoptotischen Zelltod

UV-Strahlung ist in der Lage, apoptotischen Zelltod zu induzieren. Das bekannteste Beispiel dafür sind apoptotische Keratinozyten, auch Sonnenbrandzellen genannt. Es handelt sich hierbei um Keratinozyten, deren DNA so stark durch UV-Strahlung ge-

schädigt wurde, dass sie in den apoptotischen Zelltod gehen. Dementsprechend konnte gezeigt werden, dass UV-induzierter DNA-Schaden ganz wesentlich an der Induktion apoptotischen Zelltodes beteiligt ist [24]. Darüber hinaus ist UV-Strahlung aber auch in der Lage, Todesrezeptoren, die an der Oberfläche jeder Zellen exprimiert werden, wie z.B. den CD95-Rezeptor, auch Fas genannt, direkt zu aktivieren [25]. Darüber hinaus besitzt UV-Strahlung die Fähigkeit, s.g. Todesliganden zu induzieren [26]. Diese Liganden aktivieren das Apoptoseprogramm, indem sie mit den jeweiligen Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche interagieren. Obwohl die primäre Zielzelle für UVB-Strahlung aufgrund der geringeren Eindringtiefe Keratinozyten sind, wurde gezeigt, dass auch T-Lymphozyten von UVB-Strahlung in den apoptotischen Zelltod getrieben werden können. Der therapeutische Effekt einer 311-nm-UVB-Bestrahlung ist mit einer deutlichen Apoptose im T-Zellinfiltrat assoziiert [27]. Ein ähnlicher Effekt konnte für UVA1-Strahlung beobachtet werden, was u.U. für das therapeutische Ansprechen der atopischen Dermatitis auf UVA1 Bedeutung haben könnte [28]. Allerdings dürften unterschiedliche Mechanismen bei der Induktion des UVB- bzw. UVA1-vermittelten apoptotischen Zelltodes involviert sein. Während der UVB-induzierte Zelltod vorwiegend auf die Induktion von DNA-Schaden zurückzuführen ist [24], dürfte die Expression von Todesliganden durch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen bei der UVA1-Bestrahlung für die Induktion von apoptotischem Zelltod primär verantwortlich sein [28].

Schlussfolgerung

Der Einsatz von Phototherapie in der Dermatologie ist empirischen Ursprungs, zumal man bereits sehr früh erkannte, dass sich zahlreiche entzündliche Hauterkrankungen auf natürliche Sonnenbestrahlung bessern. Auch wenn diese Therapie seit Jahrzehnten mit Erfolg eingesetzt wird, sind die Mechanismen, die diesem therapeutischen Effekt zugrunde liegen, noch weitgehend ungeklärt. Unbestritten ist jedoch, dass die immunsuppressive Komponente von UV-Strahlung einen wesentlichen Beitrag dazu leistet. In diesem Zusammenhang ist allerdings zu berücksichtigen, dass UV-Strahlung offensichtlich keine generelle Immunsuppression hervorruft. Aus diesem Grunde sind Exazerbationen von Infektionskrankheiten mit Ausnahme eines Herpes simplex unter UV-Therapien im Gegensatz zu tierexperimentellen Untersuchungen [29] nur sehr selten bzw. gar nicht zu beobachten. Sie stellen daher auch keine strengen Kontraindikationen für eine Phototherapie dar. Aufgrund der klinischen Datenlage erscheinen daher die praktischen Implikationen der UV-induzierten therapeutischen Immunsuppression für die Exazerbation infektiöser Erkrankungen eher limitiert [30].

Das Immunsystem schützt allerdings nicht nur vor infektiösen Erregern, sondern ist auch in der Lage, maligne Zellen vor allem im Frühstadium zu attackieren [31]. Tumorimmunologische Vorgänge dürften sowohl für das maligne Melanom als auch für nicht-melanozytären Hautkrebs von Bedeutung sein. Dadurch erklärt sich auch die Korrelation zwischen Hautkrebsrisiko und Immunsuppression [32]. Die immunsuppressiven Effekte von UV-Strahlung scheinen daher aus praktischer Sicht wesentlich relevanter für die Entstehung von Hauttumoren als für die Exazerbation infektiöser Erkrankungen zu sein. Dieses Langzeitrisi-

ko muss beim Einsatz der Phototherapie stets abgewogen werden, was vor allem für Langzeitbestrahlungspatienten zutrifft. Bei Vorhandensein entsprechender Indikationen ist dieses Risiko sicher vertretbar. Dies gilt jedoch nicht für Bestrahlungen aus kosmetischen Indikationen. Diese sind daher abzulehnen.

