
UV straling uit zonlicht

Aan de minister van Volkshuisvesting,
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
interne code 100
Postbus 30945
2500 GX DEN HAAG

Onderwerp : aanbieding advies
Uw kenmerk : DGM/SVS/14592003
Ons kenmerk : -2766/EvR/RA/357-K4
Bijlagen : 1
Datum : 2 juni 1994

In een brief van 19 mei 1992 (kenmerk DGM/SVS/14592003) verzocht de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer mij advies uit te brengen over de risico's voor de mens en voor ecosystemen die het gevolg van zijn van ultraviolette straling. Speciale aandacht werd gevraagd voor de te verwachten toename van deze risico's die het gevolg zijn van een afname van de dikte van de ozonlaag.

Voor de beantwoording van de vragen uit de adviesaanvraag heb ik op 17 september 1992 de commissie 'Risico's UV straling' ingesteld. De commissie heeft haar bevindingen en berekeningen neergelegd in een advies, dat ik vervolgens heb voorgelegd aan de beraadsgroep Omgevingsfactoren en Gezondheid en de beraadsgroep Stralingshygiëne. Ik bied u het advies hierbij aan.

De commissie concludeert dat blootstelling van de mens aan UV straling nadelige effecten kan hebben: vermindering van de werking van het afweersysteem, verbranding van de huid, het ontstaan van huidtumoren (zowel carcinomen als melanomen) en het ontstaan van aandoeningen aan het oog. Alleen voor verbranding van de huid en het ontstaan van carcinomen is een kwantitatieve relatie gevonden met de hoeveelheid ontvangen UV straling. De commissie heeft berekend wat de te verwachten toename in het aantal gevallen van carcinomen is en de toename in de mortaliteit ten gevolge van deze tumoren. Zij concludeert dat de toenemende afbraak van de ozonlaag, zelfs indien de emissie van de stoffen die deze afbraak bevorderen onmiddellijk gestopt zou worden, op termijn zal resulteren in enige duizenden extra gevallen van huidcarcinoom en enige tientallen extra sterfgevallen.

De commissie komt wat betreft de effecten op ecosystemen tot de conclusie dat de huidige kennis slechts fragmentarisch is. Wel signaleert zij een potentieel bedreigende

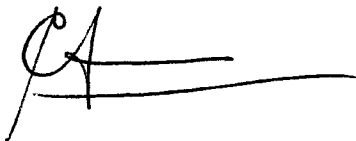


Voorzitter

Onderwerp : aanbieding advies
Uw kenmerk : DGM/SVS/14592003
Ons kenmerk : -2766/EvR/RA/357-K4
Bladzijde : 2
Datum : 2 juni 1994

ontwikkeling: het is niet ondenkbaar dat de toename van de hoeveelheid UV straling een verandering in het wereldklimaat kan bewerkstelligen.

Op grond van deze bevindingen doet de commissie twee aanbevelingen die ik hierbij graag wil onderstrepen. In de eerste plaats is het gewenst dat de emissie van stoffen die de ozonlaag aantasten zo snel mogelijk wordt gestopt. Dit is de enige manier om effecten op ecosystemen te beperken. In de tweede plaats dient de bevolking geadviseerd te worden zich zoveel mogelijk te onthouden van blootstelling aan UV straling of zonlicht of dit in ieder geval op een verstandige manier te doen, dat wil zeggen niet tijdens het gedeelte van de dag waarop de zon haar hoogste stand heeft, en daarbij gebruik te maken van adequate beschermende middelen.



prof dr L. Ginjaar



UV straling uit zonlicht

Advies van een commissie van de Gezondheidsraad

aan

de minister en de staatssecretaris van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer

de minister en de staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur

Nr 1994/05 Den Haag, 2 juni 1994

Deze publikatie kan als volgt worden aangehaald: Gezondheidsraad: Commissie Risico's UV straling. UV straling uit zonlicht. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publikatie nr 1994/05.

Preferred citation: Health Council of the Netherlands: Committee Risks of UV radiation. UV radiation from sunlight. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1994/05.

auteursrechten voorbehouden

all rights reserved

ISBN 90-5549-036-9

Inhoudsopgave

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 11

Summary, conclusions and recommendations 29

1 Inleiding 47

1.1 Aanleiding tot de adviesaanvraag 47

1.2 De risicobenadering in het milieubeleid 49

1.3 De adviesaanvraag 50

1.4 De commissie 51

1.5 Opzet van het advies 51

2 Blootstelling aan UV straling 53

2.1 Begrippen en definities 53

2.2 Zonnenspectrum en zonblootstelling 58

2.3 Modelmatige schattingen van veranderingen in het UV-klimaat 65

2.4 Samenvatting en conclusies 68

3 Interpretatie van resultaten van epidemiologisch onderzoek 71

3.1 Methoden van epidemiologisch onderzoek 71

3.2 Problemen bij epidemiologisch onderzoek 73

3.3 Uitgangspunten bij de beoordeling van resultaten van onderzoek 76

4	Fotochemische effecten in weefsels	79
4.1	Absorptie van licht en UV straling	79
4.2	UV-absorberende biomoleculen	80
4.3	Beschadiging van DNA	80
4.4	Beschermende mechanismen	81
4.5	Fototoxiciteit	83

5	Effecten op het immuunsysteem	85
5.1	Inleiding	85
5.2	Het immuunsysteem	86
5.3	Immuunsuppressie door ultraviolet licht	91
5.4	Effecten van UV-B op weerstand tegen tumoren	94
5.5	Effecten van UV op weerstand tegen infecties	96
5.6	Klinische relevantie van verminderde weerstand door UV straling	97
5.7	Bescherming tegen foto-immunologische effecten	99
5.8	Therapeutische toepassing van UV straling	99
5.9	Conclusies en aanbevelingen	99

6	Effecten op de huid	103
6.1	De huid	104
6.2	Carcinogenese onder invloed van zonlicht	107
6.3	Klinische begrippen	110
6.4	Risicogroepen voor UV-carcinogenese	113
6.5	Veroudering van de huid onder invloed van zonlicht	114
6.6	Andere huidafwijkingen	115
6.7	Pigment	115
6.8	Epidemiologische gegevens	116
6.9	Kwantificering van het huidkanker-risico	131

7	Effecten op de ogen	143
7.1	Bouw en werking van het oog	144
7.2	Lensafwijkingen	150
7.3	Afwijkingen en aandoeningen van hoornvlies, conjunctiva en sclera	156
7.4	Iris- en glasvochtafwijkingen	157
7.5	Afwijkingen en aandoeningen van het netvlies	157
7.6	Conclusies	158

8	Effecten op aquatische ecosystemen	159
8.1	Inleiding	159
8.2	Penetratie van UV-B straling in water	161
8.3	Effecten van UV straling op geochemische processen	162
8.4	Blootstelling van verschillende aquatische ecosystemen aan UV straling	167
8.5	Effecten van UV straling op biotische en abiotische systeemmechanismen	168
8.6	Conclusies en aanbevelingen	173

9	Effecten op terrestrische ecosystemen	179
9.1	Inleiding	179
9.2	Effecten op het cellulaire en subcellulaire niveau	180
9.3	Veranderingen op het orgaanniveau	182
9.4	Verandering op het niveau van het individu	183
9.5	Effecten op populatieniveau	186
9.6	Conclusies en aanbevelingen	190

10	Preventieve maatregelen	191
10.1	Maatregelen aan de bron	192
10.2	Beperking van de blootstelling	192

Afkortingenlijst 197

Literatuur 203

	Bijlagen	219
A	De adviesaanvraag	221
B	De commissie	225
C	Verslag workshop	229

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

De vermindering van de dikte van de ozonlaag heeft tot gevolg dat meer ultraviolette straling het aardoppervlak zal bereiken. UV straling heeft een gunstig effect op de vorming van vitamine D in het lichaam, maar daarnaast zijn er verschillende nadelige invloeden op de gezondheid.

De mogelijke toename van de negatieve effecten was aanleiding voor de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer de Gezondheidsraad te vragen deze in kaart te brengen. De adviesaanvraag spitst zich toe op vijf mogelijke effecten van UV straling: vermindering van de werking van het immuunsysteem, verhoging van de incidentie van melanomen en andere vormen van huidkanker, verhoging van de sterfte ten gevolge van dergelijke tumoren, invloed op het ontstaan van afwijkingen aan het oog en het effect op ecosystemen. Ook vraagt de minister naar de mogelijkheid om de kansen op het optreden van deze effecten kwantitatief te bepalen.

In het hiernavolgende wordt voor elk van de in de adviesaanvraag genoemde effecten van UV straling een samenvatting gegeven van hetgeen hierover in het advies beschreven is. De belangrijkste conclusies zijn vervat in een expliciete beantwoording van de vragen uit de adviesaanvraag.

Effecten op het immuunsysteem

In de huid zijn van de rest van het immuunsysteem min of meer onafhankelijke immuunregelsystemen actief. De cellen van Langerhans die zich in de epidermis (opperhuid) bevinden presenteren antigeen aan T-lymfocyten (bepaalde witte bloedcellen), de eerste

stap naar een primaire immuunrespons. Keratinocyten (hoornvormende cellen) in de epidermis kunnen signaalstoffen, interleukinen, produceren.

Veranderingen in het immuunsysteem van de huid kunnen effect hebben op het immuunsysteem elders in het lichaam, omdat via lymfe en bloed een voortdurende recirculatie van lymfoïde cellen van de huid naar lymfeklieren plaatsvindt. Recirculerende lymfocyten vormen de basis voor 'immune surveillance' (bewaking) en zijn als zodanig van groot belang voor de weerstand tegen ziekteverwekkende agentia en tumorcellen.

Immuunsuppressie

Er zijn een aantal gelijktijdig werkende mechanismen die resulteren in immuunsuppressie door UV straling.

De inwerking van UV straling op cellen van Langerhans leidt tot een vermindering van hun aantal in de huid en tot een verandering in hun presentatie van antigeen. Hierdoor vermindert lokaal de afweer. Dit wordt nog eens versterkt doordat T-lymfocyten met suppressoractiviteit worden geïnduceerd. Ook het systemische immuunsysteem wordt beïnvloed, omdat de veranderde cellen van Langerhans naar lymfeklieren migreren en daar het recirculatie-patroon van T-lymfocyten kunnen veranderen. Daarnaast zet UV-bestraling keratinocyten aan tot de afgifte van verschillende interleukinen, die zowel lokaal als systemisch het immuunsysteem kunnen beïnvloeden.

Immuunsuppressie door UV straling zou ook plaats kunnen vinden doordat urocaanzuur, een verbinding die in de epidermis aanwezig is, als mediator fungeert. UV straling kan *trans*-urocaanzuur in de huid omzetten in de *cis*-isomeer en in de muis is aangetoond dat *cis*-urocaanzuur bepaalde overgevoelighedsresponsen onderdrukt.

Ten slotte is recent aangetoond dat ook door UV straling geïnduceerde DNA-schade een rol kan spelen bij het verminderen van de immuunrespons. Het mechanisme hiervan is echter nog niet opgehelderd.

Weerstand tegen tumoren

In de muis is aangetoond dat immuunsuppressie tot gevolg kan hebben dat cellen met antigene eigenschappen (bijvoorbeeld tumorcellen) niet meer worden vernietigd door het immuunsysteem. Het lijkt aannemelijk dat ook in de mens effecten van UV straling op het immuunsysteem bijdragen aan vermindering van de weerstand tegen tumoren. De verhoogde incidentie van huidtumoren, die geassocieerd is met blootstelling aan UV straling, zou deels veroorzaakt kunnen worden door immuunsuppressie door UV.

Mensen bij wie al op andere wijze het immuunsysteem is onderdrukt (bijvoorbeeld transplantatie-patiënten) hebben een verhoogde kans op het krijgen van huidtumoren door blootstelling aan UV straling.

Weerstand tegen infecties

Men mag in het algemeen verwachten dat een verminderd functioneren van het immuunsysteem een effect zal hebben op de weerstand tegen infecties. Een onderzoek aan patiënten die lijden aan een infectie met *Mycobacterium leprae*, de veroorzaker van lepra, ondersteunt deze hypothese. In AIDS-patiënten, die besmet zijn met HIV, zou blootstelling aan UV straling de reeds aanwezige immunosuppressie kunnen versterken. Er is echter geen epidemiologisch onderzoek verricht op dit gebied.

Blootstelling aan UV straling kan leiden tot activatie van latente virussen. Bij dragers van HIV bijvoorbeeld is activatie van virus-replicatie waargenomen. Dit hoeft echter niet noodzakelijkerwijs door het immuunsysteem gemedieerd te worden, het kan ook een direct effect van UV straling zijn op het virus.

Een ander mogelijk gevolg van UV straling kan een verminderde efficiëntie van vaccinatie zijn. Hierover zijn echter voor de mens geen gegevens bekend.

Bescherming tegen foto-immunologische effecten

Bij gepigmenteerde personen blijkt pigment geen bescherming te bieden tegen de inductie van immunosuppressie door UV straling.

De meeste zonnebrandcrèmes geven geen afdoende bescherming tegen immunosuppressie. De SPF-factor van zonnebrandcrèmes, die een indicatie is voor de mate van bescherming tegen verbranding, heeft geen voorspellende waarde voor immunosuppressie.

Therapeutische toepassing van UV straling

In enkele gevallen kan onderdrukking van het immuunsysteem door UV straling een heilzaam effect hebben. Hiervan wordt gebruik gemaakt bij de behandeling van bepaalde huidziekten, bijvoorbeeld eczeem en *psoriasis vulgaris*.

Effecten op de huid

De huid is het orgaan dat het meest aan UV straling is blootgesteld. De effecten van UV straling op cellulair niveau zijn dan ook voornamelijk onderzocht aan al of niet gekweekte huidcellen. Uit dat onderzoek is gebleken dat UV straling vele verbindingen en structuren in de cel kan beschadigen, waardoor bepaalde functies van de cel kunnen veranderen. Schade aan het DNA kan leiden tot het ontstaan van een tumor. In een aantal dierlijke en menselijke tumoren zijn mutaties in oncogenen en

tumor-suppressorgenen waargenomen op plaatsen waar UV straling specifieke schade toegebracht zou kunnen hebben.

Er zijn verschillende typen tumoren waarvan het ontstaan gerelateerd lijkt te zijn aan blootstelling aan UV straling. Deze kunnen onderscheiden worden in carcinomen, huidkankers die ontstaan uit keratinocyten, de hoornvormende cellen uit de epidermis, en melanomen, die uitgaan van pigmentvormende cellen, de melanocyten.

Carcinomen

De meest voorkomende typen carcinomen zijn basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen. Met dierexperimenteel onderzoek is alleen voor het ontstaan van plaveiselcelcarcinomen een causale relatie vastgesteld met blootstelling van de huid aan UV straling. Het is tot nu toe vrijwel niet mogelijk gebleken basaalcelcarcinomen met UV straling op te wekken. Voor deze tumoren is het vermoeden van een relatie met blootstelling aan UV straling voornamelijk gebaseerd op epidemiologisch onderzoek en op de specifieke veranderingen die worden aangetroffen in het DNA in de tumorcellen.

Relatie tussen blootstelling aan zonlicht en het optreden van carcinomen

Plaveiselcel- en basaalcelcarcinomen komen bijna uitsluitend voor op door de zon beschonene gedeelten van de huid, vooral bij de blanke bevolking. Mensen die uitgebreid blootgesteld zijn aan UV straling en die een voor zonnebrand gevoelige en slecht pigmenterende huid hebben lopen het hoogste risico.

Er zijn een aantal factoren te noemen die van invloed zijn op de kans op het krijgen van een carcinoom. Uit onderzoek onder immigranten in Australië blijkt dat blootstelling tijdens de jeugd (vóór het 20ste jaar) een grotere risicofactor is dan blootstelling op latere leeftijd. Een verklaring hiervoor is tweeledig. Ten eerste is de tijd die beschikbaar is voor carcinogenese bij blootstelling op jeugdige leeftijd langer dan wanneer men op oudere leeftijd wordt blootgesteld en voor de meeste mensen bepaalt de blootstelling in de jeugd in belangrijke mate de totale blootstelling tijdens het leven. In de tweede plaats is het waarschijnlijk dat jongeren relatief meer delende huidcellen hebben dan ouderen. Omdat het mutagene effect van UV straling in delende cellen aanmerkelijk groter is dan in rustende cellen, is de kans dat een cel zodanig gemuteerd wordt dat er een ontregeling van de delingsactiviteit plaats vindt dus ook groter.

Zoals gezegd, vergroot onderdrukking van het immuunsysteem ook de kans op huidkanker. Patiënten die na een niertransplantatie levenslang behandeld worden met immuunsuppressieve middelen hebben een ongeveer 500 maal verhoogde kans op het ontstaan van carcinomen. Ook bij hen is vooral blootstelling aan zonlicht voor het 30e levensjaar sterk geassocieerd met het ontstaan van carcinomen.

Een verhoogde incidentie van carcinomen is eveneens gevonden bij andere personen waarvan het afweersysteem onderdrukt is, zoals AIDS-patiënten. Bij hen is ook de kans op metastasering en sterfte groter.

Ten slotte spelen wellicht ook (immuno)genetische factoren een rol bij het ontstaan van carcinomen. Het is van belang om na te gaan of dergelijke factoren in het algemeen een predispositie betekenen voor het ontstaan van carcinomen.

De commissie is van mening dat voor plaveiselcelcarcinomen de relatie met de geaccumuleerde hoeveelheid zonlicht overtuigend is aangetoond. De relatie tussen zonlicht en basaalcelcarcinoom is duidelijk, maar niet zo eenvoudig als die van plaveiselcelcarcinoom. Te oordelen naar de lokalisaties van basaalcelcarcinoom op het lichaam, wordt de overgrote meerderheid (80 - 95%) van deze tumoren veroorzaakt door zonlicht.

Dosis-effectrelatie voor carcinomen

Uit zowel epidemiologisch als dierexperimenteel onderzoek blijkt dat de incidentie van huidtumoren gelijk is aan het produkt van de UV-dosis tot een bepaalde macht en de leeftijd tot een bepaalde macht. De gevonden waarde voor de exponent van de UV-dosis (voor de mens ongeveer 2,5 voor plaveiselcelcarcinomen en 1,5 voor basaalcelcarcinomen) geeft aan dat de incidentie sterk reageert op veranderingen in de UV-dosis. In de praktijk houdt dit in dat een verhoogde dosis aanleiding zal geven tot het optreden van tumoren op vroegere leeftijden en tot meer tumoren in totaal.

Voor plaveiselcelcarcinoom zijn de waarden voor de exponent van de dosisafhankelijkheid bij de mens lager dan bij de muis. Dit wijst er op dat bij de mens de inductie van plaveiselcelcarcinomen minder afhankelijk is van de UV-dosis dan bij de muis. Voor de exponent van de leeftijdsafhankelijkheid zijn de waarden bij de mens vergelijkbaar met die bij de muis.

Bij basaalcelcarcinomen zijn de waarden voor beide factoren kleiner dan bij plaveiselcelcarcinomen. Omdat de exponenten waarschijnlijk evenredig zijn met het respectievelijke aantal UV- en tijd-gerelateerde stappen (bijvoorbeeld mutaties) in de carcinogenese, zou dit er op kunnen wijzen dat bij het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom meer van dergelijke stappen nodig zijn dan bij het ontstaan van een basaalcelcarcinoom.

Kwantitatieve gegevens over de incidentie en mortaliteit geeft de commissie in de beantwoording van de vragen uit de adviesaanvraag.

Melanomen

Uit de literatuur blijkt dat voor melanomen de relatie met blootstelling aan zonlicht veel minder eenduidig is dan voor carcinomen. Er zijn grote verschillen tussen de diverse typen melanomen en ook het patroon van blootstelling lijkt van grote invloed te zijn.

Voor sommige melanomen wordt een hogere incidentie gevonden op huidgedeeltes die niet regelmatig door zonlicht worden beschenen maar die, bijvoorbeeld tijdens vakanties, in korte tijd een hoge dosis te verwerken krijgen. Op grond van deze waarnemingen is de hypothese van de intermitterende blootstelling ontstaan, die er van uitgaat dat voor deze typen melanoom de doseringssnelheid van groter belang is dan de totale dosis. Voor andere vormen van melanoom lijkt de totale dosis wel de belangrijkste factor te zijn. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat blootstelling aan zonlicht gedurende de jeugd een relatief grotere invloed heeft op het ontstaan van bepaalde vormen van melanoom dan blootstelling later in het leven.

De belangrijkste typen melanomen zijn: lentigo maligna melanoom, dat bijna uitsluitend voorkomt op het gelaat of op de onderarmen, vooral bij mensen die langdurig aan zonlicht zijn blootgesteld; superficieel spreidend melanoom, de meest voorkomende vorm van het melanoom in de huid; nodulair melanoom en acrolentigineus melanoom. Dit laatste type is per definitie gelokaliseerd op de acra: de handpalmen, de voetzolen, onder de nagels en ook op de lip, en is bij gepigmenteerde rassen de meest voorkomende vorm.

Incidentie en mortaliteit

Bij de blanke bevolking is de incidentie van huidmelanomen gedurende de laatste 30 jaar met een factor twee à drie toegenomen. Dit is vooral het geval voor tumoren op weinig beschenen huidgedeelten. Bij de niet-blanke bevolking, waar de incidentie van huidmelanomen beduidend lager is, is in dezelfde periode *geen* toename gevonden. De pigmentatie van de huid lijkt dus bescherming te geven tegen het ontstaan van melanomen.

De incidentie-gegevens voor Nederland lijken te wijzen op een verdubbeling van de melanoom-incidentie tussen 1975 en 1983. De interpretatie van deze gegevens wordt echter bemoeilijkt door een onvolkomen registratie. Wel is het duidelijk dat de melanoom-incidentie in Nederland relatief hoog is (ongeveer 130 gevallen per miljoen inwoners per jaar).

Ook de sterfte ten gevolge van melanomen is de afgelopen tijd toegenomen. Deze stijging is over het algemeen minder dan die van de incidentie. Dit kan een gevolg zijn van de verbeterde diagnostiek, waardoor melanomen eerder worden waargenomen. In Nederland is in de periode van 1950 tot 1988 de mortaliteit met een factor vier

toegenomen. Een mogelijke verbetering in de registratie van melanomen als doodsoorzaak kan hieraan hebben bijgedragen. De geregistreeerde sterfte ten gevolge van melanomen was in 1950 relatief laag (ongeveer 4 per miljoen per jaar), maar kwam in 1988 overeen met die in andere geïndustrialiseerde landen (ongeveer 16 per miljoen per jaar).

Etiologische factoren

Bij gebruik van epidemiologische gegevens voor het bepalen van etiologische factoren, dient men er rekening mee te houden dat de ontstaanswijzen van de onderscheiden types melanomen waarschijnlijk verschillend zijn. Stratificatie van incidentie-gegevens naar de verschillende klinische vormen van melanomen is derhalve van belang.

Op grond van epidemiologisch onderzoek lijkt lentigo maligna melanoom gerelateerd te zijn aan cumulatieve blootstelling aan zonlicht en superficieel spreidend en nodulair melanoom aan tijdelijke excessieve blootstelling. Niet uit te sluiten is echter dat in sommige onderzoeken de ondervraagde patiënten zich de mate van blootstelling aan zonlicht beter herinnerden dan controle-personen (recall bias).

Ook bij melanomen is er een verschil in incidentie tussen de blanke autochtone bevolking in Australië en migranten. Het relatieve risico om superficieel spreidend melanoom te krijgen is bij degenen die vóór hun 15e jaar naar Australië geëmigreerd zijn aanzienlijk hoger dan bij hen die dat pas op latere leeftijd deden.

De commissie is van mening dat de hypothese dat blootstelling aan zonlicht tijdens de jeugd van grote invloed is op de kans op het krijgen van melanomen beter gefundeerd is dan de hypothese van de intermitterende blootstelling. De onderbouwing van deze laatste is sterk afhankelijk van de herinnering van de onderzochte personen over blootstelling in het verleden. Bij de onderzoeken onder immigranten is dit niet het geval.

Andere risicofactoren voor melanomen

Naast blootstelling aan zonlicht zijn er ook andere factoren die een rol spelen bij het krijgen van melanomen. Een van de belangrijkste is een genetische afwijking: het FAMMM-syndroom. Patiënten die hieraan lijden, hebben doorgaans een groot aantal moedervlekken en (mede daardoor) een zeer sterk verhoogd risico voor melanomen. Het gen dat verantwoordelijk is voor het FAMMM-syndroom en dat waarschijnlijk een suppressor-functie heeft, is onlangs gelokaliseerd. Wanneer het ook is geïsoleerd, kan dit leiden tot een doorbraak in de kennis over melanoomvorming.

Mogelijk is ook het effect van UV straling op het metabolisme van pigment van belang bij het ontstaan van melanomen. Hierbij is de verhouding tussen de twee verschillende soorten melanine, pheomelanine en eumelanine, van belang. Personen die relatief

veel pheomelanine en weinig eumelanine hebben, zoals degenen met een licht huidtype, hebben een sterk verhoogde kans op het ontstaan van een melanoom. Pheomelanine kan, als het eenmaal is geactiveerd door UV straling, een schadelijke werking hebben. Het exacte mechanisme hiervan is echter nog onbekend.

Kwantificering

In de beantwoording van de vragen uit de adviesaanvraag geeft de commissie aan waarom zij meent dat berekening van de kans op het oplopen van een melanoom ten gevolge van blootstelling aan UV straling nog niet mogelijk is.

Effecten op de ogen

De twee het gezichtsvermogen bedreigende oogafwijkingen die mogelijk gerelateerd zijn aan schade door UV straling, zijn seniel cataract of ouderdomsstaar en seniele maculadegeneratie of veroudering van het centrale deel van het netvlies. De naamgeving geeft al aan dat deze afwijkingen vooral bij ouderen voorkomen. Dit kan veroorzaakt worden door een natuurlijk verouderingsproces, maar het kan ook te maken hebben met een langdurige inwerking van toxische factoren, waaronder UV straling.

Bij de bespreking van effecten van UV straling op het oog besteedt de commissie slechts zijdelings aandacht aan traumatische schade zoals lasogen en sneeuwblindheid, omdat het ontstaan van deze laesies sterk gedragsbepaald is.

Afwijkingen en aandoeningen van netvlies en hoornvlies

Seniele macula-degeneratie is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van blindheid en is vooralsnog onbehandelbaar. De prevalentie van deze afwijking neemt op hoge leeftijd sterk toe: van 4% tot 12% tussen het zevende en achtste levensdecennium en tot 30% in het negende. Er zijn weinig redenen om aan te nemen dat UV straling een belangrijke causale rol speelt. Bij volwassenen bereikt geen of vrijwel geen UV straling het netvlies. Tot de leeftijd van rond 20 jaar is dit nog wel het geval, maar in deze leeftijdsgroep komen alleen traumatisch verworven netvliesafwijkingen voor.

De twee meest voorkomende afwijkingen aan het hoornvlies en de harde oogrok zijn pterygium en pingueculum. Over de prevalentie van deze aandoeningen zijn vrijwel geen gegevens beschikbaar. Wel is duidelijk dat zij aanzienlijk minder voorkomen dan ouderdomsstaar en seniele maculadegeneratie. Blootstelling aan UV straling wordt als een causale factor gezien, maar de commissie is van oordeel dat er weinig argumenten zijn dat deze belangrijk is. Wind en zout (op zee) en droogte en zand (in woestijngebieden) zouden ook een rol kunnen spelen bij het ontstaan van deze afwijkingen.

Afwijkingen aan de lens

Lensafwijkingen komen vaker voor dan afwijkingen aan het netvlies. Daarom neemt men aan dat veranderingen in de lens de belangrijkste oorzaak zijn van de vermindering van het gezichtsvermogen tijdens het ouder worden.

Staar is de meest voorkomende oogziekte. De toename in prevalentie vindt bij aanzienlijk lagere leeftijden plaats dan bij maculadegeneratie. Ongeveer 16% van de Nederlandse bevolking ouder dan 50 jaar heeft ouderdomsstaar. Op hoge leeftijd (75 - 85 jaar) kan dit oplopen tot rond 46%.

Zonder behandeling resulteert staar onvermijdelijk in blindheid. Behandeling is echter goed mogelijk door het chirurgisch verwijderen van de aangedane lens en het implanteren van een nieuwe (kunststof)lens.

UV straling als oorzaak van staar

Bij de beoordeling van de gegevens over de relatie tussen blootstelling aan zonlicht of UV straling en het ontstaan van staar, had de commissie te maken met twee 'stromingen' in de wetenschappelijke wereld. De eerste 'stroming' hangt de mening aan dat UV een belangrijke oorzaak van staar is. Volgens de andere is dit niet het geval en zijn andere factoren als de voedingstoestand en de hygiënische omstandigheden van doorslaggevend belang. Op voorstel van de commissie heeft de Gezondheidsraad een internationale workshop georganiseerd, waarin 14 deskundigen, experimentalisten, clinici en epidemiologen, vertegenwoordigers van beide 'stromingen', over dit onderwerp hebben gedebatteerd. De workshop, getiteld 'The UV Scenario for Senile Cataract: Fact or Fiction?' werd op 31 januari en 1 februari 1994 gehouden te Rotterdam. De daar gepresenteerde gegevens en de uitkomst van de discussies hebben de commissie ondersteuning gegeven bij het trekken van haar conclusies over de relatie tussen blootstelling aan zonlicht of UV straling en het optreden van staar.

Experimenteel onderzoek heeft onomstotelijk aangetoond dat UV straling een direct effect heeft op de lens en afwijkingen in de lensschors en de lenskern teweeg kan brengen.

De resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de relatie tussen lensafwijkingen en blootstelling aan zonlicht zijn niet altijd ondubbelzinnig. Consistentie tussen de verschillende onderzoeken is vaak moeilijk te bepalen, vooral omdat de gebruikte definities voor cataract nogal eens verschillen.

Uit het onderzoek dat het best voldoet aan de criteria voor goed epidemiologisch onderzoek blijkt dat er voor vertroebelingen in de voorste lensschors (de buitenste laag van

de lens) een positieve relatie is met blootstelling aan zonlicht. Dit wordt beschouwd als een aanwijzing dat ook schorscataract gerelateerd is aan blootstelling aan zonlicht. Voor posterieur subcapsulair cataract (dat zich in de schors aan de achterzijde van de lens bevindt) zijn er aanwijzingen voor een zwakke positieve relatie gevonden, terwijl voor kerncataract (dat zich in het centrale deel van de lens bevindt) een dergelijke relatie lijkt te ontbreken.

Andere onderzoeken geven, sommige door beperkingen in de omvang, andere door een al of niet onvermijdelijke suboptimale opzet, op zichzelf geen sterke bewijzen voor een relatie tussen blootstelling aan zonlicht en het optreden van enigerlei vorm van cataract, maar de resultaten er van kunnen wel worden beschouwd als ondersteuning van bovengenoemd onderzoek.

Samenvattende conclusies en enkele opmerkingen over kwantificering geeft de commissie in de beantwoording van de betreffende vraag uit de adviesaanvraag.

Effecten op ecosystemen

De commissie heeft een inventarisatie gemaakt van de kennis op het gebied van de invloed van UV straling op ecosystemen. Zij heeft daarbij een onderscheid gemaakt tussen verschillende organisatie-niveaus.

Effecten op abiotische structuren

UV straling kan zorgen voor afbraak of een verandering in de beschikbaarheid van in water opgeloste stoffen die voor groei en functioneren van cellen belangrijk zijn, zoals vitamine B12, aminozuren, en spore-elementen zoals ijzer. Tevens kan UV straling de vorming van carbonylsulfide bevorderen. Dit is een vluchtige zwavelverbinding die in de bovenste laag van zeewater met een hoog gehalte aan organische stof wordt gevormd. In de stratosfeer werkt carbonylsulfide, dat in de atmosfeer zeer persistent is, nevelvorming in de hand. Dit kan als negatief terugkoppelingsmechanisme werken voor de hoeveelheid UV straling die het aardoppervlak bereikt.

Een positief effect is, dat UV straling de concentratie van xenobiotische stoffen, zoals pesticiden, kan verminderen. Enerzijds kan de absorptie van dergelijke stoffen aan organometaalcomplexen verminderen, anderzijds kan de directe fotochemische afbraak groter worden.

Voor geen van deze processen zijn dosis-effectrelaties bekend.

Effecten op cellulair en individu-niveau

In dierlijke en plantaardige cellen kan UV straling direct of indirect veranderingen in het DNA teweeg brengen. Hierdoor kunnen cellulaire processen worden verstoord. In plantaardige cellen kan ook directe schade toegebracht worden aan het fotosysteem, waardoor de fotosynthese wordt verminderd. Deze veranderingen in functies en structuren van de cel kunnen resulteren in veranderingen in functies en structuren van organismen.

In planten kan UV straling de vorming van UV-B-absorberende stoffen stimuleren. Ook kan de productie van verdedigingsstoffen tegen herbivoren verminderen waardoor er veranderingen kunnen ontstaan in het vraatpatroon en daarmee in de samenstelling van de plantenpopulatie. Door veranderingen van verbindingen in de celwanden kan ook de vertering van plantaardig materiaal gewijzigd worden.

Over al deze processen zijn slechts incidentele gegevens bekend, te weinig voor het opstellen van dosis-responsrelaties. In een enkel geval is een actiespectrum geconstrueerd. Het is momenteel niet mogelijk om een kwantitatieve relatie te leggen tussen bestraling met UV en genoemde effecten.

Effecten op populatie-niveau

De gevoeligheid van organismen voor UV straling wordt in eerste instantie bepaald door hun genetische samenstelling. Voor de reactie van een populatie is ook de genetische variatie van belang. Binnen veel onderzochte plantensoorten zijn UV-gevoelige en UV-resistente genotypen aanwezig, zodat populaties op een verhoging van de UV-dosis kunnen reageren met verschuivingen van de dominantie van genotypen.

De gevoeligheid van een populatie wordt ook bepaald door selectie ten gevolge van blootstelling aan UV-licht in zowel het heden als het verleden.

Voor de mate van natuurlijke blootstelling aan UV straling is de positie van de soort in het ecosysteem van betekenis. Planten en dieren onder een gesloten kroon dak van een bos worden nauwelijks aan UV straling blootgesteld. Hetzelfde geldt voor organismen met een korte levenscyclus in het voorjaar of voor organismen die 's nachts actief zijn. Ook in aquatische ecosystemen komen grote verschillen in blootstelling voor als gevolg van variaties in de doordringing van UV straling in het water en de diepte waarop organismen zich bevinden.

Effecten op ecosysteem-niveau

Alleen met kennis van de positie van soorten of populaties in een ecosysteem en informatie over hun dagelijkse of seizoensactiviteit, gecombineerd met gegevens over de effecten van UV straling, kan mogelijk een oordeel gegeven worden over de gevolgen van een verhoogd niveau van UV straling op een ecosysteem.

Sommige algen- en plantensoorten zijn veel gevoeliger voor UV straling dan andere. Daardoor zouden soortverschuivingen kunnen optreden in levensgemeenschappen die aan verhoogde UV straling worden blootgesteld. Hierboven is al gewezen op mogelijke veranderingen in land-ecosystemen ten gevolge van veranderingen in het vraatpatroon van herbivoren. Over deze zogenoemde indirecte effecten in ecosystemen is echter vrijwel niets bekend. Het is daarom niet mogelijk om een relatie tussen een verhoging van de UV straling en veranderingen in ecosystemen te kwantificeren.

Consequenties van menselijk handelen

Door UV straling geïnduceerde schade aan terrestrische ecosystemen kan in de hand worden gewerkt door socio-economische factoren die de omgang van de mens met de natuur beïnvloeden. Zo kan de plantengroei die in de plaats komt van gekapte regenwouden minder aangepast zijn aan verhoogde UV straling dan de oorspronkelijke vegetatie, met als mogelijk gevolg indirecte schade voor het milieu zoals toenemende erosie. Het is ook niet ondenkbaar dat gevoelige schakels in ecosystemen wegvallen als gevolg van synergistische effecten tussen de werking van geloosde gifstoffen (bijvoorbeeld PAKs) en een verhoogd niveau van UV straling.

Klimatologische omstandigheden

Overal op aarde bepaalt de bewolking mede de hoeveel UV straling die het aard- of wateroppervlak bereikt. Veranderingen in de bewolgingsgraad hebben derhalve directe gevolgen voor de hoeveelheid UV straling op leefmilieu.

Het is denkbaar, maar nog geenszins aangetoond, dat veranderingen in ecosystemen ten gevolge van een toename van de instraling van UV door middel van veranderingen in elementenkringlopen en de afgifte van bepaalde gassen aan de atmosfeer tot gevolg hebben dat er veranderingen in het klimaat optreden. De commissie acht dit een van de meest bedreigende scenario's. Ook hiervoor zijn echter te weinig gegevens beschikbaar om enigerlei vorm van kwantificering mogelijk te maken.

Preventieve maatregelen

UV straling is een natuurlijke risicobron. De toename van UV straling als gevolg van vermindering van de dikte van de ozonlaag vormt, zowel wat betreft de effecten op de mens als die op (componenten uit) ecosystemen, een *toegevoegd* risico. Een van de onderdelen van het milieubeleid van de overheid is het beperken van het toegevoegde risico. Zij maakt hierbij gebruik van brongerichte en effectgerichte maatregelen. De commissie doet een aantal voorstellen voor dergelijke maatregelen.

Maatregelen aan de bron

Brongerichte maatregelen kunnen in het geval van UV bestraling slechts bestaan uit het terugdringen van de toename van de UV instraling die optreedt ten gevolge van de vermindering van de dikte van de ozonlaag. De enige wijze waarop dit bewerkstelligd kan worden is stopzetting van de emissie van stoffen die de ozonlaag aantasten.

Beperking van de blootstelling

Voorlichting over de mogelijke gevaren van blootstelling aan UV straling kan effectief zijn. Grote voorlichtingscampagnes in Australië over het risico met betrekking tot het krijgen van huidkanker hebben bewerkstelligd dat men zich veel minder dan voorheen blootstelt aan zonlicht.

Uit het oogpunt van het verminderen van risico's zou het het beste zijn als men zonnebaden geheel zou vermijden. Om de kans op het oplopen van nadelige effecten van UV straling zo klein mogelijk te houden, is het van belang om verbranding te vermijden, in het bijzonder bij kinderen. In de zomermaanden zou de zon tussen 11.00 en 15.00 uur zoveel mogelijk vermeden moeten worden. Indien men toch in de buitenlucht wil zijn (bijvoorbeeld voor sport of recreatie), dan moet geadviseerd worden zonnebrandcrèmes te gebruiken. Echter, dergelijke middelen geven wel een goede bescherming tegen de door UV straling veroorzaakte verbranding en ook bescherming tegen DNA-schade is aangetoond, maar zij blijken niet altijd tegen immuunsuppressie door UV straling te beschermen en het is nog onduidelijk in hoeverre zij het ontstaan van huidkanker kunnen voorkomen. Het is daarom ongewenst om zonnebrandcrèmes te gebruiken om veel langer in de zon te kunnen blijven dan zonder toepassing van deze middelen.

Alhoewel de invloed van de gevolgen van onderdrukking van het immuunsysteem door UV straling nog niet ten volle bekend is, beveelt de commissie toch al aan om personen

die tot de risicogroepen voor immuunsuppressie behoren te adviseren zich te onthouden van overmatige blootstelling aan UV straling.

Door UV straling veroorzaakte traumatische oogaandoeningen zoals lasogen en sneeuwblindheid, beide acute ontstekingen van het hoornvliesepitheel, zijn te voorkomen door afdoende beschermende maatregelen te nemen: het dragen van een las- respectievelijk sneeuwbril. Bij deze laatste dient men er wel op te letten dat er ook aan de onder- en zijkanten een goede afscherming is: een groot deel van de UV belasting in sneeuwgebieden is het gevolg van gereflecteerde UV straling (verse sneeuw reflecteert meer dan 80% van de opvallende straling).

Ook voor het verminderen van de invloed van UV straling op de vorming van staar of andere chronische oogafwijkingen is het aan te bevelen de ogen zo veel mogelijk tegen die straling af te schermen. De hoeveelheid directe straling kan al aanzienlijk verminderd worden door het dragen van een hoofddekseel met een rand of klep aan de voorzijde. Een zonnebril kan ook effectief zijn, mits de glazen geen UV straling doorlaten. Doen ze dit wel, dan kan het dragen van zo'n bril averechts werken: doordat de hoeveelheid zichtbaar licht wordt verminderd, zal de pupil zich verwijden en kan er juist meer UV straling op de lens vallen. Zelfs een zonnebril die UV straling volledig blokkeert, kan er echter niet voor zorgen dat de lens voor alle straling afgeschermd wordt. Ten gevolge van reflectie kan ook vanaf de zij- en onderkant een aanzienlijke hoeveelheid UV straling het oog bereiken. Dit is vooral het geval bij verblijf in de nabijheid van of op reflecterende oppervlakken als water en licht zand. In dergelijke gevallen is een bril aan te bevelen die, net als een goede sneeuwbril, ook aan de onder- en zijkanten bescherming biedt.

De commissie verwacht, gezien de ervaringen in Australië, dat het met een goede voorlichting mogelijk is om een verandering in het gedrag van de bevolking te bewerkstelligen. Daarmee zouden de effecten van een toename van de hoeveelheid UV straling als gevolg van de vermindering van de ozonlaag op de mens meer dan gecompenseerd kunnen worden.

Beantwoording van de vragen uit de adviesaanvraag

Vraag 1: Zijn er sedert het advies van 1986 nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen te melden die een duidelijker verband leggen tussen blootstelling aan UV straling en effecten op het menselijk immuunsysteem? Zijn deze effecten zoals bijvoorbeeld immuunsuppressie en de daarmee samenhangende toename van bijvoorbeeld infecties, indien aantoonbaar, te vertalen naar dosis-effect relaties met als indicator ziekte en/of sterfte? Welke getalsfactor kan men hanteren voor sterftekans en/of incidentie van ziekte als dergelijke dosis-effect relaties te kwantificeren zijn?

Uit dierproeven blijkt dat UV straling effecten heeft op het immuunsysteem. Deze kunnen resulteren in een vermindering van de afweer tegen infecties en van de weerstand tegen de groei en ontwikkeling van tumoren. Effecten op immunologische parameters in de mens zijn eveneens bekend.

Hoewel de immuunsystemen in mens en dier in grote lijnen vergelijkbaar zijn, is extrapolatie van dierexperimentele gegevens naar de mens moeilijk. Daarom kunnen effecten die worden waargenomen in het proefdier gemakkelijk leiden tot een overschatting, maar evengoed tot een onderschatting van de ernst van de effecten in de mens. Dit geldt zowel voor infectieziekten als voor tumorgroei.

Het is aannemelijk dat een toenemende blootstelling aan UV straling als gevolg van een vermindering van de dikte van de ozonlaag, via effecten op het immuunsysteem invloed zal hebben op het voorkomen van infecties en wellicht ook op dat van tumoren. De gegevens hierover zijn nog onvoldoende voor kwantitatieve schattingen van de kans op het optreden van gezondheidseffecten.

Vraag 2: Er zijn vele modelberekeningen bekend die een verband leggen tussen een procentuele aantasting van de ozonlaag en een zekere toename van de UV straling op leefnivo met als gevolg een toename van niet-melanome huidkankerincidentie. Bestaan er nieuwe inzichten ten aanzien van de hoogte van de risicofactor die een relatie legt tussen deze kankerincidentie en blootstelling aan UV straling? Eenzelfde vraag kan gesteld worden ten aanzien van de kwantitatieve relatie tussen sterfte aan huidkanker en incidentie van kanker ten gevolge van blootstelling aan UV straling.

Er zijn sinds het Gezondheidsraadadvies uit 1986 meer gegevens beschikbaar gekomen over de relatie tussen UV-bestraling en huidkanker. De onzekerheden waarmee de schattingen gepaard gaan, zijn daardoor ten opzichte van 1986 verkleind.

Volgens de huidige schattingen resulteert één procent toename van de hoeveelheid UV straling in een toename van het aantal plaveiselcelcarcinomen met 2,5% en van het aantal basaalcelcarcinomen met 1,5%. Elk procent afname van de dikte van de ozonlaag leidt tot een geschatte toename met $3,1 \pm 0,9\%$ voor plaveiselcelcarcinomen en $1,9 \pm 0,5\%$ voor basaalcelcarcinomen.

Uit modelberekeningen blijkt dat de door ozonvermindering te verwachten verhoging van de incidentie van carcinomen (plaveisel- en basaalcelcarcinomen bijeen) zich zelfs bij het gunstigste CFK-productiescenario nog tot 2040 voortzet, voor Nederland tot circa 190 extra gevallen per miljoen inwoners per jaar. Als gevolg van de lange latentieperiode bij het ontstaan van huidcarcinomen loopt de toename van de incidentie enige tientallen jaren achter bij de toename van de hoeveelheid UV straling. Na 2040 kan de toename van het aantal extra kankergevallen bij volledige naleving van het gunstigste scenario langzaam verminderen.

De commissie schat dat een blijvende vermindering van de hoeveelheid ozon in de stratosfeer met tien procent, bij ongewijzigd gedrag, op termijn zou kunnen resulteren in 55 ± 20 extra gevallen van plaveiselcelcarcinoom per miljoen inwoners per jaar en 180 ± 75 extra basaalcelcarcinomen per miljoen per jaar. Bij een bevolkingsgrootte van 15 miljoen komt dit neer op jaarlijks ongeveer 825 extra gevallen van plaveiselcelcarcinoom en 2700 extra gevallen van basaalcelcarcinoom.

Voor carcinomen van de huid is de incidentie veel hoger dan de mortaliteit. De sterfte aan plaveiselcelcarcinomen bedraagt circa 3% van de incidentie, voor basaalcelcarcinomen is dit ongeveer 0,3%.

Uitgaande van deze waarden en de getallen genoemd voor de incidentie resulteert een blijvende vermindering van de hoeveelheid ozon in de stratosfeer met tien procent in een geschat aantal extra sterfgevallen ten gevolge van plaveiselcelcarcinomen van $1,7 \pm 0,6$ per miljoen per jaar en ten gevolge van basaalcelcarcinomen van $0,5 \pm 0,2$ per miljoen per jaar. Bij een bevolkingsgrootte van 15 miljoen komt dit neer op jaarlijks ongeveer 25 extra sterfgevallen door plaveiselcelcarcinomen en 8 extra sterfgevallen door basaalcelcarcinomen. Door de genoemde lange latentietijd zal dit vooral oudere mensen betreffen.

Vraag 3: Tot voor kort was het niet duidelijk of melanomen ook (partieel) door UV straling veroorzaakt danwel in hun ontwikkeling door UV straling gestimuleerd worden. Bestaat er momenteel, als gevolg van recente wetenschappelijke onderzoeksresultaten, meer zekerheid over de relatie UV straling en de incidentie van melanomen, met name over de mogelijke rol van UV straling als co-factor? Zijn dergelijke relaties al te kwantificeren? Zijn er nieuwe ontwikkelingen te melden die van belang zijn voor de bepaling van de sterftekans na het optreden van melanomen?

Voor melanomen is de relatie met blootstelling aan zonlicht veel minder eenduidig dan voor carcinomen. Er zijn grote verschillen tussen de diverse typen melanomen en ook het patroon van blootstelling lijkt van grote invloed te zijn. Voor superficieel spreidend en nodulair melanoom wordt een hogere incidentie gevonden op huidgedeeltes die niet regelmatig door zonlicht worden beschenen maar die, bijvoorbeeld tijdens vakanties, in korte tijd een hoge dosis te verwerken krijgen. Op grond van deze waarnemingen is de hypothese van de intermitterende blootstelling ontstaan, die ervan uitgaat dat voor deze typen melanoom de doseringssnelheid van groter belang is dan de totale dosis. Voor lentigo maligna melanoom lijkt de totale dosis wel de belangrijkste factor te zijn. Daarnaast zijn er ook aanwijzingen dat blootstelling aan zonlicht gedurende de vroege jeugd een relatief grotere invloed heeft op het ontstaan van bepaalde vormen van melanoom dan blootstelling later in het leven.

De commissie is van mening dat de hypothese dat blootstelling aan zonlicht tijdens de jeugd van grote invloed is op het kans op het krijgen van melanomen beter gefundeerd is dan de hypothese van de intermitterende blootstelling.

Eén van de grootste problemen bij kwantificering is dat er voor melanomen bij de mens geen bruikbare experimentele gegevens zijn over de golflengte-afhankelijkheid van de tumorinductie. De commissie acht het daarom niet zinvol en verantwoord om berekeningen te maken of voorspellingen te doen over de effecten van een toename van de hoeveelheid UV straling op de incidentie van melanomen of de sterfte ten gevolge van deze tumoren.

Vraag 4: Zijn er voldoende aanwijzingen beschikbaar gekomen die duidelijk maken dat meer oogandoeningen dan voorheen werd aangenomen in relatie kunnen worden gebracht met blootstelling aan UV straling? Is het mogelijk om op basis van nieuwe en bestaande kennis inzake geïnduceerde oogandoeningen ten gevolge van blootstelling aan UV straling te komen tot zogeheten risicogetallen?

Uit experimenteel onderzoek zijn er voldoende aanwijzingen dat UV straling vertroebelingen van de lens kan veroorzaken die kunnen leiden tot staar (cataract). Uit epidemiologisch onderzoek blijkt dat er een positieve relatie is tussen het optreden van vertroebelingen in de voorste lenschors, de buitenste laag van de lens, en blootstelling aan zonlicht. Dit wordt beschouwd als een aanwijzing dat schorscataract gerelateerd is aan blootstelling aan zonlicht. Voor posterieur subcapsulair cataract (dat zich in de schors aan de achterzijde van de lens bevindt) zijn er aanwijzingen voor een zwakke positieve relatie met blootstelling aan zonlicht gevonden, terwijl voor kerncataract (dat zich in het centrale deel van de lens bevindt) een dergelijke relatie lijkt te ontbreken.

Het is waarschijnlijk dat de hogere prevalentie van staar in tropische gebieden samenhangt met de vaak slechte voeding en slechte hygiënische omstandigheden. Deze factoren worden soms als veel belangrijkere causale factoren dan blootstelling aan UV straling naar voren gebracht.

Het is thans niet mogelijk om het relatieve belang van UV straling in het ontstaan van cataract temidden van de andere factoren die daarbij mogelijk een rol kunnen spelen, te bepalen. De bijdrage van UV straling is sterk afhankelijk van allerlei externe factoren, waaronder het gedrag. Het is ook niet mogelijk om het effect van een toename van de UV-belasting door de afname van de dikte van de ozonlaag op de prevalentie van staar te kwantificeren.

Vraag 5: In het verleden is onderzoek, dat betrekking had op effecten van UV straling, voornamelijk gericht geweest op humane effecten. Steeds vaker worden vragen gesteld over mogelijke negatieve effecten van UV straling op ecosystemen. Is de huidige wetenschappelijke kennis al zodanig ontwikkeld dat mogelijke

negatieve effecten van UV straling op ecosystemen, bijvoorbeeld aquatische ecosystemen, te kwantificeren zijn? Biedt de systematiek op het gebied van effecten op ecosystemen zoals die in de notitie "Omgaan met risico's" (1989) gepresenteerd is houvast bij een dergelijke kwantificering?

De commissie heeft een onderscheid gemaakt tussen verschillende organisatie-niveaus: abiotische structuren, cellen, individuen, populaties en ecosystemen.

Op alle niveaus zijn slechts incidentele gegevens bekend, te weinig voor het opstellen van dosis-reponsrelaties. In een enkel geval is een actiespectrum geconstrueerd. Het is momenteel niet mogelijk om een kwantitatieve relatie te leggen tussen bestraling met UV en de al bekende effecten.

Het is denkbaar, maar nog geenszins aangetoond dat veranderingen in ecosystemen ten gevolge van een toename van de instraling van UV, door middel van veranderingen in elementenkringlopen en de afgifte van bepaalde gassen aan de atmosfeer tot gevolg hebben dat er veranderingen in het klimaat optreden. De commissie acht dit een van de meest bedreigende scenario's, maar benadrukt dat er momenteel geen gegevens zijn die wijzen op een naderende catastrofe. Eveneens zijn er te weinig gegevens beschikbaar om enigerlei vorm van kwantificering mogelijk te maken.

Ten slotte: de systematiek voor het bepalen van risico's voor ecosystemen zoals beschreven in de nota 'Omgaan met risico's' acht de commissie niet toepasbaar op de effecten van UV straling. De belangrijkste reden hiervoor is dat UV straling, naast individuen en soorten, ook vele abiotische elementen van ecosystemen en verscheidene elementenkringlopen beïnvloedt.

Summary, conclusions and recommendations

of a report prepared by a Committee of the Health Council of the Netherlands: UV radiation from sunlight. The Hague: Health Council of the Netherlands, 1994; publication no. 1994/05.

Depletion of the ozone layer results in an increase in ultraviolet radiation reaching the surface of the earth. UV radiation has a beneficial effect on the stimulation of the formation of vitamin D by the body, but it also causes various adverse health effects.

The possibility that these adverse effects might increase motivated the Dutch Minister of Housing, Physical Planning and the Environment to ask the Health Council of the Netherlands to identify these effects. The Minister wants to be informed about five specific possible consequences of UV irradiation: a decrease in the functioning of the immune system, an increase in the incidence of non-melanoma skin cancer and of melanomas and an increase of the mortality associated with these tumors, the influence on the development of eye disorders and the effects on ecosystems. The Minister also asks to quantify the risk for each of these effects.

In the sections following a summary is presented of the information contained in the report for each of the effects of UV radiation, as indicated by the Minister. Finally, his specific questions are answered explicitly.

Effects on the immune system

There are more or less independent regulatory immune system pathways active in the skin. The Langerhans cells located in the epidermis present antigen to T-lymphocytes. This forms the first step of a primary immune response. Keratinocytes in the epidermis can produce certain messenger compounds, the interleukins.

Changes in the immune components in the skin may have systemic immune effects, since there is continuous recirculation of lymphoid cells from the skin to the lymphoid glands by lymph fluid and blood. Recirculating lymphocytes form the basis of immune surveillance and, as such, are extremely important for the resistance against pathogenic agents and tumor cells.

Immunosuppression by UV radiation

There are a number of parallel mechanisms resulting in immunosuppression by UV radiation.

UV irradiation leads to a decrease in the number of Langerhans cells in the skin and to a change in their antigen presentation. This causes a local decrease in resistance that is intensified by the induction of T-lymphocytes with suppressor activity. There is also a systemic influence, since the altered Langerhans cells migrate to the lymphoid glands and can change the pattern of recirculation of the T-lymphocytes. UV radiation also induces keratinocytes to produce various interleukins. These can influence the immune system both locally and systemically.

UV radiation-induced immunosuppression might also be mediated by urocanic acid, a substance formed in the epidermis. *Trans*-urocanic acid can be modified into the *cis*-isomer by UV radiation. *Cis*-urocanic acid has been shown to suppress certain hypersensitivity reactions in the mouse.

Finally, it has been demonstrated recently that UV-induced DNA damage can also play a role in decreasing the immune response. However, the mechanism is not yet clear.

Resistance against tumors

In the mouse, immunosuppression results in failure of the immune system to destroy cells with antigenic properties (for instance, tumor cells). It seems likely that in humans also the influence of UV radiation on the immune system reduces resistance against tumors. The increased skin tumor incidence that is associated with exposure to sunlight could be due in part to UV-induced immunosuppression.

There is an increased risk of skin tumors associated with exposure to UV radiation in individuals that already have a suppressed immune system, for instance in patients who have had an organ transplant.

Resistance against infections

In general, it can be expected that a decreased function of the immune system will affect the resistance against infections. This hypothesis is supported by studies on patients suffering from infection with *Mycobacterium leprae*, the cause of leprosy. Exposure to UV radiation might augment the existing immunosuppression in AIDS patients that are infected with HIV. However, epidemiological studies in this field have not been performed.

Exposure to UV radiation can lead to the activation of latent viruses. Activation of virus replication has been found in HIV positive individuals. However, this is not necessarily mediated by the immune system, it can also be a direct effect of UV radiation on the virus.

Another possible effect of UV radiation may be a reduction in the efficiency of vaccination, but there is no information available on this matter.

Protection against photo-immunological effects

Skin pigment does not offer protection against UV-induced immunosuppression. Also most chemical sunscreens do not offer sufficient protection. The SPF, a factor that indicates the degree of protection against sun burning, does not indicate protection against immunosuppression.

Therapeutic application of UV radiation

In a few cases suppression of the immune system by UV radiation can be beneficial. This is exploited in the treatment of certain skin diseases, for instance eczema and *psoriasis vulgaris*.

Effects on the skin

The skin is the organ which has the highest exposure to UV radiation. The cellular effects of UV radiation have therefore been investigated primarily in skin cells *in vitro* or *in vivo*. These studies have demonstrated that UV radiation is capable of damaging many molecules and structures in the cell, which may result in changes in cellular functions. DNA damage can lead to the development of a tumor. Mutations on UV-sensitive sites in oncogenes and tumor suppressor genes have been demonstrated in animal and in human cells.

The development of several types of skin tumors seems to be related to exposure to UV radiation: melanomas, originating from the pigment-producing skin cells, the melanocytes, and carcinomas or non-melanoma skin cancers that originate from the keratinocytes, the horn-producing cells of the epidermis.

Non-melanoma skin cancers

The most prominent non-melanoma skin cancers are the basal cell carcinomas and the squamous cell carcinomas. In animal experiments, a causal relationship with exposure of the skin to UV radiation has only been demonstrated for the development of squamous cell carcinomas. It has been near impossible to induce experimentally with UV radiation the other type of skin tumor. For these tumors the presumed relationship to exposure to UV radiation is based primarily on epidemiological data and the presence of UV-related changes in the DNA of the tumorcells.

Relationship between exposure to sunlight and the incidence of non-melanoma skin cancer

Squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas occur almost exclusively on sunlit parts of the skin, especially in the caucasian population. People extensively exposed to UV radiation and with a skin that burns easily and hardly pigmentates are most at risk.

A number of factors can be identified that influence the risk of developing a carcinoma. Studies on immigrants to Australia have shown that exposure during childhood and adolescence (before age 20) constitutes a larger risk factor than exposure at later ages. The reason for this is twofold. First, the time available for carcinogenesis is longer with childhood exposure and for most people childhood exposure dominates the lifetime exposure. Second, children are likely to have relatively more proliferating skin cells than do adults. Since the mutagenic effect of UV radiation is considerably greater in dividing than in resting cells, the risk of a cell contracting a mutation such that its proliferation is disturbed is correspondingly greater.

It has already been mentioned that suppression of the immune system increases the risk of skin cancer. Kidney transplant patients treated with immunosuppressive drugs for the rest of their lives have an approximately 500 times higher risk for the development of carcinomas. Exposure to sunlight before the age of 30 is also highly associated with the development of carcinomas in these individuals.

An increased incidence of carcinomas has also been observed in other persons with a suppressed immune system, for instance AIDS patients. The risk of metastases and mortality is also greater in these people.

Finally, (immuno)genetic factors possibly play a role in the development of carcinomas. It is important to examine whether such factors in general predispose for the development of carcinomas.

The committee feels that the relation with accumulated sunlight exposure has been convincingly demonstrated for squamous cell carcinoma. It is clear that there also is a relation between exposure to sunlight and the development of basal cell carcinoma, but this relation is not as straight forward as that for squamous cell carcinoma. Judging from the localizations of basal cell carcinomas on the body, most of these tumors (80 - 95%) are induced by sunlight.

Dose-effect relationship for non-melanocytic skin cancer

Epidemiological and experimental studies have shown that the skin tumor incidence is a power function of UV dose as well as of age. The values of the exponent for the UV dose in humans, approximately 2.5 for squamous cell carcinomas and 1.5 for basal cell carcinomas, indicate that the incidence is highly responsive to alterations in the UV dose. In practice this means that an increase in dose will lead to tumors becoming manifest at an earlier age and to an increased number of tumors.

The values of the exponent for the UV dose for squamous cell carcinomas in man are lower than those for mice. This indicates that, in man, the induction of these tumors is less dependent on the UV dose than it is in mice. The values of the age-dependence exponent in man are comparable to those in mice.

The corresponding values for basal cell carcinomas are lower. Since the exponents are probably proportional to the number of steps in the process of carcinogenesis that are related to the UV dose and to age this might indicate that more steps are required for the induction of a squamous cell carcinoma than a basal cell carcinoma.

Quantitative data on incidence and mortality are given in the answers to the questions of the Minister.

Melanomas

The literature shows that for melanomas the relationship to sunlight exposure is much less unambiguous than for carcinomas. There are large differences between the different types of melanomas and the exposure pattern also seems to have a significant influence.

Some melanomas have a higher incidence in parts of the skin that are not regularly exposed to sunlight but that had to deal with a large dose within a short period of time,

for instance during a summer holiday. Based on these observations the intermittent exposure hypothesis was conceived, which assumes that for these types of melanoma the dose rate is of greater importance than the total dose. For other types of melanoma the total dose does seem to be the most important factor. Also, there are indications that for the induction of certain melanoma types exposure during childhood is of relatively greater importance than exposure later in life.

The principal types of melanoma are lentigo malignant melanoma, which almost exclusively occurs on the face or the lower arms, especially in long-term exposed people; superficially spreading melanoma, the most frequently diagnosed skin melanoma; nodular melanoma and acrolentiginous melanoma. The latter type is, by definition, localized on the acra: the palms, the soles, under the nails and also on the lips. It is the most frequently diagnosed type in coloured races.

Incidence and mortality

The incidence of skin melanomas has increased in the caucasian population by a factor 2 or 3 during the past 30 years, especially tumors on skin parts with a low sunlight exposure. No increase was observed during this period in the coloured population. The latter already has a significantly lower melanoma incidence. Skin pigmentation therefore seems to protect against melanoma induction.

The incidence data for the Netherlands seem to indicate a doubling in melanoma incidence between the years 1975 and 1983, but interpretation of these data is complicated by incomplete recording. It is clear, however, that the incidence of melanomas in the Netherlands is relatively high: approximately 130 cases per million persons per year.

Mortality from melanomas has also increased. In general, this increase is less than the increase in incidence. Improved diagnostic procedures that result in earlier detection may be the reason. In the Netherlands mortality quadrupled between 1950 and 1988. A possibly gradually improving registration of melanoma as a cause of death may have contributed to this increase. Registered mortality due to melanomas was relatively low in 1950 (approximately 4 per million per year), but in 1988 it matched that in other industrialized countries (approximately 16 per million per year).

Etiological factors

When epidemiological data are used to determine etiological factors it should be kept in mind that the different types of melanoma probably develop differently. It is therefore important to stratify the incidence data for the different clinical types of melanoma.

On the basis of epidemiological data lentigo malignant melanoma seems to be related to cumulative sunlight exposure, and superficial spreading melanoma and nodular

melanoma to short excessive exposure. In some studies it might have been possible that exposure to sunlight was better remembered by patients than by controls (recall bias).

There is also a difference in incidence of melanomas in Australia between the original caucasian population and immigrants. The relative risk of developing superficial spreading melanoma is significantly higher for those who moved to Australia before the age of 15 years compared to those who moved later in life.

The committee thinks that the hypothesis that childhood exposure has a major influence on the development of melanoma is based on more solid grounds than the hypothesis of intermittent exposure. The latter strongly depends on the recollection of the interviewed on exposures in the past. This is not the case in the immigrant studies.

Other melanoma risk factors

Other factors than sunlight exposure also play a role in the development of melanoma. One of the most important of these is a genetic defect: the FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma) syndrome. Patients with this defect usually have a large number of moles and (also as a result of this) a highly increased risk for melanomas. The gene responsible for the FAMMM syndrome, probably a tumor suppressor gene, has recently been localized. Subsequent isolation may lead to a breakthrough regarding the development of melanoma.

The effect of UV radiation on pigment metabolism may also be important in melanogenesis. The balance between the two different types of melanin, pheomelanin and eumelanin is decisive. Those people with relatively high levels of pheomelanin and low levels of eumelanin, such as fair-skinned persons, are at an increased risk of melanomas. Pheomelanin can be damaging once it is activated by UV radiation. The exact mechanism involved is still unknown.

In the answers to the questions of the Minister the committee indicates why it feels that it is not possible to calculate the risk for contracting a melanoma as a result of exposure to UV radiation.

Effects on the eyes

The two lesions of the eyes that threaten vision and that are possibly related to damage caused by UV radiation are senile cataract and senile macular degeneration. These terms indicate that the lesions primarily are associated with advancing age. The reason might be an endogenous ageing process or there may be a relation with long-term effects of toxic factors, for instance UV radiation.

Considering the effects of UV radiation on the eyes the committee only refers indirectly to traumatic damage like welders' eyes and snow blindness, because the development of these lesions is primarily related to behaviour.

Lesions of the retina and cornea

Senile macular degeneration is the most important cause of blindness worldwide and is not yet treatable. The prevalence of this lesion strongly increases with age: from 4% to 12% between the seventh and eighth decade of life to 30% in the ninth decade. There are virtually no reasons to assume that UV radiation plays an important role in its etiology. No or almost no UV radiation reaches the retina in adults. Up to the age of about 20, some lesions are found, but these are only traumatic retinal lesions.

The two most frequently occurring corneal lesions are pterygium and pinguecula. There are almost no data concerning the prevalence of these lesions. It is clear, however, that their prevalence is significantly less than that of senile cataract and macular degeneration. Exposure to UV radiation is considered to be a causal factor, but the committee feels that there are few arguments indicating that it is an important factor. The influence of wind and salt (at sea), and dryness and sand (in desert areas) could also play a role in the development of these lesions.

Lesions of the lens

Lenticular lesions are more frequent than retinal ones. Therefore it is assumed that changes in the lens are the most important cause of decline of vision during aging.

Cataract is the most frequently occurring eye disease. The increase in its prevalence occurs at a much lower age than in the case of macular degeneration. Approximately 16% of the population of the Netherlands over age 50 suffers from senile cataract. At high ages (75 - 80 years) this can increase up to about 46%.

Without treatment, cataract inevitably leads to blindness. Effective treatment is possible by surgical removal of the diseased lens and implantation of a new (artificial) lens.

UV radiation as a cause of cataract

When assessing the data on the relation between exposure to sunlight or UV radiation and the development of cataract, the committee faced two 'schools of thought' in the scientific community. Supporters of the first think that UV is an important cause of cataract. Supporters of the second feel that this is not the case, but that other factors such as the nutritional situation and hygienic circumstances are crucial. At the suggestion of the committee the Health Council of the Netherlands organized an international

workshop where 14 experts, experimentalists, clinicians and epidemiologists, representatives of both 'schools', debated this subject. The workshop, entitled: 'The UV Scenario for Senile Cataract: Fact or Fiction ?' was held in Rotterdam, January 31st and February 1st, 1994. The data presented and the discussions held have supported the committee in drawing her conclusions about the relationship between exposure to sunlight and the development of cataract.

Experimental studies unquestionably demonstrate that UV radiation can have a direct effect on the lens and can induce lesions in the lens cortex and nucleus.

The epidemiological studies into the relation between lenticular lesions and exposure to sunlight are not always unequivocal. It is often difficult to determine consistence between the different studies, especially since the definitions used for cataract may differ.

The study that best complies with the criteria for sound epidemiological research shows that there is a positive relation between the occurrence of opacities in the anterior cortex (the outer layer of the lens) and sunlight exposure. This is considered as an indication that also cortical cataract is related to exposure to sunlight. Indications have been found for a weakly positive relation for posterior subcapsular cataract (located in the posterior cortex of the lens), while for nuclear cataract (located in the central part of the lens) such a relation seems to be completely absent.

By themselves, other studies do not offer firm indications for a relation between exposure to sunlight and the development of any form of cataract, some because they were restricted in size, others as a result of a sometimes inevitably suboptimal design, but they can be considered as support for the above mentioned studies.

Summarizing conclusions as well as some remarks on quantification are given in the answer to the specific question of the Minister.

Effects on ecosystems

The committee has made an inventory of available knowledge concerning the effects of UV radiation on ecosystems. It has made a distinction between different levels of organization.

Effects on abiotic structures

UV radiation can cause the break-down or alteration of the availability of water-dissolved substances that are important for growth and functioning of cells, for instance vitamin B12, amino acids and trace elements, e.g. iron. UV radiation can also promote the formation of carbonylsulfide, a volatile sulphuric compound that is formed in the top

layer of sea-water with a high content of organic matter. In the stratosphere carbonylsulfide, which is very persistent in the atmosphere, induces the formation of haze. This can function as a negative feed-back mechanism for the amount of UV radiation reaching the earth's surface.

A positive effect is that also the concentration of xenobiotic compounds, e.g. pesticides can be reduced by UV radiation. On the one hand the absorption of such compounds to organo-metal complexes can be reduced, on the other hand the direct photochemical breakdown can be increased.

No dose-effect relation data are available for any of these processes.

Effects at the level of the cell and individual

In animal and plant cells UV radiation can directly or indirectly cause alterations in DNA. This may result in the disturbance of cellular processes. In plant cells also direct damage can be inflicted on the photosystem, which reduces photosynthesis. These alterations in functions and structures of the cell can result in changes in functions and structures of organisms.

In plants UV radiation can stimulate the formation of UV-B-absorbing compounds. It can also reduce the production of compounds that act as defense against herbivores. This can alter the herbivores' feeding pattern and, as a result, the composition of the plant population. Changes in the molecules in the cell walls can also change the digestion of plant material.

Only incidental data are available on these processes, insufficient to determine dose-response relations. In some cases an action spectrum has been constructed. At this time it is not possible to determine a quantitative relation between UV irradiation and the effects mentioned.

Effects at the level of the population

The sensitivity of organisms is determined first by their genetic composition. In the reaction of a population the genetic variation also matters. Many plant species investigated contain UV-sensitive and UV-resistant genotypes. Therefore populations can react to an increase in the UV dose by shifts in the dominance of genotypes.

The sensitivity of a population is further determined by both present and past selection resulting from exposure to UV radiation.

The position of the species in the ecosystem is of importance for the extent of the natural exposure to UV radiation. Plants and animals living under the closed crown roof of a forest are hardly exposed to UV radiation. The same holds for organisms with a short lifecycle in spring or for nocturnal organisms. In aquatic systems there also are

large differences in exposure as a result of variations in the penetration of UV radiation in water and of the depth at which organisms live.

Effects at the level of the ecosystem

Only when the position of the species or populations in an ecosystem is known and information is available about their daily or seasonal activity and of the effects of UV radiation, it might be possible to describe the consequences of an increase of the level of UV radiation for ecosystems.

Some algae and plant species are particularly sensitive to UV radiation. Therefore, shifts in species composition might occur in ecosystems that are exposed to increased UV radiation. The possible changes in terrestrial ecosystems resulting from alterations in the feeding pattern of plant-eaters have already been indicated. Hardly anything is known about these 'indirect' effects on ecosystems. Therefore it is not possible to quantify a relation between an increase in UV radiation level and changes in ecosystems.

