

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Postnatale Adaptationsprozesse der Hautbarriere bei
Früh- und Reifgeborenen**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Varvara Kanti

aus Athen

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung der Publikationspromotion	4
Titel	4
Autor	4
Abstrakt	4
Abstract	5
1 Einleitung	7
2 Methodik.....	8
2.1 Postnatale Adaptation der Hautbarriere bei Frühgeborenen	8
2.2 Einfluss von Sonnenblumenöl auf die Hautbarrierefunktion von Frühgeborenen	8
2.3 Probanden.....	9
2.4 Material und Methoden.....	9
2.5 Statistische Analyse	9
2.6 Systematisches Review.....	10
2.7 Publikation.....	10
3 Ergebnisse	10
3.1 Postnatale Adaptation der Hautbarriere bei Frühgeborenen	10
3.2 Einfluss von Sonnenblumenöl auf die Hautbarrierefunktion von Frühgeborenen	11
3.3 Systematisches Review.....	12
3.4 Postnatale Entwicklung von TEWL und pH bei Reifgeborenen.....	12
4 Diskussion	13
4.1 Postnatale Adaptation der Hautbarriere bei Frühgeborenen	13
4.2 Einfluss von Sonnenblumenöl auf die Hautbarrierefunktion von Frühgeborenen	14
4.3 Umgebungsbedingungen	15
4.4 Systematisches Review.....	15
5 Schlussfolgerungen	17
Literaturverzeichnis.....	18
Abbildungsverzeichnis	21
Abkürzungsverzeichnis	22
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	23
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	24
Lebenslauf.....	27
Publikationsliste	29
Eidesstattliche Versicherung	30
Danksagung	31

Zusammenfassung der Publikationspromotion

Titel

Postnatale Adaptationsprozesse der Hautbarriere bei Früh- und Reifgeborenen

Autor

Varvara Kanti

Abstrakt

Einleitung Die postnatale Unreife der Hautbarriere bei Frühgeborenen stellt die Etablierung von Pflegekonzepten vor eine große Herausforderung. Ziel dieser Promotionsarbeit war es, die postnatale Entwicklung der Hautbarrierefunktion bei gesunden Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen zu charakterisieren, den Einfluss standardisierter Pflegeprozeduren auf die Hautbarriere zu evaluieren und Referenzwerte für häufig verwendete hautphysiologische Parameter von hautgesunden Reifgeborenen zu erfassen, um diese in Relation zu Frühgeborenen zu setzen.

Methodik Zur Erfassung der biophysikalischen Eigenschaften der Hautbarriere wurden transepidermaler Wasserverlust (TEWL), Stratum corneum Hydratation (SCH), Haut-pH-Wert (pH) und Hautoberflächenlipide (Sebum) an Stirn, Abdomen, Oberschenkel und Gesäß nicht-invasiv gemessen. In der ersten, explorativen klinischen Studie wurden 48 Frühgeborene (30 – 37 vollendete Schwangerschaftswochen) vom 1. bis 7. Lebenstag (LT) und in Woche 2 – 7 untersucht. In einer zweiten Studie wurden 22 gesunde Frühgeborene (Alter < 48 h, Geburtsgewicht 1500 – 2500 g) in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe SO erhielt topisch Sonnenblumenöl bis zum 10. LT, gefolgt von keiner Intervention; Gruppe K, die Kontrollgruppe, erhielt keine Intervention. Die hautphysiologischen Parameter wurden am 2., 7. und 21. LT erhoben. Im Rahmen einer systematischen Literaturübersichtsarbeit und Metaanalyse wurden TEWL- und pH-Werte aus der aktuellen Literatur bei hautgesunden Reifgeborenen (Alter 0 bis < 24 Monate) untersucht. **Ergebnisse** An Stirn, Bauch und Oberschenkel blieb der TEWL über den gesamten Untersuchungszeitraum der explorativen Studie stabil, wobei der pH absank. Am Gesäß stiegen die TEWL- und pH-Werte an. Sebum und SCH blieben an allen untersuchten Körperregionen altersunabhängig stabil. In der zweiten Studie konnten folgende gruppenspezifische Unterschiede beobachtet werden: in der Gruppe SO stiegen die TEWL-Werte am Abdomen, Oberschenkel und Gesäß bis zum 11. LT an und fielen nach Pausieren der Sonnenblumenöl Applikation ab. In der Kontrollgruppe blieb der TEWL an allen anatomischen Regionen im Verlauf

stabil. Die SCH sank in der Gruppe SO am Abdomen bis zum 11. LT und nach Abbruch der Sonnenblumenöl Anwendung, während sie in Gruppe K stabil blieb. In der Metaanalyse zeigte der TEWL bei Reifgeborenen keinen eindeutigen altersabhängigen Verlauf. Der pH sank in dem ersten Lebensmonat an allen Körperarealen ab und erreichte lokalisationsabhängige Variationen. **Schlussfolgerung** Die postnatale Abnahme der pH-Werte deutet auf einen Adaptationsprozess der Haut sowie der Entwicklung des Säureschutzmantels hin und entspricht den Referenzwerten aus der aktuellen Literatur bei Reifgeborenen. Der stabile Verlauf der übrigen Funktionsparameter weist allerdings auf einen mangelnden Reifungsprozess der Hautbarriere hin. In Bezug auf die Unterstützung der Reifung der Hautbarrierefunktion in den ersten Lebenswochen zeigte sich in unserer Arbeit keine Unterstützung des Reifungsprozesses durch die Anwendung von Sonnenblumenöl. Die Untersuchung des Einflusses von verschiedenen Pflegeregimes auf die Hautbarriere von Frühgeborenen unter standardisierten Bedingungen und an größeren Kollektiven wäre sinnvoll, um die Etablierung eines evidenzbasierten altersgerechten Hautpflegekonzeptes zu entwickeln.

Abstract

Introduction The immature skin barrier function of preterm infants at birth constitutes a major challenge for the establishment of skin care recommendations. This doctoral thesis aimed to characterize postnatal skin barrier development in healthy premature infants during the first weeks of life and to investigate the effect of standardized skin care practices. Furthermore, reference values of commonly measured skin functional parameters of healthy full-term infants were assessed in order to compare them to those of preterm infants. **Methods** In order to investigate the biophysical properties of the skin, transepidermal water loss (TEWL), stratum corneum hydration (SCH), skin surface pH (pH) and skin surface lipids (sebum) were measured on forehead, abdomen, thigh and buttock of preterm infants. In the first, explorative study, skin functional parameters were measured at postnatal ages of 1 – 7 days and 2 – 7 weeks in 48 preterm infants (gestational age 30 – 37 weeks). In the second study, 22 healthy preterm infants aged < 48 h (birth weight 1500 – 2500 g) were randomly assigned to two groups: control group (group C), receiving no intervention and group SO, receiving daily application of sunflower seed oil every 3 – 4 h during the first 10 postnatal days, followed by a subsequent stop of sunflower oil application until the end of the study. Measurements were performed < 48 h after birth and on day 5, 11 and 21 of

