

**Diplomarbeit**

**Einfluss des Sonnenschutzes in der Kindheit im Hinblick  
auf die Hautkrebsprophylaxe und die  
Vitamin-D-Produktion**

eingereicht von

**Matthias Kleemann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz,  
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr. med univ. Siegfried Gallistl

Giengen, 09.01.2020

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Giengen, am 09.01.2020*

*Matthias Kleemann eh.*

## Danksagung

Ich möchte mich bei meinen Eltern für die fortwährende Unterstützung weit über das ganze Medizinstudium hinaus bedanken, nicht zuletzt auch für die kulinarische Unterstützung und den Rückhalt während der Arbeit an meiner Diplomarbeit.

Mein Dank gilt außerdem ao.Univ.-Prof. Dr. med univ. Siegfried Gallistl für die unkomplizierte Betreuung und Zusammenarbeit bei meiner Diplomarbeit.

## Zusammenfassung

Die unzureichende Vitamin-D-Versorgung von Kindern und Jugendlichen stellt auch in Österreich ein Problem dar. Vitamin D wird über die Nahrung aufgenommen sowie unter Einfluss von UV-Strahlung vom Körper selbst gebildet. Allerdings ist die UV-Strahlung an der Entstehung von malignen Hauttumoren beteiligt. Ein richtig angewandter Sonnenschutz dient der Hautkrebsprophylaxe. Da dasselbe Spektrum der UV-Strahlung aber für die Vitamin-D-Bildung notwendig ist, kann darunter die Vitamin-D-Bildung leiden. Viele Faktoren wie das persönliche Risikoverhalten, Sonnenschutz, Hauttyp und die geographische Lage beeinflussen die individuelle UV-Dosis. Daher sind allgemeingültige Aussagen, in welchem Umfang Sonnenschutz betrieben werden sollte, mitunter schwer zu treffen. Das Auftreten von UV-induzierten malignen Hauttumoren ist bei Kindern und Jugendlichen selten, aber das Risiko im Erwachsenenalter an Hautkrebs zu erkranken wird erheblich durch erhöhte UV-Exposition in der Kindheit gesteigert. Ein ausreichender UV-Schutz ist in diesem Lebensalter daher unerlässlich. Ein effektiver Sonnenschutz besteht aus der Kombination mehrerer Maßnahmen. Neben der Anwendung von Sonnencreme ist das Aufsuchen von Schatten und das Tragen geeigneter Kleidung ebenfalls wichtig. Da nicht nur UVB sondern zum Teil auch UVA zu einer Schädigung der DNA führen kann, sollte bei Sonnencremen immer auch auf den UVA-Schutz geachtet werden.

Eine Unterversorgung mit Vitamin D kann in der Kindheit zu ernsthaften Erkrankungen führen. Es werden unter anderem eine Hemmung der Immunabwehr, eine Erhöhung des Risikos für Diabetes mellitus Typ I und die Auslösung von Autoimmunkrankheiten vermutet. Viele der dem Vitamin D zugeschriebenen Wirkungen sind allerdings umstritten. Unbestritten ist jedoch die negative Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel. In der Folge können bei Kindern schwere Wachstumsverzögerungen und Knochendeformationen wie X- oder O-Beine auftreten. Dazu kann es nötig werden Vitamin D zu substituieren, wenn die Haut vor der UV-Strahlung geschützt und gleichzeitig ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel im Blut erreicht werden soll.

Letztendlich liegt es in der Hand der Eltern die Empfehlungen umzusetzen. Dabei hängt viel von der elterlichen Wahrnehmung bezüglich Hautkrebsrisiko und

Sonnenschutzmaßnahmen ab. Es ist daher notwendig die Eltern umfassend zu informieren und ihnen praktikable Ratschläge zu geben. Dies kann über öffentliche Kampagnen oder auch individuell erfolgen. Wichtig ist, dass diese Maßnahmen nur dann eine nachhaltige Wirkung haben, wenn sie ständig wiederholt werden.

## Abstract

The insufficient supply of Vitamin D is a problem even among children and teenagers in Austria. A small part of the vitamin D is obtained from certain food, the rest is produced in the skin under the influence of ultraviolet radiation. On the other hand, the ultraviolet radiation is a cause for skin cancer. While correct performed sun protection serves the prophylaxis of skin cancer, the production of vitamin D can suffer. Many factors like personal risk behaviour, sun protection, skin type and geographical location have an influence on the individual UV-dose. Therefore, universally applicable statements regarding the extent of sun protection are sometimes hard to make. The risk to get malign skin cancer in adulthood is elevated by high ultraviolet-radiation exposure in young years. An effective sun protection in childhood and teenage years is therefore essential, but in many cases the sun protection used is not enough. To achieve a good protection against ultraviolet radiation sunscreen, special clothing and seeking shade should be combined. Since not only the UVB spectrum can damage the DNA, but in parts also UVA, a broad-spectrum UV sunscreen with UVA protection should be used.

The under-supply of vitamin D in childhood can lead to serious diseases. It is suspected that among other things it can lead to an inhibition of the immune system, an increase of the risk to suffer from diabetes mellitus and a higher risk for autoimmune diseases. Many of the vitamin D deficiency attributed effects are controversial. The negative effect on the bone metabolism remains undoubted. This can result in severe growth restriction and deformation of bone like knock-knees or bowlegs. To protect the skin from ultraviolet light and achieve normal levels of vitamin D a supplementation of Vitamin D can be necessary.

A lot depends on the parental view of the risk of skin cancer and the sun protection measures. It is therefore necessary to inform parents comprehensively and to give practical advice. This can be accomplished via public campaigns or in dialogues. It is important to notice, that educational measures are only long lasting when being repeated continuously.

# Inhalt

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| Zusammenfassung.....                                               | iii  |
| Abstract .....                                                     | v    |
| Glossar und Abkürzungen.....                                       | viii |
| Abbildungsverzeichnis.....                                         | x    |
| Tabellenverzeichnis.....                                           | xi   |
| Einleitung.....                                                    | 1    |
| Methodik .....                                                     | 1    |
| Physikalische Eigenschaften der UV-Strahlung .....                 | 2    |
| UV-Exposition.....                                                 | 2    |
| Geographische Verhältnisse .....                                   | 2    |
| UV-Index .....                                                     | 3    |
| Hautbräunung .....                                                 | 4    |
| Hauttypen.....                                                     | 6    |
| Einfluss der verschiedenen Hauttypen auf das Hautkrebsrisiko ..... | 7    |
| Sonnenschutz.....                                                  | 8    |
| Sonnencremen.....                                                  | 8    |
| Kleidung .....                                                     | 14   |
| Fensterscheiben.....                                               | 16   |
| Persönliche Verhaltensweisen .....                                 | 16   |
| Hautkrebs .....                                                    | 17   |
| Malignes Melanom .....                                             | 18   |
| Basalzellkarzinom .....                                            | 19   |
| Plattenepithelkarzinom.....                                        | 20   |
| UV-Karzinogenese .....                                             | 21   |
| Immunsuppression durch UV-Strahlung.....                           | 24   |
| Vitamin D.....                                                     | 25   |

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Biochemie und Physiologie .....                         | 25 |
| Einflüsse auf die UV-abhängige Vitamin-D-Synthese ..... | 30 |
| Normbereich .....                                       | 32 |
| Vitamin-D-Überversorgung .....                          | 32 |
| Vitamin-D-Unterversorgung .....                         | 33 |
| Optimierung der UV-abhängigen Vitamin-D-Synthese.....   | 36 |
| Supplementierung von Vitamin D .....                    | 38 |
| Supplementierung in der Pubertät .....                  | 39 |
| Supplementierung im Säuglingsalter.....                 | 41 |
| Wahrnehmung des UV-Risikos bei Eltern .....             | 42 |
| Diskussion .....                                        | 43 |
| Literatur .....                                         | 50 |

## Glossar und Abkürzungen

|                         |                                                                                                      |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| %                       | Prozent                                                                                              |
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D | 1 alpha,25-Hydroxycholecalciferol (Calcitriol)                                                       |
| 25(OH)D                 | 25-Hydroxycholecalciferol                                                                            |
| 64PP                    | Pyrimidin(6-4)Pyrimidin                                                                              |
| 8-OHdG                  | 7,8-dihydro-8-oxo2'-Deoxyguanosine                                                                   |
| A                       | Adenin                                                                                               |
| BAN                     | British Approved Names                                                                               |
| BCC                     | Basalzellkarzinom                                                                                    |
| Bcl2                    | B-cell lymphoma 2                                                                                    |
| BER                     | Basenexzisionsreparatur                                                                              |
| C                       | Cytosin                                                                                              |
| cm <sup>2</sup>         | Quadratcentimeter                                                                                    |
| CPD                     | cys-sin Cyclobutan Pyrimidindimere                                                                   |
| DBP                     | Vitamin-D-bindendes-Protein                                                                          |
| DGE                     | Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.                                                             |
| DT                      | delayed tanning                                                                                      |
| FDA                     | Food and Drug Administration                                                                         |
| FGF-23                  | Fibroblast growth factor                                                                             |
| G                       | Guanin                                                                                               |
| INN                     | nicht geschützte Namen der Weltgesundheitsorganisation für Arzneimittel für pharmazeutische Produkte |
| IPD                     | immediate pigment darkening                                                                          |
| IU                      | Internationale Einheit                                                                               |

|      |                                                                  |
|------|------------------------------------------------------------------|
| L    | Liter                                                            |
| LSF  | Lichtschutzfaktor                                                |
| Mcg  | Mikrogramm                                                       |
| MED  | minimale Erythemdosis                                            |
| mg   | Milligramm                                                       |
| mJ   | Millijoule                                                       |
| ml   | Milliliter                                                       |
| NER  | Nukleotid-Exzisionsreperatur                                     |
| ng   | Nanogramm                                                        |
| nm   | Nanometer                                                        |
| nmol | Nanomol                                                          |
| PPD  | persistent pigment darkening                                     |
| PTH  | Parathormon                                                      |
| SCC  | Plattenepithelkarzinom                                           |
| T    | Thymin                                                           |
| Th1  | Typ-1-T-Helferzelle                                              |
| Th2  | Typ-2-T-Helferzelle                                              |
| UPF  | ultraviolet protection factor                                    |
| USAN | United States Adopted Names                                      |
| UVI  | UV-Index                                                         |
| VDR  | Vitamin-D-Rezeptor                                               |
| XAN  | von Staat X genehmigter Medikamentenname (adopted/approved name) |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <u>Abbildung 1</u> : Kennzeichnung UVA Schutz in der EU (64).....                                                                                                                  | 12 |
| <u>Abbildung 2</u> : Vitamin-D3-Synthese, erstellt auf Basis von Norman (2), Holick (164), Kruse (165) sowie chemgapedia.de Artikel: Gasteiger und Schunk (166,167) und (168)..... | 26 |
| <u>Abbildung 3</u> : Umwandlung von Vitamin D3 in Calcitriol, erstellt basierend auf Gasteiger und Schunk (166), Norman (2) und Kruse (165).....                                   | 27 |
| <u>Abbildung 4</u> : Informationstafel in Townsville, Australien, so gesehen am 5.11.2019 .....                                                                                    | 45 |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                   |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <u>Tabelle1</u> : In der EU zugelassene organische (chemische) und mineralisch<br>(physikalische) Sonnenschutzmittel, basierend auf Anhang VI der Verordnung Nr.<br>1223/2009 des europäischen Parlaments und des Rates (63)..... | 10+11+12 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|

# Einleitung

UV-Strahlung wird sowohl mit der Entstehung von Hautkrebs (1) als auch mit der Bildung von Vitamin D in Verbindung gebracht. (2) Eine eingeschränkte Vitamin-D-Produktion bei zu geringer UV-Exposition kann bei Kindern Erkrankungen wie Rachitis zur Folge haben. (3)

Diese unterschiedlichen Eigenschaften der UV-Strahlung können bei Eltern zu einer großen Verunsicherung führen. Fragen zur Sinnhaftigkeit des Sonnenschutzes in der Kindheit bezüglich der Hautkrebsprophylaxe und Fragen zum Einfluss des Sonnenschutzes auf die Vitamin-D-Produktion können aufgeworfen werden.

Diese Diplomarbeit soll sich mit dem Einfluss des Sonnenschutzes in der Kindheit im Hinblick auf die Hautkrebsprophylaxe und die Vitamin-D-Produktion auseinandersetzen. Zusätzlich soll überprüft werden, ob Eltern grundsätzliche Empfehlungen bezüglich der Sonnenexposition im Hinblick auf Vitamin-D-Spiegel und Hautkrebsprophylaxe ausgesprochen werden können.

## Methodik

Bei der Arbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche. Zur Datenerhebung wurden Literatursuchen über Pubmed und Googlescholar durchgeführt. Da nicht alle Studien hierüber auch einsehbar waren, wurde ein Teil der Studien über die Plattform deepdyve ausgeliehen. Ergänzend wurden Veröffentlichungen von öffentlichen Einrichtungen, Medienberichterstattung und Enzyklopädien, sowie Fachbücher und Internetdokumente für die Arbeit herangezogen. Die Suche wurde im Zeitraum von August 2019 bis zum Dezember 2019 durchgeführt. Es wurden nur Artikel in englischer und deutscher Sprache für diese Arbeit herangezogen.

# Physikalische Eigenschaften der UV-Strahlung

Die UV-Strahlung besteht aus:

- UVA mit einer Wellenlänge von 315-400 nm (4)
- UVB (280-315 nm) (4)
- UVC (100-280 nm) (4)

UVA kann weiterhin in UVA I 340-400 Nanometer und UVA II 315-340 Nanometer aufgeteilt werden. (5)

## UV-Exposition

Das Ausmaß an UV-Strahlung, welcher das Individuum ausgesetzt ist, hängt von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren ab. Zum einen sind es physikalische und geographische Faktoren, welche abhängig von Tages- und Jahreszeit, Ort und Wetter zu unterschiedlichen UV-Intensitäten führen. Dazu gehören die elliptische Form der Erde und die Ozonschicht. So kommt es, allein durch die elliptische Form der Erde und die dadurch resultierende unterschiedliche Erdkrümmung, in Australien zu einer um 7% erhöhten Intensität an UV-Strahlung im Sommer, verglichen mit den Sommermonaten der nördlichen Hemisphäre. (6) Je höher die Sonne am Himmel steht, desto höher ist die Intensität der UV-Strahlung auf der Erde. Des Weiteren kann Schnee bis zu 80% und ein Sandstrand bis zu 15% der UV-Strahlung reflektieren. Eine leichte Bewölkung bietet nur wenig Schutz vor dem UV-Licht. Bis zu 90% der Strahlung können die Wolken durchdringen. (4)

## Geographische Verhältnisse

Auch in den Bergen sind Menschen einer höheren UV-Strahlendosis ausgesetzt, da die Atmosphäre dünner wird und weniger UV-Licht filtern kann. Pro 1000 Meter Höhendifferenz ist mit einer gesteigerten Exposition von bis zu 10-12 Prozent zu rechnen. (4)

Der Anteil der im Sonnenlicht enthaltenen UVA- und UVB-Strahlung ist je nach Aufenthaltsort, in Abhängigkeit von Faktoren wie Höhe über dem Meeresspiegel und der Stärke der Ozonschicht, unterschiedlich. In Österreich liegt nach Stand 2001 das Verhältnis von UVA zu UVB bei 42 zu 1 (7).

Die kurzwelligere UVB-Strahlung nimmt in Abhängigkeit vom Weg, den sie durch die Atmosphäre zurücklegen muss, stärker ab als die UVA-Strahlung. So nimmt die UVB-Strahlung bis zur Mittagszeit zu, um im Laufe des Nachmittags wieder abzuklingen. Die UVA-Strahlung bleibt hingegen in ihrer Intensität weitgehend unverändert. UVB-Strahlung spielt bei der Entstehung von Sonnenbränden in der Regel die Hauptrolle.(8) UVB ist in etwa 1000-fach potenter in der Erythementstehung als UVA. (9) UVC spielt hier keine Rolle, da es gar nicht erst bis zur Erdoberfläche gelangt.(10)

Solche äußeren Faktoren sind vorgegeben und nur schwer zu beeinflussen. Zum anderen können aber alle Menschen durch ihre Verhaltensweise ihre UV-Exposition verstärken oder die UV-Exposition reduzieren.

## UV-Index

Bezüglich der Risikoabschätzung für UV-induzierte Lichtschäden bietet der UV-Index kurz UVI einen guten Anhaltspunkt. Er gibt die Intensität der Strahlung an, welche einen relevanten Effekt auf die Haut hat. (4) Der UV-Index berücksichtigt weiterhin, dass kurzwelligere UV-Strahlung ein höheres Risiko für eine Hautschädigung darstellt. (11) Je höher der Wert des UVI, desto höher ist das Risiko. So ist ein UVI von 1 oder 2 unbedenklich und bedarf keines weiteren Schutzes. Werte von 6 oder 7 werden bereits als hoch angesehen und ab 11 wird von einer extremen Belastung gesprochen. (4) In der EU treten normalerweise im Sommer je nach Lage Werte von 5 – 10 auf, in Australien bis 12. (12)

Allerdings können diese Werte auch überschritten werden. So kam es laut einer österreichischen Studie auch in der Alpenregion zu wiederkehrenden Abnahmen der Ozonschicht, welche zu einer Erhöhung des UV-Index führten. (13)

Mittlerweile sind mobile Messgeräte für die Endverbraucherin und den Endverbraucher auf dem Markt, welche den aktuellen UV-Index angeben und so die Risikoeinschätzung verbessern können. (14)

Kinder und Jugendliche haben heutzutage fast die gleiche UV-Umgebungsbelastung wie Erwachsene, welche die Arbeitszeit in geschlossenen Räumen verbringen, so eine in Amerika durchgeführte Studie. (15) Eine dänische Studie auf Basis von Dosimetermessungen besagt, dass bis zum Alter von 20 Jahren 25 Prozent der, über das Leben erworbenen, Gesamt-UV-Dosis erreicht werden. (16)

Des Weiteren besagt selbige Studie, dass die jährliche UV-Dosis in erster Linie von den Tagen mit Risikoverhalten, wie zum Beispiel Sonnenbaden, und nicht vom jeweiligen Alter abhängig sei. Bei allen Kindern und Jugendlichen traten, laut dieser Studie, Tage mit Risikoverhalten auf. In der Gruppe der Jugendlichen sei die Anzahl eben dieser Tage im Vergleich zur Gruppe der Kinder deutlich angestiegen. Ungefähr ein Drittel der jährlichen UV-Dosis hätten Kinder und Jugendlichen während des Julis erhalten, einer Zeit, in der viele im Sommerurlaub sind. Das Nutzen von Solarien habe bei Jugendlichen nicht häufiger Anwendung gefunden als bei Erwachsenen. (16)

Eine weitere dänische Studie befand, dass in Städten lebende Kinder wesentlich öfter in sonnigen Gefilden Urlaub machten, als Kinder, die in ländlichen Regionen lebten. Die jährliche Gesamt-UV-Dosis sei aber bei Kindern aus ländlichen und vorstädtischen Arealen am größten. (17) Eine österreichische Studie kam zum Schluss, dass das Leben in der Stadt mit einem höheren Melanomrisiko assoziiert ist, als das Leben auf dem Land. Weiter berichtet die Studie die Melanominzidenz würde in höher gelegenen Regionen zunehmen. Es läge jedoch keine erhöhte Mortalitätsrate vor. (18)

## Hautbräunung

Die Hautpigmente (Eumelanin und Phäomelanin) werden von Melanosomen in epidermalen Melanozyten gebildet. Anschließend werden sie zu benachbarten Keratinozyten transportiert. (19) Eumelanin bezeichnet braune oder schwarze

Pigmente, Phäomelanin hellbraune, gelbe und rote Pigmente. (20) Die Menge von Melanozyten ist bei allen Hauttypen gleich. (21) Die Anzahl von Melanozyten auf einer bestimmten Fläche ist jedoch an verschiedenen Hautarealen unterschiedlich. So haben Hand- und Fußinnenflächen meist eine niedrigere Anzahl an Melanozyten aufzuweisen als die restliche Haut. (22)

Die Melanosomen sind bei verschiedenen Hauttypen unterschiedlich verteilt. So bilden die Melanosomen bei hellhäutigen Personen Cluster um den Zellkern der Keratinozyten. Bei dunkelhäutigen Personen sind die Melanosomen in den Keratinozyten gleichmäßiger verteilt. (23)

Die natürliche Reaktion auf erhöhte UV-Belastung ist die Hautbräunung. Sie wird durch Thymidin-Dinukleotide vorangetrieben, welche bei DNA-Schädigung durch UV-Strahlung entstehen. Eine Schädigung der DNA durch UV-Strahlung ist ein starker Stimulus für die Hautbräunung. (24)

Es gibt verschiedene Arten der Hautbräunung. Davon verlaufen zwei sehr schnell namentlich das „Immediate pigment darkening“ (IPD) und das „persistent pigment darkening“ (PPD). Sowohl bei der IPD als auch bei der PPD wird angenommen, dass sie aufgrund von Oxidation oder auch Polymerisation von Melanin und Melaninvorstufen entstehen. (25)

Das „Immediate pigment darkening“ (IPD) führt kurz nach oder bereits während einer UV-Exposition im UVA-Bereich zu einer sichtbaren Hautbräunung. (26). Der Effekt klingt nach ein bis zwei Stunden wieder ab. (27)

Das „persistent pigment darkening“ (PPD) ist die Pigmentantwort, welche nach Ablauf der IPD persistiert. Die PPD bildet das Zwischenstadium zwischen IPD und dem „delayed tanning“ (DT). (28) Die Hautbräune nach UV-Exposition ist größtenteils durch PPD mit einem geringen Anteil an IPD zu erklären. (29)

Bei der verzögerten Bräunung, dem „delayed tanning“, kommt es in erster Linie durch die Einwirkung von UVB-Strahlung zu einer Neubildung von Melanin in den Melanozyten. Der Effekt wird erst nach drei bis fünf Tagen sichtbar. Das UV-Spektrum, welches das delayed tanning auslöst, ist vergleichbar mit dem maßgeblich für die Erythementstehung verantwortlichen UV-Spektrum. (30)

Die schnelle Hautbräunung wie sie auch im Solarium Anwendung findet bietet einen deutlich geringeren Schutz vor UV-Strahlung als das, durch UVB ausgelöste, delayed tanning. (30, 31)

In sehr hohen Dosen kann auch sichtbares Licht (400-760 nm) ein Erythem verursachen und zu einer Pigmentreaktion führen. Das Erythem hält dabei nur kurz an. (32)

Neben der Hautbräunung stellt die sogenannte Lichtschwiele einen weiteren Schutzmechanismus vor UV-Strahlung dar. Unter starker UV-Einwirkung vor allem bei UVB, aber auch bei UVA, kommt es zu einer Verdickung des Stratum corneum und einer Hyperplasie der Epidermis. (33, 34) Gerade Personen mit einer geringeren konstitutionellen Pigmentierung neigen zur Hyperplasie. (35)

## Hauttypen

Thomas Fitzpatrick legte 1975 den Grundstein für die Klassifikation. (36, 37)

Die unterschiedlichen Hauttypen werden nach Fitzpatrick in sechs Gruppen unterteilt. In Europa kommen im Wesentlichen die Hauttypen I bis IV vor. Sie werden daher europäische Hauttypen genannt. Im nördlichen Teil Europas kommt vermehrt der Hauttyp I vor, in Richtung Mittelmeer sind vermehrt die Hauttypen III und IV vertreten, wobei in Zentraleuropa der Hauttyp II überwiegt. In Arabien herrscht Hauttyp V vor. Der Hauttyp VI ist bei den Aborigines in Australien und der Bevölkerung Zentralafrikas aufzufinden. (37–39)

Der Hauttyp I verfügt über eine sehr helle, Sonnenlicht empfindliche Haut. Die Haarfarbe ist hell oder rötlich. Auch die Augenfarbe ist hell, zumeist blau. Sommersprossen kommen häufig in großer Zahl vor. Ein Sonnenbrand tritt schon nach kurzer UV-Exposition auf. Es kommt zu keiner oder nur zu einer unwesentlichen Bräunung der Haut. (37–39) Hauttyp I hat das größte Risiko von allen Hauttypen für die Hautkrebsentstehung (40)

Hauttyp II verfügt über eine helle, Sonnenlicht empfindliche Haut. Die Haarfarbe ist blond bis braun. Die Augenfarbe ist meist hell von blau über grau, grün bis braun.

