

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Charité  
Centrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie  
der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Untersuchung zu postnatalen Adaptionsprozessen der  
Hautphysiologie und zum Einfluss von Pflegeprodukten auf die  
Hautbarriere in der Windelregion bei reifen Neugeborenen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
von

Lida Massoudy

aus Kabul

Gutachter:                    1.: Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi  
                                      2.: Prof. Dr. med. J. Wohlrab  
                                      3.: Prof. Dr. U. Heinrich

Datum der Promotion: 18.11.2011

**Meinen Eltern**

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Die Hautbarriere reifer Neugeborener.....	6
1.2	Hautpflege der Neugeborenen speziell in der Windelregion.....	9
1.3	Hautphysiologische Parameter.....	10
1.3.1	Transepidermaler Wasserverlust.....	10
1.3.2	Stratum corneum Hydratation.....	11
1.3.3	Hautoberflächen-pH.....	12
1.4	Epidermale Desquamation.....	14
1.5	Bestimmung des Cytokingehalts.....	15
1.6	Mikrobielle Hautbesiedlung.....	16
1.7	Fragestellung.....	19
2	Methodik.....	21
2.1	Studiendesign.....	21
2.2	Demographie/ Population.....	21
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien der untersuchten Population.....	22
2.2.2	Demographische Charakteristika der teilnehmenden Proband/innen.....	23
2.3	Materialien.....	25
2.3.1	Geräte.....	25
2.3.2	Sonstiges Material.....	25
2.4	Untersuchungsgeräteeinheit.....	26
2.5	Untersuchungsmethoden.....	26
2.5.1	Transepidermaler Wasserverlust.....	26
2.5.2	Stratum corneum Hydratation.....	28
2.5.3	Hautoberflächen- pH.....	30
2.5.4	Neonatal Skin Condition Score.....	33
2.5.5	Bestimmung des Cytokingehalts.....	33
2.5.6	Epidermale Desquamation.....	35
2.5.7	Nachweis von Candida albicans Besiedlung.....	36
2.6	Abbruchkriterien.....	37
2.7	Studiendurchführung.....	37

2.8	Statistische Datenanalyse.....	41
2.8.1	Exploratorische Analyse .....	41
3	Ergebnisse.....	45
3.1	Transepidermaler Wasserverlust .....	45
3.1.1	Stratum Corneum Hydratation .....	48
3.1.2	Hautoberflächen- pH.....	52
3.1.3	Neonatal Skin Condition Score .....	56
3.1.4	Bestimmung des Cytokingehalts.....	57
3.1.5	Epidermale Desquamation.....	58
3.1.6	Mikrobielle Hautbesiedlung und Auftreten von Windeldermatitis .....	61
3.1.7	Geschlechtsspezifische Unterschiede .....	65
3.1.8	Korrelation zwischen transepidermaler Wasserverlust und Umgebungsbedingungen.....	69
4	Diskussion .....	70
4.1	Diskussion der Zielsetzung .....	70
4.2	Diskussion der Methodik.....	72
4.3	Diskussion der Ergebnisse .....	76
4.3.1	Transepidermaler Wasserverlust .....	76
4.3.2	Stratum corneum Hydratation .....	78
4.3.3	Hautoberflächen-pH.....	80
4.3.4	Bestimmung des Cytokingehalts.....	81
4.3.5	Epidermale Desquamation und Neonatal Skin Condition Score .....	82
4.3.6	Mikrobielle Hautbesiedlung.....	83
4.3.7	Geschlechtsspezifische Unterschiede .....	84
5	Zusammenfassung .....	85
6	Literatur	

