

VITAMINES: OOK GEZOND VOOR DE BESTRAALDE HUID?

*Onderzoek naar de effecten van vitamine C en E op de
radiobestraalde huid*

Namen	: Debby Lorkeers : Kirsten van der Weide
Inleverdatum	: 19-01-2010
Email	: debby.lorkeers@student.hu.nl : kirsten.vanderweide@student.hu.nl
Product	: Onderzoeksrapport
Opleiding	: Huidtherapie
Klas	: H3A
Begeleidster	: Lonneke Schippers



Inhoudsopgave

Voorwoord	2
1 Inleiding	3
1.1 Aanleiding	3
1.2 Onderzoeksvraag en definiëring begrippen	4
1.2.1 Definities	4
1.3 Inhoudelijke oriëntatie/literatuurverkenning	5
1.4 Opzet en uitvoering van het onderzoek	5
2 Rapport	6
2.1 Huideffecten bij radiotherapie	6
2.1.1 RTOG® schema	7
2.2 De vitamines	8
2.2.1 Vitamine C	8
2.2.2 Vitamine E	11
2.3 Samenstelling eindproduct	12
2.3.1 Ferulic acid	12
2.3.2 Vitamine C, E en Ferulic acid	13
2.4 Stralingseffecten	16
2.4.1 Ioniserende straling (IR)	16
2.4.2 Ultraviolette straling (UV)	17
2.4.3 Vergelijking UV met IR	17
2.5 Belang voor de huidtherapeut	19
3 Discussie en conclusie	20
3.1 Discussie	20
3.2 Conclusie	20
3.3 Aanbevelingen	21
4 Literatuurlijst	22
Bijlage 1 Verklarende woordenlijst	24
Bijlage 2 RTOG® schema	26
Bijlage 3 Auteursrechten	27
Bijlage 4 Onderzoeksopzet	28

Voorwoord

Wij, Debby Lorkeers en Kirsten van der Weide volgen de opleiding Huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht. Dit onderzoeksrapport is opgesteld in het kader van het uitvoeren van onderzoek (UVO). Het hoofddoel van de afstudeeropdracht is als volgt omschreven: “De rol van huidtherapeut als beroepsontwikkelaar heeft betrekking op de verantwoordelijkheid ten aanzien van het behoud c.q. verbetering en borging van de kwaliteit van de eigen hulp- en dienstverlening, en het leveren van bijdragen aan verdere ontwikkeling van het beroep huidtherapie.”¹

Dit onderzoeksrapport is bedoeld voor huidtherapeuten met een interesse voor (ex-) kankerpatiënten en hun nazorg met betrekking tot huidzorg. Ons doel is een begin te maken met de doorontwikkeling van huidzorg bij radiotherapie.

¹ Bovenstaand citaat komt uit het bijlage boek 'Uitvoeren van onderzoek Jaar 3&4' van de Opleiding Huidtherapie

1 Inleiding

In dit hoofdstuk is een korte weergave te vinden hoe er in dit onderzoek te werk is gegaan. De uitgebreidere versie hiervan is te vinden in de onderzoeksopzet in de bijlage.

1.1 Aanleiding

Jaarlijks krijgt 45% van alle kankerpatiënten in Nederland te maken met radiotherapie, wat neerkomt op ongeveer 40.000 nieuwe patiënten per jaar. Radiotherapie brengt veel schade teweeg, zowel fysiek als psychisch.¹

Met deze wetenschap is er gebrainstormd over mogelijke onderzoeksvragen voor de behandeling van de huid na radiotherapie. Zodra de meeste patiënten 'uitbehandeld' zijn en 'gezond' verklaard zijn, wordt dit vaak door de patiënt toch anders ervaren. Want, de patiënt heeft nog dikwijls te maken met een beschadigde en zeer gevoelige huid.

Uit de titel van dit onderzoeksrapport is af te leiden, dat dit onderzoek gaat over het effect van de vitamines C en E op de huid. Tijdens en na de radiotherapie.

Het is een actueel onderwerp waar veel (ex-) kankerpatiënten mee te maken krijgen. Bij een goede behandeling kunnen vele baat hebben.

Het onderwerp dat is gekozen is zowel vanuit de opleiding als in de praktijk slechts zeer beperkt aan de orde gekomen. Zowel binnen de opleiding als binnen de huidtherapiepraktijk kan er geen concreet passende behandeling genoemd worden. Enkel een behandeling gebaseerd op ervaring van deskundigen.

1.2 Onderzoeksvraag en definiëring begrippen

Welk effect hebben, tijdens en/of na radiotherapie, vitamine C en E op de huid wanneer deze huidbeschadigingen vertoont behorende tot het RTOG[®] schema 1 en 2?

De conclusie op de onderzoeksvraag zal verkregen worden, door middel van een literatuurstudie op de onderstaande subvragen.

- Wat zijn de huideffecten bij radiotherapie?
- Wat is de werking van de vitamines C en E?
- Hoe moet de samenstelling van het eindproduct zijn?
- Wat zijn de stralingseffecten?

1.2.1 Definities

Er is in dit onderzoeksrapport geprobeerd de begrippen zo duidelijk mogelijk te omschrijven. Het kan echter voorkomen dat begrippen niet anders te omschrijven zijn en daarom onduidelijkheden veroorzaken. Deze begrippen zijn terug te vinden in de verklarende woordenlijst in de bijlage.

1.3 Inhoudelijke oriëntatie/ literatuurverkenning

In de literatuur zijn verschillende elementen gevonden die relevant zijn voor dit onderzoeksrapport. In meerdere wetenschappelijke artikelen worden de effecten van ioniserende straling (IR) op de huid beschreven. Zowel in de oppervlakkige als in de diepere lagen van de huid zal schade optreden als gevolg van radiotherapie. Ook wordt ingegaan op het celniveau en het DNA van de huid. Omdat vitamine C en E bekend staan als anti-oxidanten en vrije radicalen tegen gaan, kunnen deze een gunstige rol spelen bij de bescherming van de huid. In de literatuur is naar voren gekomen dat de vitamines C en E elkaar versterken als er een emulgator (Ferulic acid) aan toe wordt gevoegd. Echter, er wordt enkel onderzocht wat deze vitamines doen bij beschadiging van de huid door ultraviolette (UV) straling. De resultaten die uit dat onderzoek naar voren zijn gekomen blijken erg gunstig. Binnen dit onderzoeksrapport wordt gezocht naar de overeenkomsten tussen UV- en IR- stralingsschade. Verder onderzoek moet uitwijzen of deze vitamines ook echt herstellend werken bij IR stralingsschade.

1.4 Opzet en uitvoering van het onderzoek

De opzet van dit onderzoek is een antwoord te krijgen op de werking van de vitamines C en E op de radiobestraalde huid. Om hier antwoord op te kunnen geven is er gezocht naar geschikte wetenschappelijke literatuur. Bij het zoeken naar deze literatuur is vooral gebruik gemaakt van de databank EBSCO host. Daar zijn de meeste relevante en actuele wetenschappelijke artikelen gevonden. Aan de gevonden literatuur is een score gekoppeld. Hiermee wordt de betrouwbaarheid van het artikel weergegeven. Gedurende de verdere uitwerking van het onderzoek zijn er meer wetenschappelijke artikelen bijgekomen.

2 Rapport

In dit hoofdstuk worden de uitkomsten van de verrichte literatuurstudie samengevoegd en beschreven. Hierin worden relevante onderzoeksresultaten weergegeven van eerdere onderzoeken, die bijdrage hebben geleverd aan het tot stand komen van de uiteindelijke resultaten.

2.1 Huideffecten bij radiotherapie

Om een goed beeld te kunnen vormen bij de huideffecten, wordt eerst het begrip ioniserende straling uitgelegd.