Sommersprossen kommen häufig vor. Sonnenbrände treten häufig auf. Die Haut bräunt sich nur mäßig. (37–39)

Hauttyp III besitzt eine mittlere Hautfärbung. Die Haarfarbe ist in der Regel dunkelblond bis braun. Die Augenfarbe ist meist braun. Sommersprossen treten seltener auf. Die Bräunung der Haut ist im Vergleich zu Hauttyp II intensiver. (37–39)

Hauttyp IV hat eine braune Haut. Die Haarfarbe und Augenfarbe sind dunkelbraun. Es kommt selten zu einem Sonnenbrand. Die Haut bräunt schnell. (37–39, 41)

Hauttyp V ist gekennzeichnet durch eine dunkelbraune Haut. Das Haar ist sehr dunkel bis schwarz. Die Augenfarbe ist dunkel. Es kommt selten zu einem Sonnenbrand. Die Haut bräunt sehr schnell. (37–39)

Hauttyp VI besitzt sehr dunkle bis schwarze Haut und Haare. Auch die Augenfarbe ist sehr dunkel. Im Vergleich zu den anderen Hauttypen ist die Haut deutlich weniger empfindlich gegenüber der UV-Strahlung. (37–39)

## Einfluss der verschiedenen Hauttypen auf das Hautkrebsrisiko

Die akut entzündliche Reaktion der Haut durch UV-Strahlung wird als Sonnenbrand beziehungsweise als Dermatitis solaris oder UV-Erythem bezeichnet. Nach einigen Stunden kommt es an den bestrahlten Hautbezirken zu einer scharf begrenzten Rötung, Ödembildung und Überwärmung. Je nach Schweregrad treten Schmerzen und Blasenbildung auf. (30, 42) Die minimale Erythemdosis, kurz MED, ist die kleinste Dosis, welche gerade noch für die Entstehung eines Erythems ausreicht. (30) Die minimale Erythemdosis von Kindern ist mit der von Erwachsenen mit selbem Hauttyp vergleichbar. (43) Für den Hauttyp I beträgt sie 15-30 mJ/cm<sup>2</sup>. Hauttyp VI hat am meisten epidermales Eumelanin, bekommt fast nie einen Sonnenbrand und hat das geringste Risiko für Hautkrebs mit einer MED von 90 bis 150 mJ/cm<sup>2</sup>. (39) Laut Harrison et al. seien die MED-Bereiche jedoch nicht für jeden Hauttyp scharf abgrenzbar, sondern würden vielmehr fließend verlaufen. (44)

Vor allem die Haarfarbe scheint als Risikofaktor für die Melanomentstehung von Bedeutung zu sein (40). Das Verhältnis von Eumelanin zu Phäomelanin scheint sehr wichtig für den Sonnenschutz zu sein. Wenig Eumelanin und viel Phäomelanin führen zu einer hohen UV-Empfindlichkeit. (45)

Melanin kann UV-Strahlung absorbieren. Laut einer Studie kann die Melanindichte in der Haut hinweisend bezüglich des Risikos der Entwicklung von Melanomen, Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom sein. (46) Außerdem scheint Melanin vor freien Radikalen zu schützen. Auf der anderen Seite ist Melanin selbst auch an der Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies beteiligt und hat somit auch hier einen Einfluss auf die DNA-Schädigung. (47, 48) So könne Melanin unter Einfluss von oxidativem Stress, zum Beispiel im Rahmen einer entzündlichen Reaktion oder auch durch die UV-Strahlung, pro-oxidative Eigenschaften erlangen. (49)

Nichtsdestotrotz können auch Bevölkerungsgruppen mit einem hohen Melaninanteil, wie beispielsweise Lateinamerikanerinnen und Lateinamerikaner oder Afroamerikanerinnen und Afroamerikaner, an Hautkrebs erkranken, wenn auch wesentlich seltener. Sowohl bei hellhäutigen, als auch bei dunkelhäutigen Menschen spielt die UV-Belastung bei der Tumorentstehung eine Rolle.(50, 51)

## Sonnenschutz

Es gibt diverse Möglichkeiten sich vor der Sonne zu schützen.

Nach einer amerikanischen Studie aus dem Jahre 2001 ist die Sonnencreme der am Häufigsten verwendete Sonnenschutz im Kindesalter in den USA. Der Schutz durch die Verwendung von Hüten mit breiter Krempe oder das Aufsuchen von Schatten würde wesentlich seltener angewandt. Das Hauptziel der Eltern sei es, laut Studie, die Entstehung eines Sonnenbrandes zu vermeiden. (52)

## Sonnencremen

Grundlegend lassen sich Sonnencremen in zwei Gruppen aufteilen: die physikalischen und die chemischen Sonnencremes. Physikalische Sonnencremes

streuen beziehungsweise reflektieren das Licht. (53) Sie werden auch als mineralische oder anorganische Sonnencremen bezeichnet und beinhalten kleine Partikel Titandioxid oder Zinkoxid. Kombinierte anorganische Sonnencremen können ein breites UVA- und UVB-Spektrum abdecken. Allerdings neigen anorganische Sonnencremen dazu auch sichtbares Licht zu reflektieren, was bei Anwenderinnen und Anwendern als unästhetisch empfunden werden kann. (54, 55)

Die Inhaltsstoffe chemischer Sonnencremen absorbieren Photonen mit bestimmter Wellenlänge, gehen für kurze Zeit in einen angeregten Zustand über und geben Licht mit einer längeren Wellenlänge (zwischen 380 und 800 nm) wieder ab. (53) Die chemischen Sonnencremen decken meist nur einen bestimmten Wellenlängenbereich ab. Oftmals sind die auf dem Markt erhältlichen Sonnencremes eine Mischung aus chemischen und physikalischen UV-Filtern. (56)

Der LSF (Lichtschutzfaktor), welcher auf Sonnencremen zu finden ist, richtet sich nach der minimalen Erythemdosis. Die individuelle Zeitspanne bis zur Ausbildung eines UV-Erythems wird durch Auftragen der Sonnencreme erhöht. Die Multiplikation der individuellen Zeitspanne mit dem Lichtschutzfaktor, so Balk et al, ergibt in etwa die Zeit nach der unter UV-Schutz ein Erythem auftritt. (57)

Dem hält die amerikanische Behörde FDA entgegen, der Lichtschutzfaktor beziehe sich nicht auf die Zeit, welche in der Sonne verbracht werden könne, bis sich ein Sonnenbrand einstelle, sondern auf die Dosis. Daher solle diese nicht so verwendet werden. (58)

Da UVB zu weiten Teilen für die Erythementstehung verantwortlich ist, gibt der LSF in erster Linie den Schutz vor UVB Strahlung an. (8) Über den Schutz vor einer suberythemalen Belastung sagt der LSF wenig aus (59).

Die Zunahme des UV-Schutzes mit steigendem Lichtschutzfaktor ist nur in Bezug auf das Sonnenbrandrisiko linear. Durch eine geeignete Sonnencreme wird ein Großteil der UV-Strahlung von der Haut ferngehalten. (60) Der Anteil, der nicht absorbierten Photonen, lässt sich im Verhältnis  $1/\text{Sonnenschutzfaktor}$  darstellen. (61). Ein Sonnenschutz mit dem Faktor 15 absorbiert 93% der UVB Strahlung. Ein

Sonnenschutz mit Faktor 30 absorbiert 97%. Lichtschutzfaktoren über 50 sollen die Haut nicht bedeutend mehr vor der UV-Strahlung schützen.(60)

Die nur geringfügige Steigerung in der Absorptions-/Filterfähigkeit der verschiedenen Sonnencremen kann suggerieren, dass sich der Schutz nur geringfügig bessert. Allerdings wird die UV-Dosis, welche die Haut erreicht, bei einer Creme mit dem Lichtschutzfaktor 30 im Vergleich zu einer mit dem Lichtschutzfaktor 15 halbiert. Dasselbe gilt für LSF 30 und 50+ (effektiv LSF 60) (62)

Grundsätzlich kann aber davon ausgehen werden, dass Sonnencremen mit hohem LSF auch einen besseren Schutz vor UVA bieten als solche mit niedrigem LSF. (8)

In der EU sind zum jetzigen Zeitpunkt 27 UV-Filter zur Anwendung zugelassen (siehe Tabelle 1).

| <b>Chemische Bezeichnung /INN/XAN</b>                                                                                                             | <b>Gemeinsame Bezeichnung im Glossar der Bestandteile</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>4-Aminobenzoessäure</b>                                                                                                                        | PABA                                                      |
| <b>N,N,N,-Trimethyl-4(2-oxoborn-3-ylidenmethyl)-aniliniummethylsulfat</b>                                                                         | Camphor Benzalkonium Methosulfate                         |
| <b>Benzoessäure, 2-Hydroxy-3,3,5-trimethylcyclohexylester/Homosalat</b>                                                                           | Homosalat                                                 |
| <b>2 - Hydroxy -4 – methoxybenzophenon/oxybenzone</b>                                                                                             | Benzophenone -3                                           |
| <b>2 - Phenylbenzimidazol -5 -Sulfonsäure und ihre Kalium -, Natrium - und Triethanolamin Salze/ Ensulizol</b>                                    | Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid                         |
| <b>3,3` -( 1,4 Phenylendimethin)bis( 7,7 - dimethyl - 2 - oxo - bicyclo – [2, 2,1 ] heptan - 1 – γ Imethansulfonsäure) und ihre Salze/Ecamsul</b> | Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid                 |
| <b>1 - 4 -( tert -Butylphenyl) - 3 -( 4 - methoxy - phenyl) propan - 1,3 –dion/Avobenzon</b>                                                      | Butyl Methoxydibenzoylmethane                             |

|                                                                                                                                                          |                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>alpha-(2-Oxobom-3-yliden)-toluen-4-sulfonsäure und ihre Salze</b>                                                                                     | Benzylden Camphor Sulfonic Acid                         |
| <b>2-Cyano- 3, 3-Diphenyl-acrylsäure, 2-ethyl-hexylester/ Octocrilen</b>                                                                                 | Octocrylene                                             |
| <b>Polymer von N-((2 und 4)-[2-Loxoborn-3-yliden)-methyl-]benzyl)-acrylamid</b>                                                                          | Polyacrylamidomethyl<br>Benzylidene Camphor             |
| <b>2-Ethylhexyl-4-melhocycinnamat/Octinoxat</b>                                                                                                          | Ethylhexyl Methoxycinnamate                             |
| <b>Ethoxyliertes Ethyl-4-aminobenzoat</b>                                                                                                                | PEG-25 PABA                                             |
| <b>Isopentyl-4 methoxycinnamat/Amiloxat</b>                                                                                                              | Isoamyl p-Methoxycinnamate                              |
| <b>2,4,6-Tris[p-(2-ethylhexyl-oxycarbonyl)anilino]-1,3,5-triazin</b>                                                                                     | Elhylhexyl Triazone                                     |
| <b>2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-(2-methyl-3-(1,3,3,3-tetramethyl-1-trimethylsilyloxy)disiloxanyl)propyl)phenol</b>                                | Drometrizole Trisiloxane                                |
| <b>4,4'-[(6-[4-((1,1-Dimethylethyl)aminocarbonyl)phenylamino]-1,3,5- triazin-2,4-diyl)diimino]bis(benzoesäure-2-ethylhexylester)/Iscotrizinol((USAN)</b> | Diethylhexyl Butamido<br>Triazone                       |
| <b>3-(4'-Melhylbenzyliden)-DL-campher/Enzacamen</b>                                                                                                      | 4-Mehtylbenzylidene Camphor                             |
| <b>3-Benzylidencampher</b>                                                                                                                               | 3-Benzylidene Camphor                                   |
| <b>2-Ethylhexylsalicylat/Octisalat</b>                                                                                                                   | Ethylhexyl Salicylate                                   |
| <b>2-Ethy1hexyl-4-(dimethylamino)benzoat/Padimat O (USAN:BAN)</b>                                                                                        | Ethylhexyl Dimethyl PABA                                |
| <b>2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihr Natriumsalz/Sulisobenzon</b>                                                                     | Benzophenone-4, Benzophenone-5                          |
| <b>2,2'-Melhylen-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbulyl)phenol)/Bisoctrizol</b>                                                       | Methylene Bis-Benzotriazolyl<br>Tetra-methylbutylphenol |

|                                                                                                                 |                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>2-2'-(1,4-Phenylen)bis(1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Natriumsalz)/<br/>Bisdisulizoldinatrium (USAN)</b> | Disodium Phenyl<br>Dibenzimidazole Tetrasulfonat   |
| <b>2,2'-(6-(4-Methoxyphenyl)-1,3,5-triazin-2,4-diyl)bis(5-((2-ethylhexyl)oxy)phenol)/Bemotrizinol</b>           | Bis-Ethylhexyloxyphenol<br>Methoxy-phenyl Triazine |
| <b>Dimethiocodiethylbenzalmalonat</b>                                                                           | Polysilicone - 15                                  |
| <b>Titandioxid</b>                                                                                              | Titanium Dioxide                                   |
| <b>2-[4-(Diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-<br/>Benzoessäurehexylester</b>                                        | Diethylamino Hydroxybenzoyl<br>Hexy Benzoate       |

Tabelle 1: In der EU zugelassene organische (chemische) und mineralisch (physikalische) Sonnenschutzmittel, basierend auf Anhang VI der Verordnung Nr. 1223/2009 des europäischen Parlaments und des Rates (63)

In der EU werden Sonnencremen, welche vor UVA Strahlung schützen mit einem extra Zeichen gekennzeichnet. (Siehe Abbildung 1) Für die Evaluation des UVA-Schutzes werden die jeweiligen minimalen UVA-Dosen mit und ohne Sonnencreme verglichen, welche gerade noch eine PPD auslösen. (60)



Abbildung 1: Kennzeichnung UVA Schutz in der EU (64)

Wichtig bei der Anwendung von Sonnencreme ist das gleichmäßige Auftragen des Mittels (zwei Milligramm pro Quadratzentimeter) auf die Haut 15 Minuten vor der eigentlichen Sonnenexposition. (8) Unter diesen Bedingungen werden die Sonnencremes auch getestet. Der angegebene Lichtschutzfaktor wird nur erreicht, wenn im täglichen Gebrauch diese Vorgaben eingehalten werden. (60) Der Lichtschutzfaktor verhält sich, zumindest in einem bestimmten Bereich, exponentiell zur Menge an aufgetragener Sonnencreme. Bei Anwendung von 1,0 mg statt 0,5 mg Sonnencreme pro Quadratzentimeter steigt der LSF auf das Vierfache. (65, 66) Außerdem wird empfohlen nach dem Eincremen mit dem Anziehen der Kleidung zu warten damit die Sonnencreme nicht sofort wieder abgewischt wird. (67)

Es ist auch zu beachten, dass Sonnencreme zunächst nicht gleichmäßig verteilt, sondern erst Hautfurchen und Hautunebenheiten auffüllt bevor die restliche Haut ausreichend bedeckt wird. (65, 68)

Für einen optimalen Schutz empfehlen Teramura et al. das zweimalige Eincremen, um sicherzustellen, dass ausreichend Sonnencreme aufgetragen wird. (69)

Alternativ zur gängigen Praxis den unter „Laborbedingungen“ bestimmten LSF anzugeben könnten, laut Schalka et al., auch die realen Anwendungsbedingungen mitberücksichtigt werden. Es würde dann auf den Lichtschutzpräparaten ein niedrigerer, dem normalen Gebrauch entsprechender LSF angegeben. So könnte die Dosierung der Sonnencreme alltagstauglich erfolgen. (66)

Nach zwei Stunden beziehungsweise nach starkem Schwitzen oder Aufenthalt im Wasser sollte der Sonnenschutz erneuert werden. (8) Bei einer geringen Menge an Sonnencreme nimmt der Schutz vor der UV-Strahlung ab, dafür wird die Vitamin-D-Produktion weniger eingeschränkt. (70)

Es kann sich mitunter als sehr schwierig gestalten, wenn Kinder unter Beachtung all dieser Regeln eingecremt werden sollen.