## Anhang

- Danksagung
- Lebenslauf
- Liste der Publikationen
- Eidesstattliche Erklärung

## Abkürzungsverzeichnis

AD	– Atopische Dermatitis
BT	– Baumwolltuch
FA	– Familienanamnese
FT	– Feuchttuch
GA	– Gestationsalter
H0	– Nullhypothese
HA	– Alternativhypothese
IL1- $\alpha$	– Interleukin 1 alpha
LA	– Lebensalter
LT	– Lebenstag
LW	– Lebenswoche
Me	– Median
NBW	– normal birth weight
NMF	– natural moisturizing factor
NSB-pH	– pH-Wert des Nabelschnurblutes
NSCS	– Neonatal Skin Condition Score
pH	– pondus hydrogenii
PPAR- $\alpha$	– peroxisome proliferator activated receptor alpha
Qo	– oberes Quartil
Qu	– unteres Quartil
SC	– Stratum corneum
SCCE	– Stratum corneum chymotryptic enzyme
SCTE	– Stratum corneum tryptic enzyme
SCH	– Stratum corneum hydration
SSW	– Schwangerschaftswoche(n)
T3/T4	– Trijodthyronin/Thyroxin
TEWL	– transepidermal water loss

## 1 Einleitung

### 1.1 Die Hautbarriere reifer Neugeborener

Die Haut eines reifen Neugeborenen mit einem Gestationsalter von mindestens 37 vollendeten Schwangerschaftswochen zeigt in anatomischer Hinsicht eine vollständige Entwicklung. Lediglich die epidermodermale Vernetzung, die Papillen und Reteleisten, die ein Ineinandergreifen der Dermis und Epidermis bewirkt, ist im Vergleich zum Erwachsenen vermindert. Die Haut des reifen Neugeborenen umfasst 10 % -13 % seines Körpergewichtes im Vergleich zu 3 % beim Erwachsenen (1). Die Epidermis durchmisst zunächst bei Geburt 40-50 µm. Innerhalb der ersten sechs bis acht Wochen erreicht der Durchmesser der Epidermis eine Dicke von 50 bis 55 µm und liegt damit im Bereich der Erwachsenenhaut (2). Histologisch zeigt die Epidermis eine mehrlagige Schichtung in Stratum basale, Stratum granulosum, Stratum spinosum und Stratum corneum. Das Stratum corneum (SC, Hornzellschicht) weist im Vergleich zum Erwachsenen, über 15 Lagen und mehr, nur 10-12 Lagen auf (3). Um die 24. Schwangerschaftswoche beginnt das SC sich zu bilden (4). Bei Frühgeborenen ist das SC noch unreif, was sich an erhöhtem transepidermalem Wasserverlust (TEWL) und erhöhtem Gasaustausch für Sauerstoff und CO<sub>2</sub> belegen lässt, während das reife Neugeborene über ein funktionsfähiges Stratum corneum verfügt, das es vor Austrocknung schützt (4,5). Der in den ersten 24 Lebensstunden gemessene neutrale bis alkalische pH-Wert zeigt erst in den folgenden Lebenstagen und -wochen je nach Körperregion saure pH-Werte zwischen 4,8 und 5,5, die für die epidermale Homöostase und die Abwehr pathogener Mikroorganismen von entscheidender Bedeutung sind (6). Die Hydratation des SC beim reifen Neugeborenen ist signifikant niedriger als im späten Kindes- und Erwachsenenalter. Dies zeigt sich beim reifen Neugeborenen durch die trockene Haut und eine verstärkte physiologische Desquamation in den ersten Lebenstagen (5). Aufgrund dieser trockenen Hautoberfläche beim Neugeborenen wird vermutet, dass eine Beeinträchtigung des SC bezüglich seiner Wasserbindungskapazität vorliegt. Diese Beziehung zwischen kutaner Wasserabgabe und Hautfeuchte ist während des postnatalen Adaptationsprozesses, vom intrauterinen feuchten Milieu zu trockener Umgebungsluft, von besonderem Interesse. In der Neonatalzeit steigt die epidermale Wasserbindungskapazität, so dass die Stratum corneum Hydratation (SCH) am Ende

des ersten Lebensmonats in nahezu allen Körperregionen Erwachsenenwerte erreicht (7).