life. In a systematic review and meta-analysis, we systematically described available literature data about the physiological course of TEWL and pH development in full-term infants in the first 2 years of life. **Results** TEWL remained stable on forehead, abdomen and thigh during the explorative study, while pH decreased. On the buttock, TEWL and pH exhibited a statistically significant increase. SCH and sebum remained stable in all studied body regions with increasing age. The following group-specific differences could be observed in the second study: in group SO, a significant increase in TEWL was noted on abdomen, leg and buttock until the 11th postnatal day, followed by TEWL recovery after stop of sunflower oil application. In group C, TEWL remained stable in all anatomic regions during the study. SCH values on abdomen remained stable in group C and decreased significantly in group SO until the 11th postnatal day, as well as after stop of sunflower oil application. In the meta-analysis of measurement data in healthy infants, TEWL did not exhibit any age-dependent trends. Skin surface pH decreased particularly during the first month of life in a site-specific manner. **Conclusion** The postnatal decrease of skin pH suggests a skin barrier adaptation process with acid mantle formation and correlates with the reference values in full-term infants. The stable TEWL, SCH and sebum values may indicate lack of a skin barrier maturation process. In addition, the application of sunflower oil may not adequately support skin barrier maturation during the first postnatal weeks. More studies investigating the influence of different skin care practices on the skin barrier function of preterm infants are essential for developing evidence-based, age-adapted skin care recommendations.

1 Einleitung

Bei Frühgeborenen ist das Stratum corneum morphologisch dünner und weniger entwickelt im Vergleich zu Reifgeborenen und Erwachsenen, was zu einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust, gesteigerter perkutaner Toxizität und Neigung zu systemischen Infektionen mit hoher Morbidität und Mortalität führen kann [1-3]. Aktuelle Studien an Frühgeborenen legen nahe, dass bestimmte Pflegeprozeduren die perinatale Morbidität beeinflussen können [4, 5]. Vermutlich können standardisierte Hautpflegekonzepte und die Inkubator-Therapie die Hautbarrierefunktion von Frühgeborenen verbessern und Frühgeborene besser schützen [6]. Bisher existieren jedoch keine einheitlichen Leitlinien für die Hautpflege von Frühgeborenen, da nur wenige wissenschaftliche Daten über die Reifung der Hautbarriere in dieser Altersgruppe vorliegen. Die neonatale Hautbarriere kann anhand der Bestimmung verschiedener hautphysiologischer Parameter wie dem transepidermalen Wasserverlust (TEWL), der Hydratation des Stratum corneum (SCH), dem pH-Wert der Hautoberfläche (pH) und dem Lipidgehalt der Hautoberfläche (Sebum) charakterisiert werden [2, 7-9]. Die Hautbarrierefunktion zeigt abhängig von der untersuchten Körperregion und dem Gestationsalter eine hohe Variabilität [2, 7, 9, 10]. Bisher gibt es kaum Studien, welche die postnatale Maturation der Barrierefunktion bei Frühgeborenen unter Berücksichtigung anatomischer Variabilität, des Geburtsgewichts und Gestationsalters sowie einheitlicher Hautpflege quantitativ erfassen. Ziel der ersten, explorativen Studie dieser Promotionsarbeit war es daher, die neonatale Hautbarrierefunktion bei gesunden Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen quantitativ mittels nicht-invasiver Verfahren und unter Anwendung eines minimalen standardisierten Pflege-regimes an verschiedenen Körperregionen zu charakterisieren [11].

Die Anwendung von Emollientien und pflanzlichen Ölen wie Sonnenblumenöl zur Hautpflege von Frühgeborenen ist weit verbreitet [12]. Diese Praxis ist überwiegend auf Tradition und empirischer Evidenz basiert. Vorliegende wissenschaftliche Erkenntnisse über die Wirkung von Ölen auf Frühgeborene kommen hauptsächlich aus Studien, welche die Morbidität, Mortalität, das Auftreten von nosokomialen Infektionen, den klinischen Hautzustand, die Thermoregulation und die neurologische Entwicklung von Neugeborenen untersuchten [4, 5, 13-17]. Zur Unterstützung der Reifungsprozesse in der Frühgeborenenperiode erscheint es daher wichtig, das Verständnis über die Effekte von Hautpflegeprozeduren und Inkubator-Therapie insbesondere auf die unreife Barrierefunktion zu erweitern. Die Auswirkungen standardi-

sierter Hautpflege, wie topischer Applikation von Sonnenblumenöl auf die biophysikalischen Eigenschaften der Hautbarrierefunktion bei Frühgeborenen, sind zuvor unter standardisierten Bedingungen nicht untersucht worden. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurde daher in einer weiteren Studie der Einfluss von Sonnenblumenöl auf die postnatale Anpassung der Hautbarriere im Vergleich zu keiner topischen Pflege mit Sonnenblumenöl in den ersten Lebenswochen bei hautgesunden Frühgeborenen quantitativ und objektiv erfasst [18].

Die Vergleichbarkeit der hautphysiologischen Parameter bei Frühgeborenen ist im Kontext der verfügbaren Literatur erschwert, da insbesondere zur Charakterisierung der Hautreifung bei Neugeborenen unterschiedliche Studiendesigns und Methoden verwendet werden [11]. Zum besseren Verständnis der Charakteristika der unreifen Hautbarriere bei Frühgeborenen, erschien daher sinnvoll, eine systematische Literaturübersichtsarbeit und Metaanalyse durchzuführen, um erstmalig Referenzwerte aus der umfangreichen Literatur zu hautphysiologischen Werten bei Reifgeborenen in den ersten Lebensmonaten zusammenzufassen [19]. Die Parameter TEWL und pH wurden gewählt, da sie die häufigsten Untersuchungsverfahren bei reifen Neugeborenen darstellen [19]. Mithilfe dieses systematischen Reviews sollten die Referenzwerte von hautgesunden Reifgeborenen zu den erhobenen Messwerten bei Frühgeborenen in Relation gesetzt werden, um Unterschiede der Reifung bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen besser zu verstehen.

2 Methodik

2.1 Postnatale Adaptation der Hautbarriere bei Frühgeborenen

In der ersten, explorativen Studie dieser Promotionsarbeit wurden zur Erfassung der biophysikalischen Eigenschaften der Haut die hautphysiologischen Parameter TEWL, SCH, pH-Wert und Sebum vom 1. bis 7. Lebenstag (LT) und in Woche 2 – 7 (LW) an Stirn, Abdomen, Oberschenkel und Gesäß von 48 Frühgeborenen (30 – 37 vollendete Schwangerschaftswochen) nicht-invasiv gemessen [20]. Ein standardisiertes, minimales Pflegeregime wurde praktiziert: die teilnehmenden Kinder wurden während der Studie zweimal wöchentlich nur mit klarem Wasser gewaschen [11].