Consequences of human behaviour

Socio-economic factors influencing the way man interacts with nature may promote UV-induced damage to terrestrial ecosystems. The vegetation replacing cut-down rainforests might be less adapted to increased UV radiation than the original one, possibly leading to indirect environmental damage, such as increased erosion. It is also possible that sensitive links in ecosystems disappear as a result of synergistic effects between discharged toxic chemicals (for instance PACs) and increased levels of UV radiation.

Climatological circumstances

Cloud cover is one of the factors that determines the amount of UV radiation reaching the earth's surface anywhere on earth. Changes in cloud cover therefore have direct consequences for the amount of UV radiation in the biosphere.

It is conceivable, but far from demonstrated, that changes in ecosystems resulting from an increase in UV level may lead to changes in the world climate through alterations in cycles of natural elements and in the discharge of certain (greenhouse) gases into the atmosphere. The committee thinks that this is one of the most threatening scenarios. However, also in this case there are insufficient data to allow any quantification.

Preventive measures

UV radiation constitutes a natural risk. The effects to man as well as to (components of) ecosystems of an increase in UV exposure resulting from ozone depletion constitute added risks. One of the items of the environmental policy of the government is to reduce added risks. In order to accomplish this, the government uses measures aimed at both the source and the effect. The committee offers several suggestions for such measures.

Source-directed measures

In the case of UV irradiation measures aimed at the source can only be directed at reducing the extra amount of UV irradiation resulting from depletion of the ozone layer. The only way this can be accomplished is to stop the emission of substances depleting the ozone layer.

Reduction of exposure

Informing the public about the dangers of exposure to UV radiation can be effective. Major campaigns in Australia informing about the risks of developing skin cancer have resulted in a general reduction of exposure of the public to sunlight.

From the point of view of reducing risks it would be best to avoid sun-bathing completely. In order to minimize the chance for harmful effects of UV radiation it is important to avoid sunburn, especially in children. During the summer months one should stay away from direct sunlight between 11.00 and 15.00. When engaging in outdoor activities (sports, recreation) after all, it should be advised to use sunscreens. Although sunscreens protect against sunburn adequately, and some protection against UV-induced DNA damage has also been found, they do not always offer protection against UV-induced immunosuppression and it is uncertain whether they can prevent the development of skin cancer. Therefore, it is not advisable to use sunscreens to be able to stay much longer in the sunlight than without this protection.

The consequences of UV-induced immunosuppression are not yet fully known. Nevertheless, the committee would like to recommend already that those people who are at risk for immunosuppression refrain from excessive exposure to sunlight.

Welders' eyes and snow blindness, the traumatic eye lesions caused by UV radiation, can be prevented by taking sufficient protective measures: wearing welding goggles or

snow glasses, respectively. Snow glasses should have shielding on the bottom and sides as well, since a major portion of UV exposure in snow-covered areas results from reflected UV radiation (fresh snow can reflect more than 80% of incident radiation).

Also in order to reduce the influence of UV radiation on the development of cataract or any other chronic eye disorder it should be recommended to protect the eyes as much as possible from UV radiation. The amount of direct radiation can be reduced significantly by wearing a hat with a brim or a cap. Sunglasses can also be effective if they do not transmit UV radiation. If they do, wearing such glasses may have an adverse effect: the reduction of the amount of visible light will cause the pupil to dilate and hence more UV radiation can reach the lens. Even sunglasses that block all UV still cannot fully protect the lens. Significant amounts of UV radiation can reach the eye from the bottom and sides as a result of reflection. This is especially the case near or at reflecting surfaces like water and light sand. In such cases it is recommended to wear sunglasses that also offer shielding at the bottom and sides, just like proper snow glasses.

In view of the experiences in Australia, the committee expects that provision of adequate information to the public should be able to accomplish a change in behaviour. In that way the effects on humans of an increase in the amount of UV radiation resulting from depletion of the ozone layer might be more than compensated.

Answers to the questions of the Minister

Question 1: Are there new scientific developments after the 1986 advisory report that more clearly relate exposure to UV radiation and effects on the human immune system? Is it possible to translate such effects, for instance immunosuppression and the related increase in for instance infections, if they can be demonstrated, into dose-effect relations for diseases or mortality? If such dose-effect relations can be quantified, what is the chance for mortality and/or incidence of disease?

Animal experiments show that UV radiation has effects on the immune system. These effects may result in a reduction of the defense against infections and against the growth and development of tumors. Effects on immunological parameters in man are also known.

Although the immune systems in man and animal are grossly comparable, extrapolation of experimental data to humans is difficult. Therefore it is possible that effects that have been observed in animals can lead to overestimation, as well as underestimation of the seriousness of effects in humans. This is true for infectious diseases as well as the growth of tumors.

An increased exposure to UV radiation resulting from depletion of the ozone layer is likely to influence the prevalence of infections and possibly also of tumors, through effects on the immune system. The available data are still insufficient to make quantitative estimates of the risk of health effects.

Question 2: Many model calculations make a connection between depletion of the ozone layer and a certain increase in UV radiation in the biosphere, resulting in an increase in the incidence of non-melanoma skin cancer. Have new views been developed of the value of the risk factor that relates this cancer incidence and exposure to UV radiation? The same question can be asked with respect to the quantitative relation between mortality resulting from skin cancer and the incidence of cancer resulting from exposure to UV radiation.

Since the report of the Health Council of the Netherlands was issued in 1986 more data have become available on the relation between UV irradiation and skin cancer. This has resulted in a reduction of the uncertainties connected to the estimates.

According to the present estimates one percent increase in the amount of UV radiation leads to a 2.5% increase in squamous cell carcinoma incidence and 1.5% for basal cell carcinomas. Each percent ozone layer depletion leads to an estimated increase in the incidence of squamous cell carcinomas by $3.1 \pm 0.9\%$, and of basal cell carcinomas by $1.9 \pm 0.5\%$.

Based on model calculations, the increase in the incidence of carcinomas expected as a result of ozone layer depletion will, even with the most favourable CFC production scenario, continue to increase up to the year 2040. For the Netherlands, about 190 additional tumors (squamous and basal cell carcinomas together) per million per year are expected at that time. As a result of the long latency period for the induction of skin carcinomas, the increase in tumor incidence lags several decades behind the increase in the amount of UV radiation. After 2040 the increase in incidence may slowly subside.

The committee estimates that a sustained 10% decrease of stratospheric ozone could in term result in 55 ± 20 additional cases of squamous cell carcinoma per million people per year and in 180 ± 75 additional cases of basal cell carcinoma per million per year, assuming that behaviour is not changed. For the Netherlands, assuming a population size of 15 million, that amounts to approximately 825 additional cases of squamous cell carcinoma and 2700 additional cases of basal cell carcinoma per year.

For skin carcinomas, incidence is much greater than mortality. Squamous cell carcinoma mortality is approximately 3% of the incidence, for basal cell carcinoma it is approximately 0.3%.

Using these values and the above mentioned numbers for the incidence, a sustained 10% reduction of stratospheric ozone will in term result in an estimated number of additional deaths resulting from squamous cell carcinoma of 1.7 ± 0.6 per million per year and from basal cell carcinoma of 0.5 ± 0.2 per million per year. For The Netherlands, assuming a population size of 15 million, that amounts to approximately 25 additional deaths resulting from squamous cell carcinomas and 8 additional deaths resulting from basal cell carcinomas. As a result of the mentioned long latency period, this will primarily concern older people.

Question 3: Until recently it was not clear whether UV radiation may also (partly) be responsible for the induction or stimulation of the development of melanomas. Is there at this time, based on recent scientific developments, more certainty about the relation between UV radiation and the melanoma incidence, especially about the possible role of UV radiation as a co-factor? Can such relations be quantified? Are there any new developments that are important with respect to the determination of the mortality risk associated with melanomas?

The relation with exposure to sunlight is significantly less clear for the development of melanomas than for carcinomas. Large differences exist between the different types of melanoma and also the pattern of exposure seems to be highly important. The incidence of superficial spreading and nodular melanomas is increased in parts of the skin that are not regularly exposed to sunlight, but that have to deal with a large dose within a short period of time, for instance during summer holidays. These observations led to the development of the hypothesis of intermittent exposure, which assumes that for these types of tumors the dose rate is more important than the total dose. The total dose seems to be the most important factor for lentigo maligna melanoma. There are also indications that exposure during early childhood is of relatively greater importance for the development of certain melanoma types than exposure later in life.

The committee feels that the hypothesis that sunlight exposure during childhood has a major influence on melanoma risk is based on more solid grounds than the intermittent exposure hypothesis.

One of the major problems in quantifying the melanoma risk is that no adequate experimental data are available on the wavelength dependence of tumor induction in humans.

Therefore the committee feels it is not advisable or wise to perform calculations or make predictions about the effects of an increase in the amount of UV radiation on the incidence of melanomas or the mortality associated with these tumors.

Question 4: Have sufficient indications become available that show that more eye disorders than previously assumed can be related to exposure to UV radiation? Is it possible to give so-called risk numbers based on existing and new data on UV exposure-induced eye diseases?

Experimental studies sufficiently clearly indicate that UV radiation can cause lens opacities that may lead to cataract. Epidemiological studies show a positive relation between exposure to sunlight and the prevalence of opacities in the anterior cortex (the outer layer of the lens). This is considered to be an indication that cortical cataract is related to sunlight exposure. Other data indicate a weakly positive relation between exposure to sunlight and the development of posterior subcapsular cataract (located in the posterior cortex of the lens). No relation seems to be present for nuclear cataract (located in the central part of the lens).

The high prevalence of cataract in tropical areas is likely related to the often poor nutrition and poor hygienic circumstances. These factors are sometimes mentioned as much more important causal factors than exposure to UV radiation.

At present it is not possible to determine the importance of UV radiation in the development of cataract relative to that of other factors that possibly play a role. The contribution of UV radiation strongly depends on different external factors, like behaviour. Neither is it possible to quantify the effect of an increase in UV radiation resulting from ozone layer depletion on the prevalence of cataract.

Question 5: In the past, research related to the effects of UV radiation has been primarily aimed at effects in humans. Increasingly, questions are asked about the possible negative effects of UV radiation on ecosystems. Has scientific knowledge already been developed in such a way that possible negative effects on ecosystems, for instance aquatic ecosystems, can be quantified? Does the system on handling effects in ecosystems, that has been presented in the publication "Dealing with risks" offer any help in performing such quantifications?

The committee has made an inventory of the knowledge available concerning the influence of UV radiation on ecosystems. It has made a distinction between different levels of organization: abiotic structures, cells, individuals, populations and ecosystems.

At every level, only incidental data are available, insufficient to determine dose-effect relations. In one or two cases an action spectrum has been constructed. It is not possible at the present time to quantify any relation between UV irradiation and the known effects.

It is conceivable, but far from demonstrated, that changes in ecosystems resulting from increased UV irradiation may lead to changes in the world climate through alterations in cycles of natural elements and in the discharge of certain (greenhouse) gases to the atmosphere. The committee thinks that this is one of the most threatening scenarios,

but at the same time stresses that there are no indications at this time that a catastrophe is at hand. No data are available to allow any form of quantification.

Finally, the committee feels that the system for determining the risks for ecosystems as described in the publication 'Dealing with risks' cannot be applied to the effects of UV radiation. The main reason is that UV radiation not only has an influence on individuals and species, but also on abiotic elements of ecosystems and on several element-cycles.

Inleiding

1.1 Aanleiding tot de adviesaanvraag

De industriële ontwikkeling in de afgelopen eeuw heeft geleid tot grote economische vooruitgang en welvaart voor grote gedeelten van de wereldbevolking. Aan de andere kant heeft de met de industriële processen gepaard gaande uitstoot van allerlei stoffen in lucht, bodem en water geleid tot soms aanzienlijke problemen voor het milieu. Aanvankelijk waren deze negatieve gevolgen van de toenemende welvaart lokaal en regionaal. Sommige milieuproblemen echter hebben wereldwijde proporties aangenomen, waardoor ook mondiale veranderingen in het klimaat tot de reële mogelijkheden behoren. In de afgelopen jaren hebben op regionale en lokale schaal tal van maatregelen en regelgeving geleid tot verbetering van de milieukwaliteit. De aanpak van de mondiale problemen stuit echter op grote moeilijkheden. Een van de belangrijkste problemen op wereldschaal is de afbraak van de stratosferische ozonlaag, die de aarde beschermt tegen schadelijke ultraviolette (UV) straling van de zon. Onderzoek heeft aangetoond dat de vermindering van de hoeveelheid ozon in de stratosfeer mede is veroorzaakt door menselijk handelen.

In de jaren vijftig zijn diverse chloorfluorkoolwaterstoffen (CFKs) ontwikkeld, onder meer voor gebruik als koelvloeistof in koelkasten en airconditioners en als inert drijfgas in spuitbussen. Deze CFKs zijn op grote schaal in de atmosfeer terecht gekomen en dringen geleidelijk door tot de stratosfeer. In 1974 is aangetoond dat daar de CFK-moleculen worden afgebroken door energierijke UV straling en dat de vrijgekomen chlooratomen vervolgens als katalysator werken voor de afbraak van ozonmoleculen. Het

gevolg hiervan is de dreiging van een toename van de hoeveelheid UV straling in het zonlicht die het aardoppervlak bereikt. Deze toename van het UV is voornamelijk gelegen in het golflengtegebied dat de meeste biologische effecten veroorzaakt en is derhalve een potentieel gevaar voor de gezondheid van mens en milieu. Als reactie op deze ontdekking zijn door veel landen beperkingen opgelegd aan de toepassing en het gebruik van CFKs. Ook door de Nederlandse overheid zijn beperkende maatregelen genomen, in het bijzonder voor de toepassing van CFKs in spuitbussen. Ondanks deze acties komen er echter nog steeds grote hoeveelheden van deze stoffen in de atmosfeer.

In 1984 is door Engelse onderzoekers gemeld dat zich jaarlijks in het (zuidelijke) voorjaar boven Antarctica een aanzienlijke vermindering van de dikte van de stratosferische ozonlaag voordoet. Als gevolg daarvan bereikt een verhoogde hoeveelheid UV straling het aardoppervlak. Sinds die eerste waarnemingen is uit voortdurende observaties gebleken dat dit zogenoemde 'ozongat' zich nog steeds uitbreidt. Ook in andere jaargetijden en op andere breedtegraden is in de afgelopen jaren een, zij het geringere, vermindering van de dikte van de ozonlaag aangetoond. Daarnaast werd bekend dat CFKs niet de enige verbindingen zijn die een dergelijk effect op de ozonlaag hebben. Ook van bijvoorbeeld halonen, toegepast in brandblusapparaten, zijn genoemde effecten aangetoond.

Het waarnemen van een reële vermindering van de dikte van de ozonlaag heeft geleid tot internationaal overleg om de uitstoot van ozon-afbrekende stoffen te reduceren. In 1985 is een internationaal verdrag afgesloten, de Vienna Convention for the Protection of the Ozone Layer. Op daarop volgende bijeenkomsten in Montreal, Londen en Kopenhagen zijn steeds verdergaande maatregelen afgesproken ter beperking van de produktie en het gebruik van stoffen die de ozonlaag aantasten. Het beleid van de Nederlandse overheid gaat soms zelfs nog verder dan bovengenoemde maatregelen (TK92a, TK92b, TK93). Maar ook al zouden de meest rigoureuze maatregelen genomen worden, namelijk onmiddellijke stopzetting van de produktie en van het gebruik van deze stoffen, dan nog zal er tot ver in de volgende eeuw een voortdurende aanvoer naar de ozonlaag plaatsvinden. De verwachting is daarom, dat de komende tien jaar de afbraak van de ozonlaag nog zal voortschrijden. Hierdoor zal de kans op een toename van de hoeveelheid schadelijke UV straling die het aardoppervlak bereikt, ook reëel blijven. Overigens zijn er grote regionale verschillen in de 'natuurlijke' UV-belasting en in de mogelijke toename daarvan.

UV straling heeft een gunstig effect op de vorming van vitamine D in de huid (GR86). Blootstelling van de huid van het hoofd en de handen gedurende 15 minuten aan de middagzon volstaat hiervoor. Daarnaast is er op verschillende manieren een nadelige invloed op de gezondheid. UV straling kan 'verbranding' van de huid en de ontwikkeling van bepaalde vormen van huidkanker veroorzaken. Verder kan UV straling het afweersysteem nadelig beïnvloeden en schade aan het oog veroorzaken. Ook voor

planten en dieren kan UV straling schadelijk zijn. Een verhoging van de hoeveelheid UV straling kan de natuurlijke balans in zowel terrestrische als aquatische ecosystemen verstoren, hetgeen indirect weer een effect kan hebben op de gezondheid en het welzijn van de mens.

Diverse instanties hebben hun bezorgdheid over de gevolgen van vermindering van de ozonlaag vastgelegd in rapporten en aanbevelingen voor maatregelen. Zo heeft een commissie van het United Nations Environmental Programme (UNEP) in 1989 een rapport over dit vraagstuk uitgebracht (UNEP89). In een vervolg-rapport concludeerde de UNEP dat er verdergaande maatregelen nodig zijn om althans op langere termijn een herstel van de ozonlaag mogelijk te maken (UNEP91). De dreiging van een toename van de UV straling is nog onverkort aanwezig. Tegelijkertijd raken steeds meer schadelijke gevolgen van UV bestraling bekend.

De mogelijke toename van de negatieve effecten op de gezondheid van mens, plant en dier heeft de minister van VROM ertoe gebracht de Gezondheidsraad te vragen deze effecten in kaart te brengen en om te trachten ze te kwantificeren. Eén van de beleidslijnen van het ministerie is gericht op beperking van de risico's die voor de Nederlandse bevolking en voor ecosystemen voortvloeien uit blootstelling aan verschillende milieufactoren, zoals stoffen en straling. Kwantificering van de risico's van blootstelling aan UV straling kan hieraan een bijdrage leveren. In dit advies tracht een voor dit doel ingestelde commissie van de Gezondheidsraad aan te geven in hoeverre een verhoging van de 'natuurlijke' hoeveelheid UV straling van invloed is op het optreden van negatieve effecten en in hoeverre dit uitgedrukt kan worden in een risicogetal.

1.2 De risicobenadering in het milieubeleid

De overheid heeft in het Nationaal Milieubeleidsplan als uitgangspunt voor haar milieubeleid gekozen voor het streven naar een duurzame ontwikkeling. Eén van de eisen die daarbij gesteld worden, is het voorkomen van nadelige effecten voor mensen, dieren en planten, milieufuncties en goederen. In de nota 'Omgaan met risico's' heeft de overheid aangegeven wat verstaan wordt onder nadelige effecten en welke benadering zij hanteert om deze effecten te beperken of te voorkomen (TK89). In de zogenoemde brongerichte benadering wordt gestreefd naar het verminderen van de emissie van schadelijke agentia, terwijl bij de effectgerichte benadering beheersing en beperking van de door menselijk handelen veroorzaakte negatieve effecten op het milieu het doel is. Kwantificering van de risico's van (bronnen van) agentia is hierbij een hulpmiddel. Voor de mens geldt dat de bescherming van het individu het uitgangspunt is. Hierbij wordt het individuele risico als criterium gehanteerd. Voor planten en dieren is de populatie en voor ecosystemen het systeem als zodanig de te beschermen eenheid. In vergelijking met stoffen is straling een bijzonder agens, omdat hiervan vaak een relatief hoog natuurlijk

achtergrondniveau aanwezig is. Dit geldt ook voor ultraviolette straling: zelfs al zou de ozonlaag volkomen onaangetast zijn, dan nog bereikt een aanzienlijke hoeveelheid UV straling het aardoppervlak.

Voor wat betreft UV straling gaat de interesse van de overheid gaat uit naar de hoeveelheid straling die, als gevolg van de door menselijke activiteiten veroorzaakte vermindering van de dikte van de ozonlaag, extra het aardoppervlak bereikt. Het milieubeleid richt zich op het beperken van het aan het 'natuurlijke' risico toegevoegde risico (TK89).

Voor de mens is de grenswaarde voor het individueel risico op overlijden ten gevolge van, bijvoorbeeld, verhoging van de hoeveelheid ioniserende straling boven het achtergrondniveau, gesteld op 10^{-6} per jaar. Dit is het 'maximaal toelaatbaar risico' (MTR). Voor ecosystemen ligt het risicobeleid op een ander niveau, namelijk dat van soorten en systemen. Voor stoffen met een drempelwaarde is het MTR voor ecosystemen vastgelegd op het niveau waarbij aan alle soorten binnen een ecosysteem bescherming wordt geboden. Bij de berekening van dit niveau wordt een beschermingsniveau van 95% van de soorten als grenswaarde gehanteerd. Alhoewel dit in principe wel mogelijk is, zijn deze grenzen nog niet van toepassing verklaard op UV straling.

1.3 De adviesaanvraag

In 1986 bracht de Gezondheidsraad het advies 'UV straling' uit (GR86), waarin vooral de invloed die UV straling heeft op het ontstaan van niet-melanome huidkanker in beschouwing is genomen. De toenmalige commissie gaf in haar advies aan dat er nog meer effecten van UV straling zijn die van belang zijn voor het welzijn van de mens. Met name noemde zij de mogelijke invloed op het ontstaan van melanomen en een vermindering van de werking van het afweersysteem. Destijds waren er nog te weinig wetenschappelijke gegevens voorhanden om met betrekking tot deze onderwerpen zinvolle conclusies te trekken. De vooruitgang in het onderzoek biedt nu meer mogelijkheden hiertoe.

Daarnaast is het de afgelopen jaren duidelijk geworden dat een toename van de hoeveelheid UV straling niet alleen een probleem is voor de volksgezondheid, maar dat ook zou kunnen zijn voor de structuur en het functioneren van ecosystemen. Er zijn scenario's te bedenken waarin verstoring van het natuurlijk evenwicht aan de onderzijde van de voedselpiramide verregaande consequenties heeft voor de voedselvoorziening aan de top, bijvoorbeeld voor de mens. Verder is het niet ondenkbaar dat er verstoringen optreden in elementenkringlopen, die zouden kunnen bijdragen aan veranderingen van het wereldklimaat.

De adviesaanvraag van de minister, waarvan de volledige tekst is weergegeven in bijlage A, spitst zich toe op vijf verschillende effecten van UV straling: vermindering

van de werking van het afweersysteem, verhoging van de incidentie van niet-melanome huidkanker, verhoging van de incidentie van melanomen, het ontstaan van afwijkingen aan het oog en het effect op ecosystemen. In dit advies geeft de commissie een overzicht van de wetenschappelijke gegevens over de verschillende onderwerpen, tezamen met achtergrondinformatie die nodig is voor het begrijpen en interpreteren van die gegevens.

1.4 De commissie

De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft op 17 september 1992 de commissie 'Risiko's UV straling' - hierna te noemen: de commissie - geïnstalleerd, die tot taak had de vragen uit de adviesaanvraag te beantwoorden. De samenstelling van de commissie staat vermeld in bijlage B.

Op de installatievergadering heeft de commissie besloten om de werkzaamheden aan het opstellen van het advies te verrichten in twee werkgroepen. In bijlage B is ook de samenstelling van deze werkgroepen vermeld. De werkgroep 'Effecten op de mens' vergaderde 14 maal en de werkgroep 'Effecten op ecosystemen' vergaderde 4 maal. Nadat de werkgroepen hun werkzaamheden hadden afgesloten is de commissie nog eenmaal plenair bijeen gekomen om het advies in zijn geheel te bespreken.

Voor een juiste interpretatie van de soms tegenstrijdige gegevens over de effecten van UV straling op de ogen, met name op de lens, achtte de commissie het gewenst het oordeel van externe deskundigen te vragen. Op voorstel van de commissie heeft de Gezondheidsraad op 31 januari en 1 februari 1994 een internationale workshop georganiseerd. Op deze bijeenkomst, getiteld 'The UV Scenario for Senile Cataract: Fact or Fiction?' hebben veertien experimentele, klinische en epidemiologische onderzoekers hun licht laten schijnen over de effecten van UV straling op de lens. De commissie heeft grote steun gehad van de presentaties en discussies op deze workshop bij het formuleren van haar conclusies. Een verslag van de workshop is als bijlage C bij dit advies gevoegd.

1.5 Opzet van het advies

Het advies begint met een aantal inleidende hoofdstukken. In hoofdstuk 2 geeft de commissie aan in welke mate er blootstelling aan ultraviolette straling plaats vindt en in welke mate en waardoor er verandering in de hoeveelheid UV straling aan het aardoppervlak optreedt. In hoofdstuk 3 behandelt de commissie enige factoren die van belang zijn bij voor een juiste interpretatie van epidemiologisch onderzoek. Dit is van belang bij de effecten van UV straling op de huid en de ogen. In hoofdstuk 4 geeft de commissie een overzicht van de effecten van UV straling op het niveau van de cel en het weefsel.

Vervolgens beschrijft zij in een aantal hoofdstukken de effecten op het menselijk lichaam, geeft zij een zo goed mogelijke kwantificering van en risicoberekeningen voor de verschillende effecten en doet zij aanbevelingen voor nader onderzoek, waar de gegevens nog niet voldoende zijn om tot een betrouwbare kwantificering te komen. De commissie heeft gekozen voor een benadering waarbij de verschillende 'doelwitten' van UV straling apart worden behandeld. Het vijfde hoofdstuk handelt over de gevolgen van UV bestraling op het afweersysteem. De effecten van UV op het afweersysteem zijn belangrijk, omdat zij indirect ook gevolgen hebben voor de reactie van de huid en van het oog op UV bestraling. Daarom bespreekt de commissie in dit advies eerst de effecten op het immuunsysteem. In de daarop volgende hoofdstukken over effecten op de huid (hoofdstuk 6) en effecten op de ogen (hoofdstuk 7) worden in voorkomende gevallen bepaalde aspecten van de invloed van UV straling op het afweersysteem aangehaald. De twee volgende hoofdstukken behandelen de effecten van UV straling op ecosystemen. In hoofdstuk 8 geeft de commissie een overzicht van de effecten op aquatische ecosystemen en in hoofdstuk 9 van de effecten op landecosystemen. In hoofdstuk 10 tenslotte doet de commissie een aantal aanbevelingen voor preventieve maatregelen. Een lijst met de gebruikte afkortingen, de literatuurlijst en de drie eerder genoemde bijlagen met de tekst van de adviesaanvraag, de samenstelling van de commissie en het verslag van de workshop completeren het advies.

Blootstelling aan UV straling

In dit hoofdstuk geeft de commissie een overzicht van een aantal begrippen en definities. Voorts geeft zij aan in welke mate de mens wordt blootgesteld aan zonlicht en, meer specifiek, aan ultraviolette straling. Daarna volgt een bespreking van de veranderingen in de hoeveelheid UV straling die het aardoppervlak bereikt en de mogelijke oorzaken van die veranderingen. Tenslotte doet de commissie op grond van een aantal mogelijke scenario's voorspellingen over het UV klimaat in de toekomst.

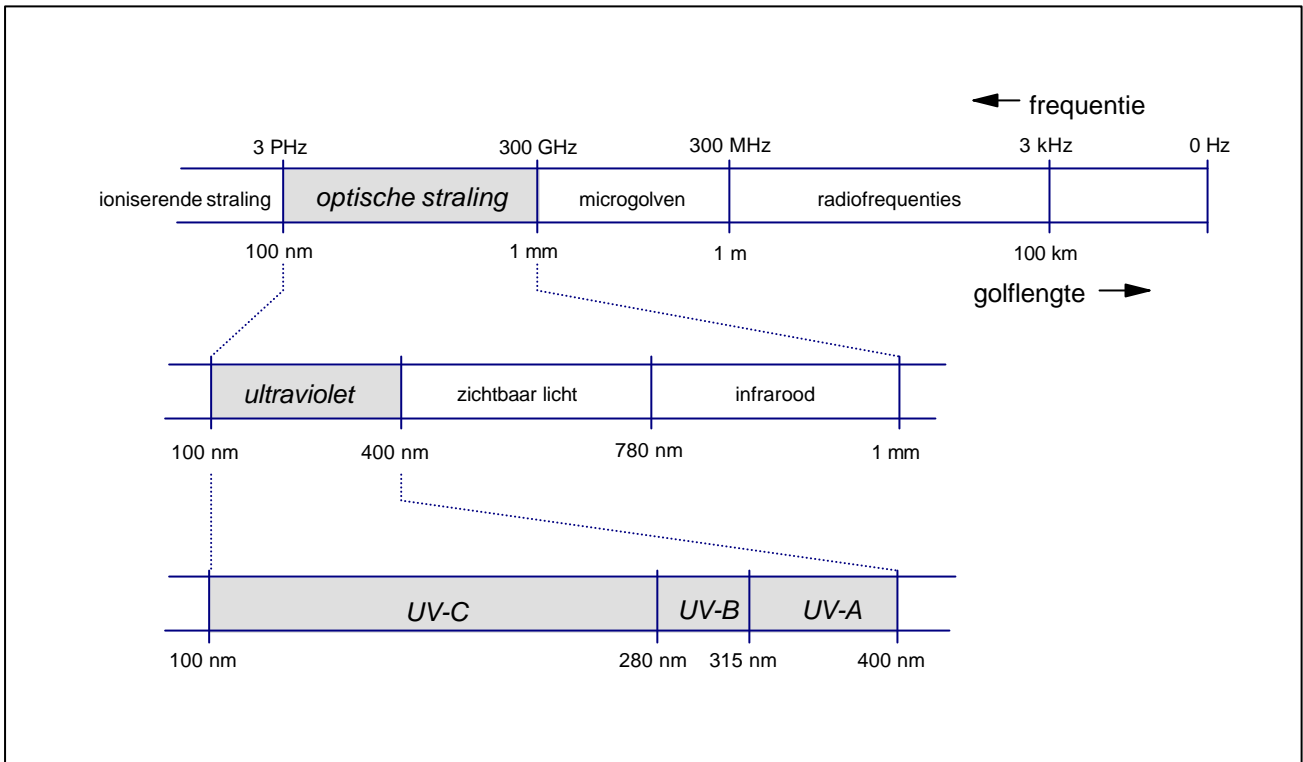
2.1 Begrippen en definities

2.1.1 *Indeling UV-stralingsgebied*

Ultraviolette straling is een vorm van elektromagnetische straling. Elektromagnetische straling wordt gekarakteriseerd door de frequentie (f). In plaats van de frequentie wordt ook wel de golflengte in het luchtledige (λ) gebruikt. Tussen beide grootheden bestaat een eenvoudig verband:

$$f = c / \lambda$$

waarin $c = 3 \times 10^8$ m/s, de lichtsnelheid in vacuüm. Figuur 2.1 geeft een overzicht van de verschillende vormen van elektromagnetische straling, ingedeeld naar golflengte. Zoals uit deze figuur blijkt, wordt ultraviolette straling gedefinieerd als elektromagnetische straling met een golflengte tussen 100 en 400 nm. Aan de langgolvlige kant wordt het

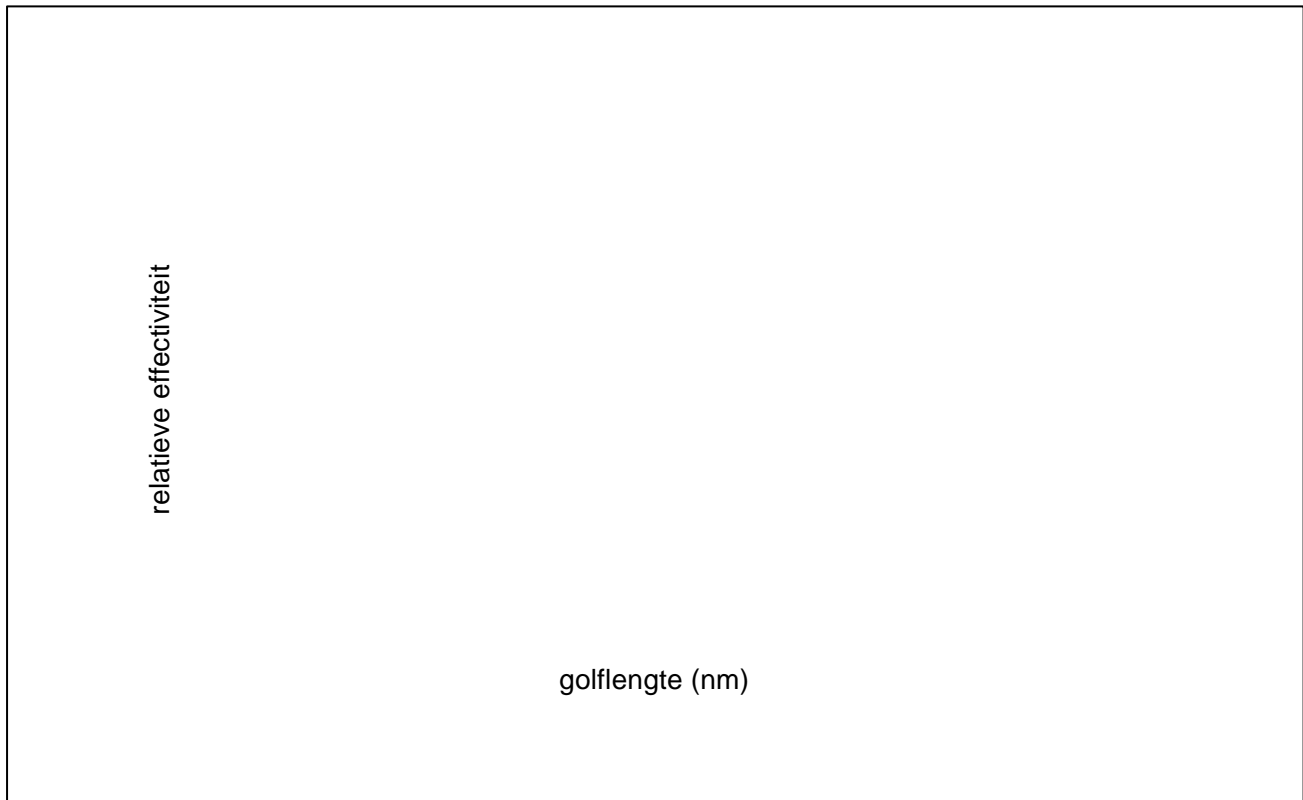


Figuur 2.1 Het elektromagnetisch spectrum en de plaats van ultraviolette straling daarin.

UV gebied begrensd door het violet-blauwe licht, aan de kortgolvlige kant door het gebied van de ioniserende straling. Het UV stralingsgebied wordt vaak nog onderverdeeld in verschillende golflengtegebieden, omdat voor veel effecten van UV is gebleken dat de hoeveelheid straling die nodig is sterk afhankelijk is van de golflengte van het UV. Een in de fotobiologie veel gehanteerde indeling van het UV-spectrum is die in UV-A, UV-B en UV-C, met als golflengtegrenzen (CIE70):

- UV-C: 100-280 nm
- UV-B: 280-315 nm
- UV-A: 315-400 nm

In de volgende hoofdstukken gaat de commissie uitgebreid in op een breed scala van (mogelijke) effecten van UV straling op mens en milieu. Voor veel van de effecten van UV is gebleken dat de bovenstaande indeling in golflengtegebieden een ruwe graduele indicatie geeft van de effectiviteit van de verschillende UV golflengten. Zo geldt voor een aantal schadelijke effecten van UV straling, waaronder zonnebrand bij de mens en de vorming van huidkanker bij proefdieren, dat de maximale effectiviteit van de straling ligt in het UV-B of UV-C gebied. Om eenzelfde effect te bereiken is de vereiste hoeveelheid UV-A straling 1000 tot 10 000 maal hoger dan bij de maximaal effectieve



Figuur 2.2 Biologische actiespectra voor erytheemvorming (—; McK87) en voor schade aan DNA (- - - ; Set74).

golflengte in het UV-B of UV-C gebied. Het is van essentieel belang bij de beoordeling van de effecten van UV straling rekening te houden met de mate waarin de verschillende golflengten bijdragen aan een effect. Daartoe wordt in de fotobiologie gebruik gemaakt van actiespectra. Een actiespectrum is op te vatten als een reeks golflengte-afhankelijke weegfactoren. Bij elke golflengte is de weegfactor omgekeerd evenredig aan de (monochromatische) dosis die bij de betreffende golflengte nodig is om het beschouwde effect te veroorzaken. Een actiespectrum is specifiek voor het effect waarvoor het is bepaald, maar veel actiespectra voor biologische effecten laten een vergelijkbaar verloop zien (figuur 2.2). In paragraaf 2.1.2 zal de commissie nader ingaan op het gebruik van actiespectra voor het vaststellen van de effectieve blootstelling.

In het dagelijks leven is de blootstelling aan UV vrijwel altijd polychromatisch, dat wil zeggen dat bestraling plaatsvindt met een brede golflengteband in het UV-gebied. Dit geldt zowel voor blootstelling aan zonlicht als voor blootstelling aan kunstmatige UV- of lichtbronnen. Voor het schatten van effecten van een polychromatische bestraling moet informatie over de spectrale samenstelling van het UV gecombineerd worden met gegevens over actiespectra en eventueel van interacties van effecten van verschillende

golflengten. Fysische grootheden als dosis en bestralingssterkte moeten daartoe vertaald worden naar effectieve grootheden van blootstelling.

2.1.2 Grootheden

De blootstelling wordt fysisch gekarakteriseerd door de *spectrale bestralingssterkte* (spectrale irradiantie) en de duur van de bestraling. De spectrale bestralingssterkte is de totale hoeveelheid stralingsenergie die per tijdseenheid en per eenheid van golflengte een eenheidsoppervlak treft. De fysische eenheid is $\text{W}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{nm}^{-1}$. De bestralingssterkte gesommeerd over de bestralingstijd is de *spectrale bestralingsdosis* $H(\lambda)$, met als eenheid $\text{J}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{nm}^{-1}$. Veel biologische effecten zijn gerelateerd aan de *effectieve bestralingsdosis*, die bepaald wordt door de spectrale dosis te wegen met de bij de betreffende golflengte horende weefactor, en te integreren over het totale golflengtegebied:

$$H_{\text{eff}} = \int H(\lambda) \cdot A(\lambda) \cdot d(\lambda)$$

waarbij:

H_{eff} = effectieve UV bestralingsdosis ($\text{J}\cdot\text{m}^{-2}$)

$H(\lambda)$ = spectrale bestralingsdosis bij golflengte λ ($\text{J}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{nm}^{-1}$).

$A(\lambda)$ = weefactor bij golflengte λ (actiespectrum; dimensieloos)

De effectieve bestralingsdosis is op te vatten als de som van de per golflengte gewogen doses, waarbij de weefactoren afkomstig zijn uit het actiespectrum voor het beschouwde effect. De specificiteit van het actiespectrum brengt met zich mee dat ook de effectieve bestralingsdosis specifiek is voor het effect waarvoor het actiespectrum is afgeleid. Daarom is het noodzakelijk bij de effectieve bestralingsdosis aan te geven welk actiespectrum is gehanteerd, alsmede de golflengte waarvoor de relatieve effectiviteit op 1 is gesteld.

Naast de hoogte van de effectieve bestralingsdosis is meestal ook de periode waarover de dosis wordt opgedaan belangrijk. Bij korte-termijneffecten als zonnebrand (erythem) of sneeuwblindheid is de dosis die in enkele uren tot een dag wordt opgedaan doorgaans bepalend voor de mate van effect. Voor effecten op lange termijn, zoals de inductie van huidkanker of een bijdrage van UV straling aan staarvorming, zijn jaardoses, of wellicht zelfs levenslang geaccumuleerde doses van belang. Voor gewenning van de huid en wellicht ook voor immunologische effecten is de blootstelling in een periode van weken of maanden relevant. Voor het evalueren van effecten van verandering van blootstelling is, naast kennis van het actiespectrum, inzicht nodig in de relatie tussen de hoogte van de bestralingsdoses, de tijd en de mate van effect: de dosis-tijd-effectrelatie.

De effectieve dosis biedt de mogelijkheid om, in combinatie met gegevens over de dosis-tijd-effectrelatie, de effecten van een polychromatische bestraling te schatten. Daarvoor moet aan twee randvoorwaarden worden voldaan:

- 1 de dosis-tijd-effectrelatie moet bekend zijn en onafhankelijk zijn van de golflengte;
- 2 de interactie tussen de effecten van verschillende golflengten moet voldoen aan foto-additiviteit.

Deze beide randvoorwaarden houden in dat indien een dosis H_1 bij een golflengte λ_1 en een dosis H_2 bij een golflengte λ_2 een zelfde mate van effect veroorzaken:

- voor alle positieve vermenigvuldigingsfactoren X het effect van een dosis $X \cdot H_1$ bij een golflengte λ_1 ook gelijk is aan het effect van een dosis $X \cdot H_2$ bij een golflengte λ_2 ;
- de combinatie bestraling met een fractie f van de dosis H_1 en een fractie $(1-f)$ van de dosis H_2 eenzelfde mate van effect hebben als elk van de blootstellingen afzonderlijk (foto-additie).

Aan bovenstaande eisen zal zeker niet altijd worden voldaan. Toch blijkt het concept van de effectieve bestralingsdosis in de praktijk veelal goed te werken. Het is noodzakelijk dat altijd wordt aangegeven op basis van welk actiespectrum en dus voor welk effect de effectieve bestralingsdosis bepaald is. Ook is het nodig informatie te hebben over de duur van de bestraling.

2.1.3 Blootstelling aan effectief UV: de standaard MED (sMED)

De Minimale Erytheem Dosis (MED) is de bestralingsdosis die leidt tot een juist waarneembare roodheid (erytheem) van de huid. Zoals eerder opgemerkt in paragraaf 2.1.1 is de dosis die nodig is voor een juist waarneembare roodheid sterk afhankelijk van de spectrale samenstelling van het op de huid vallend licht. Die afhankelijkheid kan verdisconteerd worden door gebruik te maken van de effectieve bestralingsdosis gewogen volgens het erytheem-actiespectrum (zie paragraaf 2.1.2). De erytheem-effectieve dosis die overeenkomt met een MED, varieert van individu tot individu en is onder meer afhankelijk van het huidtype, van het huidgedeelte en van de mate waarin voorafgaande blootstelling aan UV heeft geleid tot gewinning van de huid. Ook kan de MED sterk worden beïnvloed door het gebruik van foto-sensibiliserende stoffen. Veelal wordt voor de MED een representatieve referentiewaarde gekozen en wordt de erytheem-effectieve blootstelling uitgedrukt in MEDs. Om verwarring te voorkomen met de persoonsgebonden MED, zal de commissie in dit advies als eenheid voor de erytheem-effectieve dosis de *standaard Minimale Erytheem Dosis* hanteren, afgekort als sMED. De commissie hanteert als definitie voor de sMED een erytheem-effectieve bestralingsdosis van $250 \text{ J} \cdot \text{m}^{-2}$ die gewogen is met het door McKinlay en Diffey (McK87) gegeven erytheem-actiespectrum. Ook in het advies 'Optische straling' van de Gezondheidsraad is

deze waarde gehanteerd (GR93). Deze waarde voor de sMED komt overeen met de door internationale adviescommissies voorgestelde referentiewaarden voor de minimale erytheem dosis.

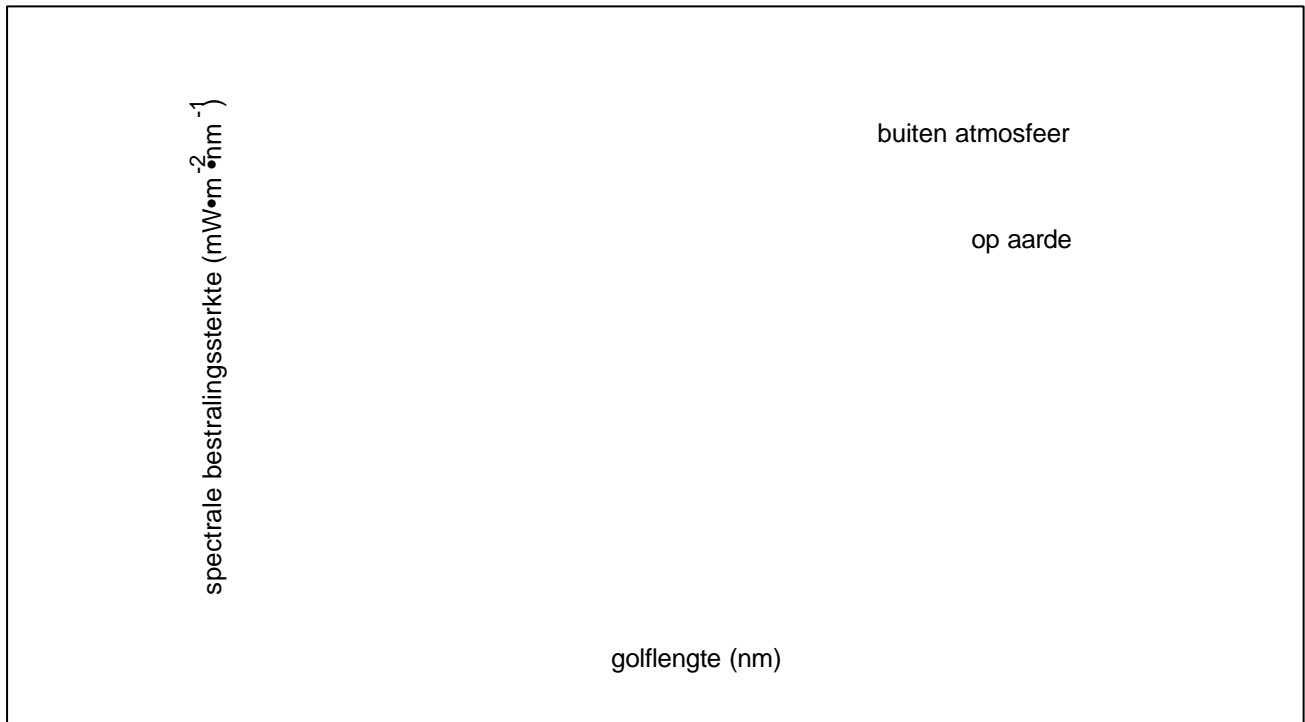
Blootstelling aan één sMED (binnen een tijdsbestek van acht uur) leidt doorgaans tot een juist waarneembare roodheid van de huid van blanke proefpersonen die gedurende langere tijd niet aan UV zijn blootgesteld. Voor personen met een slecht bruinende en slecht aan UV gewennende huid (huidtype 1, zie paragraaf 6.8), bijvoorbeeld roodharige, sproetige personen van keltische afkomst, kan een blootstelling aan 0,3 - 0,5 sMED al leiden tot een waarneembare roodheid, terwijl bij personen met een goed gewennende huid die in de voorafgaande weken en maanden geregeld is blootgesteld 3-5 sMED nodig zijn voor een waarneembare roodheid.

2.2 Zonnespectrum en zonblootstelling

2.2.1 Zonnespectrum

Het zonnespectrum bestrijkt een breed spectraal gebied dat naast zichtbaar licht, het UV en infrarood omvat. De spectrale samenstelling van het zonlicht wordt in belangrijke mate beïnvloed door de atmosfeer. In het UV gebied is dit vooral het geval in het UV-B en UV-C (zie figuur 2.3).

UV-C wordt in feite geheel geabsorbeerd in de atmosfeer, UV-B wordt in sterke mate geabsorbeerd en verstrooid. Met name ozon (O_3), dat zich voor het overgrote deel in de stratosfeer op een hoogte van 20-40 km boven het aardoppervlak bevindt, zorgt voor een sterke absorptie van UV-B en UV-C. Daarnaast zorgen atmosferische gassen en aerosolen voor verstrooiing van UV straling. Aangezien die verstrooiing toeneemt bij kortere golflengten heeft de UV-B straling aan het aardoppervlak in vergelijking met zichtbaar licht een belangrijke diffuse component. Het ozon in de atmosfeer is essentieel voor een tempering van de instraling van UV-B in de biosfeer. De mate van tempering door de atmosfeer hangt ondermeer af van de zonneshoogte, de totale dikte van de ozonkolom, de verdeling van ozon over de atmosfeer, de dichtheid, samenstelling en verdeling van aerosolen en van de bewolgingsgraad. De temperende (absorberende) werking van de atmosfeer neemt toe naarmate de weglengte van de straling door de atmosfeer langer is, vandaar dat de instraling over het gehele spectrum, maar vooral in het UV-B gebied, in sterke mate afhankelijk is van de zonnestand. De zonneinstraling vertoont in het UV-B gebied dan ook een sterke variatie met het seizoen (figuur 2.4A) en over de dag (figuur 2.4B). Tevens neemt de totale jaarlijkse UV-B-instraling toe van hogere naar lagere geografische breedten; enerzijds door de gemiddeld kortere stralengang door de atmosfeer, anderzijds doordat de gemiddelde dikte van de ozonlaag van nature afneemt bij lagere breedten. De erytheem-effectieve instraling in Zuid-Europa (40° NB;



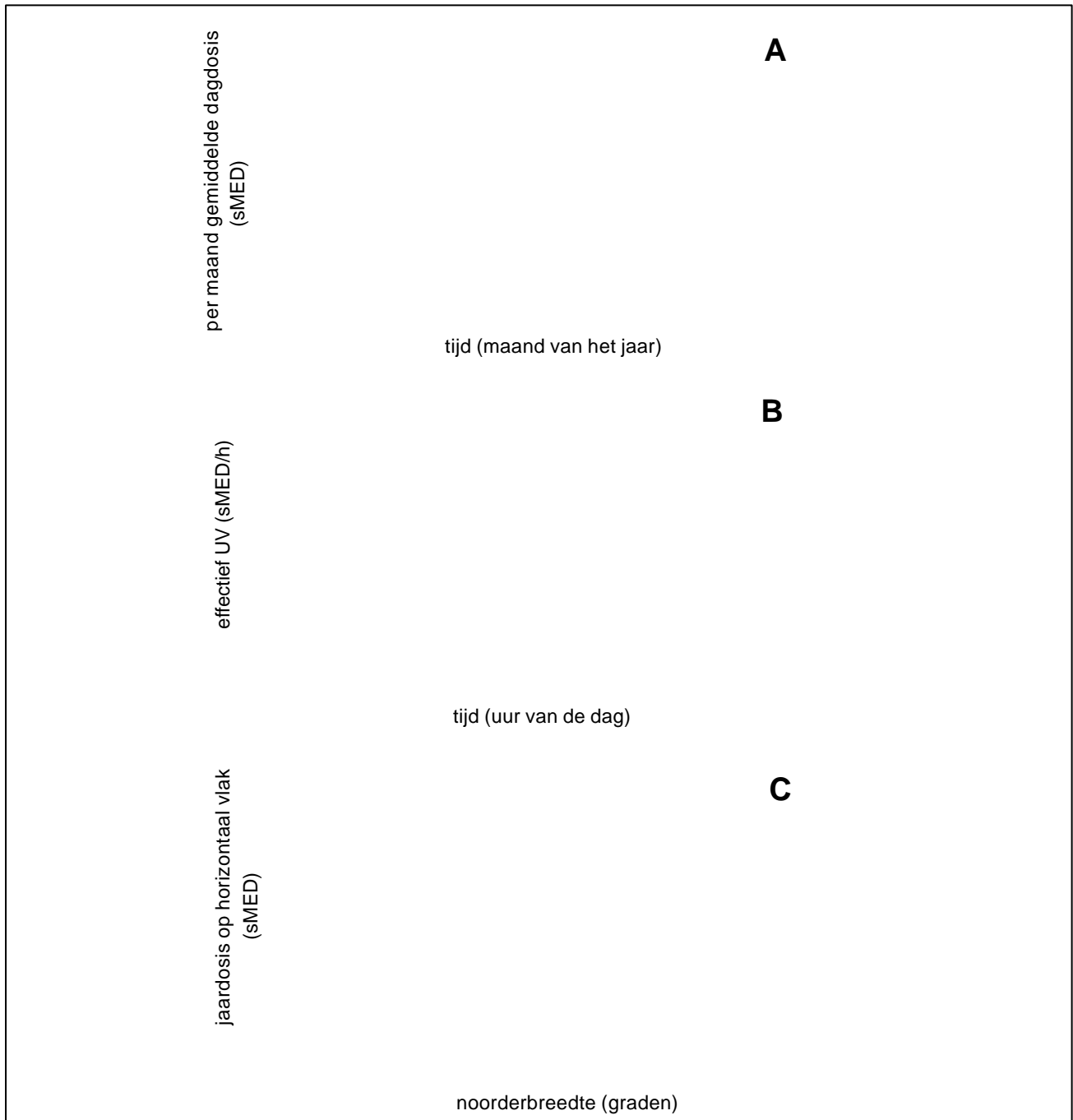
Figuur 2.3 Het zonnenspectrum buiten de atmosfeer en op aarde bij een zonnehoogte van 28 graden en een wolkenloze hemel (meting RIVM (Rei93); buitenaards spectrum: satellietmeting).

vgl. Madrid en New York) is op jaarbasis naar schatting 50% meer dan de effectieve instraling in Nederland (52° NB) (figuur 2.4C).

2.2.2 Blootstelling

De totale blootstelling aan UV straling in zonlicht hangt samen met de verblijftijd buiten, de oriëntatie van het bestraalde oppervlak en de eventuele reflectie en afscherming door omgevingsfactoren of kleding. Gemeten op een niet afgeschermd horizontaal vlak is in Nederland bijna 1900 ± 300 sMED/jaar beschikbaar (geschat op basis van Sla87)*. Van de maximaal beschikbare effectieve bestralingsdosis zal echter slechts een beperkt gedeelte door de mens op de huid of op het oog of door planten of dieren worden ontvangen.

* Persoons- en omgevings-dosimetrie is uitgevoerd met polysulfon badges in Leiden (Sch87). Op basis van die gegevens is de erytheem-effectieve jaardosis in Nederland berekend voor een weging met het door Parrish (Par82) bepaalde actiespectrum (8 uur na bestraling, genormeerd op 296 nm; Sla87). Het resultaat van die berekening leverde een erytheem-gewogen jaardosis op een horizontaal vlak van 45 ± 6 J·cm⁻². De erytheem-effectieve bestralingsdosis op basis van het actiespectrum van McKinlay en Diffey is naar schatting 1,07 maal hoger.



Figuur 2.4 A: Seizoenvariatie in dagelijkse effectieve UV-bestralingdosis voor heldere dagen (modelmatige berekening RIVM (Lee88)). B: Dagverloop effectieve UV-bestralingsterkte onder heldere condities (■: meting op 29 oktober 1993 (RIVM, Bilthoven); □: modelmatige berekening RIVM; Slaper 1994, ongepubliceerde gegevens). C: Breedte-afhankelijkheid voor het noordelijk halfrond van de effectieve UV-instraling (modelmatige berekening RIVM, gebaseerd op heldere condities; de reductie door bewolking bedraagt naar schatting 20-30% (Slaper 1994, ongepubliceerde gegevens)).

Het vaststellen van de bestralingssterkten en ontvangen doses is vooral gecompliceerd voor de ogen, als gevolg van de fysiologische afschermingsmogelijkheden (pupillgrootte, oogleden etc.), en voor componenten uit aquatische en terrestrische ecosystemen, waar afscherming en oriëntatie de dosimetrie compliceren.

Blootstelling van de huid

Er is enige kennis voorhanden over de UV-blootstelling van de menselijke huid in Nederland, hoewel ook die kennis beperkt is. Op basis van gegevens verkregen met persoonlijke dosimeters kan geschat worden dat voor binnenwerkenden de huidige blootstelling in de zon ongeveer 2-3% bedraagt van de jaarlijks op een horizontaal vlak beschikbare effectieve dosis; voor buitenwerkenden is dat ongeveer 7% (Sch87; Sla92). Dit geldt voor de meest blootgestelde gedeelten van de handen en het hoofd. Gesam-meerd over een jaar ontvangen binnenwerkenden circa 50 sMED (met een spreiding van 40 - 60 sMED) en buitenwerkenden circa 135 sMED. Hierbij zijn blootstellingen tijdens vakanties nog niet inbegrepen. Voor een zomervakantie van drie weken in Nederland is de geschatte bijdrage circa 20 - 40 sMED en voor eenzelfde periode in Zuid-Europa 25 - 85 sMED. Naar schatting bedraagt de in Nederland gemiddelde zomblootstelling circa 85 sMED/jaar, met een forse gedragsafhankelijke spreiding.

Voor mensen die intensief gebruik maken van kunstmatige UV-bronnen, zoals bepaalde halogeen bureaulampen, bruiningsapparatuur of patiënten die therapeutische behandelingen met UV straling ondergaan, kan de bijdrage van UV straling afkomstig van deze bronnen aanzienlijk zijn. Een schatting van de effectieve bestralingssterkte bij gebruik van halogeen bureaulampen bedraagt circa 0,2 sMED/uur op een afstand van 30 cm van de bron. Gebruik gedurende 500 uur per jaar zou derhalve een effectieve blootstelling van circa 100 sMED kunnen betekenen. In de praktijk is de positie van de lamp en van de bestraalde lichaamdelen van grote invloed op de ontvangen dosis. Er zijn geen goede gegevens over blootstelling in praktijksituaties en de grootte van blootgestelde groepen. Gebruikers van bruiningsapparatuur doen naar schatting gemiddeld circa 25 sMED per jaar op, en de geschatte groeps-grootte is 7% van de totale populatie (Bru87).

Het is aannemelijk dat de gemiddelde effectieve UV-blootstelling in Nederland voor ten minste 90% afkomstig is van de zon (Sla91).

De sterke variatie in het effectieve UV-klimaat met het seizoen, zoals weergegeven in figuur 2.4A, leidt tot een grote variatie in blootstelling over het jaar. Het is aannemelijk dat deze variatie nog versterkt wordt door het blootstellingsgedrag en door de kleding: in de winter zal men wellicht minder buitenshuis vertoeven en bovendien meer afschermende kleding dragen. De hoogste effectieve UV-bestalingssterkten treden op in de zomermaanden rond het middaguur: bij de hoogste zonnestand kan dan, in Nederland,

maximaal 2 - 3 sMED per uur worden ontvangen, terwijl de maximale blootstelling in de winterzon niet meer dan 0,3 sMED per uur oplevert.

Blootstelling van het oog

In Nederland is geen onderzoek gedaan naar de UV-blootstelling van de ogen en ook internationaal is de kennis op dit punt beperkt. Wel is duidelijk dat de blootstelling van het oog bijzonder gecompliceerd is. De ligging van de ogen in de oogkassen en de kijk-richting, die meestal naar beneden en zeker van de zon af gericht is, zorgen ervoor dat het oog voornamelijk wordt blootgesteld aan verstrooide en gereflecteerde UV straling. Het dichtknijpen van de oogleden en de pupilreflex bieden het oog natuurlijke beschermingsmechanismen tegen (schade door) hoge lichtintensiteiten. Deze reflexen werken echter uitsluitend voor zichtbaar licht en beperken derhalve uitsluitend de blootstelling aan UV straling als gelijktijdig een hoge lichtintensiteit optreedt. De UV-blootstelling van het oog wordt bovendien beïnvloed door het dragen van (zonne)brillen en hoofddeksels.

De blootstelling van het oog wordt voor een belangrijk deel bepaald door gereflecteerde straling en daarom zijn de reflecterende eigenschappen van de omgeving van belang. Voor gras en grond zijn de reflectiepercentages voor UV-B relatief gering en variëren van 1 - 5%, op het water is de reflectie 3 - 13%, op licht zand en beton tussen 7 en 18%, terwijl op verse sneeuw de reflectie kan oplopen tot bijna 90% (Sli86).

In de Verenigde Staten is retrospectief onderzoek gedaan naar de blootstelling aan UV-B straling van het oog bij vissers in Maryland. Bij deze groep buitenwerkers werd de mediane jaarlijkse UV-B-dosis op het oog geschat op 2,2% van de dosis die per jaar op een horizontaal vlak beschikbaar is (Tay88).

Blootstelling van aquatische ecosystemen

De blootstelling van organismen in het water aan UV straling neemt af met de diepte waarop ze zich bevinden, door de absorptie en verstrooiing van in het water opgeloste stoffen en zwevend materiaal. De dosimetrie is bijzonder gecompliceerd doordat meestal verticale menging in de waterkolom plaatsvindt. Omdat algen, de organismen aan de basis van de aquatische voedselketen, voor hun fotosynthese zichtbaar licht nodig hebben, is vooral van belang hoe de UV-belasting samenhangt met de zone waar fotosynthese plaatsvindt. Er zijn vrijwel geen gegevens bekend over de biologisch relevante UV-blootstelling van algen, noch van andere organismen in het aquatisch milieu. Wel is duidelijk dat er een grote variabiliteit is in de blootstelling aan licht en UV straling in oppervlaktewater. De indringdiepte, hier gedefinieerd als de diepte waarop de intensiteit is afgenomen tot circa 1% van die aan het oppervlak, geeft een aanduiding van de

lichtverzwakking in de waterkolom. In Nederlandse oppervlaktewateren kan de indringdiepte voor zichtbaar licht variëren van een tiental meters tot enkele tientallen centimeters. Pigmenten, waaronder chlorofyl, en zwevend materiaal zorgen voor absorptie en verstrooiing van zichtbaar licht en UV. Opgeloste organische stoffen, in het bijzonder humuszuren, absorberen specifiek UV straling. Hoge concentraties van humuszuren leiden ertoe dat vooral de UV-B component sneller afneemt met toenemende diepte dan het zichtbaar licht. In veel Nederlandse oppervlaktewateren, vooral de zoete, is dit het geval, waarbij de indringdiepte van UV-B straling tot vele malen kleiner is dan die van zichtbaar licht. In helder zeewater met lage concentraties humuszuren is de indringdiepte van UV-B veel groter en slechts ongeveer een factor twee kleiner dan die van zichtbaar licht. De blootstelling van plankton en andere organismen in de oceaan aan UV straling is bij eenzelfde instraling duidelijk groter dan de blootstelling in Nederlandse oppervlaktewateren.

Blootstelling van terrestrische ecosystemen

De blootstelling van componenten van terrestrische ecosystemen aan UV straling is sterk afhankelijk van de afscherming door planten in de directe omgeving. De fracties van het op een horizontaal vlak beschikbare UV die door planten of dieren worden ontvangen kunnen derhalve afhankelijk van de omgeving sterk variëren. Primair zullen de hoogste delen van planten blootgesteld worden. Er zijn weinig gegevens over UV-blootstelling bekend, maar veel planten zullen door hun plaats een aanmerkelijk hogere bestralingsdosis ontvangen dan de mens. Het is waarschijnlijk dat veranderingen in de bestralingsdosis op een horizontaal vlak leiden tot een evenredige verandering van de UV-blootstelling in het milieu.

2.2.3 *Huidige trends in het UV-klimaat*

De kennis van het huidige UV-klimaat is beperkt, omdat slechts sporadisch metingen zijn uitgevoerd. Bepalingen van de spectrale samenstelling over een lange reeks van jaren ontbreken geheel. Langdurige trendmetingen vanaf 1974 tot heden zijn uitgevoerd met Robertson-Berger meters (RB-meters) (Sco88). De RB-meter geeft een spectraal gewogen meting met een karakteristiek die ten opzichte van het erytheem-actiespectrum iets verschoven is naar de langere golflengten. Dit maakt de RB-meters minder geschikt voor de analyse van de effecten van ozonverdunding, aangezien juist het kortgolvig UV-B in het zonnenspectrum beïnvloed wordt door ozon. De trendmetingen van Scotto (Sco88) geven een indicatie voor een afname van de UV-instraling op acht locaties in de VS en Europa. Dit komt niet overeen met de verwachte toename ten gevolge van de in die periode waargenomen afname van de gemiddelde dikte van de ozonlaag

(Sto91). Mogelijk speelt hierbij het feit een rol dat de RB-meters zijn opgesteld in de directe nabijheid van vliegvelden in geïndustrialiseerde gebieden. In een schonere omgeving (de Oostenrijkse Alpen) vond Blumthaler met behulp van RB-meters wel indicaties voor een toename van de UV-B belasting (Blu90). Zheng en Basker concludeerden op basis van een recente analyse van RB-meetgegevens van wolkenloze dagen in Nieuw-Zeeland (46° ZB) dat over de periode 1981-1990 de UV-B belasting met circa 6% toenam, terwijl in dezelfde periode de dikte van de ozonlaag met circa 5% verminderde (Zhe93).

Gegevens verkregen uit voortdurende registratie van spectra, die het voordeel hebben dat evaluaties op basis van verschillende actiespectra (ook achteraf) kunnen plaatsvinden, zijn slechts beperkt beschikbaar.

Spectrale UV-metingen op Antarctica hebben aangetoond dat de UV-B bestralingsterkte tijdens het overtrekken van het ozongat duidelijk verhoogd is (Sta92). Seckmeier en McKenzie (Sec92) vonden dat de effectieve bestralingsterkten in Nieuw-Zeeland (45° ZB) hoger waren dan de bestralingsterkten in Zuid-Duitsland bij vergelijkbare zonnehoogten. De gemeten verschillen worden volgens de onderzoekers grotendeels verklaard door de verschillen in de dikte van de ozonlaag. Uit verschillen in troposferisch ozon en aerosol-inhoud waren de gemeten verschillen niet te verklaren. Op het noordelijk halfrond zijn er nu ook op basis van spectrale metingen aanwijzingen voor een toename in de UV-B belasting. Voor Toronto (Canada) is in de periode van 1989 tot en met 1992 voor de winter de toename bij een golflengte van 300 nm geschat op 35% per jaar en voor de zomer op 7% per jaar (Ker93). Gelet op de geringe UV-B intensiteit in de winter (zie figuur 2.4A), is uit het oogpunt van de totale jaarlijkse UV-belasting de toename in de zomer belangrijker dan de toename in de winterperiode.

Er is geen twijfel over dat vermindering van stratosferisch ozon, bij een overigens ongewijzigde atmosfeer, moet leiden tot een verhoging van de hoeveelheid effectief UV in de biosfeer. Onduidelijk is in hoeverre andere veranderingen in de atmosfeer, met name vervuiling van de troposfeer met aerosolen en ozon, de verminderde absorptie door stratosferisch ozon compenseren. Indien een dergelijke compensatie optreedt, mag niet verwacht worden dat dit ook het geval is in relatief schone gebieden. Bovendien biedt een toevallig optredende compensatie geen enkele garantie voor de toekomst.

Wereldwijd zijn er initiatieven om de UV-monitoring te verbeteren. In Nederland zijn het RIVM en het KNMI begonnen met UV-monitoring, waarbij het RIVM zich concentreert op het voor effecten relevante UV-klimaat (Rei93). De metingen in 1993 hebben al een duidelijk verband laten zien tussen de UV-instraling en de dikte van de ozonlaag (KMI93). De meetreeksen zullen echter pas over 5-10 jaar duidelijkheid kunnen verschaffen over mogelijke trends in de UV-belasting in Nederland. Op grond van bovenstaande bevindingen en de recente gegevens over de ozonaantasting op

gematigde breedten op het noordelijk halfrond (zie paragraaf 2.3.1) lijkt het aannemelijk dat ook in Nederland de UV-B belasting toeneemt.

2.3 Modelmatige schattingen van veranderingen in het UV-klimaat

2.3.1 *Veranderingen in ozon en de invloed op effectief UV*

Atmosferisch ozon, waarvan het merendeel zich bevindt in de stratosfeer, is het belangrijkste filter voor UV straling. In de atmosfeer vindt voortdurend vorming en afbraak van ozon plaats. De dikte van de totale ozonkolom, doorgaans aangegeven in Dobson Units (DU), bedraagt in Nederland gemiddeld circa 330 DU, overeenkomend met een laagdikte van 0,33 cm bij standaard druk en temperatuur aan het aardoppervlak. De dikte van de ozonlaag fluctueert van nature met het seizoen en is in Nederland en België het grootst in april (380 DU) en het kleinst in oktober (280 DU) (Mue92). Behalve van seizoensvariaties is de dikte van de ozonlaag afhankelijk van de geografische breedte (doorgaans dunner bij de evenaar dan bij de polen) en van meteorologische condities.

Sedert het begin van de jaren zeventig is er discussie over de mogelijkheid dat menselijke activiteiten kunnen leiden tot een aantasting van de ozonlaag. Aanvankelijk concentreerde deze discussie zich op de rol van supersonisch vliegverkeer op grote hoogten. Echter, sinds een geruchtmakend artikel van Rowland en Molina in 1974 (Row74) richt de aandacht zich vooral op de afbraak die het gevolg kan zijn van de grootschalige emissie van chloorfluor-koolwaterstoffen (CFKs). De CFKs zijn bijzonder stabiel en hebben een lange levensduur in de atmosfeer (tientallen tot honderden jaren); ze worden pas na diffusie naar de stratosfeer afgebroken onder invloed van UV straling van de zon. Daarbij komen chloriden vrij, die het stratosferisch ozon kunnen afbreken. Hierdoor kan een verstoring van het evenwicht tussen afbraak en aanmaak van ozon ontstaan.

De grootschalige emissie van CFKs in de afgelopen tientallen jaren heeft geleid tot een toename van de chloride-concentratie in de stratosfeer. In 1985 is ontdekt dat de ozonlaag boven de Zuidpool in het vroege antarctische voorjaar sterk verdund was: het 'ozongat'. Herevaluatie van satellietgegevens leidde tot de conclusie dat dit 'gat' aan het eind van de jaren zeventig is ontstaan. Nadere analyse toonde aan dat de verdunning samenviel met hoge chloride-gehalten in het gebied. De reden dat het 'gat' juist aan de Zuidpool optreedt, hangt samen met de bijzonder stabiele atmosfeer juist na het einde van de antarctische winterperiode. Er is weinig twijfel dat CFK-emissies de oorzaak zijn van het 'ozongat'. De verdunning bereikte in 1993 opnieuw een record, waarbij een afname tot 30% van de normale waarden voorkwam.

Uit het oogpunt van effecten is het relatief gunstig dat het 'ozongat' zich voordoet in het vroege voorjaar en op de hoge breedten, omdat de lage zonnestand zorgt voor een

relatief geringe UV-belasting. Niettemin is er reden voor grote bezorgdheid. Bovendien blijkt vermindering van de dikte van de ozonlaag zich niet te beperken tot het zuidpoolgebied. In de afgelopen tien jaar hebben satelliet-waarnemingen een wereldwijde afname van de dikte van de ozonlaag aangetoond (Sto91). Ook op het noordelijk halfrond is een significante afname waargenomen. De algehele tendens is ook op het noordelijk halfrond dat de sterkste teruggang op hoge geografische breedten optreedt. In de buurt van de evenaar is er geen sprake van een vermindering. De in de periode 1979-1990 waargenomen afname op de Nederlandse breedte is circa 8% in het vroege voorjaar en circa 2 - 3% in de zomerperiode. Gemiddeld over het jaar bedraagt de vermindering ongeveer 5% (Her93a). Dit is aanzienlijk meer dan was voorspeld. Volgens modelschattingen is de toename in de jaarlijkse UV-belasting over die periode circa 6 - 7% (Sla92). Daarbij wordt uitgegaan van een verder onveranderde samenstelling van de atmosfeer.