Die Haut bildet die Grenzfläche zwischen dem wässrigen Milieu des Körpers und der trockenen Umgebungsluft. Die wichtigste Funktion der Haut ist der Barriermechanismus. Sie schützt vor Dehydratation und ist für die Thermoregulation durch Begrenzung der Wasser- und Wärmeabgabe an die Umwelt verantwortlich, aber auch zur Abwehr von Pathogenen und Schutz vor mechanischen Traumata (8). Die Barrierefunktion der Haut ist den Eigenschaften des SC zuzusprechen, genauer genommen den extrazellulären Lipiden des SC. Diese hydrophobe extrazelluläre Matrix verhindert sowohl den Austritt von Flüssigkeiten aus dem Organismus, als auch den Eintritt exogener hydrophiler Substanzen und Wasser. Während die darin eingebetteten hydrophilen Zellen, die Korneozyten, mechanischen Schutz vor externen Umweltbedingungen in Form einer wachsartigen Schicht bieten. Diese Anordnung der Korneozyten entspricht dem „Bricks and mortar-Modell“, ein Mauerwerk aus Ziegelsteinen (Korneozyten), das durch Mörtel in Form epidermaler Barriere lipiden zusätzlich stabilisiert wird. Die mechanische Stabilität der Hautbarriere, die maßgeblich durch die Struktur der dermoepidermalen Junktionszone vermittelt wird erfährt auch in den ersten Lebenswochen entscheidende Veränderungen. Post partum verläuft die Junktionszone flach und weist keine Vernetzung zwischen Dermis und Epidermis auf. Im Laufe der ersten Lebensmonate durch Ausbildung dermalen Papillen und epidermaler Reteleisten wird jedoch die mechanische Belastbarkeit der Haut verstärkt (9).

Gegenstand der Forschung ist auch die Rolle hormoneller Regulatoren im Differenzierungsprozess des SC. Während Hormone wie Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone Trijodthyronin/Thyroxin (T3/T4), Östrogene und Liganden des peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR- $\alpha$ -Liganden), zu denen auch Linolsäure gehört, eine stimulierende Wirkung auf den SC Formation aufweisen, zeigt das Testosteron eher eine inhibierende Wirkung (10,11,12). PPAR- $\alpha$  ist ein kernständiger Hormonrezeptor, der als Heterodimer mit dem Retinoid-X-Rezeptor in den Lipidmetabolismus eingebunden ist. Eine verzögerte Entwicklung des Stratum corneum wurde bei PPAR- $\alpha$ -knockout-Mäusen beobachtet (13). Gegenwärtig wird die Rolle der pro-inflammatorischen Cytokine insbesondere Interleukin-1 alpha (IL-1 $\alpha$ ) als regulierende Faktoren für die Entwicklung und Formation des SC und somit der Hautbarriere in der Fetal- und Neonatalperiode diskutiert (14).