2.2 Einfluss von Sonnenblumenöl auf die Hautbarrierefunktion von Frühgeborenen

In der zweiten klinischen Studie wurden 22 gesunde Frühgeborene (Alter < 48 h, Geburtsgewicht 1500 – 2500 g) in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe Sonnenblumenöl (Gruppe SO) erhielt täglich die topische Anwendung von Sonnenblumenöl alle

3 – 4 Stunden bis zum 10. LT, gefolgt von keiner Intervention. Die Kontrollgruppe (Gruppe K) erhielt keine Intervention. Beide Gruppen erhielten eine standardisierte Hautpflege: in den ersten Lebenstagen wurden die Frühgeborenen falls nötig mit einem Waschlappen und klarem Wasser gewaschen. Sobald kardiorespiratorische Stabilität erreicht wurde, wurden die Frühgeborenen zweimal pro Woche in klarem Wasser gebadet. Zur Charakterisierung der Barrierefunktion wurden TEWL, SCH, Haut-pH-Wert und Sebum < 48 h (T<48h, Baseline) und Tag 5 (T5), 11 (T11) und 21 (T21) an Stirn, Abdomen, Oberschenkel und Gesäß nicht-invasiv gemessen. Zur visuellen Bewertung des Hautzustandes wurde das Neonatal Skin Condition Score (NSCS) an den gleichen Untersuchungstagen und Hautarealen erhoben. Die mikrobielle Hautbesiedlung der Umbilikal- und Glutealregion wurde nach der Geburt (Baseline) sowie am Tag 21 mittels Abstrichen erfasst [18].

2.3 Probanden

Frühgeborene für die klinischen Untersuchungen wurden in der Klinik für Neonatologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Beide Studien wurden von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt und gemäß der Prinzipien der ICH-GCP Leitlinie und der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.4 Material und Methoden

Die Untersuchungsapparatur in beiden Studien bestand aus einem Multi Probe Adapter System MPA® (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland) mit den Sonden Tewameter® TM300, Corneometer® CM825, Haut-pH-Meter® PH905 und Sebume-ter® SM815. Die Messungen wurden nach standardisierten Protokollen und Richtlinien durchgeführt [9, 21-24]. Alle Messungen fanden auf den neonatologischen Stationen statt, mindestens 3 – 4 Stunden nach der letzten Hautpflege; die Babys wurden für eine Akklimatisierungszeit von 5 – 10 Minuten entsprechend der zu messenden Körperregion nur teilweise ausgezogen. Je nach gesundheitlichem Zustand, fanden die Messungen unter Wärmelampen oder im Inkubator statt. Raum- oder Inkubator Temperatur und Luftfeuchtigkeit wurden mithilfe des Room Condition Sensor (Courage & Khazaka, Köln, Deutschland) aufgezeichnet.

2.5 Statistische Analyse

Die deskriptive Statistik umfasste absolute und relative Häufigkeiten zur Deskription kategorialer Variablen und Mediane, Mittelwerte und Streuungsparameter zur Deskription parametrischer Variablen. Für die univariate Analyse quantitativer Merkmale kamen nicht-parametrische Testmethoden, wie Mann-Whitney U-Test hinsichtlich der

Durchführung von Gruppenvergleichen, bzw. der Wilcoxon Test für intraindividuelle Vergleiche zwischen unterschiedlichen Zeitpunkten oder Körperregionen zur Anwendung. Gruppenvergleiche, die sich auf Häufigkeitsunterschiede bezogen, wurden mittels χ^2 -Tests oder – falls mehr als 25 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit kleiner als 5 aufwiesen – mittels exakten Fisher-Tests durchgeführt. Des Weiteren wurden für Analysen betreffend die Entwicklung über den zeitlichen Verlauf, für konfirmatorische Analysen zur Identifikation von Einflussfaktoren und deren Wechselwirkungen sowie für Adjustierung nach potentiellen Confoundern generalisierte Schätzgleichungen (GEE: “generalized estimating equations”) verwendet, in denen die Körperregionen und unterschiedlichen Messzeitpunkte als Innersubjektvariablen verwendet wurden. Als statistisch signifikant wurden zweiseitige p-Werte von $< 0,05$ angesehen. Es wurde keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Statistiksoftwares SPSS 19 bzw. 20.

2.6 Systematisches Review

Zur Ermittlung von Referenzwerten hautphysiologischer Parameter bei hautgesunden Reifgeborenen (Alter 0 bis < 24 Monate) wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit eine systematische Literaturübersichtsarbeit durchgeführt. Die potentiell in Betracht kommenden Publikationen wurden von zwei Reviewern unabhängig gescreent und anhand festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien in die Metaanalyse eingeschlossen. Es wurden TEWL- und pH-Werte extrahiert, quantitativ pro Körperstelle und Alter in Tabellen zusammengefasst, ausgewertet und in Streudiagrammen dargestellt [19].

2.7 Publikation

Die Manuskripte wurden in internationalen wissenschaftlichen Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren veröffentlicht.

3 Ergebnisse

3.1 Postnatale Adaptation der Hautbarriere bei Frühgeborenen

Über den Untersuchungsverlauf stiegen die TEWL- und pH-Werte am Gesäß statistisch signifikant an ($p = 0,007$, $p = 0,049$; Abb. 1 – 2). An Stirn, Bauch und Oberschenkel blieb der TEWL über den gesamten Untersuchungszeitraum stabil, wobei der pH absank ($p = 0,019$, Abb. 2). Sebum und SCH blieben an allen untersuchten Körperregionen altersunabhängig stabil. Im Vergleich der Körperregionen zeigte sich, dass der TEWL ($p < 0,001$) und SCH ($p = 0,002$) statistisch signifikant höhere Werte am Gesäß aufwiesen.

In der Gruppe der Frühgeborenen mit niedrigstem Gestationsalter lagen an allen Körperstellen höhere SCH-Werte und an der Stirn niedrigere TEWL-Werte vor. Es wurde kein Einfluss des Gestationsalters auf die gemessenen pH- und Sebum-Werte festgestellt.