Metingen op het KMI in Ukkel (België), waar sedert het begin van de jaren zeventig ozonmetingen worden uitgevoerd, bevestigen de sterke vermindering die uit de satelliet-waarnemingen is afgeleid voor de jaren tachtig niet volledig. Tot 1990 is de achteruitgang beperkt, echter in de laatste jaren worden recordlage waarden gemeten in de winter en het vroege voorjaar, met maandgemiddelden die 15 - 20% onder de langjarige gemiddelden liggen (KMI93). Het is zeer wel mogelijk dat de versnelde ozonafbraak in de afgelopen jaren mede samenhangt met de uitbarsting van de vulkaan Pinatubo op de Filippijnen in juni 1991. De grote hoeveelheid stofdeeltjes die daardoor in de stratosfeer zijn terecht gekomen, kunnen bijdragen aan een versterkte chemische afbraak van ozon door chloriden. Het is te verwachten dat de stofconcentraties in de komende jaren omlaag zullen gaan. Recente gegevens wijzen er op dat in de eerste maanden van 1994, in tegenstelling tot in voorgaande jaren, geen relatieve vermindering van de dikte van de ozonlaag plaats heeft gevonden. De chloride-gehalten zullen echter nog zeker tot in het begin van de volgende eeuw blijven toenemen en vanwege de langzame afbraak mogen verhoogde chloride concentraties nog zeker tot ver in de volgende eeuw worden verwacht. Het is aannemelijk dat daarmee ook de ozonconcentraties verlaagd blijven of nog verder verlaagd worden.

Doordat ozon vooral in het UV-B (en UV-C) gebied absorbeert en nauwelijks in het UV-A gebied, leidt een verandering in de dikte van de ozonlaag tot een verandering van het zonnenspectrum aan het aardoppervlak. De mate waarin deze spectrale verandering leidt tot een toename van de effectieve UV-bestralingdosis is afhankelijk van het gehanteerde actiespectrum en dus van het beschouwde effect. De relatie tussen afname van de dikte van de totale ozonkolom en verwachte toename van het effectief UV wordt veelal aangegeven met de *optische versterkingsfactor*, die de verhouding geeft tussen de procentuele toename in het effectief UV en de procentuele aantasting van de ozonlaag. Tabel 2.1 geeft een overzicht van optische versterkingsfactoren voor een aantal relevante effecten (UNEP91). De getalswaarde van de optische

Tabel 2.1 Optische versterkingsfactoren (VF_o) berekend voor 30° NB.

effect	VF _o		referentie
	januari	juli	
mutageniteit en doden van fibroblasten	2,2	2,0	Zöl84, Pea84
DNA schade	1,9	1,9	Set74
algemeen plant spectrum	2,0	1,6	Cal86
fotosynthese in blad <i>Rumex patientia</i>	0,2	0,3	Run83
erytheem	1,7	1,7	Par82
erytheem	1,1	1,1	McK87
huidkanker (SCUP)*	1,4	1,3	Gru93b
cataract*	0,8	0,7	Pit77
immuunsuppressie*	1,0	0,8	DeF83
RB-meter	0,8	0,7	Urb74

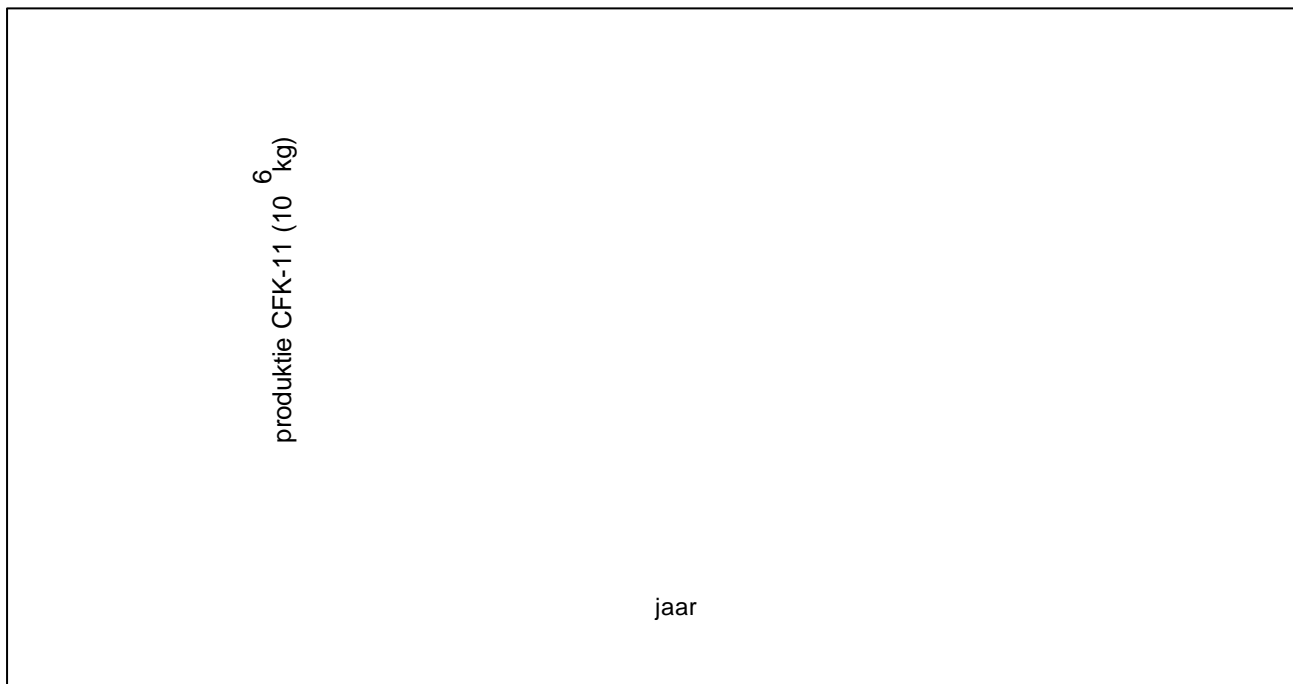
* bepaald in dierexperimenten

versterkingsfactor geeft de procentuele toename van de effectieve UV-dosis bij een vermindering van de ozonkolom met één procent. De optische versterkingsfactor hangt af van de zonnehoek en dus van het seizoen en het tijdstip van de dag*.

2.3.2 Prognose van het UV-klimaat

De vanuit de wetenschappelijke wereld aangedragen kennis over aantasting van de ozonlaag heeft geleid tot internationale discussies over beperking van de emissie van stoffen die voor die aantasting verantwoordelijk zijn. In UNEP-verband zijn afspraken gemaakt over de beperking van de emissie van de belangrijkste CFKs. In 1987 is het Protocol van Montreal opgesteld, dat voorzagt in een vermindering met 50% van de productie van de belangrijkste CFKs in het jaar 2000. Onder invloed van de alarmerende berichten over het antarctisch ozongat en de verrassend snelle afbraak op gematigde breedten zijn de afspraken in het Protocol van Montreal inmiddels tweemaal aanzienlijk verscherpt. In London (1990) is een complete stop op de productie van de belangrijkste

* Opgemerkt moet worden dat bij grote procentuele aantastingen van de ozonlaag de toename in het effectief UV niet simpelweg berekend kan worden door vermenigvuldiging van de optische versterkingsfactor met het percentage aantasting. Voor een evaluatie van effectieve jaarsommen dient ook rekening te worden gehouden met de seizoensvariaties in de ozonkolom, en de seizoensvariatie in de ozonaantasting. Bij de in paragraaf 2.4.2 gegeven prognoses van het UV-klimaat is met die seizoensvariaties rekening gehouden (Sla92).

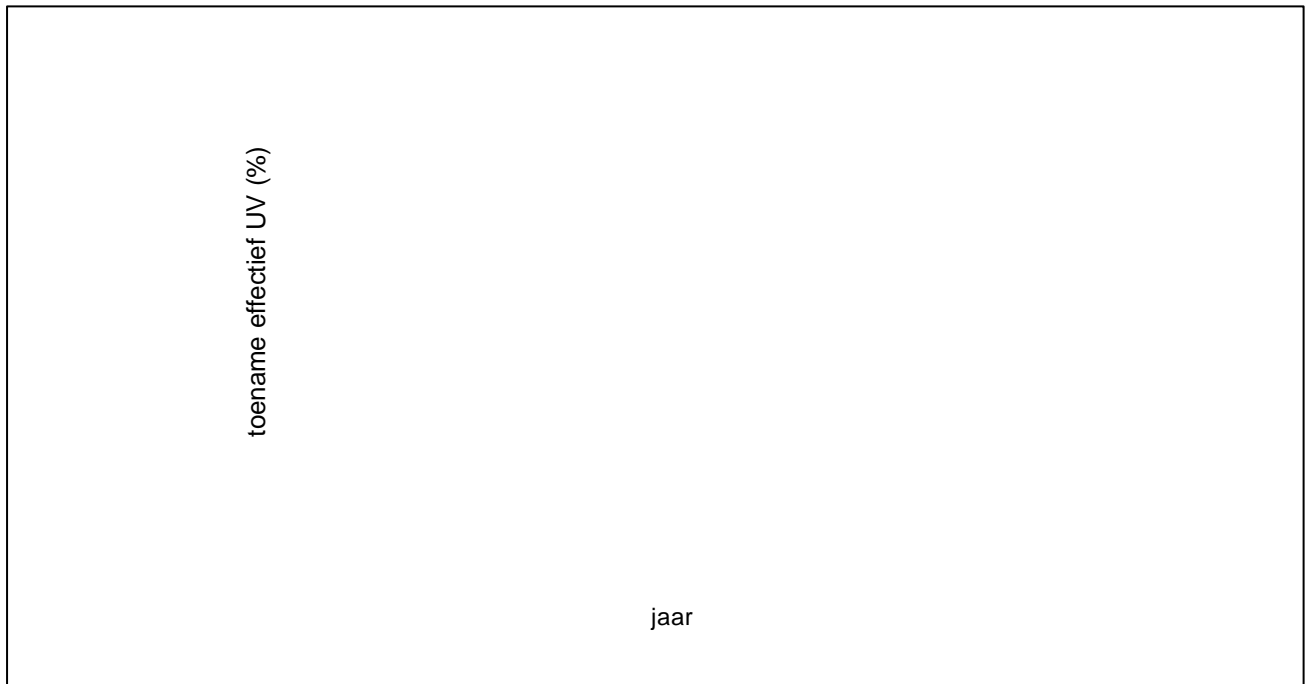


Figuur 2.5 Scenario's voor mondiale CFK-11 productie conform afspraken in het Protocol van Montreal en de Amendementen van London en Kopenhagen (RIVM93, Sla92).

CFKs afgesproken voor het jaar 2000. In 1992 werd in Kopenhagen deze produktiestop vervroegd naar 1996. Tevens zijn toen afspraken gemaakt over de limitering van bepaalde CFK-ervangers. Figuur 2.5 geeft de productie weer voor een van de belangrijkste CFKs op basis van de bovengenoemde afspraken.

Ook bij wereldwijde volledige navolging van de Amendementen van Kopenhagen mag niet verwacht worden dat de ozonlaag zich spoedig zal herstellen. Dit komt door de lange atmosferische verblijftijd van CFKs. Figuur 2.6 geeft de geschatte toename in het effectief UV op de Nederlandse breedte voor de verschillende productie-scenario's (ramingen met het UV-ketenmodel van het RIVM *). Uitgegaan is van wereldwijde volledige realisatie van de UNEP-protocollen en van de met behulp van satelliet-waarnemingen gevonden ozonaantasting op de Nederlandse breedte. Er is tevens rekening gehouden met de waargenomen seizoensafhankelijkheid van de ozonaantasting. De resultaten geven een indicatie van te verwachten toename in het effectief UV. Over de periode van 1979 tot en met 1992 komen de schattingen op basis van dit UV-ketenmodel overeen met de ramingen die recent door Madronich en de Gruijl zijn gegeven: een

* De berekeningen zijn uitgevoerd met het UV-ketenmodel, dat een evaluatie geeft van de keten van productie van CFKs, de verspreiding en chloride-belasting en de gevolgen in de vorm van ozonaantasting, UV-belasting en effecten voor de incidentie van huidkanker (RIVM93, Sla92).



Figuur 2.6 UV-belasting in relatie tot verschillende scenario's van CFK-productie, volgens modelmatige schattingen van het RIVM (Sla92; berekening gebaseerd op 'SteSla' actiespectrum (Sla87)).

toename met circa 9% van de carcinogene UV-bestralingdosis (Mad93). Voor de UV-belasting betekent het Kopenhagen-scenario een geschatte toename van effectief UV van maximaal circa 15% rond de eeuwwisseling. Daarna kan een langzaam herstel optreden, indien ook daadwerkelijk een wereldwijde produktiestop wordt gerealiseerd.

2.4 Samenvatting en conclusies

Om de effecten van blootstelling aan UV straling te kunnen evalueren is het nodig de bijdragen van de verschillende golflengten te wegen op basis van de effectiviteit. De golflengte-afhankelijke wegingsfactoren (actiespectra) zijn specifiek voor het beschouwde effect. Voor veel effecten zijn de weegfactoren van de kortere golflengten (in het UV-B en UV-C gebied) 1000 - 10 000 maal groter dan die voor de langere golflengten in het UV-A gebied. Als eenheid van effectief gewogen blootstelling hanteert de commissie, tenzij anders vermeld, de standaard Minimale Erytheem Dosis (sMED). Eén Minimale Erytheem Dosis is een dosis die bij blanke proefpersonen met een ongewende huid een juist waarneembare roodheid (erytheem) geeft. De sMED komt overeen met een bestralingsdosis van $250 \text{ J}\cdot\text{m}^{-2}$ bij 297 nm, en is gewogen op basis van het erytheem-actiespectrum volgens McKinlay en Diffey (McK87).

Het zonnenspectrum op aarde bevat in het UV-gebied vooral veel straling bij langere golflengten (UV-A). Toch is het UV-B, door de veel hogere (biologische) weegfactoren voor veel aan UV bestraling gerelateerde effecten, de belangrijkste component in de zonnestraling. Het UV-B in de zonnestraling wordt in de atmosfeer sterk getemperd door de ozonlaag, die zich vooral in de stratosfeer bevindt.

De zon is de belangrijkste bron voor de UV-blootstelling van de Nederlandse bevolking en de enige bron voor ecosystemen en gewassen op het veld. Jaarlijks is in Nederland circa 1900 ± 300 sMED beschikbaar, waarvan 60-70% in de periode mei tot en met augustus. De voor Nederland representatieve blootstelling voor de meest aan zon blootgestelde huidgedeelten is naar schatting 85 sMED per jaar. De spreiding in de blootstelling is groot, samenhangend met variaties in het blootstellingsgedrag. Buitenwerkenden doen twee tot drie maal hogere jaardoses op dan binnenwerkenden.

Er zijn momenteel geen gegevens over de ontwikkeling van de UV-belasting in Nederland. Gezien de recente bevindingen dat de ozonlaag ook op het noordelijk halfrond is aangetast, moet aangenomen worden dat ook in Nederland de UV-belasting reeds is toegenomen. Het is aannemelijk dat de toegenomen chloride-belasting door (mondiale) CFK-emissies een belangrijke rol speelt bij de ozonaantasting.

Ook op grond van de gunstigste CFK-productiescenario's zal de chloride-belasting van de stratosfeer nog verder toenemen, met als mogelijk gevolg een verdere vermindering van de dikte van de ozonlaag. Op grond van modelmatige schattingen wordt in Nederland een toename van het effectief UV verwacht van circa 15% rond het jaar 2000. Daarna is de ontwikkeling van de UV-belasting in sterke mate afhankelijk van de realisatie van de voorgenomen produktiestop. Indien de afspraken die in 1992 in Kopenhagen zijn gemaakt wereldwijd volledig worden nageleefd, zou na de eeuwwisseling een langzaam herstel van de ozonlaag kunnen optreden, maar het is aannemelijk dat nog tot ver in de volgende eeuw het UV-stralingsniveau verhoogd zal zijn.

Interpretatie van resultaten van epidemiologisch onderzoek

In de hoofdstukken 6 en 7 over de effecten van UV straling op de huid en op de ogen zijn de berekeningen en conclusies van de commissie voor een belangrijk deel gebaseerd op de resultaten van epidemiologisch onderzoek. De waarde van dergelijk onderzoek is echter mede afhankelijk van de mate waarin met bepaalde factoren rekening is gehouden. In dit hoofdstuk noemt de commissie deze factoren en geeft zij aan hoe zij het belang van de verschillende epidemiologische onderzoeken heeft ingeschat.

3.1 Methoden van epidemiologisch onderzoek

Epidemiologie is een wetenschap waarin het vóórkomen van ziekten bestudeerd wordt in samenhang met het vóórkomen van factoren waarvan vermoed wordt dat zij een bepaalde relatie hebben met die ziekten. Het doel is aanwijzingen te verkrijgen over de mogelijke oorzaken van de ziekten. Epidemiologie is een observationele en geen experimentele wetenschap. Het is niet mogelijk om op grond van de gegevens uit epidemiologisch onderzoek stellige uitspraken te doen over een oorzakelijk verband.

Er zijn verscheidene benaderingen mogelijk voor het opzetten en uitvoeren van epidemiologisch onderzoek. In de onderzoeken naar de relatie tussen blootstelling aan zonlicht of UV straling en het optreden van gezondheidseffecten die de commissie in dit advies beschrijft, zijn de volgende methoden gebruikt.

- Beschrijvend dwarsdoorsnede-onderzoek van bevolkingsgroepen. Hierbij onderzoekt men op een bepaald moment het optreden van bepaalde aandoeningen in een populatie in relatie tot gegevens over blootstelling aan een bepaalde factor.

- Vooruitblikkend cohort-onderzoek. Hierbij is de blootstelling het uitgangspunt. Men stelt, bij een bepaalde gekozen blootstellingsfactor, een groep van blootgestelde personen en een gelijkwaardige controlegroep van niet-blootgestelden samen. In beide groepen wordt gedurende enige tijd het optreden van ziekten geobserveerd. Het vaker vóórkomen van een bepaalde aandoening in de groep blootgestelden kan een aanwijzing zijn voor een oorzakelijk verband met de gekozen blootstellingsfactor.
- Terugblikkend onderzoek aan ('gelegenheids'-)cohorten waarover bij een eerder uitgevoerd onderzoek gegevens zijn verzameld die in beginsel niet bedoeld waren om een gezondheidseffect van blootstelling aan zonlicht of UV straling vast te stellen. Men spoort een zo groot mogelijk deel van de oorspronkelijke populatie op om na te gaan of zich in de loop der tijd een samenhang heeft voorgedaan tussen bepaalde aandoeningen en blootstelling aan zonlicht of UV straling.
- Patiënt-controle-onderzoeken. Bij dit type onderzoek is de ziekte het uitgangspunt. Bij een volgens bepaalde criteria geselecteerde groep patiënten wordt een groep controlepersonen gezocht die op een aantal relevante kenmerken zo goed mogelijk overeenstemt met de groep van de patiënten. Vervolgens wordt nagegaan aan welke factoren patiënten en controlepersonen in het verleden blootgesteld zijn geweest. Als een bepaalde blootstelling vaker voorkomt bij de patiënten dan bij de controlepersonen, kan dit een aanwijzing zijn voor een mogelijk oorzakelijke factor.

De epidemiologie steunt sterkt op de statistische analyse van gegevens. De resultaten kunnen worden uitgedrukt in grootheden die een schatting geven van het relatieve risico. Het relatieve risico (RR) is de verhouding tussen de kans op het optreden van een bepaalde ziekte in de groep blootgestelden en die kans in de groep niet-blootgestelden. Indien er geen invloed is van de blootstelling is het RR gelijk aan 1. Schattingen van het RR hebben altijd een bepaalde onzekerheid, die tot uitdrukking komt in de bij zo'n schatting te bepalen betrouwbaarheidsgrenzen voor een zekere, vrij te kiezen, onbetrouwbaarheidsdrempel (meestal 5 procent, bij een éénzijdige toetsing). Ligt het getal 1 niet binnen de beide betrouwbaarheidsgrenzen dan spreekt men van een significante uitkomst. De betekenis daarvan is dat de uitspraak 'het werkelijke relatieve risico verschilt van 1' ten hoogste met een kans van 5 procent (algemener: een kans die hoogstens gelijk is aan de gekozen onbetrouwbaarheidsdrempel) onjuist is. De relatie heet dan statistisch aangetoond met een betrouwbaarheid van 95 procent.

3.2 Problemen bij epidemiologisch onderzoek

Er zijn talloze problemen bij het epidemiologisch onderzoek die de validiteit of waarde (niet te verwarren met de statistische betrouwbaarheid) van de uitkomsten kunnen aantasten. Deels kan met deze problemen rekening worden gehouden, deels is dit niet

mogelijk. Als gevolg hiervan kan de bijdrage van zonlicht of UV straling aan het optreden van gezondheidseffecten zowel te groot als te klein worden geschat. De commissie heeft zich hiervan rekenschap gegeven en geeft voor een aantal relevante gevallen deze problemen aan.

In de hierna volgende paragrafen geeft de commissie een overzicht van de factoren die tot een verkeerde interpretatie van de uitkomsten van epidemiologisch onderzoek kunnen leiden.

3.2.1 *Nauwkeurigheid van blootstellingsvariabelen*

Bij onderzoek naar een effect van zonlicht of UV straling worden gegevens over blootstelling over het algemeen verkregen door middel van vragenlijsten. Zo men zich de blootstelling al nauwkeurig kan herinneren, is het met een dergelijke methode in het gunstigste geval slechts mogelijk om een zeer grove schatting te doen van de effectieve stralingsdosis. Een schatting van de blootstelling moet betrekking hebben op de periode die in biologisch opzicht van betekenis is voor het onderzochte gezondheidseffect. Bij (huid)kanker, of bij oogaandoeningen als staar, is de cumulatieve blootstelling, bij voorkeur in relatie tot leeftijd en lichamelijke ontwikkeling, van belang voor het optreden van de aandoening. Het is zeer moeilijk, praktisch onmogelijk, om individuele blootstelling aan UV straling over langere tijd (tientallen jaren, bij voorkeur vanaf de jeugd) te meten. Het enige type onderzoek waarbij werkelijke metingen van de blootstelling gedaan kunnen worden is het vooruitblikkend cohort-onderzoek.

Over het algemeen kan individuele blootstelling alleen semi-kwantitatief geschat worden, dat wil zeggen, in gradatie-niveaus. De zogenoemde 'toevallige fouten' in dergelijke kwantificeringen zijn naar alle waarschijnlijkheid aanzienlijk. In het algemeen leiden toevallige fouten in de schatting van de blootstelling meestal tot onderschatting van het onderzochte gezondheidseffect. Ook toevallige fouten in de meting van versturende variabelen kunnen hierop invloed hebben. Dit laatste kan in de praktijk ook leiden tot overschatting van het verband tussen blootstelling en effect.

Binnen de epidemiologie worden patiënt-controle-onderzoeken over het algemeen hoger aangeslagen dan beschrijvend dwarsdoorsnede-onderzoeken. Toch kunnen onderzoeken uit deze laatste categorie ook een waardevolle bijdrage leveren aan de bestudering van de effecten van UV straling. Aangezien de UV straling afkomstig van de zon op bepaalde geografische locaties goed te meten is, kunnen UV-gerelateerde aandoeningen bestudeerd worden als functie van de UV instraling (bijvoorbeeld op verschillende breedtegraden). Een voorwaarde hierbij is overigens wel dat de bevolking op de diverse locaties qua gedrag en samenstelling goed vergelijkbaar is. Indien hieraan is voldaan heeft een dergelijk onderzoek het voordeel dat er met grote aantallen individuen

gewerkt kan worden en dat er daardoor goede mogelijkheden zijn voor het bepalen van een dosis-effectrelatie.

3.2.2 *Nauwkeurigheid van effectvariabelen*

Bij het onderzoek naar een effect van zonlicht of UV straling zijn uiteenlopende effectvariabelen beschouwd. Bij kanker is men veelal aangewezen op geautomatiseerde registratiesystemen en overlijdensaktes. Deze kennen inherente onnauwkeurigheden, zoals het ontbreken van gegevens over aandoeningen die niet primair de doodsoorzaak waren, of van een inadequate histologische typering van tumoren. Bovendien is het bekend dat huidtumoren vaak worden verwijderd zonder dat dat centraal geregistreerd wordt.

Toevallige fouten die bij het meten van effectvariabelen worden gemaakt, leiden tot een onnauwkeuriger schatting van het verband tussen blootstelling en effect, en tot een onderschatting van het relatieve risico.

3.2.3 *Vertekening van de resultaten door selectie bij onderzoekspopulaties ('selectie-bias')*

Als de selectie van personen voor de te vergelijken groepen wordt beïnvloed door factoren die samenhangen met de blootstelling aan zonlicht of UV straling (bij patiënt-controle-onderzoek) of met de te onderzoeken aandoening (bij cohort-onderzoek), kan vertekening van de resultaten optreden. Deze zogenoemde selectie-bias kan zowel tot overals tot onderwaardering van het risico van blootstelling leiden.

3.2.4 *Vertekening door vooringenomen waarneming of rapportage ('informatie-bias')*

Gegevens voor het vaststellen van blootstellings- of effectvariabelen kunnen bij sommige van de te vergelijken groepen onjuist zijn door vooringenomenheid van de deelnemers aan het onderzoek of van de onderzoekers. Dit kan leiden tot vertekening van de resultaten.

Bij patiënt-controle-onderzoek kan kennis van het verband tussen de ziekte en blootstelling aan zonlicht of UV straling bewust of onbewust van invloed zijn geweest op de informatie over blootstelling die de patiënt of diens naasten hebben verstrekt. Huidkankerpatiënten zullen zich hun blootstelling aan zonlicht beter herinneren dan controlepersonen. Ook bestaat hier het gevaar dat de onderzoeker patiënten intensiever naar blootstelling vraagt dan controlepersonen.

Bij cohort-onderzoek kan de waarneming van aandoeningen door de onderzoeker bewust of onbewust zijn beïnvloed door diens kennis van de blootstelling van de proefpersoon.

3.2.5 *Verstorende variabelen ('confounders', leidend tot 'confounding-bias')*

Naast de onderzochte factor zijn er doorgaans nog vele andere factoren die mogelijk-
wijs een invloed zouden kunnen uitoefenen op het ontstaan van de ziekte. Als deze fac-
toren op een of andere manier samenhangen met de blootstelling aan zonlicht of UV
straling, kan het verband tussen deze blootstelling en het onderzochte gezondheidseffect
worden vertekend. Men spreekt dan van verstorende variabelen ('confounders'). De
vertekening kan worden beperkt door gegevens over de invloed van bekende verstoren-
de variabelen te verzamelen en er vervolgens voor te corrigeren.

Bij onderzoek naar de relatie tussen blootstelling aan zonlicht en het optreden van
huidkanker is bijvoorbeeld het huidtype (licht of donker, zie hoofdstuk 6) een belangrijke
verstorende variabele. Personen met een van nature donkere huid kunnen langer in de
zon verblijven zonder te verbranden. Ook voor huidkanker zijn zij aanmerkelijk minder
vatbaar.

3.2.6 *Vertekening door selectieve publicatie van resultaten ('publicatie-bias')*

Selectieve publicatie van resultaten die op een nadelig effect van blootstelling aan zon-
licht of UV straling wijzen, kan bij beoordeling van gepubliceerde resultaten tot een
overschatting van het werkelijke risico leiden. Redacties van wetenschappelijke tijds-
schriften kunnen geneigd zijn om manuscripten met resultaten die wijzen op een ver-
band tussen blootstelling en effect eerder te accepteren dan manuscripten met resulta-
ten die wijzen op het ontbreken van een dergelijk verband. Meestal gaat het dan om
zwakkere, niet-significante resultaten van onderzoek. Bij het onderzoek naar de effec-
ten van blootstelling aan zonlicht of UV straling zijn er echter geen aanwijzingen dat pu-
blikatie-bias voorkomt.

Ook onderzoekers zelf kunnen bij het toetsen van reeds verzamelde gegevens voor-
al gericht zijn op aanwijzingen voor een nadelig effect, om vervolgens pas tot publicatie
over te gaan als zij die aanwijzingen in hun materiaal hebben gevonden.

3.3 **Uitgangspunten bij de beoordeling van resultaten van onderzoek**

De commissie is bij de beoordeling van de resultaten van epidemiologisch onderzoek
niet alleen afgegaan op de grootte van het waargenomen relatieve risico, maar tevens
op de mate waarin een resultaat door toeval veroorzaakt zou kunnen zijn. Ook heeft zij
nagegaan in hoeverre de besproken bronnen van vertekening een rol hebben kunnen
spelen.

Epidemiologisch onderzoek is essentieel om te bepalen of een diëtaire of omgevingsfactor daadwerkelijk geassocieerd is met een bepaalde aandoening. Men heeft in de epidemiologie criteria opgesteld om de mogelijkheid van een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan een factor en het optreden van aandoeningen te beoordelen (Hil71, Kle82). De commissie geeft tot slot van dit hoofdstuk een korte bespreking van deze criteria.

Biologische plausibiliteit

Een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan een factor en het optreden van een bepaalde aandoening wordt aannemelijker als er inzicht is in het mogelijk biologisch werkingsmechanisme. Bij het ontstaan van huidtumoren is er de laatste jaren meer duidelijkheid gekomen over de door UV straling veroorzaakte schade aan het DNA en de daaropvolgende processen die leiden tot de vorming van een tumor (zie hoofdstuk 6).

Ontbreekt ondersteunend inzicht uit biologisch onderzoek, dan worden resultaten van epidemiologisch onderzoek als 'hypothese-genererend' gezien. Nader onderzoek zal dan moeten uitwijzen of de hypothese kan worden aangenomen dan wel moet worden verworpen .

Consistentie

De waarschijnlijkheid van een oorzakelijk verband neemt toe als een samenhang tussen blootstelling en een gezondheidseffect wordt gevonden in verschillende onderzoekspopulaties onder verschillende omstandigheden.

Sterkte van de samenhang

De sterkte van de samenhang, uitgedrukt in het relatief risico, is een maat voor het belang van de onderzochte factor. Naarmate het waargenomen (statistisch significante) RR hoger is, is het minder waarschijnlijk dat de samenhang geheel door vertekening wordt veroorzaakt.

Temporaliteit

Blootstelling aan zonlicht of UV straling kan alleen als oorzakelijke factor beschouwd worden als de tijd tussen blootstelling en het optreden van het gezondheidseffect redelijkerwijs overeenkomt met de latentietijd. Vooral bij dwarsdoorsnede- en patiënt-controle-onderzoek is de juiste temporele volgorde van blootstelling en effect vaak moeilijk vast te stellen.

Dosis-responsrelatie

Een waargenomen verband tussen de mate van blootstelling en de mate van respons geeft in het algemeen steun aan de conclusie dat er werkelijk een effect van de blootstelling bestaat. Wel dient men rekening te houden met de mogelijkheid dat bij toenemende blootstelling ook de invloed van bronnen van vertekening of van verstorende variabelen kan toenemen.

Essentieel voor het aannemen van een oorzakelijk verband is echter toch de kennis over een biologisch werkingsmechanisme.

Fotochemische reacties in weefsels

4.1 Absorptie van licht en UV straling

De absorptie van licht en UV straling door bepaalde moleculen kan leiden tot chemische of fysische veranderingen in een cel. Het golflengtegebied waarin absorptie optreedt is afhankelijk van de structuur van het desbetreffende molecuul. Nadat de foton-absorptie het molecuul in een aangeslagen toestand heeft gebracht, vindt een reactie plaats als de geabsorbeerde energie voldoende groot is om ook de activeringsenergie voor die reactie te overwinnen.

Langs fotochemische weg aangeslagen moleculen kunnen zowel een positieve als een negatieve uitwerking op cellen of organismen hebben. Zo begint de fotosynthese, de basis van alle leven, met de absorptie van zichtbaar licht door chlorofyl in plantecellen. UV straling zorgt in huidcellen bij de mens voor de vorming van (pre)vitamine D₃. Anderzijds kan UV straling in dezelfde cellen DNA-beschadigingen veroorzaken die uiteindelijk kunnen leiden tot de vorming van een tumor. Cellen, organismen en ecosystemen zijn enerzijds direct en indirect voor hun voortbestaan afhankelijk van bruikbare fotoproducten en hebben anderzijds soms complexe mechanismen ontwikkeld om fotochemische schade te herstellen en schadelijke fotoproducten af te breken.

4.2 UV-absorberende biomoleculen

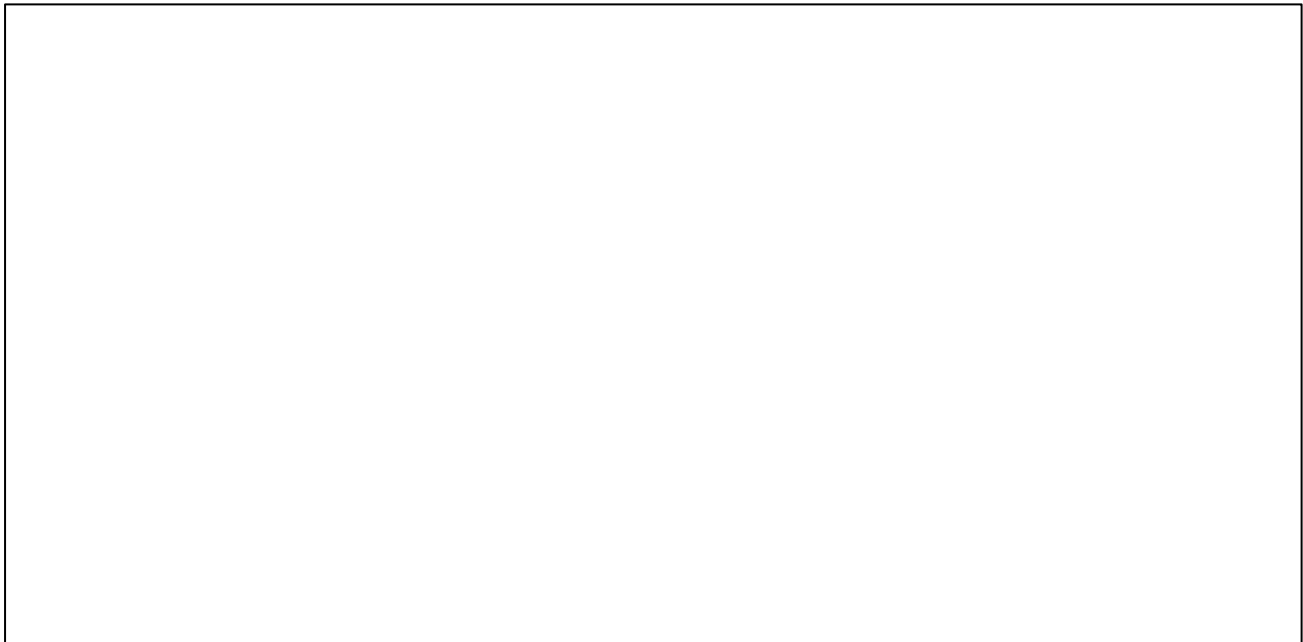
Belangrijke UV-absorberende biomoleculen zijn nucleïnezuren (DNA en RNA), eiwitten, urocaanzuur, pigmenten (bijvoorbeeld melanine) en, bij planten, chlorofyl, anthocyanide en flavonoiden.

DNA, het molecuul waarin de erfelijke informatie ligt opgeslagen, is in biologisch opzicht een kwetsbaar bestanddeel van de cel bij blootstelling aan UV straling. Het is essentieel voor het functioneren van de cel dat het DNA intact blijft. Wanneer zoogdiercellen bestraald worden met golflengten kleiner dan 310 nm correleert de mate van absorptie door het DNA met de inductie van celdood, mutaties (permanente veranderingen in het DNA) en celtransformatie (veranderingen van de cel die leiden tot ongecontroleerde groei). DNA en RNA absorberen in sterke mate UV straling als gevolg van de aromatische ringstructuur van de basen, de bouwstenen waaruit deze moleculen zijn opgebouwd (zie 4.3). Het absorptiemaximum ligt rond een golflengte van 260 nm. Hoewel de absorptie van UV straling boven de 280 nm sterk afneemt, is deze bij 300 nm nog steeds aanzienlijk. Eiwitten absorberen vooral in het UV-B gebied, door toedoen van aromatische aminozuren (tryptofaan, tyrosine en fenylalanine). De absorptiecoëfficiënt is echter ongeveer een orde van grootte kleiner dan die van nucleïnezuren. Omdat eiwitten in grotere hoeveelheden aanwezig zijn wordt echter in absolute zin meer UV straling geabsorbeerd door eiwitten dan door nucleïnezuren. Organische moleculen met onverzadigde bindingen zoals flavinen, porfyrienen, quinonen en carotenoïden absorberen ook in het UV gebied. Zij kunnen derhalve ook betrokken zijn bij biologische effecten van UV.

Na de absorptie van fotonen kan de energie worden overgedragen aan andere moleculen. Hierdoor kunnen biochemische processen onderbroken en biologische systemen zoals membranen beschadigd worden. Vele pigmenten vertonen dit mechanisme van energie-overdracht. Dergelijke zogenaamde 'photosensitizers', zoals de flavine-bevattende stoffen, zijn in veel gevallen van nature aanwezig.

4.3 Beschadiging van DNA

Blootstelling van DNA aan UV straling leidt tot verschillende vormen van schade. DNA is opgebouwd uit kleine eenheden, nucleotiden, die elk bestaan uit een deoxyribose(suiker)-groep en een base, en die gekoppeld zijn door middel van een fosfaatgroep. Er zijn twee typen pyrimidinebasen (thymine en cytosine) en twee typen purinebasen (adenine en guanine). Na absorptie van UV straling vinden vooral in de pyrimidinebasen veranderingen plaats. Er ontstaan dan fotoproducten waarbij abnormale verbindingen zijn gevormd tussen twee naast elkaar in één DNA-streng liggende pyrimidinebasen.



Figuur 4.1 Schematische voorstelling van de vorming van een thymine-dimeer. UV straling induceert de vorming van een cyclobutaanring tussen twee naast elkaar gelegen thymines.

De meest frequent voorkomende fotoprodukten zijn cyclobutaanpyrimidine-dimeren (figuur 4.1). In mindere mate worden ook pyrimidine(6-4)pyrimidon fotoprodukten en 'de-war'-isomeer fotoprodukten gevormd. Daarnaast zijn nog vele andere fotoprodukten bekend die echter slechts zeer sporadisch voorkomen. Voor de vorming van cyclobutaanpyrimidine-dimeren en pyrimidine(6-4)pyrimidon fotoprodukten in zoogdiercellen is een actiespectrum bekend (Cha86; Ros87). Zij worden vooral gevormd door UV straling met golflengten korter dan 310 nm. Bij langere golflengten nemen enkelstrengsbreuken in het DNA een relatief belangrijke plaats in. Deze komen mede tot stand onder invloed van radicalen, zeer reactieve moleculen, zoals singlet-zuurstof en het OH-radicaal (Roz85). Ook verbindingen tussen eiwitten onderling en tussen DNA en eiwitten kunnen door vrije radicalen tot stand worden gebracht.

4.4 Beschermende mechanismen

Cellen beschikken over diverse middelen om zich te beschermen tegen overmatige schade. Deze zijn te onderscheiden in mechanismen die schade voorkomen en mechanismen die schade herstellen.

Het onschadelijk maken van reactieve zuurstofradicalen is een manier om schade te voorkomen. Diverse verbindingen die fungeren als radicaalvangers zijn hierbij werkzaam. Eén van de belangrijkste is glutathion, dat in de celkern van zoogdiercellen in

hoge concentraties aanwezig is. De thiol-groep van dit molecuul verwijdert radicalen en singlet-zuurstof. Gebrek aan glutathion in cellen resulteert in meer celdood na UV-B bestraling (Tyr86; Tyr88). Andere natuurlijke radicaalvangers zijn ubiquinol, vitamine C (ascorbinezuur) en vitamine E (α -tocopherol).

In huidcellen wordt ook bescherming geboden door pigment. De aanwezigheid en de vorming van melanine is één van de factoren die de gevoeligheid van de huid voor zonlicht bepalen. Er komen twee soorten melanine voor, eumelanine (lichter) en pheomelanine (donkerder) (Pav93). Met name de hoeveelheid eumelanine is bepalend voor de mate van bescherming. Deze stof kan zowel direct UV straling absorberen als radicalen die door UV zijn vrijgemaakt uit andere moleculen, wegvangen. Deze processen leiden niet tot schade voor de cel. Interactie van UV straling met pheomelanine, dat vooral bij roodharigen voorkomt, kan mogelijk juist leiden tot de vorming van zuurstofradicalen en daarmee tot schade aan voor het functioneren van de cel belangrijke moleculen (Pan92) (zie ook paragraaf 6.8).

In planten komen flavonoïden zeer algemeen voor. Blootstelling van planten aan UV straling kan, afhankelijk van de eigenschappen van soorten en cultuurvariëteiten, de synthese van deze beschermende pigmenten verhogen (DSu93; zie ook paragraaf 9.2). Hun biologische activiteit wordt gewoonlijk omschreven als anti-oxidatie.

Schade aan membranen wordt in het algemeen teniet gedaan doordat membranen zich in een semi-vloeibare toestand bevinden en daardoor beschadigde gedeeltes snel kunnen herstellen door een aanmaak van de eiwitten en lipiden die de membranen vormen. In het geval van ernstige membraanschade vindt degeneratie van de cel en verwijdering uit het weefsel plaats. In de ooglenzen, waar afstoting niet mogelijk is, worden membraandefecten ingekapseld.

Indien er ondanks de genoemde beschermende mechanismen toch schade aan het DNA is toegebracht, dient deze zo snel mogelijk hersteld te worden teneinde het functioneren van de cel en de regulering van de groei te waarborgen. Er zijn diverse enzymatische mechanismen om UV-schade te herstellen. De belangrijkste hiervan zijn nucleotide-excisieherstel en fotoherstel. Bij nucleotide-excisieherstel zijn verscheidene enzymen of enzymcomplexen betrokken. Deze hebben allen een specifieke rol in het achtereenvolgens opsporen en verwijderen van het beschadigde DNA-gedeelte, het synthetiseren van nieuw DNA en het herstellen van de DNA-keten.

Bij fotoherstel vindt reparatie van een DNA-beschadiging plaats door één enzymcomplex (fotolyase) dat hiertoe geactiveerd dient te worden door kortgolvig zichtbaar licht. Dit herstelmechanisme is in allerlei typen cellen aangetoond, bij zoogdiercellen echter alleen bij opossums.

In hoofdstuk 6 geeft de commissie aan in welke mate en met welke specificiteit herstel van DNA-schade plaats vindt.

4.5 Fototoxiciteit

Bij bepaalde erfelijke afwijkingen in de stofwisseling is er sprake van ophoping in de cel van verbindingen die de gevoeligheid voor UV straling verhogen. Een voorbeeld is de accumulatie van porfyrienen bij genetisch bepaalde defecten in de synthese van haem-verbindingen. Ook is bekend dat bepaalde geneesmiddelen en chemicaliën na absorptie van zichtbaar licht of UV straling toxisch kunnen zijn voor cellen en organismen of (foto)allergische reacties kunnen veroorzaken. Para-aminobenzoëzuur, een verbinding die vanwege haar absorptie van UV-B straling veel wordt toegepast in zonnebrandcrèmes, kan allergische reacties veroorzaken. Andere stoffen, bijvoorbeeld afkomstig uit cosmetika, kunnen zich als gevolg van absorptie van UV straling binden aan eiwitten en/of nucleïne-zuren. Dit kan resulteren in toxiciteit en de gevoeligheid voor UV straling kan hierdoor sterk toenemen.

Effecten op het afweersysteem

5.1 Inleiding

Het afweersysteem, ook wel immuunsysteem genoemd, beschermt het organisme tegen 'aanvallen' van buitenaf, bijvoorbeeld infectieuze agentia (bacteriën, virussen, parasieten, schimmels), en tegen 'aanvallen' van binnenuit (tumorvorming). Vooral op de grensvlakken tussen organisme en buitenwereld treedt een voortdurende blootstelling aan tal van potentieel ziekteverwekkende agentia op. De eerste afweer tegen deze ziekteverwekkers zijn fysische en mechanische barrières. Daarnaast is het immuunsysteem actief. Effecten op de werking van het immuunsysteem kunnen naast implicaties voor weerstand tegen tumoren, mogelijk ook nadelige gevolgen hebben voor de wellicht nog belangrijker functie van het immuunsysteem, de weerstand tegen infecties.

In dit hoofdstuk zal de commissie in kort bestek de opbouw en het functioneren van het immuunsysteem behandelen, daarna specifiek ingaan op aspecten van het immuunsysteem in de huid, vervolgens consequenties aangeven van onderdrukking van het immuunsysteem en tenslotte een samenvatting geven van effecten op immuunparameters in proefdieren en de mens en consequenties daarvan voor weerstand tegen infecties en tumoren. Bij de evaluatie van deze gegevens zal worden ingegaan op het risico van toenemende blootstelling aan UV straling voor de gehele bevolking en voor specifieke risicogroepen. De commissie zal aanbevelingen doen hoe met deze risico's kan worden omgegaan en welk type onderzoek nodig is om ze beter in kaart te brengen.

5.2 Het immuunsysteem

5.2.1 *Specifieke en niet-specifieke weerstand*

Het immuunsysteem kan worden onderverdeeld in het niet-specifieke en het specifieke afweersysteem.

Het niet-specifieke afweersysteem berust op een aantal mechanismen: fagocytose en intracellulaire lysis (respectievelijk opnemen en oplossen van de ziekteverwekker in de cel) en extracellulaire cytotoxiciteit (doden van geïnfecteerde cellen door speciale cellen). Deze mechanismen zijn niet specifiek gericht tegen de binnendringende ziekteverwekker. Zij vervullen een belangrijke functie in de eerstelijns-weerstand, naast de fysieke en chemische barrières.

De specifieke weerstand ontwikkelt zich enige tijd na het eerste contact met de ziekteverwekker en is in staat de niet-specifieke weerstand te stimuleren en aan te vullen. Deze vorm van afweer is gericht tegen specifieke lichaamsvreemde stoffen (meestal eiwitten). Deze worden antigenen genoemd. De specifieke weerstand is bij herinfecties van belang voor een versnelde afweer (geheugenfunctie).

5.2.2 *Weefsels, cellen, en mediators van het immuunsysteem*

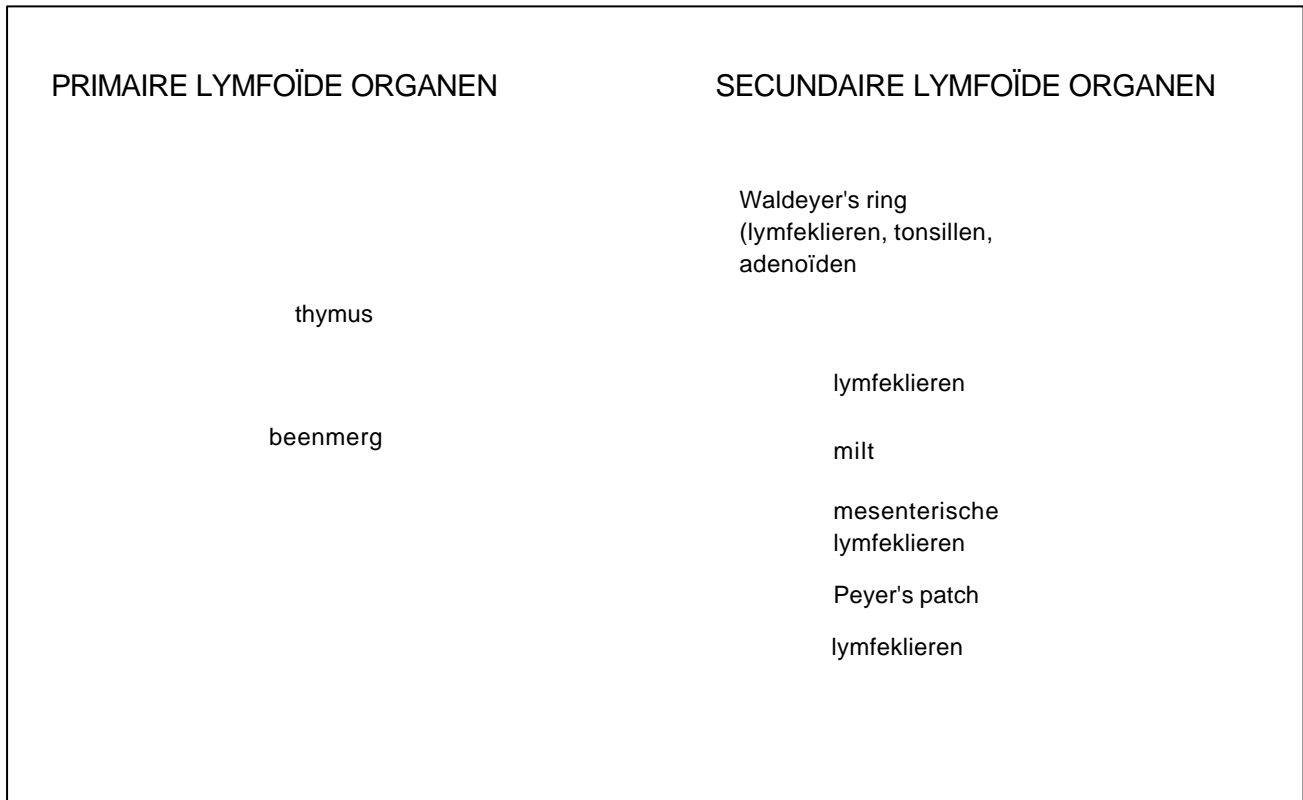
Het immuunsysteem is niet gelokaliseerd in specifieke organen, maar componenten ervan zijn door het gehele lichaam te vinden (figuur 5.1). De structuur van het immuunsysteem is zeer complex en bijzonder goed uitgebalanceerd. Voor een beter begrip van de later te bespreken effecten van UV straling op het afweersysteem geeft de commissie hier een korte beschrijving van de belangrijkste onderdelen.

Cellen

Alle cellen van het immuunsysteem, de witte bloedcellen, ontstaan uit pluripotente cellen, ofwel via de lymfoïde lijn (lymfocyten) ofwel via de myeloïde lijn (fagocyten en andere cellen) (figuur 5.2). In de primaire lymfoïde organen, beenmerg en thymus, vindt vermenigvuldiging van lymfocyten plaats die onafhankelijk is van de aanwezigheid van antigenen.

Humorale en cellulaire immuniteit

Humorale immuniteit wordt niet direct door cellen verzorgd, maar is afhankelijk van antilichamen die zich in het bloed bevinden. Deze antilichamen zijn bepaalde eiwitten die



Figuur 5.1 De organisatie van het menselijk immuunsysteem.

door plasmacellen (uitgerijpte B-cellen) worden geproduceerd. T-lymfocyten reguleren de humorale immuniteit voor bepaalde (T-cel-afhankelijke) antigenen.

Cellulaire immunresponsen zijn specifieke reacties die niet worden bewerkstelligd door humorale factoren, maar waarvoor de T-cellen direct verantwoordelijk zijn.

Er zijn verschillende typen T-cellen te onderscheiden. T-helper-cellen zijn T-lymfocyten met een effector-functie. Zij kunnen de aanmaak van antilichamen door B-cellen mede reguleren. Andere effector-T-cellen kunnen interleukines produceren. Dit zijn laagmoleculaire stoffen die andere cellen tot bepaalde activiteiten kunnen aanzetten. Tot slot zijn er nog de cytotoxische T-cellen die in staat zijn tumorcellen en lichaamscellen die met virus zijn geïnfecteerd te doden. Cytotoxische T-cellen kunnen ook de activiteit van andere T-cellen onderdrukken en worden daarom ook wel suppressor T-cellen genoemd.

Het immuunsysteem betreft ook vele celtypen die niet het vermogen hebben antigenen te herkennen bij de immunrespons. Tot deze niet-specifieke cellen behoren (figuur 5.2) macrofagen, natural killer(NK)-cellen, neutrofiële, eosinofiele en basofiele granulocyten, mestcellen en waarschijnlijk zelfs endotheel- en epitheelcellen.



Figuur 5.2 Cellen van het immuunsysteem.

Macrofagen en neutrofiële granulocyten zijn tot fagocytose van lichaamsvreemd materiaal in staat en zijn daardoor geschikt om in de eerste verdedigingslinie tegen bacteriën te functioneren. Tumorcellen en cellen die met virus zijn geïnfecteerd, zijn veel moeilijker te fagocyteren. De eerstelijns-verdediging hiertegen wordt gevormd door de cellen met NK-activiteit. Lymfoïde cellen die deze activiteit vertonen zijn, evenals cytotoxische T-cellen, in staat de genoemde doelwitcellen door middel van een extracellulair proces te doden, maar doen dit in tegenstelling tot de T-cellen zonder daarvoor gevoelig gemaakt te zijn en dus niet specifiek.

5.2.3 *Effector-mechanismen in het immuunsysteem*

Macrofagen vormen vaak de eerste afweer tegen binnendringende bacteriën. Na fagocytose van de bacteriën kunnen macrofagen bacteriële antigenen aanbieden aan

lymfocyten. Deze lymfocyten kunnen op hun beurt door middel van signaalstoffen andere macrofagen naar de plek van de ontsteking leiden en macrofagen aanzetten tot verhoogde activiteit. Hierdoor kan de infectie worden beëindigd.

Met virus geïnfecteerde cellen en tumorcellen worden in eerste instantie aangepakt door NK-cellen, daarin bijgestaan door macrofagen. Beide celtypen geven stoffen af die voor de doelwitcellen toxisch zijn en lyseren deze zo door middel van een extracellulair proces. Ook hierbij komt antigeen vrij, dat door antigeen-presenterende cellen wordt aangeboden aan lymfocyten. Via dit mechanisme worden cytotoxische T-cellen geactiveerd, die eveneens doelwitcellen lyseren.

Activering van effector-T-cellen vindt doorgaans plaats doordat antigeen het organisme binnentreedt en via antigeen-presenterende cellen wordt aangeboden aan de lymfocyten. Door deze interactie wordt 'geheugen' opgebouwd voor dit antigeen. Hierdoor kan het immuunsysteem bij hernieuwd contact met hetzelfde antigeen snel en verhevigd reageren teneinde de bron van het antigeen zo snel en adequaat mogelijk te verwijderen.

Auto-immuniteit en overgevoeligheid

Effector-mechanismen die tot doel hebben schade aan de ziekteverwekker toe te brengen kunnen vaak ook schade aan de eigen weefsels veroorzaken. Domineert de schade aan het eigen weefsel over die aan het ziekteverwekkende of lichaamsvreemde agens dat het immuunsysteem tracht weg te werken, dan is er sprake van auto-immuniteit of van overgevoeligheid.

Bij auto-immuniteit zijn de immuunresponsen specifiek gericht tegen lichaamseigen componenten. Er bestaan verschillende vormen van auto-immuniteit, die afhankelijk zijn van het produkt of agens waartegen wordt gereageerd en van het type immuunrespons.

Van overgevoeligheid bestaan eveneens verschillende typen. De belangrijkste zijn onmiddellijk-type en vertraagd-type overgevoeligheid. Bij het onmiddellijk-type overgevoeligheid spelen door plasmacellen geproduceerde antilichamen, die specifiek zijn voor het allergeen waarvoor overgevoeligheid bestaat, een belangrijke rol. Deze eiwitten, immunoglobulinen van het type IgE, binden aan mestcellen en basofiele granulocyten. Interactie van dit complex met het allergeen resulteert snel (binnen minuten of uren) in de afgifte van mediators door de mestcellen. Deze stoffen kunnen resulteren in schade aan het weefsel. In de huid komt dit bijvoorbeeld tot uiting als netelroos. Bij overgevoeligheid van het vertraagde type treedt pas langer na contact met het allergeen een schadelijke ontstekingsreactie op. In de huid kan zich dit onder meer uiten als eczeem. Contactovergevoeligheid is een vorm van vertraagd-type overgevoeligheid. Bij vertraagd-type overgevoeligheidsreacties treden T-lymfocyten als mediators op. Hoewel vertraagd-type overgevoeligheid een schadelijke reactie is, is het vermogen om een dergelijke

respons te vertonen een maat voor het functioneren van het immuunsysteem. De effecten van UV-B straling op het immuunsysteem worden experimenteel onder meer bepaald door middel van vertraagd-type overgevoeligheidsreacties.

Een goed functionerend immuunsysteem is ook van wezenlijk belang voor de weerstand tegen opportunistische infecties (veroorzaakt door ziekteverwekkers die reeds in de gastheer aanwezig zijn, maar pas aanleiding geven tot ziekte nadat de weerstand er tegen is verminderd) en tegen neoplastische aandoeningen (kanker).

5.2.4 *Het immuunsysteem in de huid*

Evenals op andere plaatsen waar het lichaam in contact staat met de buitenwereld, bevinden zich ook in de huid componenten van het immuunsysteem. De cellen van Langerhans die zich in de epidermis bevinden zijn zeer efficiënt in het presenteren van antigenen aan T-lymfocyten, de eerste stap naar een primaire immunerespons. Keratinocyten in de epidermis kunnen interleukinen te produceren, die de differentiatie van T-cellen en de vorming van bloedcellen kunnen beïnvloeden.

Met deze celtypen zijn in de huid min of meer onafhankelijke immuneregelsystemen actief. Veranderingen in het immuunsysteem van de huid kunnen echter ook effect hebben op het immuunsysteem elders in het lichaam, omdat er via lymfe en bloed een voortdurende recirculatie van lymfoïde cellen van de huid naar drainerende en andere lymfeklieren plaats vindt. Recirculerende lymfocyten vormen de basis voor 'immune surveillance' (bewaking) en zijn als zodanig van groot belang voor weerstand tegen ziekteverwekkende agentia en tumorcellen.

5.2.5 *Immuunsuppressie*

Het dramatische gevolg van vermindering van de weerstand tegen infecties en neoplastische aandoeningen wordt waarschijnlijk het best geïllustreerd door de verhoogde incidentie van lymfomen en leukemieën, Kaposi-sarcomen en opportunistische infecties, zoals die wordt waargenomen bij AIDS-patiënten (acquired immunodeficiency syndrome). De verminderde weerstand bij deze patiënten is het gevolg van infectie met HIV (human immunodeficiency-virus) die desastreus is voor het immuunsysteem. De activiteit van het immuunsysteem en het aantal Langerhans-cellen in de huid van dergelijke patiënten is sterk verminderd. Wrat-achtige aandoeningen met een virale achtergrond zijn bij AIDS-patiënten één van de eerste huidsymptomen. In een later stadium ontstaan huidtumoren.

In het afgelopen decennium zijn de aanwijzingen toegenomen dat blootstelling van mens en dier aan invloeden van buitenaf die de werking van het immuunsysteem onderdrukken, resulteert in het vaker voorkomen van infecties en neoplastische

aandoeningen. Dit is vooral bekend bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Patiënten die een orgaantransplantatie ondergingen en die, om afstoting van het transplantaat te verhinderen, gedurende lange tijd werden behandeld met immuunsuppressieve middelen vertoonden een opmerkelijk verhoogde incidentie van onder andere huidtumoren (zie paragraaf 6.8.1).

Hoewel het op grond van proefdieronderzoek aannemelijk is dat een ook slechts bescheiden immuunsuppressie op populatieniveau aanleiding geeft tot een toename in incidentie van infectieziekten, is dit nog niet ondubbelzinnig vastgesteld.

5.3 Immuunsuppressie door ultraviolet licht

Bij bestraling van de huid met UV straling kunnen, naast andere afwijkingen, veranderingen optreden in eiwitten in de celkernen of in membranen. Deze veranderde eiwitten kunnen door het organisme als lichaamsvreemd worden ervaren. Het immuunsysteem kan op deze zogenaamde fotoantigenen reageren met een afweerreactie. Doordat UV straling echter tevens antigeenspecifieke immuunsuppressie kan induceren treedt een overmatige of langdurige ontstekingsreactie bij UV-belichting niet op.

De immuunsuppressie die door UV straling wordt geïnduceerd behelst vooral onderdrukking van cellulaire immunoresponsen, onder andere door beïnvloeding van de antigeenpresentatie door cellen van Langerhans. Een dergelijke immuunsuppressie komt uiteraard in eerste instantie tot uiting in de blootgestelde huid. Daarnaast treedt echter ook systemische immuunsuppressie op.

5.3.1 *Invloed van UV-B op de distributie van lymfocyten*

Proefdiergegevens wijzen er op dat het immuunsuppressieve effect van UV-B gedeeltelijk kan worden veroorzaakt door veranderingen in de distributie van lymfocyten. In muizen die gedurende zes achtereenvolgende dagen aan UV-B straling werden blootgesteld en vervolgens intraveneus met gemerkte lymfocyten werden geïnjecteerd, is een veranderd patroon van recirculatie en migratie naar lymfeklieren gevonden. In vergelijking met niet-blootgestelde dieren kwamen er meer lymfocyten in perifere lymfeklieren terecht. Dit verschijnsel werd tot twee maanden na blootstelling nog gevonden (Spa83). Het *aantal* witte bloedcellen was afgenomen.

Recent is aangetoond dat expressie van cellulaire hechtingsmoleculen zoals ICAM-1, dat vooral voorkomt op de celmembranen van keratinocyten en van cellen van Langerhans en dat betrokken is bij migratie en recirculatie van lymfocyten in de huid, door blootstelling aan UV-B onderdrukt kan worden (Nor89, Tan91).

5.3.2 *Effecten van UV-B op cellen van Langerhans*

In proefdieren is aangetoond dat blootstelling aan UV-B ook de antigeen-presenterende activiteit van cellen van Langerhans kan aantasten (Sti81). Onder normale omstandigheden geven Langerhans-cellen een signaal dat leidt tot activering van receptoren op T-helper-1 (Th1) cellen. Dit proces resulteert dan in een immuunrespons. Blootstelling aan UV-B kan, door blokkade van het signaal voor Th1-activatie, leiden tot het uitblijven van een reactie op antigeen. Ook kan via afgifte van interleukine-10 de productie van interleukinen door Th1-cellen (bijvoorbeeld van interferon- γ , IFN- γ), onderdrukt worden. Door middel van afgifte van IFN- γ , een van de belangrijkste mediators bij effectorfuncties van het immuunsysteem, initiëren Th1-cellen vertraagd-type overgevoelighedsresponsen.

Naast deze lokale effecten treden ook systemische effecten op. De veranderde cellen van Langerhans migreren naar drainerende lymfeklieren en beïnvloeden daar de recirculatie van T-lymfocyten.

Cellen van Langerhans zijn niet *altijd* betrokken zijn bij onderdrukking van het immuunsysteem. Bij blootstelling van de huid aan UV-B is weliswaar zowel een vermindering van het aantal cellen van Langerhans waargenomen (Oba85) als een onderdrukking van de contactovergevoeligheid (Toe80), maar de golflengte-afhankelijkheid van deze reacties is verschillend (Noo84).

Vermindering van het aantal cellen van Langerhans na bestraling met UV-B is ook in de mens gevonden. Nadat de Langerhans-cellen zijn verdwenen, verschijnen er suppressor T-cellen in de epidermis. Deze zijn eveneens in staat antigeen te presenteren aan andere lymfocyten, maar kunnen ook immuunsuppressie induceren (Baa90).

5.3.3 *Effecten van UV-B op keratinocyten*

In dierexperimenten is vastgesteld dat keratinocyten een belangrijke rol spelen in door UV-B geïnduceerde effecten op het immuunsysteem. De productie en afgifte van verschillende interleukinen en andere mediators door keratinocyten wordt door bestraling met UV-B gestimuleerd. Met name is hierbij de afgifte van tumor-necrosefactor- α (TNF- α) van belang. Deze stof is voor een deel verantwoordelijk voor onderdrukking van contact-overgevoelighedsresponsen (Ver90).

Het is nog niet duidelijk wat het mechanisme is van de effecten van UV-B op keratinocyten. DNA-schade zou de aanzet kunnen geven tot afgifte van immuunsuppressieve interleukines zoals TNF- α (App89), maar ook effecten op de celmembraan van keratinocyten zouden dit proces kunnen stimuleren. De golflengte-afhankelijkheid van effecten van UV straling op humane keratinocyten is slechts fragmentarisch bekend. Uit

in vivo onderzoek bleek DNA-schade in keratinocyten bij golflengtes tussen 296 en 302 nm maximaal te zijn (Fre89).

5.3.4 *Effecten van UV-B op mestcellen*

Mestcellen bevatten een groot aantal granula waarin diverse door de cel aangemaakte stoffen worden opgeslagen. Onder invloed van prikkels van buitenaf kunnen deze stoffen worden afgegeven. Mestcellen in de dermis spelen een rol in verschillende overgevoelighedsresponsen in de huid, zowel in het onmiddellijk-type als in het vertraagd-type, waaronder contact-overgevoeligheid.

In de mens onderdrukt blootstelling aan lage doses UV-B, die worden toegediend in lichttherapie voor allergie en eczeem, de degranulatie van mestcellen (Dan86). Hoge doses UV-B straling daarentegen kunnen juist mestcel-degranulatie stimuleren. Omdat slechts een gering deel van de UV-B straling doordringt tot in de dermis (zie figuur 6.2), zijn dit waarschijnlijk geen directe effecten, maar worden ze gedeeltelijk gemedieerd door lokaal geproduceerde stoffen zoals interleukines of prostaglandines.

5.3.5 *Andere factoren van belang bij effecten van UV*

Suppressor T-cellen spelen waarschijnlijk een belangrijke rol bij het immuunsuppressieve effect van UV straling. Na blootstelling aan UV-B is een relatieve toename geconstateerd van lymfocyten met een cytotoxische activiteit, die voor een deel tot de populatie van T-suppressorcellen worden gerekend. Deze cellen kunnen de vermenigvuldiging van lymfocyten en de activiteit van NK-cellen onderdrukken. Waarschijnlijk spelen oplosbare stoffen die worden geproduceerd door de suppressorcellen hierbij ook een rol (Yee89). Naast lokale effecten in de huid zouden deze factoren ook gevolgen kunnen hebben voor systemische onderdrukking van het immuunsysteem.

Bij proefdieren is waargenomen dat toediening van T-4 endonuclease V, een enzym dat het herstel van DNA bevordert, immuunsuppressie gedeeltelijk verhindert (Kri92). De onderzoekers concluderen hieruit dat door UV-B straling geïnduceerde DNA-schade ook een rol speelt in het opwekken van immuunsuppressie.

Een mogelijk ander mechanisme van immuunsuppressie door UV straling loopt via *cis*-urocaanzuur als mediator (DeF83). UV-B kan *trans*-urocaanzuur in de huid omzetten in de *cis*-isomeer. Daarbij correleert het actiespectrum van onderdrukking van contact-overgevoeligheid in de huid met dat van absorptie van UV-B door *trans*-urocaanzuur (Noo92), maar het actiespectrum voor de foto-isomerisatie van *trans*- naar *cis*-urocaanzuur (Gib93) wijkt hier van af (figuur 5.3). In de muis is aangetoond dat met UV licht bestraald urocaanzuur vertraagd-type overgevoelighedsresponsen tegen *Herpes simplex* onderdrukt (Ros88). Ook de afgifte van TNF- α door keratinocyten, die,

zoals eerder betoogd is, leidt tot immuunsuppressie, kan worden geïnduceerd door *cis*-urocaanzuur (Kur92).

5.3.6 Door UV-B geïnduceerde immuunsuppressie: samenvatting

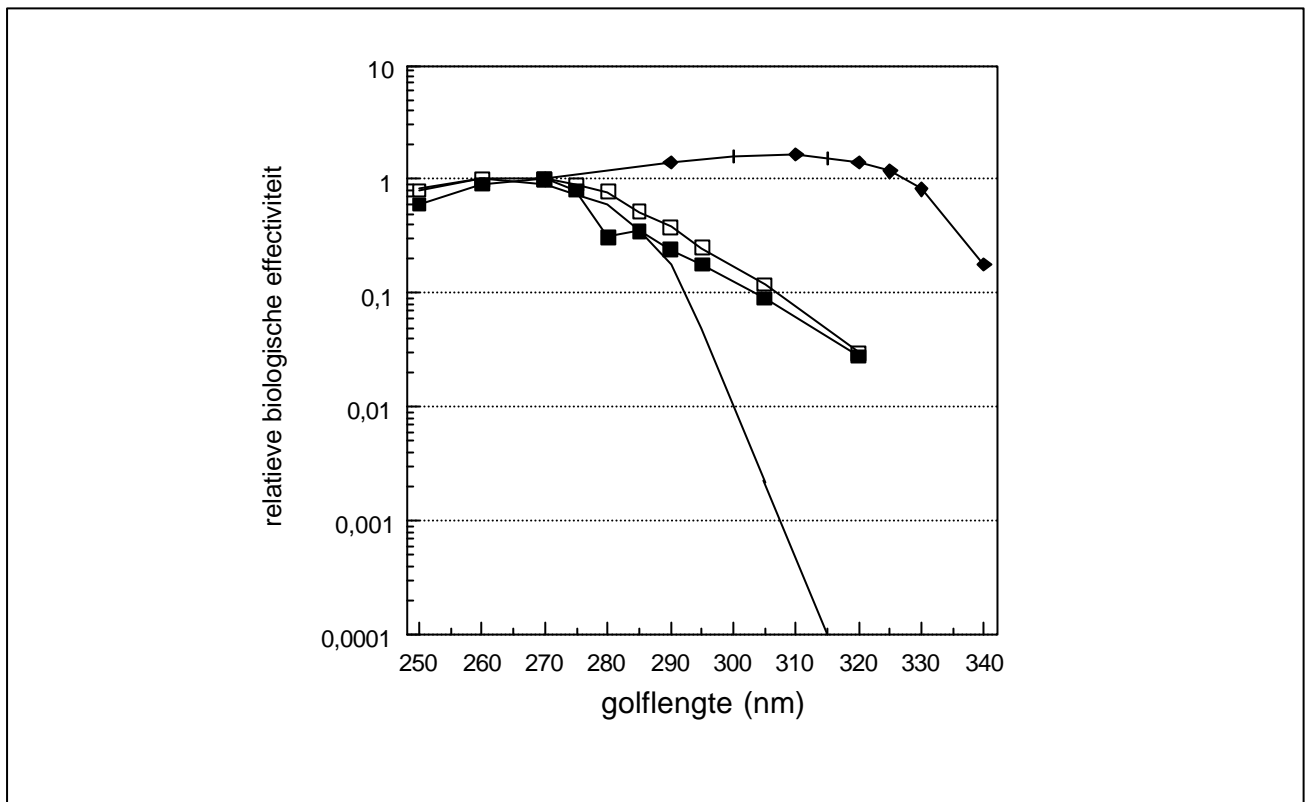
Er zijn een aantal gelijktijdig werkende mechanismen die resulteren in immuunsuppressie door UV straling. De inwerking van UV op cellen van Langerhans in de huid leidt tot een veranderde antigeen-presentatie door deze cellen. Daarnaast vermindert het aantal Langerhans-cellen in de huid. Het gevolg hiervan is dat lokaal de afweer vermindert. Dit wordt nog eens versterkt doordat T-lymfocyten met suppressoractiviteit worden geïnduceerd (Baa90). Daarnaast wordt ook het systemische immuunsysteem beïnvloed, omdat de veranderde cellen van Langerhans naar drainerende lymfeklieren migreren en daar het recirculatie-patroon van T-lymfocyten kunnen veranderen. Verder kan UV straling zorgen voor directe effecten op lymfocyten, die wellicht resulteren in veranderingen in functies. Bestraling van keratinocyten met UV licht leidt tot afgifte van verschillende interleukinen die lokaal het immuunsysteem kunnen beïnvloeden; komen deze interleukinen terecht in de circulatie, dan kunnen hierdoor ook systemische effecten optreden. Tot slot kunnen chemische mediators die onder invloed van door UV-bestraling ontstaan, zoals zuurstofradicalen en *cis*-urocaanzuur, effecten hebben op zowel lokale als systemische antigeen-presentatie.