Bij radiotherapie wordt er gebruikt gemaakt van IR, deze straling wordt opgewekt in bestralingsapparaten en komt spontaan vrij uit radioactieve stoffen, welke deels door de weefsels geabsorbeerd worden. De straling bestaat uit ionen, atomen, elektronen en fotonen. De diepte van de straling hangt af van de sterkte en het soort straling, zo werken elektronen oppervlakkig terwijl fotonen dieper het weefsel binnen dringen. Bij de sterkte van de straling wordt er onderscheid gemaakt tussen een hoge en lage dosis straling. Bij een hoge dosis treedt celdood op en bij lage celbeschadiging.

Het doel van deze straling is om kankercellen te vernietigen en om het gezonde weefsel zoveel mogelijk te sparen.¹ Door de straling kan de huid flink beschadigen, zo ondervindt 95% van alle patiënten die radiotherapie ondergaan hierbij huidreacties.²

De vroege symptomen zijn meestal zichtbaar binnen de eerste en de veertiende dag na de eerste behandeling.² Vroege symptomen beginnen met zwak of matig erytheem en droge desquamatie. Daarna zal er helder erytheem zichtbaar zijn, wat kan samengaan met pijn, ook kan hierbij oedeem optreden. Hierop volgend kan de huid vochtige desquamatie vertonen wat tenslotte zal leiden tot zweren, bloeding of zelfs necrose van het weefsel.³

Al deze symptomen wijzen op cellulaire veranderingen in de epidermis en de dermis van de huid. De celproliferatie stopt in de basale laag van de epidermis na de bestraling. De cellen vanuit de onderste laag zullen op blijven schuiven naar het huidoppervlak met als gevolg dat er na enige tijd een tekort ontstaat aan bedekkende cellen, wat benadrukt dat het sparen van deze cellen belangrijk is. Cellen in de huid welke de meeste schade ondervinden zijn de fibroblasten, collageen, elastine en de lymfocyten.⁴

De huid zal extra hard gaan werken wanneer deze schade ondervindt, er wordt een prikkel doorgegeven waardoor er versnelde celproliferatie op zal treden.⁵ Celverlies, celmigratie, celaanmaak en de snelheid waarmee deze processen samengaan bepalen uiteindelijk de reactie op de bestraling.

2.1.1 RTOG® schema

Al meer dan 40 jaar is de Radiation Therapy Oncology Group® (RTOG®) een erkende leider om de overlevingskans en kwaliteit van leven voor kankerpatiënten te verbeteren. De RTOG® bestaat uit een netwerk van artsen en wetenschappers welke in samenwerking al vele protocollen en richtlijnen hebben ontwikkeld.⁶

De RTOG® heeft tevens een “Radiation Morbidity Scoring Schema” (RTOG®/ EORCT) ontwikkeld waarin per weefselsoort en per gradatie, de symptomen beschreven staan. In dit onderzoek wordt het specifieke schema voor de huid gebruikt (figuur 1).

Het noteren van de scores wordt uitgebreid gebruikt in vele experimentele studies en als routine in studieafdelingen, als standaardmethode om huidreacties te documenteren. De beschrijving van symptomen zijn zeer betrouwbaar omdat de RTOG® gedurende verschillende periodes en op verschillende tijdstippen de gegevens heeft verzameld.

	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Huid	Geen verandering	Folliculair, zwak of matig erytheem/ haarverlies/ droge desquamatie/ verminderd zweten	Gevoelig of helder erytheem, plekken natte desquamatie/ matige oedeem	Confluerende, natte desquamatie anders dan de huidplooien, pitting oedeem	Ulceratie, bloedingen, necrose

Figuur 1. RTOG® schema (www.rtog.org)⁶

2.2 De vitamines

De meeste vitamines zijn anti-oxidanten, welke zorg dragen voor de hoogste bescherming tegen schade door vrije radicalen in het lichaam. De huid is het orgaan dat het meeste lijdt onder de stralingsschade uit de omgeving zoals expositie aan zonlicht en sigarettenrook, welke ook de natuurlijke afweermechanismen sterk beïnvloeden.

Omdat de meest belangrijke anti-oxidanten, vitamine C en E alleen exogeen kunnen worden toegediend, heeft het voordelen om orale supplementen te vervangen door topische toediening. Deze bieden ook extra bescherming van de huid.

Het afzonderlijk gebruik van zowel vitamine C als E is niet effectief. Beide vitamines zullen gecombineerd moeten worden. De vitamines beschermen elkaar en verbeteren elkaars effectiviteit⁷. Nieuwe mogelijkheden om deze vitaminen samen te voegen maken het mogelijk dat de bescherming in de huid tegen vrije radicalen toeneemt⁷, waar in paragraaf 2.5 verder op ingegaan wordt.

2.2.1 Vitamine C

Vitamine C staat al eeuwen bekend (in orale toedieningsvorm) als een zeer krachtige vitamine, bijvoorbeeld om scheurbuik te voorkomen, aangezien vitamine C absoluut nodig is voor collage synthese (Burke, 2007). Hoewel de meeste dieren zichzelf voorzien in vitamine C is de mens daar niet meer toe in staat, het gen (L-gulono-γ-lactone oxidase)⁸ wat voor de aanmaak van vitamine C zorgt, is in die mate gemuteerd dat de mens voedsel nodig heeft om zich van vitamine C te voorzien. Voedsel wat veel vitamine C bevat zijn o.a. citrus vruchten, zwarte bessen, rode pepers en groene groenten.^{7,9}

Echter is er, zowel in het onderzoek van Burke en Lin et al aangetoond dat actief transport vanuit de darmen beperkt is. Hierbij is zelfs orale toediening van hoge doses vitamine C niet van effect voor de concentraties in de huid. Feitelijk is de aanwezigheid hiervan in de huid, na een topische toediening van 15% l-ascorbic acid (AA) serum, 27 maal hoger dan deze ooit bereikt kan worden met orale supplementen.

De topische derivaten van vitamine C dragen zorg voor vele voordelen aan de huid. De meest significante is de collage synthese en de bescherming tegen licht. Vitamine C is een hydrofiele en instabiele vitamine¹⁰. Expositie aan omgevingsfactoren verminderen vitamine C in de middelste huidlagen. Zelfs minimale UV straling van 1,6 minimale erythema doses (MED) verminderen de concentratie van vitamine C in de middelste huidlaag met 70%.^{11, 12}

Hieruit kan geconcludeerd worden dat, middels een topische toediening, het vitamine C gehalte (in de huid) aangevuld wordt en er verbetering optreedt van het percentage in de huid.

Hieraan voorafgaand is eerst onderzocht welke derivaat het meest geschikt is aan een al kwetsbare huid, wat AA blijkt te zijn.

Het derivaat AA wordt in meerdere onderzoeken, zoals die van Wells et al, Anika et al & Campos et al, benoemd als uitstekende anti-oxidant welke de collageen synthese reguleert en een verbetering aan de huid geeft wanneer er huidveranderingen zijn opgetreden door UV straling. Er zijn meerdere in vivo studies, waaronder die van Patricia et al, geweest die hebben aangetoond dat actieve substanties AA reageren in de epidermis. Deze zorgen voor verdikking van het epitheel, met cellen van een groter volume door intra en extra cellulaire hydratatie.

Ondanks dat AA onstabiel is en bruin kleurt zodra deze oxideert naar dihydroascorbic acid, na expositie aan lucht, blijft deze een uitstekende anti-oxidant. Dit is de reden dat het leven van producten die hoge concentraties van de pure vorm van vitamine C bevatten erg kort is.