So beobachteten Diaz et al., dass Schulkinder auf ihre Haut nur Mengen unter 1 mg Sonnencreme pro Quadratzentimeter auftragen. Der Medianwert sei 0,48 mg pro Quadratzentimeter gewesen. (71) Das eigenständige Eincremen ist oftmals

schwierig. Häufig sind es Stellen wie die Stirn, die Ohren, der Nacken und Rücken, welche ausgelassen werden oder nur teilweise eingecremt werden. Diese Stellen jedoch, sind der UV-Strahlung besonders ausgesetzt. (72)

Allerdings soll die Anwendung von Sonnencreme auch dazu verleiten sich wesentlich länger in der Sonne aufzuhalten. So hatten sich Probanden und Probandinnen, welche eine Sonnencreme mit einem Lichtschutzfaktor von 30 LSF aufgetragen hatten, einer wesentlich höheren Dosis von UVB-Strahlung ausgesetzt als solche, welche eine Sonnencreme mit einem Lichtschutzfaktor von 10 benutzten. (73)

Es gibt unterschiedliche teils widersprüchliche Studien zur Frage, ob ein regelmäßiges Auftragen von Sonnencreme eine Entwicklung von melanozytären Naevi hemmen kann. (74–76) Eine deutsche Studie mit 1812 Kindern im Alter zwischen zwei und sieben Jahren konnte nicht bestätigen, dass das Auftragen von Sonnencreme einen Einfluss auf die Ausprägung melanozytärer Naevi hat, sieht aber beim Tragen von Kleidung einen signifikanten Effekt auf die Naevi Neubildung. (75)

Beim Plattenepithelkarzinom konnte eine signifikante Reduktion durch Anwendung von Sonnencreme nachgewiesen werden. (77)

## Kleidung

Auch Kleidung trägt zum Lichtschutz bei. Allerdings bietet nicht jedes Kleidungsstück den gleichen UV-Schutz. Ein englisches Fußball T-Shirt beispielsweise bot den Schutz ähnlich dem einer Sonnencreme mit einem Lichtschutzfaktor von fünf bis zehn. Allerdings nur in trockenem Zustand. Ein nasses Kleidungsstück kann den Lichtschutzfaktor weiter reduzieren. (78)

Auch das Material, dessen Verarbeitung und die Farbe spielen eine Rolle. Weiße Kleidung aus Baumwolle habe ungefähr einen Lichtschutzfaktor von unter 15 so Davis et al.. Stoffe aus Polyester sollen dagegen einen höheren Lichtschutz bieten. (79)

Dunkle Farben, beispielsweise ein dunkles rot oder blau, böten einen besseren Schutz als helle Farben. Bei sehr dünnen Stoffen wie Leinen, habe die Farbe wiederum kaum eine Rolle gespielt. (80)

Ansonsten sind Faktoren wie ein hohes Gewicht der Kleidung, schlechtere Dehnbarkeit und gute Qualität des Stoffes Anzeichen für besseren UV-Schutz. Je dichter der Stoff gewebt ist, desto besser hält er die UV-Strahlung ab. (81) Neue Kleidung sollte vor dem ersten Tragen gewaschen werden, um den bestmöglichen UV-Schutz zu gewährleisten. (82)

Bei Hüten sei laut einer Studie auch wichtig, dass die Krempe der Hüte breit genug ist. Eine zu kurze Krempe biete einen vernachlässigbaren Schutz. (83)

Haare bieten auch einen gewissen Schutz. In Versuchen hielten Haare in etwa 81% der UV-Strahlung ab. (84)

In einer Studie wurde der UV-Schutz einer Sonnencreme LSF 100 mit dem UV-Schutz eines Sonnenschirmes verglichen. Die Sonnencreme schnitt besser ab. Allerdings waren bei starker Exposition über dreieinhalb Stunden zur Mittagszeit beide Maßnahmen nicht ausreichend, um gänzlich vor einer Erythementstehung zu schützen. (85) Eine weitere Studie kommt zum Schluss, dass Sonnenschirme zwar vor UVB-Strahlung schützen, aber nur unvollständig. Ein gewisser Anteil der Strahlung würde den Stoff durchdringen. (86)

Um Verwechslungen auszuschließen, wird der in vitro gemessene Schutz von Kleidung nicht als Lichtschutzfaktor (LSF) sondern als UPF (ultraviolet protection factor) angegeben. (80) Er wird aus dem Verhältnis der durchschnittlich effektiven UV-Strahlung auf der durch die Kleidung geschützten Haut und der ungeschützten Haut gebildet. (82)

Laut Hoffmann et al. sind UPFs über 50 nur von theoretischem Interesse, da die maximale tägliche UV-Belastung selbst in Australien maximal nur 35 MEDs betrage. (82)

## Fensterscheiben

Klares Glas ohne Tönung ist für bis zu 72% der UV-Strahlung zwischen 300 und 400 nm durchlässig. Spezielles Glas mit UV-Schutz kann 98% der UV-Strahlung blockieren, ist aber dennoch für das sichtbare Licht durchlässig. (87)

Laut einer Studie aus dem Jahre 2003 halten die Scheiben in Autofenstern Teile der UVA-Strahlung (UVA I) nicht ab. Insbesondere die Seitenfenster wären UV-durchlässiger. (88) Seitenfenster sind im Gegensatz zur Windschutzscheibe oft nicht laminiert und daher durchlässiger für die UV-Strahlung. (87) Die Durchlässigkeit von Glas für UV-Strahlung variiere abhängig von der Dicke und der Zusammensetzung des Glases. An sehr sonnigen Tagen könnten im Auto auch die empfohlenen Grenzwerte für die berufliche UV-Exposition, trotz einem laut der Studie grundsätzlich guten UV-Schutz, überschritten werden. (88)

Für Kinder sind diese beruflichen Grenzwerte zwar nicht anwendbar, dennoch weisen sie auf ein gewisses Risiko hin. Bei einer längeren Autofahrt in den Sommermonaten könnten Kinder so einer großen UVA-Dosis ausgesetzt sein.

## Persönliche Verhaltensweisen

Nicht zuletzt ist das Verhalten bei der Exposition gegenüber natürlicher sowie künstlicher Strahlung wichtig.

So sollte die Mittagssonne vermieden werden und regelmäßig der Schatten aufgesucht werden. (8) Dabei scheint generell das Aufsuchen von Schatten als alleinige Sonnenschutzmaßnahme überschätzt zu werden:

Laut einer australischen Studie trägt gestreute UV-Strahlung zu ungefähr 60% zur Strahlenbelastung im Schatten eines Baumes bei. (89) Selbst unter einem festen Verandadach oder einem überdachten Gehweg kann es, laut Moise et al., durch Streuung der Sonnenstrahlen zur UV-Belastung kommen. Ein Schatten durch Bewölkung würde oft einen nicht vorhandenen Schutz vortäuschen. (90)

Dies verdeutlicht die Notwendigkeit der Kombination von verschiedenen Sonnenschutzmaßnahmen.

Säuglinge sollten generell vor UV-Exposition geschützt werden, da die Schutz-Mechanismen der Haut in diesem Alter noch nicht gänzlich ausgebildet sind. (91)

Auch bei künstlicher UV-Strahlung ist Vorsicht geboten. Besonders wichtig ist das Vermeiden von Solariengängen. Wird bereits unter 35 Jahren mit den Solariengängen begonnen so sei, laut einer Übersichtsstudie, das Risiko für Melanomentstehung um 75% erhöht. Auch das Risiko für Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome war erhöht. (92) Laut einer schweizerischen Studie emittieren Sonnenbänke eine UVA-Dosis, welche, abhängig vom Typ der Sonnenbank, das zehn bis fünfzehnfache einer sommerlichen UV-Dosis zur Mittagszeit erreichen können. (93) Eine Metaanalyse bringt die Nutzung von Sonnenbänken mit 6,9 Prozent der Melanomfälle bei Frauen und 3,7 Prozent der Melanomfälle bei Männern in Westeuropa in Verbindung. (94)

In Österreich ist die Nutzung von Solarien für Personen unter dem 18. Lebensjahr, seit dem 1. September 2010, verboten. Solarienbetreiber und Solarienbetreiberinnen sind dazu verpflichtet eine Nutzung durch Kinder und Jugendliche durch geeignete Maßnahmen zu verhindern. (95)

## Hautkrebs

Die UV-Strahlung trägt zur Entstehung verschiedener maligner Erkrankungen der Haut bei. Darunter fallen das maligne Melanom, sowie nicht melanozytäre Tumore wie das Plattenepithelkarzinom, aber auch das Basalzellkarzinom. (1) Seltener Karzinome, wie zum Beispiel das Merkelzellkarzinom, werden in dieser Arbeit nicht betrachtet.

Kutane Melanome entstehen aus epidermalen Melanozyten, welche während der Embryogenese aus der Neuralleiste in die Basalmembran wandern. Das Basalzellkarzinom und das Plattenepithelkarzinom entstehen aus Keratinozyten. (96)

Zum Vorkommen in Österreich gibt es leider nur eingeschränkt Daten, da im niedergelassenen Bereich keine Meldepflicht besteht und somit viele Patientinnen und Patienten unregistriert bleiben. Die Statistik Austria gibt an, dass bei

mindestens 1779 Menschen im Jahr 2015 ein malignes Melanom diagnostiziert wurde und 362 an einem malignen Melanom verstarben. Bei Männern sei insbesondere der Oberkörper betroffen gewesen, bei den Frauen die Beine. Daten zum nichtmelanozytären Hautkrebs werden von der Statistik Austria gar nicht veröffentlicht. (97)

Ein vom Bundesministerium für Gesundheit in Auftrag gegebener Bericht der Statistik Austria erwartet steigende Trends für die Inzidenz des malignen Melanoms bis 2030. (98)

## Malignes Melanom

Das maligne Melanom hat weltweit an den Hauttumoren einen Anteil von nur 3%, ist aber mit Abstand für die meisten durch Hautkrebs verursachten Todesfälle verantwortlich. (99)

In Europa erkranken mehr Frauen als Männer am malignen Melanom. In Nordamerika und Australasien sind mehr Männer als Frauen betroffen. In den wohlhabenderen Ländern Europas ist das Risiko Melanome zu entwickeln höher als in ärmeren Ländern. (100) Die Ausprägung von Sommersprossen in der Kindheit erhöhen das Melanomrisiko. (101)

Häufig sind Melanome mit einer erhöhten Zahl an melanozytären Naevi assoziiert (40, 102, 103). Melanozytäre Naevi stellen einen Indikator für eine erhöhte Sonnenbelastung in der Kindheit dar. Der Körper kann sie nur bis zu einem bestimmten Lebensalter bilden (104). Melanome im frühen und mittleren Erwachsenenalter treten in ähnlichen Lokalisationen auf wie Naevi bei Kindern. (105)

Melanome selbst kommen in der Kindheit selten vor. (106–109) Von 1988 bis 2007 konnte jedoch in den USA eine Zunahme der Inzidenz von 50 Prozent bei Personen unter 20 Jahren verzeichnet werden. (106) Eine schwedische Studie mit einem Beobachtungszeitraum von 1993 bis 2002 konnte hingegen einen Rückgang der Inzidenz für Kinder und Jugendliche verzeichnen. Die Autorinnen und Autoren erklären sich dies mit einer geringeren UV-Exposition und einem

Zuzug von Menschen mit niedrigerem Melanomrisiko. (108) Ähnliches konnte auch für Jugendliche in den Niederlanden beobachtet werden. (109)

Die Melanominzidenz ist für Säuglinge unterschiedlicher Hautfarbe im ersten Lebensjahr noch gleich, weicht aber mit zunehmendem Alter immer weiter voneinander ab und ist für hellhäutige Individuen um das zwanzigste Lebensjahr in etwa 40% höher. In Bezug auf das Langzeitüberleben bei malignem Melanom haben Jungen ein schlechteres Outcome als Mädchen. (110)

Ein Risikofaktor für das Maligne Melanom sind genetische Prädispositionen. Familien mit einer Mutation im CDKN2A-Gen haben ein erhöhtes Risiko an Hautkrebs zu erkranken. (111)

Die Erscheinungsformen des malignen Melanoms sind sehr variabel. Sie können verschiedenfarbig bis pigmentfrei imponieren und sind meist asymmetrisch. Auch Sekundäreffloreszenzen wie beispielsweise Verkrustung der Läsion sind möglich. (112) Um möglichst früh auffällige Läsionen zu entdecken, wurden daher Hilfsmittel wie das ABCDE-System oder die Glasgow 7-Punkte Checkliste als Hilfestellung zur Erkennung von malignen Melanomen eingeführt. (100, 113)

## Basalzellkarzinom

Tumore, welche aus Keratinozyten entstehen, sind zu 75-80 Prozent Basalzellkarzinome und zu 20-25 Prozent Plattenepithelkarzinome. (9) Eine Immunsuppression stellt einen Risikofaktor für die Entstehung nicht-melanozytärer Hauttumore dar. Dies lässt sich insbesondere an Transplantationspatientinnen und Transplantationspatienten unter immunsuppressiver Therapie beobachten, wie Jemec et al. berichtete. (114)

Das Basalzellkarzinom kommt besonders an Körperstellen mit hoher UV-Belastung, wie dem Kopf oder Nacken, Handrücken und Unterarmen vor. Trotzdem gibt es auch Basalzellkarzinome an häufiger bedeckten Körperarealen wie Stamm, untere Extremitäten und Oberarmen. (112, 115) Basalzellkarzinome am Stamm treten meist früher auf als solche an anderen Körperstellen. Nach Auftreten eines Basalzellkarzinoms am Körperstamm steigt die Wahrscheinlichkeit dort weitere Basalzellkarzinome zu entwickeln. (116)

Das Basalzellkarzinom lässt sich grob in noduläre, superfizielle, pigmentierte und sklerodermiforme Basalzellkarzinome unterteilen. (117)

Die noduläre Form des Basalzellkarzinoms ist am häufigsten aufzufinden. Sie zeichnet sich als derbe Läsion mit perlschnurartigem Randsaum und Teleangiektasien aus. Das pigmentierte Basalzellkarzinom enthält mehr Melanin und kann zu Fehldiagnosen verleiten.(112)

Das superfizielle Basalzellkarzinom tritt gehäufiger am Stamm auf. Das sklerodermiforme Basalzellkarzinom hat ein atrophes Erscheinungsbild ähnlich einer Narbe. (117)

Unbehandelt kann das Basalzellkarzinom zu einer signifikanten Gewebsdestruktion führen. (118) Nur sehr selten kommt es vor, dass Basalzellkarzinome metastasieren. (119)

## Plattenepithelkarzinom

Der überwiegende Teil der Plattenepithelkarzinome tritt an chronisch sonnenexponierten Körperregionen auf. (112)

Das Plattenepithelkarzinom zeigt sich meist als derber hautfarbener bis erythematöser Knoten oder Plaque mit Neigung zu Ulzeration und Verkrustung. Der Morbus Bowen und die aktinische Keratose gelten als Präkanzerosen des Plattenepithelkarzinoms. (112, 117)

Laut einer Studie haben ein Drittel der Patientinnen und Patienten über 60 Jahren, welche eine dermatologische Praxis in Österreich besuchen, zumindest eine aktinische Keratose. (120)

Neben der chronischen UV-Exposition zählen auch Röntgenstrahlung, HPV 16 und 18 Infektionen, sowie Kontakt mit Arsen und Teer zu den Risikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom. (112)

Die Ausprägung von Sommersprossen in der Kindheit ist wie beim Melanom mit einem erhöhten Risiko verbunden Basalzellkarzinome als auch Plattenepithelkarzinome zu entwickeln. (121)

Das Plattenepithelkarzinom metastasiert selten. (118) Das Risiko steigt bei Immunsuppression und abhängig von der vertikalen Tumordicke an. (122) Betroffen sind vor allem regionale Lymphknoten, Lunge und Leber. (123)

## UV-Karzinogenese

Als Hauptursache für die UV-induzierte Entwicklung von Malignomen im Bereich der Haut wird die Exposition gegenüber UVB-Strahlung angenommen. (124)

Aber nicht nur UVB ist ein Risiko für die Photokarzinogenese. Auch UVA kann zumindest im Mausmodell zur Bildung von Plattenepithelkarzinomen (125) und anderen Hauttumoren (126, 127) führen. UVA und UVB lösen unterschiedliche jeweils für sie typische Mutationen in der Haut aus. UVB führt eher zu direkter DNA-Schädigung wohingegen UVA die DNA zum größeren Teil indirekt schädigt. (128)

Für UVB-bedingte DNA-Schäden sind die Bildung von cis-sin Cyclobutan Pyrimidindimeren (CPD) und die Bildung von Pyrimidin (6-4) Pyrimidin Photoprodukten typisch (64PP). (129)

UVA löst die Entstehung von 7,8-dihydro-8-oxo2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) Oxidationsprodukten aus. (130) Dennoch kann UVA auch zur Bildung von CPD-Produkten führen. (131)

CPDs führen typischerweise zu C→T und CC→TT Mutationen, wobei bestimmte DNA-Regionen, laut Ikehata, bezüglich UVA- und UVB/UVC-Strahlung unterschiedlich stark betroffen seien. (131) 8-OHdG führt zu GC →TA Transversionen. (132, 133)

Da sich bei melanozytären Naevi als auch beim Melanom oft Mutationen im BRAF und zum Teil im N-ras Gen finden, wird vermutet, dass die Mutation im Naevus zwar nicht allein für Entstehung von Melanomen verantwortlich ist, aber hierfür eine Grundlage bildet. (134, 135)

Stark geschädigte Keratinozyten gehen nach einer starken Sonnenexposition in Apoptose (136), wohingegen Melanozyten sehr selten in Apoptose gehen (96). Dies liegt mitunter an der ausgeprägten Bcl2-Expression in Melanozyten, welche

vor einer Apoptose schützt. (137) Die weniger stark geschädigten Keratinozyten werden meist vollständig repariert. Dies kann ein Hinweis sein warum Melanome früher auftreten und non-melanozytäre Hauttumore später auftreten und stärker von der Gesamt-UV-Belastung abhängen. (96)

Die langwelligeren UVA-Strahlen haben eine größere Eindringtiefe in die Haut als UVB-Strahlen.(39) Sie lösen daher tiefer liegende Mutationen in der Basalzellschicht aus. (128) So konnten bei Plattenepithelkarzinomen insbesondere UVA typische Mutationen gefunden werden. (128) Mutationen im p53 Gen bei Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen sind meist C→T und CC→TT Mutationen in Pyrimidinsequenzen (138) und treten insbesondere in Plattenepithelkarzinomen und aktinischen Keratosen auf. (139)

Eine weitere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass es auch bei chronischer UV-Exposition zur Abnahme der Fas-L Expression und einer Zunahme von p53 Mutationen kommen kann. Dies spielt eine wichtige Rolle bei der Einleitung des programmierten Zelltodes. Bleibt die Apoptose aus, besteht die Gefahr einer Ausbreitung von mutierten Keratinozyten und somit der Beginn der Hautkrebsentstehung. (140)

Bei Melanomen ist die Beteiligung von UVA nicht gänzlich geklärt und wird immer noch diskutiert. (141, 142) Eine Studie stellte den Zusammenhang zwischen Solarien und einer erhöhten Rate an superfiziell spreitenden Melanomen her. Die Solarien sollen Bestrahlungslampen mit UVA verwendet haben. (143) Außerdem legt eine andere Studie nahe, dass wiederholte suberythematöse UVA-Belastungen auch zu entzündlichen Reaktionen in der Haut führen können, wobei die langwelligere UVA-I-Strahlung gleich oder sogar noch stärker zu dieser entzündlichen Reaktion beitrage als die UVA-II-Strahlung. (144)

Zudem reicht eine physiologische Dosis an UVA-Strahlung in vitro aus, um Eumelanin zur Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies zu bringen, welche in Folge zu Einzelstrangbrüchen der DNA führen können. (145) Dies ist insbesondere von Bedeutung, da UVA-Strahlung einen größeren Anteil an der UV-Strahlung darstellt. (7)

Young et al. konnte in einer Studie nach 11 Tagen UV-Belastung mit jeweils suberythematöser Dosis die Bildung von floriden Erythemen und DNA-Schäden

nachweisen. Zum Vergleich hatten Hautstellen, welche zuvor mit Sonnencreme (UVA- und UVB-Schutz) eingerieben wurden, wesentlich weniger DNA-Schäden. Hier wurden Marker wie p53, Thymindimere, Bcl2, „Sun burn cells“, der Verbrauch von Langerhanszellen und das epidermale Turnover als Endpunkte gesetzt. Der Schutz vor diesen chronischen suberythemalen Schäden könne mit einer täglichen Anwendung einer Breitband Sonnencreme mit niedrigem Sonnenschutzfaktor und geringem UVA-Schutz bereits verhindert werden. (146)

Eine Übersichtsstudie kommt zum Schluss, dass Melanome in erster Linie mit kurzfristig hohen UV-Belastungen assoziiert sind. Als Maß für diese wurde die Anzahl der schmerzhaften Sonnenbrände verwendet. (147) Durch eine konstante Exposition tritt ein Gewöhnungseffekt auf und es kommt eher zu einer Verringerung des Melanomrisikos. (148)

Eine Fall-Kontrollstudie aus den Niederlanden legt einen Zusammenhang zwischen schmerzhaften Sonnenbränden vor dem 20. Lebensjahr und allen Arten von Hautkrebs nahe. Das höchste Risiko bestehe, bei Sonnenbränden vor dem 6. Lebensjahr. Nach dem 20. bis zum 40. Lebensjahr ist eine erhöhte Rate an schmerzhaften Sonnenbränden nur noch mit einem erhöhten Melanomrisiko verbunden. (149) Eine andere Studie beobachtete ein erhöhtes Risiko für Melanome nicht nur bei Sonnenbränden, sondern auch bei wiederholtem Sonnenbaden, Schwimmen und Bootfahren als Freizeitaktivität. Bei einer kontinuierlichen UV-Belastung konnten sie kein erhöhtes Melanomrisiko feststellen. (102)

Das Risiko für Basalzellkarzinome durch UV-Strahlung ist dosisabhängig. Es steigt zunächst kontinuierlich bis zum Erreichen einer bestimmten Dosis an. Wird diese Dosis überschritten kommt es trotz fortlaufender UV-Exposition zu keiner weiteren Erhöhung des Risikos. (150) Auch beim Basalzellkarzinom scheint die unregelmäßige Exposition das Erkrankungsrisiko zu erhöhen. Dies betrifft vor allem die Hauttypen mit geringer Hautbräunung. Blasenbildende Sonnenbrände in der Kindheit insbesondere zwischen 10 und 14 Jahren scheinen einen großen Einfluss auf die Entstehung von Basalzellkarzinomen zu haben. (151)

Eine australische Studie stellte eine starke Beziehung zwischen aktinischer Schädigung und dem Auftreten von Basalzellkarzinomen fest. Sie schlussfolgerte,

dass die kumulative Sonnenschädigung das Hauptrisiko für das Basalzellkarzinom darstellt. Sonnenbrände stellten aber vor allen Dingen ein Risiko für Basalzellkarzinome am Stamm dar. Dies sei für Basalzellkarzinome am Kopf so nicht erkennbar. Sie vermuten daher, dass es unterschiedliche Auslöser für die Entstehung von Basalzellkarzinomen geben muss. (116) Dies sah eine andere Studie ähnlich, welche anmerkte, dass p53 Mutationen eher bei älteren Patienten und Patientinnen auftreten würden, bei jüngeren Patienten und Patientinnen mit Basalzellkarzinomen am Stamm aber seltener aufzufinden wären. (152)

Die Schäden an der DNA können durch körpereigene Mechanismen, wie der Nukleotid-Exzisionsreperatur (NER) und der Basenexzisionsreparatur (BER) wieder in Stand gesetzt werden. (133, 153) So ist bei Xeroderma pigmentosum-Patienten und -Patientinnen, welche ein stark erhöhtes Risiko für Hautkrebs haben, die NER defekt. (154)

Die oxidativen Schäden der UVA-Strahlung werden laut Besaratinia et al. wesentlich schneller repariert als CPD-Produkte. (155)