Hoewel er wel enig onderzoek is gedaan naar de spectrale afhankelijkheid van door UV straling geïnduceerde effecten op het immuunsysteem (figuur 5.3) is op dit gebied nog nader onderzoek gewenst.

5.4 Effecten van UV-B op weerstand tegen tumoren

Immuunsuppressie kan tot gevolg hebben dat cellen met (foto)antigene eigenschappen (bijvoorbeeld tumorcellen) niet meer worden vernietigd door cytotoxische T-cellen. Tumoren die in de huid van de muis worden geïnduceerd door blootstelling aan UV-B zijn antigeen (Kri74). Dergelijke tumoren worden afgestoten na transplantatie in normale muizen, maar niet indien ze worden getransplanteerd in aan UV-B blootgestelde muizen of in athymische muizen. Dit betekent dat T-cel-afhankelijke immuniteit een rol speelt bij de groei van deze huidtumoren en bij de beïnvloeding daarvan door bestraling met UV-B.

Melanomen zijn ook veelal antigene tumoren. Immunsuppressie door UV-B zou daarom ook op de groei van deze tumoren een effect kunnen hebben (Don91). In de muis is een toename in de incidentie van spontane leukemieën na blootstelling aan UV-B gevonden (Kri90). Tot slot kan ook de weerstand tegen antigene tumoren die kunnen



Figuur 5.3 Actiespectra voor UV effecten. ■ —■ = Actiespectrum voor UV geïnduceerde suppressie van vertraagd-type overgevoeligheid in de muis; □ —□ = absorptiespectrum voor urocaanzuur; ◆ —◆ = actiespectrum voor de foto-isomerisatie van *trans*- naar *cis*-urocaanzuur; — = DNA actiespectrum (Bron: Noo92).

worden geïnduceerd door blootstelling aan carcinogene chemicaliën, zoals benzo[a]pyreen, worden beïnvloed (Gen91).

Gegevens over patiënten met huidtumoren die door UV straling lijken te zijn geïnduceerd, suggeren dat het immuunsuppressieve effect van UV-B in de mens vergelijkbaar is met dat in de muis (Mor89). In 40% van een groep gezonde personen leidde blootstelling van de huid aan UV-B, gevolgd door applicatie van een contactallergeen, tot een vermindering van de contact-overgevoelighedsrespons. In een groep patiënten met door zonlicht geïnduceerde huidtumoren was dit bij 90% het geval. Gezonde personen die geen respons vertoonden, konden wel gevoelig worden gemaakt voor het contactallergeen, maar bij mensen met huidtumoren lukte dit niet. Dit suggereert dat in deze laatste groep antigeen-specifieke suppressie is geïnduceerd. Er dient echter nog te worden vastgesteld of dit een direct gevolg is van bestraling met UV-B of van de aanwezigheid van tumorweefsel, dat op zich ook tot immuunsuppressie aanleiding kan geven.

Het lijkt aannemelijk dat effecten van UV straling op het immuunsysteem bijdragen aan een verminderd vermogen om getransformeerde cellen te verwijderen. De

verhoogde incidentie van tumoren, waarvan in epidemiologisch onderzoek is vastgesteld dat zij geassocieerd is met blootstelling aan UV straling, zou deels veroorzaakt kunnen zijn door immuunsuppressie door UV.

5.5 Effecten van UV op weerstand tegen infecties

Ultraviolette straling kan leiden tot activering van latente virussen. Dit kan een direct effect zijn van UV straling op het virus en hoeft niet noodzakelijkerwijs door het immuunsysteem gemedieerd te worden. Men mag echter verwachten dat een verminderd functioneren van het immuunsysteem een effect zal hebben op de weerstand tegen infecties. In paragraaf 5.2.5 is al betoogd dat in patiënten die vanwege een transplantatie een onderdrukt immuunsysteem hebben, er een met blootstelling aan zonlicht geassocieerde toename van wratachtige huidaandoeningen lijkt op te treden. Dit zou een gevolg kunnen zijn van verminderde weerstand tegen infecties met humaan-papillomavirus.

In personen die zijn besmet met het HIV, zou blootstelling aan UV straling de reeds aanwezige immuunsuppressie nog verder kunnen versterken, terwijl eveneens activering van virus-replicatie is waargenomen. Zoals in paragraaf 5.2.5 vermeld, zijn wratachtige huidaandoeningen bij AIDS-patiënten één van de eerste symptomen. HIV-seropositieve personen lopen derhalve een verhoogd risico op nadelige effecten van blootstelling aan UV straling. In verschillende landen wordt HIV-positieven dan ook geadviseerd uit de zon te blijven.

Blootstelling aan hoge doses UV-B (bijvoorbeeld tijdens het skieën) kan leiden tot reactivering van een latent *Herpes simplex* virus (koortslip). Dit wijst op inductie van immuunsuppressie in de huid, die het mogelijk maakt dat een virus virulent kan worden (Whe75).

Huidaandoeningen als gevolg van een infectie met *Leishmania*, een protozoaire parasiet, worden eveneens beïnvloed door UV straling (Gia86). Zij verschijnen vooral op de huid die het meest is blootgesteld aan zonlicht. Opvallend is dat in de muis de ernst van deze huidaandoeningen door blootstelling aan UV-B kan worden verminderd. Een verklaring hiervoor is dat de ontstekingsreactie in de huid, die voor een deel immunologisch is bepaald, door UV-B wordt onderdrukt. Er is echter in aan UV-B blootgestelde muizen een sterk afgenomen cellulaire immunorespons op *Leishmania* waargenomen en het immunologisch geheugen voor deze parasiet is eveneens deficiënt. De productie van antilichamen is niet afgenomen na blootstelling.

Pathologisch en epidemiologisch onderzoek aan patiënten die lijden aan infectie met *Mycobacterium leprae*, de veroorzaker van lepra, suggereert dat een toegenomen blootstelling aan UV-B aanleiding kan geven tot een toename in incidentie en ernst van de aandoening (Pat91). In proefdieren wordt *Mycobacterium tuberculosis*, in een aantal opzichten verwant aan *Mycobacterium leprae*, als infectiemodel gebruikt. Beide

bacteriën vormen een belangrijk volksgezondheidsprobleem in tropische en subtropische landen. Blootstelling van muizen aan UV-B voorafgaande en gedurende een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* vermindert de vertraagd-type overgevoelighedsreactie op de bacteriën. Ook op grond van andere verschijnselen kan worden geconcludeerd dat de infectie verergerd is.

Bij ernstige immuunsuppressie kan *Candida albicans*, een schimmel die algemeen voorkomt in de mondholte en op de huid, aandoeningen veroorzaken. Dit kan zò ver gaan dat infectie van interne organen optreedt en een levensbedreigende situatie ontstaat. Cellulaire immuunresponsen zijn zeer belangrijk voor de weerstand tegen deze schimmel. Blootstelling aan UV-B resulteert in proefdieren in onderdrukking van de vertraagd-type overgevoelighedsrespons op deze ziekteverwekker (Den89).

Hoewel vastgesteld is dat UV-B straling een effect heeft op het beloop van verschillende infectieziekten, zijn er geen epidemiologische gegevens omtrent een mogelijke associatie van incidentie van infectieziekten met blootstelling aan UV-licht. Weliswaar is er sprake van een toename in incidentie van infectieziekten naarmate men dichter bij de evenaar komt, maar naast een toename van de blootstelling aan UV straling zijn hierbij veel meer factoren van belang. Daarbij moet worden opgemerkt dat de *kans* voor een individu om te worden geïnfecteerd in de eerste plaats afhangt van het betreffende infectieuze agens en daarnaast van de geografische, klimatologische, culturele, sociale en economische omgeving waarin hij verkeert. De *reactie* van de persoon op de infectie hangt ook af van vele factoren, zoals genetische achtergrond, leeftijd, geslacht, hormonale status, gezondheidstoestand, medicijngebruik, levensstijl en immuunstatus. Bij een vergelijking tussen Noordwest-Europa enerzijds en Australië en Nieuw Zeeland anderzijds, gebieden die op een min of meer vergelijkbare geografische breedte liggen en die ook voor wat betreft andere 'confounders' enigszins op elkaar lijken, blijken er geen duidelijke verschillen te zijn in de incidentie en de ernst van infecties, hoewel inwoners van Australië en Nieuw Zeeland een veel grotere blootstelling aan UV straling hebben dan Noord-Europeanen. Het is echter niet mogelijk hieruit conclusies te trekken ten aanzien van effecten van UV op incidenties van infectieziekten.

5.6 Klinische relevantie van verminderde weerstand door UV straling

Immuunsuppressie geïnduceerd door UV straling kan in positieve zin worden gebruikt als onderdeel van een therapie, bijvoorbeeld bij lichttherapie en, in de toekomst, bij het voorkomen van transfusie-reacties. Pas wanneer deze effecten niet gewenst en dan ook niet beheersbaar zijn, is er reden voor bezorgdheid.

Het gegeven dat 90% van de patiënten met huidkanker gevoelig is voor het immuunsuppressieve effect van zonlicht duidt erop dat dit effect een rol kan spelen bij het ontstaan van huidtumoren. Anderzijds is bij patiënten met *psoriasis* die lichttherapie met

UV-B krijgen, de incidentie van huidkanker niet of nauwelijks verhoogd. Dit kan erop wijzen dat de rol van door UV geïnduceerde immuunsuppressie bij kankerinductie niet groot is. De gegevens op dit gebied zijn echter zeer beperkt en fragmentarisch. Evenmin is er bij patiënten die lichttherapie krijgen sprake van een duidelijke toename van incidenties van infecties, maar ook hiervoor zijn de beschikbare gegevens uitermate beperkt.

Het is aannemelijk dat nadelige effecten van immuunsuppressie door blootstelling aan UV straling vooral aan het licht zullen komen bij die personen die reeds een gestoorde afweer hebben. UV-geïnduceerde immuunsuppressie in de huid zou een voorwaarde kunnen scheppen voor een grotere kans op het ontstaan van huidkanker en virale infecties van de huid, zoals het hierboven genoemde humaan-papillomavirus en *Herpes simplex*.

Het aantal mensen met een gestoorde immunologische afweer - patiënten met AIDS of met aangeboren immuunafwijkingen, en patiënten die vanwege orgaantransplantaties of om andere redenen langdurig immuunsuppressiva krijgen - zal in de toekomst toenemen. Multipole huidtumoren bij deze patiënten zijn een groot therapeutisch probleem dat een behoorlijk beslag zal leggen op de gezondheidszorg. Bij individuen met een gestoord immuunsysteem hebben dergelijke huidtumoren ook een kwaadaardiger beloop en is de mortaliteit verhoogd.

Een ander mogelijk gevolg van door UV straling geïnduceerde antigeen-specifieke suppressie kan een verminderde effectiviteit van vaccinatie zijn. Dit is voor de gezonde populatie van belang. Het is aannemelijk dat een dergelijke effect de grootste kans heeft om op te treden in individuen waarbij blootstelling aan een grote dosis UV straling plaatsvindt voorafgaand aan of tijdens de immunisatieperiode. Het effect van UV op Langerhans-cellen, die verantwoordelijk zijn voor inductie van de primaire immunrespons, speelt daarbij een belangrijke rol. Eenmaal geïnduceerde immuniteit is over het algemeen minder gemakkelijk te doorbreken, wellicht omdat dan ook andere dan Langerhans-cellen betrokken zijn bij antigeen-presentatie. De relatief bescheiden door UV geïnduceerde immuunsuppressie zal dan voor de immuniteit geen grote nadelige gevolgen meer hebben. Lokale effecten van UV-B kunnen echter, ook nadat immuniteit is geïnduceerd, wel degelijk nadelig zijn.

Een laatste fenomeen waarbij ontregeling van het immuunsysteem door UV-B straling negatieve gevolgen kan hebben, is auto-immuniteit. Het is bekend dat bij de auto-immuunziekte *lupus erythematosus* UV licht huidandoeningen kan veroorzaken. In de kliniek wordt dit als een diagnostisch criterium gehanteerd. Er is weinig onderzoek gedaan op het gebied van verergering van auto-immuniteit door zonlicht, maar het is bekend dat auto-immuniteit ook vaak met immuundeficiëntie gepaard gaat.

5.7 Bescherming tegen foto-immunologische effecten

Over bescherming tegen immunologische effecten van blootstelling aan UV straling zijn maar weinig gegevens bekend. In experimenten met gepigmenteerde proefpersonen bleek dat pigment geen bescherming biedt tegen de inductie van immuunsuppressie door UV straling. De meeste zonnebrandcrèmes, die wel tegen door UV-B straling geïnduceerde DNA-schade beschermen, geven geen afdoende bescherming tegen immuunsuppressie. *In vitro* is enige bescherming van zonnebrandcrèmes gevonden tegen de onderdrukking van bepaalde functies van lymfocyten. De SPF-factor van zonnebrandcrèmes, die een indicatie is voor de mate waarin bescherming wordt geboden tegen verbranding, blijkt echter op grond van deze gegevens geen voorspellende waarde te hebben voor immuunsuppressie. *In vivo* geven zonnebrandcrèmes weinig of geen bescherming tegen remming van bepaalde functies van lymfocyten. Een uitzondering vormen wellicht cinnamaat-bevattende zonnebrandcrèmes (Wol93a). In een recente publikatie is vermeld dat zonnebrandcrèmes bijna 100% bescherming zouden geven tegen het ontstaan van *herpes labialis* door zonlicht (Roo91).

De vragen die in dit verband opgelost dienen te worden zijn onder andere hoe de farmacokinetiek en de toxiciteit van de zonnebrandcrèmes is, op welk huidniveau zij bescherming bieden, op welke wijze ze interfereren met mediators voor UV-schade in de huid, en wat hun invloed is op de dosis- en tijds-afhankelijkheid van door UV straling geïnduceerde immuunsuppressie.

5.8 Therapeutische toepassing van UV straling

In enkele gevallen kan onderdrukking van het immuunsysteem door UV straling een heilzaam effect hebben. Hiervan wordt gebruik gemaakt bij de behandeling van bepaalde huidziekten, bijvoorbeeld eczeem en *psoriasis vulgaris*.

5.9 Conclusies en aanbevelingen

Uit dierexperimenteel werk blijkt dat UV straling biologisch significante effecten heeft op het immuunsysteem en op de weerstand tegen infecties. Effecten op immunologische parameters in de mens zijn eveneens bekend. De kanttekening moet echter worden geplaatst dat, hoewel het immuunsysteem in mens en dier in grote lijnen vergelijkbaar is, extrapolatie van dierexperimentele gegevens naar de mens een moeilijk probleem is. Dit geldt ook voor effecten van UV straling. De huid van proefdieren is meestal sterk behaard en zal bij veel soorten ook al niet veel blootgesteld worden omdat het schemer- of nachtdieren zijn. De gevoeligheden van de menselijke en die van de

proefdierhuid, en daarmee die van immunologisch relevante componenten in de huid, kunnen verschillen. De mechanismen van bescherming tegen een bepaalde infectie en de reservecapaciteit van die mechanismen kunnen in mens en dier verschillen. Daarom kunnen effecten zoals die worden waargenomen in het proefdier gemakkelijk leiden tot een overschatting, maar evengoed tot een onderschatting van de ernst van de effecten in de mens. Dit geldt zowel voor infectieziekten als voor tumorgroei.

Uit experimenteel en epidemiologisch onderzoek is gebleken dat er een relatie bestaat tussen de incidentie van huidtumoren en blootstelling aan zonlicht (zie hoofdstuk 6). Het is echter niet bekend in hoeverre een effect van UV straling op het immuunsysteem betrokken is bij de ontwikkeling van tumoren bij de mens.

Het is aannemelijk dat een toenemende blootstelling aan UV-B straling, als gevolg van een afnemende dichtheid van de ozonlaag, via effecten op het immuunsysteem invloed zal hebben op het voorkomen van infecties en auto-immuunziekten, en wellicht ook op dat van tumoren. Op grond van het bovenstaande is het echter duidelijk dat de gegevens hierover nog onvoldoende zijn om in kwantitatieve zin schattingen van het risico te kunnen geven. Om tot dergelijke schattingen te komen is meer onderzoek noodzakelijk.

Allereerst is het van belang dat er epidemiologisch onderzoek wordt verricht, waarbij een vergelijking van verschillende regio's en een koppeling van meteorologische gegevens met registratie gegevens over infectieziekten, tumoren, auto-immuunziekten en efficiëntie van vaccinatie tot stand moeten komen. Ook zontoerisme moet hierbij worden betrokken. Daarbij moet in het bijzonder ook aandacht worden besteed aan leeftijdsafhankelijkheid: vooral jonge kinderen en ouderen hebben een verhoogd risico voor infectieziekten en wellicht daardoor eveneens voor een met blootstelling aan UV-B gerelateerde vermindering van de weerstand tegen infectieziekten.

Daarnaast kunnen cohortstudies worden uitgevoerd aan patiënten die (langdurig) lichttherapie krijgen, HIV-positieven, patiënten lijdend aan auto-immuunziekten en transplantatiepatiënten. Ook kunnen in vrijwilligers effecten op basale immunologische parameters worden bestudeerd.

Met proefdieronderzoek zou de spectrale en dosis-afhankelijkheid van effecten van UV-straling op basale immuunparameters moeten worden onderzocht, evenals effecten op de weerstand tegen systemische infecties en effecten op autoimmunitet. Tevens verdient experimenteel onderzoek naar de effecten op de effectiviteit van vaccinatie meer aandacht.

Behalve tot een schatting van de risico's van effecten van blootstelling aan UV-straling op het immuunsysteem zal onderzoek tevens kunnen leiden tot een betere definiëring van risicogroepen.

Onderzoek is ook nodig op het gebied van bescherming tegen effecten van UV straling. De beschermende werking van zonnebrandcrèmes tegen immuunsuppressie zou bepaald moeten worden.

Naast het verrichten van meer onderzoek is het thans reeds aan te bevelen om personen waarvan kan worden verwacht dat zij tot risicogroepen behoren te adviseren zich te onthouden van overmatige blootstelling aan UV straling.

Effecten op de huid

In dit hoofdstuk geeft de commissie, na een korte inleiding over de opbouw van de huid, een beknopt overzicht van de belangrijkste aspecten van carcinogenese en een beschrijving van een aantal huidafwijkingen die door zonlicht veroorzaakt kunnen worden. Hierbij besteedt zij aandacht aan de plaats op het lichaam waar deze afwijkingen kunnen ontstaan en aan bepaalde groepen patiënten die als risicogroepen beschouwd kunnen worden. Hierna volgt een uitvoerige behandeling van de epidemiologie van huidkanker. Hierbij gaat de commissie na in hoeverre blootstelling aan zonlicht een oorzakelijke rol speelt bij het ontstaan van de verschillende vormen van huidkanker. In het laatste gedeelte van dit hoofdstuk geeft de commissie aan de hand van de resultaten van experimenteel en epidemiologisch onderzoek een zo realistisch mogelijke kwantificering van de kans op het ontstaan van huidtumoren onder invloed van blootstelling aan zonlicht.

De economische consequenties van huidkanker komen in dit hoofdstuk niet aan de orde. De commissie acht het niet goed mogelijk deze te bepalen vanwege de aanwezigheid van diverse onzekere en complicerende factoren, zoals de economische waarde van verloren levensjaren en gederfde levensvreugde. Wel wil zij hier opmerken dat voor Australië de directe medische kosten voor melanomen en andere huidtumoren bij elkaar geschat worden op AU\$ 400 miljoen per jaar (McC89). De kosten van melanomen worden hoger geschat dan die van de andere huidtumoren, vooral omdat melanomen op een relatief jonge leeftijd ontstaan en een slechte prognose betekenen. Bij niet of te laat herkennen kunnen melanomen leiden tot de dood en het gaat in dergelijke gevallen vooral om personen in de werkzame periode van het leven (Mar89, McC89).

6.1 De huid

De huid is het orgaan dat bij uitstek aan uitwendige factoren, waaronder ultraviolet licht, wordt blootgesteld. De huid is opgebouwd uit twee delen: de opperhuid (epidermis) en de lederhuid (dermis). Deze twee delen zijn van elkaar gescheiden door middel van een basaal membraan.

6.1.1 *Epidermis*

De epidermis is het buitenste gedeelte van de huid en derhalve het meest aan UV straling blootgesteld.

De epidermis (figuur 6.1) is opgebouwd uit keratinocyten (basale cellen en plaveiselcellen), die een hechte barrière vormen. Tussen deze keratinocyten bevinden zich cellen met uitlopers (o.a. melanocyten en Langerhans-cellen). De keratinocyten kunnen zich delen en vervolgens differentiëren en opschuiven naar de buitenste cellagen. Tijdens deze differentiatie wordt hoornstof (keratine) gevormd en uiteindelijk resten slechts dode cellen die volledig gevuld zijn met hoorn. Dit proces wordt verhoorning genoemd. Naast keratine kunnen keratinocyten ook verschillende stoffen produceren die een rol spelen in het immuunsysteem, zoals de cytokinen interleukine-1, TNF- α en hechtingsmoleculen. Keratinocyten kunnen daarom ook actief betrokken zijn bij immunologische mechanismen. De Langerhans-cellen zijn bij uitstek immunologisch actieve cellen. Deze cellen zijn in staat om vanuit de epidermis door de basaal membraan te migreren en uiteindelijk via de lymfebanen in de lymfeklier terecht te komen. De primaire functie van Langerhans-cellen is antigeen-presentatie (zie hoofdstuk 5).

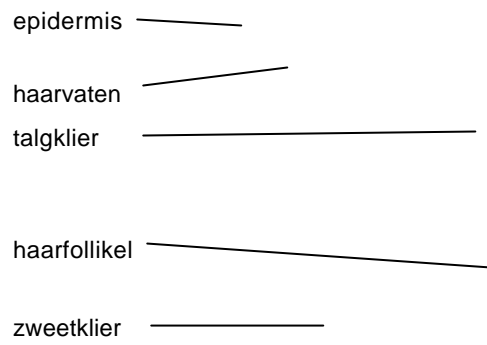
Pigmentvorming in de epidermis vindt plaats in de melanocyten. Zonlicht stimuleert dit proces. In paragraaf 4.4 is reeds gewag gemaakt van de twee soorten melanine die worden gevormd: pheomelanine en eumelanine. Beide soorten melanine worden in een specifiek organel, het melanosoom, in de melanocyt opgeslagen. De melanosomen kunnen vervolgens door de keratinocyten worden opgenomen. Men veronderstelt dat het eumelanine bescherming biedt tegen UV straling, maar dat pheomelanine een beschadigende werking kan hebben na bestraling met UV (zie paragraaf 4.4).

Andere celtypen die in de epidermis aanwezig zijn, worden hier niet besproken.

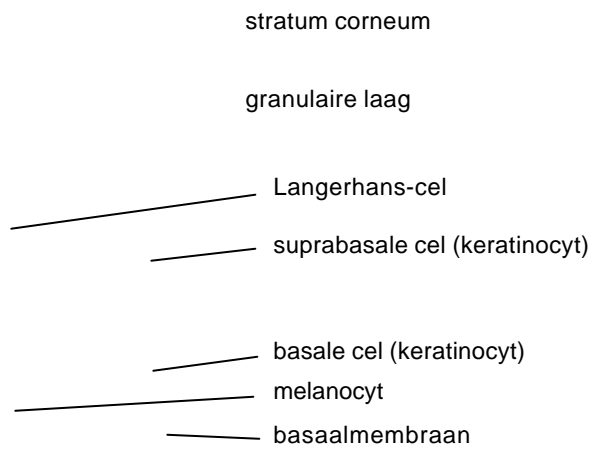
6.1.2 *Dermis*

In de dermis bevinden zich fibroblasten, die collageen en elastinevezels vormen. Deze worden uitgescheiden en vormen een extracellulair steunweefsel. Daarnaast is er een vaatstelsel en een stelsel van perifere zenuwtakjes in de dermis aanwezig. Verder be-

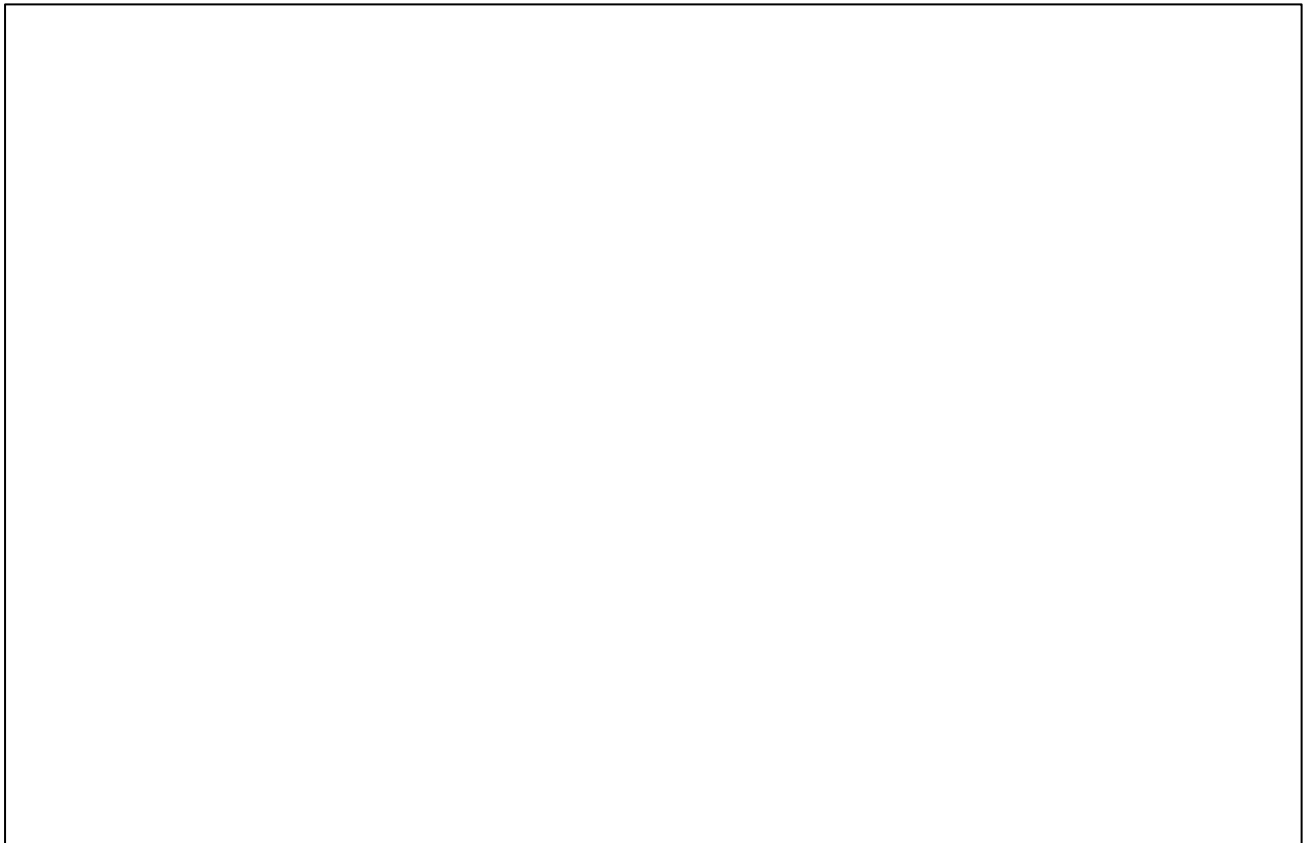
A DE HUID



B DE EPIDERMIS



Figuur 6.1 Schematisch overzicht van de opbouw van de huid (Bron: Smi82) en de epidermis (Bron: Vin93).



Figuur 6.2 Schematische voorstelling van de doordringing van straling met specifieke golflengtes in de huid. Aangegeven is de diepte waar nog ongeveer 1% van de ingestraalde energie resteert. Van de dermis, waarvan de dikte tot enkele mm kan oplopen, is alleen het bovenste gedeelte getoond (Bron: Bru84).

vinden zich in de dermis de adnexen (haarfollikels en talgklieren) die van de epidermis uitgaan en de zweetkliertjes die via de epidermis op het huidoppervlak uitmonden (figuur 6.1).

Onder normale condities heeft de begrenzing tussen de epidermis en dermis een golvend beloop. De dermis heeft papilvormige uitstulpingen die vrij dicht tot het huidoppervlak reiken. In deze dermale papillen bevindt zich een capillair netwerk. Gezien de penetratie van de verschillende golflengtes van het UV licht zal UV-B niet alleen de epidermis maar ook een deel van de dermis, vooral de bloedvaten die gelegen zijn in de toppen van de dermale papillen, kunnen bereiken (figuur 6.2).

6.1.3 *UV-absorberende stoffen*

In de hoornlaag, die gevormd wordt door de verhoornde epidermiscellen, bevinden zich keratinen. In de bovenste lagen van de epidermis wordt urocaanzuur gevormd. Deze

verbindingen zijn in staat om UV licht te absorberen. Hetzelfde geldt voor pigmenten (vooral eumelanine), DNA en eiwitten die zich in de epidermiscellen bevinden.

6.2 Carcinogenese onder invloed van zonlicht

Alvorens over te gaan tot de bespreking van huidkanker, geeft de commissie in deze paragraaf een beknopte inleiding over het proces van carcinogenese.

6.2.1 *Mutatie, transformatie en herstel van schade*

Elke vorm van kanker is het gevolg van erfelijke veranderingen, mutaties, in cellen. Een cel die een voldoende aantal veranderingen heeft ondergaan, getransformeerd is, kan uiteindelijk tot een tumor uitgroeien. De genen waarin deze erfelijke veranderingen optreden, en die dus betrokken zijn bij het ontstaan van kanker, zijn oncogenen en tumor-suppressorgen. Expressie van een oncogen bevordert het ontstaan van een tumor, expressie van een tumor-suppressorgen verhindert dit (Bis91, Wei91a). Het aantal oncogenen en tumor-suppressorgen die betrokken zijn bij carcinogenese, is niet precies bekend, maar varieert met het type tumor en het weefsel waarin de tumor ontstaat. Er zijn ten minste drie, maar waarschijnlijk vaak meer dan zes genen bij dit proces betrokken (Fea90, Nak94). Beschadigingen aan het DNA ten gevolge van blootstelling aan carcinogene stoffen of aan straling (ioniserende en UV straling), verhogen de kans op erfelijke veranderingen in deze genen. In weefsels met delende cellen is deze kans verhoogd in vergelijking met celpopulaties in weefsels die in rust zijn. Daarom heeft stimulering van de celgroei een bevorderend effect op het ontstaan van tumoren.

Verder is te verwachten dat, wanneer reeds vroeg in de jeugd één of meer genen betrokken bij tumorvorming gemuteerd worden, de kans op het ontstaan van kanker vergroot is. Het proces is dan vroeg in het leven ingezet en er is een langere periode beschikbaar voor het ontstaan van erfelijke veranderingen in de resterende genen die betrokken zijn bij het ontstaan van die tumor. Het beperken van beschadigingen aan het DNA vroeg in het leven, bijvoorbeeld door beperking van de blootstelling aan UV straling, kan zo een vermindering van de kans op tumorvorming opleveren.

In het algemeen hebben cellen efficiënte mechanismen tot hun beschikking om beschadigingen uit het DNA te verwijderen. In cellen van zoogdieren is nucleotide-excisieherstel het belangrijkste mechanisme waarmee cyclobutaanpyrimidine-dimeren en pyrimidine(6-4)pyrimidon-fotoprodukten (zie paragraaf 4.3) worden verwijderd. Dit gebeurt echter niet overal in het DNA even efficiënt (Mul91). Het DNA van genen die informatie bevatten welke permanent in de cel wordt gebruikt, de zogenaamde huishoudgenen, wordt aanzienlijk sneller hersteld dan DNA-sequenties die niet tot expressie komen. Bovendien blijkt de getranscribeerde DNA-streng, dat wil zeggen, de streng die

gebruikt wordt voor de synthese van boodschapper-RNA (mRNA), sneller hersteld te worden dan de niet-getranscribeerde streng. Dit alles lijkt er op gericht te zijn om beschadigingen aan voor het functioneren van de cel essentiële delen van het DNA zo snel mogelijk te herstellen.

Eén van de best gekarakteriseerde voorbeelden van de relatie tussen blootstelling aan een DNA-beschadigend agens en het ontstaan van tumoren, en de belangrijke rol die herstel van DNA-beschadigingen hierbij speelt, heeft direct te maken met de effecten van UV straling. Het betreft de erfelijke ziekte *xeroderma pigmentosum*. De huid van XP-patiënten is bijzonder gevoelig voor zonlicht en de incidentie van huidcarcinomen is bij deze patiënten tot 1000 maal hoger dan in normale bevolkingsgroepen. De basis voor de afwijkingen bij deze ziekte lijkt een defect DNA-herstelmechanisme te zijn. In cellen van de meeste XP-patiënten worden UV-geïnduceerde DNA-beschadigingen niet of niet goed gerepareerd als gevolg van een deficiëntie in het nucleotide-excisieherstel. In sommige gevallen blijkt de deficiëntie vooral het herstel van niet-actieve genen te betreffen, terwijl in andere gevallen een algehele verlaging optreedt van het niveau van nucleotide-excisieherstel (Ven91).

6.2.2 DNA-schade en DNA-replicatie

Een belangrijke stap in de reactie van een cel op beschadiging van het DNA is remming van de DNA-synthese die vooraf gaat aan celdeling, de replicatieve DNA-synthese (Pai80, Sme79, Wei88). Het is waarschijnlijk dat deze reactie de cel de tijd geeft het DNA optimaal te herstellen. Immers, als de schade niet is hersteld voor het begin van de DNA-replicatie, kan de beschadiging resulteren in fouten in de genetische code, die kunnen bijdragen aan celtransformatie (Coh91). De remming van de replicatieve DNA-synthese is een belangrijk mechanisme, dat de kans op celtransformatie verkleint.

6.2.3 Mutaties van oncogenen en tumor-suppressorgenen

De proliferatie van normale cellen wordt mede gereguleerd door oncogenen en tumor-suppressorgenen die coderen voor eiwitten die een groei-bevorderende, respectievelijk groei-onderdrukkende werking hebben (Wei91a). Veranderingen in deze eiwitten kunnen de cel aanzetten tot ongecontroleerde groei. Recente gegevens duiden er op dat het produkt van het p53-gen, een tumor-suppressorgen, de regulering van DNA-synthese kan remmen (Dil90, Kas91, Mar91). Veranderingen in dit gen zouden kunnen bijdragen aan het ontstaan van een tumor. Mutaties in het p53-gen zijn waargenomen in vele menselijke tumoren, ook in tumoren die mogelijk door UV straling kunnen worden geïnduceerd, zoals basaalcelcarcinomen, melanomen, *keratosis actinica* en plaveiselcelcarcinomen (Bra91, Rad92). Ook in plaveiselcelcarcinomen die in haarloze muizen

door UV straling waren opgewekt, konden mutaties in het p53-gen worden aangetoond (Kre92).

In een onderzoek aan melanomen bleken de primaire tumoren die voorkwamen op huidgedeelten die gewoonlijk veelvuldig aan zonlicht zijn blootgesteld, in alle gevallen mutaties in het *N-ras* gen, een proto-oncogen, te bevatten (Vee89). Deze mutaties bevonden zich allemaal naast of bij een dipyrimidine-sequentie (TT of CC), hetgeen een sterke aanwijzing is voor de betrokkenheid van UV. Dergelijke *N-ras* mutaties zijn ook gevonden in melanoomcellen van XP-patiënten (Kei89) en in basaal- en plaveiselcelcarcinomen bij de mens (Sch90).

Verstoring van de groeiregulering van cellen die leidt tot het ontstaan van kanker wordt niet uitsluitend veroorzaakt door genetische veranderingen in groeiregulerende genen. Er zijn ook aanwijzingen dat verandering in expressie-patronen van deze genen optreden zonder dat er veranderingen in de base-volgorde van deze genen zijn (zogenoemde epigenetische veranderingen). Mogelijk houdt het feit hiermee verband dat door blootstelling van cellen aan 'stress' processen worden geïnduceerd, bijvoorbeeld de vorming van zogenaamde stress-eiwitten, die de cellen meer resistent maken voor de gevolgen van een daarop volgende blootstelling aan UV-straling of andere genotoxische agentia.

6.2.4 *Foto-immunologie*

Recent onderzoek geeft aan dat het immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij UV-geïnitieerde carcinogenese. Dit is uitgebreid beschreven in hoofdstuk 5.

6.2.5 *Conclusie*

Bij de vorming van tumoren onder invloed van UV straling lijken mutaties in oncogenen of tumor-suppressorgen, zoals *ras* en p53, een belangrijke rol te spelen. Deze mutaties kunnen ontstaan als gevolg van de aanwezigheid van een dipyrimidine-fotoproduct. De consequentie kan zijn dat de regulering van de celcyclus, die van belang is bij de proliferatie van cellen, gestoord is. Dit kan uiteindelijk leiden tot de vorming van tumorcellen. Anderzijds kan blootstelling van de huid aan UV leiden tot onderdrukking van het immuunsysteem, hetgeen resulteert in een onvoldoende verwijdering van tumorcellen. Tenslotte kan bestraling van de huid met UV licht de celdeling stimuleren, hetgeen de groei van gemuteerde cellen kan bevorderen.

6.3 Klinische begrippen

In deze paragraaf geeft de commissie een korte beschrijving van de verschillende huidafwijkingen die in verband gebracht worden met blootstelling aan UV straling. Deze huidafwijkingen worden verdeeld in afwijkingen uitgaande van de keratinocyten en afwijkingen uitgaande van de pigmentvormende cellen, de melanocyten.

6.3.1 *Huidtumoren uitgaande van keratinocyten (non-melanocytic skin cancer, NMSC)*

Keratosis actinica (=keratosis solaris)

Een verdikking van de epidermis die gepaard gaat met abnormale verhoorning. Deze conditie komt vaak voor op de huid die veel aan zonlicht is blootgesteld.

Naast de verdikte hoornlaag zijn er in de epidermis atypische keratinocyten met een individuele verhoorningsstoornis (dyskeratose).

Morbus Bowen

Indien het aantal cellen met individuele verhoorningsstoornissen en atypische kenmerken toeneemt, is er sprake van een intra-epitheliaal carcinoom: *M. Bowen*.

Plaveiselcelcarcinoom = carcinoma planocellulare (SCC)

Wanneer de cellen met abnormale verhoorning zich verder vermeerderen en er abnormaal veel celdelingen zijn en wanneer dergelijke abnormale cellen door de basaalmembran heen breken, is er sprake van een plaveiselcelcarcinoom.

In de angelsaksische literatuur wordt deze vorm van kanker 'squamous cell carcinoma' genoemd, afgekort als SCC. Deze gangbare afkorting zal de commissie in dit advies ook verder gebruiken. *Keratosis actinica*, *M. Bowen* en het plaveiselcelcarcinoom zijn

Klinisch wordt het plaveiselcelcarcinoom gekenmerkt door een tumor met een abnormale of vermeerderde hoornvorming. Het komt bijna uitsluitend voor op door de zon beschenen huidgebieden. De kans op metastasering is over het algemeen gering (2 - 3%), behalve wanneer het SCC zich op de oorrand, het slijmvlies, de lip of de vingers bevindt. In die gevallen is de kans op metastasering groter.

Men beschouwt *keratosis actinica* vaak als een voorloper van SCC. Door recent onderzoek is het echter duidelijk geworden dat slechts een klein gedeelte van deze laesies overgaat in een plaveiselcelcarcinoom. Het is derhalve beter om *keratosis actinica* te zien als een aandoening die wijst op een pathologisch veranderd huidgebied, waarin de kans op het ontstaan van een plaveiselcelcarcinoom is vergroot (Mar88a, Pre92).

De hierboven beschreven aandoeningen kunnen alle door blootstelling aan UV straling ontstaan. Zij worden echter ook wel gevonden bij personen die aan toxische stoffen, zoals arsenicum of teer, blootgesteld zijn geweest. Dit geeft aan dat naast expositie aan UV licht ook andere carcinogene of co-carcinogene factoren een rol kunnen spelen (Pot75).

Basaalcelcarcinoom = carcinoma basocellulare (BCC)

Deze tumoren ontstaan uit een vermeerdering van keratinocyten, die in de basale laag van de epidermis en de haarfollikels aanwezig zijn. Zij zijn minder kwaadaardig en neigen nauwelijks tot metastasering. Klinisch zijn deze carcinomen gekenmerkt door een glazig uiterlijk en enkele goed zichtbare bloedvaten (teleangiëctasis).

In de angelsaksische literatuur wordt de afkorting NMSC (non-melanocytic skin cancer) doorgaans gebruikt voor *M. Bowen*, SCC en BCC tezamen. Desondanks zijn dit verschillende huidafwijkingen.

6.3.2 *Huidtumoren uitgaande van melanocyten (melanocytic skin cancer, MSC)*

Melanomen van de huid zijn zeer kwaadaardige tumoren. Wanneer zij een bepaalde dikte hebben bereikt, kunnen zij vrij snel metastaseren. De prognose wordt dan ook sterk bepaald door de dikte van de tumor en de daarmee samenhangende infiltratie in de dermis.

Wanneer melanomen worden opgespoord op een moment dat zij nog geen grote dikte hebben bereikt, is er nog een goede levensverwachting.

Naevus naevocellularis

Een bruin tot lichtbruin gekleurde goedaardige tumor van wisselende grootte, histologisch gekenmerkt door pigmentvormende cellen die in nestjes in de dermis of in de dermis en epidermis gegroepeerd zijn.

Klinisch-atypische naevi

Deze gepigmenteerde huidtumoren zijn gekenmerkt door een enigszins grillige begrenzing en een niet-egale pigmentatie. Vaak ligt de bruingekleurde naevus op een rode ondergrond. Bij histologisch onderzoek vindt men naevuscellen, met soms een polymorf karakter. Meestal is er enige fibrose aanwezig rond de naevuscelnestjes en is er sprake van een ontstekingsinfiltraat. In principe zijn deze atypische naevi goedaardig. Klachten van jeuk of veranderingen in pigmentatie kunnen een aanwijzing zijn voor maligniteit (Ber92).

Lentigo maligna

Deze laesie wordt ook *melanosis precancerosa van Dubreuilh* genoemd. Het is een sterk onregelmatig gepigmenteerde vlakke laesie met grillige randen. *Lentigo maligna* komt bijna uitsluitend voor op het gelaat of op de onderarmen, vooral bij mensen die langdurig aan zonlicht zijn blootgesteld. Bij histologisch onderzoek vindt men vaak dat de huid door toedoen van zonlicht veranderd is en dat het aantal melanocyten in de epidermis is toegenomen. Sommige melanocyten hebben een polymorfe kern. De laesies worden beschouwd als precancereus.

Lentigo maligna melanoma (LMM)

Bij deze huidlaesie is ten opzichte van *lentigo maligna* de kleurvariatie toegenomen. LMM verheft zich ook boven het huidoppervlak. Het aantal atypische melanocyten is toegenomen en deze zijn soms ook in de dermis geïnfiltreerd.

Melanoma in situ

Hier is sprake van atypische melanocyten die zich *uitsluitend* in de epidermis bevinden.

Superficieel spreidend melanoom (SSM)

Dit is de meest voorkomende vorm van het melanoom in de huid. Ook deze huidtumor is onregelmatig begrensd en niet egaal gepigmenteerd. Het SSM kan zich langzaam gedurende vele jaren horizontaal in de huid uitbreiden, voordat er een prognostisch ongunstige dieptegroei optreedt. Histologisch kenmerkend is de aanwezigheid van kernpolymorfie, atypische melanocyten en de verplaatsing van atypische melanocyten naar de epidermis. Er is ook enige infiltratie van atypische melanocyten in de dermis.

Nodulair melanoom (NM)

Het nodulair melanoom is een tumor die wisselend gepigmenteerd is en soms zelfs helemaal niet gepigmenteerd kan zijn. Ook deze tumor bestaat uit atypische melanocyten die vrij snel in de dermis kunnen infiltreren.

Acrolentigineus melanoom (ALM)

Dit melanoom is per definitie gelokaliseerd op de acra: de handpalmen, de voetzolen, onder de nagels en ook op de lip. Bij de gepigmenteerde rassen is dit het meest voorkomende type melanoom.

6.4 Risicogroepen voor UV-carcinogenese

Er zijn verschillende groepen patiënten die een verhoogde kans hebben op het ontstaan van huidkanker. Hierbij speelt blootstelling aan UV licht een belangrijke rol. Nader onderzoek naar deze ziekten zal belangrijke informatie kunnen verschaffen over de ontstaanswijze van huidkanker. Het betreft de volgende (over het algemeen zeldzame) huidziekten.

Xeroderma pigmentosum (XP)

Dit is een erfelijke aandoening waarbij er een defect is in het nucleotide-excisieherstel. Deze aandoening is besproken bij UV-carcinogenese (zie paragraaf 6.2.1).

Patiënten met XP dienen vanaf de allervroegste jeugd zoveel mogelijk de zon te vermijden. Hun levensverwachting is zeer beperkt en zij overlijden meestal voor de leeftijd van 20 jaar aan de gevolgen van NMSC en MSC (Kra87a).

Albinisme, syndroom van Rothmund Thomson en basaalcel-naevussyndroom

Dit zijn genetisch bepaalde aandoeningen. De patiënten hebben een verhoogde kans op het ontstaan van huidkanker door UV straling (Ber87). Bij albinisme is er een verhoogd risico voor zowel MSC als NMSC; bij het syndroom van Rothmund Thomson en het basaalcel-naevussyndroom is alleen de kans op het ontstaan van NMSC verhoogd.

Familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM)

Patiënten die lijden aan FAMMM hebben een genetisch bepaalde verhoogde kans op het ontwikkelen van een kwaadaardig melanoom. Het lijkt er op dat blootstelling aan UV straling deze kans verder kan verhogen. De recente lokalisatie van het betrokken gen bij patiënten met FAMMM maakt het in de toekomst mogelijk om bij deze patiënten tot een nadere classificatie te komen (Can92, Gru93a).

Personen die lijden aan FAMMM hebben ook een verhoogde kans op het verkrijgen van oogmelanomen en kanker van de alvleesklier (Ber90).

Verminderde afweer

Ook patiënten met een verminderde afweer hebben een verhoogde kans op het krijgen van NMSC en MSC (Bou92, Har90). Deze patiëntenpopulatie is besproken in hoofdstuk 5. Hier wordt volstaan met vast te stellen dat de toepassing van orgaantransplantaties en de betere mogelijkheden voor de begeleiding van AIDS-patiënten ertoe zullen leiden dat in de toekomst het aantal patiënten met een gestoorde afweer zal toenemen.

6.5 Veroudering van de huid onder invloed van zonlicht

Veroudering van de huid door zonlicht is goed te onderscheiden van intrinsieke verouderingsverschijnselen (Bal89). Klinische verschijnselen van de verouderingsprocessen in de huid onder invloed van zonlicht zijn onder andere rimpelvorming, een verdikte, wat gelig-gekleurde huid en een vlekkerige pigmentatie. Men zou ook *keratosis actinica* bij deze verouderingsverschijnselen kunnen rekenen. Histologisch onderzoek heeft aangetoond dat er bij veroudering door zonlicht in eerste instantie een toename optreedt van het aantal cellen in de epidermis en van de dermale matrix (elastinevezels, grondsubstantie en collageen). Ook in de bloedvaatjes in de dermis treden onder invloed van UV straling veranderingen op, zoals dilatatie van de vaatwand. In dierexperimenteel onderzoek kunnen de dermale veranderingen door UV licht nader worden gekwantificeerd. Blootstelling van muizen aan UV straling resulteerde in elastose. Bestraling met een dosis van $3000 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$ UV-A had hierbij eenzelfde effect als een dosis UV-B van $5 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$ (Kli85). Naast een direct effect van UV straling op de extracellulaire matrix in de dermis is het ook denkbaar dat bepaalde mediators worden gemobiliseerd die vervolgens een effect hebben op de samenstelling van deze matrix.

6.6 Andere huidafwijkingen

De andere huidafwijkingen die door UV straling kunnen ontstaan, zoals polymorfe lichterupties, *lupus erythematoses* of fototoxische reacties bij gebruik van geneesmiddelen behandelt de commissie hier slechts kort.

Van de genoemde huidafwijkingen zijn polymorfe lichterupties, reacties van de huid op blootstelling aan zonlicht, de meest voorkomende. Vele mensen vertonen in het vroege voorjaar dergelijke huidreacties als gevolg van het verlies van aanpassing van de huid aan zonlicht in de donkere winterperiode. In de loop van het voorjaar en tijdens de zomer treedt weer gewenning op en verdwijnt de reactie. Bij een gering aantal individuen blijft deze echter langer bestaan en kan ook in het najaar en zelfs in de winter nog aanwezig zijn.

Het golflengtegebied waarvoor overgevoeligheid bestaat, kan zowel in het UV-B als UV-A gebied liggen. Waarschijnlijk zal een verandering van het UV-spectrum ten gevolge van vermindering van de dikte van de ozonlaag geen duidelijk effect hebben op de prevalentie van polymorfe lichterupties en persisterende zonlicht-overgevoeligheid. Extra UV-B in de donkere periode kan zelfs gunstig zijn voor deze patiënten. Een regelmatige blootstelling kan het verlies van aanpassing van de huid tegengaan (Leu93).

Bij het gebruik van geneesmiddelen dient men altijd bedacht te zijn op eventuele fototoxische of foto-allergische reacties. Deze worden veroorzaakt door een interactie tussen langgolvlige UV straling en het geneesmiddel of een metaboliet daarvan.

Het UV-actiespectrum voor het ontstaan of verergeren van *lupus erythematoses* is niet bekend.

6.7 Pigment

Bij mensen met een negroïde huid ontwikkelt zich veel minder frequent huidkanker, ondanks het feit dat zij vaak in de landen met een hoog niveau van zonnestraling wonen (Yoh92). Op grond hiervan vermoedt men dat pigment, en dan met name eumelanine, bescherming biedt tegen het ontstaan van deze maligniteiten. Eumelanine is in hoge concentratie aanwezig in de huid van sterk gepigmenteerde personen. Huidtumoren komen bij hen voornamelijk voor in de minder gepigmenteerde huidgebieden (bijvoorbeeld acrolentigineuze melanomen, zie paragraaf 6.3.2).

De intrinsieke gevoeligheid van melanocyten voor inductie van DNA-schade door UV-B straling is gelijk aan die van keratinocyten. De relatief grote hoeveelheid melanocyten in de huid van gepigmenteerde rassen is op zich dus niet de oorzaak van het verschil in tumorincidentie met lichter gepigmenteerde rassen.

Een andere aanwijzing voor de mogelijk beschermende werking van eumelanine is het feit dat roodharige mensen, die relatief meer pheomelanine hebben, vaker huidkanker krijgen, zowel NMSC als MSC. Pheomelanine is ook in grotere hoeveelheid aanwezig in atypische naevi, die bekend staan als voorstadia van melanoom (zie paragraaf 6.3.2). Bestraling van pheomelanine met UV geeft eerder aanleiding tot de vorming van zuurstofradicalen dan tot beschermende effecten. Dit is vooral het geval wanneer pheomelanine zich niet in het melanosoom bevindt, maar vrij in het cytoplasma voorkomt (Har80).

Bij de interpretatie van gegevens over de associatie tussen blootstelling aan zonlicht, de vorming van huidkanker en pigmentatie dient men derhalve rekening te houden met de verhouding pheo-/eumelanine en met de stabiliteit van de melanosomen. Het lijkt waarschijnlijk dat bij de vorming van melanomen uit (atypische) precursor-laesies het verschil in metabolisme van pheo- en eumelanine een rol speelt.

6.8 Epidemiologische gegevens

Bij de beoordeling van epidemiologische gegevens is het noodzakelijk rekening te houden met een aantal criteria waaraan goed epidemiologisch onderzoek moet voldoen. Eén van de belangrijkste is dat gecorrigeerd is voor of rekening gehouden met verschillende versturende factoren. In algemene zin heeft de commissie hieraan in hoofdstuk 3 aandacht besteed. Ter inleiding op de bespreking van een aantal recente epidemiologische onderzoeken naar de relatie tussen blootstelling aan zonlicht en het ontstaan van huidafwijkingen noemt de commissie hier eerst enige voor deze onderzoeken specifieke versturende factoren.

Allereerst dient men te bedenken dat de reactie van de huid op blootstelling aan zonlicht mede bepaald wordt door de gevoeligheid van de huid voor zonnebrand en voor het ontstaan van pigmentatie (Ste84). Op grond van deze criteria worden verschillende huidtypes onderscheiden:

- *type 1*: altijd verbranding, geen pigmentatie
- *type 2*: meestal verbranding, geringe pigmentatie
- *type 3*: zelden verbranding, altijd pigmentatie
- *type 4*: nooit verbranding, snelle gemakkelijke pigmentatie.

Omdat mensen met huidtype 1 en 2 eerder zonnebrand oplopen dan mensen met huidtype 3 en 4, zullen zij zich over het algemeen minder lang aan de zon blootstellen. Dit betekent dat het voor een juiste interpretatie van de epidemiologische onderzoeken van belang is dat ook gegevens zoals huidtype en het vaak of snel optreden van verbranding door zonlicht bekend dienen te zijn (Arm88).

In de recente epidemiologische publikaties worden bijna altijd incidentie-gegevens vermeld. Het is belangrijk om na te gaan of incidentie-gegevens van huidkanker alleen berusten op de eerst optredende huidtumor, of dat ook later optredende, maar op een andere plaats gelokaliseerde huidtumoren bij dezelfde persoon worden meegeteld. Hoewel het een kleine groep betreft, zijn er patiënten die meer dan één huidtumor krijgen in een relatief korte periode. Deze multipale huidtumoren worden niet altijd meegeteld bij de incidentie-bepaling. Een ander belangrijk punt is of *M. Bowen*, een intra-epitheliaal carcinoom (zie paragraaf 6.3.1), wel of niet wordt meegeteld bij de incidentie-bepaling van plaveiselcelcarcinoom.

In het algemeen wordt bij prospectief onderzoek de huid nauwkeurig bestudeerd. Dientengevolge zullen in dergelijk onderzoek meer maligniteiten op de huid naar voren komen dan bij retrospectief onderzoek.

6.8.1 *Epidemiologie van non-melanocytic skin cancer (NMSC).*

NMSC is de enige vorm van huidkanker waarvan op grond van experimenteel en epidemiologisch onderzoek is vastgesteld dat zij geïnduceerd kan worden door UV straling. Er zijn nu ook voldoende gegevens beschikbaar om de relatie tussen blootstelling en tumor-incidentie te kwantificeren. Dit vindt plaats in paragraaf 6.9. In deze paragraaf geeft de commissie een overzicht van de belangrijkste epidemiologische onderzoeken die gepubliceerd zijn na het uitkomen van het Gezondheidsraadadvies over de risico's van UV straling uit 1986 (GR86). De resultaten van deze onderzoeken worden gebruikt om de hypothese van een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan zonlicht en het ontstaan van NMSC verder te onderbouwen.

NMSC komt bijna uitsluitend voor op door de zon beschenen gedeelten van de huid en vooral bij de blanke bevolking (Sco81). Mensen die aan hoge doses UV-straling worden blootgesteld en die een voor zonnebrand gevoelige huid hebben die slecht pigmenteert, lopen het hoogste risico op huidkanker (Vit80).

De gegevens in het advies uit 1986 (GR86) zijn voornamelijk gebaseerd op de resultaten een onderzoek van Scotto (Sco81). Deze heeft gedurende de periode 1977-1978 het voorkomen van NMSC bij de blanke bevolking woonachtig op verschillende breedtegraden in de VS vastgesteld. Zijn gegevens zijn in zoverre uniek dat verschillende verstoringende factoren zijn geminimaliseerd, doordat de diagnostiek overal hetzelfde was en omdat er een redelijk gelijke verdeling was over de verschillende huidtypes. In dit onderzoek is aangetoond dat de incidentie van NMSC bij de blanke bevolking in Texas veel hoger was dan bij de blanke bevolking uit de noordelijke staten van de VS. De incidentie lijkt dus breedtegraad-afhankelijk te zijn.

Een dergelijk epidemiologisch onderzoek kan overigens niet in Europa worden uitgevoerd omdat de bevolking in Zuid-Europa vooral huidtype 3 en 4 heeft en de bevolking in Noordwest-Europa vooral huidtype 1 en 2.

Europa en VS

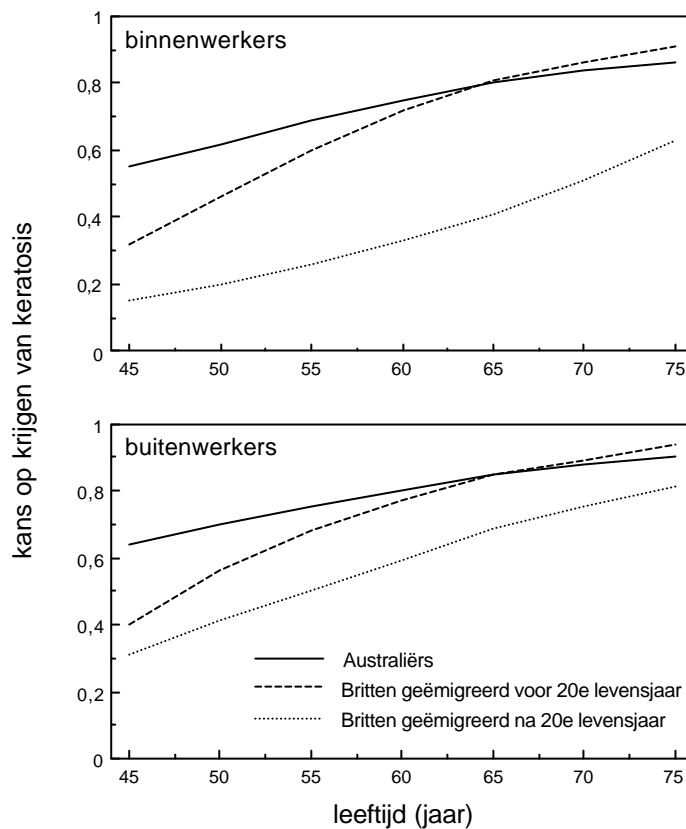
Voor Nederland is het uitgebreide epidemiologische onderzoek dat Coebergh heeft verricht, van belang (Coe91). Bij 650 000 personen woonachtig in Zuidoost Nederland is in de periode van 1975 -1988 de incidentie van BCC en SCC bepaald. Er trad in deze periode een toename op van BCC in aan de zon blootgestelde huidgedeelten zoals hoofd, nek en romp. Tevens is er een significante daling van SCC van de lippen gevonden. Deze gegevens komen overeen met gegevens uit de VS. Bij een onderzoek in Portland (VS) is over de periode 1960 - 1986 de incidentie van SCC en melanoma bepaald in een populatie van meer dan 300 000 mensen (waarvan 90% blanken) (Gla89). De incidentie van SCC en melanoom was in de onderzoeksperiode fors gestegen.

Volgens een commentaar op dit laatste onderzoek kan de toename van de incidentie gedeeltelijk verklaard worden door een verbetering in de diagnostiek (Wei89). Hierdoor worden tegenwoordig meer huidafwijkingen als SCC gediagnostiseerd dan vroeger. Tevens wordt er op gewezen dat - ondanks de waargenomen toename van de incidentie van SCC - er een daling is opgetreden van de mortaliteit. Alleen bij blanke mannen is in de periode van 1980 tot 1986 een toename gevonden van de mortaliteit door SCC (Wei91b). Er zijn helaas geen goede mortaliteitsgegevens bekend voor Nederland.

Australië

Recente epidemiologische onderzoeken in Australië leveren veel aanwijzingen voor een associatie tussen blootstelling aan zonlicht en het ontstaan van NMSC. In een onderzoek onder 2095 inwoners van Queensland is retrospectief gekeken hoeveel personen gedurende een periode van twee jaar een behandeling van huidkanker hadden ondergaan. De hieruit bepaalde incidentie van NMSC voor personen van 20 - 69 jaar was 2389 per 100 000 persoonsjaren voor mannen en 1908 per 100 000 persoonsjaren voor vrouwen (Gre90). BCC kwam 4,5 x vaker voor dan SCC. De aanwezigheid van huidafwijkingen die kenmerkend zijn voor beschadiging door zonnestraling, zoals *keratosis actinica* en elastose van de nek, betekende een sterk verhoogde kans op het krijgen van BCC en SCC. De bevolking met huidtype 1 in Queensland wordt gezien als een unieke populatie om inductie van huidtumoren door zonlicht te bestuderen (Fit92).

Eveneens van belang is een epidemiologisch onderzoek aan de bevolking van de stad Frankston, die 38 km ten zuidoosten van Melbourne ligt in de uiterste zuidpunt van Australië (Mar90). Aan het onderzoek namen 1232 personen deel die ouder waren dan



Figuur 6.3 De kans op het krijgen van *keratosis actinica* voor verschillende groepen mannelijke inwoners van Frankston, Australië (Bron: Mar90).

40 jaar, die in Australië waren geboren en die minstens 20 jaar in Frankston hadden gewoond. Tevens namen 1332 Britse migranten deel, eveneens in Frankston woonachtig. Alle deelnemers zijn onderzocht op het voorkomen van *keratosis actinica*, een huidafwijking die kan ontaarden in SCC (zie paragraaf 6.3.1). *Keratosis actinica* bleek significant vaker aanwezig te zijn bij degenen die in Australië geboren waren dan bij de Britse immigranten. Echter, bij die immigranten die voor hun 20e jaar naar Australië waren verhuisd verdween dit verschil in de loop der tijd (figuur 6.3). Dit werd gezien als een aanwijzing dat het voorkomen van *keratosis actinica* en SCC geassocieerd is met blootstelling aan zonlicht gedurende de vroege jeugd.

Dezelfde onderzoekers bepaalden in een longitudinaal onderzoek gedurende vijf jaar (1982 -1986) bij 2669 personen van 40 jaar en ouder uit Maryborough, een plaats 110 km ten noorden van Melbourne, de incidentie van NMSC (Mar89). Bij mannen tot de

leeftijd van 55 jaar werd deze niet beïnvloed door de uitoefening van het beroep in de buitenlucht of binnenshuis. Na de leeftijd van 55 jaar nam de incidentie van NMSC sterker toe bij personen die een buitenberoep hadden. Dit wordt gezien als een aanwijzing dat de incidentie van NMSC vóór de leeftijd van 55 jaar vooral bepaald wordt door blootstelling aan zonlicht in de jeugd (McC89). Een andere aanwijzing hiervoor komt uit de recent gerapporteerde hoge prevalentie van NMSC bij oud-militairen die in de Tweede Wereldoorlog geleverd waren in de Stille Zuidzee (Ram93).

Een mogelijke verklaring voor het hogere risico bij bestraling in de jeugd is tweeledig. Ten eerste is de tijd die beschikbaar is voor carcinogenese bij blootstelling op jeugdige leeftijd langer dan wanneer men op oudere leeftijd wordt blootgesteld. In de tweede plaats is het waarschijnlijk dat er bij jongeren relatief meer delende huidcellen zijn dan bij ouderen. Omdat het mutagene effect van UV straling in delende cellen aanmerkelijk groter is dan in rustende cellen, is de kans dan ook groter dat een cel zodanig gemuteerd wordt dat er een ontregeling van de delingsactiviteit plaats vindt.

De commissie is van mening dat de relatie tussen de geaccumuleerde hoeveelheid zonlicht en SCC overtuigend is aangetoond (Sco81, Vit80, Vit90). De relatie tussen zonlicht en BCC is ook duidelijk maar niet zo eenvoudig als die van SCC. Te oordelen naar de lokalisaties van BCC op het lichaam, wordt de overgrote meerderheid (80 - 95%) van deze tumoren veroorzaakt door zonlicht.

Personen met een onderdrukt immuunsysteem

Patiënten die na een niertransplantatie levenslang behandeld worden met immuunsuppressieve middelen, hebben een verhoogde kans op het ontstaan van NMSC en wratachtige huidafwijkingen. De kans op het krijgen van SCC is bij deze patiënten in Nederland 500 maal zo hoog als bij controle-personen. Door de afwezigheid van een goed functionerend afweersysteem is ook de kans op metastasering en mortaliteit hoger.

In Nederland worden 6 - 8 jaar na de transplantatie de eerste NMSC bij deze patiënten waargenomen. Vooral blootstelling aan zonlicht voor het 30e levensjaar is een dominerende factor voor de kans op het ontstaan van NMSC na niertransplantatie (Bou93a). De snellere stijging van de cumulatieve incidentie van NMSC bij niertransplantatie-patiënten in Australië in vergelijking met die in Nederland stemt hiermee overeen.

Ook (immuno)genetische factoren blijken een rol te spelen bij het ontstaan van NMSC (Bou93b). Het is van belang om na te gaan of dergelijke factoren in het algemeen een predispositie betekenen voor het ontstaan van deze tumoren.

Ook bij andere personen waarvan het afweersysteem onderdrukt is, zoals AIDS-patiënten, is de incidentie van NMSC verhoogd en is de kans op metastasering en mortaliteit toegenomen.

Belangrijkste conclusies

De voornaamste conclusies van de commissie zijn:

- De kans op het krijgen van NMSC wordt vooral bepaald door de mate van blootstelling aan zonlicht. De epidemiologische gegevens van Scotto (Sco81) zijn nog steeds het meest aangewezen basismateriaal voor de kwantificering van de relatie tussen blootstelling aan zonlicht en het voorkomen van NMSC.
- Recente onderzoeken aan migranten in Australië hebben aangetoond dat blootstelling aan zonlicht in de jeugd (vóór het 20ste jaar) een grotere risicofactor is voor het verkrijgen van precancereuze huidbeschadiging dan blootstelling aan zonlicht op latere leeftijd. De verklaring hiervoor is de beschikbaarheid van een langere tijd voor carcinogenese en een grotere kans op mutaties vanwege een groter compartiment delende (en mutatie-gevoelige) cellen.
- In Nederland is over de periode 1975 - 1988 een toename van BCC waargenomen. Er was geen duidelijke toename van SCC.
- Onderzoek bij niertransplantatie-patiënten wijst er op dat een sterk verminderde afweer de kans om NMSC te krijgen vergroot. Ook immunogenetische factoren kunnen de kans op het krijgen van deze huidtumoren doen toenemen.

6.8.2 *Epidemiologie van melanocytaire huidtumoren*

Zoals reeds in de inleiding vermeld is beperkt de commissie zich in dit hoofdstuk tot de associatie tussen blootstelling aan zonlicht en het ontstaan van huidafwijkingen. Bij het opstellen van het advies in 1986 achtte de toenmalige commissie het niet mogelijk de relatie tussen blootstelling aan UV straling en de incidentie van melanocytaire tumoren te behandelen, wegens gebrek aan voldoende gegevens. De epidemiologische onderzoeken die sindsdien zijn gepubliceerd, met name de onderzoeken die zijn verricht aan immigranten in Australië, maken een associatie tussen blootstelling aan zonlicht en (bepaalde vormen van) MSC aannemelijk. Ook lijkt een dergelijke associatie te bestaan voor het ontstaan van goedaardige gepigmenteerde tumoren (*naevus naevocellularis*). Tevens is een nieuwe ziektebeeld beschreven, het FAMMM-syndroom (zie paragraaf 6.4). De gegevens van patiënten die aan deze ziekte lijden leveren ook aanwijzingen voor een rol van zonlicht bij de vorming van melanomen.

Uit de literatuur blijkt dat voor het ontstaan van melanomen de relatie met blootstelling aan zonlicht veel minder duidelijk is dan voor NMSC. Er zijn met betrekking tot de-

ze relatie aanzienlijke verschillen tussen de onderscheiden vormen van MSC (zie paragraaf 6.3.2) en ook het patroon van blootstelling lijkt van grote invloed te zijn. Voor sommige melanomen, SSC en NM, is een hogere incidentie gevonden op huidgedeeltes die niet regelmatig door zonlicht worden beschenen maar die, bijvoorbeeld tijdens vakanties, in korte tijd een hoge dosis te verwerken krijgen. Dit heeft geleid tot de formulering van de hypothese van de intermitterende blootstelling, die er van uitgaat dat voor deze vormen van MSC het patroon van blootstelling van groter belang is dan de totale bestralingsdosis. Voor andere vormen van MSC lijkt echter, net als bij NMSC, de totale dosis de belangrijkste factor te zijn. Tevens zijn er aanwijzingen dat blootstelling aan zonlicht gedurende de vroege jeugd een relatief grotere invloed kan hebben op het ontstaan van bepaalde vormen van melanoom dan blootstelling later in het leven.

In deze paragraaf behandelt de commissie, na een kort overzicht van incidentiegegevens, een geselecteerd aantal onderzoeken die als onderbouwing van bovengenoemde hypothesen aangehaald kunnen worden.

Incidentie en mortaliteit

Bij de blanke bevolking is de incidentie van huidmelanomen gedurende de laatste 30 jaar op dramatische wijze toegenomen. Deze toename is vooral waarneembaar in die landen die reeds 30 jaar een goede kankerregistratie hebben. De toename in incidentie bedraagt soms een factor 2 à 3 (tabel 6.1) en geldt vooral tumoren op weinig beschenen huidgedeelten.