11, 13

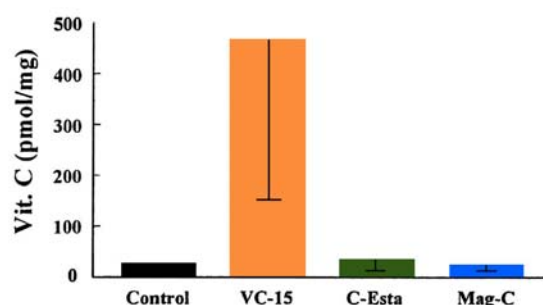
In verband met de nadelen van AA (zoals de instabiliteit) worden meestal andere derivaten gekozen. Deze derivaten hebben als nadeel dat ze niet goed door de huid geabsorbeerd worden en minimaal gemetaboliseerd worden door de huid tot een bruikbare vorm. In de studie van Pinnell et al is aangetoond bij een test op varkenshuiden dat de meest in cosmetica gebruikte derivaten niet het effect hebben zoals AA. Ze zijn gedurende 24 uur in een hoge concentratie op de varkenshuiden aangebracht waarbij ook een controle groep is gebruikt (figuur 2).

Varkenshuiden worden het meest gekozen voor studies als deze, omdat ze het meest overeenkomen met de menselijke huid en ze

het beste dierlijk model zijn voor onderzoek naar de werking van topische anti-oxidant zijn¹⁴.

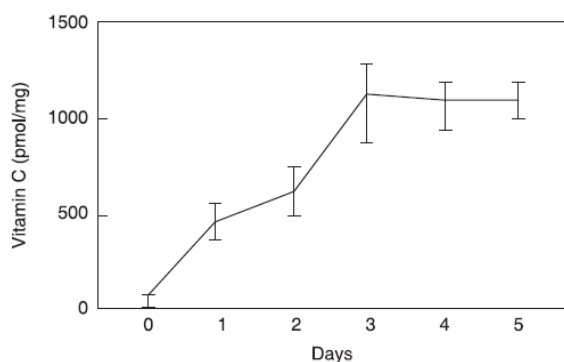
Om de voordelen van AA aan de huid te hebben moet het product;

- een concentratie hebben die tenminste hoger is dan 10%
- stabiel zijn
- een pH van 3.5 of minder hebben.¹³

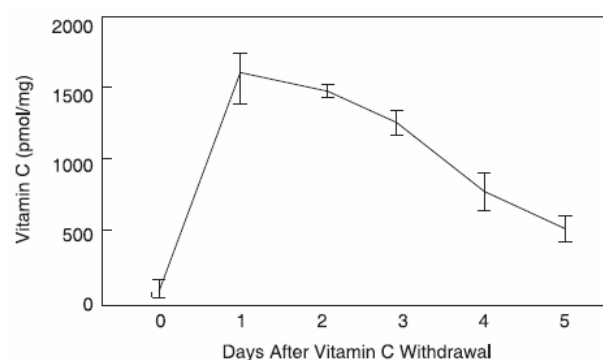


Figuur 2. Absorptie in de huid van AA derivaten. 15% AA pH 3.2 (VC-15), 10% ascorbyl-6-palmitate (C-Esta), en 12% magnesium ascorbyl phosphate (Mag-C) zijn aangebracht op de varkenshuid gedurende 24 uur⁸

In een onderzoek van Pinnell et al waar de absorptie van AA in varkenshuiden werd getest kwam naar voren, dat wanneer er 15% AA zal worden gebruikt, de huid na 3 dagen verzadigd is zodra het eenmaal daags aangebracht wordt (figuur 3).



Figuur 3. Niveau van AA in de huid na 1 maal daags een topische toediening van een 15% AA serum met een pH van 3.2⁸



Figuur 4. Niveau van AA in een varkenshuid na het stoppen van 1x daags topische toediening van 15% AA⁸

In diezelfde studie is aangetoond dat er na behandeling met een 10% AA crème er 8,2% AA gevonden is in de dermis en 0,7% AA in het bloed.

Zodra AA eenmaal in de huid is opgenomen kan het niet worden verwijderd door te wassen of te peelen.^{7, 8}

De concentraties waarin AA getest is zijn 5%, 10%, 15%, 20% en 25%. Waarvan 20% resulteerde in de hoogst haalbare concentratie aanwezig in de huid na de eerder benoemde verzadiging van 3 dagen.¹⁵

Tevens is er getest wanneer de uitwastijd bereikt is. Hiertoe is eerst gedurende 5 dagen 15% AA met een pH van 3.2 aangebracht om de huid te verzadigen. Vervolgens is men gestopt met topische toediening. Het niveau van AA is hierna dagelijks getest, waarbij de halfwaardetijd is gevonden op ongeveer vier dagen (figuur 4).

Door het gebruik van deze hoge doses AA is het eindproduct beperkt houdbaar, wat kan variëren tussen enkele weken tot een paar maanden na opening.

De conclusie hieruit luidt dat AA weefsels en cellen van levende organismen kan beschermen tegen oxidatieve schade veroorzaakt door vrije radicalen en andere lucht gerelateerde schade.

AA werkt in het bijzonder met vitamine E, deze dient als donor anti-oxidant om de tocoperoxil te herstellen, welke reactie de meest belangrijke weg vertegenwoordigt om oxidatieve vrije radicalen vanuit de celmembranen te exporteren.

Deze biedt de mogelijkheid op te treden als belangrijk middel om huidveroudering te voorkomen welke vergelijkbaar is met radiatieschade na bestraling. Ook heeft AA de capaciteit om vrije radicalenschade aan het collageen en elastine te verbeteren en staat ook beschreven om de dermale herpositionering van collageen vezels te reguleren.¹²

2.2.2 Vitamine E

Vitamine E is het meest belangrijke lipofiele membraan, gebonden anti-oxidanten in zowel het plasma, membranen als de weefsels.^{13, 15, 16, 17} Deze lipofiele structuur maakt vitamine E een bijzonder goede toevoeging aan producten om door de huid geabsorbeerd te worden. Net als vitamine C wordt het lichaam enkel via het dieet van vitamine E voorzien. Verse groenten, groente oliën, zaden, noten en sommige vlees- en melkproducten voorzien het lichaam van vitamine E.^{15, 16}

Vitamine E wordt voor het eerst beschreven in 1922 door Herbert M. Evans en Katharina Bishop. In hun studies waarin ze de foetale ontwikkeling van de rat onderzoeken wordt er een onbekende factor gevonden, wat ze vitamine E noemen. Deze factor blijkt noodzakelijk bij de foetale ontwikkeling. In 1936 wordt vitamine E geïsoleerd waarbij het de naam tocopherol krijgt en in 1938 wordt door Paul Karrer zijn eerder beschreven functie als lipofiele anti-oxidant ontdekt.¹⁸

In de gezonde huid is vitamine E in overvloed aanwezig in het stratum corneum en wordt geabsorbeerd door de epidermis en de haarfollikels.^{16, 19}

Na langdurige of intensieve expositie aan de omgevingsfactoren is de hoeveelheid aan vitamine E sterk verminderd.

Uit deze wetenschap is te concluderen dat topische toevoeging ook voor vitamine E noodzakelijk is.

Vitamine E is de verzamelnaam voor een complex van acht derivaten tocopherol^{16, 17, 19} waarvan de α -vorm de meest effectieve is.¹⁹

Oraal geregistreerde d- α -tocopherol (TOC) blijkt geen bescherming te bieden tegen erytheem na UV straling.¹⁹ De esters moeten gehydrolyseerd worden voordat de biologische activiteit er is, een proces wat direct optreedt wanneer deze via orale inname in de organen en weefsels terecht komen, maar erg langzaam na topische toediening is. Het blijkt dat de huid slechts een beperkte capaciteit heeft om de ge-esterde vorm van vitamine E om te zetten in de vrije TOC vorm.^{15, 16} Hieruit kan geconcludeerd worden dat de anti-oxiderende werking van deze esters slecht beperkt is.