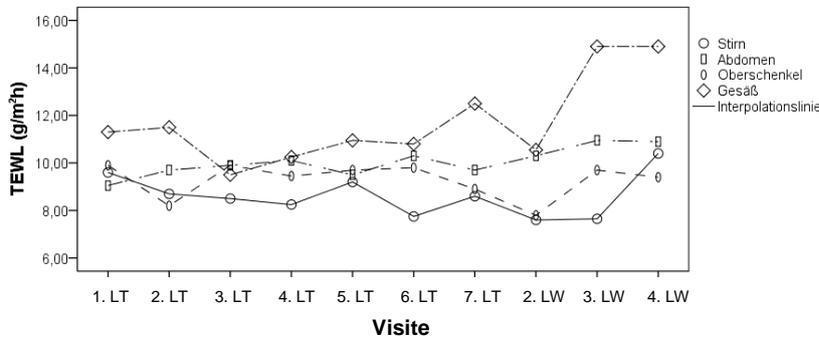


Abb. 1 Postnataler Verlauf der TEWL-Werte bei Frühgeborenen

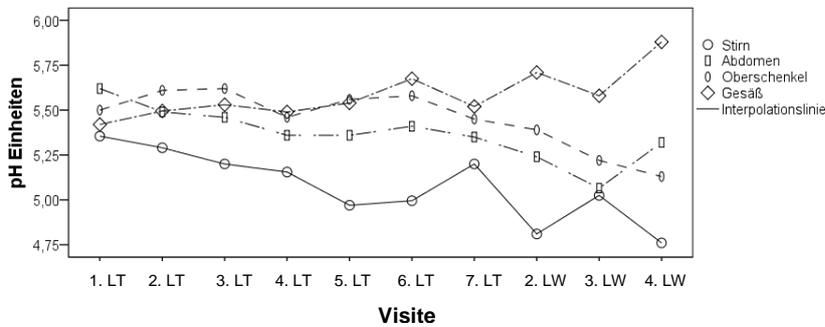


Abb. 2 Postnataler Verlauf der pH-Werte bei Frühgeborenen

3.2 Einfluss von Sonnenblumenöl auf die Hautbarrierefunktion von Frühgeborenen

In beiden Gruppen sank der pH an allen Körperarealen ab, wobei das Sebum stabil blieb. In der Gruppe SO stieg der TEWL am Abdomen, Oberschenkel und Gesäß bis zum 11. LT signifikant an ($p = 0,002$, Abb. 3). Nach Pausieren der Sonnenblumenöl Applikation fielen die TEWL-Werte ab (Abb. 3). In der Kontrollgruppe blieb der TEWL an allen anatomischen Regionen im Verlauf stabil (Abb. 3).

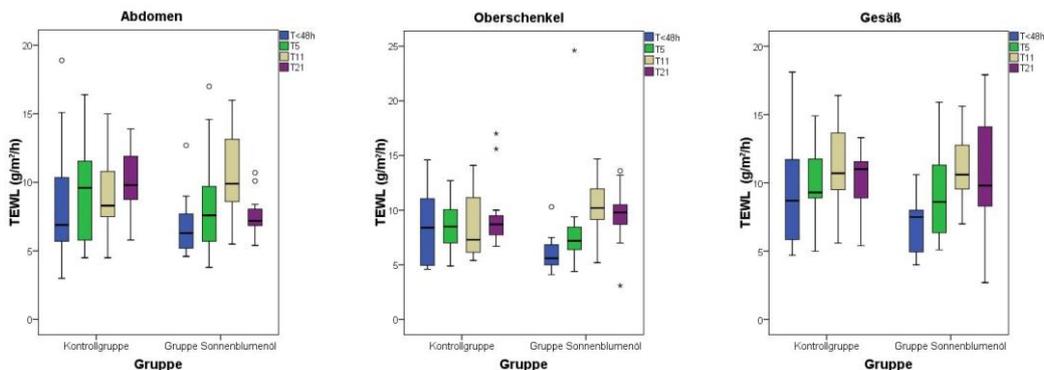
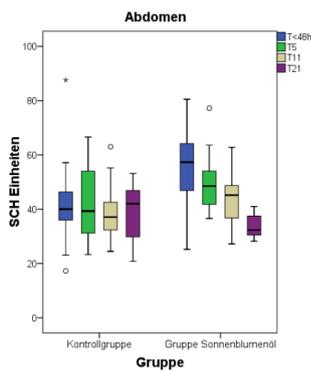


Abb. 3 Verlauf der TEWL-Werte mit und ohne Anwendung von Sonnenblumenöl



In der Gruppe SO sank die SCH am Abdomen signifikant bis zum 11. LT ($p = 0,032$) und nach Abbruch der Sonnenblumenöl Anwendung ($p = 0,014$), während sie in Gruppe K stabil blieb (Abb. 4). In den übrigen Körperregionen konnte kein statistisch signifikanter gruppenspezifischer Unterschied in Bezug auf die SCH festgestellt werden.

Abb. 4 Entwicklung der SCH am Abdomen mit und ohne Anwendung von Sonnenblumenöl

Die mikrobielle Besiedlung und der klinische Hautzustand zeigten sich unbeeinflusst von der Art des Pflegeregimes.

3.3 Systematisches Review

Es wurden insgesamt 1258 Publikationen identifiziert und gescreent. Nach Bearbeiten von 111 Volltexten konnten insgesamt 36 Publikationen in die Metaanalyse eingeschlossen werden.

3.4 Postnatale Entwicklung von TEWL und pH bei Reifgeborenen

Der pH-Wert sank in dem ersten Lebensmonat an allen Körperarealen ab und erreichte lokalisationsabhängige Variationen mit Werten von bis 4,63 pH an der Stirn, 4,94 pH Units am Abdomen, 4,86 pH am Gesäß und 4,73 pH Units am Oberschenkel. Der TEWL zeigte keinen eindeutigen altersabhängigen Verlauf. Je nach untersuchter Körperregion war eine große Spannbreite der TEWL-Werte zu beobachten: an der Stirn lagen die TEWL-Werte in den ersten 2 Lebensjahren zwischen 6,2 und 18,5 $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$, am Abdomen zwischen 4,9 und 12,8 $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$, am Gesäß zwischen 5,4 und 24,3 $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$ und am Oberschenkel zwischen 5,4 und 11,4 $\text{g}/\text{m}^2/\text{h}$.

4 Diskussion

Bisherige Forschungsarbeiten zeigten, dass die Hautbarriere unmittelbar nach der Geburt ein Anpassungsprozess an die neue Umgebung ex utero durchläuft und aufgrund ihrer anatomischen und funktionellen Unreife Schwankungen unterliegt und daher anfällig für Störungen ist [3, 25-27]. Vor diesem Hintergrund sind wissenschaftliche Erkenntnisse über die Hautbarrierefunktion vor allem bei Frühgeborenen von großer Bedeutung für die Entwicklung von altersadaptierten, wissenschaftlich fundierten Hautpflegeempfehlungen [28]. Deshalb wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit erstmals die postnatale Entwicklung der Hautbarrierefunktion bei Frühgeborenen im Rahmen einer explorativen, klinischen Studie unter standardisierten Bedingungen quantitativ an verschiedenen Körperregionen erfasst. In einer weiteren, monozentrischen, prospektiven kontrollierten Studie mit hautgesunden Frühgeborenen wurde der Einfluss der topischen Anwendung von Sonnenblumenöl auf die Hautbarriere in der postnatalen Phase untersucht. Zum besseren Vergleich und Verständnis der Reifung der Haut bei Frühgeborenen wurde eine systematische Literaturrecherche und Metaanalyse zu Referenzwerten von hautgesunden Reifgeborenen durchgeführt, um die unterschiedliche Entwicklung der hautphysiologischen Parameter in Relation zu Einflussfaktoren wie Körperregion und Alter setzen zu können.