Terwijl de incidentie van huidmelanomen gedurende de laatste vier decennia bij de blanke bevolking duidelijk toenam, is bij de niet-blanke bevolking *geen* toename gevonden. De incidentie van huidmelanomen is bij gepigmenteerde rassen beduidend lager. Men vindt hier voornamelijk de acrolentigineuze vorm van het melanoom (zie paragraaf 6.3.2). Dit is reden om te veronderstellen dat de pigmentatiegraad van de huid een bescherming biedt tegen het ontstaan van huidmelanomen.

Het is opmerkelijk dat de sterke toename in incidentie van het melanoom gepaard gaat met een geringere toename van de mortaliteit. Een gedeeltelijke verklaring hiervoor is dat ten gevolge van aanzienlijke verbeteringen in de diagnostiek, melanomen tegenwoordig eerder worden waargenomen dan voorheen (McK92a). Het is van belang om vast te stellen dat de mortaliteit ten gevolge van melanomen sterk afhankelijk is van de dikte van de tumor. Desondanks is de voor leeftijd gecorrigeerde mortaliteit ten gevolge van melanomen onder de blanke bevolking in de VS gestegen van 1,7 per 100 000 in 1973 naar 2,4 per 100 000 in 1988 (Lee92). Een tot op heden nog niet afdoende verklaard fenomeen is dat de mortaliteit bij blanke mannen in verschillende leeftijdsgroepen verschillend is. Voor mannen geboren vóór ongeveer 1950 is er over bovengenoemde periode een toename gevonden van de mortaliteit, voor mannen geboren na 1950 is juist

Tabel 6.1 Toename van de incidentie van huidmelanomen (aantal gevallen per 100 000 personen per jaar). (Bron: Koh91).

	mannen		vrouwen	
	'53-'63	'78-'82	'53-'63	'78-'82
Denemarken	1,6	5,9	2,2	8,4
Nieuw-Zeeland (non-Maori)	4,5	15,6	7,7	21,4
Zweden	2,4	7,2	2,8	8,2
VS (Connecticut)*	3,0	8,4	3,6	7,7
Israël	2,4	5,8	3,3	7,4
Canada (Alberta)	2,2	4,3	3,3	5,7
Slovenië	1,3	2,4	1,4	2,7
Engeland (Birmingham)	0,9	1,6	1,6	3,3

* In 1989 was in Connecticut de incidentie van melanomen 12 per 100 000.

een afname gevonden. Dit zou verklaard kunnen worden doordat juist melanomen met een grotere dikte, die een slechtere prognose hebben, bij oudere mannen voorkomen (Her91). Het zou ook kunnen betekenen dat de melanomen die bij jongere leeftijdsgroepen ontstaan zijn een iets ander karakter hebben. Op dit moment is het niet mogelijke een eenduidige verklaring te geven voor de omslag in de mortaliteit bij jongere leeftijdsgroepen.

Incidentie en mortaliteit in Nederland

Nauwkeurige incidentie-gegevens over melanomen zijn voor Nederland niet bekend. Op basis van gegevens uit het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerde Archief (PALGA) is voor 1986 de incidentie van melanomen in Nederland geschat op 1270. Recente gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie duiden op een incidentie van 1618 melanomen in 1989 (626 bij mannen, 992 bij vrouwen). Indien de melanomen *in situ* worden meegeteld, komen hier nog 269 melanomen bij (mannen: 96, vrouwen: 173). Bij ordening van alle kankers (met uitzondering van NMSC) staat het melanoom wat incidentie betreft op de zesde plaats bij vrouwen (12,7 per 100 000 persoonsjaren) en op de elfde plaats bij mannen (8,9 per 100 000 persoonsjaren) (NCR89). Bij vrouwen in de leeftijd van 30 tot 44 jaar staan melanomen op de derde plaats en bij mannen in dezelfde leeftijdsgroep zelfs op de eerste. Gegevens uit Zuid-oost Nederland wijzen op een verdubbeling van de incidentie tussen 1975 en 1983 (STG87). Recentere consisten-

te gegevens over een toename in incidentie zijn niet voorhanden. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat de PALGA-gegevens uit 1986 waarschijnlijk een onvolledig beeld geven, doordat niet alle melanomen geregistreerd zijn. Hierdoor zijn de incidentie-getallen over 1986 in werkelijkheid waarschijnlijk hoger. Het is derhalve niet met zekerheid te zeggen of er werkelijk recent een stijging van de melanoom-incidentie in Nederland heeft plaatsgevonden. Wel duiden de gegevens van 1989 op een relatief hoge incidentie van het melanoom (ongeveer 13 per 100 000 persoonsjaren). Daarmee is de melanoom-incidentie in Nederland bijzonder hoog en ongeveer gelijk aan die van Connecticut (VS) in 1989 (zie tabel 6.1).

De getallen voor mortaliteit in Nederland ten gevolge van melanomen zijn beter bekend, omdat hiervoor een betere registratie aanwezig is. Nelemans en collega's hebben aan de hand van gegevens van het CBS de mortaliteit ten gevolge van melanomen in Nederland van 1950-1988 geanalyseerd (Nel93b). De jaarlijkse mortaliteitscijfers, gestandaardiseerd voor leeftijd, zijn vier maal hoger geworden bij zowel mannen als vrouwen (voor mannen van 0,41 per 100 000 in 1950 naar 1,89 per 100 000 in 1988 en voor vrouwen van 0,39 per 100 000 in 1950 naar 1,38 per 100 000 in 1988). Overleden er in 1950 nog slechts 10 mannen en 10 vrouwen ten gevolge van melanomen, in 1988 waren dit er respectievelijk 164 en 177. Ook hier is aangetoond dat er een toename was van de mortaliteit ten gevolge van melanomen voor de verschillende geboorte-cohorten tot 1955. Voor de cohorten geboren na 1955 was er echter een daling. Een deel van de mortaliteitstoename kan veroorzaakt zijn door een verbetering van het aangeven van de doodsoorzaak tussen 1950 en 1970. Dit komt overeen met gegevens uit Connecticut, waar ook een verhoging van de mortaliteit door melanomen waargenomen werd door verbetering in de melding van de doodsoorzaak over dezelfde periode (Rou88).

Associatie van epidemiologische gegevens met etiologische factoren

Wanneer epidemiologische gegevens gebruikt worden om etiologische factoren te bepalen, dient men er rekening mee te houden dat de ontstaanswijzen van de onderscheiden types melanomen waarschijnlijk verschillend zijn (zie paragraaf 6.3.2). Stratificatie van incidentie-gegevens naar de verschillende klinische vormen van melanomen is derhalve van belang.

Bij de eerste beschrijvende epidemiologische gegevens bleek dat in de VS en in Australië de incidentie en mortaliteit ten gevolge van melanomen toenam naarmate men dichter bij de evenaar woonde (Elw84, Lon87). Dit fenomeen wordt, evenmin als bij NMSC (zie paragraaf 6.8.1), in Europa niet gevonden. Nadere analyse bracht aan het licht dat de melanoom-incidentie vooral hoger was bij personen uit de hogere sociaal-economische klassen. In vergelijking met personen met een binnenberoep werd bij degenen met een buitenberoep een lagere incidentie en mortaliteit ten gevolge van huid-

melanomen gevonden. Ook indien de beroepen gestratificeerd werden voor sociaal-economische klassen, bleef dit verschil waarneembaar. De verdeling van de melanomen over het lichaamsoppervlak was niet altijd gerelateerd aan de cumulatieve blootstelling aan zonlicht. LMM werd bijna uitsluitend gevonden op het gelaat en ging gepaard met een door zonlicht beschadigde huid. SSM en NM werden juist op de romp gevonden. Beschouwt men blootstelling aan zonlicht als risicofactor, dan is een mogelijke interpretatie van deze gegevens dat tijdelijke (excessieve) blootstelling aan zonlicht van invloed is op het ontstaan van SSM en NM (de hypothese van intermitterende blootstelling) en dat LMM gerelateerd is aan cumulatieve blootstelling aan zonlicht (Elw92).

Deze hypothese is vervolgens getoetst in epidemiologisch onderzoek dat nu besproken zal worden. Bij de interpretatie van de kwantitatieve gegevens over blootstelling aan zonlicht dient men te bedenken dat deze beïnvloed kunnen worden door de gevoeligheid voor zonlicht van de onderzochte personen. Immers, mensen die snel in de zon verbranden (huidtype 1) zullen zich over het algemeen minder lang aan zonnestraling blootstellen dan degenen die niet zo snel verbranden (huidtype 3). Daarnaast is intermitterende blootstelling aan zonlicht niet te objectiveren. Terwijl een onafhankelijke vaststelling van cumulatieve blootstelling nog in enige mate mogelijk is aan de hand van huidafwijkingen (aan zonlicht gerelateerde huidveroudering), kan de mate van intermitterende blootstelling slechts worden bepaald door middel van gegevens die via een enquête verkregen zijn.

Europa en VS

In een onderzoek dat sinds 1979 in West-Schotland loopt, is voor bijna alle typen melanoom een toename in incidentie gevonden. De sterkste toename vond plaats bij SSM, terwijl acrolentigineus melanoma niet toenam. Vooral op de romp bij mannen en op de benen bij vrouwen was er een toename van SSM (McK92a). In 1985 is een voorlichtingscampagne gestart waarin, evenals in de screening, de huisarts een sleutelrol vervult. Sinds het begin van deze publiciteitscampagne is het relatieve aantal dunne melanomen toegenomen (ten gevolge van een vroegere diagnose) en is een daling

opgetreden van de mortaliteit door melanomen bij vrouwen (McK92b)*.

De associatie tussen blootstelling aan zonlicht en de incidentie van melanomen is onderzocht in Denemarken (Øst88), West-Canada (Elw84, Lon87), Nieuw-Zeeland en Australië. In de onderzoeken van Østerlind en Longstreth is nagegaan in hoeverre be-

* Momenteel wordt in Nederland (regio Zuid-Holland Noord) een epidemiologisch onderzoek naar de incidentie van het melanoom uitgevoerd. Tevens wordt in samenwerking met de afdeling Dermatology van het Royal London Hospital een publiciteits- en voorlichtingscampagne over melanomen opgezet in het kader van 'Europe against cancer'.

paalde (recreatieve) activiteiten geassocieerd waren met het voorkomen van SSM. Het bleek dat het relatieve risico van SSM of NM licht verhoogd was bij personen die veel vrije tijd buiten hadden doorgebracht. In beide onderzoeken is daarentegen een verminderd relatief risico voor SSM gevonden bij diegenen die door hun werk veel in de zon zijn. Deze gegevens kunnen dus worden beschouwd, althans voor SSM, als argumenten ten gunste van de hypothese van intermitterende blootstelling. De onderzoeken hadden echter alle het nadeel dat ondervraagde melanoom-patiënten zich de mate van blootstelling aan zonlicht beter herinnerden dan controlepersonen (recall bias, zie hoofdstuk 3) (Wei91b). Bij een vergelijkend onderzoek tussen veteranen uit de Tweede Wereldoorlog, bleken degenen die in de Stille Oceaan gelegerd waren geweest een grotere kans te hebben op het ontwikkelen van melanomen dan zij die in Europa gelegerd waren (Bro84).

Australië en Nieuw-Zeeland

Onderzoeken uitgevoerd in Queensland en in West-Australië laten enigszins verschillende resultaten zien. De West-Australische gegevens wijzen op een verhoogd risico voor SSM bij sommige (maar niet alle) recreatieve activiteiten met blootstelling aan de zon. Het onderzoek in Queensland toonde geen duidelijk associatie aan tussen blootstelling aan zonlicht op het strand en de incidentie van melanomen (Gre84).

In het onderzoek in West-Australië is een *verlaagd* risico voor melanomen gevonden bij personen die beroepsmatig veel in de zon waren. In Queensland deed deze negatieve associatie zich niet voor. Deze gegevens werden in die zin geïnterpreteerd dat de hoeveelheid UV in West-Australië zo hoog is dat de effecten van intermitterende blootstelling aan zonlicht door recreatieve bezigheden te niet worden gedaan. Bij deze onderzoeken is wel een associatie gevonden tussen het voorkomen van melanomen op de romp of buik en het al of niet dragen van badkleding.

Evenals bij NMSC is er ook bij melanomen een verschil in incidentie tussen de migranten in Australië en de blanke autochtone bevolking. Het relatieve risico voor SSM ligt bij personen die voor het 15e levensjaar naar Australië geëmigreerd zijn beduidend hoger dan bij de andere migranten (Hol84, McM88). Een verklaring voor dit fenomeen is vergelijkbaar met die welke de commissie voor NMSC heeft gegeven: bij blootstelling op jeugdige leeftijd is er meer tijd beschikbaar voor carcinogenese en bij jeugdigen zijn er meer delende pigmentvormende cellen dan bij ouderen. Dit laatste is waarneembaar aan de toename in het aantal *naevi naevocellulares* die vooral in de jeugd plaatsvindt (Gal90b).

In een uitgebreide samenvatting van de epidemiologische onderzoeken stelde Armstrong dat intermitterende blootstelling aan zonlicht (recreatie, zonnebrand) en mogelijk de tota-

le hoeveelheid zonlicht (zonbeschadigde huid) beide belangrijke factoren zijn bij het ontstaan van huidmelanomen (Arm87, Arm88). De intermitterende blootstelling aan zonlicht lijkt vooral de kans op het ontstaan van SSM op de rug te verhogen (Hol86).

De commissie is van mening dat op grond van de gegevens uit de immigranten-onderzoeken de hypothese dat blootstelling tijdens de jeugd van grote invloed is op het kans op het krijgen van melanomen beter gefundeerd is dan de hypothese van de intermitterende blootstelling. De epidemiologische gegevens waarop deze laatste is gebaseerd zijn sterk afhankelijk van de herinnering van de onderzochte personen over blootstelling in het verleden. In dergelijke gevallen is er een gereede kans op het optreden van recall bias. Bij de onderzoeken aan immigranten is dit niet het geval.

Andere risicofactoren voor melanomen

De zojuist besproken epidemiologische gegevens zijn aanwijzingen voor een associatie tussen blootstelling aan UV licht en de vorming van bepaalde melanomen. Er zijn echter ook andere factoren die een belangrijke rol spelen bij het verkrijgen van melanoom (tabel 6.2).

Naevi en blootstelling aan zonlicht

Opmerkelijk is het sterk verhoogde risico indien het aantal naevi (moedervlekken) in ogenschouw wordt genomen. Onderzoek naar de associatie tussen blootstelling aan zonlicht en het voorkomen van atypische naevi heeft echter tot nu toe slechts tegenstrijdige gegevens opgeleverd (voor een beschrijving van de verschillende typen naevi: zie paragraaf 6.3.2).

Het ontstaan van de *naevus naevocellularis* lijkt geassocieerd te zijn met blootstelling aan zonlicht. Onderzoek in Australië heeft aangetoond dat er meer *naevi naevocellulares* voorkomen bij de blanke bevolking in gebieden waar de kans op blootstelling aan zonlicht groot is. Tevens is in een onderzoek bij scholieren van 14 - 15 jaar in Nieuw-Zeeland gevonden dat het aantal moedervlekken verhoogd was bij diegenen die zich regelmatig blootstelden aan de zon (Coo92). Ook bij diegenen die sneller verbranden in de zon en die een grote hoeveelheid sproeten hadden waren relatief meer naevi aanwezig. Het aantal naevi dat bij 15-jarigen in Australië en in Nieuw-Zeeland is gevonden, is hoger dan bij de leeftijdsgenoten in British Columbia (Canada) (Gal90a). Een verhoging van het aantal naevi door een verhoogde blootstelling aan zonlicht tijdens de jeugd stemt overeen met de in paragraaf 6.8.2 vermelde resultaten van de onderzoeken aan immigranten.

Naast het voorkomen van naevi in het algemeen, is ook van belang dat juist personen met het FAMMM-syndroom (zie paragraaf 6.4 en hieronder), die een genetische

Tabel 6.2 Risicofactoren voor melanomen (Bron: Koh91).

risicofactor	relatief risico*
leeftijd > 15 jaar	88
aanwezigheid van gepigmenteerde laesies, dysplastische naevi + melanoom in de familie (FAMMM-syndroom)	148
aanwezigheid van dysplastische naevi	7-70**
aanwezigheid van lentigo maligna	10
aanwezigheid van een relatief groot aantal benigne naevi	2-64**
aanwezigheid van congenitale naevus	17-21**
blank (vs donker) ras	12
voorafgaand ontstaan melanoom	5-9
huidmelanoom bij één van de ouders	2-8
immunosuppressie	2-8
excessieve blootstelling aan zonlicht	3-5
zonlicht gevoeligheid	2-3

* Het relatieve risico is de proportionele verhoging van de kans op het krijgen van een melanoom voor personen waarop deze factor van toepassing is, in vergelijking met de personen waarbij dit niet het geval is; een relatief risico van 1 betekent geen verhoogd risico

predispositie hebben voor het verkrijgen van melanomen, zijn gekenmerkt door de aanwezigheid van meerdere atypische naevi. Dergelijke naevi, die mogelijk een voorstadium zijn van het melanoom (zie paragraaf 6.3.2), komen sporadisch voor in de gehele bevolking. De prevalentie in Nederland is 10% (Cri93). Een associatie tussen blootstelling aan zonlicht en het ontstaan van atypische naevi is tot nu toe niet aangetoond. Een onderzoek onder de blanke bevolking in Curaçao leverde wat dat betreft een negatief resultaat op. Wel werden dergelijke naevi vaker (prevalentie 20%) gevonden bij personen die jonger zijn dan 15 jaar dan bij ouderen. Onderzoek in de regio Leiden gaf hetzelfde beeld te zien (Cri93). Het is nog niet duidelijk of deze hogere prevalentie een cohort-effect is of een natuurlijk beloop van het optreden van atypische naevi.

Familiair maligne melanoom

Patiënten met het FAMMM-syndroom hebben doorgaans een zeer sterk verhoogd risico voor melanomen (Tin91). Recent is het gelukt om het gen dat verantwoordelijk is voor het FAMMM-syndroom te lokaliseren op chromosoom 9p (Can92). Ook in een aantal families uit de regio Leiden bleek dit gen op chromosoom 9p gelokaliseerd te zijn (Gru93a). Bij een aantal andere families bleek het gen voor FAMMM op chromosoom 1q te liggen. In de komende twee jaar zal het gen dat verantwoordelijk is voor het FAMMM-syndroom waarschijnlijk geïsoleerd worden. Wanneer vervolgens de structuur en functie worden opgehelderd, kan dit een doorbraak betekenen in de kennis over melanoomvorming. Naar alle waarschijnlijkheid heeft het gen een suppressor-functie (Kam94).

Discussie epidemiologische gegevens betreffende de associatie tussen UV licht en melanomen

De sterke stijging van de incidentie van huidmelanomen onder de blanke bevolking in de afgelopen 30 jaar is zeer opmerkelijk. Ondanks uitgebreid epidemiologisch onderzoek is hiervoor geen directe oorzaak gevonden. Bij de meeste epidemiologische onderzoeken bij patiënten met melanomen gaat men uit van de veronderstelling dat blootstelling aan zonlicht een rol speelt bij het ontstaan van deze tumoren en derhalve bij de toename in de incidentie. Er blijkt vooral sprake te zijn van een toename van SSM op die huidgebieden die alleen tijdens bepaalde periodes blootgesteld zijn aan zonlicht, zoals de benen en de romp. De toename van de incidentie is vooral gevonden bij personen uit sociaal-economisch hogere klassen. Deze gegevens hebben geleid tot de veronderstelling dat kortdurende intermitterende blootstelling aan zonlicht, en vooral zonnebrand, een rol zou spelen bij het ontstaan van SSM. De gegevens zijn echter niet consistent. Bovendien heeft het onderzoek als nadeel dat het volledig gebaseerd is op herinneringen, die versterkt of 'gekleurd' kunnen zijn bij patiënten. Opmerkelijk is ook dat mensen die langdurig in de zon verblijven, zoals vissers en boeren, een iets minder verhoogde kans hebben op het ontstaan van SSM dan mensen die intermitterend worden blootgesteld.

Uit de onderzoeken aan immigranten in Australië blijkt dat blootstelling aan zonnestraling in de vroege jeugd tot ongeveer 18 jaar geassocieerd is met een verhoging van de kans op het krijgen van een maligne melanoom. Op grond hiervan is de hypothese ontwikkeld dat vooral blootstelling aan zonlicht in de jeugd een belangrijke risicofactor is. Een aanwijzing hiervoor is de waarneming dat het aantal moedervlekken gerelateerd is aan zonblootstelling op jonge leeftijd, in combinatie met het feit dat een groot aantal moedervlekken een verhoging van het risico op de vorming van een melanoom inhoudt.

Het feit dat in de jeugd de naevuscellen een verhoogde delingsactiviteit hebben, maakt deze cellen kwetsbaarder voor de mutagene werking van UV straling dan naevuscellen van oudere personen (zie paragraaf 6.2.2 en 6.8.1).

Deze epidemiologische en celbiologische gegevens passen goed bij elkaar. De waarneming dat patiënten met een genetische predispositie voor de vorming van melanomen vaak atypische naevi hebben, is in dit opzicht ook van belang. Het duidt er op dat atypische naevi een voorstadium kunnen zijn van een melanoom. Het is echter ook mogelijk dat een melanoom *de novo* ontstaat, of uit een *naevus naevocellularis* zonder een atypisch voorstadium. Het is nog onduidelijk in hoeverre het feit dat atypische naevi vooral bij jongere mensen worden gevonden duidt op een associatie tussen blootstelling aan UV straling in de jeugd en het ontstaan van voorstadia van een melanoom. Nader onderzoek, onder andere naar de moleculair-genetische achtergrond van het FAMMM-syndroom, zal meer informatie moeten verschaffen over de rol van UV straling bij de vorming van deze huidafwijkingen.

Bovenstaande gegevens wijzen er op dat de associatie tussen blootstelling aan zonlicht en de vorming van een melanoom niet ondubbelzinnig is. Men kan aannemen dat melanomen niet door één enkele factor worden veroorzaakt. Naast blootstelling aan zonlicht kunnen ook andere factoren de oorzaak zijn van of bijdragen aan de vorming van een melanoom. Een belangrijke factor is de genetische predispositie van het individu. Wellicht is ook het effect van UV straling op het metabolisme van pigment van belang. Personen die relatief veel pheomelanine en weinig eumelanine hebben, zoals degenen met huidtype 1, hebben een sterk verhoogde kans op het ontstaan van een melanoom. Bij hen is dit niet het gevolg van een groot aantal *naevi naevocellulares*. Bij sommige personen met huidtype 1 worden naevi juist slechts sporadisch waargenomen. Het risico van melanoomvorming bij deze individuen is dus niet het gevolg van de aanwezigheid van veel naevus-cellen, maar waarschijnlijk van het pheomelanine dat, als het eenmaal is geactiveerd door UV straling, een schadelijke werking heeft. Dit proces kan nog worden versterkt doordat blootstelling aan zonlicht de vorming van pheomelanine en van zuurstofradicalen kan stimuleren. Deze laatste kunnen essentiële moleculen in de cel beschadigen. Het exacte mechanisme van celbeschadiging is echter grotendeels onbekend.

Volgens onderzoek van Nelemans is er een associatie tussen het optreden van een melanoom en blootstelling aan chloorhoudend water (Nel93a). De hypothese is dat chloor een co-carcinogene werking zou hebben die van belang is voor het ontstaan van een melanoom.

Belangrijkste conclusies

De voornaamste conclusies van de commissie zijn:

- De associatie tussen blootstelling aan zonlicht en de vorming van melanomen is niet duidelijk.
- Blootstelling aan zonlicht tijdens de jeugd verhoogt de kans op het krijgen van een melanoom. Aanwijzingen hiervoor komen uit onderzoeken bij migranten en uit die naar moedervlekken.
- Het ontstaan van sommige vormen van melanoom (bijvoorbeeld SSM) is mogelijk gerelateerd aan onregelmatige blootstellingen aan intens zonlicht. De resultaten van het onderzoek ter verificatie van deze hypothese van intermitterende blootstelling worden mogelijk vertekend door 'recall bias'.
- Genetische factoren zoals de aanwezigheid van het gen voor het FAMMM-syndroom kunnen een sterk verhoogd risico inhouden voor het ontstaan van een melanoom. Dit geldt ook voor de aanwezigheid van atypische naevi.
- Het effect van UV straling op het metabolisme van pigment kan van invloed zijn op de vorming van een melanoom. Personen met een lichte huid (huidtype 1), met relatief veel pheomelanine, hebben een verhoogde kans op het ontstaan van een melanoom.

6.8.3 *Samenvatting aanwijzingen voor een rol van UV straling bij carcinogenese*

In tabel 6.3 geeft de commissie een overzicht van de in de voorafgaande paragrafen genoemde argumenten die een onderbouwing geven van de hypothese dat UV straling een oorzakelijke rol speelt bij het ontstaan van NMSC en MSC.

6.9 **Kwantificering van het huidkanker-risico**

Een berekening van de toename in huidtumoren ten gevolge van een verhoogde blootstelling aan UV straling dient bij voorkeur gebaseerd te zijn op humane gegevens. Deze gegevens, die verkregen zijn uit epidemiologisch onderzoek, zijn in dit hoofdstuk besproken. Voor een goede kwantificering van de relatie tussen blootstelling aan UV straling en huidkanker zijn zij echter onvoldoende. Als basis voor dergelijke berekeningen is informatie nodig over de dosis-effect-relatie, d.w.z.:

- a een precieze identificatie van het effect: welke tumoren zijn het gevolg van blootstelling aan UV straling;
- b een goede definitie van het begrip 'dosis' behorende bij het geïdentificeerde effect, en
- c de relatie tussen (a) en (b).

De epidemiologische gegevens zijn niet eenduidig over (a) en de informatie over (b) en (c) is niet scheidbaar. Experimentele gegevens zijn onmisbaar voor een zinvolle kwanti-

Tabel 6.3 Sterkte van de aanwijzingen voor een rol van UV straling bij carcinogenese

		BCC	SCC	MSC
epidemiologie	breedtegraad afhankelijkheid	++	+++	+
	buitenberoepen	++	++	—
	blootgestelde huid	+++	+++	+
	zongevoeligheid	++	++	++
	migratie	++	+	+++
	onregelmatige blootstelling	?	?	±
patiënten	XP	+++	+++	+++
proefdier	UV tumoren	+	+++	+
	dosis-respons	?	+++	+
	actiespectrum	?	++	±
humane tumoren	UV-type mutaties	+++	+++	+++

+++ zonlichthypothese wordt in sterke mate ondersteund

++ zonlichthypothese wordt duidelijk ondersteund

+ er is ondersteuning voor zonlichthypothese

± mogelijke enige ondersteuning

— geen ondersteuning

? onbekend / niet onderzocht

tatieve interpretatie van de epidemiologische gegevens; vooral dierexperimentele modellen lenen zich voor een diepgaande bestudering van de vorming van kanker door UV straling.

6.9.1 Carcinogene dosis

Uit epidemiologische gegevens valt alleen te achterhalen of het voorkomen van een bepaald type huidkanker gecorreleerd is met blootstelling aan zonlicht. Uit deze gegevens kan niet worden vastgesteld of er een oorzakelijk verband is en, indien dit zo zou zijn, welke component van het zonlicht (infrarood, zichtbare licht of UV straling) hiervoor verantwoordelijk is. Hiervoor zijn aanvullende gegevens nodig.

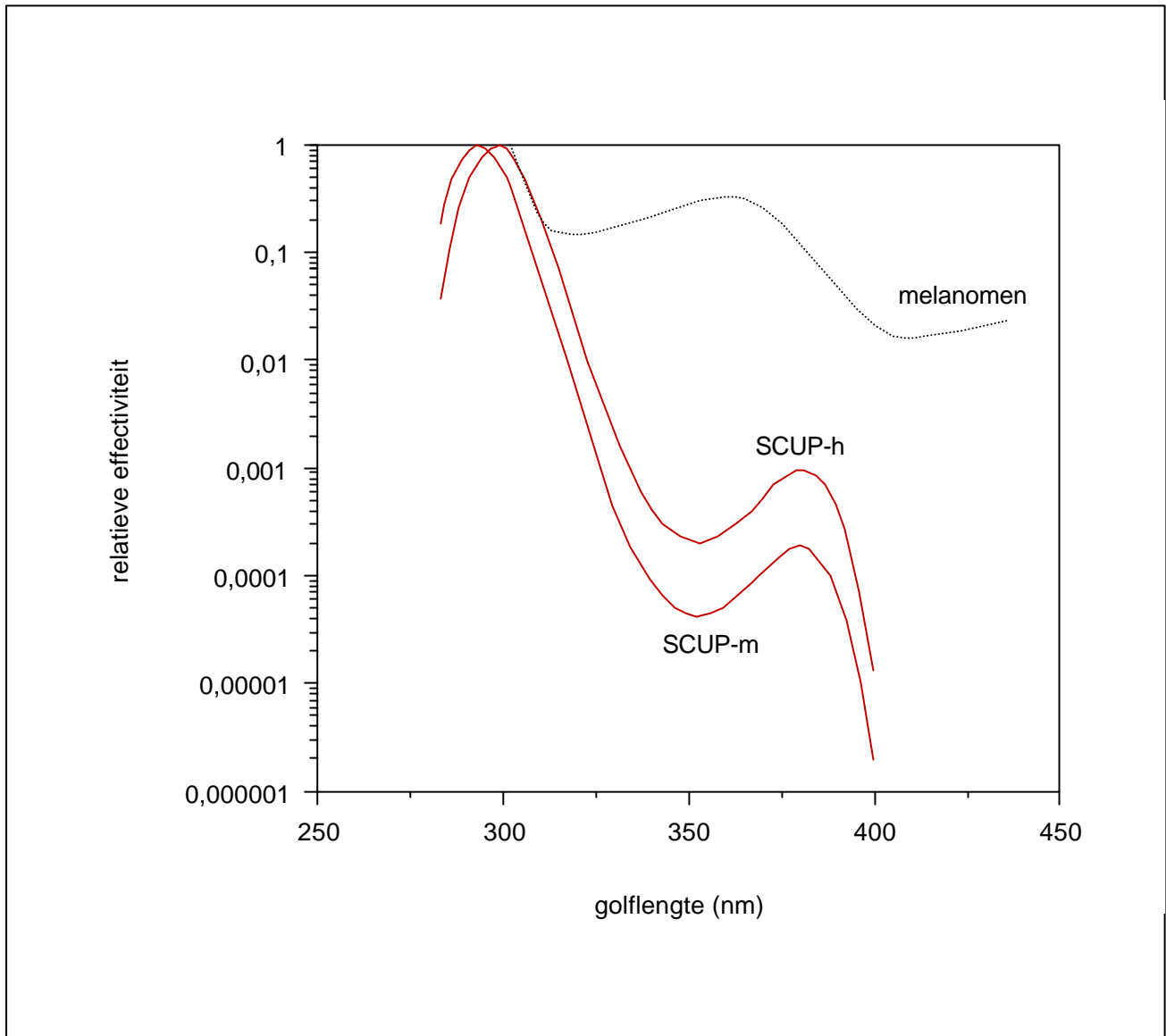
Het eerste bewijs dat UV straling kankerverwekkend is stamt uit dierexperimenten uit de jaren twintig en dertig (Rof39). Absorptie van UV-B door vensterglas bleek de vorming van tumoren te verhinderen. Het was echter nog niet mogelijk een goede definitie van de carcinogene UV-dosis te geven.

Vanaf de jaren zestig is een goed diermodel met haarloze muizen (SKH:HR1, immuuncompetente dieren) beschikbaar voor de inductie van SCC in de huid door UV straling. In experimenten met deze proefdieren zijn ook de goedaardige voorstadia van SCC (*keratosis actinica*, en *Morbus Bowen*, zie paragraaf 6.3.1) waargenomen. De fotobiologische groep van het voormalige 'Skin and Cancer Hospital' in Philadelphia (VS) en de afdeling Dermatologie van de Rijksuniversiteit Utrecht hebben een serie experimenten verricht waaruit de golflengte-afhankelijkheid van de inductie van SCC door UV straling is afgeleid (Gru93b). Deze golflengte-afhankelijkheid wordt weergegeven in het SCUP (Skin Cancer Utrecht-Philadelphia) actiespectrum (figuur 6.5). Het maximale effect treedt op bij een golflengte van 293 nm. Met behulp van dit actiespectrum kan de spectraal gewogen blootstelling berekend worden (zie hoofdstuk 2) en daaruit de voor de muizen carcinogene UV-dosis.

Hetzelfde actiespectrum is ook bruikbaar voor het schatten van de carcinogene dosis voor de mens (Gru93c, Lon91). Hiertoe kan het gecorrigeerd worden voor de optische verschillen tussen de epidermis van de muis en van de mens*. Het oorspronkelijke actiespectrum wordt nu SCUP-m (murine) genoemd, het gecorrigeerde actiespectrum SCUP-h (humaan) (Gru94). Het SCUP-h actiespectrum is eveneens weergegeven in figuur 6.5. Het is een gemiddelde voor huidtypen 1 en 2. Het maximum is verschoven naar een hogere golflengte en de relatieve effectiviteit boven 340 nm ligt een factor vijf hoger dan die van het SCUP-m actiespectrum. Beide spectra vertonen gelijkenis met het door de Commission International de l'Éclairage (CIE) vastgestelde actiespectrum voor het veroorzaken van een minimaal waarneembare zonnebrand, het erytheem-spectrum gemeten 24 uur na bestraling (McK87) (zie figuur 2.2). Dit ligt min of meer tussen het SCUP-m en het SCUP-h spectrum in. In het advies 'Optische straling' van de Gezondheidsraad is dit erytheem-spectrum gebruikt bij het bepalen van erytheem-effectieve bestralingsdoses (GR93).

De inductie van BCC door UV straling is slechts zeer sporadisch waargenomen in dierexperimenten. Strikt genomen is er dus ook geen actiespectrum voor de inductie van BCC, maar gezien de parallellen met SCC (ook BCC komt voor op die gedeelten van de huid die het meest aan zonlicht worden blootgesteld, komt vaker voor bij mensen met

* Het is aannemelijk dat vooral in de basale cellen van de epidermis carcinogenese plaats vindt onder invloed van UV straling. De straling moet dus door de gehele epidermis heen om deze cellen te bereiken. De epidermis van de muis is gemiddeld dunner dan die van de mens: op de onbestraalde rug 30 tegen 70 μm . Het SCUP actiespectrum kan gecorrigeerd worden voor het corresponderende verschil in transmissie. Een complicatie waaraan hierbij voorbij wordt gegaan, is de mogelijke verdikking van de opperhuid door UV straling, die zowel bij de muis als bij de mens plaatsvindt bij voldoende blootstelling aan UV straling. Er zijn echter niet voldoende gegevens over deze veranderingen beschikbaar om de correctie te verfijnen. Als vereenvoudiging is de aanname dat de werkelijke transmissieverschillen tussen muis en mens onder relevante UV-bestralingen niet sterk afwijken van het gemiddelde voor de onbestraalde epidermis.



Figuur 6.5 Actiespectra voor de inductie van SCC bij de haarloze muis (SCUP-m) en bij de mens (SCUP-h) en voor melanomen bij vissen (Bron: Gru93b (SCUP) en Set93 (melanomen)).

een buitenberoep en heeft vaak soortgelijke UV-gerelateerde mutaties in het p53 tumor-suppressorgen als SCC) is het aannemelijk dat het SCUP-h actiespectrum ook toepasbaar is voor BCC bij de mens.

Voor melanomen bij de mens is de situatie anders: zonder een duidelijk beeld van de rol van UV straling in de inductie van deze tumoren is het niet mogelijk om een wetenschappelijk gefundeerd actiespectrum te geven. Recent is een actiespectrum voor melanomen gepubliceerd, maar dit is verkregen door bestraling van vissen (kruisingen van

het genus *Xiphophorus*) (Set93). Dit melanoom-actiespectrum is vlakker dan het SCUP-m actiespectrum. Er is een relatief hoge effectiviteit in het UV-A gebied (zie figuur 6.5). Aangezien zich in ongeveer 20% van deze vissen echter ook melanomen ontwikkelen zonder UV-bestralingen, is het denkbaar dat UV straling slechts de ontwikkeling van latente tumoren versnelt en zo in kortere tijd meer tumoren doet ontstaan. In een ander diersmodel, de opossum *Monodelphis domestica*, ontstaan geen spontane melanomen. De door UV straling geïnduceerde tumoren lijken veroorzaakt te worden door pyrimidine-dimeren: de opossums hebben een enzym, fotolyase, dat na activering door blauw licht de pyrimidine-dimeren herstelt; behandeling met blauw licht bleek de ontwikkeling van melanomen tegen te gaan (Ley89). Het actiespectrum voor de vorming van deze dimeren (dus niet voor de inductie van melanomen) lijkt veel meer op het SCUP-h dan op het vis-melanoom-actiespectrum. Het is nog maar de vraag of deze actiespectra van toepassing zijn of geëxtrapoleerd kunnen worden naar de mens.

6.9.2 Dosis-effectrelatie voor NMSC

Uit zowel epidemiologisch als dierexperimenteel onderzoek blijkt dat de incidentie van huidtumoren, uitgedrukt in het aantal nieuwe gevallen per jaar per 100 000 individuen, evenredig is met de jaarlijkse UV-dosis tot een bepaalde macht (pI) en met de leeftijd tot een bepaalde macht (p). De machtsafhankelijkheid van de UV-bestralingdosis impliceert dat de incidentie sterk reageert op veranderingen in de UV-bestralingdosis; een verhoogde bestralingsdosis zal aanleiding geven tot het optreden van tumoren op vroegere leeftijden en tot meer tumoren in totaal.

Als een cohort individuen van gelijke leeftijd regelmatig wordt blootgesteld aan UV straling zullen er na verloop van tijd huidtumoren optreden. Het totaal aantal tumoren per individu wordt de cumulatieve incidentie ('yield') genoemd. Deze definitie wijkt af van de gebruikelijke voor dodelijke ziekten omdat door UV geïnduceerde tumoren niet fataal behoeven te zijn. Een individu kan daardoor meer dan eens tijdens zijn leven een dergelijke tumor ontwikkelen. De afhankelijkheid van de cumulatieve tumorincidentie CI van de dagelijkse (muis) of jaarlijkse (mens) UV-bestralingdosis H en van de experimenteertijd (muis) of leeftijd (mens), a , kan als volgt geschreven worden:

$$CI = \left(\frac{H}{H_0} \right)^{pI} \left(\frac{a}{a_0} \right)^p \quad (A)$$

waarbij pI en p constanten zijn, evenals H_0 (in $J \cdot m^{-2}$) en a_0 (in dagen of jaren), respectievelijk een referentiedosis en een referentieleeftijd. De waarden $1/H_0$ en $1/a_0$ ('rate constants') zijn evenredig met de snelheden of kansen waarmee UV- en tijdsafhankelijke processen verlopen; deze waarden verschillen tussen muis en

mens. De waarden voor de constante p voor SCC in muis en in mens komen enigszins overeen; pI lijkt voor de mens lager te zijn. De constanten pI en p voor BCC zijn lager dan die voor SCC (tabel 6.4).

De kans P om op een bepaald ogenblik een tumor te hebben (gehad) is

$$P = 1 - e^{-CI} \quad (B)$$

De (leeftijdsspecifieke) incidentie I , het aantal nieuwe tumoren per dag of per jaar per individu, is de eerste afgeleide van CI naar a :

$$I = \left(\frac{\partial CI}{\partial a} \right)_H = \left(\frac{p}{a_0} \right) \left(\frac{H}{H_0} \right)^{pI} \left(\frac{a}{a_0} \right)^{p-1} \quad (C)$$

CI en P worden gemeten in dierexperimenten. De incidentie I voor de mens (per 100 000 personen i.p.v. per individu) volgt uit epidemiologische gegevens. Individuele jaarlijkse UV-bestralingsdoses kunnen niet gemeten worden. De beste benadering is om deze doses evenredig te veronderstellen aan de maximaal beschikbare jaarlijkse UV-bestralingsdosis op een plat horizontaal vlak in de woonplaats. Deze kan gemeten of berekend worden.

Uit de vergelijkingen (A) en (C) volgt dat, indien H twee maal zo groot wordt, CI respectievelijk I bij dezelfde leeftijd 2^{pI} maal zo groot worden. De CI die voorheen bij een leeftijd a gehaald werd, wordt met een twee maal hogere H al bij een leeftijd $a/2^r$ gehaald, met $r = pI/p$. Met de waarden voor pI en p uit tabel 6.4 betekent dit dat bij een verdubbeling van de carcinogene dosis de tumor-inductietijden voor SCC 39% en voor BCC 23% korter worden.

De berekening van de factoren pI en p voor de mens is gebaseerd op de in paragraaf 6.8.1 vermelde gegevens van Scotto (Sco81). In diens onderzoek is ook op een aantal lokaties de jaarlijkse UV-bestralingsdosis gemeten met Robertson-Berger meters (RB meters). De spectrale respons van deze meters benadert het actiespectrum voor erytheem, d.w.z. de meters geven benaderde erytheemdoses. De benadering is echter niet erg nauwkeurig. Bij de berekening van de waarden voor pI (tabel 6.4) is daarom een correctie toegepast voor het verschil tussen de RB-waarde en een SCUP-h gewogen jaarlijkse UV-dosis*.

De waarden voor de exponent p van de leeftijdsafhankelijkheid van SCC bij de mens zijn vergelijkbaar met die gevonden bij de muis. Deze overeenstemming lijkt beter

* Empirisch is vastgesteld dat jaarlijkse UV-bestralingsdoses die op verschillende manieren spectraal worden gewogen de volgende relatie vertonen:

$$H_X(L) \propto (H_{RB}(L))^q \quad (D)$$

waarbij L staat voor breedtegraad, de index 'RB' voor een RB-gewogen UV-dosis en de index 'X' voor een X-gewogen UV-dosis. Een dubbel-logaritmische plot van H_X tegen H_{RB} voor diverse breedtegraden geeft een rechte lijn met richtingscoëfficiënt q . $X = \text{SCUP-h}$ geeft $q = 1,10$. De met de RB waarden berekende pI_{RB} levert na deling door 1,10 de $pI_{\text{SCUP-h}}$.

Tabel 6.4 Waarden van de parameters pI en p voor de cumulatieve incidenties van SCC en BCC (zie vergelijkingen (A) en (C)). De aangegeven fouten zijn standaardafwijkingen. (Bron: Gru83 (proefdiergegevens), Coe91 (gegevens Nederland), Sco81 (gegevens VS)).

Tumor		pI	p
SCC (\varnothing 0-1 mm)	muis	$4,3 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,8$
	(\varnothing 4 mm)	$4,6 \pm 0,5$	$9,0 \pm 0,9$
SCC	man (NL)		$6,6 \pm 0,4$
	man (VS)	$2,5 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,2$
	vrouw (NL)		$8,9 \pm 0,7$
	vrouw (VS)	$2,5 \pm 0,7$	$5,3 \pm 0,3$
BCC	man (NL)		$5,4 \pm 0,1$
	man (VS)	$1,5 \pm 0,4$	$4,66 \pm 0,06$
	vrouw (NL)		$4,8 \pm 0,1$
	vrouw (VS)	$1,3 \pm 0,4$	$4,74 \pm 0,04$

te zijn voor populaties die verder verwijderd zijn van de evenaar: in de VS vermindert de waarde voor p naarmate men zuidelijker komt (voor een nadere analyse hiervan zie Gru93c). Bij de mens is voor pI bij SCC een lagere waarde gevonden dan bij de muis. Dit wijst er op dat bij de mens de inductie van SCC minder afhankelijk is van de UV-bestralingdosis dan bij de muis. Dit zou toegeschreven kunnen worden aan andere carcinogene factoren in het milieu van de mens die ook bijdragen tot de vorming van SCC.

Daar de exponenten voor de tijds- en dosisafhankelijkheid waarschijnlijk evenredig zijn met het respectievelijke aantal tijds- en UV-gerelateerde stappen (bijvoorbeeld mutaties) in de carcinogenese (Gru91), zouden de kleinere waarden voor pI en p voor het BCC er op kunnen wijzen dat bij het ontstaan van SCC meer stappen nodig zijn.

6.9.3 Dosis-effectrelatie voor MSC

Uit het epidemiologisch onderzoek komen als hardste feiten naar voren dat de kans op het krijgen van MSC verhoogd is bij individuen die een voor zonnebrand gevoelige huid hebben of een groot aantal moedervlekken of atypische naevi en bij degenen die tijdens hun jeugd van een gematigd naar een (sub)tropisch klimaat zijn verhuisd. De toename

van de incidentie van MSC in de blanke bevolking in de richting van de evenaar is hiermee in overeenstemming. Deze informatie is echter onvoldoende om een dosis-effectrelatie vast te stellen waarop een kwantitatieve risico-analyse gebaseerd kan worden.

Dierexperimenten geven geen duidelijke informatie over een mogelijk werkingsmechanisme. In hybride vissen van het genus *Xiphophorus* is een enkele UV-A bestraling kort na de geboorte voldoende om de vorming van melanomen te stimuleren. In opossums ontstaan melanomen na chronische UV-B bestraling. Met deze informatie is het niet mogelijk een naar de mens te extrapoleren dosis-effectrelatie vast te stellen.

Uit de gegevens van Scotto kan ook voor de incidentie van MSC berekend worden dat er een geringe machtsafhankelijkheid bestaat van de jaarlijkse UV-bestralingdosis zoals gemeten door de RB meter. De macht pI van de UV-bestralingdosis bedraagt 0,5 à 1,0. Gezien de onzekerheden over het actiespectrum voor de inductie van MSC bij de mens, en de mogelijkheid dat dit totaal afwijkend is van het actiespectrum voor de inductie van erytheem en NMSC, is het niet mogelijk de RB-waarden te corrigeren voor een of ander actiespectrum voor de inductie van MSC.

6.9.4 Ozonverduunning en versterkingsfactoren

De berekening van het effect van een verduunning van de ozonlaag verloopt in twee stappen. Eerst wordt het effect op de jaarlijkse UV-bestralingdosis berekend, en vervolgens wordt berekend hoe groot de toename in de incidentie van huidkanker is als gevolg van de toename in de UV-dosis.

De 'optische versterkingsfactor' VF_o geeft de procentuele toename in de jaarlijkse carcinogene UV-bestralingdosis per procent vermindering van de dikte van de ozonlaag (O_3 , gemeten in Dobson Units (zie paragraaf 2.3.1)):

$$VF_o = -\left(\frac{\Delta H_{SCUP-h}}{H_{SCUP-h}}\right)\left(\frac{\Delta O_3}{O_3}\right)^{-1} \quad (E)$$

Op 52° NB en met 320 DU O_3 is VF_o gelijk aan 1,2 voor SCUP-h-gewogen jaarlijkse UV-bestralingdoses en 1,4 voor SCUP-m gewogen doses. De carcinogene UV-bestralingdosis neemt dus met 1,2 - 1,4% toe per procent O_3 afname.

De 'biologische versterkingsfactor' VF_b geeft de procentuele toename in de tumorincidentie (I) per procent toename in de carcinogene UV-bestralingdosis:

$$VF_b = -\left(\frac{\Delta I}{I}\right)\left(\frac{\Delta H_{SCUP-h}}{H_{SCUP-h}}\right)^{-1} \quad (F)$$

Dit kan ook geschreven worden als $VF_b = (d \log I) / (d \log H) = pI$. VF_b is dus gelijk aan pI in tabel 6.3. Op grond van deze gegevens neemt dus voor elk procent toename in de carcinogene UV-bestringsdosis de incidentie van SCC toe met ongeveer 2,5% en die van BCC met ongeveer 1,5%.

Het product van VF_o en VF_b levert de versterkingsfactor, VF : de procentuele toename in de tumorincidentie per procent afname in ozon. Op grond van bovenstaande gegevens is berekend dat $VF = 3,1 \pm 0,9$ voor SCC en $VF = 1,9 \pm 0,5$ voor BCC (in het eindresultaat voor VF domineert de fout in $VF_b (= pI)$ die in tabel 6.4 gegeven is).

6.9.5 Toename aantal kankergevallen

NMSC

De incidentie en mortaliteit bij NMSC zijn niet erg goed bekend. Dit komt doordat de registratie van deze tumoren niet verplicht en derhalve onvolledig is. Dit geldt vooral voor BCC. De hierna gegeven getallen zijn dus hoogstwaarschijnlijk onderschattingen, maar het is niet bekend in welke mate. Ook in andere landen wordt een onderschatting van de registratie gemeld (Sco81).

De meest recente publikatie over de incidentie van kanker in Nederland, afkomstig van het Landelijk Overlegorgaan Kankercentra, geeft voor huidkanker uitsluitend gegevens over incidentie en sterfte door melanomen en 'overige huidkankers' (Vis93). Bij de 'overige huidkankers' wordt BCC nadrukkelijk uitgesloten, zodat die categorie voornamelijk betrekking heeft op SCC. Het aantal gevallen van invasieve SCC in Nederland in 1990 bedroeg 2459, waarvan 1595 bij mannen en 847 bij vrouwen (Vis93). Ook dit is waarschijnlijk een onderschatting van het werkelijke aantal. Op basis van deze gegevens kan geschat worden dat de incidentie van (invasieve) SCC in Nederland circa 160 per miljoen per jaar bedraagt. Dit aantal komt goed overeen met een naar de Nederlandse breedtegraad uitgevoerde extrapolatie van de gegevens van Scotto (Sco81) voor de incidentie van SCC: 170 per miljoen per jaar. Een soortgelijke extrapolatie uitgevoerd voor BCC geeft een incidentie van 1000 per miljoen per jaar.

Wanneer de waarden voor de incidentie van huidkanker die voor Zuidoost Nederland zijn gevonden (Coe91), worden geëxtrapolerd naar de totale Nederlandse bevolking (berekend volgens de Europese standaardpopulatie en onder aanname van een aantal van 15 miljoen inwoners) komt de SCC-incidentie in Nederland uit op ongeveer 1700 per jaar (110 per miljoen per jaar) en de BCC-incidentie op 8300 (550 per miljoen per jaar). Gelet op de hierboven gegeven getallen zijn dit waarschijnlijk onderschattingen. Een van de verklaringen hiervoor is dat in dit onderzoek alleen eerste tumoren geregistreerd zijn, maar dit kan het verschil niet volledig verklaren. De aanname wordt on-

dersteund door ramingen van Neering en Cramer, die de jaarlijkse incidentie van NMSC in Nederland schatten op circa 1000 per miljoen per jaar (Nee88).

Op grond van deze gegevens schat de commissie de jaarlijkse incidentie van SCC in Nederland op 160 ± 20 per miljoen per jaar en van BCC op 900 ± 300 per miljoen per jaar.

Een aanhoudende vermindering met tien procent van de hoeveelheid ozon in de stratosfeer zou, bij overigens ongewijzigd gedrag, op termijn resulteren in 34% meer SCC en 20% meer BCC. Het aantal extra gevallen van SCC komt dan op 55 ± 20 per miljoen per jaar en van BCC op 180 ± 75 per miljoen per jaar. Bij een bevolkingsgrootte van 15 miljoen komt dit neer op jaarlijks ongeveer 825 extra gevallen van SCC en 2700 extra gevallen van BCC.

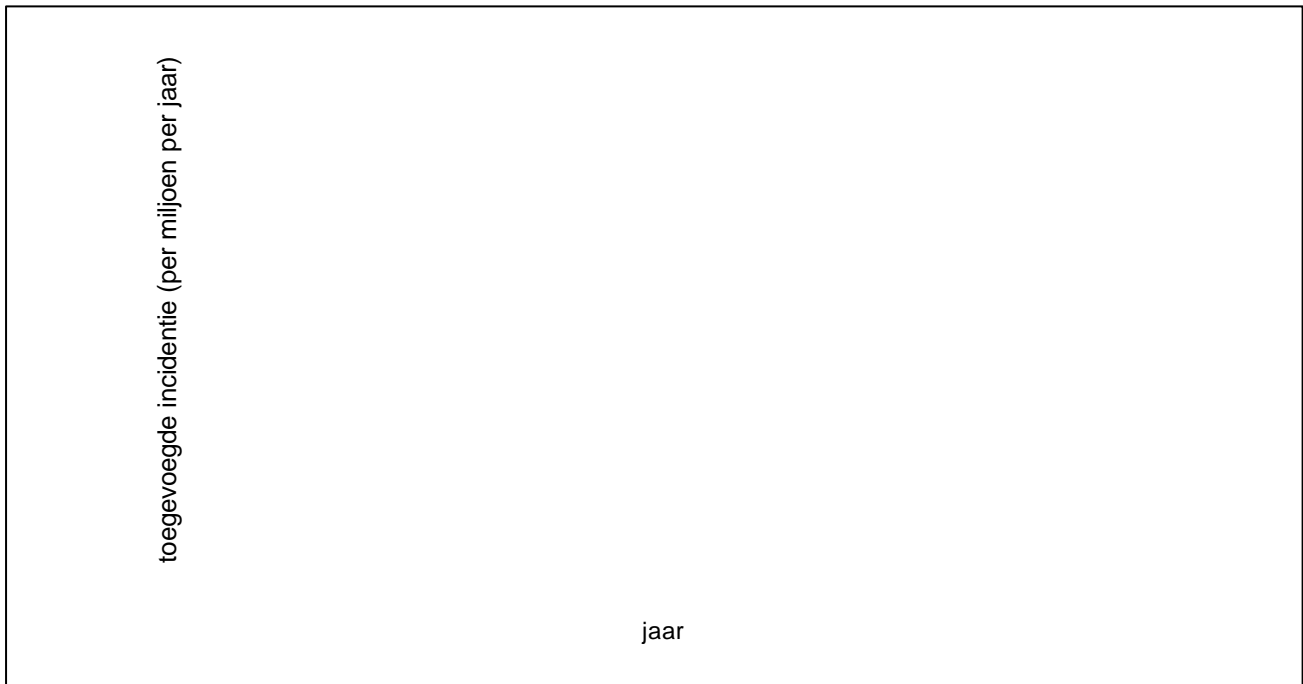
In figuur 6.6 toont de commissie de berekende extra incidentie van NMSC voor de CFK-productiescenario's uit hoofdstuk 2. Daarbij is uitgegaan van de wereldwijde volledige naleving van de productiebeperkingen. De figuur maakt duidelijk dat de door ozonvermindering te verwachten toename in de incidentie zich ook bij het gunstigste scenario (Kopenhagen) nog tot 2040 voortzet, tot circa 190 extra gevallen per miljoen inwoners per jaar in Nederland. Vergelijking met figuur 2.6 laat zien dat de piek in de toename in incidentie van NMSC enige tientallen jaren later valt dan de piek in de toename in UV-B straling, een weerspiegeling van de latentieperiode voor het manifest worden van huidtumoren. Na 2040 kan de toename in de incidentie van NMSC bij volledige naleving van het gunstigste scenario langzaam verminderen.

Melanomen

Omdat het actiespectrum voor melanoom-inductie mogelijk sterk afwijkt van dat voor NMSC, acht de commissie het niet zinvol en verantwoord om berekeningen of voorspellingen te doen over de effecten van een vermindering van de dikte van de ozonlaag op de incidentie van deze huidtumoren. Bovendien is het ook waarschijnlijk dat er grote verschillen bestaan in deze effecten op de verschillende typen melanomen.

6.9.6 *Schatting van de mortaliteit*

In het risicobeleid wordt veelvuldig gebruik gemaakt van het toegevoegde sterfterisico (zie paragraaf 1.2). Voor NMSC is de incidentie veel hoger dan de mortaliteit. Uit de gegevens van het Landelijk Overleg Kankercentra blijkt, dat de sterfte aan SCC circa 3% van de incidentie bedraagt (Vis93, Win92). Voor BCC ontbreken goede gegevens, maar op basis van onderzoek in de VS kan geschat worden dat de sterfte voor dit type huidkanker uitkomt op circa 0,3%. De gemiddelde sterftefractie voor NMSC is afhankelijk van de verhouding tussen SCC en BCC. Voor de in figuur 6.5 getoonde gegevens



Figuur 6.6 Berekening van de toename in incidentie van NMSC veroorzaakt door vermindering van de dikte van de ozonlaag. Bij de berekening is uitgegaan van een CBS-middenscenario voor de leeftijdsopbouw. Berekening op basis van het UV-ketenmodel van het RIVM (RIVM93, Sla92) met een correctie voor het hier gehanteerde actiespectrum (SCUP-h) en de hier aangehouden incidenties.

is de sterftefractie ongeveer 1% van de incidentie. In de berekeningen is er van uitgegaan dat de sterftefractie onafhankelijk is van het incidentie-niveau en van de UV-bestralingsdosis.

De extra sterfte als gevolg van een vermindering van de dikte van de ozonlaag draagt dus ook ongeveer 3% van de toegevoegde incidentie voor SCC, 0,3% voor BCC en gemiddeld 1% voor NMSC. Dat betekent, uitgaande van de getallen zoals boven bij de incidentie genoemd, bij een aanhoudende vermindering met tien procent van de hoeveelheid ozon in de stratosfeer een geschat aantal extra sterfgevallen ten gevolge van SCC van $1,7 \pm 0,6$ per miljoen per jaar en ten gevolge van BCC van $0,5 \pm 0,2$ per miljoen per jaar. Bij een bevolkingsgrootte van 15 miljoen komt dit neer op jaarlijks ongeveer 25 extra sterfgevallen die zijn toe te schrijven aan SCC en 8 extra sterfgevallen aan BCC. Als gevolg van de lange latentietijd tussen inductie en het manifest worden van huidtumoren, is het aannemelijk dat dit vooral oudere mensen betreft.

Het is aannemelijk dat het toegevoegde sterfterisico in werkelijkheid hoger uitvalt wanneer een bijdrage van melanomen wordt meegenomen. Verschillende onderzoekers en organisaties hebben de in paragraaf 6.9.3 genoemde breedtegraad-afhankelijkheid van de incidentie van melanomen gebruikt voor het schatten van het sterfterisico (Gru91, Lon87, Sla92, Sla94, UNEP91). Op grond van deze schattingen is het toege-

voegde sterfterisico voor alle huidtumoren bij elkaar per procent UV-toename wellicht twee maal zo groot als de bovengenoemde 1% voor NMSC alleen. De commissie acht het echter, als logisch gevolg van haar terughoudendheid bij het doen van voorspellingen over de toename van de incidentie van melanomen, niet verantwoord schattingen te geven voor extra sterfte door melanomen.

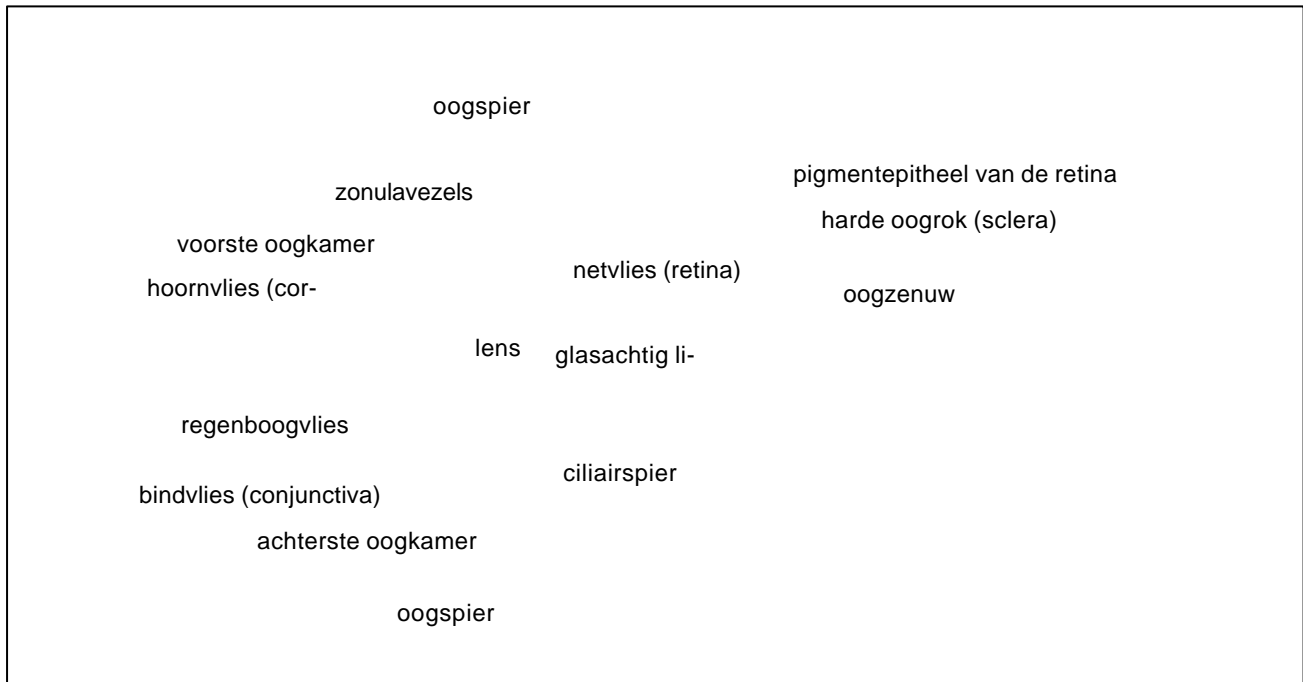
Effecten op de ogen

In dit hoofdstuk geeft de commissie, na een korte inleiding over de bouw van het oog, een overzicht van de golflengte-afhankelijke absorptie van UV straling in de verschillende onderdelen van het oog. Vervolgens gaat zij in op de afwijkingen die onder invloed van UV straling kunnen ontstaan of worden verergerd. De nadruk ligt hierbij op afwijkingen in de lens, met name staar.

Staar is een oogafwijking die vooral bij ouderen zeer frequent voorkomt. Zonder behandeling resulteert staar onvermijdelijk in blindheid. Behandeling is echter goed mogelijk door het chirurgisch verwijderen van de zieke lens en het implanteren van een nieuwe (kunststof) lens. Vanwege de hiermee gepaard gaande kosten en de vereiste goed ontwikkelde oogheelkundige zorg kan deze behandeling alleen op grote schaal plaatsvinden in de ontwikkelde landen. Daar *hoeft* ouderdomsstaar dus niet te leiden tot blindheid.

Door de relatief eenvoudige behandeling en de afwezigheid van een aantal complicerende factoren, zoals de kosten van verloren levensjaren waarmee bij kanker rekening moet worden gehouden, leent staar zich goed om als voorbeeld te dienen voor het beslag dat de behandeling van een mogelijk mede door UV straling veroorzaakte ziekte legt op het gezondheidszorgbudget.

In Nederland werden in 1989 circa 31 000 lensextracties uitgevoerd (Ber91). In 1992 bedroeg het aantal operatieve verrichtingen aan de ooglens ongeveer 41 000 (SIG94). De hieraan verbonden doorberekende kosten, inclusief voor- en nazorg, zijn zijn opgelopen tot in de orde van grootte van tweehonderd miljoen gulden. In de Verenigde Staten doet zich een vergelijkbare kostenontwikkeling voor en men maakt zich

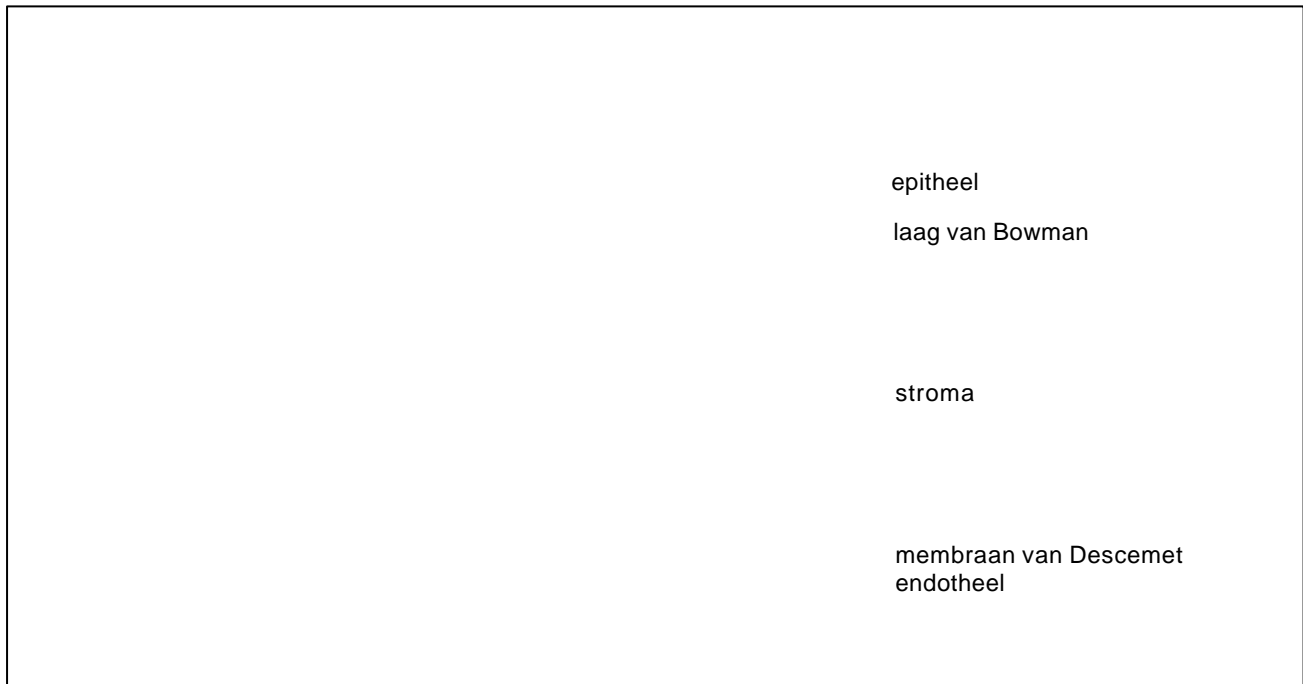


Figuur 7.1 Schematisch overzicht van de bouw van het oog.

daar ernstig zorgen over (Ste93a). Daarnaast treden er na staaroperaties zeer frequent postoperatieve complicaties op. Gebleken is dat 50-60% van de hoornvliestransplantaties samenhangt met een voorafgaande staaroperatie (Kap87, Kap92).

7.1 Bouw en werking van het oog

Het oog (figuur 7.1) bestaat uit verscheidene functioneel en embryologisch onderscheiden elementen. Het netvlies is een hoog-gespecialiseerde uitstulping van het centraal zenuwstelsel waarmee het via de oogzenuw verbonden is. Lichtgolven, vallend op dit netvlies, worden omgezet in zenuwimpulsen die worden doorgegeven aan de visuele hersenschors. De overige elementen van het oog zijn te beschouwen als specialisaties van de opperhuid, met daarnaast elementen van mesodermale oorsprong (steuncellen, klierweefsel, spierweefsel, bloedvaten). Het hoornvlies, de lens en het glasachtig lichaam zorgen tezamen voor een helder, lichtsterk en gefocusseerd beeld van de omgeving op het netvlies, hierbij geholpen door de ciliairspier en de aan de lens verbonden zonula vezels (accommodatie) en het regenboogvlies (diafragma werking). De harde oogrok zorgt samen met de interne oogdruk voor de optimale vorm van het oog. Tussen de harde oogrok en het netvlies ligt het vaatvlies dat de zuurstofvoorziening van het buitenste deel van het netvlies verzorgt. Lens en hoornvlies zijn niet van bloedvaten voorzien



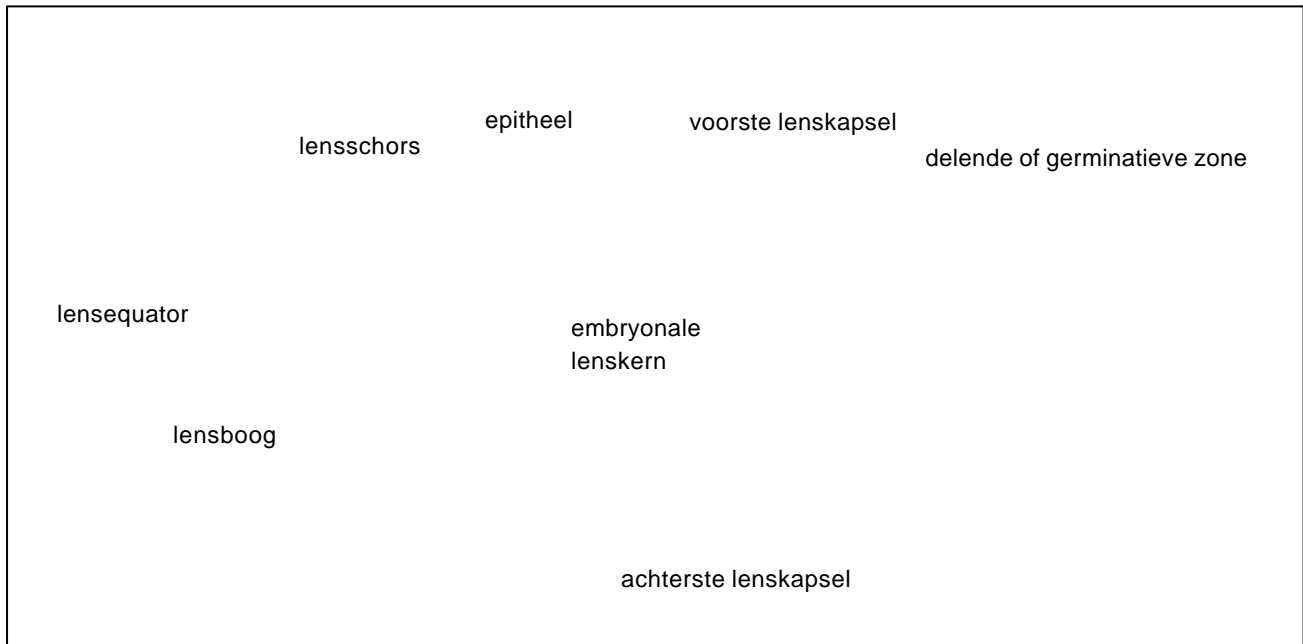
Figuur 7.2 Opbouw van het hoornvlies.

maar nemen hun voedingsstoffen op uit het voorste-oogkamerwater dat wordt geproduceerd door de ciliairspier.

Het oog is gelegen in de oogkas, aan de achterzijde begrensd door been en gevuld met vetweefsel, de traanklier, bloedvaten en perifere zenuwen. Tevens liggen hierin de zes aan het oog vastgehechte oogspieren die de oogbewegingen tot stand brengen en een spier die het ooglid opent. Aan de voorkant wordt het oog bedekt door twee huidplooien: de oogleden, waarvan het naar binnen gekeerde epitheel (conjunctiva) zich voortzet over de harde oogrok tot aan het hoornvlies. Het epitheel van het hoornvlies is in feite een voortzetting van dit conjunctiva-epitheel.