De topische anti-oxidant TOC is in staat om zowel erytheem, oedeem als hypergevoeligheid van de huid te reduceren, maar ook in het reduceren van de zogenaamde *sun burned cells* (SBC) welke geassocieerd zijn met blootstelling aan UV.^{16, 18, 20}

In een studie bij haarloze muizen was TOC zelfs in staat om erytheem veroorzaakt door UVB straling van 40 tot 50% te reduceren en oedeem zelfs tot 61% te reduceren.

Er zijn enkele studies welke het effect van TOC bij zonbeschadiging beschrijven, deze vertonen reductie van het aantal SBC in de epidermis.¹⁹

Zoals reeds gemeld kent vitamine E meerdere derivaten en is net als de AA bij vitamine C, TOC bij vitamine E de meest stabiele vorm.

Er zijn meerdere derivaten voorhanden van vitamine E, echter worden er bij deze varianten nogal eens ongewenste huidreacties als contact dermatitis en erythema multiforma waargenomen. Met inachtneming dat de bestraalde huid extra gevoelig is, dient er een derivaat gebruikt te worden die geen reactie geeft.

TOC laat geen van deze reacties zien en maakt hem daarom uitermate geschikt voor gebruik op de gevoelige en in dit geval de bestraalde huid.¹⁵

Verdere microscopische analyses bevestigen ook de correctie van zowel collagene als elastine vezelschade.¹⁵

De concentratie waarin TOC het meest optimaal werkt is er eigenlijk niet. Zo varieert de beste werking in concentraties van 5% of minder¹⁶. De concentratie waarin TOC in een mengsel met AA optimaal werkt bevindt zich 'slechts' ergens tussen de 0,1 en 1%.¹⁵ Deze concentratie lijkt laag, maar er zijn zelfs studies verricht, op aanwezigheid van TOC na topische toediening van 0,2%, welke een significante verhoging beschrijven in het stratum corneum.¹⁶

2.3 Samenstelling eindproduct

Zodra de gekozen derivaten samengevoegd gaan worden dient er een toevoeging aan het product gegeven te worden, welke als emulgator zal werken. Belangrijk is het dat deze emulgator geen belasting is voor de beschadigde huid. De toevoeging die AA en TOC zelfs in hun werking versterkt is ferulic acid (FA).

2.3.1 Ferulic Acid (FA)

FA is een plantaardige anti-oxidant welk aanwezig is in de celwand van verschillende planten, inclusief granen, fruit en groenten.¹⁵ FA wordt beschouwd als een potentieel anti-oxidant om zonbescherming te bieden aan de huid wanneer deze in cosmetica is verwerkt. In zonnebrand producten wordt FA veelal gebruikt als zonbeschermer doordat deze krachtig is in het absorberen van UV straling.

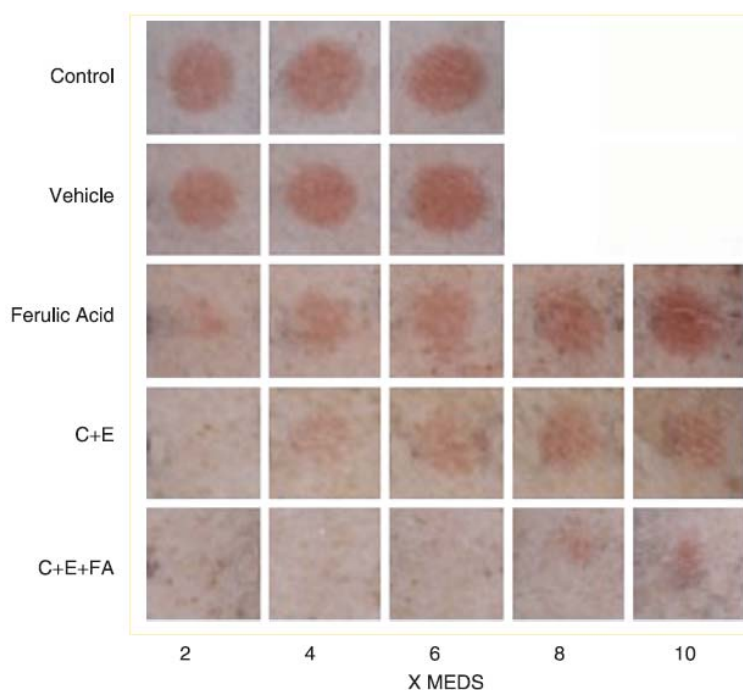
In samenwerking met een topisch product welke 15% AA en 1% TOC bevat, verbeterd hij de chemische stabiliteit van beide vitaminen. Ook verdubbelt deze de zonbescherming en biedt preventie tegen zongerelateerde stralingsschade aan de huid.

De verbetering gaat van viervoudig tot zelfs het achtevoudige, gemeten bij zowel erytheem en SBC.^{7, 15, 21}

Een percentage van 0,5% FA geeft meer dan 90% stabiliteit aan AA en geeft zelfs 100% stabiliteit aan TOC.⁷

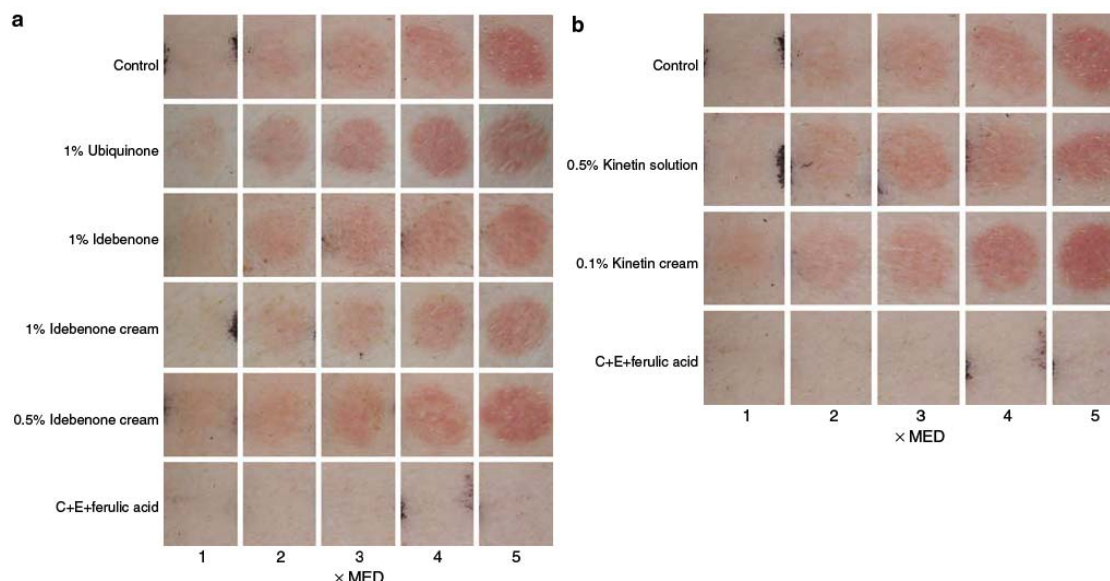
2.3.2 Vitamine C, E en Ferulic Acid

Twee grote, recentelijk uitgevoerde studies van Tournas et al en Lin et al hebben aangetoond dat het effect van de combinatie; 15% AA, 1% TOC en 0,5% FA oftewel vitamine C, E en Ferulic Acid zeer effectief is. Deze testen zijn uitgevoerd op varkenshuiden. Ze werden op vier achtereenvolgende dagen uitgevoerd waarbij dagelijks vitamine C, E en Ferulic Acid (CEF) topisch werd toegediend. Beide onderzoekers hebben een colometrische test uitgevoerd naar de preventie van erytheem, Lin et al hebben daarbij gekozen om naast de controle groep gebruik te maken van een basis crème, alleen FA, een combinatie van vitamine C en E en CEF (figuur 5). In deze studie is een significante bescherming van de huid zichtbaar na topische toediening van CEF.