4.1 Postnatale Adaptation der Hautbarriere bei Frühgeborenen

In früheren Arbeiten, wurden in Abhängigkeit vom Gestationsalter sehr hohe TEWL Werte bei Frühgeborenen gemessen [3]. Deshalb wurden in der ersten Studie dieser Promotionsarbeit die Neugeborenen nach dem Gestationsalter eingeteilt, um einen Überblick über den Einfluss des Gestationsalters auf die Barrierefunktion der Haut zu gewinnen. Interessanterweise wurden in der Gruppe der Frühgeborenen mit niedrigstem Gestationsalter an der Stirn niedrigere TEWL-Werte und an allen Körperstellen höhere SCH-Werte festgestellt. Diese deuten auf eine adäquatere Hautbarrierefunktion hin und könnten in Zusammenhang mit der Behandlung im Inkubator stehen [29]. Insgesamt lagen die gemessenen TEWL-Werte der Frühgeborenen unter adäquater neonataler Therapie im gleichen Bereich wie die Referenzwerte bei hautgesunden Reifgeborenen [19]. Die postnatale Abnahme der pH-Werte deutet auf einen Adaptationsprozess der Haut sowie der Entwicklung des Säureschutzmantels hin. Der Verlauf sowie die Spannbreite der gemessenen pH-Werte entsprach den Referenzwerten aus der aktuellen Literatur bei Reifgeborenen [19]. SCH und Sebum wiesen einen stabilen Verlauf auf, was auf einen mangelnden Reifungsprozess der

Hautbarriere hindeuten könnte; die Werte waren jedoch vergleichbar oder im Fall der SCH leicht erhöht, im Vergleich zu Studien mit ähnlichem Design und gleichen Untersuchungsmethoden bei gesunden Reifgeborenen und Kindern [9, 30]. Interessanterweise fanden sich in der Windelregion unterschiedliche Verläufe von SCH, TEWL und pH im Vergleich zu den anderen anatomischen Regionen. Dies könnte durch die okklusive Wirkung der Windel und dem Einfluss von Urin und Stuhl bedingt sein, welche die Entwicklung der Barrierefunktion beeinflussen [9, 11, 31].

Während dieser Studie konnten keine pathologischen Hautzustände beobachtet werden. Insgesamt lässt sich sagen, dass die hautphysiologischen Parameter der Frühgeborenen mit Gestationsalter zwischen 30 und 37 Schwangerschaftswochen unter adäquater neonataler Therapie im Inkubator oder Wärmebett im gleichen Bereich lagen wie bei gesunden Reifgeborenen [11, 19]. Es bestand kein Anhaltspunkt, dass der Wechsel vom Inkubator auf Wärmebett einen negativen Einfluss auf die Hautbarrierefunktion hatte. Langfristige Studien sind notwendig, um den weiteren Verlauf der hautphysiologischen Parameter nach Entlassung aus der neonatologischen Station zu erfassen. Weitere Untersuchungen an Frühgeborenen mit niedrigerem Gestationsalter und/oder pathologischen Hautveränderungen erscheinen ebenfalls sinnvoll, um die postnatale Adaptation der Hautbarrierefunktion auch in diesem Kollektiv objektiv zu erfassen.

4.2 Einfluss von Sonnenblumenöl auf die Hautbarrierefunktion von Frühgeborenen

Um im Rahmen einer zweiarmigen Studie das Kollektiv stärker einzugrenzen und den Einfluss der Hautpflege auf die Hautbarrierefunktion von unreifen Frühgeborenen zu untersuchen, erschien es sinnvoll, die Frühgeborenen nach der WHO-Klassifizierung nach dem Geburtsgewicht einzuteilen [20, 32]. Das Gestationsalter, welches in älteren Arbeiten herangezogen wurde kann nur selten genau gemessen werden, sondern ist eine anamnestische Angabe mit einer gewissen Ungenauigkeit [20]. Die Einteilung nach dem Geburtsgewicht, hingegen, welches eine messbare Größe ist, wird in der aktuellen Literatur immer häufiger benutzt [20, 29].

Unterschiedliche Publikationen zeigten eine Senkung der Infektions-, Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei Frühgeborenen in Entwicklungsländern unter topischer Sonnenblumenöl Anwendung, jedoch ohne Angaben, ob sich die Hautbarrierefunktion unter Hautpflege mit Sonnenblumenöl messbar verändert hatte [4, 5, 17]. Aus diesem Grund, wurde im Rahmen der zweiten Studie dieser Promotionsarbeit der direk-

te Effekt des Sonnenblumenöls auf die Hautbarriere in einer klar definierten Gruppe untersucht. Gerade in Bezug auf die Unterstützung der Reifung der Hautbarrierefunktion zeigte sich in dieser Arbeit keine deutliche Beschleunigung des Reifungsprozesses. Im Gegenteil, es wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Sonnenblumenöl eine Zunahme der TEWL-Werte in drei anatomischen Regionen und eine Abnahme der SCH am Abdomen festgestellt, welche möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der Maturation der Hautbarrierefunktion hindeuten [33]. Die gemessenen Werte blieben jedoch im gleichen Bereich wie bei gesunden Reifgeborenen. Es wurde kein Einfluss auf den klinischen Hautzustand oder die mikrobielle Besiedlung der Haut beobachtet. Weitere Beobachtungen sind notwendig, um diese Ergebnisse auch in größeren Kollektiven und über einen längeren Zeitraum zu reproduzieren und um die Etablierung eines evidenzbasierten standardisierten Hautpflegekonzeptes bei Frühgeborenen zu entwickeln. Dabei sollten auch weitere Pflegeregimes untersucht werden, wie die Anwendung von Emollientien und natürlichen Ölen, wie z.B. Mandelöl oder Ölmischungen, welche positive Effekte auf die motorische Entwicklung von Frühgeborenen gezeigt haben [15]. In einer aktuellen Studie an Erwachsenen führte die topische Anwendung von Olivenöl zur Verminderung der Stratum corneum Integrität, so dass man zurzeit von der Anwendung von Olivenöl absehen würde [34]. Wichtig wäre bei der Applikation von pflanzlichen Ölen, dass diese ein Qualitätsstandard entsprechen, z.B. dass sie über eine Apotheke zur Verwendung an der Studie vorbereitet werden und/oder dass ein Nachweis über die Zusammensetzung und Herkunft des Öls vorliegt [18].

4.3 Umgebungsbedingungen

Die Messungen wurden nach den aktuellen Leitlinien durchgeführt; die empfohlenen Umgebungsbedingungen und Akklimatisierungszeiten mussten lediglich aufgrund der noch nicht vollständig entwickelten Thermoregulation bei Frühgeborenen angepasst werden [11, 18, 21-24]. Die Raum- oder Inkubator-Temperatur und Luftfeuchtigkeit wurden jedoch während der beiden Studien stets dokumentiert. Diese schienen keinen systematischen Einfluss auf die Messwerte zu haben.