De elementen van het oog die door blootstelling aan UV straling beschadigd kunnen worden zijn het hoornvlies, het regenboogvlies, de lens, het glasachtig lichaam en het netvlies.

Het hoornvlies (figuur 7.2) is een ongeveer 0,6 mm dik transparant weefsel dat het voorste gedeelte van het oog begrenst. Aan de buitenkant wordt het bedekt door een meercellig niet-verhoornend epitheel dat constant en gedurende het hele leven vernieuwd wordt. Negentig procent van zijn dikte wordt ingenomen door stroma dat opgebouwd is uit 200 - 500 parallel gerangschikte lamellen bestaande uit collageen fibrillen. Tussen de lamellen liggen de keratocyten die het collageen produceren. De collageenfibrillen zijn uniform van dikte en liggen op gelijke afstanden van elkaar, waarschijnlijk het



Figuur 7.3 Schematisch overzicht van de bouw van de lens.

gevolg van onderlinge koppeling door specifieke eiwit-moleculen. Aan de binnenkant wordt het hoornvlies bedekt door een eencellige laag: het hoornvlies-endotheel. Dit endotheel voorziet het stroma van voedingsstoffen en zuurstof en regelt de waterhuishouding ervan. Bij de geboorte heeft de mens ongeveer 3500 - 4000 hoornvlies-endotheelcellen per mm^2 . Hun aantal neemt gestaag af tot 1500 - 2000 per mm^2 op hoge leeftijd (Hop94). Voor zover bekend, worden er bij de mens geen nieuwe hoornvlies-endotheelcellen gevormd. Tussen epitheel en stroma en stroma en endotheel liggen twee stevige collageenlagen: de laag van Bowman en de membraan van Descemet.

De lens (figuur 7.3) wordt in een vroeg embryonaal stadium gevormd als een instulping van de huid. De lens is omgeven door een stevig kapsel. Aan de voorzijde ligt onder dit kapsel een eenlagig epitheel dat in de periferie gedurende het hele leven blijft delen. De nieuw gevormde cellen groeien en verlengen zich naar voren en naar achteren en vormen een permanent toenemende massa van lensvezels. Deze lensvezels verliezen hun kernen en andere cellichaampjes en zijn uiteindelijk niet anders dan een door een membraan omgeven ruimte gevuld met een zeer hoog percentage (35 - 40%) lensspecifieke eiwitten (crystallines). Aangenomen wordt dat geen enkele lensvezel verdwijnt tijdens het leven. De dikte van de lens neemt dus gedurende het hele leven toe.

Het regenboogvlies of de iris bestaat uit stroma opgebouwd uit fibroblasten, kleurstofhoudende cellen (melanocyten), collageen, zenuwvezels en een tweetal spieren die de pupilopening kunnen veranderen. Aan de achterzijde wordt het stroma begrensd door een laag kleurstofhoudend epitheel dat een voortzetting is van het netvlies-epitheel.

Het glasachtig lichaam neemt ongeveer 80% van het volume van de oogbol in en bestaat voor 99% uit water. Het heeft grotendeels een gelei-achtige structuur door de aanwezigheid van hyaluronzuur. In de gelei-achtige fase bevinden zich kanalen en holten die begrensd worden door uit collageen gevormde lamellen. Er zijn speciale cellen aanwezig, de hyalocyten, en incidenteel komen er macrofagen voor. Het glasachtig lichaam sluit nauw aan tegen het netvlies.

Het netvlies of de retina is opgebouwd uit de neuroretina en het pigmentepitheel. De neuroretina is een uiterst complexe structuur gevormd door een groot aantal verschillende typen zenuwcellen waarvan één type de fotoreceptoren draagt, de staafjes en de kegeltjes, die licht omzetten in zenuwimpulsen. In het netvlies liggen bovendien bloedvaten die dit zeer actieve weefsel van voldoende zuurstof en voedingsstoffen voorzien. Aan de naar de buitenzijde van het oog gekeerde kant is het netvlies bedekt met een laag gepigmenteerde epitheelcellen. Deze epitheelcellen verzorgen o.a. het transport van zuurstof en voedingsstoffen vanuit het onderliggende vaatvlies naar de neuroretina. Tevens dragen zij zorg voor de regeneratie van het fotopigment en voor de fagocytose van het afgewerkte materiaal. De licht- en kleurgevoeligheid van het netvlies is niet homogeen. De fovea of gele vlek, gelegen in de optische as heeft de grootste dichtheid fotoreceptoren en heeft het grootste scheidend vermogen en bovendien de beste kleurdiscriminatie door het grote aantal kegeltjes. Op de plaats waar de optische zenuw uittreedt bevat het netvlies geen fotoreceptoren. Het gevolg hiervan is de blinde vlek in het gezichtsveld. De periferie van het netvlies bevat vooral staafjes. Dit staafjessysteem is van belang voor het zien onder omstandigheden waarbij slechts zeer weinig licht beschikbaar is. De staafjes zijn georganiseerd in groepen (receptieve velden) waardoor een zeer hoge gevoeligheid (minimaal twee lichtkwanten) gerealiseerd wordt, echter bij een geringe spatiële resolutie.

Door zijn ligging in de oogkas wordt het oog op natuurlijke wijze gedeeltelijk beschermd tegen overmatige lichtbelasting door hoge zon of hoog gepositioneerde kunstmatige lichtbronnen. Ook de gedeeltelijke sluiting van de oogleden, het fronsen en de pupilreflex bij overmatige belichting dragen bij aan de natuurlijke beschutting hiertegen.

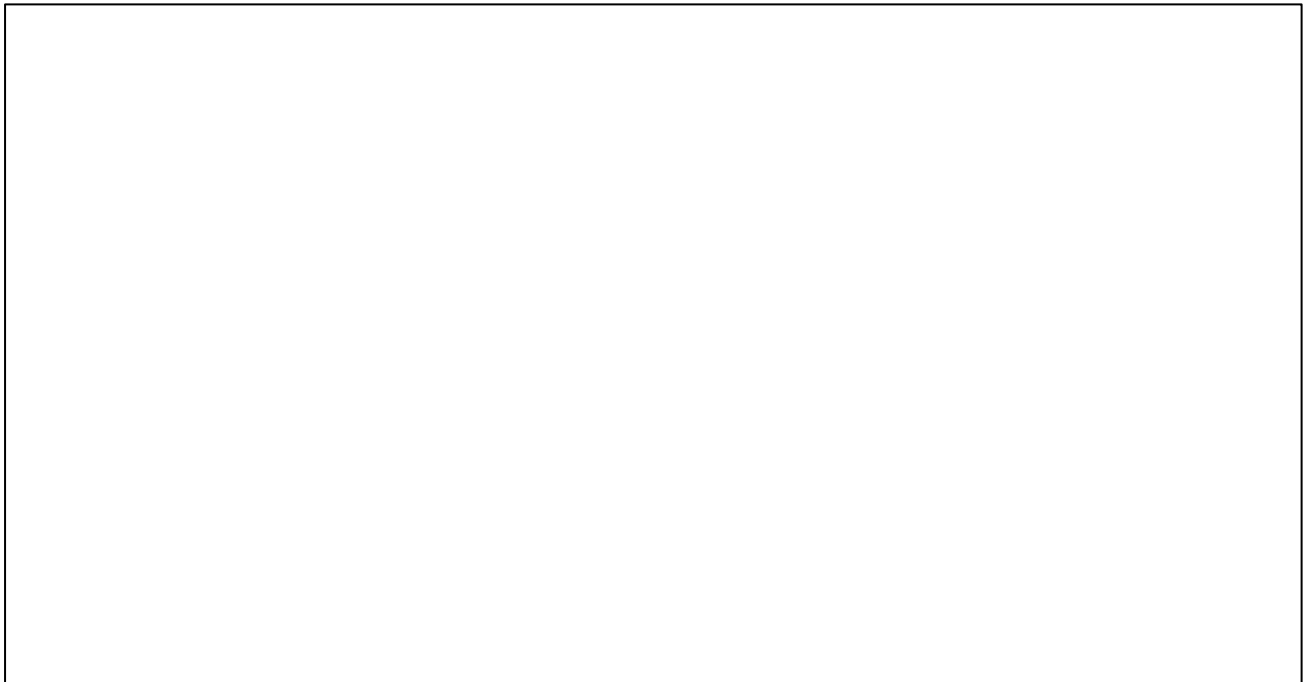
7.1.1 *Absorptie van UV straling*

Licht dat op het oog valt, bereikt via twee verschillende wegen de binnenste elementen van het oog. Licht dat via de sclera binnendringt is diffuus en draagt niet bij aan de beeldvorming. Licht dat via de optische elementen het oog binnenkomt doorloopt achter-eenvolgens het hoornvlies, het kamerwater, de lens en het glasachtig lichaam en komt uiteindelijk terecht op het netvlies. Ieder van deze elementen absorbeert en verstrooit een gedeelte van het licht.

Het doordringingsvermogen van de diverse golflengten van de UV straling is in figuur 7.4 samengevat (overgenomen uit het advies van 1986; GR86). Er zijn hierover sinds 1986 geen essentieel nieuwe gegevens bekend geworden. Een drietal kanttekeningen is echter op zijn plaats. Ten eerste: de aangegeven absorpties in de lens zijn een gemiddelde voor menselijke lenzen boven de leeftijd van 25 jaar. Met name in jonge lenzen onder de leeftijd van 10-20 jaar, is de absorptie in de lens over het gehele UV-bereik veel geringer, met als gevolg dat bij jeugdigen een groter deel van de UV-straling het netvlies kan bereiken (Ler89, Wea88). Ten tweede: de aangegeven absorpties in hoornvlies en lens betekenen dat bij volwassenen slechts een zeer gering percentage van de UV-straling het netvlies bereikt. Dit heeft verregaande consequenties voor het inschatten van de risico's van blootstelling aan UV straling voor dit voor het zien belangrijkste deel van het oog. Tenslotte: bij intense zonnestraling zal het oog de natuurlijke beschermingsmechanismen in werking stellen: gedeeltelijke sluiting van de oogleden, fronsen en verkleinen van de pupil. Hierdoor zal de UV-belasting van de periferie van het hoornvlies en van de lens aanzienlijk verminderen. Vooral het perifere gedeelte van de lens, de delende of germinatieve zone (figuur 7.3) waar delende cellen het meest frequent voorkomen, zal beschermd worden tegen de directe inwerking van UV straling.

7.1.2 Oogafwijkingen

De twee het gezichtsvermogen bedreigende oogafwijkingen waarover een aanzienlijke hoeveelheid betrouwbare gegevens uit wetenschappelijk onderzoek bestaat en die mogelijk gerelateerd zijn aan schade door UV straling worden beide in hun naamgeving in verband gebracht met veroudering: seniel cataract of ouderdomsstaar en seniele maculadegeneratie of veroudering van het centrale deel van het netvlies. Deze ingeburgerde naamgeving weerspiegelt de gangbare opvatting dat deze afwijkingen veroorzaakt worden door een aangeboren en ingebouwd verouderingsprogramma òf dat zij te maken hebben met een langere inwerking van schadelijke omgevingsfactoren, waaronder UV straling. Wat de precieze oorzaak ook is, ouder worden resulteert in een toenemende kans op deze afwijkingen. Een groot en zeer gevarieerd aantal factoren wordt als risicofactor beschouwd voor beide bovengenoemde afwijkingen: leeftijd, roken van sigaretten, hoog cholesterolgehalte in het bloed, drinken van bier, werken op een militaire basis, drinken van melk, kleur van de iris, blootstelling aan zonlicht en vele andere (Har89a, Mül91, Sch93b). Per onderzoek variëren de relatieve risico's voor deze factoren aanzienlijk. De meest gangbare opvatting is dat al deze factoren tezamen met de erfelijke eigenschappen een zekere invloed hebben.



Figuur 7.4 Doordringing van straling in het oog in afhankelijkheid van de golflengte. De getallen geven aan hoeveel procent van de op het oog vallende straling bij de aangegeven golflengtes door de verschillende onderdelen van het oog wordt geabsorbeerd (Bron: GR86).

7.1.3 *Veroudering en het gezichtsvermogen*

Omdat lensafwijkingen vaker voorkomen dan afwijkingen van het netvlies, is een gangbare opvatting dat de vermindering van het gezichtsvermogen tijdens het ouder worden vooral door veranderingen in de lens en de andere media veroorzaakt wordt. De effecten van UV straling op deze onderdelen van het oog komen in volgende paragrafen aan de orde. Deze opvatting wordt bestreden door Weale (Wea89) die de veranderingen in het pigmentepitheel van het netvlies als belangrijkste factor voor het teruglopende gezichtsvermogen ziet. Er zijn echter geen aanwijzingen zijn dat UV straling een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van seniele maculadegeneratie. De UV-belasting van het netvlies bedraagt slechts een zeer geringe fractie van die van het hoornvlies en de lens (zie figuur 7.4).

7.1.4 *Inperking van het golflengtegebied en van de oogafwijkingen*

Dit advies beperkt zich tot schade door UV straling, dat wil zeggen niet-zichtbare elektromagnetische straling met een golflengte tot 400 nm. Het is echter duidelijk dat even-

tuele biologische schade aan netvlies, lens en hoornvlies door straling niet stopt bij deze arbitrair getrokken grens. Er zijn sterke aanwijzingen dat het netvlies veranderingen ondergaat door blauw licht (Put93). In het onlangs door de Gezondheidsraad uitgebrachte advies 'Optische straling' (GR93) worden de effecten van zichtbaar licht en infrarode en ultraviolette straling (golflengten tussen 100 nm en 1 mm) besproken.

Bij de navolgende bespreking van effecten van UV straling op het oog laat de commissie traumatische gevolgen van blootstelling buiten beschouwing. Het ontstaan van deze afwijking, die afhankelijk van de omstandigheden waaronder zij ontstaat sneeuwblindheid of lasogen wordt genoemd, is in grote mate gedragsbepaald. Zij ontstaat na een kortdurende zeer intensieve UV-belasting die het epitheel van het hoornvlies aantast. Bij sneeuwblindheid is blootstelling gedurende enkele uren nodig, maar bij lasogen kunnen enkele seconden al voldoende zijn. Eén en ander leidt tot een zeer pijnlijke beschadiging van het hoornvlies die echter na één of meer dagen vanzelf verdwijnt. De aandoening is te voorkomen worden door het dragen van een goede, geen UV straling doorlatende, zonnebril bij wintersportactiviteiten en, bij lassers, door het dragen van adequate beschermende voorzieningen.

Er zijn aanwijzingen dat blootstelling aan UV straling leidt tot activatie van een sluimerende *Herpes simplex* infectie van het hoornvlies of de lippen. Er zijn geen gegevens bekend dat blootstelling aan UV straling de oorzaak is van bacteriële of virale aandoeningen van het oog. Verder zijn er geen aanwijzingen dat systemische afwijkingen die leiden tot ernstige oogaandoeningen, zoals suikerziekte, op enigerlei wijze gerelateerd zijn aan blootstelling aan UV straling. Al deze afwijkingen laat de commissie eveneens buiten beschouwing.

7.2 Lensafwijkingen

7.2.1 Inleiding

In het gangbare Nederlandse spraakgebruik dient de benaming 'grauwe staar' als omschrijving van die oogziekte die het gevolg is van een vertroebeling van de ooglens en waarbij het gezichtsvermogen zodanig kan afnemen dat blindheid het gevolg is. Het Angelsaksische en Franse synoniem voor deze oogafwijking is 'cataract'. Deze benaming wordt tegenwoordig steeds vaker gebruikt in plaats van 'grauwe staar'. In het wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken, risicofactoren en beloop van deze ziekte worden lensafwijkingen die nog geen effect hebben op het gezichtsvermogen vaak eveneens aangeduid met het woord cataract. De commissie zal dit gangbare spraakgebruik volgen en waar nodig aangeven of het gezichtsvermogen verminderd is en in welke mate.

Tijdens veroudering ondergaat de lens een aantal veranderingen die zijn functie verminderen.

Vergeling

Al voor het begin van de derde levensdecade ontstaat een vergeling van de kern van de lens. Deze wordt veroorzaakt door de vorming van chromoforen en fluoroforen onder invloed van licht, UV straling inbegrepen. Met het voortschrijden der jaren neemt deze vergeling toe en kan de lenskern bruin tot donkerbruin worden. Tegelijkertijd ondergaan de eiwitten in de kern veranderingen door vorming van disulfide-bruggen tussen de eiwitten onderling en tussen eiwitten en glutathion. Dit oxydatieve proces leidt uiteindelijk tot grote, niet in water oplosbare macromoleculen. Dit geheel wordt aangeduid als kern-cataract. In eerste instantie heeft de vergeling een gunstig effect voor het oog, vooral voor het netvlies, omdat UV-A en UV-B worden geabsorbeerd door de chromoforen en zo het netvlies niet kunnen bereiken. De hoogmoleculaire eiwitten geven een verhoogde lichtstrooiing en hebben een nadelig effect op de beeldscherpte. De overmaat aan lichtverstrooiende stoffen neemt doorgaans pas sterk toe na ongeveer het 50e levensjaar.

Vertroebeling van de lenschors

In tegenstelling tot de kern worden veranderingen in de lenschors pas in een latere levensfase manifest. Rond het veertigste jaar ontstaan in de equator of periferie van de lenschors aan de voorzijde van de lens melkachtige vertroebelingen, die het invallend licht volledig blokkeren. Dit zijn lokale afwijkingen in de perifere gedeeltes van groepen lensvezels (Vre89, Vre90). De oorzaak van hun ontstaan is nog niet geheel opgehelderd. Veranderingen in het gehalte van calciumionen, oxydatie van de lipiden in de membranen en oxydatie van de lenseiwitten en samendrukking op de hardere lenskern tijdens accommodatie worden als belangrijke oorzaken beschouwd. Deze veranderingen worden aangeduid als schorscataract. Omdat de lokale vertroebelingen ontstaan in de periferie van de lens, dat wil zeggen buiten de pupilopening, lijkt het op het eerste gezicht niet waarschijnlijk dat schorscataract zou ontstaan als direct gevolg van UV-bestraling. Het is echter mogelijk dat, door de brekende werking van cornea, oogvocht en lens, schuin invallend (UV)licht geconcentreerd wordt op een gedeelte van de lens dat voor recht opvallend licht is afgeschermd (Cor90). Het schorscataract wordt, alhoewel het ontstaat rond het veertigste jaar, binnen de pupilopening pas manifest na het zestigste levensjaar. Er vormt zich dan binnen enkele maanden tot enkele jaren een invaliderend cataract. De oorzaak van deze discrepantie tussen ontstaan en uitgroei is de inkap-

seling van de vroege lensvezelafwijkingen (Vre91). Waarom dit beschermingsmechanisme later ineens stort, is vooralsnog onbekend.

Posterieur subcapsulair cataract

Een ernstige, gelukkig veel minder voorkomende ouderdomsafwijking van de lens is het posterieur subcapsulair cataract, gelegen in de schors aan de achterzijde van de lens. Het betreft hier een aggregaat van abnormaal uitgegroeide cellen dat troebel is en de normale licht-doorlaatbaarheid van de lens volledig blokkeert. Een mogelijke oorzaak is een verandering in het DNA van een groep delende epitheelcellen die aanleiding geeft tot abnormaal uitgroeiende vezels met afwijkende eiwitten en een verstoorde waterhuishouding. Ook deze afwijking ontstaat in lenselementen buiten de pupil-opening. Deze vorm van cataract wordt vaak gezien bij diabetici.

Verlies van plasticiteit

Tenslotte treden er veranderingen op in de plasticiteit van de lens, met als gevolg een opmerkelijke verandering van de accommodatie-breedte van de lens (van 18 naar 0,25 dioptrie) tijdens het ouder worden. Dit leidt bij personen met een leeftijd boven de vijftig jaar tot het verlies van het vermogen om op korte afstand scherp te kunnen zien (presbyopie).

7.2.2 Prevalentie

Staar is de meest voorkomende oogziekte. Voor de bevolking ouder dan 50 jaar worden prevalenties van rond 60% aangegeven voor lensafwijkingen en van rond 16% voor invaliderende ouderdomsstaar. Op hoge leeftijd (75 - 85 jaar) kunnen deze waarden oplopen tot rond 90% voor lensafwijkingen en rond 46% voor staar. Bij vrouwen ligt de prevalentie over het algemeen hoger dan bij mannen en bij negroïden ligt zij hoger dan bij blanken. In grote lijnen verschillen deze prevalentiewaarden weinig in de ontwikkelde landen (Kah77, Sas87, Vre89). In India en vele Afrikaanse landen is er een verschuiving van de hogere prevalentiewaarden naar jongere leeftijd (Har91, You91).

Schorscataract en andere afwijkingen aan de lensschors komen veruit het meest voor. Tot de leeftijd van 60 jaar bevinden vrijwel alle lensafwijkingen zich in de schors. Bij personen boven de 60 jaar neemt de prevalentie van kerncataract iets toe terwijl die van puur schorscataract en van combinaties van kern- en schorscataract rond het 80e levensjaar gelijk zijn aan elkaar (Sas87). In de jongere leeftijdsgroepen is het posterieur subcapsulair cataract de belangrijkste klinische reden voor staaroperatie. Deze vorm

van cataract resulteert in een dusdanige verstoring van de helderheid van de lens dat ingrijpen noodzakelijk is.

7.2.3 Ultraviolet licht als oorzaak van cataract

Experimenteel onderzoek

Het staat onomstotelijk vast dat UV straling een direct effect heeft op de lens en afwijkingen in de lenschors en de lenskern teweeg kan brengen (Har91, You91). *In vitro* onderzoek aan zowel intacte lenzen als aan geïsoleerde lens-eiwitten hebben aangetoond dat UV straling de integriteit van de eiwitten en van de lipiden in de membranen aantast en leidt tot vorming van hoogmoleculaire sterk lichtverstrooiende eiwitcomplexen en tot verstoring en vertroebeling van de lensvezels. Daarnaast leidt UV bestraling tot de vorming van chromoforen en fluoroforen. Hoogstwaarschijnlijk wordt dit gemedieerd door de vorming van zuurstofradicalen. Verder zijn er overtuigende argumenten dat ook *in vivo* ultraviolet licht bij proefdieren leidt tot afwijkingen in het lens-epitheel en in de hieronder liggende lenschors, hetgeen uiteindelijk resulteert in staar. UV-B is wat dit betreft het meest effectief.

Als argument tegen de voorspellende waarde van dierexperimenten voor de effecten op het menselijk oog wordt wel aangevoerd dat veel van deze experimenten gedaan zijn met ratten, muizen en konijnen (Har91). Deze proefdieren zijn nacht- en schemerdieren en het lijkt aannemelijk dat zij nauwelijks intrinsieke bescherming tegen overmatige lichtbelasting hebben. Zoals gebruikelijk worden in veel onderzoeken jonge proefdieren gebruikt die nauwelijks of geen absorberende chromoforen gevormd kunnen hebben. Het enige onderzoek dat is uitgevoerd aan dagdieren, waarin (volwassen) eekhoorns gedurende ruim een jaar dagelijks werden blootgesteld aan UV straling, geeft geen wezenlijk andere resultaten dan de onderzoeken aan nacht- of schemerdieren (Zig91). Bovendien wijst *in vitro* onderzoek aan intacte lenzen niet op grote verschillen in de effecten van UV straling op lenzen van menselijke en van dierlijke oorsprong.

Epidemiologisch onderzoek

De vraag of UV straling ook werkelijk een causale factor is bij het ontstaan van staar bij de mens is alleen te beantwoorden aan de hand van resultaten van epidemiologisch onderzoek. In hoofdstuk 3 heeft de commissie een opsomming gegeven van de criteria die van belang zijn bij de beoordeling van dergelijk onderzoek: consistentie, sterkte van de samenhang, temporaliteit, dosis-responsrelatie en biologische plausibiliteit. Aan deze laatste voorwaarde lijkt op grond van het bovenstaande voldaan te zijn. De overige zullen uit de epidemiologische onderzoeken zelf moeten blijken.

Er is een aanzienlijk aantal van deze onderzoeken gepubliceerd waarin op een of andere wijze een relatie gelegd wordt tussen blootstelling aan zonlicht en het optreden van staar. In grote lijnen kunnen deze worden onderverdeeld in twee groepen. In de eerste groep is de blootstelling geschat aan de hand van omgevingsfactoren zoals geografische lokatie en al of niet natuurlijke afscherming van direct zonlicht. In veel van deze onderzoeken is geen rekening gehouden met gedragsbepaalde verschillen in UV-belasting, zoals binnen of buiten werken, het dragen van hoofddeksels en zonnebrillen en het houden van een siësta, en met verschillen in etnische samenstelling, voedingsgewoontes en gezondheidstoestand. In de tweede groep is getracht aan de hand van individueel opgenomen gegevens over blootstelling aan en bescherming tegen zonlicht, gecombineerd met informatie over omgevingsfactoren, een zo goed mogelijke individuele blootstelling te bepalen. Bij onderzoeken uit deze laatste groep is het mogelijk om een dosis-responsrelatie te bepalen. Consistentie tussen de verschillende onderzoeken is vaak moeilijk te bepalen, vooral omdat de gebruikte definitie voor cataract nogal wisselt, in het bijzonder bij de oudere onderzoeken. Het merendeel van de cataracten is van het gemengde type, maar soms worden zij, op grond van een dominante vorm, gekarakteriseerd als schors-, kern- of posterieur subcapsulair cataract.

Het onderzoek dat het best voldoet aan bovengenoemde criteria en dat algemeen beschouwd wordt als het meestzeggende onderzoek op dit gebied, is dat onder de Maryland Watermen (Tay88, Tay89a). Dit is een goed gedefinieerde groep mannen variërend in leeftijd van ongeveer 30 tot 90 jaar die in de 10 jaar voorafgaande aan het onderzoek als visser gewerkt hadden op Chesapeake Bay, een baai in de Amerikaanse staat Maryland. Het bleek mogelijk in dit onderzoek een groot aantal condities redelijk tot goed te bepalen en daarmee voor een aantal verstorende factoren een correctie op de resultaten uit te voeren. De individuele blootstelling van de proefpersonen kon redelijk nauwkeurig worden achterhaald, en de variatiebreedte was voldoende groot om een dosisafhankelijkheid te bepalen. Uit dit onderzoek bleek dat er voor het optreden van vertroebelingen in de voorste lensschors een positieve relatie is met blootstelling aan zonlicht. Dit wordt gezien als een aanwijzing dat UV straling een rol kan spelen bij het ontstaan van schorscataract. Voor afwijkingen in de lenskern en voor posterieur subcapsulair cataract werd een dergelijke relatie niet gevonden. In een patiënt-controle-onderzoek onder personen met posterieur subcapsulair cataract in dezelfde regio in Maryland is wel een zwakke positieve relatie gevonden van deze vorm van cataract met blootstelling aan zonlicht (Boc89).

Andere onderzoeken geven, sommige door beperkingen in de omvang, andere door een al of niet onvermijdelijke suboptimale opzet, op zichzelf geen sterke bewijzen voor een relatie tussen blootstelling aan zonlicht en het optreden van enigerlei vorm van cataract. Ze kunnen echter wel worden beschouwd als ondersteuning van de resultaten die

gevonden zijn in het onderzoek bij de Maryland Watermen (voor een overzicht, zie WHO93).

Op grond van de dierexperimentele en epidemiologische gegevens lijkt de conclusie gerechtvaardigd dat blootstelling aan UV straling een rol speelt bij het ontstaan van ouderdomsstaar. Door Harding is een aantal argumenten aangevoerd waarmee de relatie tussen UV blootstelling en schorscataract in twijfel wordt getrokken (Har91). De perifere lenschors wordt niet of nauwelijks blootgesteld aan licht en de centrale en perifere schors zijn tevens de jongste gedeelten van de lens. Als UV-belasting inderdaad een belangrijke factor is, moet naast de blootstelling aan licht ook die aan UV straling in acht genomen worden. Deze hangt mede samen met de natuurlijke variatie in dikte en concentratie van de ozonlaag. Daarnaast moet bedacht worden dat schorscataract, dat ontstaat in de niet of weinig aan UV blootgestelde periferie van de lens (zie paragraaf 7.2.1), verre prevaleert boven kerncataract, terwijl toch de UV-belasting van de kern veel groter en vooral ook veel langduriger is. Harding komt tot de conclusie dat de hogere prevalentie van ouderdomsstaar in tropische gebieden, zoals die onomstotelijk uit een aantal epidemiologische onderzoeken naar voren komt, samenhangt met de vaak slechte voeding en slechte hygiënische omstandigheden in deze gebieden (Har91). Deze factoren en het daarmee samenhangende optreden van uitdroging en ondervoeding als gevolg van ernstige aanvallen van diarree worden als veel belangrijkere causale factoren dan blootstelling aan UV straling naar voren gebracht. Harding is zelfs van mening dat UV straling in het geheel geen causale factor is.

Op grond van bovengenoemde beschouwing van de literatuur is de commissie van mening dat blootstelling aan UV straling waarschijnlijk een rol speelt bij het ontstaan van schorscataract, dat dit voor posterieur subcapsulair cataract mogelijk is en dat er wat betreft kerncataract geen associatie gevonden is. De commissie concludeert tevens dat het op grond van de beschikbare gegevens niet mogelijk is om het relatieve belang van UV straling in het ontstaan van cataract temidden van de andere factoren die daarbij mogelijk een rol kunnen spelen, zoals diabetes en ondervoeding, te bepalen. Wel wil zij hier aangeven hoe het relatief risico (RR) dat voor afwijkingen in de lenschors gevonden is in het onderzoek aan de Maryland Watermen zich verhoudt tot RRs voor andere factoren. Voor de groep die blootgesteld werd aan de hoogste niveaus UV straling is een RR gevonden van 3,3 (Tay88, Tay89a). In andere onderzoeken is voor de associatie tussen het optreden van staar en diabetes een RR gevonden van 5,0, voor hoge bloeddruk een RR van 3,1, voor aandoeningen aan de kransslagader een RR van 6,7 en voor andere hartaandoeningen een RR van 3,4. Chronische bronchitis, hyperlipemie en het gebruik van diuretica zijn geassocieerd met RRs van respectievelijk 4,3, 3,4 en 11,6. Het RR voor roken en drinken is respectievelijk 2,0 en 2,1 en dat voor ernstige aanvallen van diarree is 2,3.

Het relatieve belang van UV straling is sterk afhankelijk van allerlei externe factoren, waaronder het gedrag. Kijkt men naar het effect van een vermindering van de dikte van de ozonlaag dan is het van belang zich te realiseren dat daardoor een toename in voornamelijk UV-B straling te verwachten is. Het is derhalve niet uit te sluiten dat een toename van de UV-belasting door de vermindering van de dikte van de ozonlaag een effect zal hebben op de prevalentie van ouderdomsstaar, maar het is niet mogelijk dit effect te kwantificeren.

7.3 Afwijkingen en aandoeningen van hoornvlies, conjunctiva en sclera

Over de prevalentie van aandoeningen en afwijkingen aan hoornvlies, conjunctiva en sclera zijn vrijwel geen gegevens beschikbaar. Wel is duidelijk dat zij aanzienlijk minder voorkomen dan ouderdomsstaar en seniele maculadegeneratie. Hoornvliestransplantaties worden in Nederland bij zo'n 900 patiënten per jaar uitgevoerd. Dit is slechts een fractie van de ongeveer 25 000 staaroperaties. Bovendien is de oorzaak van de hoornvliesvertroebeling vaak het directe of indirecte gevolg van een voorafgaande oogheelkundige ingreep, met name een staaroperatie, zoals reeds opgemerkt (paragraaf 7.2.2), of van een trauma of van erfelijke aanleg.

Twee afwijkingen in de limbus van het oog, de vrijwel geen licht doorlatende witte voortzetting van het hoornvlies, worden in verband gebracht met blootstelling aan UV straling. Beide afwijkingen, pterygium en pingueculum, zijn degeneratieve geelwitte laesies van de conjunctiva, meestal in het aan de neus grenzend wit van de oogbol. Pingueculum is voornamelijk het gevolg van woekering van collageen in het stroma van de conjunctiva, terwijl het epitheel meestal normaal is. Pterygium is een vleugelvormige plooï van de conjunctiva die infiltreert in de oppervlakkige cornea. Pterygium wordt meestal voorafgegaan door en gaat vaak vergezeld van pingueculum. Als belangrijkste factor voor hun ontstaan geldt blootstelling aan UV straling. De prevalentie van beide afwijkingen neemt toe in populaties die dicht bij de evenaar wonen. Het epidemiologische onderzoek onder de Maryland Watermen heeft deze relatie aannemelijk gemaakt (Tay89b). Bij het ontstaan van pterygium en pingueculum bij deze mensen zouden echter naast UV ook wind en zout een rol kunnen spelen (WHO93). Hetzelfde geldt voor tropische gebieden waar naast UV straling ook droogte en zand in woestijngebieden een mogelijke oorzaak kunnen zijn (Tay81).

Zoals reeds vermeld in paragraaf 7.1 neemt bij het ouder worden de dichtheid van endotheelcellen van het hoornvlies sterk af. Deze afname is niet lineair, maar is sterker tussen 0 en 40 jaar dan tussen 40 en 80 jaar. De absorptie van UV-B door het stroma van het hoornvlies neemt aanzienlijk toe met de leeftijd (Ler84). Op grond hiervan zou

geconcludeerd kunnen worden dat de aanvankelijk sterke afname van de dichtheid van de endotheelcellen (Hop94) het gevolg is van overmatige UV-belasting, die wordt afgezwakt door de toenemende absorptie van UV-B door het stroma bij het ouder worden. Hiertegen pleit echter een vrij recent onderzoek uit Japan (Mat85) dat laat zien dat de afname van de endotheelceldichtheid veel minder is in de Japanse populatie en ook niet de typische S-vorm heeft.

Samengevat: er zijn weinig aanwijzingen dat blootstelling aan UV straling een belangrijke causale factor is voor het optreden van chronische afwijkingen aan hoornvlies, conjunctiva en sclera (WHO93). De reden dat deze afwijkingen zoveel minder voorkomen dan lensafwijkingen en ouderdomsstaar moet waarschijnlijk gezocht worden in de specifieke histologische en biochemische karakteristieken van epitheel, stroma en endotheel, die een intrinsieke bescherming bieden tegen de gevolgen van UV-straling.

7.4 Iris- en glasvochtafwijkingen

Er zijn geen gegevens bekend over UV-belasting en afwijkingen aan iris en glasvocht. Mogelijk hangen iristumoren samen met blootstelling aan UV straling, maar deze zijn zo zeldzaam dat hierover geen uitspraak gedaan kan worden.

7.5 Afwijkingen en aandoeningen van het netvlies

Seniele maculadegeneratie is wereldwijd de meest voorkomende oorzaak van slechtziendheid en is vooralsnog onbehandelbaar. De prevalentie van deze afwijking is vergelijkbaar met die van ouderdomsstaar, met dien verstande dat de leeftijd waarop de prevalentie scherp toeneemt aanzienlijk hoger ligt voor maculadegeneratie: van 4% tot 12% tussen het zevende en achtste levensdecennium en tot 30% in de negende (Sch93b). Sommige onderzoekers vinden een verschil tussen mannen en vrouwen. Bij blanken is de prevalentie hoger dan bij negroïden. Zoals reeds aangegeven zijn de risicofactoren voor seniele maculadegeneratie even divers als voor ouderdomsstaar, en blootstelling aan zonlicht is één van deze factoren. Er zijn echter weinig redenen aan te nemen dat UV een belangrijke causale rol speelt. Zoals uit figuur 7.4 blijkt, is de absorptie in hoornvlies, lens en glasachtig lichaam dusdanig dat bij volwassenen geen of vrijwel geen UV straling het netvlies bereikt. Tot de leeftijd van rond 20 jaar is dit nog wel het geval. In deze leeftijdsgroep komen echter geen niet-traumatisch verworven netvliesafwijkingen voor. Men kan aanvoeren dat de basis voor de degeneratie in deze periode gelegd wordt, maar dat verklaart nog niet waarom deze pas manifest wordt op hoge leeftijd. Afwijkingen in het netvliesepitheel, de begrenzendende membraan van Bruch en de bloed-

vaten in de harde oogrok worden als belangrijkste oorzaak gezien. Het valt buiten het bestek van dit advies om hierop nader in te gaan.

7.6 Conclusies

De gegevens over een mogelijke betrokkenheid van UV straling bij het optreden van oogafwijkingen wijzen in enkele gevallen op een causale relatie.

- UV straling speelt waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van cataract. Dit geldt met name voor schorscataract en in mindere mate voor posterieur subcapsulair cataract.
- Ook het ontstaan van twee afwijkingen van het hoornvlies en de conjunctiva, te weten pterygium en pingueculum, wordt in verband gebracht met blootstelling aan UV straling.
- Bij de seniele maculadegeneratie van het netvlies is de invloed van UV straling waarschijnlijk zeer gering omdat hoornvlies, lens en glasachtig lichaam deze component van het licht vrijwel volledig absorberen.
- Ook wat betreft chronische afwijkingen aan iris en glasachtig lichaam zijn er nauwelijks aanwijzingen voor een rol van UV straling.

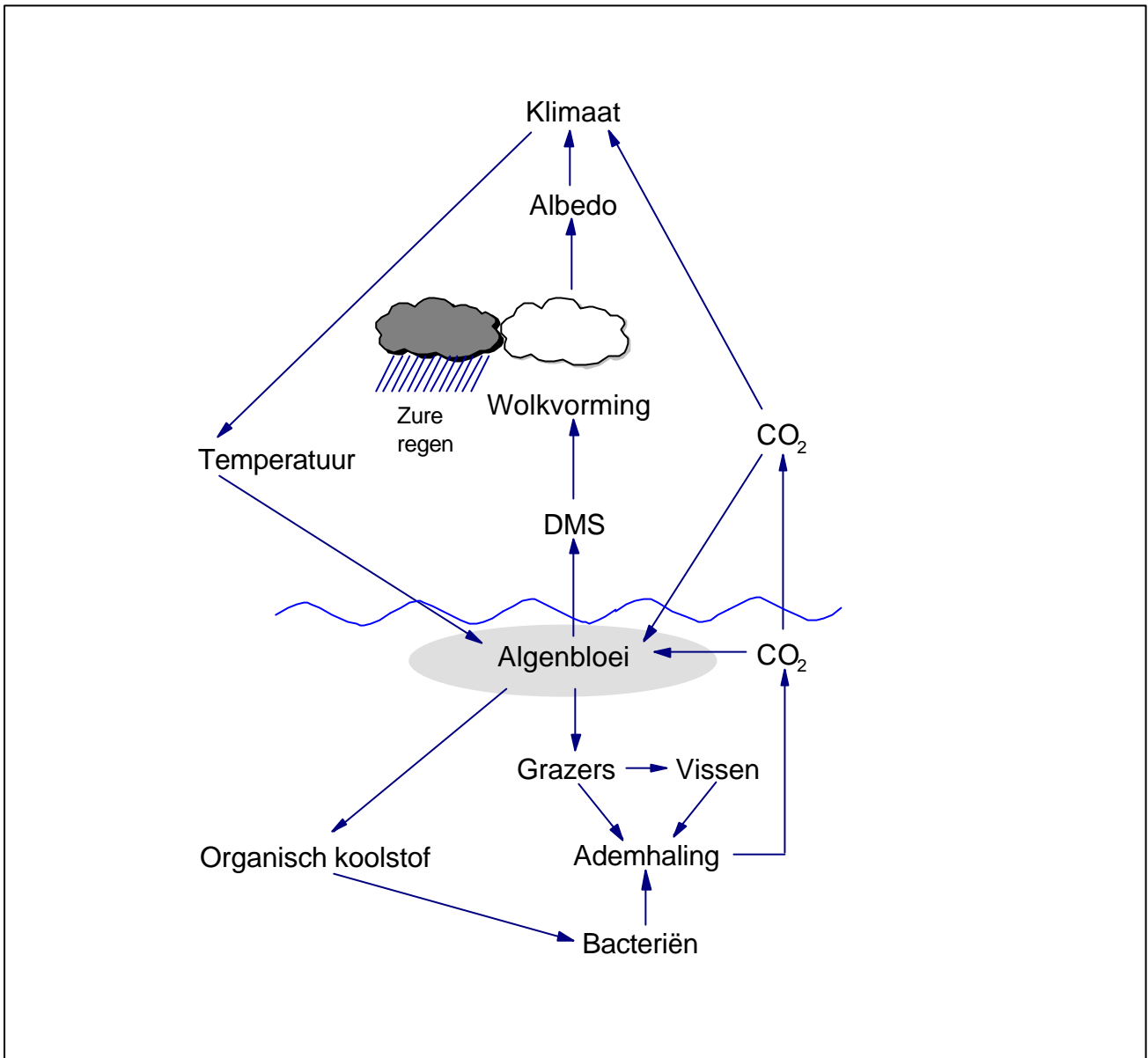
Zoals de commissie in het voorgaande heeft betoogd, acht zij het wetenschappelijk niet verantwoord met de nu voorhanden zijnde gegevens de effecten van UV straling op (onderdelen van) het oog, zo zij er onder normale omstandigheden al zijn, te kwantificeren. Dit betekent dat het ook niet mogelijk is om voor een toename van de hoeveelheid UV straling aan het aardoppervlak in Nederland, als gevolg van de aantasting van de ozonlaag, het effect op de incidentie van oogafwijkingen te berekenen.

Effecten op aquatische ecosystemen

8.1 Inleiding

In diep open water bestaat vrijwel de gehele plantaardige component van het ecosysteem uit micro-algen. In ondiepere wateren zijn wieren belangrijker dan micro-algen; hier komen ook aan het leven in water aangepaste hogere planten voor: riet, fonteinkruiden en andere waterplanten, en, in de zee, zeegrassen en mangroves. Al deze primaire producenten maken door middel van fotosynthese organische stoffen die door andere organismen gebruikt worden voor groei. In het waterig milieu nemen virussen, bacteriën en protozoën een belangrijke plaats in, maar grotere organismen die hogerop in de voedselketen staan vallen het meest op: watervlooien, roeipootkreeftjes, vissen, vogels, en zoogdieren (otters, robben en dolfinen in zoet- en zoutwater; walvissen in de oceanen).

Omdat voor fotosynthese licht nodig is en licht alleen doordringt in de bovenste waterlagen, bevindt verreweg het grootste deel van het aquatische ecosysteem op aarde zich aan of dicht onder de oppervlakte van meren, zeeën en oceanen. Deze laag, de eufotische zone, speelt daarom een sleutelrol in biogeochemische elementencycli, de kringlopen van stoffen die gestuurd worden door biologische processen. Twee van deze cycli, de koolstof- en de zwavelcyclus, zijn in het bijzonder van belang vanwege hun invloed op het mondiale klimaat. De koolstofcyclus is gerelateerd aan het vraagstuk van de mondiale stijging van het kooldioxide-gehalte in de atmosfeer. Het gevolg van een dergelijke stijging kan zijn dat de gemiddelde temperatuur op aarde toeneemt. De zwavelcyclus is van belang omdat de bovenste laag van de oceaan een bron is van dimethylsulfide (DMS) en carbonylsulfide (COS), vluchtige zwavelgassen die wolkvorming



Figuur 8.1 Schematische voorstelling van de voedselketen in de oceaan en de invloed daarvan op de samenstelling van de atmosfeer. Kooldioxide (CO_2) is het belangrijkste broeikasgas. Er vindt gemakkelijk uitwisseling van CO_2 plaats tussen zeewater en lucht en tussen de verschillende componenten van de voedselketen. Dimethylsulfide (DMS) is een vluchtig gas dat vrijkomt in gebieden met algenbloei. DMS beïnvloedt wolkvorming en zorgt voor een toename van de zuurgraad van regen. De invloed van UV-B op algen heeft daarom directe gevolgen voor het wereldklimaat vanwege de centrale positie van deze organismen in de kringlopen.

boven de aarde stimuleren. In beide cycli spelen de micro-organismen in het open water van de oceaan een zeer belangrijke rol (figuur 8.1). Verstoring van het aquatische ecosysteem kan daarom resulteren in veranderingen in het klimaat.

Processen die zich in de bovenste waterlaag van oceanen, zeeën en meren afspelen hebben ook consequenties voor de eiwitproductie ten behoeve van menselijke consumptie: bijna alle visserij- en mariculture-activiteiten spelen zich af aan de oppervlakte.

In dit hoofdstuk geeft de commissie een overzicht van een aantal verschillende aspecten die met de blootstelling van aquatische ecosystemen aan UV straling te maken hebben. De beschreven processen zijn nog niet zodanig onderzocht dat van kwantificering sprake kan zijn. De commissie is daarom niet in staat om een schatting te doen van de risico's van een toename van de hoeveelheid UV straling voor aquatische ecosystemen. Wel geeft zij aan waar onderzoek zou moeten worden verricht om dit in de toekomst mogelijk te maken.

De systematiek voor het bepalen van risico's voor ecosystemen zoals beschreven in de nota 'Omgaan met risico's' (TK89) acht de commissie niet toepasbaar op de effecten van UV straling. De belangrijkste reden hiervoor is dat, zoals in het huidige en volgende hoofdstuk beschreven is, UV straling, naast individuen en soorten, ook vele abiotische elementen van ecosystemen en verscheidene elementenkringlopen beïnvloedt.

8.2 Penetratie van UV-B straling in water

Ten onrechte wordt wel verondersteld dat ultraviolet licht nauwelijks in water doordringt. Al in de jaren zestig is echter vastgesteld dat het kortgolvlige UV-B zelfs in kustwateren zoals die van de Noordzee tot op vele meters diep gemeten kan worden (Jer74, Jer76). In helder oceaanwater dringt UV-B door tot tientallen meters diepte (Bak82). De zeeën rond Antarctica behoren tot de helderste ter wereld (Gie87) en juist daar wordt de laatste 15 jaar de sterkste toename in UV straling waargenomen, wanneer daar in het vroege voorjaar het 'gat' in de ozonlaag ontstaat.

De spectrale samenstelling van zichtbaar en ultraviolet licht onder water wordt bepaald door absorptie en verstrooiing, zowel door de watermoleculen zelf als door stoffen die in het water zijn opgelost en door deeltjes die in het water zweven. Van de opgeloste stoffen zijn het vooral de van oorsprong plantaardige humuszuren (in de literatuur 'yellow substance', 'Gelbstoff' of 'Gilvin' genoemd) die UV straling, en dan vooral de UV-B component, uitdoven. Algencellen die in het water zweven, absorberen en verstrooien zichtbaar en UV licht. Algenpigmenten hebben hun absorptiemaximum vooral in het UV-A en in het zichtbare deel van het spectrum. De hoeveelheid chlorofyl is dus een relatief onbelangrijke factor in de uitdoving van UV-B. Verder speelt materiaal afkomstig van dode organismen een rol in de uitdoving van licht. Deze detritus-deeltjes

absorberen, net als de hierboven genoemde in water opgeloste plantaardige humuszuren, vooral UV-B straling.

's Winters kan licht in aquatische milieus ook uitgedoofd worden door een laag ijs en sneeuw die rivieren, meren en zelfs oceanen afdekt. De spectrale samenstelling van het doorvallende licht wordt dan bepaald door de dikte en de structuur van deze laag. De diepte waarop UV-B nog meetbaar is, is verder nog afhankelijk van de hoek die de zonstraling maakt met het wateroppervlak. Daarom is er niet alleen overal op aarde een uitgesproken dagelijkse cyclus in UV-instraling, maar ook een sterke gradiënt van de tropen naar polaire streken. Er is bovendien vooral in deze laatste gebieden een groot seizoensverschil in daglengte. In de zomer is hierdoor in polaire gebieden de biologisch effectieve dosis per dag ongeveer dezelfde als in een tropische streken.

8.3 Effecten van UV straling op geochemische processen

In deze paragraaf geeft de commissie een overzicht van door UV straling geïnduceerde geochemische processen in aquatische ecosystemen. De samengevatte informatie is grotendeels afkomstig uit literatuur over onderzoek aan mariene systemen. Fotochemisch onderzoek aan zoete aquatische ecosystemen is schaars. Daar evenwel verwacht mag worden dat de relevante processen niet of nauwelijks door het zoutgehalte worden beïnvloed, is de beschikbare informatie ook toepasbaar voor meren en rivieren.

In het waterig milieu speelt de vorming van radicalen door UV straling de belangrijkste rol bij het induceren van veranderingen in anorganische en organische stoffen. Echter, ook directe fotochemische reacties kunnen tot veranderingen leiden in de chemische omgeving van aquatische organismen. Dit is vooral van belang bij de beschikbaarheid van spore-elementen die voor de groei van algen onontbeerlijk zijn. Metaal-speciatie (de vorming van verschillende fysisch-chemische vormen van hetzelfde metaal) onder invloed van licht, in het bijzonder die van ijzer, verdient speciale aandacht, omdat er sterke aanwijzingen zijn dat de beschikbaarheid van ijzer in grote gebieden van de oceaan een beperkende factor is voor de groei van algen (Mar88b, Pal91). De ijzer-speciatie staat op het ogenblik in de VS centraal in de belangstelling bij onderzoek naar de rol van UV straling in aquatische ecosystemen.

8.3.1 *Fotochemische productie van vrije radicalen*

De absorptie van zonlicht door aquatische organische en anorganische stoffen veroorzaakt de directe en indirecte vorming van verscheidene vrije radicalen: hydroxylradicalen ($\text{OH}\cdot$), bromide-radicalen (Br_2^-), carbonaatradicalen (CO_3^-), superoxide (O_2^-) en organische radicalen. De produktiesnelheden van de eerste drie zijn hoogstwaarschijnlijk onderling sterk gecorreleerd.

Hydroxylradicalen kunnen reageren met het oppervlak van levende cellen en met componenten in de plasmamembraan van zowel algen als andere mariene organismen (Pal91). In verschillende oceananwateren is aangetoond dat onder invloed van zonlicht $\text{OH}\cdot$ wordt gevormd met snelheden van $10 - 100 \text{ nM}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ (Mop90). De productie van $\text{OH}\cdot$ wordt sterk bepaald door de hoeveelheid UV-B die het zeeoppervlak bereikt. Het $\text{OH}\cdot$ reageert in zeewater in het bijzonder met bromide. Het hierbij geproduceerde bromide-radicaal is minder reactief dan $\text{OH}\cdot$. Daarom wordt verondersteld dat het bromide-radicaal zich in aanzienlijke 'steady-state' concentraties kan ophopen in zee. Waarschijnlijk worden mariene algen niet significant beïnvloed door extracellulair $\text{OH}\cdot$ (Pal91).

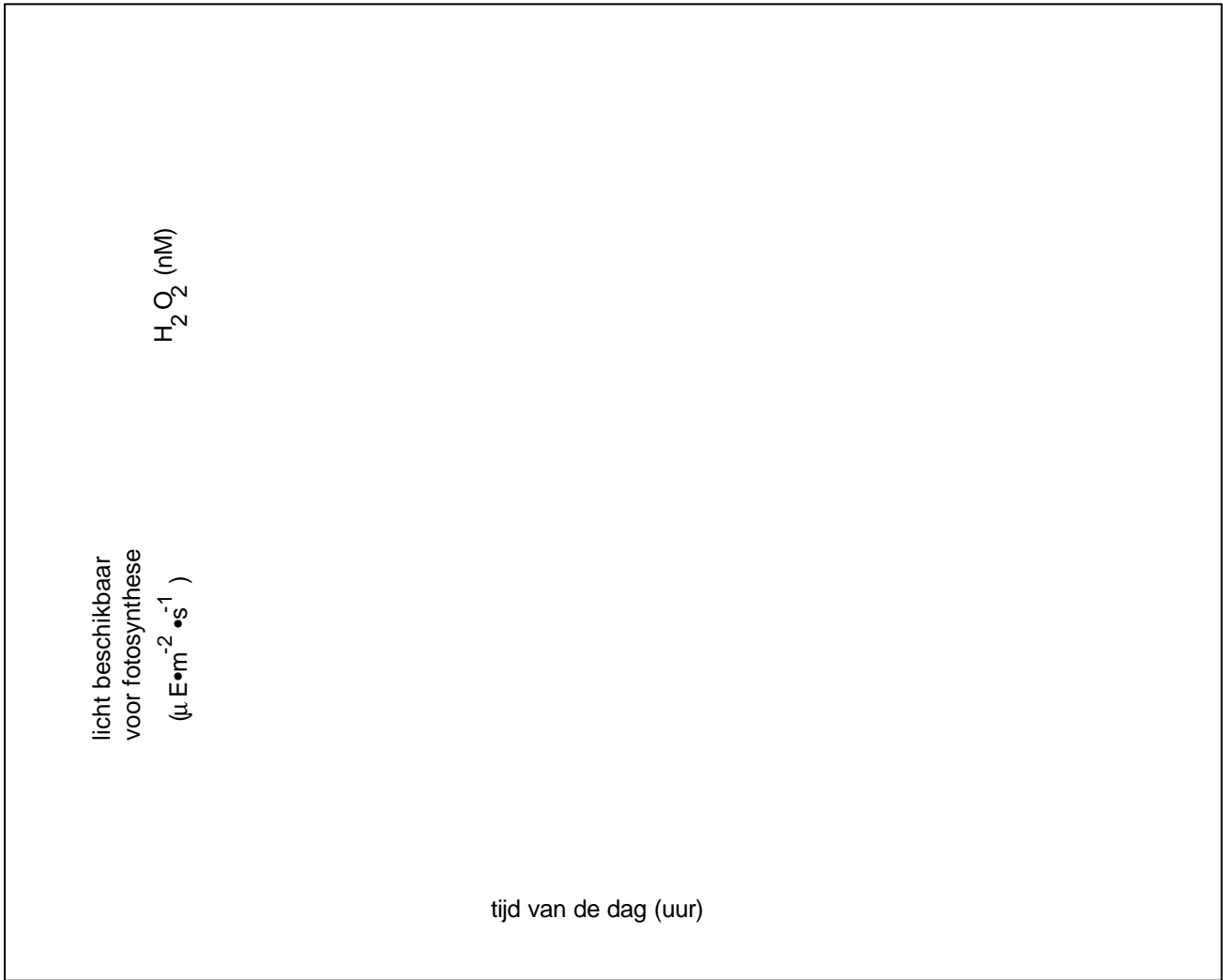
De invloed van het superoxide anion, O_2^- , en van het reactieproduct daarvan, waterstofperoxide (H_2O_2), is waarschijnlijk veel groter dan die van $\text{OH}\cdot$. De steady-state concentratie van O_2^- , $1 - 10 \text{ nM}$, is hoger dan die van de andere vrije radicalen. Superoxide reageert snel met aan het celoppervlak gebonden spore-elementen, zoals koper dat de omvorming van superoxide in waterstofperoxide katalyseert. De vorming van waterstofperoxide in oppervlaktewateren is gecorreleerd met de lichtintensiteit (figuur 8.2), zoals te verwachten is door de lichtafhankelijke vorming van het uitgangspunt O_2^- . Waterstofperoxide is in hoge concentraties (mM) toxisch voor algen. Hoewel de H_2O_2 -concentratie in zeewater ongeveer $0,1 \text{ mM}$ is, kan deze in regenwater oplopen tot 34 mM .

Een belangrijke bron van vrije radicalen is opgeloste organische koolstof (dissolved organic carbon, DOC). Bepaling van de concentratie van de hieruit gevormde vrije radicalen is niet goed mogelijk omdat door de ingewikkelde en deels onopgehelderde structuur van DOC de gevormde tussenproducten moeilijk te bepalen zijn. Dit geldt vooral voor de organische radicalen. Bij een toename van UV-B straling zullen per lichteenheid meer vrije radicalen en fotochemische tussenproducten gevormd worden, omdat DOC juist de kortste golflengtes het sterkst absorbeert. Wanneer het huidige invallende zonlicht-spectrum 30 nm verschuift naar kortere golflengtes, dan zal mogelijk de vorming van O_2^- verdubbelen (Haa90). De werkelijke verschuiving als gevolg van de ozonafname wordt echter geschat op slechts $1 - 2 \text{ nm}$.

8.3.2 *Productie van gassen die het broeikas-effect kunnen beïnvloeden*

Carbonylsulfide (COS)

Carbonylsulfide is een zeer persistente vluchtige zwavelverbinding die in de stratosfeer nevelvorming in de hand werkt, en daardoor van invloed is op de hoeveelheid UV straling die het aardoppervlak bereikt. In de bovenste laag van zeewater met een hoog gehalte aan organische stof wordt COS gevormd, waarschijnlijk bij de oxydatie van zwa-



Figuur 8.2 Dagelijkse veranderingen in de H₂O₂-concentratie en de hoeveelheid voor fotosynthese beschikbaar licht van 10 - 14 mei, 1988 in het Jacksmeer in Ontario. De hoeveelheid voor fotosynthese beschikbaar licht is gegeven in μEinstein·m⁻²·s⁻¹; 1μE = 1 mol fotonen. (Bron: Co089).

vel-houdende organische stoffen door hydroxylradicalen (OH•). In open oceanen is het water met COS oververzadigd, en het COS-gehalte varieert met de licht-donker-cyclus. De totale COS-flux naar de atmosfeer, uitgedrukt in zwavel, is 0,35 miljoen ton per jaar. Weliswaar is dit maar zeer gering ten opzichte van de totale zwavelflux uit zee naar de atmosfeer, die 20 - 58 miljoen ton per jaar bedraagt, maar wegens de persistentie van COS is dit toch niet verwaarloosbaar. Op het land wordt in bossen de COS-flux naar de atmosfeer deels afgevangen.

De vorming van COS zal ongetwijfeld toenemen als de hoeveelheid UV straling toeneemt, totdat de (biologische) vorming van organische zwavelverbindingen de snelheidsbepalende stap zal worden. Bij welke UV-intensiteit dat zal zijn, is niet bekend. Een toename van wolkvorming als gevolg van een toename van atmosferisch COS kan als negatief terugkoppelingsmechanisme werken.

Dimethylsulfide (DMS)

Dimethylsulfide is een andere vluchtige zwavelverbinding die van invloed is op wolkvorming. DMS wordt gevormd uit dimethylsulfoniopropionaat dat door mariene algen wordt gebruikt als osmoticum (Mal92). Eén van de belangrijkste producenten van deze verbinding, de alg *Emiliana huxleyi*, is zeer gevoelig voor UV straling: al bij een intensiteit die overeenkomt met ongeveer 10 minuten middagstraling op subtropische breedte, wordt de groei geremd (Han92). Een toename van UV straling heeft dus op DMS een effect dat tegengesteld is aan dat op COS, en dus ook een tegengesteld effect op wolkvorming en doordringing van UV in de atmosfeer. In dit geval is er juist sprake van een versterkend mechanisme.

8.3.3 *Fotochemische reductie van geoxydeerde metaalvormen*

De fotochemische reductie van ijzer (Fe) en mangaan (Mn) is het best bestudeerd. De Fe- en Mn-verbindingen die in zuurstofrijk water voorkomen, zijn slecht oplosbaar en bevinden zich in een colloïdale vorm. Deze colloïden zijn efficiënte absorbentia voor allerlei verbindingen en materialen, waaronder microverontreinigingen als zware metalen en pesticiden. Reductie van Fe en Mn verhoogt hun oplosbaarheid drastisch, met alle gevolgen van dien voor hun absorptievermogen. De veranderde oplosbaarheid kan ook de beschikbaarheid van de geabsorbeerde stoffen en die van de metalen voor organismen beïnvloeden. Zo kan de fotoreductie van Fe en Mn de algengroei verhogen (Mor90). Het precieze mechanisme van het fotoreductief oplossen van metaaloxides is niet bekend.

Recent onderzoek naar de fotolyse van opgeloste Cu(II)-aminozuurcomplexen liet zien dat deze onder invloed van UV-licht gemakkelijk worden afgebroken onder vorming van Cu(I) en van het aminozuur afgeleide radicalen (Hay91). De fotoreactiviteit van Cu-aminozuurcomplexen is sterk afhankelijk van de structuur van het aminozuur. Dit wordt vooral veroorzaakt door de verschillende UV-absorptiespectra van de complexen.

Fotoreductie van metaaloxides vertraagt de sedimentatie van metalen in aquatische ecosystemen. Dit effect wordt versterkt door de foto-inhibitie van biologische me-

taaloxydatie. Beide fotoprocessen bevorderen de metaalbeschikbaarheid voor de primaire productie en kunnen worden versterkt door een toename in UV straling.

8.3.4 *Fotochemische afbraak van synthetische organische moleculen (pesticiden, etc.) in oplossing en geadsorbeerd aan deeltjes*

UV straling veroorzaakt, naast de omzetting van van nature voorkomende stoffen als humusverbindingen, aminozuren en alkaloiden, ook de afbraak van veel opgeloste xenobiotische chemicaliën (Mil90). Zo ondergaat bijvoorbeeld het veel gebruikte herbicide MCPA onder invloed van UV-B directe fotolyse. Ook kan er indirecte oxydatie optreden door fotochemisch gevormd OH•.

Xenobiotische moleculen komen in aquatische ecosystemen vooral geadsorbeerd aan deeltjes voor (zie ook paragraaf 8.3.3). In deze vorm wordt hun fotolyse of fotochemische oxydatie beïnvloed door verscheidene fysische en chemische factoren, zoals lichtuitdoving door de deeltjes, energietransport over de deeltjes, oppervlakte-effecten en transport naar de lichtzone. Deze interacties maken de modellering van de fotochemie van xenobiotische stoffen moeilijk.

De lichtgevoeligheid van synthetische stoffen neemt over het algemeen met afnemende golflengte toe. Dit houdt verband met het feit dat deze stoffen veelal maximaal absorberen in het UV-gebied. Op grond hiervan zal een toename in UV straling en een verschuiving naar kortere golflengtes een toename veroorzaken in de afbraak van bijvoorbeeld pesticiden. Dit geldt voor zowel de directe fotolyse als die ten gevolge van bijvoorbeeld OH•. Daardoor zal de persistentie van deze stoffen in de voor UV straling bereikbare zones in aquatische ecosystemen afnemen.

8.3.5 *Fotochemische afbraak van humusverbindingen en DOC tot microbiële substraten*

Opgeloste organische koolstof (DOC) in rivieren, meren en oceanen vertegenwoordigt de grootste voorraad organische koolstof op aarde. De aquatische DOC-pool is daarom een belangrijke component in de mondiale koolstofcyclus. Deze pool bestaat grotendeels uit moeilijk afbreekbare humusverbindingen. Er is over het lot van deze stoffen in aquatische ecosystemen nog niet veel bekend. Onder invloed van UV straling kunnen uit humusverbindingen gemakkelijk afbreekbare substraten zoals pyruvaat, formaldehyde, acetaldehyde en glyoxylaat worden gevormd (Mop90). Uitsluitend UV-B straling tussen 290 en 315 nm is hiervoor verantwoordelijk. De vorming van OH• speelt een dominante rol.

De foto-afbraak van humus en de microbiële afbraak van de daarbij gevormde substraten zijn er waarschijnlijk verantwoordelijk voor dat door rivieren aangevoerde humus

nauwelijks bijdraagt aan de DOC-pool in de oceanen. De humusdynamiek in zoete wateren is ten gevolge van deze processen ook groter dan tot nu toe werd aangenomen. In voedselarme humus-rijke meren verloopt de foto-afbraak van humus ongeveer even snel als de fixatie van koolstof door de fotosynthese van fytoplankton (Haa93).

De fotochemische DOC-afbraak is afhankelijk van verschillende milieufactoren zoals seizoen, geografische breedte, tijd van de dag, waterdiepte, watertype en mengprocessen. De vormingssnelheid van de laagmoleculaire afbraakproducten is recht evenredig met de lichtintensiteit bij 300 nm en met de humusconcentratie. De humusbron (zee, meer of land) is niet van invloed op de vormingssnelheid. *In situ* in meren gevonden afbraaksnelheden van humus onder invloed van zonlicht variëren van 7 tot 22 mg C m⁻²·d⁻¹ (Haa93). De dagelijkse netto-productie van marien fytoplankton, die geschat wordt op 0,3 g C m⁻²·d⁻¹, is dus minstens een orde van grootte hoger dan de foto-afbraak van humus. Er zijn overigens aanwijzingen dat in zeeën en oceanen de foto-afbraak van door fytoplankton gefixeerde koolstof groter is (5 - 40%) dan de afbraak van humus (Laa85).

De belangrijkste consequentie van een toename van UV straling zal daarom de toenemende mineralisatie van de humus-pool zijn en daardoor een grotere beschikbaarheid van nutriënten. Eventuele toename van wolkvorming (zie paragraaf 8.3.2) en het remmen van bacteriële activiteit (Her93b) onder invloed van UV zouden negatieve terugkoppelingsmechanismen kunnen zijn voor dit effect. Tevens zouden bij een toename van UV straling voedselarme vennen en plassen in warme heldere zomers een negatieve koolstofbalans kunnen krijgen.

8.4 Blootstelling van verschillende aquatische ecosystemen aan UV straling

Een toename in UV straling heeft uiteenlopende betekenissen voor aquatische systemen in verschillende klimaatzones. Het effect is het grootst in polaire gebieden (Har89b), waar het aquatische milieu voor een belangrijk deel bedekt wordt door een ijslaag. In het voorjaar, wanneer meer licht beschikbaar komt, ontwikkelt zich aan de onderkant van de ijslaag een dichte algenmat die voedsel is voor een gecompliceerd biotisch systeem van bacteriën, protozoën en grazers zoals copepoden en krill. Een dergelijk ijs-ecosysteem kan niet bestaan zonder de ijsalgen waarvan de fotosynthese is aangepast aan het weinige licht dat door de ijs- en sneeuwlaag heendringt. Metingen hebben uitgewezen dat vooral onder dun ijs met weinig sneeuwbedekking ook golfengtes in het UV-A gebied tot dit licht behoren. Goede spectrale metingen die ook UV-B omvatten zijn nog niet uitgevoerd.

In oceanen is het open-water-ecosysteem, dat vooral bestaat uit micro-organismen, vermoedelijk aangepast aan hoge doses UV straling. Dit geldt zowel in de tropen, waar hoge doses het hele jaar door voorkomen, als in polaire gebieden, waar ze alleen in

voorjaar en zomer, bij de hoogste zonnestand, optreden (zie paragraaf 8.2). Een apart aquatisch systeem in zowel zoete als zoute wateren is het neuston: een complex van bacteriën, algen, copepoden en vislarven, die alle aangepast zijn aan het leven in de bovenste millimeters, waar de blootstelling aan UV maximaal is. Een specifiek oceanisch ecosysteem dat ook aangepast moet zijn aan een hoge instraling van zichtbaar en ultraviolet licht, is dat van de koraalriffen, die vooral tot ontwikkeling komen in de tropen.

Langs de randen en kusten van meren, zeeën en oceanen is, ten gevolge van de ondiepte, ook hoge blootstelling aan UV licht mogelijk. Hier worden vooral riet, wieren, zeegrassen, mangroven en bodemdieren die hiermee geassocieerd zijn bestraald, met name in de getijdzone. Waddensystemen, zoals in Nederland in de Waddenzee, komen over de hele wereld voor. Hoge doses UV straling zijn een normaal verschijnsel in deze gebieden, vooral wanneer de platen bij eb droogvallen.

8.5 Effecten van UV straling op biotische en abiotische systeemmechanismen

Zoals boven is beschreven, beïnvloeden de organismen die deel uitmaken van aquatische ecosystemen zowel elkaar als het abiotische milieu waarin ze leven. Omgekeerd zijn de hydrologische en fysisch-chemische eigenschappen van het water van invloed op organismen. Het is daarom van belang na te gaan wat behalve de biologische reacties ook de consequenties voor abiotische componenten in het systeem zijn van bestraling met verschillende golflengtes van UV licht. Met andere woorden, actiespectra van biotische en abiotische processen moeten worden vastgesteld om te bepalen of de verwachte veranderingen in UV straling fotoreacties teweeg zullen brengen die het systeem beïnvloeden. In deze paragraaf geeft de commissie een beschrijving van processen waarvan bekend is dat zij beïnvloed worden door een toename van de UV straling boven het natuurlijke niveau. De literatuur hierover van de laatste decennia is samengevat in verschillende recente reviews (Kra87b, Häd91, Pal91). De commissie vat deze reviews samen en vult deze zonedig aan met aanduidingen van voor het systeem ingrijpende veranderingen die minder voor de hand liggen en weinig onderzocht zijn en daarom in de reviews niet aan de orde komen.

8.5.1 Invloed van UV straling op sleutelprocessen in aquatische systemen

Herstel van DNA-schade

In de hoofdstukken 2 en 6 heeft de commissie de verschillende vormen van schade die door UV straling aan DNA worden toegebracht, alsmede de mechanismen die werkzaam zijn om die schade te herstellen, besproken. Ook in algencellen wordt de vorming

van thymine-dimeren bestudeerd (Han94, Kar91). Een recente ontwikkeling is dat voor het detecteren van de fotoprodukten gebruik wordt gemaakt van een immunochemische methode met een antilichaam dat ontwikkeld is in het kankeronderzoek (Roz88).