Aufgrund der erwähnten Unterschiede korreliert die morphologische Reife der reifen Neugeborenenhaut nur bedingt mit der funktionellen Reife. Entgegen der Annahme die Hautfunktion sei analog der anatomischen Struktur bereits bei Geburt ausgereift (15), konnten neuste wissenschaftliche Studien zeigen, dass die Hautfunktionen auch bei Reifgeborenen einer physiologischen postpartalen Reifung unterworfen ist (5,16,17,18). Zusammengefasst gibt es derzeit klare Hinweise, dass postnatale Adaptionsprozesse und eine Maturation des SC bei reifen Neugeborenen stattfinden. Die Neugeborenenhaut ist empfänglicher für perkutane Permeabilität und chemische Noxen. Zudem weist sie eine erhöhte Verletzlichkeit durch mechanische Traumata auf, die Eintrittspforte für perkutane Infektionen ist. Spezielle Hautpflege ist bei reifen Neugeborenen zur Gewährleistung der hygienischen Verhältnisse erforderlich. Aber auch präventive Pflegemaßnahmen zum Schutz der Hautbarriere vor Irritation und Inflammation sind sinnvoll. Die Hautpflege während der Neonatalperiode basiert, aufgrund der wenigen wissenschaftlich kontrollierten klinischen Studien, in der Praxis auf Traditionen, Mythen oder dem „Trial and Error“ - Prinzip. Es gibt bis dato zwei durchgeführte klinisch kontrollierte Studien bei reifen Neugeborenen, in denen gezeigt werden konnte, dass bei Anwendung bestimmter Pflegeregimes eine physiologische postnatale Maturation der Hautbarriere stattfand und die Hautintegrität nicht negativ beeinflusst wurde (19,20). In der Neonatalperiode bzw. während der windeltragenden Zeit im Säuglingsalter weist insbesondere die Windelregion eine Prädisposition für Irritationen und Infektionen der Haut auf. Die Okklusion der Windel, der Kontakt mit Fäkalenzymen sowie die Alkalisierung des Hautoberflächen-pH durch den Urin können massiv das SC angreifen und die Hautbarrierefunktion beeinträchtigen. Die meist verbreitete Methode zur Reinigung und Pflege der Windelregion in der Neonatalperiode ist ein in klares Wasser befeuchtetes Baumwolltuch, welches jedoch bei starken Verschmutzungen zur Entfernung der lipophilen Faeces nicht ausreicht (21). Vorangehende Untersuchungen haben beobachtet, dass die Anwendung von Feuchttüchern bei Reinigung in der Windelregion bei hospitalisierten Neugeborenen Hautirritationen im Vergleich zum in klarem Wasser getränktem Baumwolltuch vermindert (22).

Im Vergleich zur Erwachsenenhaut ist die Wasserbindungskapazität und SC Maturation in der Neonatalperiode beim reifen Neugeborenen im ständigen Wandel. Sie zeigt je nach Körperregion spezifische Unterschiede (18) und kann durch objektive, nicht-invasiv gemessene hautphysiologische Parameter wie TEWL, SCH

und Hautoberflächen-pH erfasst werden (7). Bisher ist nicht belegt, welche physiologischen Messparameter am besten die Funktion der Hautbarriere widerspiegeln kann. Um die Adaptionsvorgänge des SC und den Einfluss des Hautpflegeproduktes (Feuchttuch) postnatal in der Windelregion (okklusiv) versus nicht gewickelter Haut (Abdomen und lateraler Oberschenkel) auf die Hautbarriere bei reifen Neugeborenen zu erfassen, erfolgte im Rahmen dieser klinischen Untersuchung zeitgleich der Einsatz aller drei hautphysiologischen Messparameter. Zusätzlich wurden Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der epidermalen Desquamation, Cytokingehalt (Interleukin-1- $\alpha$ ) der Korneozyten angewandt sowie eine klinische Hautbeurteilung anhand des Neonatal Skin Condition Score (NSCS) erhoben und die mikrobielle Hautbesiedlung bestimmt.