4.4 Systematisches Review

Für die systematische Übersichtarbeit und Metaanalyse der Werte aus der aktuellen Literatur haben wir TEWL und pH gewählt, da diese die am häufigsten untersuchten Parameter darstellen und wesentlich und entscheidend für die Infektionsanfälligkeit sind [35]. Die Metaanalyse der SCH-Werte aus den aktuellen Studien ist durch die

verschiedene Untersuchungsmethoden mit unterschiedlicher Messtiefe ins Stratum corneum sowie durch die fehlenden Messeinheiten erschwert [19]. Das Sebum ist ebenso ein relativ ungenauer Parameter, für dessen Bestimmung unterschiedliche Messmethoden verwendet werden, sodass es schwierig ist, bestimmte Trends aus der vorhandenen Literatur abzuzeichnen [11]. Es existieren jedoch einige Voruntersuchungen mit vergleichbarem Studiendesign und gleichen Untersuchungsmethoden zur Bestimmung von SCH und Sebum bei gesunden Reifgeborenen und Kindern, die als Vergleich für die in dieser Arbeit evaluierten Werte herangezogen werden konnten [8, 9, 11, 30].

Die Metaanalyse der TEWL-Werte generierte große Spannbreiten von Messwerten, was höchstwahrscheinlich an der gewissen Relativität dieses Parameters liegen könnte. TEWL ist eine messbare Größe zur Charakterisierung der Innen-Außen Barriere der Haut, welche vielen Einflussfaktoren unterliegt, sowohl extrinsisch (z.B. Umgebungs- und Untersuchungsbedingungen) als auch intrinsisch (z.B. gemessene Körperstelle) [18, 24]. Aus diesem Grund ist der absolute TEWL-Wert für die Beurteilung der Hautbarrierefunktion weniger relevant als dessen Veränderung (δ) unter standardisierten experimentellen Bedingungen in Bezug zur untersuchten Körperregion. Des Weiteren, sollte der TEWL nicht als einziger Parameter für die Erfassung der Hautbarrierefunktion herangezogen werden, sondern immer gepaart mit Klinik und Messungen von anderen hautphysiologischen Parametern [8, 9, 11, 30]. Obwohl es bekannt ist, dass der Haut-pH-Wert auch durch die Umgebungsbedingungen beeinflusst wird, zeigte dieser Parameter eine bessere Vergleichbarkeit und reproduzierbare Werte in den unterschiedlichen Arbeiten [19, 36].

Für eine bessere Qualitätskontrolle und Vergleichbarkeit erscheint es daher in Zukunft sinnvoll, dass gezielt einheitliche Studiendesigns konzipiert werden und Studien unter möglichst vergleichbaren Bedingungen durchgeführt werden, um den Einfluss durch die verschiedenen Variante zu minimieren, reproduzierbare Ergebnisse zu bekommen und gezielte Aussagen zu treffen [21-24, 37-39].

Eine systematische Erfassung von hautphysiologischen Parametern bei Frühgeborenen wäre zukünftig ebenfalls sinnvoll, um Referenzwerte auch für diese Altersgruppe zu etablieren und um den Referenzbereich bei hautgesunden Reifgeborenen in den ersten Lebensmonaten systematisch mit Frühgeborenen zu vergleichen.

5 Schlussfolgerungen

Die im Rahmen der ersten, explorativen Studie ermittelte postnatale Abnahme der pH-Werte der Frühgeborenen deutet auf einen Adaptationsprozess der Haut nach der Geburt sowie der Entwicklung des Säureschutzmantels hin. Der stabile Verlauf der übrigen Funktionsparameter könnte auf einen mangelnden Reifungsprozess der Hautbarriere hinweisen. Die Spannbreite der gemessenen hautphysiologischen Parameter entspricht jedoch den Referenzwerten von gesunden Reifgeborenen und weist möglicherweise auf eine, unter adäquater neonataler Therapie im Inkubator oder Wärmebett, intakte Hautbarriere hin. Auch klinisch wurden keine pathologischen Hautzustände beobachtet. Es zeigte sich eine anatomische Variabilität der Hautbarrierefunktion. Die unterschiedlichen Verläufe von SCH, TEWL und pH in der Windelregion im Vergleich zu den anderen Körperregionen könnten durch die okklusive Wirkung der Windel bedingt sein. In der zweiten Studie dieser Promotionsarbeit zeigten sich in beiden Pflegegruppen ein stabiler Hautzustand und eine ausgeglichene mikrobielle Besiedlung ohne klinische Infektionsanzeichen. In Bezug auf die Unterstützung der Reifung der Hautbarrierefunktion in den ersten Lebenswochen könnte jedoch das Ansteigen der TEWL-Werte sowie die Reduktion der SCH unter Anwendung von Sonnenblumenöl eine negative Auswirkung auf die Maturation der Hautbarriere implizieren. Die Untersuchung des Einflusses von verschiedenen Pflegeregimes an größeren Kollektiven sowie an Frühgeborenen mit niedrigerem Gestationsalter und/oder pathologischen Hautveränderungen wäre sinnvoll, um evidenz-basierte altersgerechte Hautpflegeempfehlungen zu etablieren. Für eine bessere Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erscheint es wichtig, dass zukünftige Studien unter standardisierten Umgebungsbedingungen, möglichst einheitlichen Studiendesigns und Berücksichtigung der anatomischen Variabilität durchgeführt werden, um intrinsische sowie extrinsische Einflüsse auf die Messwerte zu minimieren. Darüber hinaus ist es sinnvoll, mehrere Hautfunktionsparameter zu erfassen und immer gepaart mit Klinik, um die Hautbarrierefunktion vollständig zu charakterisieren.

Literaturverzeichnis

- 1 Harpin VA, Rutter N: Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 1983;102:419-425.
- 2 Chiou YB, Blume-Peytavi U: Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:57-66.
- 3 Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, Hachem JP, Baudouin C, Msika P, De Belilovsky C, Berardesca E: Functional skin adaptation in infancy - almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol* 2010;19:483-492.
- 4 Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS, Chowdhury MA, Law PA, Ahmed S, Alam MA, Black RE, Santosham M: Effect of topical treatment with skin barrier-enhancing emollients on nosocomial infections in preterm infants in bangladesh: A randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1039-1045.
- 5 Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS, Ahmed S, Chowdhury MA, Law PA, Rosenberg RE, Black RE, Santosham M: Effect of skin barrier therapy on neonatal mortality rates in preterm infants in Bangladesh: A randomized, controlled, clinical trial. *Pediatrics* 2008;121:522-529.
- 6 Agren J, Sjors G, Sedin G: Ambient humidity influences the rate of skin barrier maturation in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2006;148:613-617.
- 7 Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB: Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics* 1995;96:688-692.
- 8 Garcia Bartels N, Scheufele R, Prosch F, Schink T, Proquitte H, Wauer RR, Blume-Peytavi U: Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr Dermatol* 2010;27:1-8.
- 9 Garcia Bartels N, Mleczko A, Schink T, Proquitte H, Wauer RR, Blume-Peytavi U: Influence of bathing or washing on skin barrier function in newborns during the first four weeks of life. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22:248-257.
- 10 Yosipovitch G, Maayan-Metzger A, Merlob P, Sirota L: Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics* 2000;106:105-108.
- 11 Kanti V, Bonzel A, Stroux A, Proquitté H, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N: Postnatal maturation of skin barrier function in premature infants. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:234-241.
- 12 Cooke A, Cork MJ, Danby S, Lavender T: A national survey of uk maternity and neonatal units regarding the use of oil for baby skincare. *Br J Midwifery* 2011;19:354-362.
- 13 Eichenfield LF, McCollum A, Msika P: The benefits of sunflower oleodistillate (sod) in pediatric dermatology. *Pediatr Dermatol* 2009;26:669-675.
- 14 Mullany LC, Darmstadt GL, Khatry SK, Tielsch JM: Traditional massage of newborns in nepal: Implications for trials of improved practice. *J Trop Pediatr* 2005;51:82-86.
- 15 Vaivre-Douret L, Oriot D, Blossier P, Py A, Kasolter-Pere M, Zwang J: The effect of multimodal stimulation and cutaneous application of vegetable oils on neonatal development in preterm infants: A randomized controlled trial. *Child Care Health Dev* 2009;35:96-105.