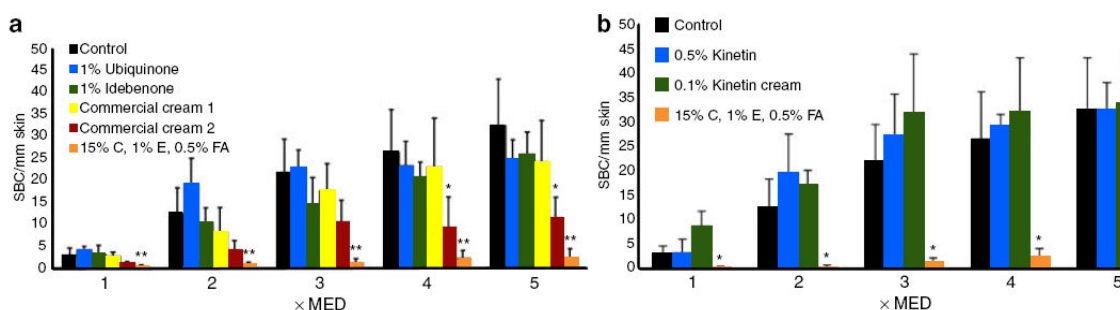
Figuur 5. Minimale erythema dosis MED na topische toediening van anti-oxidanten. De huid werd voorbehandeld met, of een vehicle, FA 0,5%, AA 15% samen met TOC 1%, en CEF waarna deze werd blootgesteld met zon gesimuleerde radiatie van 2x tot 10x MED. De evaluatie was 1 dag na de laatste behandeling.⁷

Bij deze studie is tot 10x MED gemeten, in de studie van Tournas et al is gemeten tot 5x MED waar het vergelijk wordt gemaakt met andere topische producten om erytheem te voorkomen (figuur 6 a&b). Opmerkelijk is het significante verschil in de afname van erytheem bij het gebruik van CEF.



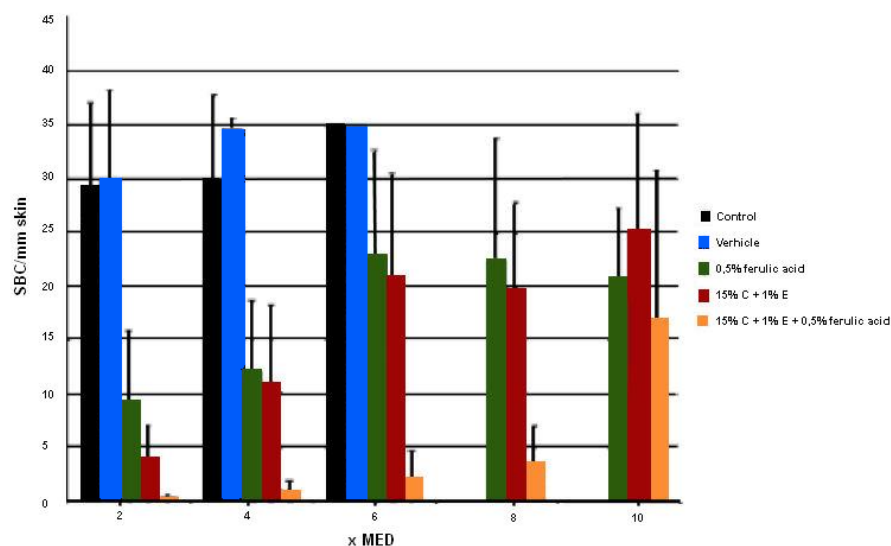
Figuur 6. (a) Ontwikkeling van erytheem in reactie op UV straling van 1x tot 5x MED bij varkenshuid behandeld met 1% ubiquinone oplossing, 1% idebenone oplossing, 1% idebenone crème en 0,5% idebenone crème en CEF. Hier is het bewijs dat geen van de ubiquinone of idebenone behandelingen meer dan een tot tweevoudige bescherming biedt, terwijl CEF meer dan 5x MED bescherming biedt. (b) Hetzelfde geldt bij de test met 0,5% kinetin oplossing, 0,1% kinetin crème en CEF. Geen van de kinetin behandelingen bieden bescherming terwijl CEF meer dan 5x MED bescherming biedt.²²

Ook zijn er meerdere onderzoeken gedaan naar het aantal SBC, deze worden in het onderzoek van Tournas et al geteld na blootstelling aan 1x tot 5x MED waarvan de resultaten in figuur 7 a&b te zien zijn. Opmerkelijk is hier, dat net als in de test op erytheem, CEF wederom als beste getest werd ditmaal met de minst aantal SBC in beide vergelijkingen.



Figuur 7. (a) Ontwikkeling van erytheem in reactie op UV straling van 1x tot 5x MED bij varkenshuid behandeld met 1% ubiquinone oplossing, 1% idebenone oplossing, 1% idebenone crème en 0,5% idebenone crème en CEF. Hier is het bewijs dat geen van de ubiquinone of idebenone behandelingen meer dan een tot tweevoudige bescherming biedt, terwijl CEF meer dan 5x MED bescherming biedt. (b) Hetzelfde geldt bij de test met 0,5% kinetin oplossing, 0,1% kinetin crème en CEF. Geen van de kinetin behandelingen bieden bescherming terwijl CEF meer dan 5x MED bescherming biedt.²²

In het onderzoek van Lin et al is getest hoe de afzonderlijke ingrediënten als anti-oxidant werken. Waarin het opmerkelijk is dat er een significante verbetering optreedt zodra de drie ingrediënten zijn samengevoegd (figuur 8). In het schema is te zien dat er bij doses vanaf 8x MED de controle groep en de groep met de crème er vanaf zijn. Deze vallen niet meer binnen de grenzen met het aantal SBC.



Figuur 8. Metingen van het aantal SBC na bescherming van anti-oxidanten. ⁷

Zodra er in het RTOG[®] schema wordt gekeken, is te zien dat zowel score 1 en 2 erytheem vertonen. Hieruit kan de conclusie getrokken worden dat zodra CEF ingezet zal worden bij radiotherapie de patiënt hier grote voordelen van zal ondervinden. Het spreekwoord “voorkomen is beter dan genezen” geldt in deze dan ook als geen ander.

2.4 Stralingseffecten

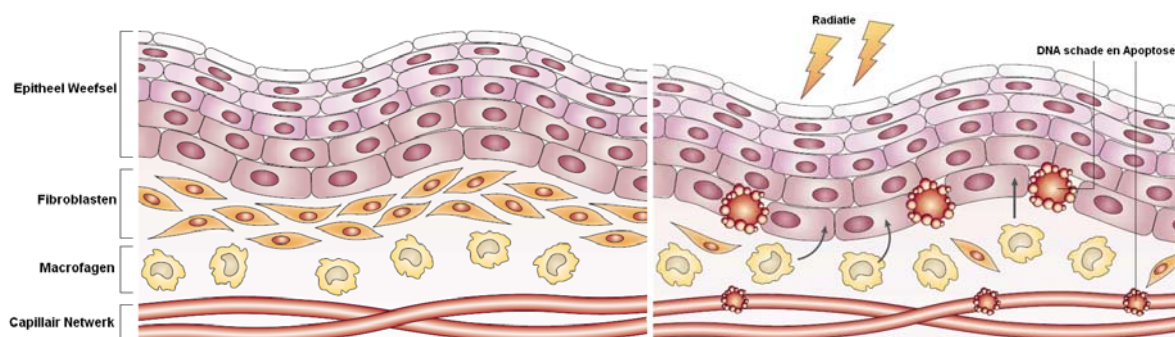
2.4.1 Ioniserende straling (IR)

Veel schade in de huid wordt aangericht door IR, zowel op huidniveau als in de diepere huidlagen tot op DNA niveau.