## Immunsuppression durch UV-Strahlung

Zudem hat UV-Licht eine immunsuppressive Wirkung. (156) Wie oben bereits beschrieben haben Patienten und Patientinnen mit Immunsuppression ein erhöhtes Risiko für nicht-melanozytären Hautkrebs. (114, 156) Bereits niedrige Dosen UV-Strahlung können zu einer Veränderung der Immunreaktion führen. (157) So werden, laut Ullrich et al., insbesondere Th1 gesteuerte Immunreaktionen durch UV-Exposition unterdrückt, nicht so die Th2 Zellfunktion. Interleukin-10, welches die Funktion epidermaler Langerhans-Zellen beeinflusst, werde von Keratinozyten nach einer UV-Belastung freigesetzt. Durch die Freisetzung von Interleukin-10 würden in der Milz die Präsentation von Antigen für Th1 Zellen gehemmt. (158)

Das Basalzellkarzinom korreliert mit einer erhöhten Anzahl an Mastzellen in nicht sonnenexponierter Haut. (159) Im Mausmodell konnte UVB-Strahlung Mastzellen dazu anregen immunmodulatorische Faktoren wie Histamin freizusetzen. (160) Eine Studie zeigte, dass es wichtig ist Sonnencremen zu verwenden, die sowohl

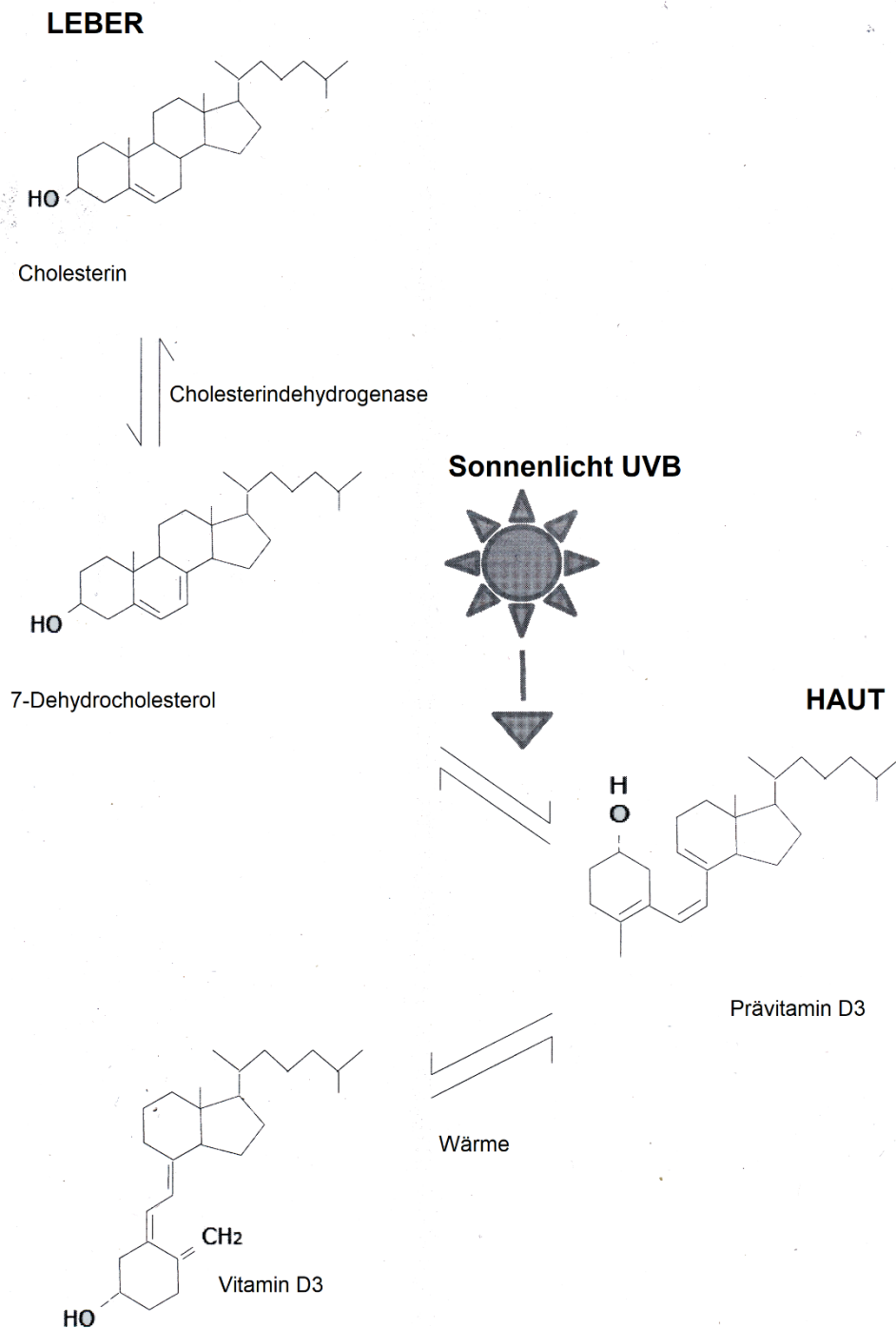
im UVB- als auch im UVA-Bereich Schutz bieten, um den immunsuppressiven Effekt zu minimieren. (161)

Die Art der UV-Exposition wirkt sich unterschiedlich auf das Entstehungsrisiko der verschiedenen Hautkrebsarten aus. Für das Melanomrisiko scheint vor allen Dingen die intermittierende Exposition ausschlaggebend zu sein. Das Plattenepithelkarzinom scheint insbesondere durch die Menge der fortlaufenden UV-Belastung begünstigt zu werden. Das Risiko für alle drei Hautkrebsarten inklusive Basalzellkarzinom scheint durch die Anzahl der Sonnenbrände begünstigt zu werden. In Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen sind UV-typische Mutationen aufzufinden. (162)

## Vitamin D

### Biochemie und Physiologie

Vitamin D ist im engeren Sinne kein Vitamin, sondern ein Prohormon und hat eine ähnliche molekulare Struktur, aufbauend auf dem Cyclopentano-perhydro-phenantren Grundgerüst, wie andere Steroidhormone.(2) Es gibt verschiedene Formen von Vitamin D. Ergocalciferol D2 ist in Pflanzen zu finden. Cholecalciferol D3 ist die endogen gebildete Vorstufe, welche aus 7-Dehydrocholesterol gebildet wird. (2, 163) Menschen können aber auch Ergocalciferol verwerten. (2)



**Abbildung 2:** Vitamin-D3-Synthese, erstellt auf Basis von Norman (2), Holick (164), Kruse (165) sowie chemgapedia.de Artikel: Gasteiger und Schunk (166, 167) und (168)

Zu Abbildung 2: Die Vitamin-D3-Bildung findet in der Haut unter Einfluss von UVB statt. Dabei wird der B-Ring von 7-Dehydrocholesterol gebrochen und Prävitamin D3 gebildet. (2) Die Isomerisation von Vitamin D findet unter dem Einfluss von Wärme statt. (169)

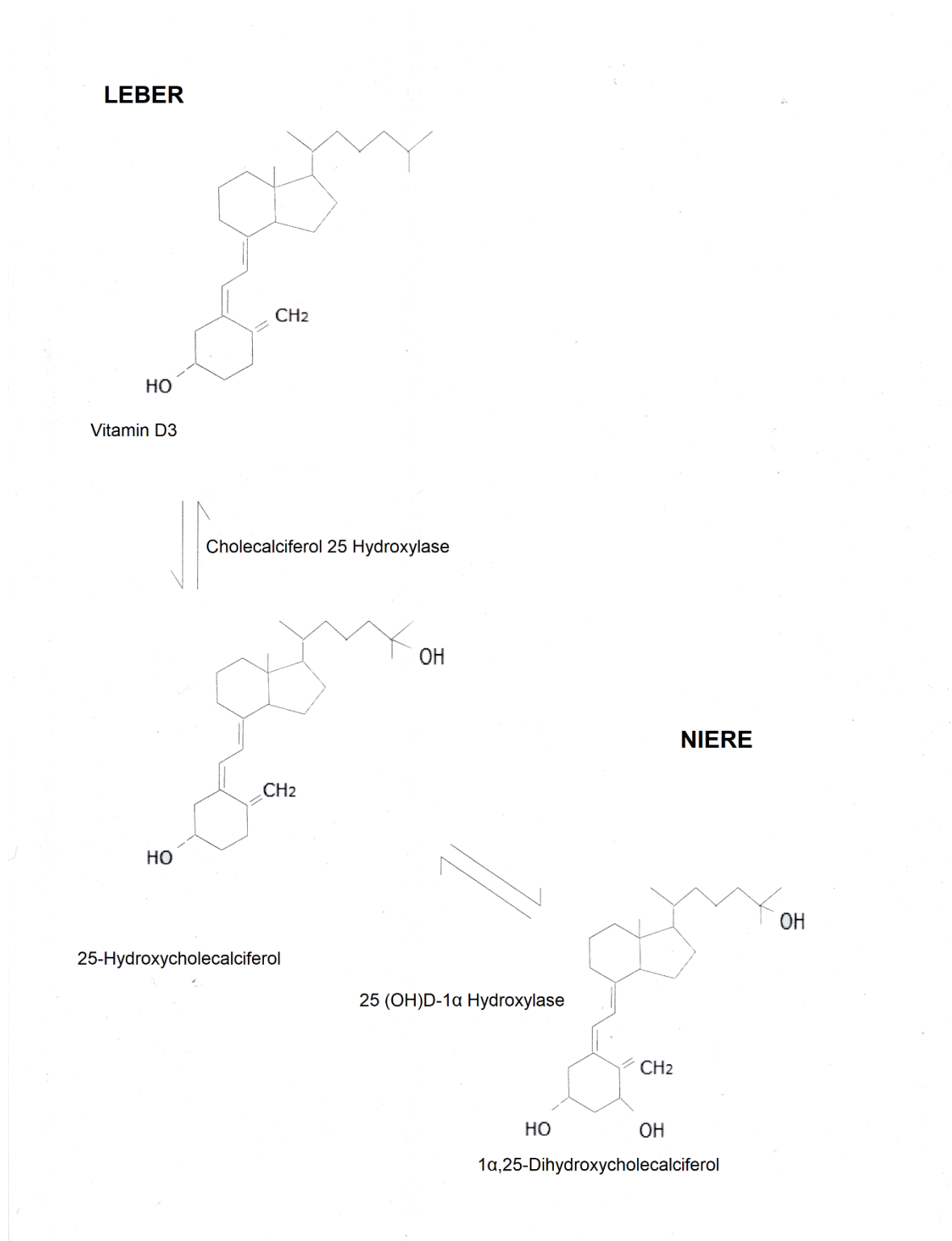


Abbildung 3: Umwandlung von Vitamin D3 in Calcitriol, erstellt basierend auf

Gasteiger und Schunk (166), Norman (2) und Kruse (165)

Zu Abbildung 3: Das in der Haut gebildete Vitamin D<sub>3</sub> wird mehrheitlich von Vitamin-D-bindendem-Protein (DBP) zur Leber transportiert. (170) In der Leber wird das Vitamin D<sub>3</sub> mittels einer Hydroxylase zu 25-Hydroxycholecalciferol kurz 25(OH)D hydroxyliert. Die renale 25(OH)D<sub>3</sub> 1-alpha-Hydroxylase wandelt 25(OH)D in 1-alpha,25-Dihydroxycholecalciferol kurz Calcitriol oder 1,25(OH)<sub>2</sub>D um. Die Umwandlung in der Niere wird über das Parathormon reguliert. (2, 11, 171) Calcitriol kann auch in anderen Geweben mit Vitamin-D-Rezeptoren hergestellt werden. (172)

25(OH)D (sowohl 25(OH)D<sub>2</sub> als auch 25(OH)D<sub>3</sub>) hat eine hohe Affinität zum Vitamin-D-bindenden Protein, dem Transportprotein im Blut, und besitzt eine lange Halbwertszeit von circa drei Wochen. Der Serumspiegel von 25(OH)D wird als Marker für den Vitamin-D-Status verwendet. (173, 174)

Die Halbwertszeit von 25(OH)D liegt laut einem Großteil der Studien zwischen 10-40 Tage (175, 176) Eine dänische Studie aus dem Jahr 2017 will herausgefunden haben, dass die Abnahme von 25(OH)D nicht linear verläuft und im Schnitt 89 Tage beträgt. Je nach Geschlecht und Vitamin-D-Rezeptor (VDR) Genotyp habe die Halbwertszeit in ihrer Studie zwischen 59 Tagen und 120 Tagen betragen. Die Studie kritisierte, dass wesentlich mehr Männer als Frauen an anderen diesbezüglichen Studien teilgenommen hatten. (177)

Einer internationalen Einheit (IU) Vitamin D entsprechen 0,025 Mikrogramm, umgekehrt entspricht ein Mikrogramm 40 IU. Die Plasmaspiegel von 25(OH)D werden entweder in Nanogramm pro Milliliter oder in Nanomol pro Liter angegeben. Einem ng/mL entsprechen 2,5nmol/L. (173)

Reguliert wird das Vitamin-D-System vor allem über die Konzentration von 1,25(OH)<sub>2</sub>D im Blut. 1,25(OH)<sub>2</sub>D hemmt die weitere Produktion, wohingegen das Parathormon in der Niere die Produktion steigert. (178) Der Fibroblast Growth factor 23 (FGF-23) scheint das 1,25(OH)<sub>2</sub>D über einen negativen Feedback-Mechanismus zu hemmen. (179, 180)

Die 25-Hydroxyvitamin-D-24-Hydroxylase (CYP24A1) kann die Umwandlung von 25(OH)D zu 1,25(OH)<sub>2</sub>D verhindern und 1,25(OH)<sub>2</sub>D abbauen. Sie kommt

insbesondere in der Niere vor und wird von PTH, FGF-23 und 1,25(OH)<sub>2</sub>D reguliert. (181)

Vitamin-D-Rezeptoren kommen nicht nur in der Niere, im Darm, Knochen, Herzmuskel, Leber und Skelettmuskulatur vor, sondern sind unter anderem auch im Gewebe der Nebenschilddrüse, dem Pankreas, den Ovarien, in der Haut sowie in Promyelozyten und Lymphozyten enthalten. (182) Die genaue Auswirkung auf viele diese Organe ist nicht zur Gänze bekannt.

Vitamin D unterstützt die Matrixformation im Knochen, trägt zur Knochenreifeung bei, beeinflusst die Osteoklastenaktivität und kann Auswirkungen auf Vorstufen von Knochenzellen haben. Vitamin D reguliert zusammen mit dem Parathormon den Kalzium- und Phosphatmetabolismus. (183)

Vitamin D erhöht das Serumkalzium auf folgenden Wegen:

- aktive Kalzium und Phosphatresorption im Darm (184)
- Kalziummobilisation aus dem Knochen zusammen mit PTH (184)
- Resorption von Kalzium aus den distalen Tubuli der Niere auch in Verbindung mit PTH (184)

Eine Studie an einem Mausmodell legt nahe, dass unhydroxyliertes Vitamin D im Falle des Basalzellkarzinoms die Tumorgenese signifikant hemmen kann.

Unhydroxyliertes Vitamin D entsteht bei der Vitamin-D-Produktion in der Haut oder kann durch topische Applikation zugeführt werden. Bei einer oralen Einnahme wird das Vitamin D in der Leber hydroxyliert. (185)

Eine Langzeitstudie sieht einen Zusammenhang zwischen hohen 25(OH)D Werten (>75 nmol/l) und einem erhöhten Risiko an einem BCC zu erkranken. Sie kommt zu der Schlussfolgerung, dass eine hohe UV-Belastung nicht durch einen hohen Vitamin-D-Status ausgeglichen werden kann. (186)

Der antiproliferative Effekt auf T-Helfer Zellen und die Hemmung von Monozyten und anderen Faktoren des Immunsystems soll das Immunsystem regulieren und somit einen Einfluss auf Autoimmunerkrankungen haben. (187)

So sieht eine Studie einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Vitamin-D-Aufnahme in der Schwangerschaft und einem erniedrigten Risiko für das Kind eine allergische Rhinitis oder Asthma zu bekommen. (188)

Eine japanische Studie sieht einen Zusammenhang zwischen einem reduzierten Risiko einer Influenza A Erkrankung und Vitamin-D-Substitution im Winter bei Schulkindern. (189)

Laut McNally et al. hatten Kinder mit einer akuten Infektion der unteren Atemwege keine niedrigeren Vitamin-D-Werte als eine gesunde Vergleichsgruppe, aber bei einem Mangel an Vitamin D stieg das Risiko für einen Aufenthalt auf der Intensivstation. (190)

Gruijl et al. konnte nicht bestätigen, dass Vitamin D vor Erkältungen im Winter schützt. (191)

Das Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus Typ I scheint bei ausreichender Vitamin-D-Supplementation in der Kindheit niedriger zu sein. (192, 193) Auch eine ausreichende Zufuhr während der Schwangerschaft soll einen protektiven Effekt für das Kind bieten. (194)

Laut einem Review sind viele der dem Vitamin D zugesprochenen Wirkungen abseits des Knochenstoffwechsels umstritten. Ein erniedrigter Vitamin-D-Spiegel in Zusammenhang mit Erkrankungen könne durch entzündliche Prozesse aufgrund dieser Erkrankungen entstehen und müsste nicht direkt mit deren Ursache in Verbindung stehen. (195)

## Einflüsse auf die UV-abhängige Vitamin-D-Synthese

Während Kleidung mit hohem UPF kaum noch eine Vitamin-D-Produktion zulässt, verhindern laut einer Studie Shirts mit niedrigem UPF die Vitamin-D-Produktion nur geringfügig. Darüber hinaus sei im Sommer meist trotz Kleidung noch genügend freie Haut verfügbar, um weiterhin ausreichend Vitamin D produzieren zu können. (80)

Einer amerikanischen Studie zu Folge kann Kleidung aber die Vitamin-D-Produktion im Sommer um mehr als 30% beeinflussen. Zudem sei der Anteil der den UV-Strahlen exponierten Haut im Winter bei Kindern unter 5 Jahren am höchsten, im Rest des Jahres bei den 13- bis 19-jährigen. Personen über 22 Jahren hätten ganzjährig den niedrigsten Anteil. Außerdem vergleicht die Studie die UV-abhängige Vitamin-D-Synthese bei den verschiedenen Hauttypen auf zwei unterschiedlichen Breitengraden. Bei 45° nördlicher Breite können die Hauttypen II, III und IV die minimale Menge von 600 IU pro Tag nur im Sommer erreichen. Auf eine Tagesproduktion von über 1200 IU kommt nur eine geringe Anzahl von Personen mit Hauttyp II. Bei 35° nördlicher Breite kann der Hauttyp II bereits im Frühling 600 IU/d erreichen. Wird allerdings ständig ein Lichtschutzfaktor mit einem LSF von 15 oder höher verwendet, können diese Werte nicht erzielt werden. (196)

Über dem 45° nördlicher Breite ist die UV-Belastung zwischen November und Februar in einem vernachlässigbar niedrigen Bereich. (197)

Graz liegt auf dem 47° nördlicher Breite (198) und gehört demnach auch in diesen Bereich.