- 16 Kiechl-Kohlendorfer U, Berger C, Inzinger R: The effect of daily treatment with an olive oil/lanolin emollient on skin integrity in preterm infants: A randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol* 2008;25:174-178.
- 17 Darmstadt GL, Saha SK, Ahmed AS, Choi Y, Chowdhury MA, Islam M, Law PA, Ahmed S: Effect of topical emollient treatment of preterm neonates in bangladesh on invasion of pathogens into the bloodstream. *Pediatr Res* 2007;61:588-593.
- 18 Kanti V, Grande C, Stroux A, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N: Influence of sunflower seed oil on the skin barrier function of preterm infants: A randomized controlled trial. *Dermatology* 2014; 229:230-239.
- 19 Ludriksone L, Garcia Bartels N, Kanti V, Blume-Peytavi U, Kottner J: Skin barrier function in infancy: A systematic review. *Arch Dermatol Res* 2014;306:591-599.
- 20 Speer CP: Neonatologie; in Speer CP, Gahr M (eds): Pädiatrie, Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp 128.
- 21 Berardesca E, European Group for Efficacy Measurements on C, Other Topical P: Eemco guidance for the assessment of stratum corneum hydration: Electrical methods. *Skin Res Technol* 1997;3:126-132.
- 22 Parra JL, Paye M: Eemco guidance for the in vivo assessment of skin surface ph. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:188-202.
- 23 Pierard GE, Pierard-Franchimont C, Marks R, Paye M, Rogiers V: Eemco guidance for the in vivo assessment of skin greasiness. The Eemco group. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000;13:372-389.
- 24 Rogiers V: Eemco guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:117-128.
- 25 Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N: Hautpflege im säuglingsalter – zum einfluss standardisierter pflegeregime auf die hautbarrierefunktion. *Aktuelle Dermatologie* 2010;36:214-216.
- 26 Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, Baudouin C, Msika P, De Belilovsky C, Hachem JP: Infant epidermal skin physiology: Adaptation after birth. *Brit J Dermatol* 2012;166:483-490.
- 27 Stamatias GN, Nikolovski J, Luedtke MA, Kollias N, Wiegand BC: Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol* 2010;27:125-131.
- 28 Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatias GN, Pathirana D, Garcia Bartels N: Skin care practices for newborns and infants: Review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol* 2012;29:1-14.
- 29 Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L: Effect of radiant warmer on transepidermal water loss (tewl) and skin hydration in preterm infants. *J Perinatol* 2004;24:372-375.
- 30 Garcia Bartels N, Rosler S, Martus P, Stroux A, Lonnfors S, Reissbauer A, Blume-Peytavi U: Effect of baby swimming and baby lotion on the skin barrier of infants aged 3-6 months. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:1018-1025.

- 31 Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, Pickens WL, Hoath SB: Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol* 2000;17:45-51.
- 32 WHO | health status statistics: Morbidity, 2012 (Accessed at <http://www.who.int/healthinfo/statistics/indlowbirthweight/en/>)
- 33 Mack Correa MC, Mao G, Saad P, Flach CR, Mendelsohn R, Walters RM: Molecular interactions of plant oil components with stratum corneum lipids correlate with clinical measures of skin barrier function. *Exp Dermatol* 2014;23:39-44.
- 34 Danby SG, AlEnezi T, Sultan A, Lavender T, Chittock J, Brown K, Cork MJ: Effect of olive and sunflower seed oil on the adult skin barrier: Implications for neonatal skin care. *Pediatr Dermatol* 2013;30:42-50.
- 35 Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N: Infant skin physiology and development during the first years of life: A review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci* 2011;33:17-24.
- 36 Gfatter R, Hackl P, Braun F: Effects of soap and detergents on skin surface pH, stratum corneum hydration and fat content in infants. *Dermatology* 1997;195:258-262.
- 37 Lavender T, Bedwell C, O'Brien E, Cork MJ, Turner M, Hart A: Infant skin-cleansing product versus water: A pilot randomized, assessor-blinded controlled trial. *BMC Pediatr* 2011;11:35.
- 38 Garcia Bartels N, Massoudy L, Scheufele R, Dietz E, Proquitte H, Wauer R, Bertin C, Serrano J, Blume-Peytavi U: Standardized diaper care regimen: A prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal il-1alpha in newborns. *Pediatr Dermatol* 2012;29:270-276.
- 39 Lavender T, Furber C, Campbell M, Victor S, Roberts I, Bedwell C, Cork MJ: Effect on skin hydration of using baby wipes to clean the napkin area of newborn babies: Assessor-blinded randomised controlled equivalence trial. *BMC Pediatr* 2012;12:59.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Postnataler Verlauf der TEWL-Werte bei Frühgeborenen	11
Abb. 2 Postnataler Verlauf der pH-Werte bei Frühgeborenen.....	11
Abb. 3 Verlauf der TEWL-Werte mit und ohne Anwendung von Sonnenblumenöl.....	11
Abb. 4 Entwicklung der SCH am Abdomen mit und ohne Anwendung von Sonnenblumenöl.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
LT	Lebenstag
LW	Lebenswoche
NSCS	Neonatal Skin Condition Score
SCH	Stratum corneum Hydratation
TEWL	transepidermaler Wasserverlust

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Varvara Kanti hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. **Kanti V**, Bonzel A, Stroux A, Proquitté H, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. Postnatal maturation of skin barrier function in premature infants. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:234-241. *Impact Factor: 2.885*

Beitrag im Einzelnen: Statistische Re-Evaluierung und Interpretation der Daten, graphische Darstellung der Studienergebnisse, Federführung beim Schreiben, Einreichen und der Revision des Manuskriptes.