## 1.2 Hautpflege der Neugeborenen speziell in der Windelregion

Die Windeldermatitis ist eine häufige Hauterkrankung im Säuglingsalter, deren Auftreten bis zum 2. Lebensmonat ansteigt. Am häufigsten wird sie meist zwischen dem 7. und 12. Lebensmonat beobachtet, kann aber während der gesamten windeltragenden Zeit auftreten (23,24,25). Die genaue Prävalenz ist unbekannt, da die leichte Form der Windeldermatitis meist konservativ von den Eltern zuhause behandelt wird. Die Prävalenz wird eingeschätzt zwischen 7% bis 35 % aller gewickelten Kinder im Säuglings- oder Kleinkindalter (26). In Großbritannien ist sie für 20% der durch Hautkrankheiten verursachten Arztbesuche in der Kindheit bis zum 5. Lebensjahr verantwortlich (27). Bei der Windeldermatitis können unterschiedlich ausgeprägte Symptome auftauchen. Meist zeigt sich im Genital- und Gesäßbereich, insbesondere im Perineum, ein flächig begrenztes Erythem, welches auch auf die konvexen Oberflächen von Gesäß, Oberschenkeln und Hüften sowie unteres Abdomen übergreifen kann. Begleitend entstehen erythematöse Papeln, Blasen, Knötchen, rhagadiforme Hautveränderungen und oberflächliche, zum Teil nässende Erosionen. Hefepilze wie *Candida albicans* und grampositive Keime finden auf der geschädigten Haut den idealen Nährboden und können Superinfektionen, z. B. den Windelsoor oder die bakterielle Impetigo contagiosa, meist Staphylokokken wie *Staphylococcus aureus* und Streptokokken, auslösen (28).

Die beste angemessene Handhabung der irritativen Windeldermatitis ist die Prophylaxe, zur der die Anwendung einer gut routinierten Hautpflege gehört. Die Haut im Bereich der Windelregion ist mehreren triggernden Faktoren ausgesetzt.

Durch die Okklusion der Windel kommt es zu einem überbefeuchteten Milieu in der Windelregion, die zu Mazerationen des SC führt. Die Reibung der Haut mit der Windel veranlasst zusätzlich physikalische Scherkräfte auf das beanspruchte SC. Dies führt zur eingeschränkten Barrierefunktion und die Haut wird irritierenden Faktoren, wie fäkalen Enzymen und Keimen bei zusätzlicher Alkalisierung des pH-Wertes ausgesetzt (26,29). Eine adäquate Pflege in der Windelregion gehört zu Basismaßnahmen der Prävention und einer eventuellen Exazerbation der Windelderatitis. Die Pflege der Windelregion wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Applikation Wasser-abstoßender Externa, wie Paraffin (Vaseline®), Zinkpaste oder Rizinusöl zur Unterstützung und Schutz der Hautbarriere bei jedem Windelwechsel wird traditionell häufig empfohlen. Inwieweit das Kind bei einer Windelderatitis in der Windelregion mit Seife, Syndet oder in den letzten Jahren verfügbaren Feuchttüchern gereinigt wird, da gehen die Empfehlungen in der Literatur weit auseinander (30,31,32). Einige Autoren empfehlen bei einer bestehenden Windelderatitis ein tägliches Ölbad, andere wiederum sehen die Anwendung einer Seife bei der gründlichen Reinigung in der Windelregion als erforderlich, wieder andere sehen die Anwendung der Pflegeprodukte als prädisponierten Faktor für trockene, rissige Haut (33). Lund et. al (34) haben mit der Association of Woman´s Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN) im Jahr 2001 Leitlinien für die neonatale Hautpflege herausgegeben. Jedoch befand sich unter den 2820 teilnehmenden Kindern, nur 356 reife Neugeborene. Zudem war die Beobachtungsperiode bei den reifen Neugeborenen mit zum Teil einem Untersuchungsstermin viel zu kurz, um den Einfluss der Empfehlungen der Pflegemaßnahmen beurteilen zu können. Insgesamt fehlt es an gut geplanten prospektiven randomisierten klinischen Studien bei reifen Neugeborenen, um den Effekt der Pflegeprodukte auf die Hautintegrität zu vergleichen und beurteilen zu können.