Das Ausmaß der Synthese hängt aber nicht nur von der UV-Dosis ab. Das Lebensalter hat zudem einen Einfluss. So wird in jungen Jahren am meisten Vitamin D produziert. Auch die Hautpigmentierung spielt eine Rolle. (176) Melanin fängt UVB-Strahlung ab, dadurch wird die UV-abhängige Umsetzung von 7-Dehydrocholesterol beeinträchtigt und somit die Vitamin-D<sub>3</sub>-Produktion limitiert. So benötigten, laut Holick, Menschen mit dem Hauttyp V wesentlich höhere UV-Dosen um einen annähernd ähnlich hohen Vitamin-D-Anstieg wie Menschen mit Hauttyp III zu erreichen. (199)

Nicht die konstitutionelle Hautfarbe, sondern nur die UV-induzierte Bräunung habe einen Einfluss auf die Vitamin-D-Synthese besagt eine andere Studie. (200)

In der Praxis scheint die Sonnencremeapplikation die UV-Produktion nicht allzu stark einzuschränken. Dies liege laut Norval et al. an der falschen, zu geringen Applikation von Sonnencreme und verstärkter Exposition bei Anwendung von Sonnencreme. (61) Es konnte bestätigt werden, dass Kinder ungefähr ein Viertel der empfohlenen Dosis an Sonnencreme verwenden. (71) Eine Studie konnte bei

einigen Probandinnen und Probanden beobachten, dass die erhaltene UV-Dosis an Tagen, an denen die Probandinnen und Probanden Sonnencreme verwendet hatten, höher war als an Tagen ohne Sonnencreme. (201)

Laut Faurschou steige die Vitamin-D-Produktion bei abnehmender Dicke des aufgetragenen Sonnenschutzmittels, wenn Mengen unterhalb der empfohlenen Dosis angewendet werden. Sollten die Empfehlungen eingehalten werden, so könne die Neubildung von Vitamin D verhindert werden. (202)

Bei Verringerung der aufgetragenen Menge der Sonnencreme, wird auch trotz Lichtschutzfaktor 30 Prävitamin D gebildet. (203) Eine andere Studie besagt, dass zumindest die zeitweise Anwendung einer Sonnencreme, trotz eingeschränkter kutaner Vitamin-D-Produktion keinen Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel hat. (204)

Eine spanische Studie untersuchte die Auswirkung der Anwendung eines Lichtschutzfaktors von 15 LSF auf die Vitamin-D-Produktion, den damit zusammenhängenden PTH Stoffwechsel sowie auf Knochenumbau markern. Bis auf ein geringfügiges Absinken des Vitamin-D-Spiegels konnten keine Veränderungen festgestellt werden. (205)

## Normbereich

Serumwerte zwischen 30ng/ml-50ng/ml sind laut zentraleuropäischer Richtlinie normal. Werte zwischen 20ng/ml und 30 ng/ml seien suboptimal. Ein Mangel liege bei unter 20 ng/ml vor. (206)

## Vitamin-D-Übersorgung

Unter einer exzessiven Sonnenexposition werden Prävitamin D<sub>3</sub> und Vitamin D<sub>3</sub> zu inaktiven Photoprodukten abgebaut. Eine Überdosierung von Vitamin D durch eine intensive Sonnenexposition ist nicht möglich. (207, 208)

Ebenso kann eine Hypervitaminose nicht durch den Verzehr üblicher Lebensmittel hervorgerufen werden. Sie entsteht bei Überdosierung mit Vitamin-D-Präparaten sowie mit Vitamin D angereicherten Nahrungsmitteln. (209)

Serumwerte ab 100 ng/ml 25(OH)D seien bedenklich schreiben Holick et al.. Ab 200 ng/ml sei mit toxischen Reaktionen zu rechnen. (206)

Eine Überdosierung kann zu einer Hyperkalzämie führen, welche sich in Schwäche, Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, einer Einschränkung der geistigen Fähigkeiten bis hin zum Koma äußern kann. Es kann zu Polyurie und Polydypsie kommen. (163)

Zehn Prozent der Fälle von Nephrokalzinose bei Kindern treten in Folge einer Vitamin-D-Intoxikation auf. Bei Kindern mit Nephrokalzinose sind unter anderem Gedeihstörungen im ersten Lebensjahr, abdominalen Schmerzen, Harnwegsinfektionen oder auch Blasenentleerungsstörungen zu beobachten. Eine langfristige Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate ist laut Ammenti et al. bei sonstiger Gesundheit unwahrscheinlich. (210)

Die idiopathische infantile Hyperkalzämie, welche aufgrund einer CYP24A1 Mutation zu einer erhöhten Sensitivität gegenüber Vitamin D führe, könne zu symptomatischen Ausprägungen einer Hyperkalzämie führen, so Schlingmann et al. Die Vitamin-D-Prophylaxe bei solchen Patientinnen und Patienten kann hierfür möglicherweise ein Trigger sein schlussfolgern Schlingmann et al. (211) Laut Dauber et al. kann die idiopathische infantile Hyperkalzämie nicht nur von Mutationen im CYP24A1 Gen verursacht werden. (212)

## Vitamin-D-Unterversorgung

Laut dem österreichischen Ernährungsbericht von 2012 ist der 25(OH)D3 Status bei 62% der Mädchen und bei 56% der Buben erniedrigt. Werte unter 25 nmol/L seien bei 22% der Mädchen und bei 18% der Buben gemessen worden. Das Vitamin D, welches über die Nahrung aufgenommen werde, betrage (213):

- Für die Sieben- bis Neunjährigen 1,7 mcg pro Tag (213)
- Für die Zehn- bis Zwölfjährigen 1,2 mcg pro Tag (213)

- Für die Dreizehn- bis Vierzehnjährigen 1,8 mcg pro Tag (213)

Außerdem stuft der Bericht den Kalziumstatus der Bevölkerung mit Ausnahme der Männer als kritisch ein. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase sei für Jungen und Mädchen im Normalbereich. (213)

Eine deutsche Studie aus dem Jahre 2008 stellte fest, dass Kinder mit einer türkischen, arabischen, asiatischen oder afrikanischen Herkunft ein wesentlich höheres Risiko für ein Vitamin-D-Mangel (unter 25nmol/l Serum 25(OH)D) hatten als Kinder ohne Migrationshintergrund. Insbesondere Mädchen mit türkischer Herkunft hätten, laut der Studie, ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. Die Autorinnen und Autoren empfehlen daher, bei diesen Risikogruppen über eine länger andauernde Vitamin-D-Supplementierung nachzudenken.(214)

Ein Vitamin-D-Mangel in der Kindheit kann unter anderem folgenden Ursachen haben:

- Zu wenig UV-Strahlung aufgrund einer zu geringen Exposition, eines dunklen Hauttyps oder eines zu hohen Sonnenschutzfaktors. (215)

Laut Sayre et al. reicht für eine verminderte Produktion von Vitamin D in der Haut bereits eine Sonnencreme mit dem Lichtschutzfaktor 15 und/oder eine verstärkte Hautpigmentierung (70)

- Auch in Folge einer veganen Ernährung kann der Vitamin-D-Spiegel negativ beeinflusst werden. (183)
- Übergewicht kann zu einem Vitamin-D-Mangel, unabhängig von Faktoren wie Alter und Breitengrad, führen. (216) Laut Wortsman et al. liegt dies vor allem an der Speicherung von Vitamin D im Fettgewebe und der daraus resultierenden verminderten Serumspiegel (217)
- Die Muttermilch enthält zu wenig Vitamin D. Besonders gefährdet sind Kinder mit einem hohen Melaningehalt der Haut (218)
- Erbliche Erkrankungen wie zum Beispiel eine Mutation im Gen für die 25(OH)D-1-alpha-Hydroxylase, oder Mutation des Vitamin-D-Rezeptorgens (215)

- Granulomatöse Erkrankungen, Hyperthyreoidismus, primärer Hyperparathyreoidismus, Leberversagen, nephrotisches Syndrom, Malabsorption ... (215)

Die Stadien eines Vitamin-D-Mangels lassen sich wie folgt einteilen:

- Zunächst sinkt die Serum 25-OH D Konzentration was zu einer Hypokalzämie bei Euphosphatämie führt; die 1,25OH<sub>2</sub>D Spiegel können steigen oder unverändert bleiben (219)
- Bei weiterem Absinken des 25-OH-D Spiegels wird über eine vermehrte Ausschüttung von Parathormon Knochen demineralisiert; so bleibt der Kalziumspiegel im Blut auf einem normalen Level, dafür steigen die Werte der alkalischen Phosphatase an und die Phosphatspiegel sinken (219)
- Im letzten Stadium sind sowohl 25-OH D-, Kalzium-, als auch die Phosphatwerte stark erniedrigt; die Knochen sind stark demineralisiert (219)

Der Vitamin-D-Mangelzustand kann vor allem bei Kindern ernsthafte Erkrankungen nach sich ziehen.

So sind laut einer Studie niedrige 25(OH)D Serumspiegel in der Kindheit mit subklinischer Atherosklerose bei Erwachsenen assoziiert. Dies sei unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren. Ein niedriges 25(OH)D Level im Erwachsenenalter habe auf die Atheroskleroseentstehung keinen Einfluss. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgern, dass niedrige 25(OH)D Level in der Kindheit eine schädliche Auswirkung auf die Blutgefäße haben könnte. (220)

Schon seit längerer Zeit ist der negative Einfluss des Vitamin-D-Mangels auf den Knochenstoffwechsel bekannt.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts war Rachitis ein großes Problem in den damaligen Industriestaaten. Der Vitamin-D-Mangel stört die Reifung der Chondrozyten und hemmt die normale Mineralisierung der Wachstumsfuge. Das führt zu einer Weitung der Epiphysenfugen und zu einem Ausbeulen des Übergangs von Knochen zu Knorpel. (3) Bei Kindern kam es durch den ausbleibenden Einbau von Calcium in die Knochen zu schweren

Wachstumsverzögerungen und Knochendeformationen wie X- oder O-Beine.

(221) Wird in der Säuglingszeit Vitamin D adäquat supplementiert, tritt Rachitis in den seltensten Fällen während der Kindheit auf. (91)

Vitamin D kann die Kalziumresorption im Darm von 10-15% auf 30-40% anheben und die Phosphatresorption von 60% auf 80% (215)

Ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel führt zu einer eingeschränkten Aufnahme von Kalzium aus dem Dünndarm. (215, 222)

Ein Vitamin-D-Mangel ist nicht die einzige Ursache für einen gestörten Knochenaufbau. Für die Bildung von Knochengewebe ist zwar ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel erforderlich, gleichzeitig ist aber auch die Zufuhr von genügend Kalzium notwendig. So besagt eine Studie, dass die Zufuhr von Kalziumphosphat in der präpubertären Phase zu einem Zuwachs der Knochendichte führen könne. Dieser Effekt könnte, laut Studie, über die Zeit der Einnahme hinaus persistieren. (223)

## Optimierung der UV-abhängigen Vitamin-D-Synthese

Für die optimale Vitamin-D-Produktion seien laut einer Richtlinie für Zentraleuropa eine Exposition von 18% der Körperoberfläche, mit der Dosis von bis zu einer halben MED, zwei bis dreimal pro Woche notwendig. Eine Sonnencreme dürfe hierbei nicht verwendet werden. Für die praktische Umsetzung empfiehlt sie eine tägliche Exposition von 15 min zwischen 10-15 Uhr für hellhäutige Europäer und Europäerinnen. Von einer direkten Sonnenlichtexposition für Säuglinge unter dem 6. Lebensmonat wird abgeraten. Auch für Menschen mit dem Hauttyp 1 wird von einer direkten Sonnenlichtexposition abgeraten. (176)

Eine Studie, welche sich genauer mit dem Einfluss der Intensität der UV-Strahlung und dem Verhältnis zur bestrahlten Körperoberfläche (6, 12 und 24 Prozent) beschäftigte, kam zum Schluss, dass die Körperoberfläche bei niedrigen UV-Dosen, wie 0,75 SED, einen entscheidenden Einfluss auf die 25(OH)D Konzentration im Serum hat. Bei Dosen von 1,5 und 3,0 SED habe sich schnell ein Sättigungszustand eingestellt und die bestrahlte Körperoberfläche habe keine signifikante Auswirkung mehr auf das Ergebnis gehabt. Den Haupteinfluss auf die

Vitamin-D-Entstehung habe die UV-Dosis gehabt. Bei kleinen Dosen werde die Körperoberfläche relevant. Eine geringe Dosis von UVB wie 0,75 SED (8 min Sonnenexposition im Sommer in Dänemark 56. Grad nördlicher Breite) bei einer bestrahlten Körperoberfläche von 12% würde laut dieser Untersuchung für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung sorgen. Höhere UV-Belastungen und größere bestrahlte Körperoberflächen würden zu einem schlechteren Nutzen-Risiko-Verhältnis führen. (224)

Laut eines mathematischen Modells ist die Verdopplung der, dem UV-Licht ausgesetzten, Hautoberfläche in den Sommermonaten nicht immer mit einer Verdopplung der Vitamin-D-Produktion gleichzusetzen. Es gibt eine Grenze für den proportionalen Zusammenhang zwischen Exposition und Produktion. Die Studie schlussfolgert, dass gerade eine ungeschützte Exposition zur Mittagszeit im Sommer somit mehr Risiken als Nutzen haben würde. (225)

Laut anderer Berechnungen ist eine Exposition von 10-20 min während der Mittagszeit im Sommer nicht ausreichend, um die Vitamin-D-Produktion anzukurbeln. Um eine adäquate Produktion zu erreichen, würde schnell ein für die Haut schädliche UV-Dosis erreicht. Daher empfiehlt die Studie vermehrt Vitamin D der Nahrung beizufügen. (226)

Eine Studie besagt, dass eine suberythemale Dosis alle zwei Wochen ausreichen würde, um die sommerlichen Vitamin-D-Spiegel während des Winters zu erhalten. Diese wird als Standarderythemdosis (SED) bezeichnet und beträgt  $100\text{J/m}^2$  bei einer Wellenlänge von 298 Nanometer. (227)

Eine weitere Studie konnte bestätigen, dass eine suberythemale künstliche Bestrahlung im Winter dafür sorgen kann einen adäquaten Vitamin-D-Spiegel aufrecht zu erhalten. Der Effekt würde den einer Supplementierung von 1000 IU Vitamin D pro Tag (25 Mikrogramm) übersteigen. (191)

Unterschreitet der UV-Index einen Wert von 3 wird keine signifikante Menge an Vitamin D produziert. (11)

## Supplementierung von Vitamin D

Daten aus der deutsche DONALD Studie weisen darauf hin, dass derzeit die tatsächliche Aufnahme von Vitamin D über die Nahrung weit unter den Empfehlungen der DGE bleibt. Statt 5 mcg pro Tag hatte die Studie einen Mittelwert von 1,9 mcg pro Tag für Kinder zwischen ein und zwölf Jahren ergeben. (228) Dies deckt sich mit dem oben bereits erwähnten österreichischen Ernährungsbericht von 2012. (213)

Es gibt nur wenige Nahrungsmittel, welche von Natur aus Vitamin D enthalten. Dazu gehören vorwiegend fettige Fische wie Kabeljau, Tunfisch, oder Wildlachs. (215) Pilze und Hefe enthalten Ergosterol. Wenn Pilze in der Sonne getrocknet werden, dann wandelt sich das Ergosterol in Vitamin D<sub>2</sub> um. (221)

Das über die Nahrung aufgenommene Vitamin D wird größtenteils im Duodenum resorbiert. (3)

Über die Nahrung zugeführtes Vitamin D hält den Serumspiegel allerdings nicht so lange aufrecht wie Vitamin D, welches in der Haut produziert wird. (170) Der Serum 25(OH)D Spiegel lässt sich wesentlich besser mit Vitamin D<sub>3</sub> anheben als mit Vitamin D<sub>2</sub>. (229)

Die Verwendung von Vitamin D als Nahrungsmittelzusatz wurde in der EU geregelt:

Laut EU-Verordnung Nummer 1925/2006 und Nummer 1170/2009 darf Vitamin D Lebensmitteln zugeführt werden. (230, 231)

Werden große Dosen Vitamin D auf einmal verabreicht, wird davon ein Großteil zunächst im Fettgewebe gespeichert. Nach Sättigung dieser Speicher bleibt der Rest im Serum. (184) Für übergewichtige Menschen bedeutet dies aber auch, dass sie wesentlich mehr Vitamin D benötigen, um gleiche Serumspiegel zu erhalten. (176, 217) In diesem Fall empfiehlt Pludowski et al. für Kinder und Jugendliche, abhängig von dem Schweregrad der Adipositas, eine Supplementation von 1200 bis 2000 IU Vitamin D pro Tag in den Monaten von September bis April. Sollte eine ausreichende Vitamin-D-Synthese während den Sommermonaten unwahrscheinlich sein, wird die Fortsetzung der Vitamin D Gaben auch über den Sommer hinweg empfohlen. (176)

Die European Food Safety Authority empfiehlt folgende obere Limits für die tägliche Aufnahme von Vitamin D:

- Säuglinge sollten eine Dosis von 25 Mikrogramm (1000 IU) pro Tag nicht überschreiten (232)
- Für Kinder zwischen ein und zehn Jahren soll die Obergrenze 50 Mikrogramm pro Tag (2000 IU) betragen (232)
- Kinder und Jugendliche zwischen elf und siebzehn Jahren sollten nicht mehr als 100 Mikrogramm pro Tag (4000 IU) einnehmen. (232)

Die Endocrine Society hat für die oberen Grenzwerte ganz ähnliche Werte festgelegt. Bis zum sechsten Lebensmonat sollen laut Endocrine Society nicht mehr wie 1000 IU pro Tag verabreicht werden, zwischen dem sechsten und zwölften Lebensmonat 1500 IU. Zwischen dem Alter von ein und drei Jahren könnten dann bis zu 2500 IU täglich verabreicht werden, bis zum Alter von acht Jahren 3000 IU und über acht Jahren 4000 IU pro Tag. (206)

## Supplementierung in der Pubertät

Präpubertäre Mädchen zwischen zehn und zwölf Jahren mit Vitamin-D-Defizit hatten in einer finnischen Studie eine deutlich verminderte kortikale Knochendichte und Anzeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Der Vitamin-D-Mangel zusammen mit erhöhtem Knochenumbau könne den Zuwachs der Knochendichte in der Pubertät einschränken. (233)

Eine Studie, die sich mit der Gabe von Vitamin D bei pubertären Mädchen beschäftigt hat, kommt zum Schluss, dass während des Winters in etwa 10-15 mcg pro Tag benötigt werden, um einen Abfall der 25(OH)D-Werte im Serum zu vermeiden. Positive Effekte im Sinne einer vermehrten Mineraleinlagerung in den Knochen würden bei 25(OH)D-Werten von über 50 nmol/l bestehen. Dies sei auch im Hinblick auf das spätere Osteoporoserisiko besonders wichtig. Aufgrund der teilweise mangelnden Compliance der Testpersonen empfehlen die Autorinnen und Autoren eventuell Nahrungsmitteln Vitamin D zuzusetzen. (234)

Die Zeit der Pubertät spielt für das Erreichen der maximalen Knochendichte eine wichtige Rolle. (235)

Ein Anheben des Maximums der Knochendichte um 10% könne die Entwicklung einer Osteoporose bei Frauen um circa 13 Jahre verzögern, so ein ComputermodeLL von Hernandez et al.. (236)

Aus den Studien lässt sich zusammenfassend sagen: Fällt die maximale Knochendichte aufgrund eines Vitamin-D-Mangels in der Kindheit niedrig aus, besteht die Gefahr eines erhöhten Osteoporoserisikos im späteren Leben.

Jedoch besagt eine Metaanalyse, dass eine Supplementierung bei normalen Vitamin D SpiegelN keinen zusätzlichen Nutzen im Hinblick auf die Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen bringe. (237)

Laut einer weiteren Studie waren bei Kindern mit ausreichenden Vitamin-D-SpiegelN durch die Gabe von 600 Einheiten Vitamin D im Winter keine Auswirkungen auf Knochenumbaumarker erkennbar. (238)

Bei Jungen ist dieses Problem nicht so stark ausgeprägt. Sie erreichen eine um zehn bis fünfzehn Prozent höhere maximale Knochendichte als Mädchen. (235)

Bewegung ist für Kinder und Jugendliche sehr wichtig. Sportliche Aktivität, insbesondere solche die mit Laufen und Springen verbunden ist, kann zu einem verbesserten Knochenaufbau beitragen. (239, 240)

Die Kombination von gesunder Ernährung mit einer ausreichenden Calciumzufuhr, körperliche Aktivität und einem Vitamin-D-Spiegel im Normbereich ist entscheidend.(241) Dies kann nie durch eine Supplementierung von Vitamin D allein erreicht werden.

## Supplementierung im Säuglingsalter

Bei Säuglingen ist ein normaler Vitamin-D-Level besonders wichtig. Allerdings ist in der Muttermilch selten ausreichend Vitamin D enthalten. (242, 243).

Insbesondere Kinder mit dunklem Hauttyp sind Rachitis gefährdet. (244) Eine Studie kam zum Schluss, dass die Mutter in etwa 6400 IU Vitamin D pro Tag einnehmen müsste, damit das Kind über die Muttermilch eine ausreichende Menge an Vitamin D bekommt. (245) Die maximale Vitamin D Dosis pro Tag für Erwachsene beträgt laut IOM (246) 4000 IU und laut der Endocrine Society 10 000 IU. (206)

Eine Studie, welche die Gabe von 200 IU und 400 IU Vitamin miteinander verglichen hat, stellte bei 4 Monate alten Säuglingen fest, dass mit 400 IU Vitamin D pro Tag ein Serum 25(OH)D von über 30 mcg/L erreicht werden konnte. Wohingegen 21,3 Prozent der Säuglinge mit 200 IU Vitamin D pro Tag keinen Serumspiegel über 30 mcg/L erreichen konnten. (247)

Eine Richtlinie für Zentraleuropa empfiehlt eine Supplementierung von Vitamin D ab den ersten Lebenstagen unabhängig davon, ob das Neugeborene gestillt wird oder eine Säuglingsnahrung bekommt. Bis zum sechsten Lebensmonat wird eine Gabe von 400 IU pro Tag empfohlen. Dies entspricht 10 Mikrogramm. Vom sechsten bis zwölften Lebensmonat könne die tägliche Dosis bis 600 IU pro Tag gesteigert werden, je nachdem wieviel über die Nahrung zusätzlich aufgenommen würde. Zwischen ein und achtzehn Jahren solle, abhängig vom Körpergewicht, zwischen September und April 600 bis 1000 IU verabreicht werden. (176)

Eine Studie mit Daten aus Dänemark und Finnland besagt, dass für 50% der Mädchen im jugendlichen Alter eine tägliche Gabe von 0,2 mcg Vitamin D pro Tag, auch ohne körpereigene Produktion von Vitamin D, ausreichen würde, um eine Serumkonzentration von über 25nmol/l 25(OH)D über den Winter hinweg zu erhalten. Bei den anderen 50% gehen sie davon aus, dass das über den Sommer gespeicherte Vitamin D nicht ausreicht. Laut Berechnungen hätten 97% der Mädchen bei einer Einnahme von 18,6 mcg pro Tag einen Serumspiegel von über 50 nmol/l. (248)

Laut einer deutschen Studie reichen 250 IU pro Tag, sowohl im Sommer als auch im Winter, um einen adäquaten 25(OH)D Spiegel bei Säuglingen, die gestillt werden, zu erreichen. Dabei handelte es sich allerdings nur um Säuglinge mit den Hauttypen I und II. (249)

## Wahrnehmung des UV-Risikos bei Eltern

Eine Telefonumfrage in Österreich mit Teilnehmerinnen und Teilnehmern zwischen 18 und 74 Jahren ergab, dass 74% der Befragten in der Kindheit Sonnenbrände hatten. Die Studie attestierte 79% der Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein zufriedenstellendes Wissen bezüglich Sonnenexposition. (250)

Jedoch hätten, laut einer Marketagent-Studie im Auftrag des Drogeriemarktes dm von 2011, in Österreich 50 Prozent der fünf bis zehn Jahre alten Kinder bereits ein bis zwei Sonnenbrände erlitten. Zudem sei von der Hälfte der Befragten angegeben worden, dass sie im Schatten keinen Sonnenschutz verwenden würden. Jüngere Eltern im Alter von 20 bis 30 Jahren seien sorgsamer was den Sonnenschutz anbelangt, so die Studie. (251)

Eine deutsche Studie aus dem Jahre 2016, welche das Verhalten von Kindern zwischen drei und sechs Jahren untersuchte, stellte fest, dass die Kinder im Sommer täglich um die vier, zum Teil auch über fünf, Stunden im Zeitraum zwischen zehn Uhr morgens und fünf Uhr abends im Freien waren. Die meisten Eltern schützten ihre Kinder mit Hilfe von Sonnencreme mit hohem Lichtschutzfaktor und Hüten. Spezielle Kleidung und regelmäßiges Aufsuchen von Schatten wurde von den Eltern im Alltag weniger intensiv verfolgt. Bei Aufenthalt am Strand hätten jedoch über 20 Prozent der Kinder zusätzlich eine spezielle vor UV-schützende Kleidung gehabt. (252)

## Diskussion

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage zum Verhalten von Kindern und Jugendlichen bezüglich des Sonnenschutzes in Österreich wurden auch deutsche Studien herangezogen, in der Annahme, dass diese ein vergleichbares Bild liefern.