2. **Kanti V***, Grande C*, Stroux A, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. Influence of sunflower seed oil on the skin barrier function of preterm infants: a randomized controlled trial. *Dermatology*. *gleichwertige Erstautoren. *Impact Factor: 2.024*

Beitrag im Einzelnen: Wesentliche Mitwirkung bei der Auswertung und Interpretation der Daten, einschließlich statistischer Auswertung und graphischer Ausarbeitung der Ergebnisse, Federführung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

3. Ludriksone L, Garcia Bartels N, **Kanti V**, Blume-Peytavi U, Kottner J. Skin barrier function in infancy: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2014 Mar 5. [Epub ahead of print] *Impact Factor: 2.708*

Beitrag im Einzelnen: Bedeutsame Mitwirkung bei der Entwicklung des Review-Protokolls und der Erarbeitung der Suchstrategie, Screening und Selektion der Abstracts und der Volltexte nach Ein- und Ausschlusskriterien, Datenextraktion, kritischer Review und Freigabe der endgültigen Manuskriptfassung für die Einreichung zur Publikation.

Priv.-Doz. Dr. med. N. Garcia Bartels
Betreuende Hochschullehrerin

V. Kanti
Doktorandin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Kanti V, Bonzel A, Stroux A, Proquitté H, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. Postnatal maturation of skin barrier function in premature infants. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:234-241. *Impact Factor: 1,964*

<http://dx.doi.org/10.1159/000354923>

Kanti V*, Grande C*, Stroux A, Bühler C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. Influence of sunflower seed oil on the skin barrier function of preterm infants: a randomized controlled trial. *Dermatology* 2014;229:230-239. *gleichwertige Erstautoren. *Impact Factor: 1,685*

<http://dx.doi.org/10.1159/000363380>

Ludriksone L, Garcia Bartels N, Kanti V, Blume-Peytavi U, Kottner J. Skin barrier function in infancy: a systematic review. *Arch Dermatol Res* 2014;306:591-599. *Impact Factor: 2,270*

<http://dx.doi.org/10.1007/s00403-014-1458-6>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeiten als Erst-/ Letztautorin in Zeitschriften mit Peer Review

	IF 2014
1. Kanti V , Bonzel A, Stroux A, Proquitté H, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. <i>Postnatal maturation of skin barrier function in premature infants</i> . Skin Pharmacol Physiol 2014;27:234-241.	1,964
2. Kanti V* , Grande C*, Stroux A, Bühner C,, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. <i>Influence of sunflower seed oil on the skin barrier function of preterm infants: a randomized controlled trial</i> . Dermatology 2014;229:230-239. *gleichwertige Erstautoren	1,685
3. Kanti V* , Nuwayhid R*, Lindner J, Hillmann K, Stroux A, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. <i>Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in breast cancer patients: a cohort study</i> . Brit J Dermatol. 2014 Mar;170(3):643-50. *gleichwertige Erstautoren	4,100
Summe IF	7,749

Originalarbeiten als Ko-Autorin in Zeitschriften mit Peer Review

	IF 2014
1. Ludriksone L*, Garcia Bartels N*, Kanti V , Blume-Peytavi U, Kottner J. <i>Skin barrier function in infancy: a systematic review</i> . Arch Dermatol Res 2014;306:591-599. *gleichwertige Erstautoren	2,270
Summe IF	2,270
Summe IF gesamt	10,019

Poster

1. **Kanti V**, Bonzel A, Stroux A, Proquitté H, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. *Postnatale Reifung der Hautbarriere bei Frühgeborenen*. 26. DGPM Kongress, Berlin 2013
2. **Kanti V**, Ifert C, Stroux A, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. *Einfluss von Sonnenblumenöl auf die Hautbarrierefunktion von Frühgeborenen: eine kontrollierte, randomisierte klinische Studie*. 26. DGPM Kongress, Berlin 2013
3. Blume Peytavi U, Theunis J, Bianchi P, Villeneuve C, Bacquey A, Casas C, Mengeaud V, Garcia Bartels N, **Kanti V**, Schmitt AM. *Evaluation on clinical, functional and microbiological parameters of two baby skin care regimens during the first six weeks of life in healthy neonates: a randomized study*. 23. EADV Kongress, Amsterdam 2014.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Varvara Kanti, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: “ Postnatale Adaptationsprozesse der Hautbarriere bei Früh- und Reifgeborenen,, selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denen bedanken, die mir meine Promotion ermöglicht haben. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Torsten Zuberbier, geschäftsführender Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertationsarbeit an seiner Klinik. Insbesondere danke ich Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi, Leiterin des Clinical Research Center for Hair and Skin Science (CRC) und leitende Oberärztin der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dafür, dass sie mir dieses Dissertationsthema anvertraut hat und mir optimale Arbeitsbedingungen geschaffen hat. Sie stand mir stets mit vielen guten Impulsen, hervorragender fachlicher Beratung sowie mit freundlicher und kompetenter Unterstützung hilfreich zur Seite und regte mit ihrer unglaublichen Motivation und Begeisterung für die Wissenschaft stets zum Mit- und Weiterdenken und zur Diskussion an. Darüber hinaus danke ich ihr für die Möglichkeit, in ihrer Abteilung die Weiterbildung zur Fachärztin für Dermatologie beginnen zu können und dabei mein Interesse für dieses Fachgebiet und für das wissenschaftliche Arbeiten mit enger Verknüpfung von Forschung und Klinik weiter ausbauen zu können. Mein herzlichster Dank geht an Frau PD Dr. med. Natalie Garcia Bartels, stellv. Leiterin des CRC und Oberärztin der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die intensive Betreuung dieser Arbeit. Die inspirierende Kombination aus vielen Diskussionen und Anregungen zum kritischen Denken mit der Freiheit zum selbständigen Arbeiten hat mich nicht nur fachlich sondern auch persönlich sehr gefördert. Sie führte mich nicht nur an das Thema sondern auch an die Denkart des klinisch-wissenschaftlichen Arbeitens heran und war mir stets durch ihr Engagement, Motivation und ihre Persönlichkeit ein Vorbild. Eine bessere Betreuerin hätte ich mir nicht wünschen können. Herrn PD Dr. rer. cur. Jan Kottner, wissenschaftlicher Leiter des CRC, danke ich für die zahlreichen konstruktiven Gespräche sowie für seine freundlichen, schnellen und unkomplizierten Hilfestellungen bei aufkommenden Fragen und für seine lehrreichen Vorschläge und Korrekturen bei den Publikationen und bei dieser Arbeit. Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux danke ich für die stets engagierte und äußerst kompetente statistische Betreuung der Arbeit. Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe des CRC für die sehr freundliche Aufnahme ins Team, die gute kollegiale Zusammenarbeit und für ihren wertvollen, unterstützenden Beistand nicht nur wissenschaftlich und fachlich, sondern auch freundschaftlich. Meinen Freunden danke ich für die Unterstützung und die aufmunternden Ablenkungen während dieser Zeit. Nicht zuletzt und aus tiefsten Herzen danke ich meiner Familie, die immer an mich geglaubt und mich jederzeit mit ihrem vollen Vertrauen unterstützt und ermutigt hat.