Literatur

- 1 Schwarz T, Grabbe S. UV-Phototherapy – Mechanisms, Mediators, Possible Mode of Action. In: Hönigsmann H, Jori G, Young AR (eds). *The Fundamental Bases of Phototherapy*. Milano: OEMF spa, 1996: 99–116
- 2 Romerdahl CA, Okamoto H, Kripke ML. Immune surveillance against cutaneous malignancies in experimental animals. *Immunology Series* 1989; 46: 749–767
- 3 Toews GB, Bergstresser PR, Streilein JW. Epidermal Langerhans cell density determines whether contact hypersensitivity or unresponsiveness follows skin painting with DNFB. *J Immunol* 1980; 124: 445–453
- 4 Schwarz T. *Immunology*. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. Mosby: 2003: 65–61
- 5 Aberer W, Schuler G, Stingl G, Hönigsmann H, Wolff K. Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 202–210
- 6 Stingl G, Tamaki K, Katz SI. Origin and function of epidermal Langerhans cells. *Immunol Rev* 1980; 53: 149–174
- 7 Schwarz T. *Photoimmunology*. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell (in press), 2003
- 8 Weiss JM, Renkl AC, Denfeld RW, de-Roche R, Spitzlei M, Schöpf E, Simon JC. Low-dose UVB radiation perturbs the functional expression of B7.1 and B7.2 co-stimulatory molecules on human Langerhans cells. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2858–2862
- 9 Elmetts CA, Bergstresser PR, Tigelaar RE, Wood PJ, Streilein JW. Analysis of the mechanism of unresponsiveness produced by haptens painted on skin exposed to low dose ultraviolet radiation. *J Exp Med* 1983; 158: 781–794
- 10 Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, Roncarolo MG. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997; 389: 737–742
- 11 Maloy KJ, Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol* 2001; 2: 816–822
- 12 Glass MJ, Bergstresser PR, Tigelaar RE, Streilein JW. UVB radiation and DNFB skin painting induce suppressor cells universally in mice. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 273–278
- 13 Schwarz A, Maeda A, Kernebeck K, Schwarz T. UV-induced T suppressor cells inhibit the effector phase of contact hypersensitivity upon injection into the area of challenge. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 1067
- 14 Noonan FP, De Fabo EC, Kripke ML. Suppression of contact hypersensitivity by UV radiation: an experimental model. *Springer Semin Immunopathol* 1981; 4: 293–304
- 15 Noonan FP, De Fabo EC, Kripke ML. Suppression of contact hypersensitivity by UV radiation and its relationship to UV-induced suppression of tumor immunity. *Photochem Photobiol* 1981; 34: 683–689
- 16 Schwarz T, Urbanski A, Luger TA. Ultraviolet light and epidermal cell derived cytokines. In: Luger TA, Schwarz T (eds). *Epidermal growth factors and cytokines*. New York: Marcel Dekker, 1994: 303–363
- 17 Schwarz T, Urbanska A, Gschnait F, Luger TA. Inhibition of the induction of contact hypersensitivity by a UV-mediated epidermal cytokine. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 289–291
- 18 Rivas JM, Ullrich SE. Systemic suppression of DTH by supernatants from UV-irradiated keratinocytes: an essential role for IL-10. *J Immunol* 1992; 148: 3133–3139
- 19 Enk AH, Saloga J, Becker D, Mohamadzadeh M, Knop J. Induction of hapten-specific tolerance by interleukin 10 in vivo. *J Exp Med* 1994; 179: 1397–1402
- 20 Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, Volk HD, Döcke WD. IL-10 is a key cytokine in psoriasis. Proof of principle by IL-10 therapy: a new therapeutic approach. *J Clin Invest* 1998; 101: 783–794
- 21 Aragane Y, Kulms D, Luger TA, Schwarz T. Downregulation of interferon- γ -activated STAT1 by ultraviolet light. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11490–11495
- 22 Kulms D, Schwarz T. Ultraviolet radiation inhibits interleukin-2-induced tyrosine phosphorylation and the activation of STAT5 in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2001; 276: 12849–12855
- 23 Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 228–241
- 24 Kulms D, Pöppelmann B, Yarosh D, Luger TA, Krutmann J, Schwarz T. Nuclear and cell membrane effects contribute independently to the induction of apoptosis in human cells exposed to ultraviolet B radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7974–7979
- 25 Aragane Y, Kulms D, Kothny G, Metze D, Pöppelmann B, Luger TA, Schwarz T. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (FAS/APO-1) independently from its ligand CD95L. *J Cell Biol* 1998; 140: 171–182
- 26 Murphy G, Young AR, Wulf HC, Kulms D, Schwarz T. The molecular determinants of sunburn cell formation. *Exp Dermatol* 2001; 10: 155–160
- 27 Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T, Cardinale I, Austin LM, Coven TR, Burack LH, Krueger JG. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999; 189: 711–718
- 28 Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, Grether-Beck S, Ruzicka T, Kapp A, Klotz LO, Sies H, Krutmann J. Evidence that singlet oxygen-induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. *J Exp Med* 1997; 186: 1763–1768
- 29 Chapman RS, Cooper KD, De Fabo EC, Frederick JE, Gelatt KN, Hammond SP, Hersey P, Koren HS, Ley RD, Noonan F et al. Solar ultraviolet radiation and the risk of infectious disease: summary of a workshop. *Photochem Photobiol* 1995; 61: 223–247
- 30 Schwarz T. Effekte von ultravioletter Strahlung auf das Immunsystem. *JDDG* 2003; 1: 142–150
- 31 Kripke ML. Immunology and photocarcinogenesis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 149–155
- 32 Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Claudy A, Touraine JL. Skin cancers in organ transplant recipients. *Ann Transplant* 1997; 2: 28–32