Auch durch die unterschiedlichen terrestrischen UV-Belastungen sind Studien zum Teil nur schwer vergleichbar. Ob Vitamin D supplementiert werden sollte und in welchen Umfang kann sich abhängig von der geographischen Lage stark unterscheiden.

Aufgrund verschiedener Hauttypen und Verhaltensweisen ist es mitunter schwer allgemeingültige Aussagen zu treffen. Zudem sind viele Studien zur Sonnenexposition und Sonnenbränden in der Kindheit von den Angaben der Patienten und Patientinnen abhängig. Werden diese Angaben erst viele Jahre später erfragt können diese verfälscht sein.

Kinder verbringen heute mehr Zeit in geschlossenen Räumlichkeiten als früher. Dies verringert die Vitamin-D-Produktion und verhindert den Aufbau eines körpereigenen Schutzes der Haut, wie die Lichtschwiele oder die Ausschüttung beziehungsweise Neubildung von Melanin. Dieser Aspekt ist im Vergleich von früheren zu heutigen Studien miteinzubeziehen.

Wie die Melanomgenese abläuft ist bis heute nicht vollständig geklärt. Gerade die UVA Beteiligung wird immer noch diskutiert. Da UVA allerdings auch Entzündungsreaktionen in der Haut fördert, die DNA schädigen kann und nicht an der Vitamin-D-Synthese beteiligt ist, sollte bei der Sonnencreme zusätzlich auf den UVA-Schutz geachtet werden.

Sicher ist, dass Sonnenbrände auf jeden Fall zu vermeiden sind. Das alleinige Vermeiden von Sonnenbränden reicht allerdings nicht aus, um DNA-Schäden gänzlich zu verhindern. Gerade kurze Belastungsspitzen, wie Urlaub am Strand, scheinen besonders gefährlich für die Entstehung von Hauttumoren zu sein.

Schon suberythemale UV-Expositionen, vor allem aber Sonnenbrände bei kleinen Kindern, erhöhen das Risiko im späteren Leben an einem Melanom zu erkranken. Sind noch andere Risikofaktoren wie Hauttyp I, multiple Naevi und Lentigines, eine positive Familienanamnese bezüglich Hautkrebses vorhanden, kann sich das Risiko einer Melanomentstehung im Erwachsenenalter bis um den Faktor 600 steigern. Wegen der langen Latenzzeit tritt ein UV-induzierter Hautkrebs im Kindesalter selten auf. (253)

In Österreich wird ein Anstieg der Melanominzidenz bis 2030 erwartet. (98) In Australien ist die Inzidenz zwar generell höher als in Europa oder den USA, für junge Erwachsene geht jedoch die Inzidenz zurück. (254) Australien hat seit vielen Jahren Sonnenschutz sehr intensiv propagiert. Gerade auch mit gezielten Interventionen für Kinder. Kampagnen wie Slip!Slap!Slop und SunSmart wurden in den 80er Jahren ins Leben gerufen.(255) Marks berichtete bereits 1994 von einer veränderten Haltung und Wissen der Bevölkerung zu Melanom und Sonnenschutz, sowie einer Abnahme der Sonnenbrandprävalenz während des Sommers. (256)



Abbildung 4: Informationstafel in Townsville, Australien, so gesehen am 5.11.2019

In Australien werden die Präventionskampagnen unvermindert fortgesetzt, wie diese Informationstafel beispielhaft zeigt. Bereits Kinder werden dazu angeleitet sich „sunsmart“ zu verhalten.

Es hat sich erwiesen, dass öffentlichkeitswirksame Kampagnen zur Hautkrebsprophylaxe nur dann nachhaltig wirken, wenn sie ständig wiederholt werden. (257)

Dies könnte Europa auch als Vorbild dienen.

In einem gewissen Umfang finden solche Präventionsmaßnahmen bereits statt. Die Krebshilfe Oberösterreich bietet Besuche in Kindergärten an, um Kindern den richtigen Umgang mit der Sonne und mögliche Schutzmaßnahmen näher zu bringen. So besuchen seit 2006 regelmäßig „Sonnenfee“ die Einrichtungen, welche die Kinder zum Sonnenschutz motivieren. (258)

Die UV-Belastung im Winter ist sehr niedrig, aber es gibt spezielle Situationen, in welchen auch auf Sonnenschutz geachtet werden muss. Eine spanische Studie zum Thema UV-Exposition wurde bei Skifahrerinnen und Skifahrern im Alter von neun bis zwölf Jahren durchgeführt. Es ergab sich, dass beinahe alle Kinder mit Hauttyp II ohne adäquaten Schutz bei einer durchschnittlichen Expositionszeit von 276 Minuten über ihre minimale Erythemschwelle kamen. Zwar könne die Vitamin-D-Produktion so bei Kindern mit Hauttyp II und III gewährleistet werden, trotzdem empfiehlt die Studie im Gesicht einen hohen Lichtschutzfaktor anzuwenden. Die beim Skifahren exponierte Fläche ist normalerweise nur das Gesicht. Es sei nicht sinnvoll die gesamte Vitamin-D-Dosis über so eine kleine Fläche erreichen zu wollen. Die Risiken-Nutzenabwägung spricht dem entgegen. Kinder, die Wintersport betreiben, sollten über speziell auf sie zugeschnittene Kampagnen informiert und zum Sonnenschutz motiviert werden. (259)

Da bei der selbstständigen Dosierung von Vitamin D die Gefahr einer Überdosierung gegeben ist (260), sollte in der Anamnese erfragt werden ob und in welcher Dosierung solche Präparate eingenommen werden. Nicht alle Patienten und Patientinnen beziehungsweise deren Eltern berichten über zusätzliche Einnahmen. Gegebenenfalls kann eine Bestimmung der 25(OH)D Spiegel durchgeführt und die Dosis angepasst werden.

Obwohl es Hinweise gibt, dass Vitamin D, welches UV-abhängig vom Körper selbst gebildet wird, mehr Vorteile bietet als oral supplementiertes Vitamin D, sollte in Anbetracht der hautschädigenden Effekte der UV-Strahlung ein Mangel im Zweifelsfall medikamentös ausgeglichen werden.

Es besteht die Empfehlung sich während des Sommers mittags zur Vitamin-D-Produktion ungefähr 15 Minuten der Sonne auszusetzen. Dies soll ermöglichen ausreichend Vitamin D zu produzieren und gleichzeitig unter der MED zu bleiben. (261) Bei Kindern dürften diese Maßnahmen allerdings schwierig durchzuführen sein.

Studien, welche sich vorwiegend mit der Karzinomentstehung beschäftigen, raten wiederum zur Prävention von Hautkrebs während der Mittagszeit die Sonne zu meiden. (262)

Solch unterschiedliche Informationen können für Eltern verwirrend sein. Einfacher wäre es, die Exposition auf den späten Nachmittag zu verlegen. Die Intensität der UV-Strahlung ist dann nicht mehr so hoch und die Kinder könnten sich länger im Freien bewegen. Empfehlungen dieser Art sollten im Kontext mit anderen Quellen erörtert und kritisch hinterfragt werden.

Nachdem es möglich ist Vitamin D zu substituieren, sollte der Sonnenschutz im Vordergrund stehen. Da das Melanomrisiko vor allen Dingen von intermittierenden UV-Belastungen abhängig zu sein scheint, stellt insbesondere der Urlaub in sonnigeren Gefilden ein erhöhtes Risiko dar. Es ist dann besonders wichtig auf einen ausreichenden Sonnenschutz zu achten. Ein adäquater Sonnenschutz kann nicht durch Einzelmaßnahmen gewährleistet werden, sondern es bedarf der Kombination verschiedener Maßnahmen. Sonnenschutz bedeutet hierbei nicht nur das einmalige Auftragen einer Sonnencreme. Ein Präparat mit ausreichend hohem Lichtschutzfaktor sollte regelmäßig, alle zwei Stunden, angewandt werden. Da es mitunter schwierig ist Kinder zum Eincremen zu überreden und ausreichend Sonnencreme aufzutragen, ist es wichtig auf geeignete Kleidung zu achten. Diese sollte möglichst viel der Körperoberfläche bedecken und aus dunklen Stoffen mit ausreichendem UV-Schutz bestehen. Sonnenhüte sollten über eine breite Krempe verfügen. All das ersetzt aber nicht ein vernünftiges Verhalten gegenüber UV-Exposition. Die UV-Schutzmaßnahmen verleiten oft zu einem verlängerten Aufenthalt an der Sonne. Daher ist es wichtig die Eltern entsprechend aufzuklären und zu beraten.

Auch die Wahl der Sonnencreme spielt eine wichtige Rolle. Wenn von einer zu geringen Auftragsmenge von Sonnenschutzmitteln ausgegangen wird, wäre es zudem sinnvoll eine möglichst starke Sonnencreme (LSF 50) anzuwenden, um zumindest einen grundlegenden Schutz zu gewährleisten.

Ou-Yang et al empfehlen gar einen Sonnenschutz mit LSF 70 um Anwendungsfehler auszugleichen und auf diese Weise noch einen effektiven Lichtschutzfaktor zu erzielen. (263)

Bei der Kleidung ist ein UPF von 50 jedoch ausreichend, da dort mit keinen Anwendungsfehlern zu rechnen ist.

Wichtig ist, dass sich bereits Kinder Verhaltensweisen zum Sonnenschutz aneignen, welche sie als Jugendliche beibehalten. So schützten sich Gymnasiastinnen und Gymnasiasten besser vor der Sonne, welche in Familien aufgewachsen sind, die einen Schwerpunkt auf den Sonnenschutz legen. Laut der gleichen Studie sollten Vorsorge-Kampagnen Kinder zwischen zwölf und vierzehn Jahren ansprechen, da hier die Hautbräunung für einen Teil bereits ein relevantes Thema wird. Jüngere Kinder sollten über ihre Eltern an den Sonnenschutz herangeführt werden. (264) Die Vorbildfunktion der Eltern spielt in diesem Alter die wichtigste Rolle. (265)

Aufgrund der Allgegenwärtigkeit von Smartphones könnten in Zukunft auch Handy-Apps den Eltern in Echtzeit helfen, wann auf Sonnenschutz zu achten ist und wie sie sich und ihre Kinder schützen sollten. Der Einfluss solcher Apps auf das Verhalten wurde sogar schon teilweise erforscht. Die Nutzung der „Solar Cell“ Applikation für Smartphones bewirkt, dass häufiger ein Schattenplatz aufgesucht wird. Allerdings trugen die Nutzerinnen und Nutzer in der Folge seltener Sonnencreme auf. (266)

Diese Studie aus dem Jahre 2015 zeigt noch einige Mängel auf. Handyapplikationen könnten jedoch für die Zukunft relevant werden und einen deutlichen Nutzen für die Prävention von Hautkrebs erbringen. Damit solche Apps auch eine breite Anwendung finden und nicht nur von Personen angewandt

werden, welche ohnehin in Sachen Sonnenschutz informiert sind, müssten solche Neuerungen auch entsprechend beworben werden.

Eine australische Studie empfiehlt an öffentlichen Plätzen UV-Messgeräte zu installieren, um die Bevölkerung zu informieren und auf die Notwendigkeit von Sonnenschutz aufmerksam zu machen. UV-Index Messgeräte für den Hausgebrauch werden nicht empfohlen. Die Bevölkerung sei schon aufgrund der Hauttypen zu unterschiedlich in Bezug auf die UV-Empfindlichkeit. Anstelle dessen wird die Verwendung von Indikatoren empfohlen, welche anzeigen, wenn eine bestimmte Menge UV-Strahlung überstiegen ist. (14)

Sollten diese Geräte bei Kindern Anwendung finden, ist es notwendig, dass diese unter Aufsicht der Eltern angewandt und kontrolliert werden.

Etwas ernüchternd ist eine amerikanische Studie von Cohen et al.. Sie stellten fest, dass ärztliche Beratungen von Eltern und Kindern nicht zu besseren Schutzmaßnahmen für die Kinder führten. Da viel von der elterlichen Sicht auf das Hautkrebsrisiko und die Sonnenschutzmaßnahmen abhängt, empfehlen sie die Eltern noch mehr zum Sonnenschutz zu motivieren, ohne sie ermahnen zu müssen. (267)

## Literatur

1. Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2001; 63(1):8–18. doi: 10.1016/S1011-1344(01)00198-1.
2. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):491S-499S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S.
3. Holick MF. Vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2002; 1(3):181–207. doi: 10.1385/BMM:1:3-4:181.
4. Organization WH, La Santé OMD. Global solar UV index: A practical guide : a joint recommendation of World Health Organization, World Meteorological Organization, United Nations Environment Programme, International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. WHO: Geneva; 2002.
5. R nger TM, Kappes UP. Mechanisms of mutation formation with long-wave ultraviolet light (UVA). *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24(1). doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00319.x.
6. Gies PH, Roy CR, Toomey S, McLennan A. Protection against solar ultraviolet radiation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis* 1998; 422(1):15–22. doi: 10.1016/S0027-5107(98)00181-X.
7. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Epidemiologic Evidence for Different Roles of Ultraviolet A and B Radiation in Melanoma Mortality Rates. *Annals of Epidemiology* 2003; 13(6):395–404. doi: 10.1016/S1047-2797(02)00461-1.
8. Moloney F, Collins S, Murphy G. Sunscreens. *American Journal of Clinical Dermatology* 2012; 3(3):185–91. doi: 10.2165/00128071-200203030-00005.
9. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2017; 76(3S1):S100-S109. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.038.
10. Gabros S, Zito PM. Sunscreens And Photoprotection: StatPearls Publishing; 2019.
11. Zittermann A. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(8):1164–71. doi: 10.1002/mnfr.200900494.
12. Gies P, Roy C, Javorniczky J, Henderson S, Lemus-Deschamps L, Driscoll C. Global Solar UV Index: Australian measurements, forecasts and comparison with the UK. *Photochem Photobiol* 2004; 79(1):32–9.
13. Schwarz M, Baumgartner D, Pietsch H, Blumthaler M, Weihs P, Rieder H. Influence of low ozone episodes on erythral UV-B radiation in Austria. *Theoretical and Applied Climatology* 2017; 133(2):319–29. doi: 10.1007/s00704-017-2170-1.

14. Kanellis V. Ultraviolet radiation sensors: a review. *Biophysical Reviews* 2019; OnlineFirst:1–5. doi: 10.1007/s12551-019-00556-9.
15. Godar DE. UV Doses of American Children and Adolescents. *Photochem Photobiol* 2001; 74(6):787. doi: 10.1562/0031-8655(2001)074<0787:UDOACA>2.0.CO;2.
16. Thieden E, Philipsen PA, Sandby-Møller J, Heydenreich J, Wulf HC. Proportion of lifetime UV dose received by children, teenagers and adults based on time-stamped personal dosimetry. *J Invest Dermatol* 2004; 123(6):1147–50. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23466.x.
17. Bodekær M, Petersen B, Philipsen PA, Heydenreich J, Thieden E, Wulf HC. Sun exposure patterns of urban, suburban, and rural children: a dosimetry and diary study of 150 children. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2015; 14(7):1282–9. doi: 10.1039/c5pp00052a.
18. Haluza D, Simic S, Moshhammer H. Temporal and spatial melanoma trends in Austria: an ecological study. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(1):734–48. doi: 10.3390/ijerph110100734.
19. Fajuyigbe D, Young AR. The impact of skin colour on human photobiological responses. *Pigment Cell & Melanoma Research* 2016; 29(6):607–18. doi: 10.1111/pcmr.12511.
20. Chedekel MR. PHOTOCHEMISTRY AND PHOTOBIOLOGY OF EPIDERMAL MELANINS. *Photochemistry & Photobiology* 1982; 35(6). doi: 10.1111/j.1751-1097.1982.tb02663.x.
21. Brenner M, Hearing VJ. The Protective Role of Melanin Against UV Damage in Human Skin. *Photochem Photobiol* 2008; 84(3):539–49. doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00226.x.
22. Yamaguchi Y, Itami S, Watabe H, Yasumoto K-I, Abdel-Malek ZA, Kubo T et al. Mesenchymal–epithelial interactions in the skin: increased expression of dickkopf1 by palmoplantar fibroblasts inhibits melanocyte growth and differentiation. *J Cell Biol* 2004; 165(2):275–85. doi: 10.1083/jcb.200311122.
23. Yamaguchi Y, Brenner M, Hearing VJ. The regulation of skin pigmentation. *J Biol Chem* 2007; 282(38):27557–61. doi: 10.1074/jbc.R700026200.
24. Gilchrest BA, Eller MS. The tale of the telomere: implications for prevention and treatment of skin cancers. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10(2):124–30. doi: 10.1111/j.1087-0024.2005.200406.x.
25. Miyamura Y, Coelho SG, Wolber R, Miller SA, Wakamatsu K, Zmudzka BZ et al. Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation. *Pigment Cell & Melanoma Research* 2007; 20(1):2–13. doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00358.x.
26. CESARINI J-P. Photo-Induced Events in the Human Melanocytic System: Photoaggression and Photoprotection. *Pigment Cell & Melanoma Research* 1988; 1(4):223–33. doi: 10.1111/j.1600-0749.1988.tb00420.x.

27. Schmalwieser AW, Wallisch S, Diffey B. A library of action spectra for erythema and pigmentation. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2011; 11(2):251–68. doi: 10.1039/c1pp05271c.
28. Kohli I, Sakamaki T, Dong Tian W, Moyal D, Hamzavi IH, Kollias N. The dynamics of pigment reactions of human skin to ultraviolet A radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2019. doi: 10.1111/phpp.12497.
29. Caswell M. The kinetics of the tanning response to tanning bed exposures. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16(1). doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160104.x.
30. Hönigsmann H. Erythema and pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18(2):75–81.
31. Gange RW, Blackett AD, Matzinger EA, Sutherland BM, Kochevar IE. Comparative protection efficiency of UVA- and UVB-induced tans against erythema and formation of endonuclease-sensitive sites in DNA by UVB in human skin. *Journal of Investigative Dermatology* 1985; 85(4):362–4. doi: 10.1111/1523-1747.ep12276983.
32. Sklar LR, Almutawa F, Lim HW, Hamzavi I. Effects of ultraviolet radiation, visible light, and infrared radiation on erythema and pigmentation: a review. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2012; 12(1):54–64. doi: 10.1039/c2pp25152c.
33. Lavker RM, Gerberick GF, Veres D, Irwin CJ, Kaidbey KH. Cumulative effects from repeated exposures to suberythral doses of UVB and UVA in human skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995; 32(1):53–62. doi: 10.1016/0190-9622(95)90184-1.
34. Berking C. Photokarzinogenese. *Der Hautarzt* 2007; 58(5):398–405. doi: 10.1007/s00105-007-1319-8.
35. Hennessy A, Oh C, Rees J, Diffey B. The photoadaptive response to ultraviolet exposure in human skin using ultraviolet spectrophotometry. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21(5). doi: 10.1111/j.1600-0781.2005.00170.x.
36. Astner S, Anderson RR. Skin phototypes 2003. *J Invest Dermatol* 2004; 122(2):xxx–xxxi. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.22251.x.
37. Bundesamt für Strahlenschutz. Die verschiedenen Hauttypen; 2018 [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter: [http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/hauttypen/hauttypen\\_node.html;jsessionid=E48F99C655731991C91ACB17878217AC.2\\_cid382](http://www.bfs.de/DE/themen/opt/uv/wirkung/hauttypen/hauttypen_node.html;jsessionid=E48F99C655731991C91ACB17878217AC.2_cid382).
38. Altmeyer P. Hauttypen; 2017 [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/hauttypen-1678>.
39. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci* 2013; 14(6):12222–48. doi: 10.3390/ijms140612222.
40. Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Spinelli JJ, Pearson JC, Threlfall W. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma:

- Western Canada Melanoma Study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288(6411):99–102. doi: 10.1136/bmj.288.6411.99.
41. Sterry W, Merk H. Checkliste Dermatologie und Venerologie. Stuttgart, New York: Thieme; 1987. (Checklisten der aktuellen Medizin).
  42. Altmeyer P, Baur J, Holstein M. Dermatitis solaris; 2019 [Stand: 30.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/dermatitis-solaris-973>.
  43. COX NH, Diffey BL, FARR PM. The relationship between chronological age and the erythral response to ultraviolet B radiation. *British Journal of Dermatology* 1992; 126(4). doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00671.x.
  44. Harrison GI, Young AR. Ultraviolet radiation-induced erythema in human skin. *Methods* 2002; 28(1):14–9. doi: 10.1016/S1046-2023(02)00205-0.
  45. Prota G. Phaeomelanin versus eumelanin as a chemical indicator of ultraviolet sensitivity in fair-skinned subjects at high risk for melanoma; a pilot study. *Melanoma Research* 1998; 8(1):53–8.
  46. Dwyer T, Blizzard L, Ashbolt R, Plumb J, Berwick M, Stankovich JM. Cutaneous Melanin Density of Caucasians Measured by Spectrophotometry and Risk of Malignant Melanoma, Basal Cell Carcinoma, and Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *American Journal of Epidemiology* 2002; 155(7):614–21. doi: 10.1093/aje/155.7.614.
  47. Hill HZ, HUSELTON C, PILAS B, HILL GJ. Ability of Melanins to Protect Against the Radiolysis of Thymine and Thymidine. *Pigment Cell & Melanoma Research* 1987; 1(2):81–6. doi: 10.1111/j.1600-0749.1987.tb00394.x.
  48. BUSTAMANTE J, BREDESTON L, MALANGA G, MORDOH J. Role of Melanin as a Scavenger of Active Oxygen Species. *Pigment Cell & Melanoma Research* 1993; 6(5):348–53. doi: 10.1111/j.1600-0749.1993.tb00612.x.
  49. Meyskens FL, Farmer PJ, Anton-Culver H. Etiologic pathogenesis of melanoma: a unifying hypothesis for the missing attributable risk. *Clin Cancer Res* 2004; 10(8):2581–3. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-03-0638.
  50. Hu S, Ma F, Collado-Mesa F, Kirsner RS. UV Radiation, Latitude, and Melanoma in US Hispanics and Blacks. *JAMA Dermatol* 2004; 140(7):819–24. doi: 10.1001/archderm.140.7.819.
  51. Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African Americans. *Cancer* 1995; 75(S2):667–73. doi: 10.1002/1097-0142(19950115)75:2.
  52. Johnson K, Davy L, Boyett T, Weathers L, Roetzheim RG. Sun Protection Practices for Children: Knowledge, Attitudes, and Parent Behaviors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155(8):891–6. Verfügbar unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/articlepdf/190941/POA00589.pdf>.
  53. Kerr A, Ferguson J. Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26(2). doi: 10.1111/j.1600-0781.2010.00494.x.