### 1.3 Hautphysiologische Parameter

#### 1.3.1 Transepidermaler Wasserverlust

Der menschliche Organismus verliert zum einen über ekkrine Schweißdrüsen und zum anderen über passive Diffusion entlang des Wasserdampfdruckgradienten zwischen Hautoberfläche und Umwelt Flüssigkeit. Zur Bestimmung der kutanen Wasserabgabe, bei Inaktivität der Schweißdrüsen, ist die Messung des TEWL durch

Bestimmung des Wasserdampfdruckgradienten in einem Messzylinder, welche auf die Haut aufgesetzt wird, mittlerweile Goldstandard. Diese Methode zählt zu den nicht-invasiven diagnostischen Verfahren. Sie gilt als Surrogatparameter für die Barrierefunktion der Haut. Je nach gemessener Körperregion und Gerät variieren die Normalwerte des TEWL, wobei Messwerte über  $30 \text{ g/m}^2/\text{h}$  als sicheres Zeichen einer insuffizienten Hautbarriere gelten. Die TEWL-Messwerte unterliegen zirkadianen sowie jahreszeitlichen Rhythmen (35). Folgende inverse Beziehung wurde von Hammarlund et. al im Jahre 1979 zwischen TEWL und Luftfeuchtigkeit bei der Untersuchung an reifen Neugeborenen beobachtet: eine Erhöhung um 40 % der Luftfeuchte führte zu um 40 % niedrigeren TEWL-Werten, körperliche Aktivität führte um zu 37 % höherem TEWL als körperliche Ruhe und eine Körpertemperatur bis  $37,1^\circ\text{C}$  bei Neugeborenen hat keinen Einfluss auf TEWL-Messungen, bei höheren Temperaturen ist ein Anstieg zu beobachten, der auf die Schweißproduktion zurückzuführen ist (36). Weiterhin wurde in einer anderen Arbeit ein Gesamt-TEWL von  $8,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$  bei reifen Neugeborenen ermittelt (37). Eine weitere Studie konnte bei reifen Neugeborenen innerhalb der ersten 4 Lebensstunden einen durchschnittlichen Gesamt-TEWL von  $10,5 \text{ g/m}^2/\text{h}$  und nach den ersten 4 Lebensstunden bis zum 10. Lebensstag einen durchschnittlichen Gesamt-TEWL von  $5,9 \text{ g/m}^2/\text{h}$  feststellen (38). Aktuelle Untersuchungen zeigen bei reifen Neugeborenen postpartal einen TEWL zwischen  $6 - 12 \text{ g/m}^2/\text{h}$ , je nach Körperlokalisierung. Am Gesäß sind die höchsten TEWL-Werte mit  $10-12 \text{ g/m}^2/\text{h}$  beschrieben worden (19,20).

### 1.3.2 Stratum corneum Hydratation

Die extrazellulären Lipide des Stratum corneums spielen wie bereits oben erwähnt eine wichtige Rolle bei der Barrierefunktion der Haut und repräsentieren ca. 20% an Gesamtvolumen des SC. Davon stellen 50% der Lipide Ceramide, 25% Cholesterol und 10-20% freie Fettsäuren dar. Neben dieser Barrierefunktion haben wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt, dass nach iatrogener Extraktion der extrazellulären Lipide die Wasserbindungskapazität des SC auch signifikant abnimmt (39,40,41). Ein anderer wichtiger Faktor für die Stratum corneum Hydratation ist das Natural moisturizing factor (NMF), welches in Korneozyten durch Hydrolyse von Filaggrin gebildet wird. NMF besteht aus einer Mischung aus Aminosäuren, deren Derivaten und verschiedenen Salzen und trägt bis zu 10 % zu der Trockenmasse des SC bei. Die Wirkung beruht auf einer sehr guten Wasserlöslichkeit und den