De schade hangt af van de volgende factoren;

- de aanwezigheid van anti-oxidanten die radicalen wegvangen,
- het aantal ionisaties in de buurt van het DNA,
- de DNA-herstelprocessen.⁵

De vroege effecten van IR zijn meestal zichtbaar van de eerste tot de veertiende dag na de eerste behandeling.^{2, 3} Deze cellulaire veranderingen vinden voornamelijk plaats in de epidermis, dermis, capillair netwerk en het onderliggende weefsel.³ Tevens zal er schade optreden in de cellen, wat zal resulteren in celschade of celdood.



Figuur 9. Ioniserende straling richt schade aan in de ontwikkeling van het endotheel, de fibroblasten en het epitheel. Hierin worden verschillende cellen aangestuurd welke factoren aansturen zoals nucleaire factoren. In deze afbeelding is links het gezonde weefsel te zien en rechts het aangedane weefsel.²³

De celdood kan op diverse manieren plaats vinden waarin bij de meeste gevallen het onderscheid wordt gemaakt tussen de actieve vorm (apoptose) en de passieve vorm (necrose). Er zijn celtypen die nog een aantal celdelingen door kunnen maken en er zijn zeer gevoelige celtypen die binnen enkele uren na de bestraling doodgaan.⁵ Bij traag delende cellen zoals in het endotheel en de fibroblasten, zullen de reacties pas na enkele maanden zichtbaar zijn. Cellen die de bestraling overleven kunnen nog wel functioneren maar zullen nog slechts weinig celdelingen doormaken.

2.4.2 Ultraviolette straling (UV)

Dagelijks wordt de huid blootgesteld aan UV, welke voorkomt in zonlicht, een van de meest belangrijke omgevingsfactoren. In de bovenste huidlagen wordt het UV geabsorbeerd door fotoreceptoren zoals DNA. UV straling is onder te verdelen in UVA, UVB welke respectievelijk voorkomen in 95%, 0,3%. UVC behoort ook tot UV straling maar wordt voor het grootste gedeelte door de atmosfeer gefilterd.

De meest significante verschillen tussen UVA en UVB zijn te vinden in de penetratie van de huid. Waar UVB oppervlakkig in de huid voor schade zorgt (zoals zonverbranding) zal UVA in de diepere huidlagen schade aanrichten, wat kan resulteren in huidkanker (figuur 10).^{24, 25,}

26

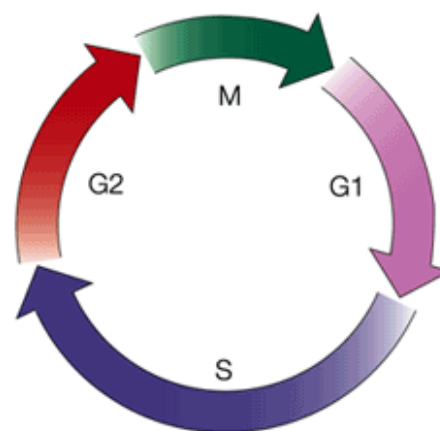
UVA	UVB
Lange golflengte (320 – 400 nm)	Korte golflengte (290 – 280 nm)
Beschadiging van het bindweefsel	Beschadiging van de epidermis
Geabsorbeerd door fibroblasten	Geabsorbeerd door de epidermis
Zet aan tot het maken van zuurstofradicalen (ROS)	Brengt veranderingen teweeg in het DNA van keratinocyten
Geen zonverbranding	Zonverbranding
Dringt door tot in de diepere huidlagen	Dringt door in de oppervlakkige huidlagen
Zorgt voor een diep donkere kleur	Veroorzaakt snel de bruine kleur
DNA schade ontstaat	DNA schade ontstaat
Op langere termijn kans op tumoren	Op langere termijn kans op tumoren

Figuur 10. Verschillen tussen UVA en UVB

2.4.3 Vergelijking UV met IR

Om de vergelijking tussen beide te kunnen maken is eerst een korte uitleg nodig over de effecten van UV- en IR- straling in het DNA.

Iedere cel ondergaat een celcyclus onderverdeeld in verschillende fases, om over te gaan op een volgende fase zijn er checkpoints. Deze dragen zorg voor de overloop tussen de fases (zie figuur 11).



Figuur 11. De celcyclus onderverdeeld in fases. In de *M* fase vindt mitose en cytokinese plaats, de *G1* en *G2* fase zijn er om de cel te laten groeien en zijn organellen te repliceren (enkelstrengs) en in de *S* fase wordt het DNA gerepliceerd (dubbelstrengs).

De belangrijkste effecten van de straling werken in op de G1 en de S fase. Er zijn stoffen die grote invloed uitoefenen op dit proces, voor dit onderzoek is het niet van belang om alles uitgebreid toe te lichten.

Ongewenste mutaties en verlies van genetische informatie zijn vormen van DNA schade welke veroorzaakt worden door UV- en IR- straling. Tevens zijn er 'normale' biologische processen welke DNA schade veroorzaken, zoals fouten bij het repliceren van DNA of door reacties met *reactive oxygen species* (ROS) oftewel zuurstofradicalen.

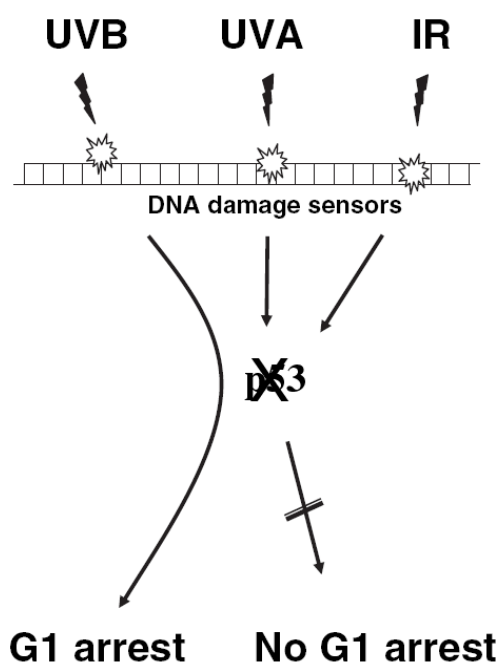
Om DNA schade tegen te gaan zijn er mechanismes ontstaan om (1) DNA te repareren, (2) de celcyclus stop te zetten zodat het beschadigde DNA gerepareerd kan worden voordat DNA replicatie plaatsvindt en (3) indien noodzakelijk, de celcyclus permanent stil te zetten of apoptose te induceren.

Zodra er DNA schade is, welke vaak ontstaat nadat er ROS vrij komen zal punt twee van de herstelmechanismen in werking moeten treden. Dit herstelmechanisme wordt in figuur 12 uitgelegd.

Daar is zichtbaar dat UVA en IR bij de celcyclus dezelfde uitwerking hebben op de G1 fase. Zoals reeds benoemd heeft de G1 fase als functie de cellen te laten groeien en zijn organellen te repliceren, normaal gesproken is dit een gunstig effect, echter bij kankercellen (zoals in huidkanker) of andere negatieve celdelingen moet er hier een blokkade gelegd worden.

UVA en IR volgen beide de zogenaamde ATM route welke het eiwit P53 nodig heeft om een blokkade in de G1 fase van de cyclus te

leggen. P53 is een genregulerend eiwit welke in onbeschadigde cellen onstabiel en in lage concentratie aanwezig is. De concentratie en activiteit wordt verhoogd wanneer er DNA schade is. Zo kan er de schade gerepareerd worden voordat de cel de S fase in gaat. Zodra P53 gemuteerd is kan er geen blokkade op de G1 fase worden gelegd en wordt de schade niet gerepareerd, wat als gevolg heeft dat de P53 een zodanig hoge concentratie bereikt dat de cel apoptose ondergaat.