54. Dransfield, G.P. Inorganic Sunscreens. *Radiation Protection Dosimetry* 2000; 91(1-3):271. doi: 10.1093/oxfordjournals.rpd.a033216.
55. Cayrol, Sarraute, Tarroux, Redoules, Charveron, Gall. A mineral sunscreen affords genomic protection against ultraviolet (UV) B and UVA radiation: in vitro and in situ assays. *British Journal of Dermatology* 1999; 141(2). doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02973.x.
56. González E, González S. Drug photosensitivity, idiopathic photodermatoses, and sunscreens. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1996; 35(6):871-85; quiz 886-7. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90108-5.
57. Balk, Sophie J., Section on Dermatology, Council on environmental health. Ultraviolet radiation: A hazard to children and adolescents. *Pediatrics* 2011; 127(3):588–97. doi: 10.1542/peds.2010-3501.
58. US Food Drug Administration (FDA). Sunburn protection factor (SPF) [Stand: 13.10.2019]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/sun-protection-factor-spf>.
59. Lodén M, Beitner H, Gonzalez H, Edström DW, Åkerström U, Austad J et al. Sunscreen use: controversies, challenges and regulatory aspects. *British Journal of Dermatology* 2011; 165(2):255–62. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10298.x.
60. European Commission. Recommendation on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto. *Official Journal of the European Union* 2006; (L265):39–43.
61. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *British Journal of Dermatology* 2009; 161(4):732–6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09332.x.
62. Surber C, Ulrich C, Hinrichs B, Stockfleth E. Photoprotection in immunocompetent and immunocompromised people. *British Journal of Dermatology* 2012; 167:85–93. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11093.x.
63. VERORDNUNG (EG) Nr. 1223/2009 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES über kosmetische Mittel; 2009 [Stand: 30.09.2019]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN>.
64. Anypodetos. UVA protection logo on sunscreens (European Union); 2009 [Stand: 13.10.2019]. Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:UVA\\_logo.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:UVA_logo.svg).
65. Faurschou A, Wulf HC. The relation between sun protection factor and amount of sunscreen applied in vivo. *British Journal of Dermatology* 2007; 156(4):716–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07684.x.
66. Schalka S, Reis, Vitor Manoel Silva Dos, Cucé LC. The influence of the amount of sunscreen applied and its sun protection factor (SPF): evaluation of two sunscreens including the same ingredients at different concentrations.

- Photodermatol Photoimmunol Photomed 2009; 25(4):175–80. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00408.x.
67. Petersen B, Wulf HC. Application of sunscreen – theory and reality. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2014; 30(2-3):96–101. doi: 10.1111/phpp.12099.
  68. Brown S, Diffey BL. THE EFFECT OF APPLIED THICKNESS ON SUNSCREEN PROTECTION: IN VIVO AND IN VITRO STUDIES. Photochemistry & Photobiology 1986; 44(4). doi: 10.1111/j.1751-1097.1986.tb04700.x.
  69. Teramura T, Mizuno M, Asano H, Naito N, Arakane K, Miyachi Y. Relationship between sun-protection factor and application thickness in high-performance sunscreen: double application of sunscreen is recommended. Clinical & Experimental Dermatology 2012; 37(8):904–8. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04388.x.
  70. Sayre RM, Dowdy JC. Darkness at noon: sunscreens and vitamin D3. Photochemistry & Photobiology 2007; 83(2):459–63. doi: 10.1562/2006-06-29-RC-956.
  71. Diaz A, Neale RE, Kimlin MG, Jones L, Janda M. The Children and Sunscreen Study. JAMA Dermatol 2012; 148(5):606–12. doi: 10.1001/archdermatol.2011.2586.
  72. Berneburg M, Surber C. Children and sun protection. British Journal of Dermatology 2009; 161. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09447.x.
  73. Autier P, Doré J-F, Reis AC, Grivegnée A, Ollivaud L, Truchetet F et al. Sunscreen use and intentional exposure to ultraviolet A and B radiation: a double blind randomized trial using personal dosimeters. Br J Cancer 2000; 83(9):1243–8. doi: 10.1054/bjoc.2000.1429.
  74. Lee TK, Rivers JK, Gallagher RP. Site-specific protective effect of broad-spectrum sunscreen on nevus development among white schoolchildren in a randomized trial. Journal of the American Academy of Dermatology 2005; 52(5):786–92. doi: 10.1016/j.jaad.2004.12.009.
  75. Bauer J, Büttner P, Wiecker TS, Luther H, Garbe C. Effect of Sunscreen and Clothing on the Number of Melanocytic Nevi in 1,812 German Children Attending Day Care. American Journal of Epidemiology 2005; 161(7):620–7. doi: 10.1093/aje/kwi086.
  76. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(22):2955–60. doi: 10.1001/jama.283.22.2955.
  77. Green A, Williams G, Nèale R, Hart V, Leslie D, Parsons P et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled

- trial. *The Lancet* 1999; 354(9180):723–9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)12168-2.
78. Wright AL, Hart GC, Peirce SC. Clothing protection factor of a replica England football shirt. *Lancet* 1998; 351(9117):1706. doi: 10.1016/s0140-6736(05)77745-x.
  79. Davis S, Capjack L, Kerr N, Fedosejcv R. Clothing as protection from ultraviolet radiation: which fabric is most effective? *International Journal of Dermatology* 1997; 36(5). doi: 10.1046/j.1365-4362.1997.00046.x.
  80. Aguilera J, Gálvez MV, Sánchez-Roldán C, Herrera-Ceballos E. New Advances in Protection Against Solar Ultraviolet Radiation in Textiles for Summer Clothing. *Photochemistry & Photobiology* 2014; 90(5):1199–206. doi: 10.1111/php.12292.
  81. Zongli W. Ultraviolet Radiation Protection Factors for Clothing. *Health Physics* 1994; 67(2):131-139.
  82. Hoffmann K, Laperre J, Avermaete A, Altmeyer P, Gambichler T. Defined UV Protection by Apparel Textiles. *JAMA Dermatol* 2001; 137(8):1089–94.
  83. Diffey BL, CHEESEMAN J. Sun protection with hats. *British Journal of Dermatology* 1992; 127(1). doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb14816.x.
  84. Green A, Kimlin M, Siskind V, Whiteman D. Hypothesis: hair cover can protect against invasive melanoma on the head and neck (Australia). *Cancer Causes & Control* 2006; 17(10):1263–6. doi: 10.1007/s10552-006-0063-1.
  85. Ou-Yang H, Jiang LI, Meyer K, Wang SQ, Farberg AS, Rigel DS. Sun Protection by Beach Umbrella vs Sunscreen With a High Sun Protection Factor: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2017; 153(3):304–8. Verfügbar unter:  
[https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/2597893/jamadermatology\\_OuYang\\_2017\\_oi\\_160069.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/articlepdf/2597893/jamadermatology_OuYang_2017_oi_160069.pdf).
  86. Kudish AI, Harari M, Evseev EG. The solar ultraviolet B radiation protection provided by shading devices with regard to its diffuse component. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27(5):236–44. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00608.x.
  87. Tuchinda C, Srivannaboon S, Lim HW. Photoprotection by window glass, automobile glass, and sunglasses. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 54(5):845–54. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1082.
  88. Moehrle M, Soballa M, Korn M. UV exposure in cars. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19(4). doi: 10.1034/j.1600-0781.2003.00031.x.
  89. Parisi AV, Kimlin MG, Wong JC, Wilson M. Diffuse component of solar ultraviolet radiation in tree shade. *J Photochem Photobiol B, Biol* 2000; 54(2-3):116–20. doi: 10.1016/s1011-1344(00)00003-8.

90. Moise AF, Aynsley R. Ambient ultraviolet radiation levels in public shade settings. *International Journal of Biometeorology* 1999; 43(3):128–38. doi: 10.1007/s004840050128.
91. German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012; 60(4):241–6. doi: 10.1159/000337547.
92. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120(5):1116–22. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.22453>.
93. Gerber B, Mathys P, Moser M, Bressoud D, Braun-Fahrländer C. Ultraviolet Emission Spectra of Sunbeds¶. *Photochemistry & Photobiology* 2002; 76(6):664–8. doi: 10.1562/0031-8655(2002)0760664UESOS2.0.CO2.
94. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e4757. doi: 10.1136/bmj.e4757.
95. Verordnung des Bundesministers für Wirtschaft, Familie und Jugend, mit der Maßnahmen festgelegt werden, die Gewerbetreibende bei Verwendung von Solarien zur Vermeidung einer Gefährdung von Leben oder Gesundheit von Menschen zu setzen haben; 2010 [Stand: 14.10.2019]. Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20006731>.
96. Gilchrest BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med* 1999; 340(17):1341–8. doi: 10.1056/NEJM199904293401707.
97. Hackl M, Ihle P. Krebserkrankungen in Österreich 2018: Statistik Austria; 2018 [Stand: 01.10.2019]. Verfügbar unter: [http://www.statistik.at/web\\_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=detailedView&sectionName=Gesundheit&pubId=637](http://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=detailedView&sectionName=Gesundheit&pubId=637).
98. Hackl M, Hanika A, Klotz J, Leitner B, Zielonke N. Trends der Entwicklung von Krebserkrankungen in Österreich: Eine Prognose bis 2030: Bundesministerium für Gesundheit; 2015 [Stand: 01.10.2019]. Verfügbar unter: [https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/9/3/0/CH4157/CMS1553763471281/bericht\\_krebsprognose\\_3\\_2\\_2015.pdf](https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/9/3/0/CH4157/CMS1553763471281/bericht_krebsprognose_3_2_2015.pdf).
99. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132(3):446e–60e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31829ad411.
100. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6:vi1–7. doi: 10.1093/annonc/mdp252.
101. Müller C, Wendt J, Rauscher S, Burgstaller-Muehlbacher S, Sunder-Plassmann R, Scheurecker C et al. Characterization of patients at high risk of melanoma in Austria. *British Journal of Dermatology* 2016; 174(6):1308–17. doi: 10.1111/bjd.14407.

102. Østerlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II. Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer* 1988; 42(3):319–24. doi: 10.1002/ijc.2910420303.
103. Green A, MacLennan R, Siskind V. Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma. *Int J Cancer* 1985; 35(3):297–300. doi: 10.1002/ijc.2910350303.
104. Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger S et al. Associated factors in the prevalence of more than 50 common melanocytic nevi, atypical melanocytic nevi, and actinic lentigines: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* 1994; 102(5):700–5. doi: 10.1111/1523-1747.ep12374298.
105. Karlsson MA, Rodvall Y, Wahlgren C-F, Wiklund K, Lindelöf B. Similar anatomical distributions of childhood naevi and cutaneous melanoma in young adults residing in northern and southern Sweden. *Eur J Cancer* 2015; 51(14):2067–75. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.114.
106. Austin MT, Xing Y, Hayes-Jordan AA, Lally KP, Cormier JN. Melanoma incidence rises for children and adolescents: An epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States. *Journal of Pediatric Surgery* 2013; 48(11):2207–13. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.06.002.
107. Berk DR, LaBuz E, Dadras SS, Johnson DL, Swetter SM. Melanoma and melanocytic tumors of uncertain malignant potential in children, adolescents and young adults--the Stanford experience 1995-2008. *Pediatr Dermatol* 2010; 27(3):244–54. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.01078.x.
108. Karlsson PM, Fredrikson M. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Sweden, 1993-2002: The increasing trend is broken. *Int J Cancer* 2007; 121(2):323–8. doi: 10.1002/ijc.22692.
109. Eggen CAM, Durgaram VVL, van Doorn R, Mooi WJ, Pardo LM, Pasmans SGMA et al. Incidence and relative survival of melanoma in children and adolescents in the Netherlands, 1989–2013. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2018; 32(6):956–61. doi: 10.1111/jdv.14665.
110. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2005; 23(21):4735–41. doi: 10.1200/JCO.2005.02.899.
111. Goldstein AM, Falk RT, Fraser MC, Dracopoli NC, Sikorski RS, Clark WH et al. Sun-related risk factors in melanoma-prone families with CDKN2A mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(9):709–11. doi: 10.1093/jnci/90.9.709.
112. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs; Langversion 1.1; 2014 AWMF Registernummer: 032/052OL [Stand: 08.10.2019]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-052OLI\\_Pr%C3%A4vention\\_von\\_Hautkrebs\\_2014-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OLI_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf).

113. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014; 28(6):1005–11.
114. Jemec GBE, Holm EA. Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Transplantation* 2003; 75(3):253-257-253-257. doi: 10.1097/01.TP.0000044135.92850.75.
115. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2005; 353(21):2262–9. doi: 10.1056/NEJMra044151.
116. Neale RE, Davis M, Pandeya N, Whiteman DC, Green AC. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 56(3):380–6. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.039.
117. Albert MR, Weinstock MA. Keratinocyte Carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(5):292–302. doi: 10.3322/canjclin.53.5.292.
118. Nguyen T, Ho D. Nonmelanoma skin cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2013; 3(3):193–203. doi: 10.1007/s11864-002-0009-0.
119. Tang S, Thompson S, Smee R. Metastatic basal cell carcinoma: case series and review of the literature. *Australasian Journal of Dermatology* 2017; 58(2):e40-e43. doi: 10.1111/ajd.12459.
120. Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *British Journal of Dermatology* 2014; 171(6):1415–21. doi: 10.1111/bjd.13132.
121. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer—A case-control study. *Int J Cancer* 1991; 48(5):650–62. doi: 10.1002/ijc.2910480504.
122. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *International Journal of Dermatology* 2015; 54(2):130–40. doi: 10.1111/ijd.12553.
123. Marks R. Squamous cell carcinoma. *The Lancet* 1996; 347(9003):735–8. doi: 10.1016/S0140-6736(96)90081-1.
124. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, Germany). What increases your risk of non-melanoma skin cancer?; 2015 [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter: <https://www.informedhealth.org/what-increases-your-risk-of-non-melanoma-skin.2618.en.html?part=ursachenundrisikofaktoren-7b>.
125. Gruijl FR de. Photobiology of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol* 1996; 63(4):372–5. doi: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb03045.x.
126. Sterenborg HJ, van der Leun JC. Tumorigenesis by a long wavelength UV-A source. *Photochem Photobiol* 1990; 51(3):325–30. doi: 10.1111/j.1751-1097.1990.tb01718.x.

127. Strickland PT. Photocarcinogenesis by near-ultraviolet (UVA) radiation in Sencar mice. *J Invest Dermatol* 1986; 87(2):272–5. doi: 10.1111/1523-1747.ep12696669.
128. Agar NS, Halliday GM, Barnetson RS, Ananthaswamy HN, Wheeler M, Jones AM. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: a role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(14):4954–9. doi: 10.1073/pnas.0401141101.
129. Pfeifer GP. Formation and Processing of UV Photoproducts: Effects of DNA Sequence and Chromatin Environment. *Photochemistry & Photobiology* 1997; 65(2):270–83. doi: 10.1111/j.1751-1097.1997.tb08560.x.
130. Kvam E, Tyrrell RM. The role of melanin in the induction of oxidative DNA base damage by ultraviolet A irradiation of DNA or melanoma cells. *Journal of Investigative Dermatology* 1999; 113(2):209–13. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00653.x.
131. Ikehata H. Mechanistic considerations on the wavelength-dependent variations of UVR genotoxicity and mutagenesis in skin: the discrimination of UVA-signature from UV-signature mutation. *Photochemical and Photobiological Sciences* 2018; 17(12):1861–71. doi: 10.1039/c7pp00360a.
132. Moriya M. Single-stranded shuttle phagemid for mutagenesis studies in mammalian cells: 8-oxoguanine in DNA induces targeted G.C→T.A transversions in simian kidney cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(3):1122–6. doi: 10.1073/pnas.90.3.1122.
133. Boiteux S, Coste F, Castaing B. Repair of 8-oxo-7,8-dihydroguanine in prokaryotic and eukaryotic cells: Properties and biological roles of the Fpg and OGG1 DNA N-glycosylases. *Free Radic Biol Med* 2017; 107:179–201. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.042.
134. Kumar R, Angelini S, Snellman E, Hemminki K. BRAF mutations are common somatic events in melanocytic nevi. *J Invest Dermatol* 2004; 122(2):342–8. doi: 10.1046/j.0022-202X.2004.22225.x.
135. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, Yudt LM, Stark M, Robbins CM et al. High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003; 33(1):19–20. doi: 10.1038/ng1054.
136. Danno K, Horio T. Sunburn cell: factors involved in its formation. *Photochem Photobiol* 1987; 45(5):683–90. doi: 10.1111/j.1751-1097.1987.tb07401.x.
137. McGill GG, Horstmann M, Widlund HR, Du J, Motyckova G, Nishimura EK et al. Bcl2 regulation by the melanocyte master regulator Mitf modulates lineage survival and melanoma cell viability. *Cell* 2002; 109(6):707–18. doi: 10.1016/s0092-8674(02)00762-6.
138. Bolshakov S, Walker CM, Strom SS, Selvan MS, Clayman GL, El-Naggar A et al. p53 Mutations in Human Aggressive and Nonaggressive Basal and

- Squamous Cell Carcinomas. Clin Cancer Res 2003; 9(1):228–34. Verfügbar unter: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/9/1/228.full.pdf>.
139. Ortonne J-P. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. British Journal of Dermatology 2002; 146:20–3. doi: 10.1046/j.1365-2133.146.s61.6.x.
  140. Ouhtit A, Gorny A, Muller HK, Hill LL, Owen-Schaub L, Ananthaswamy HN. Loss of Fas-ligand expression in mouse keratinocytes during UV carcinogenesis. Am J Pathol 2000; 157(6):1975–81. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64836-5.
  141. Mitchell D. Melanoma back in the UVA spotlight. Pigment Cell & Melanoma Research 2012; 25(5). doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.01028.x.
  142. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat J-P et al. A landscape of driver mutations in melanoma. Cell 2012; 150(2):251–63. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
  143. Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. Br J Cancer 2000; 82(9):1593–9. doi: 10.1054/bjoc.1999.1181.
  144. Lavker RM, Veres DA, Irwin CJ, Kaidbey KH. Quantitative assessment of cumulative damage from repetitive exposures to suberythemogenic doses of UVA in human skin. Photochem Photobiol 1995; 62(2):348–52. doi: 10.1111/j.1751-1097.1995.tb05280.x.
  145. Kipp C, Young AR. The Soluble Eumelanin Precursor 5,6-Dihydroxyindole-2-carboxylic Acid Enhances Oxidative Damage in Human Keratinocyte DNA after UVA Irradiation. Photochemistry & Photobiology 1999; 70(2):191–8. doi: 10.1111/j.1751-1097.1999.tb07989.x.
  146. Young AR, Orchard GE, Harrison GI, Klock JL. The Detrimental Effects of Daily Sub-Erythral Exposure on Human Skin In Vivo Can Be Prevented by a Daily-Care Broad-Spectrum Sunscreen. J Invest Dermatol 2007; 127(4):975–8. Verfügbar unter: <http://www.jidonline.org/article/S0022202X15333169/fulltext>.
  147. Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: An overview of published studies. Int. J. Cancer 1997; 73(2):198–203. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19971009)73:2<198::AID-IJC6>3.0.CO;2-R.
  148. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur J Cancer 2005; 41(1):45–60. doi: 10.1016/j.ejca.2004.10.016.
  149. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Grujil FR de, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. J Invest Dermatol 2003; 120(6):1087–93. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x.

150. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1995; 60(4):482–8. doi: 10.1002/ijc.2910600410.
151. Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? a case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995; 60(4):489–94. doi: 10.1002/ijc.2910600411.
152. D'Errico M, Calcagnile AS, Corona R, Fucci M, Annessi G, Baliva G et al. p53 mutations and chromosome instability in basal cell carcinomas developed at an early or late age. *Cancer Res* 1997; 57(4):747–52.
153. Wood RD. DNA damage recognition during nucleotide excision repair in mammalian cells. *Biochimie* 1999; 81(1-2):39–44. doi: 10.1016/S0300-9084(99)80036-4.
154. Lindahl T, Karran P, Wood RD. DNA excision repair pathways. *Current Opinion in Genetics & Development* 1997; 7(2):158–69. doi: 10.1016/S0959-437X(97)80124-4.
155. Besaratinia A, Kim S-I, Pfeifer GP. Rapid repair of UVA-induced oxidized purines and persistence of UVB-induced dipyrimidine lesions determine the mutagenicity of sunlight in mouse cells. *FASEB J* 2008; 22(7):2379–92. doi: 10.1096/fj.07-105437.
156. Norval M, Halliday GM. The Consequences of UV-Induced Immunosuppression for Human Health. *Photochemistry & Photobiology* 2011; 87(5):965–77. doi: 10.1111/j.1751-1097.2011.00969.x.
157. Kelly DA, Young AR, McGregor JM, Seed PT, Potten CS, Walker SL. Sensitivity to sunburn is associated with susceptibility to ultraviolet radiation-induced suppression of cutaneous cell-mediated immunity. *J Exp Med* 2000; 191(3):561–6. doi: 10.1084/jem.191.3.561.
158. Ullrich SE. Does Exposure to UV Radiation Induce a Shift to a Th-2-like Immune Reaction? *Photochemistry & Photobiology* 1996; 64(2). doi: 10.1111/j.1751-1097.1996.tb02454.x.
159. Grimaldeston MA, Green A, Darlington S, Robertson BO, Marshman G, Finlay-Jones JJ et al. Susceptibility to Basal Cell Carcinoma is Associated with High Dermal Mast Cell Prevalence in Non-sun-exposed Skin for an Australian Population. *Photochemistry & Photobiology* 2003; 78(6):633–9. doi: 10.1562/0031-8655(2003)0780633STBCCI2.0.CO2.
160. Hart PH, Grimaldeston MA, Swift GJ, Jaksic A, Noonan FP, Finlay-Jones JJ. Dermal mast cells determine susceptibility to ultraviolet B-induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses in mice. *J Exp Med* 1998; 187(12):2045–53. doi: 10.1084/jem.187.12.2045.
161. Fourtanier A, Gueniche A, Compan D, Walker SL, Young AR. Improved Protection Against Solar-Simulated Radiation-Induced Immunosuppression by a Sunscreen with Enhanced Ultraviolet A Protection. *Journal of Investigative*

- Dermatology 2000; 114(4):620–7. Verfügbar unter:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15408279>.
162. English D, Armstrong B, Kricker A, Fleming C. Sunlight and cancer. *Cancer Causes & Control* 2004; 8(3):271–83. doi: 10.1023/A:1018440801577.
  163. Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. Steroid Hormone Vitamin D. *Circulation Research* 2018; 122(11):1576–85. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311585.
  164. Holick, M, F. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition* 1995; 61(3):638S-645S. doi: 10.1093/ajcn/61.3.638S.
  165. Kruse K. Hereditäre Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels. In: Frick P, Harnack G-A von, Kochsiek K, Martini GA, Prader A, Hrsg. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde / Advances in Internal Medicine and Pediatrics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1985. S. 107–54 (Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde / Advances in Internal Medicine and Pediatrics).
  166. Gasteiger J, Schunk A. *Chemie für Mediziner: Vitamine und Coenzyme: Vitamin D: Calcitriol - Biosynthese und Wirkungsweise* [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter:  
<http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/4/cm/vitamine.vlu/Page/vsc/de/ch/4/cm/vitamine/vitd02.vscml.html>.
  167. Gasteiger J, Schunk A. *Chemie für Mediziner: Vitamine und Coenzyme: Vitamin D: Calciferol* [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter:  
<http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/4/cm/vitamine.vlu/Page/vsc/de/ch/4/cm/vitamine/vitd01.vscml.html>.
  168. chemgapedia.de. Cholesterol [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter:  
<http://www.chemgapedia.de/vsengine/glossary/de/cholesterol.glos.html>.
  169. Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsman J, Holick MF. Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *J Biol Chem* 1993; 268(20):14888–92.
  170. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 1993; 91(6):2552–5. doi: 10.1172/JCI116492.
  171. Zehnder D, Hewison M. The renal function of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 151(1-2):213–20. doi: 10.1016/s0303-7207(99)00039-8.
  172. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: Clinical implications. *Molecular Aspects of Medicine* 2008; 29(6):423–32. doi: 10.1016/j.mam.2008.04.002.
  173. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P et al. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics.

Archives de Pédiatrie 2012; 19(3):316–28. Verfügbar unter:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X1100577X>.

174. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243:7–13. doi: 10.3109/00365513.2012.681892.
175. Vicchio D, Yergey A, O'Brien K, Allen L, Ray R, Holick M. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D3 by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry (Incorp Biological Mass Spectrometry)* 1993; 22(1):53–8. doi: 10.1002/bms.1200220107.
176. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska* 2013; 64(4):319–27. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
177. Datta P, Philipsen PA, Olsen P, Bogh MK, Johansen P, Schmedes AV et al. The half-life of 25(OH)D after UVB exposure depends on gender and vitamin D receptor polymorphism but mainly on the start level. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2017; 16(6):985–95. doi: 10.1039/c6pp00258g.
178. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25(4):531–41. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.003.
179. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y et al. FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2004; 19(3):429–35. doi: 10.1359/JBMR.0301264.
180. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8(5):276–86. doi: 10.1038/nrendo.2011.218.
181. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2012; 523(1). doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003.
182. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 1998; 78(4):1193–231. doi: 10.1152/physrev.1998.78.4.1193.
183. Lanham-New SA, Thompson RL, More J, Brooke-Wavell K, Hunking P, Medici E. Importance of vitamin D, calcium and exercise to bone health with specific reference to children and adolescents. *Nutrition Bulletin* 2007; 32(4). doi: 10.1111/j.1467-3010.2007.00670.x.
184. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl):1689S–96S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.

185. Makarova A, Wang G, Dolorito JA, Kc S, Libove E, Epstein EH. Vitamin D3 Produced by Skin Exposure to UVR Inhibits Murine Basal Cell Carcinoma Carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 2017; 137(12):2613–9. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.037.
186. van der Pols JC, Russell A, Bauer U, Neale RE, Kimlin MG, Green AC. Vitamin D status and skin cancer risk independent of time outdoors: 11-year prospective study in an Australian community. *J Invest Dermatol* 2013; 133(3):637–41. doi: 10.1038/jid.2012.346.
187. Lemire J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3– a hormone with immunomodulatory properties. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2014; 59(1):124-127. doi: 10.1007/s003930070034.
188. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clinical & Experimental Allergy* 2009; 39(6). doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03234.x.
189. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(5):1255–60. doi: 10.3945/ajcn.2009.29094.
190. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44(10):981–8. doi: 10.1002/ppul.21089.
191. Gruijl FR de, Pavel S. The effects of a mid-winter 8-week course of sub-sunburn sunbed exposures on tanning, vitamin D status and colds. *Photochem Photobiol Sci* 2012; 11(12):1848–54. doi: 10.1039/c2pp25179e.
192. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292):1500–3. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
193. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42(1):51–4. doi: 10.1007/s001250051112.
194. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 2000; 43(9):1093–8. doi: 10.1007/s001250051499.
195. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014; 2(1):76–89. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7.
196. Godar DE, Pope SJ, Grant WB, Holick MF. Solar UV doses of young Americans and vitamin D3 production. *Environ Health Perspect* 2012; 120(1):139–43. doi: 10.1289/ehp.1003195.

197. Thieden E, Philipsen PA, Wulf HC. Ultraviolet radiation exposure pattern in winter compared with summer based on time-stamped personal dosimeter readings. *Br J Dermatol* 2006; 154(1):133–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06961.x.
198. Menz P. Längengrad, Breitengrad, GPS-Koordinaten von Graz [Stand: 15.10.2019]. Verfügbar unter: <https://www.laengengrad-breitengrad.de/gps-koordinaten-von-graz>.
199. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(3):362–71. doi: 10.1093/ajcn/79.3.362.
200. Rockell JEP, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Association between quantitative measures of skin color and plasma 25-hydroxyvitamin D. *Osteoporos Int* 2008; 19(11):1639–42. doi: 10.1007/s00198-008-0620-4.
201. Thieden E, Philipsen PA, Sandby-Møller J, Wulf HC. Sunscreen use related to UV exposure, age, sex, and occupation based on personal dosimeter readings and sun-exposure behavior diaries. *Arch Dermatol* 2005; 141(8):967–73. doi: 10.1001/archderm.141.8.967.
202. Faurschou A, Beyer DM, Schmedes A, Bogh MK, Philipsen PA, Wulf HC. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* 2012; 167(2):391–5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11004.x.
203. Grigalavicius M, Iani V, Juzeniene A. Layer Thickness of SPF 30 Sunscreen and Formation of Pre-vitamin D. *Anticancer Res* 2016; 36(3):1409–15.
204. Libon F, Courtois J, Le Goff C, Lukas P, Fabregat-Cabello N, Seidel L et al. Sunscreens block cutaneous vitamin D production with only a minimal effect on circulating 25-hydroxyvitamin D. *Arch Osteoporos* 2017; 12(1):66. doi: 10.1007/s11657-017-0361-0.
205. Farrerons J, Barnadas M, Rodríguez J, Renau A, Yoldi B, López-Navidad A et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol* 1998; 139(3):422–7. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02405.x.
206. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
207. Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt 1):908–10. doi: 10.1542/peds.111.4.908.
208. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D<sub>3</sub> by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(5):882–7. doi: 10.1210/jcem-68-5-882.

209. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Gemeinsame Expertenkommission zur Einstufung von Stoffen: Stellungnahme zu Vitamin-D-haltigen Produkten (01/2016) Revision 1.1 (2017) [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter:  
[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulR.elThemen/abgrenzung/Expertenkommission/stellungnahmen/2016-01-Rev1\\_1.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulR.elThemen/abgrenzung/Expertenkommission/stellungnahmen/2016-01-Rev1_1.pdf?__blob=publicationFile&v=2).
210. Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi M, Molinari PP, Montini G. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta Paediatrica: Nurturing The Child* 2009; 98(10):1628–31. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01401.x.
211. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011; 365(5):410–21. doi: 10.1056/NEJMoa1103864.
212. Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, Cole DEC, Horst R, Abrams SA et al. Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(2):E268-74. doi: 10.1210/jc.2011-1972.
213. Elmadfa I, Hrsg. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. 1. Aufl. Wien: Bundesministerium für Gesundheit; 2012 [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter:  
[https://ernaehrungsbericht.univie.ac.at/fileadmin/user\\_upload/dep\\_ernaehrung/forschung/ernaehrungsberichte/oesterr\\_ernaehrungsbericht\\_2012.pdf](https://ernaehrungsbericht.univie.ac.at/fileadmin/user_upload/dep_ernaehrung/forschung/ernaehrungsberichte/oesterr_ernaehrungsbericht_2012.pdf).
214. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GBM. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008; 138(8):1482–90. doi: 10.1093/jn/138.8.1482.
215. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266–81. doi: 10.1056/NEJMra070553.
216. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos, C. A. S. T., Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2015; 16(4):341–9. doi: 10.1111/obr.12239.
217. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3):690–3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
218. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D Deficiency in a Healthy Group of Mothers and Newborn Infants. *Clinical Pediatrics* 2007; 46(1):42–4. doi: 10.1177/0009922806289311.
219. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122(5):1142–52. doi: 10.1542/peds.2008-1862.

220. Juonala M, Voipio A, Pakkala K, Viikari JSA, Mikkilä V, Kähönen M et al. Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1469–76. doi: 10.1210/jc.2014-3944.
221. Holick M. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* 2009; 7(1):2–19. doi: 10.1007/s12018-009-9026-x.
222. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, Nordin BC. Vitamin D Metabolites and Calcium Absorption in Severe Vitamin D Deficiency. *Journal of Bone and Mineral Research* 2008; 23(11):1859–63. doi: 10.1359/jbmr.080607.
223. Bonjour J-P, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3–5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *The Lancet* 2001; 358(9289):1208–12. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06342-5.
224. Bogh MKB, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Interdependence between body surface area and ultraviolet B dose in vitamin D production: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2011; 164(1):163–9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10082.x.
225. Krzyścin JW, Jarosławski J, Sobolewski PS. A mathematical model for seasonal variability of vitamin D due to solar radiation. *J Photochem Photobiol B, Biol* 2011; 105(1):106–12. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2011.07.008.
226. Diffey BL. Modelling the seasonal variation of vitamin D due to sun exposure. *Br J Dermatol* 2010; 162(6):1342–8. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09697.x.
227. Bogh MKB, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. A small suberythemal ultraviolet B dose every second week is sufficient to maintain summer vitamin D levels: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2012; 166(2):430–3. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10697.x.
228. Kersting Mathilde, Bergmann Karin. Die Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr von Kindern. *Ernährungs Umschau* 2008; (55):523–7 [Stand: 25.11.2019]. Verfügbar unter: [https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf\\_2008/09\\_08/EU09\\_523\\_527.qxd.pdf](https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2008/09_08/EU09_523_527.qxd.pdf).
229. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LAG. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3):E447-52. doi: 10.1210/jc.2010-2230.
230. REGULATION (EC) No 1925/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods; 2006 [Stand: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1925&from=en>.

231. COMMISSION REGULATION (EC) No 1170/2009 of 30 November 2009 amending Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of Council and Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as regards the lists of vitamin and minerals and their forms that can be added to foods, including food supplements; 2009 [Stand: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1170&from=EN>.
232. EFSA. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal 2012; 10(7). doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.
233. Cheng S, Tylavsky F, Kröger H, Kärkkäinen M, Lyytikäinen A, Koistinen A et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. Am J Clin Nutr 2003; 78(3):485–92. doi: 10.1093/ajcn/78.3.485.
234. Viljakainen HT, Natri A-M, Kärkkäinen M, Huttunen MM, Palssa A, Jakobsen J et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. J Bone Miner Res 2006; 21(6):836–44. doi: 10.1359/jbmr.060302.
235. Fares JE, Choucair M, Nabulsi M, Salamoun M, Shahine CH, Fuleihan GE-H. Effect of gender, puberty, and vitamin D status on biochemical markers of bone remodeling. Bone 2003; 33(2):242–7. doi: 10.1016/S8756-3282(03)00160-1.
236. Hernandez CJ, Beaupré GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14(10):843–7. doi: 10.1007/s00198-003-1454-8.
237. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. BMJ : British Medical Journal 2011; 342. doi: 10.1136/bmj.c7254.
238. Schou AJ, Heuck C, Wolthers OD. Vitamin D supplementation to healthy children does not affect serum osteocalcin or markers of type I collagen turnover. Acta Paediatrica: Nurturing The Child 2003; 92(7):797–801. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb02535.x.
239. Fuchs RK, Bauer JJ, Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2001; 16(1):148–56. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.1.148.
240. Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas PD, Harding A et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. Journal of Bone and Mineral Research 1998; 13(3):500–7. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.3.500.

241. Bass SL, Naughton G, Saxon L, Iuliano-Burns S, Daly R, Briganti EM et al. Exercise and Calcium Combined Results in a Greater Osteogenic Effect Than Either Factor Alone: A Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial in Boys. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22(3):458–64. doi: 10.1359/jbmr.061201.
242. Martin CR, Ling P-R, Blackburn GL. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients* 2016; 8(5). doi: 10.3390/nu8050279.
243. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl):1748S-51S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1748S.
244. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *The Journal of Pediatrics* 2000; 137(2):153–7. doi: 10.1067/mpd.2000.109009.
245. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG et al. Maternal Versus Infant Vitamin D Supplementation During Lactation: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2015; 136(4):625–34. doi: 10.1542/peds.2015-1669.
246. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(1):53–8. doi: 10.1210/jc.2010-2704.
247. Atas E, Karademir F, Ersen A, Meral C, Aydinöz S, Suleymanoglu S et al. Comparison between daily supplementation doses of 200 versus 400IU of vitamin D in infants. *European Journal of Pediatrics* 2013; 172(8):1039–42. doi: 10.1007/s00431-013-1997-4.
248. Cashman KD, FitzGerald AP, Viljakainen HT, Jakobsen J, Michaelsen KF, Lamberg-Allardt C et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(3):549–55. doi: 10.3945/ajcn.110.006577.
249. Siafarikas A, Piazena H, Feister U, Bulsara MK, Meffert H, Hesse V. Randomised controlled trial analysing supplementation with 250 versus 500 units of vitamin D3, sun exposure and surrounding factors in breastfed infants. *Arch Dis Child* 2011; 96(1):91–5. Verfügbar unter: <https://adc.bmj.com/content/archdischild/96/1/91.full.pdf>.
250. Haluza D, Simic S, Hölzge J, Cervinka R, Moshhammer H. Connectedness to Nature and Public (Skin) Health Perspectives: Results of a Representative, Population-Based Survey among Austrian Residents. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(1):1176–91. doi: 10.3390/ijerph110101176.
251. dm drogerie markt GMBH. Jedes zweite Kind hatte bereits Sonnenbrand [Presseinformation]; 2011 [Stand: 29.09.2019]. Verfügbar unter: <https://www.dm->

drogeriemarkt.at/linkableblob/at\_homepage/646546/data/2011\_05\_12\_jedes\_zweite\_kind\_hatte\_bereits\_sonnenbrand-data.pdf?v=1440659967000.

252. Gefeller O, Uter W, Pfahlberg AB. Protection from Ultraviolet Radiation during Childhood: The Parental Perspective in Bavaria. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(10). doi: 10.3390/ijerph13101011.
253. Strahlenschutzkommission. Gesundheitliche Gefährdung durch UV-Exposition von Kindern und Jugendlichen: Stellungnahme der Strahlenschutzkommission; 2006 [Stand: 20.12.2019]. Verfügbar unter: [https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse\\_PDF/2006/UV\\_Exposition\\_Kinder.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.ssk.de/SharedDocs/Beratungsergebnisse_PDF/2006/UV_Exposition_Kinder.pdf?__blob=publicationFile).
254. Iannacone MR, Youlden DR, Baade PD, Aitken JF, Green AC. Melanoma incidence trends and survival in adolescents and young adults in Queensland, Australia. *Int J Cancer* 2015; 136(3):603–9. doi: 10.1002/ijc.28956.
255. Montague M, Borland R, Sinclair C. Slip! Slop! Slap! and SunSmart, 1980-2000: Skin cancer control and 20 years of population-based campaigning. *Health Educ Behav* 2001; 28(3):290–305. doi: 10.1177/109019810102800304.
256. MARKS R. Melanoma Prevention: Is It Possible to Change a Population's Behavior in the Sun? *Pigment Cell & Melanoma Research* 1994; 7(2):104–6. doi: 10.1111/j.1600-0749.1994.tb00029.x.
257. Blum A, Garbe C, Rassner G. Prävention des malignen Melanoms. *Der Hautarzt* 1998; 49(11):826–34. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s001050050833>.
258. Österreichische Krebshilfe Oberösterreich. Sonnenfeen in Oberösterreich on Tour! [Stand: 28.11.2019]. Verfügbar unter: <https://www.krebshilfe-ooe.at/services/sonnenfeen-on-tour/>.
259. Serrano M-A, finished., Javier Cañada Professor Dr Javier Cañada passed away in January when the study was, Moreno JC, Group, Juan Carlos Members of the Valencia Solar Radiation Research. Erythemat ultraviolet solar radiation doses received by young skiers. *Photochemical & Photobiological Sciences* 2013; 12(11):1976–83. doi: 10.1039/c3pp50154j.
260. Shea RL, Berg JD. Self-administration of vitamin D supplements in the general public may be associated with high 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine* 2017; 54(3):355–61. doi: 10.1177/0004563216662073.
261. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3):353–73. doi: 10.4065/81.3.353.
262. Gonzaga E. Role of UV Light in Photodamage, Skin Aging, and Skin Cancer. *American Journal of Clinical Dermatology* 2012; 10(1):19–24. doi: 10.2165/0128071-200910001-00004.
263. Ou-Yang H, Stanfield J, Cole C, Appa Y, Rigel D. High-SPF sunscreens (SPF  $\geq$  70) may provide ultraviolet protection above minimal recommended

- levels by adequately compensating for lower sunscreen user application amounts. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 67(6):1220–7. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.029.
264. Reinau D, Meier C, Gerber N, Hofbauer GFL, Surber C. Sun protective behaviour of primary and secondary school students in North-Western Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13520. doi: 10.4414/smw.2012.13520.
265. O’Riordan DL, Geller AC, Brooks DR, Zhang Z, Miller DR. Sunburn reduction through parental role modeling and sunscreen vigilance. *The Journal of Pediatrics* 2003; 142(1):67–72. doi: 10.1067/mpd.2003.mpd039.
266. Buller DB, Berwick M, Lantz K, Buller MK, Shane J, Kane I et al. Smartphone mobile application delivering personalized, real-time sun protection advice: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2015; 151(5):497–504. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.3889.
267. Cohen L, Brown J, Haukness H, Walsh L, Robinson JK. Sun Protection Counseling by Pediatricians has Little Effect on Parent and Child Sun Protection Behavior. *The Journal of Pediatrics* 2013; 162(2):381–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.07.045.