Fotosynthese

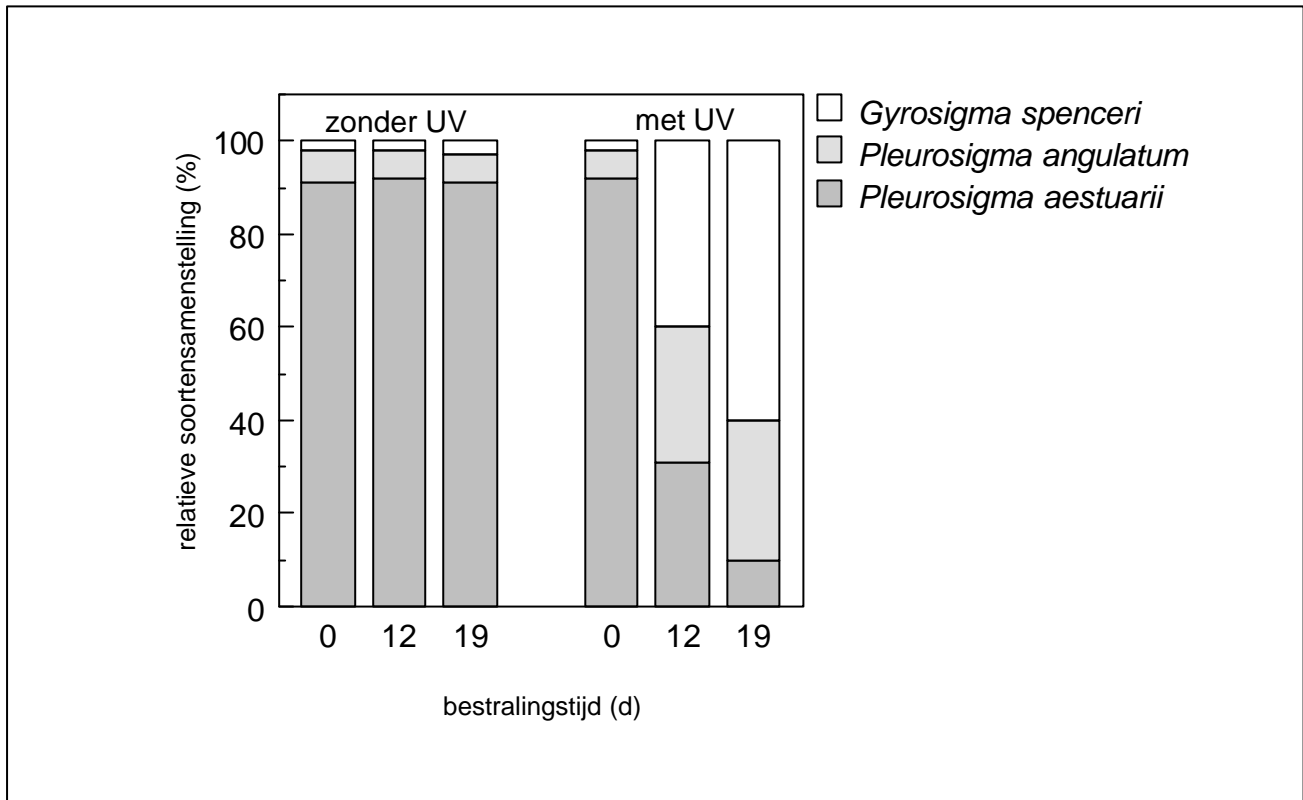
Het belangrijkste proces in aquatische systemen is de primaire produktie, de motor achter alle ecosystemen op aarde. Experimenten met natuurlijke fytoplanktonpopulaties in de wateren rond Antarctica wezen uit dat ten tijde van de maximale ontwikkeling van het ozongat in de periode van september tot oktober 1990 de primaire produktie met een tiental procenten terugliep (Smi92). Aangezien aangenomen moet worden dat overal op aarde het plankton aangepast is aan het UV-niveau van de periode vóór de antropogene ozondepletie, kunnen deze resultaten geëxtrapoleerd worden naar andere aquatische milieus. Een wereldwijde afname in de primaire produktie, zowel aquatisch als terrestrisch, zou uiteraard gevolgen hebben voor alle ecosystemen, omdat plantaardige groei de basis is van de voedselketen en als zodanig de interacties in ecosystemen kan sturen.

Variabiliteit in gevoeligheid; beschermingsmechanismen

Het is al lang bekend dat sommige fytoplanktonsoorten veel gevoeliger zijn voor UV straling dan andere. Daardoor zouden soortverschuivingen kunnen optreden in levensgemeenschappen die aan verhoogde UV straling blootstaan en zou de biodiversiteit kunnen afnemen. Figuur 8.3 geeft een voorbeeld van de verandering die de diatomeeënbegroeiing van de Nederlandse Waddenzee kan ondergaan onder invloed van toenemende UV-bestraling. Door gebrek aan kennis over de gevolgen van een toename van UV straling is overigens nog niet te voorspellen of, en zo ja hoe, de samenstelling van de ons bekende systemen zal veranderen.

De biologisch effectieve UV-dosis hangt bij veel organismen af van schadeherstellingsmechanismen die geïnduceerd worden door golflengtes in het UV-A en zichtbare deel van het spectrum. Enzymen zoals katalase en superoxyde-dismutase zorgen ervoor dat intracellulaire schade aangericht door zuurstof- en hydroxylradicalen teniet gedaan wordt. De aanmaak van deze enzymen neemt toe wanneer de hoeveelheid UV-B straling wordt opgevoerd (Les89). Ook hebben veel organismen morfologische, fysiologische of biochemische eigenschappen die UV-schade beperken. Net als landplanten (zie paragraaf 9.2.2) maken algen UV-absorberende pigmenten. Mycosporine-achtige pigmenten zijn het eerst ontdekt in koraalrif-algen. Flavonoiden zijn alleen bij zee gras bestudeerd, niet bij andere aquatische planten, algen en wieren.

Ontwijkingsreacties kunnen worden uitgevoerd door alle organismen die mobiel zijn: van micro-algen tot aan vissen (Häd91).



Figuur 8.3 Het effect van UV-B bestraling op de soortensamenstelling van een diatomeeënpopulatie in de Waddenzee. Bestraling vond plaats met een bestralingssterkte van $70 \mu\text{W}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ gedurende 4 uur per dag, gedurende 19 dagen. De linkerhelft van de figuur geeft de controlesituatie weer, de rechterhelft de situatie met extra UV-B. De soort *Gyrosigma spenceri* wordt dominant ten koste van *Pleurosigma aestuarii*; *Pleurosigma angulatum* wordt minder beïnvloed. (Bron: Pel94).

De effectiviteit van al deze manieren van bescherming moet gezien worden in het kader van de mate van aanpassing aan UV straling op het natuurlijke niveau, d.w.z. dat van vóór de ozondepletie.

Groei

Beperking van de algengroei door UV straling kan een direct effect zijn, bijvoorbeeld door beschadiging van DNA of andere vitale celcomponenten, waardoor fotosynthese, groei, celdeling, electronentransport of membraanfuncties zoals opname van nutriënten veranderen. Ook indirect kan UV straling groeibeperkend werken, bijvoorbeeld omdat essentiële groeifactoren in het water, zoals vitamines, fotochemische reacties ondergaan en van structuur veranderen. Anderzijds kunnen dergelijke indirecte effecten ook groeistimulerend zijn. In paragraaf 8.3.3 is bijvoorbeeld aangegeven dat fotochemische reacties de beschikbaarheid van ijzer positief beïnvloeden (Pal91). Er zijn aanwijzingen

dat in grote gebieden van de oceaan ijzer een beperkend element is voor algengroei (Mar88b). Dezelfde fotochemische processen kunnen echter ook hydroxylradicalen vrijmaken die biomoleculen beschadigen.

Oriëntatie en mobiliteit

Een effect van UV straling dat veel aandacht heeft gekregen in de literatuur is de beïnvloeding van het zwemgedrag en de oriëntatie van planktonische micro-organismen (Sch93a). Er vindt echter vaak te gemakkelijk extrapolatie plaats van resultaten uit laboratoriumopstellingen naar de veldsituatie. In zeeën en oceanen zal desoriëntatie van organismen onder invloed van UV straling niet gauw leiden tot een andere verticale verdeling (die gevolgen zou kunnen hebben voor het ecosysteem) omdat stroming en menging meestal voor een homogene verdeling in de bovenste waterlagen zorgen. Slechts wanneer een watermassa verticaal zeer stabiel van opbouw is zal UV straling invloed kunnen hebben op de verticale verdeling van bepaalde soorten.

Op het ogenblik wordt aan de Rijksuniversiteit Groningen een onderzoek verricht naar de invloed van UV-B straling op de verticale migratie van waddendiatomeeën. Deze organismen leggen door slijmvorming sediment vast op de waddenbodem. Verandering in migratie kan gevolgen hebben voor erosie van het wad.

Veel aquatische microorganismen vertonen bewegingen die te maken hebben met opname van voedingsstoffen. De rotatie om de eigen as van dinoflagellaten bijvoorbeeld heeft als functie het creëren van microturbulentie ten behoeve van verversing van het water direct rond de cel. Mogelijke verstoring van dit soort bewegingen van algen door UV straling kan nutriënt-beperking in de hand werken. Hierover zijn echter geen gegevens bekend.

8.5.2 *Invloed op systeemniveau*

Interactie met geochemische cycli

Veranderingen in 'forcing functions' die binnen een kort tijdsbestek plaatsvinden, zoals de toename in UV straling, kunnen niet altijd opgevangen worden: de evolutie van ecosystemen gaat niet altijd snel genoeg te werk. Soortsveranderingen binnen systemen (zie figuur 8.3), waarbij het verdwijnen van UV-gevoelige soorten kan leiden tot dominantie van resistente soorten, kunnen dramatische, maar in veel gevallen moeilijk te voorspellen gevolgen hebben voor allerlei interacties. Veel soorten spelen namelijk een heel specifieke rol. Zo produceren vooral algen van het geslacht *Prymnesiophyceae* de vluchtige zwavelverbinding dimethylsulfide (DMS), die in de atmosfeer wolkvorming in de hand werkt en zo een negatieve terugkoppeling van UV-schade zou kunnen induce-

ren (zie paragraaf 8.3.2). De kalk-producerende algen van het geslacht *Coccolithophorida* (die zeer gevoelig zijn voor UV-B) spelen een overheersende rol in de kooldioxyde-cyclus van de aarde. Het vrijkomen van ijzerverbindingen onder invloed van UV kan de soortensamenstelling van algenpopulaties doen verschuiven ten gunste van grote diatomeeën. Deze bezinken sneller dan kleinere algen. Op die wijze kan meer organische koolstof de diepzee bereiken naarmate de UV-instraling toeneemt en zou de oceaan een betere 'sink' voor het broeikasgas CO₂ worden: een gunstig neveneffect van toenemende UV-belasting. Gegevens hierover zijn echter niet voorhanden, daarom blijven deze effecten slechts speculatief.

Zoals ook in paragraaf 8.3 aangegeven, kunnen de biogeochemische cycli van zwavel en koolstof in principe verregaand beïnvloed worden door een toenemende UV-belasting. Dit kan weer gevolgen hebben voor het klimaat op aarde waarvoor deze elementen een belangrijke regulerende rol spelen.

Soortensamenstelling

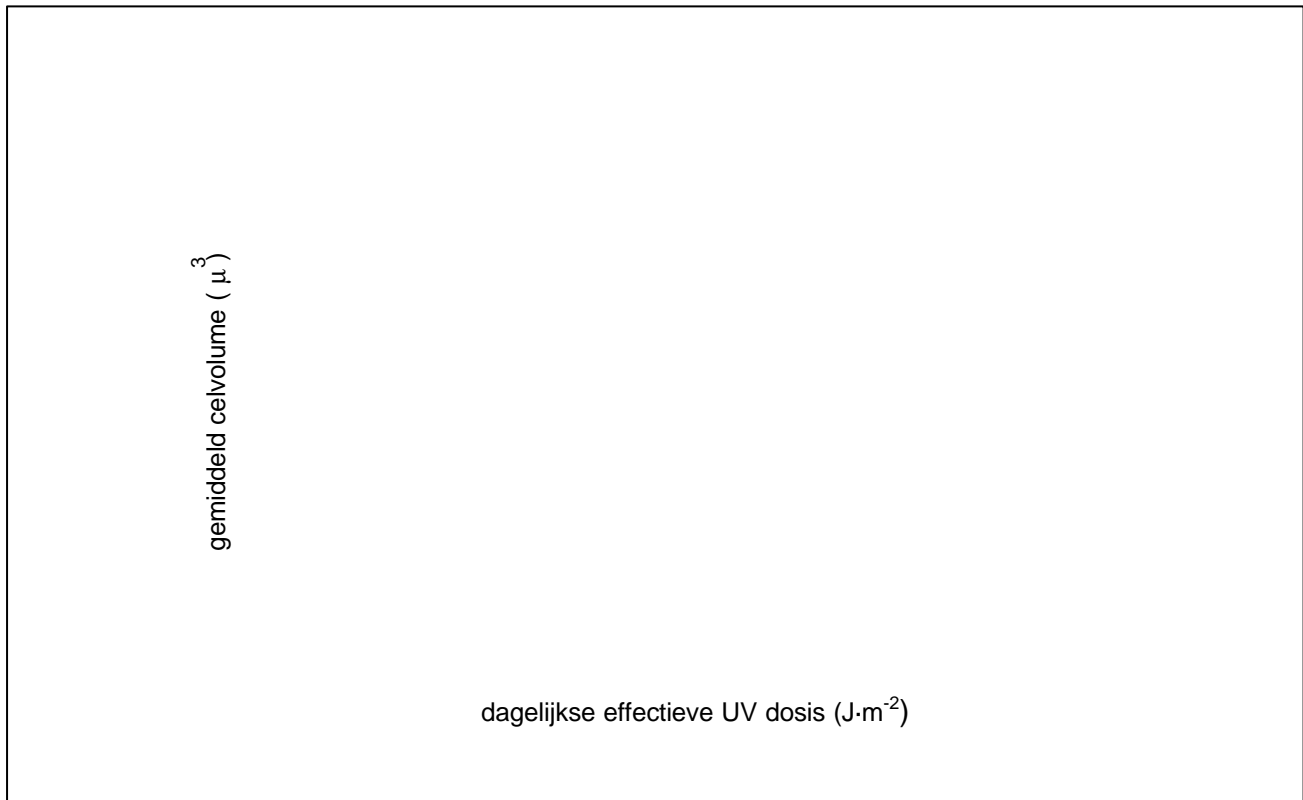
Ook meer direct kan UV straling van invloed zijn op systeemniveau: door vertraging van celdeling kunnen algen groter worden ('opzwellen') en daardoor beschikbaar komen voor andere grazers (Han92). Figuur 8.4 geeft een voorbeeld van veranderingen in celgrootte onder invloed van UV-B straling. Theoretisch kan dit leiden tot verschuivingen in de voedselketen, maar simulatiemodellen om dit te testen zijn nog niet ontwikkeld.

Een ander ongunstig effect zou een selectie ten gunste van giftige algensoorten zijn ten gevolge van relatieve UV-resistentie.

8.6 Conclusies en aanbevelingen

Het effect van UV straling op aquatische ecosystemen is sterk afhankelijk van het type ecosysteem en van de diepte tot welke UV straling kan doordringen. UV straling kan vele geochemische, biofysische en biologische processen beïnvloeden. In figuur 8.5 is een schematisch overzicht gegeven van de in dit hoofdstuk beschreven relaties, zowel bewezen als verondersteld, tussen UV straling en verschillende processen.

Er is echter een groot gebrek aan informatie op alle gebieden en organisatieniveaus met betrekking tot de invloed van UV straling op aquatische ecosystemen. Hierdoor is nog niet te voorspellen hoe deze onder invloed van een toename van UV straling zullen veranderen. Het vermogen tot aanpassing is vermoedelijk bij de meeste soorten niet erg rekbaar, en de taxonomische variabiliteit in dit vermogen zal ongetwijfeld leiden tot verandering in structuur en functie van alle aquatische ecosystemen. Het verdient dan ook aanbeveling een aantal sleutelorganismen te kiezen uit alle geledingen van de voedselketen en actiespectra van UV-schade op te stellen voor processen die voor deze keuze-



Figuur 8.4 Het effect van UV-B op de celgrootte (uitgedrukt in het gemiddeld celvolume na een blootstelling van 5 dagen) in een cultuur van de mariene diatomee *Cyclotella sp.* De dagelijkse biologisch effectieve UV-B dosis (gebaseerd op het algemene plant-actiespectrum van Caldwell) is gegeven in $J \cdot m^{-2}$. De dosis werd toegediend gedurende 3 h tijdens de lichtperiode, behalve bij doses van 740 en $1350 J \cdot m^{-2}$, waar de UV blootstelling plaats vond gedurende 6 h. (Bron: Bum94).

organismen van vitaal belang zijn. Pas dan zijn, door middel van modelberekeningen, realistische scenario's op te stellen voor veranderingen in levensgemeenschappen en kunnen de risico's worden geschat van een toename van UV straling. De commissie geeft hiertoe in het navolgende een aantal aanbevelingen voor verder onderzoek.

Lichtmetingen

Het is van belang dat in natuurlijke wateren het volledige lightspectrum wordt bepaald als functie van de diepte. Doordringing van licht in het water is een functie van fysische, chemische, optische, biologische en meteorologische factoren. Deze dienen alle bepaald te worden teneinde te komen tot een indeling in een aantal watertypen, elk met een bepaalde set van deze parameters.



Figuur 8.5 Schematisch overzicht van de in dit advies beschreven relaties tussen UV straling en verschillende geochemische, biofysische en biologische processen. In de boxen duidt $\hat{\uparrow}$ op een toename en $\hat{\downarrow}$ op een afname. In de met gestippelde lijnen aangegeven terugkoppelingslusen duidt '+' op een stimulerend en '-' op een remmend effect. COS is carbonylsulfide, DOC is dissolved organic carbon en DMS is dimethylsulfide.

Abiotische factoren die van invloed zijn op de effecten van UV straling

Een toename van UV straling kan de groei van algen beïnvloeden door veranderingen van hun chemische omgeving. Deze kunnen zowel ongunstig als gunstig zijn. Verder on-

derzoek zal meer duidelijkheid moeten scheppen over de precieze directe en indirecte effecten van een toename van de hoeveelheid UV straling op de groei van algen.

In het bijzonder is er meer informatie nodig over de wijze waarop resultaten van lokale fotochemische veldstudies of laboratoriumexperimenten geëxtrapoleerd kunnen worden naar wereldschaal. Hiervoor zijn gegevens nodig over de kritische fotochemische processen en tussenproducten, zoals het aan het broeikaseffect bijdragende carbonylsulfide (Fer84). Verder is er meer aandacht nodig voor de koppeling tussen de fotochemische afbraak van humus en de microbiële mineralisatie van de afbraakproducten. Nader onderzoek zou ook verricht moeten worden naar de UV-gevoeligheid van stoffen met specifieke ecologische functies, zoals vitamines, metaal-complexen, signaalstoffen, hormonen, enzovoort. In verband met de mogelijke regulatie van de primaire productie door 'vrije' metaalionen is er behoefte aan een methode om de lichtgevoelige reactiviteit van metaaldeeltjes in aquatische ecosystemen te kunnen meten.

Een positief effect van een toename van UV straling kan zijn dat de persistentie van xenobiotische organische stoffen, zoals pesticiden, in aquatische systemen vermindert als gevolg van een verhoogde foto-afbraak. Anderzijds is het bekend dat de giftigheid van bijvoorbeeld poly-aromatische koolwaterstoffen (PAKs) met de dosis licht, vermoedelijk het meest kortgolvlige deel, toeneemt (Ori91). Ook hier is er te weinig informatie om de gevolgen van een toename van het UV-niveau te kunnen bepalen.

Gevoeligheid van organismen voor blootstelling aan UV straling

De gevoeligheid van bijna alle aquatische organismen voor UV straling is nog onbekend. Dringend gewenst zijn deze gegevens voor de belangrijkste algensoorten uit tropische, gematigde en arctische wateren, en voor de eieren en larvale stadia van vissen en invertebraten die in deze gebieden in de bovenste waterlaag leven. De verticale verdeling in het water van de meeste organismen is niet voldoende bekend om redelijke schattingen te kunnen maken van mogelijke blootstelling en opgelopen schade. Verder is er ook vrijwel niets bekend over het aanpassingsvermogen van organismen aan UV straling of aan veranderingen in de verhouding tussen UV-B, UV-A en zichtbaar licht, en over beschermingsstrategieën, zowel morfologische als biochemische (UV-absorberende verbindingen, anti-oxydanten, stress-eiwitten).

Bij voorkeur dienen de in ecologisch opzicht belangrijkste groepen aquatische planten (niet alleen micro-algen, maar ook zeegrassen, mangroves en macro-algen) en dieren bestudeerd te worden.

Modelleren van veranderingen in ecosystemen onder invloed van UV straling

De extrapolatie van laboratorium- en veldonderzoek vereist de ontwikkeling van modellen waarin de veranderingen in de structuur van levensgemeenschappen wordt opgenomen. Deze kunnen het best worden gebaseerd op en getoetst met behulp van onderzoek aan 'mesocosms' (een half-natuurlijke omgeving die staat tussen de monoculture van de laboratoriumsituatie en de volledig natuurlijke veldsituatie). Goede langdurige onderzoeken aan meerdere soorten bevattende micro- en 'mesocosms' moeten echter nog worden ontwikkeld.

Bepalen van de gevolgen voor het wereldklimaat

De verwachte toename van UV straling zou, zoals ook uit figuur 8.5 blijkt, gevolgen kunnen hebben voor het klimaat, een aspect dat tot op heden nog te weinig aandacht heeft gekregen. Omdat fytoplankton een centrale rol speelt in de voedselketen, zullen veranderingen in de samenstelling daarvan doorwerken naar andere trofische niveaus, waaronder vissen en andere economisch belangrijke dieren. Fytoplankton speelt ook een centrale rol in de biogeochemische flux van elementen zoals koolstof en zwavel (zie figuur 8.1). CO₂ is het belangrijkste broeikasgas en een wereldwijde toename hiervan kan leiden tot een toename van de gemiddelde wereldtemperatuur. CO₂ wordt op grote schaal vastgelegd in de vorm van organisch materiaal door de planten van de oceaan (voor 90% bestaande uit fytoplankton) gedurende hun groeiseizoen. Derhalve zullen veranderingen van de produktiviteit in plaats en tijd gevolgen kunnen hebben voor de fixatie van CO₂ door de oceaan. Sommige fytoplanktonsoorten zijn een bron van DMS, een vluchtig zwavelhoudend gas dat wolkvorming bevordert (Mal92). Veranderingen in soortensamenstelling kunnen de afgifte van DMS aan de atmosfeer veranderen en daarmee de doordringing van licht tot op het aardoppervlak beïnvloeden. Dit kan zowel positief als negatief werken op het UV-niveau. Deze effecten dienen nader te worden bepaald.

Effecten op terrestrische ecosystemen

9.1 Inleiding

Het onderzoek naar de effecten van een verhoogde expositie aan UV straling is in terrestrische ecosystemen alleen bij planten uitgevoerd; kennis over de effecten op dieren in deze ecosystemen ontbreekt. Effecten van UV straling op planten kunnen op diverse biologische organisatieniveaus gevonden worden:

- het moleculaire en cellulaire niveau, waarbij biologische regulatieprocessen door de experimentator verwijderd worden
- het orgaanniveau (blad, pollen, bloem en vrucht)
- het niveau van het individu
- het niveau van de populatie
- levensgemeenschappen en ecosystemen.

In dit hoofdstuk geeft de commissie een overzicht van de huidige kennis van de effecten van blootstelling aan UV straling voor elk van de genoemde organisatieniveaus van terrestrische ecosystemen. Ook hier is geen van de beschreven processen zodanig onderzocht dat van kwantificering sprake kan zijn. De commissie is daarom ook voor terrestrische ecosystemen niet in staat om voor de effecten van een toename van UV straling een schatting te doen van de risico's. Wel geeft zij ook hier aan op welke gebieden onderzoek zou moeten worden verricht om dit in de toekomst mogelijk te maken.

9.2 Effecten op het cellulaire en subcellulaire niveau

9.2.1 *UV straling en primair metabolisme*

Van de basale processen die in plantaardige cellen plaats vinden, te weten fotosynthese, ademhaling, eiwitsynthese en groei via celdeling, is vooral de gevoeligheid van de fotosynthese voor verhoogde UV straling onderzocht. Onderzoek aan geïsoleerde chloroplasten heeft uitgewezen dat UV straling in het reactiecentrum van het fotosysteem werkzaam is (Iwa83, Kul83). Verhoging van blootstelling aan UV straling verlaagt veelal de fotosynthese van de intacte bladeren en planten (Ern93). Er bestaat echter geen directe relatie tussen verminderde groeiprestatie en fotosynthese.

Veranderingen of beschadigingen van biomembranen ten gevolge van blootstelling aan UV-B zijn tot nu toe niet overtuigend aangetoond, in tegenstelling tot duidelijk negatieve effecten ten gevolge van blootstelling aan UV-C (Mur83). Hetzelfde geldt voor de eiwitsynthese. Verminderde groei na blootstelling aan UV-straling moet het resultaat zijn van een verlaagde celdelingsfrequentie. Hiernaar is geen onderzoek verricht.

9.2.2 *UV straling en secundair metabolisme*

Planten produceren vele metabolieten die geen functie hebben in de primaire stofwisseling van de cel zoals fotosynthese, ademhaling en eiwitsynthese, maar die in de secundaire stofwisseling belangrijke bijdragen leveren aan het overleven van het individu en van de populatie. Zulke metabolieten kunnen dienen ter bescherming tegen abiotische omgevingsinvloeden, bijvoorbeeld als selectief filter voor UV-B straling, zoals de flavonoiden, of ter afschrikking van herbivoren, zoals fenolen, fenolderivaten en alkaloiden, of ter verhoging van de resistentie tegen pathogenen, zoals jasmoninzuur.

UV-B absorberende metabolieten

Blootstelling van planten aan verhoogde UV straling kan de produktie van flavonoiden stimuleren of initiëren, zodat bij accumulatie van deze UV-B absorberende verbindingen in de epidermiscellen de voor UV-B gevoelige chloroplasten, en daarmee de fotosynthese, beschermd worden. Het actiespectrum voor de inductie van flavonoiden in mais en peterselie heeft een maximum in het UV-B gebied (figuur 9.1).

De reactiepatronen van plantensoorten met uiteenlopende UV-gevoeligheid vertonen geen consistent beeld (Pai92). In UV-B-gevoelige soorten neemt het flavonoïdgehalte meestal sterk toe bij blootstelling aan UV-B. In UV-B-resistente soorten daarentegen zijn alle mogelijke effecten gevonden: een toename, een vermindering of geen

veranderingen in het flavonoïden-gehalte. Zaailingen van UV-B-resistente gerst produceerden meer flavonoïden dan UV-B-gevoelige maïs en bonen (Ter83). Aan UV-B aangepaste plantensoorten uit het hooggebergte vertonen meestal geen verandering in hun flavonoïdgehalte bij blootstelling aan verhoogde UV-B straling (Sul92a).

Naast de hoeveelheid flavonoïden in de epidermiscellen van het blad blijkt ook hun plaats in de cel de gevoeligheid voor UV-B te beïnvloeden.

Fenolen en UV straling

Verschillende fenolzuren vormen een belangrijk bestanddeel van de celwanden van grassen. De fysiologische en biochemische eigenschappen van de celwanden worden door deze verbindingen sterk beïnvloed. Bestraling met UV-B kan deze fenolzuren zodanig veranderen dat de celwanden hun strekkingsvermogen verliezen. Ook kan de door de UV straling ontstane herrangschikking van de moleculen in de celwand de ontleding van grasbladeren door herkauwers verminderen en de afbraak door bodemschimmels vertragen.

Aantasting van de vraatbescherming

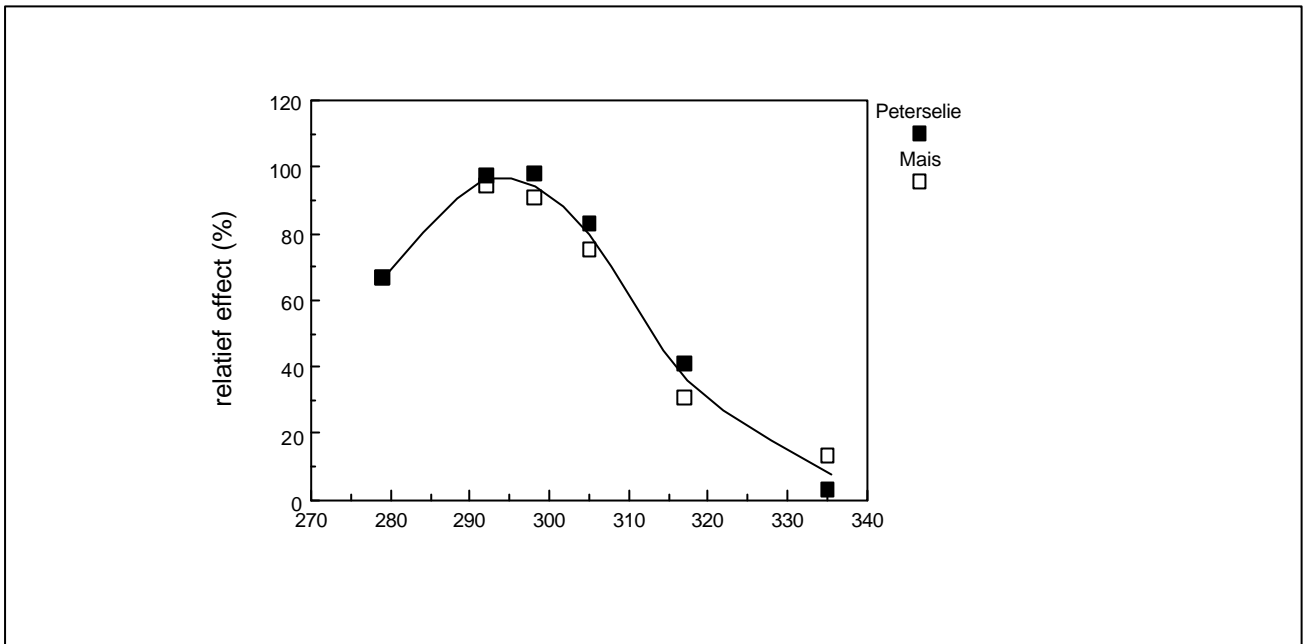
Wanneer verhoging van de UV straling de synthese of de stabiliteit van alkaloiden, belangrijke verdedigingsstoffen tegen herbivoren, aantast, zoals tot nu toe alleen in de UV-B-gevoelige *Aquilegia caerulea* (een akelei) is aangetoond (Lar90), dan kunnen grootschalige veranderingen in de vegetatie het gevolg zijn. Het ontbreken van een verandering van het alkaloid-gehalte in een andere onderzochte *Aquilegia*-soort en in calluscultures van tabak (Kar90) maakt duidelijk, dat ten gevolge van soortspecifieke reacties nog geen conclusies voor de plant-herbivoor-interacties getrokken kunnen worden.

9.3 Veranderingen op het orgaanniveau

Onder invloed van een verhoogde UV straling kunnen zowel vegetatieve (blad) als generatieve organen (pollen, vruchtbeginsel) aangetast worden.

9.3.1 *Morfologische veranderingen onder invloed van UV straling*

Een gedeelte van de UV-resistentie van planten komt tot stand door UV-absorberende structuren en lagen aan het bladoppervlak zoals haren, was en een silicium-rijke epidermis. Het aantal huidmondjes in de bovenste epidermislaag is eveneens van invloed op de hoeveelheid UV die tot de dieper gelegen cellagen doordringt (figuur 9.2).

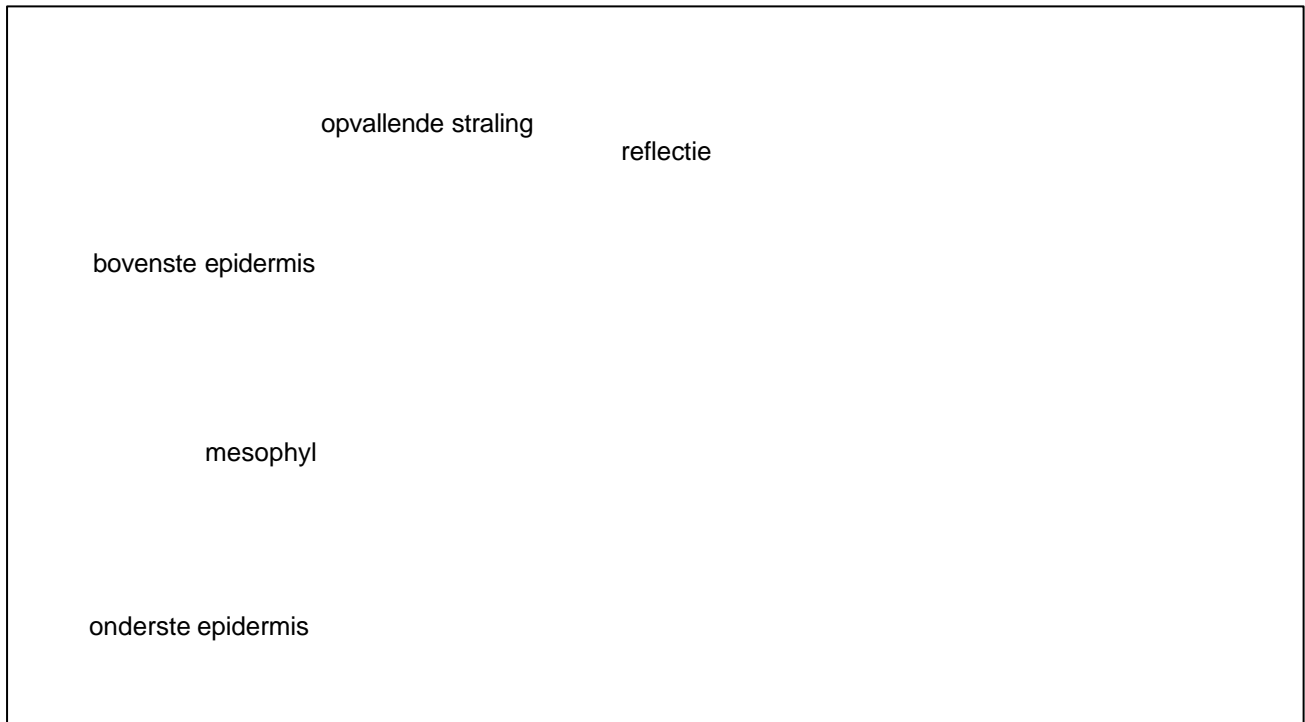


Figuur 9.1 De golflengte-afhankelijkheid van de inductie van de synthese van flavonoiden in zaailingen van peterselie en mais (naar Wel82).

In sterk behaarde planten blijft de UV-absorptie hoog, ook na verwijdering van de flavonoiden en fenolen. Verhoging van de UV straling kan de epidermisstructuren veranderen, maar dit is tot nu toe slechts voor bladeren van tuinboon (Cal83) en ridderzuuring (Rob86) aangetoond.

9.3.2 Effecten van UV straling op reproductieve organen

Bij de voortplanting van hogere planten is in drie fasen blootstelling aan UV straling mogelijk: (1) bij de pollenkorrel, (2) bij de eicel en (3) in de bevruchttingsfase. Zolang de pollenkorrels in een helmhok opgesloten zijn, is op grond van het hoge flavonoïd- en anthocyaangehalte van de helmhokken geen pollenbeschadiging te verwachten: minimaal 98% van het UV-B wordt geabsorbeerd (Cal83). Ook vrijgekomen pollenkorrels worden door hun hoge flavonoïdgehalte beschermd tegen UV straling. Minimaal 80% van het UV-B wordt door de cuticula geabsorbeerd. De meest kritieke fase is de kieming van de pollenkorrel op de stempel. Planten met naar de hemel gerichte stempel, zoals papaver, kruisbloemigen, schermbloemigen en composieten, lopen het grootste risico. Helaas zijn effecten van UV straling op de levensvatbaarheid van pollen slechts bij plantensoorten onderzocht die in de loop van hun levensgeschiedenis nauwelijks aan UV



Figuur 9.2 Verdeling van UV straling in een blad met een gladde epidermis. Tussen 75 en 95% van alle UV straling wordt in de epidermiscellen geabsorbeerd. Alleen bladeren met huidmondjes op het bladoppervlak kunnen plaatselijk hoge schade aan het chlorofyl oplopen (naar Cal83, gewijzigd).

blootgesteld worden. Een extreem hoge dosis UV-B straling heeft een remmend effect op de pollenkieming *in vitro* (Fli84) (figuur 9.3).

Uit deze figuur blijkt dat zelfs voor een verhoging van de UV straling in Nederland die gepaard gaat met een vermindering van 20% van de dikte van de ozonlaag bij deze cultivar (kweekvorm) geen significante remming van de kieming van pollen te verwachten is. Het is niet bekend of deze soort voor andere plantensoorten representatief is.

Er is geen onderzoek bekend over de effecten van UV straling op eicellen en groeiende embryo's.

9.4 Verandering op het niveau van het individu

Veranderingen van de fotosynthese en van andere cellulaire processen bij blootstelling aan een verhoogd UV-niveau hebben uiteindelijk hun uitwerking op de groeiprestatie van het individu. Onder veldcondities wordt het individu tegelijkertijd aan vele andere abiotische en biotische factoren blootgesteld. Daarom kunnen in principe alleen meerjarige experimenten uitsluitsel geven over de gevoeligheid van een plant voor UV straling.

9.4.1 *Eénjarige planten*

Vele landbouwgewassen en pioniersoorten van jonge ecosystemen (in Nederland bijvoorbeeld open duinen, kwelder, kapvlakten) voltooien hun levenscyclus (van zaad tot zaad) binnen een jaar. In kasexperimenten zijn in vele landbouwgewassen zowel UV-B-gevoelige als UV-B-resistente cultivars gevonden. Uit veldexperimenten zijn nauwelijks negatieve uitwerkingen van UV straling bekend.

9.4.2 *Meerjarige planten*

De complexiteit van de effecten van een verhoogde blootstelling aan UV straling zal aan de hand van het enige tot nu toe uitgevoerde langjarige onderzoek toegelicht worden. Vier populaties van de Amerikaanse den *Pinus taeda* (Loblolly pine), afkomstig uit gebieden met een gemiddelde UV straling variërend van 8,4 tot 9,7 kJ·m⁻²·d⁻¹ (tabel 9.1) zijn gedurende drie jaar blootgesteld aan de natuurlijke UV straling in Maryland (gemiddeld 8,4 kJ·m⁻²·d⁻¹, controle-behandeling) en aan een additionele UV straling van 3,1 en 5,0 kJ·m⁻²·d⁻¹ gedurende 6 uur per dag (Sul92b). De reductie in groei (boven- en ondergrondse biomassa) door additioneel UV is populatie-afhankelijk (tabel 9.1), vergelijk bijvoorbeeld de ongevoelige North Carolina-populatie met de gevoelige Virginia-populatie, en afhankelijk van de leeftijd (ontwikkelingseffect).

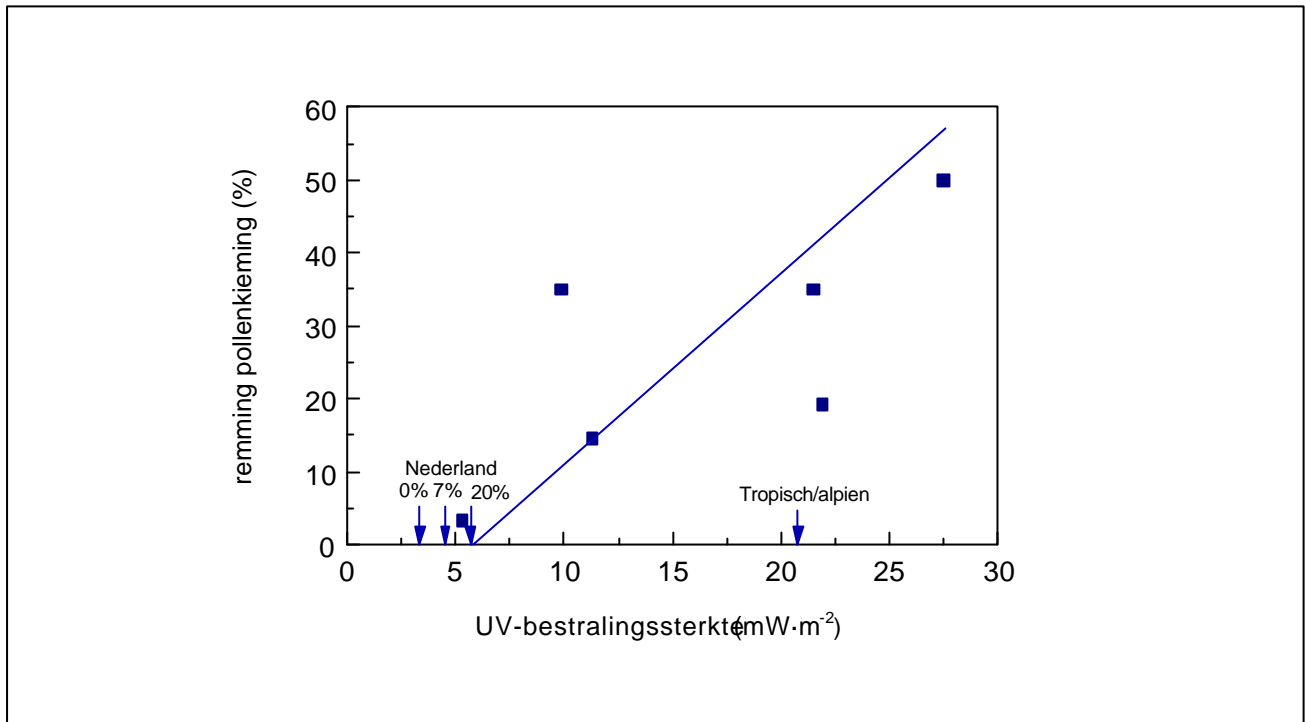
De uit het UV-rijkste achtergrondgebied afkomstige Georgia-populatie reageerde in het eerste jaar heel gevoelig op verhoogd UV. In het tweede jaar bleef de gevoeligheid, maar de planten in het lage UV-niveau reageerden gevoeliger dan die in het hoge UV-niveau. In het derde jaar was alleen nog in het hoge UV-niveau een lichte groeireductie meetbaar. De populatie afkomstig uit Maryland daarentegen werd in het eerste jaar door hoge UV-expositie licht in groei gestimuleerd, in het tweede jaar door dezelfde extra dosis UV straling in de groei geremd en in het derde jaar bij zowel bij lage als bij hoge UV-expositie geremd.

Het is duidelijk dat op grond van deze gegevens geen voorspellingen mogelijk zijn met betrekking tot kwantificering van de groeiverandering van planten in het algemeen.

9.4.3 *Beïnvloeding van UV-gevoeligheid door andere milieufactoren*

Toename van CO₂

Gelijktijdige blootstelling van planten aan verhoogd CO₂ en UV straling kan de groeistimulatie door CO₂ verminderen of zelfs geheel teniet doen. In principe vermindert



Figuur 9.3 Dosis-responsrelatie van de pollenkieming van de grote klaproos (*Papaver rhoeas* cv. Shirley Single) na 3 uur blootstelling aan UV-B straling (gegevens van Fli84). Deze bestralsingssterkte komt overeen met maximale expositie in de zomermaanden. De pijlen geven het niveau van de bestralingsterkte aan voor de tropische en alpine omgeving, en voor Nederland bij een vermindering van de dikte van de ozonlaag met 0%, 7% en 20%.

een verhoging van het CO₂-aanbod het effect van UV straling op planten (Ste93b, Ter90).

Nutriënten

Gebrek aan fosfaat of aan fosfaat en stikstof maken negatieve effecten van UV straling ongedaan (Ern93). Dit kan berusten op stimulatie van het secundair metabolisme bij een gebrek aan deze nutriënten (Mur85). Eutrofiëring van ecosystemen door hoge ammoniumdepositie heeft een nadelig effect. Ammonium versterkt de UV-gevoeligheid van planten, omdat het de synthese van flavonoïden en fenolen remt.

Water

Een slechte watervoorziening bij gelijktijdige verhoging van de blootstelling aan UV straling stimuleert de flavonoïd- en fenolsynthese (Mur86) en verhoogt veelal de cuticulaire wasproductie. Hierdoor wordt uiteindelijk de penetratie van de UV stralen tot de chloro-

Tabel 9.1 Groeireductie van *Pinus taeda* gedurende de eerste drie levensjaren ten gevolge van verhoging van de natuurlijke UV straling ($8,4 \text{ kJ}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$) met $3,1$ en $5,4 \text{ kJ}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$, 6 uur per dag. Reductie in groei ten opzichte van de controle is aangeduid met * voor $P < 0.1$ en ** voor $P < 0.05$ (naar Sul92b, samengevat).

natuurlijke UV straling op de oorspronkelijke groeiplaats ($\text{kJ}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$)	populatie	additioneel UV ($\text{kJ}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$)	leeftijd van de planten (jaar)					
			1		2		3	
			3,1	5,4	3,1	5,4	3,1	5,4
8,4	Maryland proefstation		-	-	-	**	**	**
8,6	Virginia		-	**	-	**	*	**
9	North Carolina		-	-	-	-	-	**
9,6	Georgia		*	**	**	*	-	*

fylhoudende bladcellen belemmerd. Bij verdrogingsgevoelige soorten treedt dit reactiepatroon niet op. Het is te verwachten dat in deze soorten waterstress en UV-stress een additief effect hebben.

9.5 Effecten op populatieniveau

9.5.1 Agro-ecosystemen

Akker-ecosystemen

Bij de teelt van gewassen in de landbouw wordt maximalisatie van de opbrengst nagestreefd, waarbij, conform de wetten van de thermodynamica, de verhoogde opbrengst alleen door verlies van andere energievragende metabolieten, meestal afweerstoffen tegen plagen en ziekten, gerealiseerd wordt. Dit verklaart de gevoeligheid van vele gewassen voor plagen en ziekten en de noodzaak voor het gebruik van bestrijdingsmiddelen. De grote variatie in UV-gevoeligheid bij landbouwgewassen is het resultaat van onbewuste co-selectie.

Als voorbeeld moge rijst (*Oryza sativa*) dienen, waarvan een grote hoeveelheid cultivars onderzocht is op UV-B gevoeligheid (Ter91). Zowel groeiremming, groeistimulatie als geen effect zijn waargenomen (figuur 9.4). Het zojuist genoemde principe van selectie wordt door deze gegevens bevestigd. Cultivars afkomstig uit het gebergte (600 - 2700 m, Nepal) en van de subtropische kust (6° - 15° NB, Sri Lanka, Vietnam) zijn zeer tolerant; de op hoge opbrengst geteelde cultivars van het International Rice Research Institute (IRRI) op de Filipijnen zijn het gevoeligst (figuur 9.4).

Men mag aannemen dat er een grote genetische variatie in het erfelijk materiaal van alle belangrijke gewassen aanwezig is, zodat voor alle landbouwgewassen UV-resistente cultivars geteeld kunnen worden en dus verhoging van de UV straling geen belemmerende factor voor de inheemse voedselproductie hoeft te zijn.

Voor nieuw te telen UV-resistente cultivars kan de selectiesnelheid beperkend zijn, omdat nog niet bekend is welke fysiologische of morfologische factoren verantwoordelijk zijn voor de resistentie. Uit het onderzoek aan de rijstcultivars blijkt dat noch de verhoogde synthese van flavonoiden, noch veranderingen in de specifieke bladoppervlakte geschikte kenmerken zijn voor de beoordeling van de gevoeligheid voor UV straling.

Grasland-ecosystemen

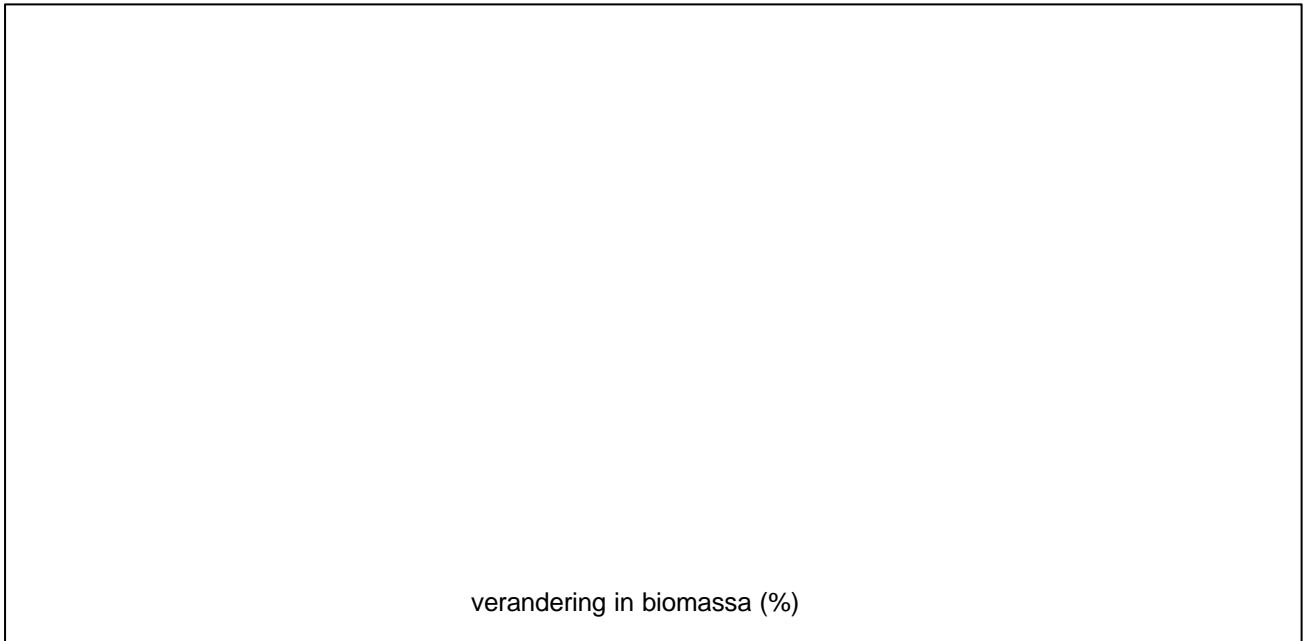
Bij grassen uit cultuurgrasland is bijzonder weinig onderzoek verricht. In tegenstelling tot kruiden in een grasland, lijkt voor de grassen een verandering in de binding van fenylpropanen in de celwand door UV straling geen consequenties te hebben, omdat de strekkingsgroei in de door de bladschede beschermde basale zone plaatsvindt. Of de mogelijk veranderende chemische structuur van celwanden onder verhoogd UV het verteringsproces in dieren negatief beïnvloedt, kan op grond van de uitgevoerde experimenten niet beoordeeld worden, maar het lijkt, gezien de grote variatie in endo- en exohydrolasen van bacteriën, niet erg waarschijnlijk.

9.5.2 *Natuurlijke en half-natuurlijke ecosystemen*

Bos-ecosystemen

Zoals in de inleiding van dit hoofdstuk is opgemerkt, speelt bij organismen in natuurlijke en half-natuurlijke ecosystemen de kans op blootstelling een belangrijke rol bij de bepaling van de effecten van verhoogde UV straling. De meest UV-gevoelige soorten zijn in ecosystemen te verwachten die nauwelijks of nooit aan veel UV straling blootgesteld worden. Hiertoe behoren grassen, kruiden en mossen uit loof- en naaldbossen, die òf hun levenscyclus voltooien gedurende de bladloze periode van het voorjaar wanneer er nauwelijks UV straling aanwezig is, òf die onder de bescherming van het bladerdak van de bomen groeien.

Kiemplanten van alle boomsoorten groeien primair onder de bescherming van de volwassen bomen, zodat negatieve reacties door blootstelling aan UV niet te verwachten zijn (Ern93). Hoe volwassen bomen op een verhoogde UV-flux reageren is minder goed voorspelbaar. Het is voorstelbaar dat het overleven van deze soorten in het Middellandse Zeegebied tijdens de laatste ijstijd geleid heeft tot in het genoom opgenomen UV-resistentie. Deze resistentie zou slechts bij volwassen en dus aan UV blootgestelde



Figuur 9.4 Procentuele verandering in droge stof van diverse cultivars van rijstplanten blootgesteld aan extra UV ($15,7 \text{ kJ}\cdot\text{m}^{-2}$ gedurende 8 uur per dag) ten opzichte van controle (Ter91). Achter elke cultivar is het land van herkomst aangegeven. De met IRRI aangegeven cultivars zijn ontwikkeld door het International Rice Research Institute op de Filipijnen.

exemplaren tot expressie kunnen komen (differentiële gen-activiteit). Daar staat tegenover, dat sommige boomsoorten in postglaciale tijd hun optimum al gepasseerd zijn. Hierdoor is in deze soorten het genetisch potentieel sterk verminderd en daarmee ook de mogelijkheid voor aanpassing aan veranderende milieumomstandigheden. Dit geldt ook voor klonaal geteelde soorten zoals de populier en de iep. Evenals bij kruiden en grassen, moet ook bij bomen rekening gehouden worden met individuele genetische variabiliteit in de UV-gevoeligheid, zoals blijkt uit het voorkomen van UV-tolerante en -gevoelige kiemplanten van de esdoorn (Bog82). Zonder kennis van de herkomst kunnen algemene uitspraken over gevoeligheid niet gedaan worden.

Beschadiging van boomkronen door andere milieufactoren, o.a. SO_2 , NH_4 , NO_x en O_3 , heeft tot gevolg dat meer UV straling tot de kruiden- en graslaag van bossen kan doordringen. Hierdoor kan in bossen met een beschadigd kroondak het gevaar voor UV-schade aan planten- en diersoorten in die laag toenemen.

Door de openheid van naaldbossen wordt de ondergroei aan meer UV straling blootgesteld dan in loofbossen. Primair is de ondergroei in naaldbos (blauwe bosbes, vossebes en heide) van hoogmontaan tot subalpiene afkomst, zodat een zekere UV-resistentie te verwachten is. Populaties van deze soorten afkomstig uit loofbossen zullen waarschijnlijk deze resistentie niet hebben (Kos81).

Het valt te verwachten dat alle dieren van de bodemfauna gevoelig zijn voor UV straling, omdat zij nooit blootstelling aan UV hebben ondergaan. Van bovengrondse organismen - grote zoogdieren en vogels buiten beschouwing gelaten - kan alleen bij herbivoren van het kroondak blootstelling aan UV straling verwacht worden, bijvoorbeeld bij larvale stadia van vlinders, kevers en hymenopteren. Hun vraatpatronen worden echter veelal door nachtactiviteit of door luchtvochtigheid bepaald. Misschien ligt alleen voor zuigende insecten zoals bladluizen blootstelling aan UV straling het meest voor de hand, omdat deze ook overdag en aan de bovenzijde van bladeren actief zijn. Op dit gebied is geen onderzoek gepubliceerd.

Open half-natuurlijke (kalk- en blauwgraslanden) en natuurlijke ecosystemen

Er is vrijwel geen kennis over de reacties op blootstelling aan UV straling van soorten uit open ecosystemen. De gevoeligheid voor UV straling van plantensoorten in veel open ecosystemen met een goed gedocumenteerde populatiedifferentiatie ten aanzien van abiotische factoren kan niet beoordeeld worden door een willekeurig, niet nader omschreven populatie bloot te stellen. Daarom hebben competitie-experimenten waarin plantensoorten afkomstig uit verschillende ecosystemen worden blootgesteld aan UV straling alleen dan waarde, wanneer men populaties met dezelfde oecologische achtergrond vergelijkt. Dit is echter nauwelijks gebeurd.

In een vergelijking van populaties van blaassilene (*Silene vulgaris*, een meerjarig kruid op (half)natuurlijke graslanden) afkomstig uit kustgebieden, uit het binnenland en uit het hooggebergte, is gebleken dat alle populaties dezelfde resistentie tegen UV straling hebben. Experimenten met blootstelling aan UV straling van plantensoorten uit open ecosystemen hebben duidelijk gemaakt dat in kust-ecosystemen (duinen, kwelders) en savanne-ecosystemen grassen relatief ongevoelig zijn (Ern93, Sta90). Meerjarige kruiden reageren òf eveneens ongevoelig (duinpopulaties van *Verbascum thapsus* en *Plantago lanceolata*; Pai92) òf gevoelig, zoals de zeeaster (Sta90). Het is nog te vroeg om uit deze gegevens algemene conclusies af te leiden en voorspellingen te doen.

Daarnaast kunnen ook andere factoren een invloed kunnen hebben op de samenstelling van ecosystemen. Zo kan bij een verhoging van het CO₂-gehalte door verschuivingen van competitie-verhoudingen de soortensamenstelling van ecosystemen veranderen en kan de biodiversiteit verlaagd worden.

9.6 Conclusies en aanbevelingen

UV-gevoelige cultivars en soorten van planten laten bij blootstelling aan een zodanig verhoogd UV niveau als bij een vermindering met 20% van de ozonlaag verwacht wordt, een vermindering van de groei zien. Bij een verhoging van het UV niveau over-

eenkomend met 10% vermindering van de ozonlaag zijn nauwelijks of geen effecten te meten. Andere milieufactoren, zoals de hoeveelheid fotosynthetisch actieve straling en de water- en nutriëntenvoorziening, kunnen de negatieve UV-effecten afzwakken of versterken.

De tot nu toe vergaarde kennis over de effecten van UV straling op soorten, populaties en ecosystemen op het vaste land is te gering om een voorspelling van de effecten van een verhoging van de UV straling te kunnen doen, laat staan deze effecten te kwantificeren. Op grond van algemene ecologische wetmatigheden, de aanwezige genetische variatie van UV-gevoeligheid op soortsniveau (populaties, cultivars, rassen), de onzekerheid over de evolutiesnelheid van UV-resistentie en de verscheidenheid van blootstelling van soorten in ecosystemen en tussen ecosystemen is te verwachten dat een snelle stijging van de blootstelling aan UV straling negatieve gevolgen op componenten van ecosystemen of op hele ecosystemen kan hebben. Dit kan vooral het geval zijn wanneer andere milieufactoren de blootstelling aan UV verhogen of de synthese van beschermende stoffen belemmeren. Dit is ook van toepassing op ecosystemen die uit dominante soorten bestaan waarvan door menselijk ingrijpen de genetische variatie is gereduceerd (landbouwgewassen).

Teneinde meer inzicht te krijgen in de invloed van UV straling op met name Nederlandse ecosystemen, zouden veldexperimenten moeten worden uitgevoerd om:

- de gevoeligheid van Nederlandse cultuurgewassen over een hele groeiperiode vast te stellen
- de gevoeligheid van soorten in (half)natuurlijke open ecosystemen te meten en de potentiële verschuivingen van de soortensamenstelling na te gaan
- in langlopend onderzoek aan meerjarige grassen en kruiden, struiken en bomen potentieel accumulerende effecten van UV straling te meten
- de betekenis van veranderingen in de chemische samenstelling (fenolzuren, flavonoiden) van bladmateriaal voor herbivoren vast te stellen
- de gevoeligheid van de verschillende levensstadia van blad- en bloemetende insecten te analyseren.

Preventieve maatregelen

Zonlicht is een essentiële factor voor het leven op aarde. De vorming van organisch materiaal door planten met behulp van fotosynthese staat aan de basis van vrijwel alle voedselketens. Ook voor de mens is zonlicht van belang. De belangrijkste manier waarop de mens informatie uit zijn omgeving opneemt is door middel van het gezichtsvermogen. Het zien begint met fotochemische processen in de retina. Zonlicht is ook van belang voor de lichamelijke gezondheid. De vorming van vitamine D₃ vindt plaats onder invloed van de UV component uit zonlicht. Daarnaast wordt vaak ook het welbevinden bevorderd door blootstelling aan zonlicht en zonnewarmte. Een gebruinde huid is in vele westerse landen nog steeds een ideaalbeeld.

Wat men zich bij het zonnebaden niet altijd realiseert, is dat blootstelling aan zonlicht ook risico's met zich mee brengt, voornamelijk door de UV straling die de huid en de ogen bereikt. In de voorgaande hoofdstukken heeft de commissie uitgebreid beschreven dat huidkanker, huidveroudering, oogafwijkingen en onderdrukking van het afweersysteem op kunnen treden. Het is duidelijk dat zeker een overmatige blootstelling aan UV straling voorkomen dient te worden teneinde het risico van het optreden of het versnellen van het ontstaan van deze afwijkingen zo klein mogelijk te houden. De toename van de UV instraling die voor de komende decennia wordt verwacht en die op sommige plaatsen reeds meetbaar is, zal, indien de overige omstandigheden en vooral ook het gedrag ongewijzigd blijven, leiden tot het frequenter optreden van bovengenoemde afwijkingen.

Ook plantaardige en dierlijke organismen kunnen beïnvloed worden door de toename in UV instraling. Zij hebben zich in de loop van de evolutie aangepast aan een

bepaald niveau van UV straling en het is de vraag of zij zich snel genoeg kunnen aanpassen aan de veranderingen die daarin optreden. Indien dit niet het geval is kan dit, zoals in de voorgaande hoofdstukken is beschreven, allerlei ingrijpende consequenties hebben en zelfs bijdragen aan verandering van het wereldklimaat. Er is daarom alle reden om te streven naar het ongedaan maken van de toename van de UV instraling.

Zowel wat betreft de effecten van de toename in UV instraling op de mens als die op (componenten) uit ecosystemen is er sprake van een *toegevoegd* risico. Zoals in paragraaf 1.2 beschreven is een van de onderdelen van het milieubeleid van de overheid het beperken van het toegevoegde risico. Zij maakt hierbij gebruik van brongerichte en effectgerichte maatregelen. De commissie geeft in dit hoofdstuk hiervoor een aantal aanbevelingen.

10.1 Maatregelen aan de bron

Brongerichte maatregelen kunnen in het geval van UV bestraling slechts bestaan uit het terugdringen van de toename van de UV instraling die optreedt ten gevolge van de vermindering van de dikte van de ozonlaag. De enige wijze waarop dit bewerkstelligd kan worden is stopzetting van de emissie van stoffen die de ozonlaag aantasten.

10.2 Beperking van de blootstelling

Beperking van de blootstelling is voor natuurlijke ecosystemen praktisch onmogelijk, maar voor de mens kan het op vele manieren. Het opleggen van maatregelen om de blootstelling aan zonlicht te verminderen is in een democratische samenleving niet aan de orde. De overheid kan wel zorg dragen voor een adequate voorlichting.

10.2.1 Bescherming van de huid tegen zonlicht

Uit het oogpunt van het verminderen van risico's zou het het beste zijn als men zonnebaden geheel zou vermijden. De waardering ervoor is echter zo groot dat het toch op grote schaal plaatsvindt. Uitgaande van die realiteit is voorlichting nodig over de risico's en hoe deze te verminderen. Een dergelijke voorlichting zou gericht moeten zijn op matiging, althans op het vermijden van zonnebrand, vooral bij kinderen. Het gebruik van zonnebanken en andere kunstmatige bronnen van UV straling dient eveneens bij deze voorlichting betrokken te worden. De Gezondheidsraad heeft in een eerder advies al aandacht geschonken aan de effecten voor de gezondheid van het gebruik van deze hulpmiddelen (GR86). Ook de niet-opzettelijke blootstellingen aan zonlicht in het dagelijkse leven dragen in belangrijke mate aan het risico bij, zodat ook daaraan in de voorlichting aandacht moet worden gegeven.

Bescherming van de huid tegen zonlicht is een belangrijke methode om primaire en mogelijk ook secundaire preventie toe te passen. Bij een primaire preventie, zoals voorlichting, zal het eerst een effect worden gevonden in verandering van de houding en het gedrag van de bevolking. Bij voorlichtingscampagnes is vooral aandacht gegeven aan voorkomen van verbranding door zonlicht en aan het gebruik van zonnebrandcrèmes. In Australië heeft dergelijke voorlichting een verandering in het gedrag van de bevolking bewerkstelligd. Pas later zal dit een effect kunnen hebben op de incidentie van huidtumoren of oogafwijkingen, maar bij melanoomvorming zijn er nu al aanwijzingen dat gerichte onderwijs- en voorlichtingscampagnes effect hebben (Gir91, McK92b).

Vermijding

Het vermijden van zonlicht is vooral effectief in de zomermaanden tussen 11.00 en 15.00 uur. Zonnebaden in deze periodes dient dan ook sterk te worden afgeraden.

Zonnebrandcrème

Het gebruik van zonnebrandcrèmes is aanvankelijk beschouwd als een goed middel om de vorming van carcinomen te voorkomen. Recent zijn er echter aanwijzingen dat zonnebrandcrèmes wel een goede bescherming geven tegen de door UV straling veroorzaakte erythemvorming, maar dat het nog onduidelijk is in hoeverre zij ook lange-termijneffecten als veroudering van de huid en het ontstaan van huidkanker kunnen voorkomen. De beschermingsfactor van de zonnebrandcrème, die bepaald wordt aan de hand van erythemvorming, heeft waarschijnlijk een andere, lagere, waarde voor effecten zoals DNA-schade, immuunsuppressie en veroudering van de huid (Pra91, Pra93, Wol93b).

De commissie concludeert dat het ongewenst is om zonnebrandcrèmes te gebruiken om langer in de zon te kunnen blijven dan zonder deze beschermingsmiddelen. Daarnaast wijst zij erop dat, wanneer men zonnebrandcrème incidenteel niet toepast, dit een aanzienlijke verhoging geeft van de kans op nadelige effecten, omdat bij gebruik van zonnebrandcrème de opbouw van de belangrijkste natuurlijke bescherming tegen UV straling, verdikking van de huid, veel minder is. Verder is het voor het tegengaan van andere effecten dan zonnebrand van belang dat alle blootgestelde huidgedeelten, ook die welke niet snel verbranden, zoals de huid van het hoofd en de handen, van zonnebrandcrème worden voorzien.

Pigment

Natuurlijk pigment geeft een goede bescherming tegen erytheemvorming en tegen carcinogenese. Dit geldt vooral het pigment dat van nature aanwezig is in de donkere huid. Het pigment dat onder invloed van UV straling gevormd wordt heeft weliswaar ook enige beschermende werking, maar bij de opwekking ervan wordt eerst schade aangericht. Geen van beide pigmenten zou echter tegen immuunsuppressie beschermen (Ver91).

Kleding

De huid kan ook tegen zonlicht beschermd worden door het dragen van kleding. Daarbij dient men er zich bewust van te zijn dat bepaalde soorten kleding betere bescherming bieden dan andere. In Australië kent men daarom aan bepaalde kleding een zonbeschermingsfactor toe (Jev90). Het dragen van een hoed met een brede rand is bijzonder effectief in het verminderen van de UV dosis op de huid van het hoofd en de hals en op de ogen, gebieden waar lange-termijn risico's het grootst zijn.

10.2.2 Bescherming van de ogen

Door UV straling veroorzaakte traumatische oogaandoeningen zoals lasogen en sneeuwblindheid, beide acute ontstekingen van het hoornvliesepitheel, zijn te voorkomen door afdoende beschermende maatregelen te nemen. Voor lassers bestaan deze uit het dragen van adequate beschermende voorzieningen, waaronder een lasbril. Bij wintersportactiviteiten is het dragen van een goede, geen UV straling doorlatende, sneeuwbril aan te bevelen. Bij deze laatste dient er op te worden gelet dat ook aan de onder- en zij-kanten een goede afscherming aanwezig is: een groot deel van de UV belasting in sneeuwgebieden is het gevolg van gereflecteerde UV straling (verse sneeuw reflecteert meer dan 80% van de opvallende straling) (Sli86).

In hoofdstuk 7 heeft de commissie aangegeven dat UV straling mogelijk een effect heeft op het ontstaan of de ontwikkeling van schorscataract en posterieur subcapsulair cataract. Ook voor het verminderen van de invloed van UV straling op deze of andere chronische oogafwijkingen is het aan te bevelen de ogen zo veel mogelijk af te scherm tegen UV straling. De hoeveelheid directe straling kan al aanzienlijk verminderd worden door het dragen van een hoofddekseel met een rand of klep aan de voorzijde. Een zonnebril kan ook effectief zijn, mits de glazen geen UV straling doorlaten. Wanneer dit wel het geval is kan het dragen van zo'n bril averechts werken. Doordat de

hoeveelheid zichtbaar licht wordt verminderd, zal de pupil zich verwijden en kan er juist meer UV straling op de lens vallen (Kui91, Sil86). Zelfs een zonnebril die UV straling volledig blokkeert kan er echter niet voor zorgen dat de lens voor alle straling afgeschermd wordt. Ten gevolge van reflectie kan ook vanaf de zij- en onderkant een aanzienlijke hoeveelheid UV straling het oog bereiken (Jav91, Sli80). Dit is vooral het geval bij verblijf op of in de nabijheid van reflecterende oppervlakken als water en licht zand (Sli86). In dergelijke gevallen is een bril aan te bevelen die, net als een goede sneeuwbril, ook aan de onder- en zijkanten bescherming biedt. De effecten van een hoofddekseel en een zonnebril zijn additief. Indien beide worden gedragen kan een reductie van de UV blootstelling van zo'n 90% bewerkstelligd worden (Jav91).

10.2.3 Slotopmerking

De commissie verwacht, gezien de ervaringen in Australië, dat het met een goede voorlichting mogelijk is om een verandering in het gedrag van de bevolking te bewerkstelligen. Daarmee zouden de effecten van een toename van de hoeveelheid UV straling als gevolg van de vermindering van de ozonlaag op de mens meer dan gecompenseerd kunnen worden.