Figuur 12. Effecten van straling op de G1 fase²⁷

Het is bekend dat de huid van normale mensen vaak een kloon bij zich dragen van een gemuteerde P53, net als dat het geval is bij kankercellen waardoor er dus geen blokkade op de G1 fase gelegd kan worden.

UVB volgt de zogenaamde ATR route welke niet afhankelijk is van het eiwit P53 om een blokkade op de G1 fase te leggen. Er is hierdoor te speculeren in hoeverre de effecten van UVB op deze celcyclus positief is, echter dient er meer onderzoek naar verricht te worden voordat er uitspraken over gedaan kunnen worden.²⁷

2.5 Belang voor de huidtherapeut

De huidtherapeut kan in dit proces fysiek een belangrijke rol spelen. Er zullen veel patiënten bij de huidtherapeut komen die bestralingsschade hebben ondervonden. De huidtherapeut kan hierop inspelen door de patiënten goede voorlichting te geven over producten die goed gebruikt kunnen worden tijdens en/of na bestraling. Dit zullen producten zijn die de huid beschermen en intensief voeden. Doordat de huid soepeler wordt zal dit voor de patiënt veel comfortabeler aanvoelen. Zoals hierboven beschreven wordt zullen producten met vitamines C E en Ferulic acid een goede resultaten bieden, mits het product aan de volgende eisen voldoet.

Het product heeft de volgende percentages en werkzame stoffen nodig;

- 15 % l-ascorbic acid,
- 1% d- α -tocopherol &
- 0,5% ferulic acid.

Wanneer het product aan deze eisen voldoet kan aangenomen worden dat het een gunstig effect aan de huid levert. Aangezien er op INCI lijsten van producten zelden percentages vermeld worden kan de huidtherapeut deze opvragen bij de fabrikant.

Belangrijk is echter wel dat het product zo min mogelijk andere stoffen bevat, deze kunnen enkel de werking en de huid negatief beïnvloeden.

3 Discussie en conclusie

In dit hoofdstuk komt aan bod wat nog meer verduidelijking vereist. Tevens wordt er een conclusie over de uitkomsten van het onderzoek gegeven, waarna er aanbevelingen gedaan worden.

3.1 Discussie

Het tot stand gekomen onderzoeksrapport voldoet aan bijna alle verwachtingen. Deze is opgesteld volgens het gemaakte onderzoeksopzet en er is weinig tot niet van afgeweken. Een aandachtspunt is de vergelijking tussen de ultraviolette en ioniserende straling waar naar overeenkomsten gezocht is op cel en DNA schade niveau. Dit is niet de meest ideale situatie aangezien er niet hard wetenschappelijk bewijs is. Deze 'tekortkoming' is ontstaan doordat er nog geen specifiek patiëntenonderzoek is gedaan naar de effecten van de vitamines bij radiotherapie. Dit is een 'tekortkoming' waar meer onderzoek naar gedaan moet worden of de theorie ook daadwerkelijk aansluit op de praktijk.

3.2 Conclusie

Aan de hand van de eerder besproken probleemstelling is de onderstaande onderzoeksvraag tot stand gekomen, welke middels deze literatuurstudie van antwoord is voorzien.

Welk effect hebben, tijdens en/of na radiotherapie, vitamine C en E op de huid wanneer deze huidbeschadigingen vertoont behorende tot het RTOG[®] schema 1 en 2?

Eerst is de keuze gemaakt te verduidelijken welke huidbeschadigingen de huid vertoont, deze blijken overeen te komen met de zichtbare huidveranderingen na zonverbranding. Er is een officieel beschreven standaard, opgesteld door de Radiation Therapy Oncology Group[®] (RTOG[®]), welke de huidbeschadigingen in gradaties onderverdeelt.

De huidzones waar de meeste laesies voorkomen zijn de mammae, het hoofd- halsgebied en de liezen. Deze lokalisaties zijn tevens de meest belastbare lokalisaties aangezien ze zowel erg zichtbaar zijn, als gevoelig voor smetten etc. in de huidplooien. Dit benadrukt enkel de noodzaak van een behandeling die niet alleen voor comfort voor de patiënt zorgt maar ook daadwerkelijk huidverbeterend zal werken.

Aangekomen bij het antwoord op de onderzoeksvraag dient er eerst een kanttekening gemaakt te worden. Het is een feit dat er geen tot weinig recent wetenschappelijke literatuur beschikbaar is welke de effecten van vitamine C en E op de huid beschrijven onder invloed

van ioniserende straling. Toch bestaan er wel onderzoeken alleen betreffen deze de effecten van de vitamines na expositie aan ultraviolette straling.

De uitkomsten van deze onderzoeken zijn zeer hoopgevend, zo laten ze een duidelijke bescherming zien waarin de reputatie van anti-oxidant tot zijn recht komt. Wanneer deze vitamines samengevoegd worden en er een toevoeging van ferulic acid plaatsvindt, ondervindt de werking een significante verbetering. De combinatie van deze drie is al menig keer vergeleken met andere producten, maar geen enkel ander product biedt de bescherming als deze gekozen combinatie.

Belangrijke melding is dat toediening van orale voedingssupplementen nooit het gewenste effect aan de huid, daar waar nodig, kan geven. Het percentage werkzame stof wat van binnenuit de huid zal bereiken is verwaarloosbaar, wat enkel de noodzaak van topische toediening benadrukt.

Hetgeen dat restte is onderzoek of de effecten van ioniserende straling overeen komen met ultraviolette straling. Deze link is het meest zichtbaar bij het vrij komen van zuurstofradicalen en op het DNA schade niveau. Hier richten ze vergelijkbare schade aan, echter dient er nog verder praktijk onderzoek verricht te worden naar de exacte effecten in dit onderzoek gekozen eindproduct op de huid na ioniserende straling.

3.3 Aanbevelingen

Er is nog weinig bekend over de effecten van vitamines C en E op de bestraalde huid tijdens en of na radiotherapie. Wel is er veel wetenschap over de effecten van deze vitamines tijdens ultraviolette straling. In de conclusie is gebleken dat er veel overeenkomsten zijn tussen ultraviolette straling en ioniserende straling met betrekking op de beschadiging in en op de huid. Bij beide vindt er een DNA schade plaats. Het is belangrijk om verder onderzoek te verrichten naar de effecten van de vitamines na en of tijdens ioniserende straling om zo te kijken of deze resultaten overeenkomen met de resultaten uit deze studie.

4 Literatuurlijst

In samenspraak met de begeleidend docent is er voor literatuurvermelding gekozen voor de notatie volgens 'vancouver'. Deze keuze is overwogen aangezien er hoogstwaarschijnlijk een vervolgstudie op deze literatuurstudie komt.

- 1) Lopez E, Guerrero R, Nunez MI, Moral R del, Villalobos M, Martinez-Galan J, et al. Early and late skin reactions to radiotherapy for breast cancer and their correlation with radiation-induced DNA damage in lymphocytes. *Breast cancer research*. 2005;7:690-698
- 2) Porock D, Kristjanson L. Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. *European Journal of Cancer Care*. 1999;8:143-153
- 3) Lincz LF, Gupta SA, Wratten CR, Kilmurray J, Nash S, Seldon M, O'Brien PC, Bell KJL, Denham JW. Thrombin generation as a predictor of radiotherapy induced skin erythema. *Radiotherapy and Oncology*. 2009;90:136-140
- 4) Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;73:119-131
- 5) van der Velde CJH, van Krieken JHJM, de Mulder PHM, Vermorken JB. *Oncologie*. 7^e druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005
- 6) <http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html#skin>
- 7) Lin F, Lin J, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Angelica M, et al. Ferulic Acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2005;125:826-832
- 8) Pinell SR, Yang H, Omar M, Riviere NM, DeBuys H, Walker LC et al. Topical L-Ascorbic Acid: Percutaneous Absorption Studies. *Dermatol Surg*. 2001; 27: 137-142
- 9) Burke K. Photodamage and topical antioxidants. *Journal of cosmetic dermatology*. 2004; 3: 149-155
- 10) Gimenez R, Cabrera C, Olalla M, Ruiz MD, Lopez MC. Ascorbic acid in diet supplements: loss in the manufacturing process and storage. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2002; 53: 509-518
- 11) Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiotan skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2004;73:153-162
- 12) Rona C, Vailati F, Berardesca E. The cosmetic treatment of wrinkles. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2004; 3: 26-34
- 13) Campos PMBGM, Goncalves GMS, Gaspar LR. In vitro antioxidant activity and in vitro efficacy of topical formulations containing vitamin C and its derivatives studied by non-invasive methods. *Skin Research and Technology*. 2008; 14: 376-380
- 14) Lin J, Tournas JA, Burch JA, Moteiro-Riviere NA, Zielinski J. Topical isoflavones provide effective photoprotection to skin. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*. 2008; 24: 61-66
- 15) Burke K. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy*. 2007;20:314-321
- 16) Thiele JJ, Hsieh SN, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E: Critical Review of Its Current Use in Cosmetics and Clinical Dermatology. *Dermatol Surg*. 2005; 31: 805-813

- 17) Gallarate M, Chirio D, Trotta M, Carlotti ME. Deformable Liposomes as Topical Formulations Containing α -Tocopherol. *Journal of Dispersion Science and Technology*. 2006; 27: 703-713
- 18) Konger RL. A New Wrinkle on Topical Vitamin E and Photo-inflammation: Mechanistic Studies of a Hydrophilic γ -Tocopherol Derivative Compared with α -Tocopherol. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006; 126: 1447-1449
- 19) Griffiths CEM. Drug Treatment of Photoaged Skin. *Drugs & Aging*. 1999; 14: 289-301
- 20) Gallardo V, Munoz M, Ruiz MA. Formulations of hydrogels and lipogels with vitamin E. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2005; 4: 187-192
- 21) Baumann LS. Less-known botanical cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy*. 2007; 20: 330-342
- 22) Tournas JA, Lin FH, Burch JA, Selim MA, Monteiro-Riviere NA, Zielinski JE et al. Ubiquinone, Idebenone, and Kinetin Provide Ineffective Photoprotection to Skin when Compared to a Topical Antioxidant Combination of Vitamins C and E with Ferulic Acid. *Journal of Investigative Dermatology*. 2006; 126: 1185-1187
- 23) Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews*. 2004; 4: 277-284
- 24) Conzaga ER. Role of UV Light in Photodamage, Skin Aging, and Skin Cancer. *AM J Clin Dermatol*. 2009; 10: 19-24
- 25) van Wijk EPA, van Wijk R. Licht en gezondheid. *Tijdschrift voor Integrale Geneeskunde*. 2006; 21-22: 315-322
- 26) Sleijffers A, Garssen J, van Loveren H. Ultraviolette straling en het immuunsysteem. *Nederlands Tijdschrift voor Allergie*. 2002; 5: 187-196
- 27) Placzek M, Przybilla U, Kerkmann U, Gaube S, Gilbertz KP. Effect of ultraviolet (UV) A, UVB or ionizing radiation on the cell cycle of human melanoma cells. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156: 843-847

Bijlage 1

Verklarende woordenlijst

In deze bijlage staan woorden kort toegelicht welke vragen op zouden kunnen leveren.

Gebruikte afkorting:

- UV – Ultraviolette straling
- IR – Ioniserende straling
- RTOG® – Radiation Therapy Oncology Group®
- AA – l-ascorbic acid
- MED – Minimale erythema doses
- TOC – d- α -tocopherol
- SBC – Sun burned cells
- FA – Ferulic acid
- CEF – Combinatie van vitamine C, E en ferulic acid
- ROS – Reactive oxygen species
- INCI – International Nomenclature Cosmetic Ingredient\

Woordenlijst:

Fibroblasten

Fibroblasten zijn spoelvormige cellen die verantwoordelijk zijn voor verschillende moleculen waaruit bindweefselvezels, een grondsubstantie van het bindweefsel wordt gevormd.

Fibroblasten spelen tevens een belangrijke rol bij wondgenezing.¹

Collageen

Collageen is het meest voorkomend eiwit in het menselijk lichaam. Collageenbundels lopen als een golvend patroon door het bindweefsel. Hier heeft de huid de trekvastheid grotendeels aan te danken. Straling zorgt ervoor dat het collageen beschadigd in de huid.²

Elastine

Elastine bestaat uit elastische vezeltjes. De elastinevezels verlopen als een golvend patroon door het collageen en vangen de trekkracht van het collageen op waardoor deze minder belast wordt. Door de straling zullen de elastinevezels ook beschadigd worden waardoor de huid trekkracht en stevigheid verliest.

¹ van der Velde CJH, van Krieken JHJM, de Mulder PHM, Vermorken JB. Oncologie. 7^e druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2005

² Lopez E, Guerrero R, Nunez MI, Moral R del, Villalobos M, Martinez-Galan J, et al. Early and late skin reactions to radiotherapy for breast cancer and their correlation with radiation-induced DNA damage in lymphocytes. Breast cancer research. 2005;7:690-698

Lymfocyten

Lymfocyten zijn witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen bij ons immuunsysteem. Als het lichaam wordt blootgesteld aan externe factoren dan kunnen de lymfocyten indringers herkennen, markeren en afvoeren naar de lymfeknopen waar ze vervolgens vernietigd kunnen worden. Als de lymfocyten worden aangetast door de bestraling zal het immuunsysteem verminderd werken. Wat weer gevolgen heeft voor de huid en waardoor de huid minder snel zal herstellen. Daarom is het belangrijk dat zoveel mogelijk van deze cellen gespaard blijven tijdens de bestraling.

Ester

Chemische stof die zich uit zuren en alcoholen vormt waarbij water vrijkomt

Hydrolyse (gehydrolyseerd)

Splitsing van moleculen waarbij water wordt opgenomen

Sun burnd cells (SBC)

De Nederlandse vertaling voor sun burnd cells is zonverbrande cellen.

Minimale erythema doses (MED)

Minimale hoeveelheid straling (röntgen, UV enz.) die erytheem veroorzaakt.

Apoptose

Apoptose wordt ook wel celzelfmoord genoemd en is een geprogrammeerde celdood.

Bijlage 2

Onderstaande schema is van de website www.rtog.org, deze is van de Radiation Therapy Oncology Group®. De RTOG® is een organisatie welke in hoofdstuk 2.1.1 verder uitgelegd staat.

Originele versie;

	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Skin	No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/ epilation/ dry desquamation/ decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/ moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage necrosis

RTOG® schema

Vertaalde versie;

	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)
Huid	Geen verandering	Folliculair, zwak of matig erytheem/ haarverlies/ droge desquamatie/ verminderd zweten	Gevoelig of helder erytheem, plekken natte desquamatie/ matige oedeem	Confluerende, natte desquamatie anders dan de huidplooien, pitting oedeem	Ulceratie, bloedingen, necrose

RTOG® schema

Bijlage 3

Auteursrechten

“De auteurs verklaren de volledige auteursrechten op hun werk te bezitten. Zij vrijwaren de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van het onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de auteurs en van de Opleiding huidtherapie, Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteurs zullen bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding huidtherapie slechts vermelden na verleende toestemming”.

Bijlage 4

Onderzoeksopzet

Onderstaand is de onderzoeksopzet te vinden welke als 'rode draad' gebruikt is bij het tot stand komen van dit onderzoeksrapport.