Den Haag, 2 juni 1994,
voor de commissie

dr E van Rongen,
secretaris

prof dr JC van der Leun
voorzitter

Afkortingenlijst

- *a*
experimenteertijd (muis) of leeftijd (mens)
 - *AIDS*
acquired immunodeficiency syndroom
 - *ALM*
acrolentigineus melanoom
 - *A(I)*
actiespectrum
 - *BCC*
basaalcelcarcinoom
 - Br_2^-
bromide-radicaal
 - *c*
lichtsnelheid in vacuüm
 - *C*
koolstof
 - Ca^{++}
calcium-ion
 - *CBS*
Centraal Bureau voor de Statistiek
 - *CC*
cytosine dimeer
-

- *CFK*
chlorfluor koolwaterstof
 - *CI*
cumulatieve (tumor) incidentie
 - *CIE*
Commission International de l'Éclairage
 - CO_2
kooldioxide
 - CO_3^-
carbonaatradicaal
 - *COS*
carbonylsulfide
 - *Cu*
koper
 - *DMS*
dimethylsulfide
 - *DNA*
desoxyribonucleinezuur
 - *DOC*
dissolved organic carbon
 - *f*
frequentie
 - *FAMMM*
familial atypical multiple mole melanoma
 - *Fe*
ijzer
 - *H*
dosis
 - *H(I)*
dosis bij golflengte λ
 - H_{eff}
spectraal gewogen dosis, effectieve UV dosis
 - H_{SCUP-h}
effectieve dosis gewogen volgens het SCUP-h actiespectrum
 - *HIV*
human immunodeficiency-virus
 - H_2O_2
waterstofperoxide
-

- *I*
tumorincidentie
 - *IFN-g*
interferon- γ
 - *IRRI*
International Rice Research Institute
 - *I*
golflengte
 - *LMM*
lentigo maligna melanoom
 - *M. Bowen*
Morbus Bowen
 - *Mn*
mangaan
 - *mRNA*
boodschapper (messenger) ribonucleinezuur
 - *MSC*
melanocytic skin cancer
 - NH_4
ammoniak
 - *NK-cel*
natural killer cel
 - *NM*
nodulair melanoom
 - *NMSC*
non-melanocytic skin cancer
 - NO_x
stikstofoxiden
 - *N-ras*
een proto-oncogen
 - O_2^-
superoxide radicaal
 - O_3
ozon
 - $OH\bullet$
hydroxylradicaal
 - *p53*
een tumorsuppressor-gen
-

- *PAK*
polycyclische aromatische koolwaterstof
 - *PALGA*
pathologisch-anatomisch landelijk geautomatiseerde archief
 - *RB-meter*
Robertson-Berger meter
 - *RNA*
ribonucleinezuur
 - *RR*
relatief risico
 - *SCC*
plaveiselcelcarcinoom (squamous cell carcinoma)
 - *SCUP*
skin cancer Utrecht Philadelphia actiespectrum
 - *SCUP-m*
SCUP actiespectrum gemeten voor de muis
 - *SCUP-h*
SCUP actiespectrum gecorrigeerd voor de mens
 - *(s)MED*
(standaard) minimale erytheemdos
 - *SO₂*
zwaveldioxide
 - *SPF*
sun protection factor
 - *SSM*
superficieel spreidend melanoom (superficial spreading melanoma)
 - *Th1 cel*
T-helper-1 cel
 - *TNF- α*
tumor-necrosefactor α
 - *TT*
thymine-dimeer
 - *UV*
ultraviolet
 - *UV-A*
ultraviolette straling 315-400 nm
 - *UV-B*
ultraviolette straling 280-315 nm
-

- *UV-C*
ultraviolette straling 100-280 nm
 - *XP*
Xeroderma pigmentosum
 - *VF*
versterkingsfactor: procentuele toename in de tumorincidentie per procent afname in ozon
 - VF_b
biologische versterkingsfactor
 - VF_o
optische versterkingsfactor
-

Eenheden

- d dag
 - h uur
 - Hz Hertz
 - J Joule
 - l liter
 - m meter
 - M molair
 - s seconde
 - W Watt
 - DU Dobson unit
-

Voorvoegsels:

- P Peta: 10^{15}
 - G Giga: 10^9
 - M Mega: 10^6
 - k kilo: 10^3
 - c centi: 10^{-2}
 - m milli: 10^{-3}
 - μ micro: 10^{-6}
 - n nano: 10^{-9}
-

Literatuur

-
- App89 Applegate LA, Ley RD, Alcalay J, e.a. Identification of the molecular target for the suppression of contact hypersensitivity by ultraviolet radiation. *J Exp Med* 1989; 170: 1117-31.
- Arm87 Armstrong BK, Holman CDJ. Malignant melanoma of the skin. *Bull WHO* 1987; 65: 245-52.
- Arm88 Armstrong BK. Epidemiology of malignant melanoma: intermittent or total accumulated exposure to the skin. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 835-49.
- Baa90 Baadsgaard O, Salvo B, Mannie A, e.a. In vivo ultraviolet-exposed human epidermal cells activate T suppressor cell pathways that involve CD4+, CD3RA+ suppressor inducer T cells. *J Immunol* 1990; 145: 2854-61.
- Bak82 Baker KS, Smith RC. Bio-optical classification and model of natural waters. *Limnol Oceanogr* 1982; 27: 500-9.
- Bal89 Balin AK, Kligman AM. *Aging and the skin*. New York: Raven Press, 1989.
- Ber87 Berg E, Chuang TY, Cripps D. Rothmund Thomson syndrome. A case report, phototesting and literature review. *J Amer Acad Derm* 1987; 17: 332-8.
- Ber90 Bergman W, Watson P, de Jong J, e.a. Systemic cancer and the FAMMM syndrome. *Br J Cancer* 1990; 61: 932-6.
- Ber91 Bergstra B, Uitslager R, Borghans HJ, e.a. *Jaarboek ziekenhuizen 1989*. Utrecht: SIG Informatiecentrum voor de gezondheidszorg, 1991: 181.
- Ber92 Bergman W, Fusaro RM. Precursor lesions to melanoma. In: Rampen FHJ, red. *Clinics in dermatology*. New York: Elsevier Science Publishers, 1992: 21-9.
- Bis91 Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991; 64: 235-48.
- Blu90 Blumthaler M, Ambach W. Indications of increasing solar ultraviolet-B radiation flux in Alpine regions. *Science* 1990; 248: 206-8.
-

- Boc89 Bochow TW, West SK, Azar A, e.a. Ultraviolet light exposure and risk of posterior subcapsular cataract. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 369-72.
- Bog82 Bogenrieder A, Klein R. Does solar UV influence the competitive relationship in higher plants? In: Calkins J, red. *The Role of Solar Ultraviolet Radiation in Marine Ecosystems*. New York: Plenum Press, 1982: 641-9.
- Bou92 Bouwes Bavinck JN. Risk of skin cancer in renal transplant recipients (Proefschrift). Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1992.
- Bou93a Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, Hartevelt MM, e.a. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal-transplant recipients. *Br J Derm* 1993; 129: 242-9.
- Bou93b Bouwes Bavinck JN, Gissmann L, Claas FHR, e.a. Relation between skin cancer, humoral responses to human papillomaviruses and HLA class II molecules in renal-transplant recipients. *J Immunol* 1993; 151: 1579-86.
- Bra91 Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, e.a. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(22): 10124-8.
- Bro84 Brown J, Kopf AW, Rigel DS, e.a. Malignant melanoma in World War II veterans. *Int J Dermatol* 1984; 23: 661-3.
- Bru84 Bruls WAG, Slaper H, van der Leun JC, e.a. Transmission of human epidermis and stratum corneum as a function of thickness in the ultraviolet and visible wavelengths. *Photochem Photobiol* 1984; 40: 485-94.
- Bru87 Bruggers JHA, de Jong WE, Bosnjakovic BFM, e.a. Use of artificial tanning equipment in the Netherlands. In: Passchier WF, Bosnjakovic BFM, red. *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987: 235-9.
- Bum94 Buma AGJ, Zemelink HJ, Sjollem KA, e.a. Effect of UV-B on cell characteristics of the marine diatom *Cyclotella* sp. In: *Proceedings of the European Symposium on Effects of Environmental UV radiation*. Munchen: European Commission, 1994 (in druk).
- Cal83 Caldwell MM, Robberecht R, Flint SD. Internal filters: Prospects for UV-acclimation in higher plants. *Physiol Plant* 1983; 58: 445-50.
- Cal86 Caldwell MM, Camp LB, Warner CW, e.a. Action spectra and their key role in assessing biological consequences of solar UV-B radiation change. In: Worrest RC, Caldwell MM, red. *Stratospheric ozone reduction, solar UV radiation and plant life. Workshop on the impact of solar UV radiation upon terrestrial ecosystems: 1. Agricultural crops*. Berlijn: Springer Verlag, 1986: 87-111. (NATO ASI (Advanced Science Institutes) Series G: Ecological Sciences, Volume 8).
- Can92 Cannon-Albright LA, Goldgar DE, Meyer LJ, e.a. Assignment of a locus for familial melanoma, MLM, to chromosome 9p13-p22. *Science* 1992; 258: 1148-52.
- Cha86 Chan GL, Peak MJ, Peak JG, e.a. Action spectrum for the formation of endonuclease sensitive sites and (6-4)photoproducts induced in a DNA fragment. *Int J Radiat Biol* 1986; 50: 641-8.
- CIE70 Commission Internationale de l'Eclairage Vocabulaire international de l'eclairage. 3e druk. Paris: Bureau central de la CIE, 1970; (publikatie nr CIE (E-1.1)).
- Coe91 Coebergh JWW, Neumann HAM, Vrints LW, e.a. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. *Br J Dermatol* 1991; 125: 353-9.
-

- Coh91 Cohen SM, Ellwein LB. Genetic errors, cell proliferation and carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51: 6493-505.
- Coo89 Cooper WJ, Lean DRS. Hydrogen peroxyde concentration in a northern lake: photochemical formation and diel variability. *Environ Sci Technol* 1989; 23: 1425-31.
- Coo92 Coombs BD, Sharples KJ, Cooke R, e.a. Variation and covariates of the number of benign nevi in adolescents. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 344-55.
- Cor90 Coroneo MT. Albedo concentration in the anterior eye: a phenomenon that locates some solar diseases. *Ophthalmic Surg* 1990; 21: 60-6.
- Cri93 Crijns MB, Bergman W, Burger MJ, e.a. On naevi and melanomas in dysplastic naevus syndrome patients. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 248-52.
- Dan86 Danno K, Toda K, Horio T. UVB radiation suppresses mast cell degranulation induced by compound 48/80. *J Invest Dermatol* 1986; 87: 775-8.
- DeF83 DeFabo 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; 157: 84-98.
- Den89 Denkins Y, Fidler IJ, Kripke ML. Exposure of mice to UV-B radiation suppresses delayed hypersensitivity to *Candida albicans*. *Photochem Photobiol* 1989; 49: 615-9.
- Dil90 Diller L, Kassel J, Nelson CE, e.a. P53 functions as a cell cycle control protein in osteosarcomas. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 5772-81.
- Don91 Donawho CK, Kripke ML. Evidence that the local effect of ultraviolet radiation of the growth of murine melanomas is immunologically mediated. *Cancer Res* 1991; 51: 4176-81.
- DSu93 D'Surney SJ, Tschaplinski TJ, Edwards NT, e.a. Biological responses of two soybean cultivars exposed to enhanced UV-B radiation. *Environ Exp Bot* 1993; 33: 347-56.
- Elw84 Elwood JM, Callagher RP, Hill GB, e.a. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma. Western Canada melanoma study. *Br Med J* 1984; 288: 99-102.
- Elw92 Elwood JM. Melanoma and ultraviolet radiation. In: Rampen FHJ, red. *Clinics in dermatology*. New York: Elsevier Science Publishers, 1992: 41-51.
- Ern93 Ernst WHO, van de Staaij J, Nelissen HJM. Reaction of savanna plants from Botswana on UV-B radiation. In: Yunus M, red. *Plant Growth and Air Pollution*, 1993: in druk.
- Fea90 Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
- Fer84 Ferek RJ, Andreae MO. Photochemical production of carbonyl sulfide in marine surface waters. *Nature* 1984; 307: 148-50.
- Fit92 Fitzpatrick TB. Comment. In: Sober AI, Fitzpatrick TB, red. *Yearbook of Dermatology*. St Louis: Mosby, 1992: 241.
- Fli84 Flint SD, Caldwell MM. Partial inhibition of in vitro pollen germination by simulated solar ultraviolet-B radiation. *Ecology* 1984; 65: 792-5.
- Fre89 Freeman SE, Hacham H, Gange RW, e.a. Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated in situ with UV light. *Proc Natl Acad Sci US* 1989; 86: 5605-9.
-

- Gal90a Gallagher RP, Mclean DI, Young GP, e.a. Anatomic distribution of acquired melanocytic nevi in white children. A comparison with melanoma, the Vancouver mole study. *Arch Dermatol* 1990; 126: 466-71.
- Gal90b Gallagher RP, Mclean DI, Young GP, e.a. Suntan, sunburn and pigmentation factors and the frequency of acquired melanocytic nevi in children. Similarities to melanoma: the Vancouver mole study. *Arch Dermatol* 1990; 126: 770-6.
- Gen91 Gensler HL, Chen H. Enhanced growth and experimental metastasis of chemically induced tumor in ultraviolet irradiated syngeneic mice. *Photochem Photobiol* 1991; 53: 695-8.
- Gia86 Giannini MS. Suppression of pathogenesis in cutaneous leishmaniasis by UV-irradiation. *Infect Immunol* 1986; 51: 838-46.
- Gib93 Gibbs NK, Norval M, Traynor NJ, e.a. Action spectra for the *trans* to *cis* photoisomerisation of urocanic acid *in vitro* and in mouse skin. *Photochem Photobiol* 1993; 57(3): 584-90.
- Gie87 Gieskes WWC, Veth C, Wöhrmann M, e.a. Secchi disc visibility record shattered. *EOS* 1987; 68: 123.
- Gir91 Girgis A, Campbell EM, Redman S, e.a. Screening for melanomas. A community survey of prevalence and predictors. *Med J Aust* 1991; 154: 338-43.
- Gla89 Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer *JAMA* 1989; 262: 2097-100.
- GR86 Gezondheidsraad: Commissie UV toestellen. UV straling. Blootstelling van de mens aan ultraviolette straling. Den Haag: Gezondheidsraad, 1986; publikatie nr 1986/9.
- GR93 Gezondheidsraad: Commissie Optische straling. Optische straling. Gezondheidskundige advieswaarden voor blootstelling aan elektromagnetische straling met golflengten tussen 100 nanometer en 1 millimeter. Den Haag: Gezondheidsraad, 1993; publikatie nr 1993/09.
- Gre84 Green AC. Sunexposure and the risk of melanoma. *Aust J Derm* 1984; 25: 99-102.
- Gre90 Green A, Battistuta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; 46: 356-61.
- Gru83 de Gruijl FR, van der Meer JB, van der Leun JC. Dose-time dependency of tumor formation by chronic UV exposure. *Photochem Photobiol* 1983; 37: 53-67.
- Gru91 de Gruijl FR, van der Leun JC. Development of skin tumors in hairless mice after discontinuation of ultraviolet irradiation. *Cancer Res* 1991; 51: 979-84.
- Gru93a Gruis NA, Sandkuyl LA, Weber JL, e.a. Linkage analysis in Dutch familial atypical multiple mole-melanoma (FAMMM) syndrome families; effect of nevus count. *Melanoma Res* 1993; 3: 271-7.
- Gru93b de Gruijl FR, Sterenborg HJ, Forbes PD, e.a. Wavelength dependence of skin cancer induction by ultraviolet irradiation of albino hairless mice. *Cancer Res* 1993; 53(1): 53-60.
- Gru93c de Gruijl FR, van der Leun JC. Influence of ozone depletion on the incidence of skin cancer: quantitative prediction. In: Young AR, Björn LO, Moan J, e.a., red. *Environmental UV photobiology*. New York: Plenum Press, 1993: 89-112.
- Gru94 de Gruijl FR, van der Leun JC. Estimate of wavelength dependency of UV carcinogenesis in man and its relevance to the risk assessment of a stratospheric ozone depletion. *Health Phys*, 1994 (in druk).
- Haa90 Haag WR, Mill T. Survey of sunlight-produced transient reactants in surface waters. In: Blough-NV, Zep-p-RG, red. *Woods Hole: Woods Hole Oceanographic Institute*, 1990; (publikatie nr WHOI-90-090: 82-8).
-

- Haa93 de Haan H. Solar UV-light penetration and photodegradation of humic substances in peaty lake water. *Limnol Oceanogr* 1993; 38: 1072-6.
- Häd91 Häder DP, Worrest RC. Effects of enhanced solar ultraviolet radiation on aquatic ecosystems. *Photochem Photobiol* 1991; 53: 717-25.
- Han92 van Hannen E. Effect van UV-B licht op *Emiliana huxleyi*. Fysische en biochemische aspecten. Doctoraal verslag. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen, 1992.
- Han94 van Hannen E, Buma AGJ, Roza L, e.a. Measurement of DNA-damage (thymidine dimers) in marine phytoplankton on a single cell base using a monoclonal antibody and flow cytometry. In: Proceedings of the European Symposium on Effects of Environmental UV radiation. Munchen: European Commission, 1994 (in druk).
- Har80 Harsanyi ZP, Post PW, Brinkmann JD, e.a. Mutagenicity of melanin from human red hair. *Experientia* 1980; 36: 291-2.
- Har89a Harding JJ, van Heyningen, R. Beer, cigarettes and military work as risk factors for cataract. *Dev Ophthalmol* 1989; 17: 13-6.
- Har89b Hardy J, Gucinski H. Stratospheric ozone depletion: implications for marine ecosystems. *Oceanography* 1989; 2: 18-21.
- Har90 Hartevelt MM, Bouwes Bavinck JN, Kootte AMM, e.a. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. *Transplantation* 1990; 49: 506-9.
- Har91 Harding J. *Cataract: Biochemistry, Epidemiology and Pharmacology*. London: Chapman and Hall, 1991.
- Hay91 Hayase K, Zepp RG. Photolysis of copper(II)-amino acid complexes in water. *Environ Sci Technol* 1991; 25: 1273-9.
- Her91 Hersey P, Siltar RW, Howe CG, e.a. Factors related to the presentation of patients with thick primary melanomas. *Med J Aust* 1991; 154: 583-7.
- Her93a Herman JR, McPeters R, Larko D. Ozone depletion at Northern and Southern latitudes derived from January 1979 to December 1991. Total Ozone Mapping Spectrometer data. *J Geophys Res* 1993; 98: 12783-93.
- Her93b Herndl GJ, Müller-Niklas G, Frick J. Major role of ultraviolet-B in controlling bacterioplankton growth in the surface layer of the ocean. *Nature* 1993; 361: 717-9.
- Hil71 Hill AB. *Principles of medical statistics*. New York: Oxford University Press, 1971: 309-23.
- Hol84 Holman CD, Armstrong BK. Cutaneous malignant melanoma and indication of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histiogenic types. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 75-82.
- Hol86 Holman CDJ, Armstrong BK, Heenan PJ. Relationship of cutaneous malignant melanoma to individual sunlight-exposure habits. *J Nat Cancer Inst* 1986; 76: 403-414.
- Hop94 Hoppenreijns VPT. Effects of growth factors on wounded corneal endothelium (Proefschrift). Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1994.
- Iwa83 Iwanzik W, Tevini M, Dohnt G, e.a. Action of UV-B radiation on photosynthetic primary reactions in spinach chloroplasts. *Physiol Plant* 1983; 58: 401-7.
- Jav91 Javitt JC, Taylor HR. Ocular protection from solar radiation. In: Tasman W, Jaeger EA, red. *Duane's clinical ophthalmology*. Volume 5. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1991: 1-13.
- Jer74 Jerlov NG, Steeman-Nielsen E. *Optical aspects of oceanography*. Londen: Academic Press, 1974.
-

- Jer76 Jerlov NG. Marine optics. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1976.
- Jev90 Jevtie AP. The sun protective effect of clothing, including beachwear. *Austr J Dermatol* 1990; 31: 5-7.
- Kah77 Kahn HA, Leibowitz JP, Ganley JP, e.a. The Framingham eye study I and II. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 17-41.
- Kam94 Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, e.a. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994; 264: 436-40.
- Kap87 Kappelhof JP. Extracapsular cataract extraction: the fate of retained lens material and intraocular lenses (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1987.
- Kap92 Kappelhof JP, Vrensen GFJM. The pathology of after-cataract: a minireview. *Acta Ophthalmol* 1992; (Suppl) 205: 13-24.
- Kar90 Kartusch R, Mittendorfer B. Ultraviolet radiation increases nicotine production in *Nicotiana* callus cultures. *J Plant Physiol* 1990; 136: 110-4.
- Kar91 Karentz D, Cleaver JE, Mitchell DL. Cell survival characteristics and molecular responses of Antarctic phytoplankton to ultraviolet-B radiation. *J Phycol* 1991; 27: 326-41.
- Kas91 Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, e.a. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res* 1991; 51: 6304-11.
- Kei89 Keijzer W, Mulder MP, Langeveld JCM, e.a. Establishment and characterization of a melanoma cell line from a xeroderma pigmentosum patient: activation of N-ras at a potential pyrimidine dimer site. *Cancer Res* 1989; 49: 1229-35.
- Ker93 Kerr JB, McElroy CT. Evidence for large upward trends of ultraviolet B radiation linked to ozone depletion. *Science* 1993; 262: 1032-4.
- Kle82 Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research, principles and quantitative methods. New York: Van Nostrand Reinhold, 1982.
- Kli85 Kligman IH, Akin FJ, Kligman AM. The contribution of UVA and UVB to connective tissue damage in hairless mice. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 272-6.
- KMI93 KMI. Recente ontwikkelingen in de ozonlaag en de ultraviolette straling boven België en Nederland. Ukkel: KMI, 1993.
- Koh91 Koh HK. Cutaneous melanoma. *New Engl J Med* 1991; 325: 171-82.
- Kos81 Kossuth S, Biggs RH. Ultraviolet radiation affects blueberry fruit quality. *Hortic Science* 1981; 14: 145-50.
- Kra87a Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum: cutaneous, ocular and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Derm* 1987; 123: 241-50.
- Kra87b Kramer CJM. Effects of increased solar UV-B radiation on coastal marine ecosystems: a literature survey. Delft: TNO Institute of Environmental Sciences, 1987; (publicatie nr R 87/223).
- Kre92 Kress S, Sutter C, Strickland PT, e.a. Carcinogen-specific mutational pattern in the p53 gene in ultraviolet-B radiation-induced squamous cell carcinomas of mouse skin. *Cancer Res* 1992; 52: 6400-3.
- Kri74 Kripke ML. Antigenicity of murine skin tumors induced by ultraviolet light. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 1333-6.
- Kri90 Kripke ML. Effects of UV radiation on tumor immunity. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1392-5.
-

- Kri92 Kripke ML, Cox PA, Alas LG, e.a. Pyrimidine dimers in DNA initiate systemic immunosuppression in UV-irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(16): 7516-20.
- Kui91 van Kuijk FJ. Effects of ultraviolet light on the eye: role of protective glasses. *Environ Health Perspect* 1991; 96: 177-84.
- Kul83 Kulandaivelu G, Noorudeen AM. Comparative study of the action of ultraviolet-C and ultraviolet-B radiation on photosynthetic electron transport. *Physiol Plant* 1983; 58: 389-94.
- Kur92 Kurimoto I, Streilein JW. Cis-Urocanic acid suppression of contact hypersensitivity induction is mediated via tumor necrosis factor- α . *J Invest Dermatol* 1992; 98: 3072-8.
- Laa85 Laane RWPM, Gieskes WWC, Kraay GW, e.a. Oxygen consumption from natural waters by photo-oxidizing processes. *Neth J Sea Res* 1985; 19: 125-8.
- Lar90 Larson RA, Garrison WJ, Carlson WR. Differential response of alpine and non-alpine *Aquilegia* species to increased ultraviolet-B radiation. *Plant Cell Environ* 1990; 13: 983-7.
- Lee88 de Leeuw FAAM. Modelmatige berekening van fotolyse snelheden relevant voor troposferische chemie. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, 1988; (publikatie nr 228603003).
- Lee92 Lee JAH. Trends in melanoma incidence and mortality. In: Rampen FHJ, red. *Clinics in dermatology*. New York: Elsevier Science Publishers, 1992: 9-13.
- Ler84 Lerman S. Biophysical aspects of corneal and lenticular transparency. *Curr Eye Res* 1984; 3: 3-14.
- Ler89 Lerman S. Chemical and physical properties of the normal and aging lens: Spectroscopic (UV, Fluorescence, Phosphorescence, and NMR) analysis. *Am J Optometry Physiol Optics* 1989; 64: 11-22.
- Les89 Lesser MP, Schiek JM. Effects of irradiance and ultraviolet radiation on photoadaptation in the zooxathella of *Aiptasia pallida*: primary production, photoinhibition, and enzymatic defenses against oxygen toxicity. *Marine Biol* 1989; 102: 243-55.
- Leu93 van der Leun JC, de Gruijl FR. Influences of ozone depletion on human and animal health. In: Tevini M, red. *UV-B radiation and ozone depletion. Effects on humans, animals, plants, microorganisms, and materials*. Boca Raton: Lewis Publishers, 1993: 95-123.
- Ley89 Ley RD, Applegate LA, Padilla RS, e.a. Ultraviolet radiation-induced malignant melanoma in *Monodelphis domestica*. *Photochem Photobiol* 1989; 50: 1-5.
- Lon87 Longstreth JD, red. *Ultraviolet radiation and melanoma - with a special focus on assessing the risks of ozone depletion*. Washington: US Environmental Protection Agency, 1987; (publikatie nr EPA 400/1-87/001D. (Assessing the risks of trace gases that can modify the stratosphere; vol 4)).
- Lon91 Longstreth JD, de Gruijl FR, Takizawa Y, e.a. Human health. In: *Environmental effects of ozone depletion: 1991 update*. Nairobi: United Nations Environment Programme, 1991: 15-24.
- Mad93 Madronich S, de Gruijl FR. Skin cancer and UV radiation. *Nature* 1993; 366: 23.
- Mal92 Malin G, Turner SM, Liss PS. Sulfur: the plankton-climate connection. *J Phycol* 1992; 28: 590-7.
- Mar88a Marks R, Rennie G, Selwood-ThS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988; i: 795-6.
- Mar88b Martin JH, Fitzwater SE. Iron deficiency limits growth in the northeast Pacific subarctic. *Nature* 1988; 331: 341-3.
-

- Mar89 Marks R, Jolley D, Dorevitch AP, e.a. The incidence of non-melanocytic skin cancers in an Australian population: results of a five-year prospective study. *Med J Aust* 1989; 150: 475-478.
- Mar90 Marks R, Jolley D, Lectsas S, e.a. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Austr* 1990; 152: 62-6.
- Mar91 Martinez J, Georgoff I, Martinez J, e.a. Cellular localization and cell cycle regulation by a temperature-sensitive p53 protein. *Genes Dev* 1991; 5: 151-9.
- Mat85 Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Comparison of the corneal endothelium in an American and Japanese population. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 68-70.
- McC89 McCarthy WH, Shaw HM. Skin cancer in Australia. *Med J Austr* 1989; 150: 469-70.
- McK87 McKinlay AF, Diffey BL. A reference action spectrum for ultra-violet induced erythema in human skin. In: Passchier WF, Bosnjakovic BFM, red. *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987: 83-7.
- McK92a McKie RM, Hunter JAA, Atchison TC, e.a. Cutaneous malignant melanoma, Scotland, 1979-1989. *Lancet* 1992; 339: 971-5.
- McK92b McKie RM, Hole D. Audit of public education campaign to encourage earlier detection of malignant melanoma. *Br Med J* 1992; 304: 1012-5.
- McM88 McMichael PJ, Giles GG. Cancer in migrants to Australia extending the descriptive epidemiological data. *Cancer Res* 1988; 48, 751-6.
- Mil90 Miller GC. Photolysis of contaminants. In: Blough NV, Zepp RG, red. *Woods Hole: Woods Hole Oceanographic Institute, 1990: 102-3; (publikatie nr WHOI-90-090)*.
- Mop90 Mopper K, Zhou X. Hydroxyl radical photoproduction in the sea and its potential impact on marine processes. *Science* 1990; 250: 661-4.
- Mor89 Morison WL. Effects of ultraviolet radiation on the immune system in humans. *Photochem Photobiol* 1989; 50: 515-24.
- Mor90 Morel FMM, Price NM. Indirect effects of UV radiation on phytoplankton. In: Blough NV, Zepp RG, red. *Woods Hole: Woods Hole Oceanographic Institute, 1990: 110-2; (publikatie nr WHOI-90-090)*.
- Mue92 de Muer D, de Backer H. Revision of 20 years of Dobson total ozone data at Uccle (Belgium) fictitious Dobson total ozone trends induced by sulfur dioxide trends. *J Geophys Res Atmospheres* 1992; 97: 5921-37.
- Mul91 Mullenders LHF, Vrieling H, Venema J, e.a. Hierarchies of DNA repair in mammalian cells: biological consequences. *Mutation Res* 1991; 250: 223-8.
- Mül91 Müller-Breitenkamp U, Hockwin O. Risk factors in cataract development. *Dev Ophthalmol* 1991; 21: 60-5.
- Mur83 Murphy TM. Membrane as targets of ultraviolet radiation. *Physiol Plant* 1983; 58: 381-8.
- Mur85 Murali NS, Teramura AH. Effect of ultraviolet-B irradiance on soybean. VI. Influence of phosphorus nutrition on growth and flavonoid content. *Physiol Plant* 1985; 63: 413-16.
- Mur86 Murali NS, Teramura AH. Effectiveness of UV-B radiation on the growth and physiology of field grown soybean modified by water stress. *Photochem Photobiol* 1986; 44: 215-9.
-

- Nak94 Nakuzawa H, English D, Randell PL, e.a. UV and skin cancer: specific p53 gene mutation in normal skin as a biologically relevant exposure measurement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 360-4.
- NCR89 Netherlands Cancer Registry. Incidence of cancer in the Netherlands 1989. Utrecht: Netherlands Cancer Registry, 1989.
- Nee88 Neering H, Cramer MJ. Huidkanker in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 1330-3.
- Nel93a Nelemans PJ. Environmental risk indicators for cutaneous melanoma (Proefschrift). Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1993.
- Nel93b Nelemans PJ, Kiemeny LALM, Rampen FHR, e.a. Trends in mortality from malignant cutaneous melanoma in the Netherlands, 1950-1988. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 107-11.
- Noo84 Noonan FP, Bucana C, Sauder DN, e.a. Mechanism of systemic immune suppression by UV irradiation in vivo. II. The UV effects on number and morphology of epidermal Langerhans cells and the UV-induced suppression of contact hypersensitivity have different wavelength dependencies. *J Immunol* 1984; 132: 2408-16.
- Noo92 Noonan FP, de Fabo EC. Immunosuppression by ultraviolet B radiation: initiation by urocanic acid. *Immunol Today* 1992; 7: 250-4.
- Nor89 Norris DA, Lyons MB, Rothlein R. An important new suppressive effect of UV-light: inhibition of the induction of adhesion molecules on human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 493.
- Oba85 Obata M, Tagami H. Alteration in murine epidermal Langerhans cell population in various UV-irradiations: quantitative and morphologic studies on the effect of various wavelengths of monochromatic radiation on Ia-bearing cells. *J Invest Dermatol* 1985; 84: 139-45.
- Ori91 Oris JT, Hall AT, Tylka JD. Humic acids reduce the photo-induced toxicity of anthracene to fish and daphnids. *Environ Toxicol Chem* 1991; 9: 575-83.
- Øst88 Østerlind A, Tucker MA, Stone BJ, e.a. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42: 319-24.
- Pai80 Painter RB, Young BR. Radiosensitivity in AT: a new explanation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7315-7.
- Pai92 Pais de Sá A. The effect of solar UV-radiation on the growth and physiology of some plant species from a dune grassland ecosystem. Amsterdam: Vakgroep Oecologie, Oecotoxicologie, Vrije Universiteit, 1992.
- Pal91 Palenik B, Price NM, Morel FMM. Potential effects of UV-B on the chemical environment of marine organisms: A review. *Environ Pollut* 1991; 70: 117-30.
- Pan92 Panalek JM, Chakraborty AK, Osker MP, e.a. Molecular cascade in UV-induced melanogenesis. A central role for melanotropins. *Pigm Cell Res* 1992; 5: 348-56.
- Par82 Parrish JA, Jaenicke KR, Anderson RR. Erythema and melanogenesis action spectra of normal human skin. *Photochem-Photobiol*, 1982; 187-91.
- Pat91 Patki AH. Hypothesis: solar ultraviolet radiation and the initial skin lesions of leprosy. *Int J Leprosy Mycobact Dis* 1991; 59: 492-3.
- Pav93 Pavel S. Dynamics of melanogenesis intermediates. *J Invest Derm* 1993; 100: 162S-165S.
- Pea84 Peak MJ, Peak JG, Moehring MP, e.a. Ultraviolet action spectra for DNA dimer induction, lethality, and mutagenesis in *Escherichia coli* with emphasis on the UV-B region. *Photochem Photobiol* 1984; 40: 613-20.
-

- Pel94 Peletier H, Gieskes WWC, Buma AGJ. Effect of UV-B radiation on growth of sediment inhabiting diatoms in a tidal flat area. *Mar-Ecol-Prog-Ser*, 1994 (in druk).
- Pit77 Pitts DG, Cullen AP, Hacker PD. Ocular effects of ultraviolet radiation from 295 to 365 nm. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1977; 16: 932-9.
- Pot75 Pott P. Chirurgische observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures and the mortification of the toes and feet. In: *The chirurgical works of Percival Pott*. Londen: L. Hawes, W. Clarke & R. Collins, 1775.
- Pra91 van Praag MCG, Out-Luyting C, Claas FJH, e.a. Effect of topical sunscreens on the UV-radiation-induced suppression of the alloactivating capacity in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 1991; 97(4): 629-33.
- Pra93 van Praag MCG, Roza L, Boom BW, e.a. Determination of the photoprotective efficacy of a topical sunscreen against UVB-induced DNA damage in human epidermis. *J Photochem Photobiol B*, 1993; 19: 129-34.
- Pre92 Preston DS, Stern RS. Non-melanoma cancers of the skin. *New Engl J Med* 1992; 327: 1649-62.
- Put93 Putting BJ. The effects of light on the blood-retinal barrier (Proefschrift). Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1993.
- Rad92 Rady P, Scinicariello F, Wagner RF, e.a. P53 mutation in basal cell carcinomas. *Cancer Res* 1992; 52: 3804-6.
- Ram93 Ramani ML, Bennett RG. High prevalence of skin cancer in World War II servicemen stationed in the Pacific theater. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(5 pt 1): 733-7.
- Rei93 Reinen HAJM, Schlamann E, van Sonderen JF, e.a. New solar radiation monitoring station in the Netherlands. In: Stamnes KH, red. *Atmospheric radiation*. Proceedings of the Society of Photooptical Instrumentation Engineers. 1993; 340-9.
- RIVM93 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene. *Nationale milieuverkenning 3: 1993-2015*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, 1993.
- Rob86 Robberecht R, Caldwell MM. Leaf UV optical properties of *Rumex patientia* L. and *Rumex obtusifolius* L. in regard to a protective mechanism against solar UV-B radiation injury. In: Worrest RC, Caldwell MM, red. *Stratospheric Ozone Reduction, Solar Ultraviolet Radiation and Plant Life*. Berlin: Springer Verlag, 1986: 251-9.
- Rof39 Roffo AH. Über die physikalische Aetiologie der Krebskrankheit. *Strahlentherapie* 1939; 66: 328-50.
- Roo91 Rooney JF, Bryson Y, Mannix ML, e.a. Prevention of ultraviolet-light-induced herpes labialis by sunscreen. *Lancet* 1991; 338: 1419-22.
- Ros87 Rosenstein BS, Mitchell DL. Action spectra for the induction of pyrimidine(6-4)pyrimidone photoproducts and cyclobutane pyrimidine dimers in normal skin fibroblasts. *Photochem Photobiol* 1987; 45: 775-81.
- Ros88 Ross JA, Howie SE, Norval M, e.a. Systemic administration of urocanic acid generates suppression of the DTH response to Herpes simplex in a murine model of infection. *Photodermatol* 1988; 5: 9-14.
- Rou88 Roush GC, Schymara M, Holgor TR. Patterns of invasive melanoma in the Connecticut tumor registry. Is the longterm increase real? *Cancer* 1988; 61: 2586-95.
- Row74 Rowland FS, Molina MJ. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nature* 1974; 249: 810-2.
-

- Roz85 Roza L, van der Schans GP, Lohman PHM. The induction and repair of DNA damage and its influence on cell death in primary human fibroblasts exposed to UVA and UVC radiation. *Mutation Res* 1985; 146: 89-98.
- Roz88 Roza L, van der Wulp KJM, MacFarlane SJ, e.a. Detection of cyclobutane thymine dimers in DNA of human cells with monoclonal antibodies against a thymine dimer-containing tetranucleotide. *Photochem Photobiol* 1988; 48: 627-33.
- Run83 Rundel RD. Action spectra and the estimation of biologically effective UV radiation. *Physiol Plant* 1983; 360-6.
- Sas87 Sasaki K, Karino K, Kojima M, e.a. Cataract survey in the local area using photographic documentation. *Dev Ophthalmol* 1987; 15: 28-36.
- Sch87 Schothorst A, Slaper H, Telgt D, e.a. Amounts of ultraviolet B (UVB) received from sunlight or artificial UV sources by various population groups in the Netherlands. In: Passchier WF, Bosnjakovic BFM, red. *Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1987: 269-73.
- Sch90 van der Schroef JG, Evers LM, Boot AJM, e.a. Ras oncogene mutations in basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in human skin. *J Invest Derm* 1990; 94: 423-5.
- Sch93a Schäfer J, Sebastian C, Häder DP. Effects of solar radiation on mobility, orientation, pigmentation and photosynthesis in the dino-flagellate Y-100. *J Plankton Res*, 1993 (in druk).
- Sch93b van der Schaft T. Age-related macular degeneration: a light and electron microscopical study. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1993.
- Sco81 Scotto J, Fears TR, Fraumeni JF. Incidence of non-melanoma skin cancer in the United States. Bethesda: US Dept of Health & Human Services, National Institute of Health, 1981; (publikatie nr (NIH) 82-2433).
- Sco88 Scotto J, Cotton G, Urbach F, e.a. Biologically effective ultraviolet radiation: measurements in the United States, 1974 to 1985. *Science* 1988; 239: 762-4.
- Sec92 Seckmeyer G, McKenzie RL. Increased ultraviolet radiation in New Zealand (45 S) relative to Germany (48 N). *Nature* 1992; 359: 135-7.
- Set74 Setlow RB. The wavelengths in sunlight effective in producing skin cancer: A theoretical analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 3363-6.
- Set93 Setlow RB, Grist E, Thompson K, e.a. Wavelengths effective in induction of malignant melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6666-70.
- SIG94 SIG. *Zorg in zicht*. Utrecht: SIG Zorginformatie, 1994: 29.
- Sil86 Silver J. The hazards of sunglasses. Towards simple standards for labelling and testing. In: Hazards of light. Cronly-Dilon J, Rosen ES, Marshall J, red. Oxford: Pergamon Press, 1986: 343-63.
- Sla87 Slaper H. *Skin cancer and UV exposure: investigations on the estimation of risks (Proefschrift)*. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1987.
- Sla91 Slaper H, Eggink GJ. *Blootstelling aan ultraviolette straling. Een analyse van het probleemveld*. Bilthoven: RIVM, 1991; (publikatie nr 249104002).
- Sla92 Slaper H, den Elzen MGJ, van de Woerd HJ, e.a. *Ozone depletion and skin cancer: an integrated modelling approach*. Bilthoven: RIVM, 1992; (publikatie nr 749202001).
-

- Sla94 Slaper H. Ozonlaag en huidkanker. NVS Nieuws 1994; 19: 31-6.
- Sli80 Sliney DH, Wolbarsht ML. Safety with lasers and other optical sources. New York: Plenum Publishing Corp, 1980.
- Sli86 Sliney DH. Physical factors in cataractogenesis: ambient ultraviolet radiation and temperature. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27: 781.
- Sme79 Smerdon MJ, Kastan MB, Lieberman MW. Distribution of repair-incorporated nucleotides and nucleosome rearrangement in the chromatin of normal and xeroderma pigmentosum human fibroblasts. Biochemistry 1979; 18: 3732-9.
- Smi82 Smith T, Haneveld GT. Medisch gezondheidsboek voor het hele gezin. Ede: Zomer & Keuning, 1982.
- Smi92 Smith RC, Prézelin BB, Baker KS, e.a. Ozone depletion: Ultraviolet radiation and phytoplankton biology in Antarctic waters. Science 1992; 255: 952-9.
- Spa83 Spangrude GJ, Bernhard EJ, Ajoika RS, e.a. Alterations in lymphocyte homing patterns within mice exposed to ultraviolet radiation. J Immunol 1983; 130: 2974-81.
- Sta90 van de Staaïj J, Rozema J, Stroetenga M. Expected changes in Dutch coastal vegetation resulting from enhanced levels of solar UV-B. In: Beukema JJ, Wolff WJ, Brouns JJWW, red. Expected Effects of Climatic Change on Marine Coastal Ecosystems. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990: 211-7.
- Sta92 Stamnes K, Jin Z, Slusser J, e.a. Several fold enhancement of biological UV radiation levels at McMurdo station Antarctica during the 1990 'ozone hole'. J Geophys Res Lett 1992; 19: 1013-6.
- Ste84 Stern RS, Momtaz K. Skin typing for assessment of skin cancer risk and acute response to UVB and oral methoxsalen photochemotherapy. Arch Dermatol 1984; 120: 869-73.
- Ste93a Steinberg EP, Javitt JC, Sharkey PD, e.a. The content and cost of cataract surgery. Arch Ophthalmol 1993; 111: 1041-9.
- Ste93b Stewart JD, Hoddinott J. Photosynthetic acclimation to elevated atmosphere carbon dioxide and UV-irradiation in *Pinus banksiana*. Physiol Plant 1993; 88: 493-500.
- Sti81 Stingl G, Stingl LAG, Aberer W, e.a. Antigen presentation by murine epidermal Langerhans cells and its alteration by ultraviolet B light. J Immunol 1981; 127: 1707-13.
- STG87 Stuurgroep Toekomstscenario's Gezondheidszorg. Kanker in Nederland. Deel 1. Scenarioreport. Scenario's over kanker 1985 - 2000. Utrecht/Antwerpen: Bohn, Scheltema & Holkema, 1987: 168.
- Sto91 Stolarski RS, Bloomfield P, McPeters RD, e.a. Total ozone trends from NIMBUS-7 TOMS data. J Geophys Res Lett 1991; 18: 1015-8.
- Sul92a Sullivan JH, Teramura AH, Ziska LH. Variation in UV-B sensitivity in plants from a 3,000 m elevation gradient in Hawaii. Am J Bot 1992; 79: 737-43.
- Sul92b Sullivan JH, Teramura AH. The effect of ultraviolet-B radiation on loblolly pine. 2. Growth of field-grown seedlings. Trees 1992; 6: 115-20.
- Tan91 Tang A, Udey MC. Inhibition of epidermal Langerhans cell function by low dose ultraviolet B radiation. Ultraviolet B radiation selectively modulates ICAM-1 (CD54) expression by murine Langerhans cells. J Immunol 1991; 146: 3347-55.
- Tay81 Taylor HR. Climatic droplet keratopathy and pterygium. Austr J Ophthalmol 1981; 9: 199-206.
-

- Tay88 Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, e.a. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med* 1988; 319: 1429-33.
- Tay89a Taylor HR. Ultraviolet radiation on the eye: An epidemiological study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1989; 87: 802-53.
- Tay89b Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, e.a. Corneal changes associated with chronic UV radiation *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1481-4.
- Ter83 Teramura AH. Effect of ultraviolet-B radiation on the growth and yield of crop plants. *Physiol Plant* 1983; 58: 415-27.
- Ter90 Teramura AH, Sullivan JH, Ziska LH. Interaction of elevated ultraviolet-B radiation and CO₂ on productivity and photosynthetic characteristics in wheat, rice and soybean. *Plant Physiol* 1990; 94: 470-5.
- Ter91 Teramura AH, Ziska LH, Szein AE. Changes in growth and photosynthetic capacity of rice with increased UV-B radiation. *Physiol Plant* 1991; 83: 373-80.
- Tin91 Tinsten AD, Kopf GCM, Gottlieb GJ, e.a. Prospective follow up for malignant melanoma in patients with atypical mole (dysplastic nevus) syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 44-8.
- TK89 Omgaan met risico's. De risicobenadering in het milieubeleid. *Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989*, nr 21137-5. Den Haag: SDU uitgeverij, 1989.
- TK92a Nationaal milieubeleidsplan. Verslag van een mondeling overleg. *Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1991-1992*, nr 21137-109. Den Haag: SDU uitgeverij, 1992.
- TK92b Nationaal Milieubeleidsplan. Brief van de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke ordening en Milieubeheer. *Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1991-1992*, nr 21137-110. Den Haag: SDU uitgeverij, 1992.
- TK93 CFK's. Brief van de minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer. *Handelingen Tweede Kamer, vergaderjaar 1992-1993*, nr 22835-3. Den Haag: SDU uitgeverij, 1993.
- Toe80 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: 445-53.
- Tyr86 Tyrell RM, Pidoux M. Endogenous glutathione protects human skin fibroblasts against the cytotoxic action of UVB, UVA and near-visible radiations. *Photochem Photobiol* 1986; 44: 561-4.
- Tyr88 Tyrell RM, Pidoux M. Correlation between endogenous glutathione content and sensitivity of cultured human skin cells to radiation at defined wavelengths in the solar ultraviolet range. *Photochem Photobiol* 1988; 47: 405-12.
- UNEP89 United Nations Environment Programme. Environmental effects panel report. Nairobi: United Nations, 1989.
- UNEP91 United Nations Environment Programme. Environmental effects of ozone depletion: 1991 update. Nairobi: United Nations, 1991.
- Urb74 Urbach F, Berger D, Davies RE. Field measurements of biologically effective UV radiation and its relation to skin cancer in man. In: Broderick AJ, Hard TM, red. *Proceedings of the Third Conference on Climatic Impact Assessment Program*. Washington: US Dept of Transportation, 1974.
- Vee89 van 't Veer, LJ, Burgering BMT, e.a. N-ras mutations in human cutaneous melanoma on sun-exposed body sites. *Mol Cell Biol* 1989; 9: 3114-6.

- Ven91 Venema J, van Hoffen A, Natarajan AT, e.a. Xeroderma pigmentosum complementation group C cells remove pyrimidine dimers exclusively from the transcribed strand of the adenosine deaminase gene. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 4128-34.
- Ver90 Vermeer M, Streilein JW. Ultraviolet B light-induced alterations in epidermal Langerhans cells are mediated in part by tumor necrosis factor-alpha. *Photo Immunol Photomed* 1990; 7: 258-65.
- Ver91 Vermeer M, Schmieder GJ, Yoshikawa T, e.a. Effects of ultraviolet B light on cutaneous immune responses of humans with deeply pigmented skin. *J Invest Derm* 1991; 97: 729-34.
- Vin91 Vink AA, Berg RJW, de Gruijl FR, e.a. Induction, repair and accumulation of thymic dimers in the skin of UV-B-irradiated hairless mice. *Carcinogenesis* 1991; 12(5): 861-4.
- Vin93 Vink AA. DNA damage in UV-exposed hairless mice (Proefschrift). Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1993.
- Vis93 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, e.a. Incidence of cancer in the Netherlands 1990. Second report of the Netherlands Cancer Registry. Utrecht, Vereniging Integrale Kankercentra, 1993.
- Vit80 Vitaliano PP, Urbach F. The relative importance of risk factors in nonmelanoma carcinoma. *Arch Dermatol* 1980; 116: 454-6.
- Vit90 Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, e.a. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer* 1990; 66: 2811-7.
- Vog92 Vogelstein B, Kinzler KW. P53 function and dysfunction. *Cell* 1992; 70: 523-6.
- Vre89 Vrensen G, Willekens B. Classification and prevalence of early senile lens opacities in human donor eyes. *Dev Ophthalmol* 1989; 17: 181-7.
- Vre90 Vrensen G, Willekens B. Biomicroscopy and scanning electron microscopy of early opacities in the aging human lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 1582-91.
- Vre91 Vrensen G. Discrepancy between onset of early lens changes and onset of senile cataract: the case for cellular defense systems in the human eye lens. *Dev Ophthalmol* 1991; 21: 129-33.
- Wea88 Weale RA. Age and the transmittance of the humane crystalline lens. *J Physiol* 1988; 395: 577-87.
- Wea89 Weale RA. Do years of quanta age the retina? *Photochem Photobiol* 1989; 50: 429-438.
- Wei88 Weinert TA, Hartwell LH. The RAD9 gene controls the cell cycle response to DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 1988; 241: 317-22.
- Wei89 Weinstock MA. The epidemic of squamous cell carcinoma. *JAMA* 1989; 262: 2138-40.
- Wei91a Weinberg RA. Tumor suppression genes. *Science* 1991; 254: 1138-46.
- Wei91b Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, e.a. Non-melanoma skin cancer mortality: a population based study. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1194-7.
- Wel82 Wellmann E. UV-radiation in photomorphogenesis. In: Shropshire W, Mohr H, red. *Encyclopedia of Plant Physiology*. Berlin: Springer Verlag, 1982: 16B, 745-56.
- Whe75 Wheeler CE. Pathogenesis of recurrent herpes simplex infections. *J Invest Dermatol* 1975; 65: 341-6.
- WHO93 World Health Organization. The effects of solar UV radiation on the eye. Report of an informal consultation. Geneva: WHO, 1994.
- Win92 de Winter GA, Coebergh JWW, van Leeuwen FE, e.a. Incidence of cancer in the Netherlands 1989. First report of the Netherlands Cancer Registry. Utrecht: Landelijk Overlegorgaan Kankercentra, 1992.
-

- Wol93a Wolf P, Yarosh DB, Kripke ML. Effects of sunscreens and a DNA excision repair enzyme on ultraviolet radiation-induced inflammation, immune suppression, and cyclobutane pyrimidine dimer formation in mice. *J Invest Dermatol* 1993; 101(4): 523-7.
- Wol93b Wolf P, Donawho CK, Kripke ML. Analysis of the protective effect of different sunscreens on UV-radiation induced Kcal and systemic suppression of contact hypersensitivity and inflammatory responses in mice. *J Invest Dermat* 1993; 100: 254-9.
- Yee89 Yee GK, Ullrich SE, Kripke ML. The role of suppressor factors in the regulation of the immune responses by ultraviolet radiation-induced suppressor T lymphocytes. I. Activity of suppressor cell culture supernatants. *Cell Immunol* 1989; 121: 74-87.
- Yoh92 Yohn JJ, Lyons MB, Norris DA. Cultured human melanocytes from black and white donors have different sunlight and ultraviolet A radiation sensitivities. *J Invest Derm* 1992; 99: 454-9.
- You91 Young RW. Age-related Cataract. New York: Oxford University Press, 1991.
- Zhe93 Zheng X, Basher RE. Homogenisation and trend detection analysis of broken series of solar UVB data. *Theor Appl Climatol* 1993; 47: 189-203.
- Zig91 Zigman S, Paxhia T, McDaniel T, e.a. Effect of chronic near-ultraviolet radiation on the gray squirrel lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 1723-32.
- Zöl84 Zölzer F, Kiefer J. Wavelength dependence of inactivation and mutation induction to 6-thioguanine-resistance in V79 Chinese hamster fibroblasts. *Photochem Photobiol* 1984; 40: 49-53.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Verslag Workshop

Bijlagen

De adviesaanvraag

In een brief van 19 mei 1992 (kenmerk DGM/SVS/14592003) verzocht de Minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer de Gezondheidsraad advies uit te brengen over de risico's voor de mens en voor ecosystemen die het gevolg zijn van blootstelling aan ultraviolette straling. De adviesaanvraag luidt als volgt.

De aantasting van de ozonlaag baart wereldwijd grote zorgen. Acties ter beperking van onder andere de CFK-productie (Montreal-Protocol) geven expressie aan deze zorgen. De nieuwste wetenschappelijke inzichten geven aan dat er sprake is van een duidelijke relatie tussen de aantasting van de stratosferische ozonlaag en een toename van ultraviolette (UV) straling in de hogere atmosfeer. Een toename van met name UV(B) straling op het leefnivo kan leiden tot hogere blootstelling en aldus tot een toename van gezondheidsschade veroorzaakt door UV straling. Recente berichten over mogelijk significante veranderingen in de stratosferische ozonlaag op het Noordelijk Halfrond, en de mogelijk daarmee samenhangende gezondheidsrisico's, hebben gezorgd voor een toegenomen onrust onder de Nederlandse bevolking.

In een voorgaand advies van de Gezondheidsraad (1986) is uiteengezet welke gezondheidseffecten bij de mens kunnen optreden als gevolg van blootstelling aan UV straling. Voorts werd in dat advies ingegaan op de mogelijkheden om de ongewenste negatieve effecten van blootstelling aan niet-natuurlijke bronnen van UV straling (bijvoorbeeld "zonnebanken") te reguleren. Sindsdien heeft op wereldschaal onderzoek plaatsgevonden naar de relatie tussen blootstelling aan UV straling en het optreden van negatieve gezondheidseffecten, zoals bijvoorbeeld de incidentie van huidkanker.

Onlangs is onder auspiciën van het UNEP een rapport over milieueffecten door aantasting van de ozonlaag verschenen, waarin nieuwe gegevens over negatieve effecten op mens, goederen en ecosystemen worden beschreven (Environmental Effects of Ozone Depletion: 1991 Update, november 1991).

Ook het RIVM heeft in 1991 een rapport uitgebracht waarin getracht werd de negatieve gezondheids-effecten op de mens ten gevolge van blootstelling aan UV straling te kwantificeren in een door menselijk handelen veroorzaakt toegevoegd risico (rapport nr. 249104002, Blootstelling aan ultraviolette straling, Slaper en Eggink, oktober 1991). Hoewel behept met onzekerheden maakt deze poging tot het kwantificeren van het risico van toenemende blootstelling aan UV straling duidelijk dat, op basis van vergelijking met andere milieurisico's, deze mogelijke toename van UV straling in het buitenmilieu, en de daarmee samenhangende negatieve effecten op het milieu, beleidsmatig grote prioriteit verdient. Deze prioriteitsstelling geeft aanleiding tot vragen inzake de kwantificering van effecten die het gevolg zijn van blootstelling aan UV straling. Ik stel het derhalve op prijs om, onder andere naar aanleiding van de resultaten van bovengenoemde rapporten, het advies van de Gezondheidsraad te verkrijgen over een vijftal hieronder te noemen onderwerpen.

- 1 Zijn er sedert het advies van 1986 nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen te melden die een duidelijker verband leggen tussen blootstelling aan UV straling en effecten op het menselijk immuunsysteem? Zijn deze effecten zoals bijvoorbeeld immuunsuppressie en de daarmee samenhangende toename van bijvoorbeeld infecties, indien aantoonbaar, te vertalen naar dosis-effect relaties met als indicator ziekte en/of sterfte? Welke getalsfactor kan men hanteren voor sterftkans en/of incidentie van ziekte als dergelijke dosis-effect relaties te kwantificeren zijn?
 - 2 Er zijn vele modelberekeningen bekend die een verband leggen tussen een procentuele aantasting van de ozonlaag en een zekere toename van de UV straling op leefniveau met als gevolg een toename van niet-melanome huidkankerincidentie. Bestaan er nieuwe inzichten ten aanzien van de hoogte van de risicofactor die een relatie legt tussen deze kankerincidentie en blootstelling aan UV straling? Eenzelfde vraag kan gesteld worden ten aanzien van de kwantitatieve relatie tussen sterfte aan huidkanker en incidentie van kanker ten gevolge van blootstelling aan UV straling.
 - 3 Tot voor kort was het niet duidelijk of melanomen ook (partieel) door UV straling veroorzaakt danwel in hun ontwikkeling door UV straling gestimuleerd worden. Bestaat er momenteel, als gevolg van recente wetenschappelijke onderzoeksresultaten, meer zekerheid over de relatie UV straling en de incidentie van melanomen, met name over de mogelijke rol van UV straling als co-factor? Zijn dergelijke relaties al te kwantificeren? Zijn er nieuwe ontwikkelingen te melden die van belang zijn voor de bepaling van de sterftkans na het optreden van melanomen?
 - 4 Zijn er voldoende aanwijzingen beschikbaar gekomen die duidelijk maken dat meer oogaandoeningen dan voorheen werd aangenomen in relatie kunnen worden gebracht met blootstelling aan UV straling? Is het mogelijk om op basis van nieuwe en bestaande kennis inzake geïnduceerde oogaandoeningen ten gevolge van blootstelling aan UV straling te komen tot zogeheten risicogetallen?
 - 5 In het verleden is onderzoek, dat betrekking had op effecten van UV straling, voornamelijk gericht geweest op humane effecten. Steeds vaker worden vragen gesteld over mogelijke negatieve effecten van UV straling op ecosystemen. Is de huidige wetenschappelijke kennis al zodanig ontwikkeld dat mogelijke negatieve effecten van UV straling op ecosystemen, bijvoorbeeld aquatische ecosystemen, te kwantificeren zijn? Biedt de systematiek op het gebied van effecten op ecosystemen zoals die in de notitie "Omgaan met risico's" (1989) gepresenteerd is houvast bij een dergelijke kwantificering?
-

wg

De Minister van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer,
JGM Alders

De commissie

De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft op 17 september 1992 de commissie 'Risiko's UV straling' geïnstalleerd. De commissie is als volgt samengesteld:

- prof dr JC van der Leun, emiritus hoogleraar dermatologie, *voorzitter*
Universiteit Utrecht
- prof dr W Admiraal, hoogleraar aquatische ecotoxicologie
Universiteit van Amsterdam
- prof dr WHO Ernst, hoogleraar plantkunde
Vrije Universiteit, Amsterdam
- dr WWC Gieskes, oceanograaf
Rijksuniversiteit Groningen
- dr FR de Gruijl, biofysicus
Universiteit Utrecht
- dr H de Haan, limnoloog
Afdeling Waterhuishouding Provincie Friesland, Leeuwarden
- dr DWG Jung, fysicus, *adviseur*
Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer,
Den Haag
- drs RJ van Kempen, stralingsdeskundige, *adviseur*
Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, Rijswijk

- dr H van Loveren, immunotoxicoloog
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven
- dr WF Passchier, fysisch-chemicus, *adviseur*
Gezondheidsraad, Den Haag
- dr L Roza, biochemicus
TNO Voeding, Rijswijk
- dr H Slaper, biofysicus, *adviseur*
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven
- prof dr KEWP Tan, hoogleraar oogheelkunde
Vrije Universiteit, Amsterdam
- prof dr BJ Vermeer, hoogleraar dermatologie
Rijksuniversiteit Leiden
- prof dr GFJM Vrensen, hoogleraar ophthalmo-morfologie
Rijksuniversiteit Leiden en Interuniversitair Oogheelkundig Instituut, Amsterdam
- dr JH Vosjan, microbioloog
Nederlands Instituut voor Onderzoek der Zee, Den Burg, Texel
- prof dr ir AA van Zeeland, hoogleraar moleculaire stralingsdosimetrie en stralingsmutagenese
Rijksuniversiteit Leiden
- dr E van Rongen, radiobioloog, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Na de installatievergadering heeft de commissie haar werk voortgezet in twee werkgroepen, de werkgroep 'Effecten op de mens' en de werkgroep 'Effecten op ecosystemen'. Na afronding van de werkzaamheden van deze werkgroepen heeft de commissie nog éénmaal plenair vergaderd.

De werkgroep 'Effecten op de mens' heeft veertien maal vergaderd. Zij was als volgt samengesteld:

- prof dr JC van der Leun, *voorzitter*
- dr H van Loveren, *vice-voorzitter*
- dr FR de Gruijl
- dr DWG Jung, *adviseur*
- drs RJ van Kempen, *adviseur*
- dr WF Passchier, *adviseur*
- dr L Roza
- dr H Slaper, *adviseur*
- prof dr KEWP Tan
- prof dr BJ Vermeer

- prof dr GFJM Vrensen
- prof dr ir AA van Zeeland
- dr E van Rongen, *secretaris*

De werkgroep 'Effecten op ecosystemen' heeft vier maal vergaderd. Zij was als volgt samengesteld:

- prof dr JC van der Leun, *voorzitter*
- prof dr W Admiraal, *vice-voorzitter*
- prof dr WHO Ernst
- dr WWC Gieskes
- dr H de Haan
- dr DWG Jung, *adviseur*
- drs RJ van Kempen
- dr WF Passchier, *adviseur*
- dr H Slaper, *adviseur*
- dr JH Vosjan
- dr E van Rongen, *secretaris*

Administratieve assistentie werd verleend door mw R Aksel-Gauri en redactionele ondersteuning door drs AB Leussink, beiden werkzaam op het secretariaat van de Gezondheidsraad.

Verslag workshop

Inleiding

Er bestaat onduidelijkheid over de rol van ultraviolette straling in het ontstaan van één of meerdere vormen van cataract. In de wetenschappelijke wereld zijn er twee 'stromingen'. De eerste meent dat op grond van experimenteel en epidemiologisch onderzoek geconcludeerd kan worden dat UV straling een oorzaak kan zijn van cataract. De tweede stroming is de mening toegedaan dat het experimenteel onderzoek geen goed model biedt voor de mens en dat de uitkomsten van het epidemiologisch onderzoek verklaard kunnen worden door aan te nemen dat er andere etiologische factoren dan UV straling werkzaam zijn.

De commissie van de Gezondheidsraad, belast met het opstellen van het voorliggende advies, voelde zich niet in staat om met de haar ter beschikking staande wetenschappelijk gegevens een verantwoord oordeel te geven over de (mogelijke) rol van UV straling bij het ontstaan van cataract. Op voorstel van de commissie heeft de Gezondheidsraad op 31 januari en 1 februari 1994 een internationale workshop georganiseerd waarin 14 experts een overzicht hebben gepresenteerd van de wetenschappelijke gegevens, hun interpretatie daarvan hebben gegeven en met de commissieleden en enkele gasten daarover hebben gediscussieerd.

Deelnemers

De volgende internationale experts hebben tijdens de workshop een voordracht gehouden:

- James P Dillon, Columbia University, New York, NY, Verenigde Staten
- Paul Dolin, University of London, Londen, Engeland
- John W Eaton, Albany Medical College, Albany, NY, Verenigde Staten
- John J Harding, University of Oxford, Oxford, Engeland
- Kenneth R Hightower, Oakland University, Rochester, MI, Verenigde Staten
- Otto Hockwin, St Augustin, Duitsland
- Jonathan C Javitt, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, Verenigde Staten
- Barbara EK Klein, University of Wisconsin Medical School, Madison, WI, Verenigde Staten
- Masami Kojima, Kanazawa Medical University, Uchinada, Ishikawa, Japan
- Janice D Longstreth, Batelle Pacific Northwest Laboratories, Washington, DC, Verenigde Staten
- David H Sliney, US Army Environmental Hygiene Agency, Aberdeen, MD, Verenigde Staten
- Hugh R Taylor, Royal Victorian Eye and Ear Hospital, East Melbourne, Victoria, Australië
- Gijs FJM Vrensen, Interuniversitair Oogheelkundig Instituut, Amsterdam
- Alfred R Wegener, Universität Bonn, Duitsland

Voorzitter van de workshop was Simon P Wolff, University College London Medical School, Londen, Engeland. Dit verslag is mede gebaseerd op een 'Chairman's report' van zijn hand.

Samenvatting voordrachten en discussies

Het programma van de tweedaagse workshop was zodanig opgezet dat op de eerste dag vooral aandacht werd geschonken aan experimentele onderzoeken, zowel met gekweekte lenzen als met proefdieren, waarna op de tweede dag het epidemiologisch onderzoek behandeld werd en er een integrale en synthetiserende discussie plaats vond.

Bij de bespreking van het experimentele onderzoek kwamen een aantal mogelijke mechanismen van het ontstaan van vertroebelingen in de lens (die uiteindelijk kunnen leiden tot cataract) aan de orde. Er is nog geen duidelijk beeld op welke manier vertroebelingen precies ontstaan. Er zijn stoffen in de lens aanwezig die UV straling kunnen

absorberen, wat het begin kan zijn van een keten van reacties die leidt tot de denaturatie van lens-eiwitten. De belangrijkste van deze chromoforen zijn tryptofaan, kynurenines en de verbindingen die zorgen voor de vergeling van de lens in de loop van het leven. Volgens Dillon wordt in jonge lenzen ongeveer 95% van de UV straling geabsorbeerd door kynurenines en zo'n 5% door tryptofaan. Kynurenines zijn relatief inefficiënt in het doorgeven van de energie uit UV straling. Bij het ouder worden vindt er geleidelijk een verschuiving plaats naar absorptie door gele pigmenten. Deze zijn eveneens niet zo effectief in het doorgeven van de stralingsenergie, maar wel in het absorberen daarvan. Dillon postuleerde dat de schade die in oude menselijke lenzen wordt aangetroffen ontstaat uit een accumulatie van schade ten gevolge van de absorptie door kynurenines en gele pigmenten. Een probleem bij tryptofaan, dat veel efficiënter is in het doorgeven van UV stralingsenergie, is dat deze verbinding wel in lenzen van proefdieren, maar niet in die van de mens is aangetoond. Volgens Hightower is echter bij de mens tryptofaan wel aantoonbaar in het lensepitheel. Hij presenteerde een model waarin UV straling veranderingen in de epitheelcellen induceert die vervolgens via cellulaire interacties aan dieperliggende cellen worden doorgegeven. Dit zou één van de problemen bij de extrapolatie van de dierexperimentele gegevens naar de mens oplossen.

Een ander probleem is, dat dierexperimenten vrijwel uitsluitend uitgevoerd zijn met nacht- of schemerdieren. Volgens Vrensen zouden deze vanwege verschillen in bouw en biochemie en vanwege verschillen in levensduur een minder goed model zijn om de invloed van UV straling te onderzoeken. Daarnaast zijn dierexperimenten qua opzet en uitvoering (korte, hevige bestraling) niet goed vergelijkbaar met blootstelling zoals die bij de mens plaatsvindt (bestralingen met een lage intensiteit, maar gedurende een lange periode).

De algehele indruk was toch wel dat uit de dierexperimenten en uit het onderzoek aan operatief verwijderde menselijke lenzen gegevens verkregen zijn die de hypothese dat UV straling een rol speelt bij de vorming van cataract ondersteunen. Eén van de voorwaarden om de resultaten van epidemiologisch onderzoek te kunnen gebruiken voor de onderbouwing van een oorzaak-gevolgrelatie is, dat er een plausibel biologisch mechanisme moet zijn. In het geval van UV straling en cataract lijkt aan die voorwaarde wel voldaan te zijn.

Voorafgaande aan de bespreking van de effecten gevonden bij de mens, gaf Sliney een overzicht van de dosimetrie van UV straling in het oog. Hij benadrukte dat directe straling voor een belangrijk deel wordt afgeschermd als gevolg van de ligging van de ogen in de oogkassen, de aanwezigheid van de wenkbrauwen en het fronsen als reactie op een hoge lichtintensiteit. Verstrooide en gereflecteerde UV straling levert echter een belangrijke bijdrage aan de totale UV belasting van het oog. Dit is van groot belang bij de interpretatie van die epidemiologische onderzoeken waarbij niet geprobeerd is de

individuele blootstelling zo goed mogelijk te kwantificeren, maar waarbij de mate van blootstelling aan UV straling wordt afgeleid uit de lokale omstandigheden, zoals breedtegraad, hoogte boven zeeniveau en terreinsoort.

Taylor gaf een overzicht van het onderzoek aan de Maryland Watermen. Dit epidemiologisch onderzoek is een van de weinige waarin men zich veel moeite heeft getroost de individuele blootstelling te bepalen. Omdat het hier retrospectief onderzoek betreft, blijft het een probleem dat deze bepaling deels is gebaseerd op herinnering van de onderzochte personen. Het was toch mogelijk een redelijk nauwkeurig beeld te krijgen van de individuele blootstelling, zelfs zo dat een onderscheid gemaakt kon worden in blootstelling aan UV-A, UV-B, blauw licht en zichtbaar licht. Een ander en groter probleem met dit onderzoek is dat er niet gekeken is naar cataract, d.w.z. vertroebelingen in de lens die het gezichtsvermogen verminderen, maar naar kleine, slechts met speciale apparatuur waarneembare lokale vertroebelingen. Voor vertroebelingen in de lens bleek een relatie met de gecumuleerde hoeveelheid UV-B straling te bestaan en is een zwakke dosis-respons relatie gevonden. Voor vertroebelingen op andere plaatsen in de lens is een dergelijke relatie niet gevonden. Relaties met UV-A, en blauw of zichtbaar licht konden in het geheel niet worden aangetoond. In een onderzoek in dezelfde regio aan patiënten met posterieur subcapsulair cataract kon eveneens een relatie met blootstelling aan UV-B straling worden vastgesteld.

Dolin gaf een samenvatting van de resultaten van de belangrijkste epidemiologische onderzoeken waarin de blootstelling individueel is bepaald, uitgesplitst naar de locatie van de vertroebelingen in de lens. Naast het onderzoek aan de Maryland Watermen is in onderzoek aan de inwoners van Beaver Dam in Wisconsin (VS) eveneens een positieve relatie gevonden tussen blootstelling aan zonlicht en vertroebelingen in de lens, maar alleen bij mannen. Volgens Klein, een van de onderzoekers, was het opvallend in dit onderzoek dat deze vertroebelingen vooral voorkwamen in het gedeelte van de lens dat het dichtst bij de neus ligt, terwijl Sliney had aangegeven dat er redenen zijn om aan te nemen dat licht dat zijdelings in de lens invalt juist daar geconcentreerd kan worden. In een onderzoek in Parma (Italië) bleek het werken buiten en het doorbrengen van vrije tijd in zonlicht eveneens gerelateerd te zijn met afwijkingen in de lens.

In geen enkel onderzoek is een relatie gevonden tussen blootstelling aan zonlicht en het optreden van vertroebelingen in de lenskern.

Het bovengenoemde onderzoek in Maryland was het enige waarin een significante relatie is gevonden tussen blootstelling aan zonlicht (of meer specifiek, aan UV-B) en posterieur subcapsulair cataract. Er zijn verder nog verscheidene andere onderzoeken waarin noch de blootstelling individueel is bepaald, noch de vertroebeling of het type cataract is gespecificeerd. Over het algemeen wordt de blootstelling in deze onderzoeken gecorreleerd aan geografische omstandigheden, zoals breedtegraad en hoogte boven

zeeniveau. In een aantal van deze onderzoeken is ook een relatie gevonden tussen een of andere maat voor blootstelling aan zonlicht en het voorkomen van van cataract. Zo vond Javitt dat er relatief minder cataract-operaties in het noorden van de VS waren uitgevoerd dan in het zuiden.

Een probleem met alle epidemiologische onderzoeken is dat er vele factoren zijn die de resultaten kunnen vertekenen en dat niet altijd adequaat voor deze factoren wordt gecorrigeerd. Volgens Harding is vanwege deze redenen op geen enkele wijze aangetoond dat blootstelling aan zonlicht gerelateerd is met cataract. Voor andere factoren zoals diabetes, ondervoeding en hygiënische omstandigheden is dit wel het geval en het is zinvoller de aandacht daar op te richten. Een belangrijk argument tegen de rol van zonlicht (of UV straling) in het ontstaan van cataract beschouwt Harding het ontbreken van een relatie tussen cataract en pterygium en pinguecula, twee afwijkingen van het hoornvlies en de harde oogrok waarvoor er wel sterke aanwijzingen zijn dat zij (mede) veroorzaakt worden door blootstelling aan zonlicht. Daarnaast vindt hij dat het experimenteel onderzoek te weinig aanwijzingen geeft voor een plausibel biologisch mechanisme voor de vorming van cataract door UV straling.

De uiteindelijke uitkomst van de workshop was dat er toch geen algehele consensus kon worden bereikt tussen de aanhangers en tegenstanders van zonlicht (of UV straling) als oorzakelijke factor van cataract. Alleen voor posterieur subcapsulair cataract, de enige vorm van cataract die als zodanig is onderzocht (waarbij vertroebelingen van de lens dus gepaard gaan met vermindering van het gezichtsvermogen) was er een zekere mate van toenadering. Het feit dat voor afwijkingen aan de lenschors alleen voor relatief kleine vertroebelingen, en niet voor schorscataract *per se*, een zwakke relatie gevonden is was in ieder geval voor Harding geen reden om zijn standpunt te wijzigen. Andere deskundigen zijn echter van mening dat deze vertroebelingen in de lenschors zich kunnen ontwikkelen tot een schorscataract en dat er dus wel degelijk reden is om aan te nemen dat zonlicht ook op deze vorm van cataract invloed heeft. Wat daarnaast wel waarschijnlijk is, en daar waren alle aanwezigen het over eens, is dat als er al een invloed is van zonlicht deze waarschijnlijk ten opzichte van andere factoren, zoals die genoemd door Harding, niet erg groot is. Zonlicht is waarschijnlijk niet de belangrijkste factor in het ontstaan van de grote hoeveelheid cataracten die in landen op lage geografische breedte voorkomen. Een laatste punt waarover wel consensus heerste is dat er meer onderzoek nodig is van het type zoals uitgevoerd aan de Maryland Watermen, dus met zo nauwkeurig mogelijke bepaling van de individuele blootstelling.