hygroskopischen Eigenschaften seiner Bestandteile. Die Anreicherung mit NMF erfolgt in Richtung der oberflächlichen Zellschichten, wird jedoch schon zum großen Teil bei normaler Reinigung mit Seife meist aus den obersten Zellschichten herausgewaschen (42). Die Abschuppung von Korneozyten und die Morphologie der Hautoberfläche werden vom Wassergehalt des Stratum corneum beeinflusst. Bei pathologischen Hautzuständen wie atopischer Dermatitis und Xerosis cutis wurden erniedrigte Werte der SCH beobachtet. Eine ausreichende Hydratation ist unerlässlich für die intakte Barrierefunktion. Experimentell konnte aber gezeigt werden, dass eine übermäßige Hydratation zu einer Zerstörung der physiologischen Struktur der epidermalen Barriere lipide führt. Daher kann chronische Anwendung hydratisierender Hautpflegemittel zu empfindlicher Haut führen (7). Der hohe Gehalt an Wasser, anorganischen und organischen Elektrolyten stellt Körpergewebe als potentiellen elektrischen Leiter dar. Dabei sind die elektrischen Eigenschaften des Gewebes abhängig von seinem Wassergehalt. Diese Möglichkeit wird zu Nutzen gemacht bei der Bestimmung der SCH mit elektrischen Messmethoden (43). Die handelsüblichen elektrischen Verfahren bestimmen bei der Hautfeuchtigkeitsmessung Leitfähigkeits-, Impedanz- oder Kapazitätswerte.

Bisherigen Literaturangaben zufolge ist die SCH bei reifen Neugeborenen nach der Geburt reduziert und steigt im Verlauf des 1. Lebensmonats an (5,18,19,20,43,44,45). Signifikant erniedrigte SCH-Werte wurden an der Stirn, Rücken und Abdomen im Vergleich zu den Unterarmen und Handflächen festgestellt (18), sowie eine signifikant erniedrigte Feuchtigkeit des SC außerhalb der Windelregion versus der Windelregion (25). Je nach Messmethode (5) gleichen die SCH-Werte ab dem dritten Lebensmonat dem der Erwachsenenhaut (60-80 units). Zusätzlich haben sog. Follow-up Studien herausgefunden, dass die SCH-Werte bei Säuglingen zwischen 3. und 48. Lebensmonat dem der Erwachsenenhaut ähneln oder teils höhere Werte aufweisen (16,17,46).

### 1.3.3 Hautoberflächen-pH

Der saure pH-Wert der Haut gilt als ein Kennzeichen gesunder Hautoberfläche des Menschen. Bereits im Jahre 1882 stellte Heuss fest, dass die gesamte Hautoberfläche eines gesunden Menschen sauer reagiert. Im oberen Bereich des Stratum granulosum beträgt der pH-Wert ca. 7, an der Hautoberfläche je nach Körperregion und Alter 4-6. Somit herrscht durchschnittlich zwischen innerer und

äußerer Oberfläche des SC ein pH-Gradient von 2 Einheiten. Dieser Aktivitätsunterschied von  $H^+$  von 1:100 liegt über einer Strecke von weniger als 100  $\mu m$ , wobei außerhalb der Palmar- und Plantarflächen die Dicke des SC sogar nur 10-15  $\mu m$  beträgt (47). Dieser „Säureschutzmantel der Haut“, geprägt wurde der Begriff von Marchionini und Schade im Jahre 1928 (48), scheint für die enzymatische Synthese der Hautbarriere, den epidermalen Zellumsatz (Desquamation) des Stratum corneum und zur Abwehr übermäßiger mikrobieller Besiedlung sehr wichtig zu sein (49). Gleichzeitige Messungen von TEWL und Hautoberflächen-pH, nach Tesafilmabrieb und kompletter Abtragung des SC, konnten eine zusammenhängende Regeneration der Hautbarriere und des Säuremantels aufzeigen. Diese Beobachtungen hängen biochemisch zusammen: zum Beispiel erfordern hydrolytische Enzyme, die während des Verhornungsprozesses der Keratinozyten aus den Lamellarkörperchen freigesetzt werden, ein acides Milieu. Diese Hydrolasen sind bei der extrazellulären Verarbeitung der Barrierelipide als auch zum Abbau der Desmosomen, der die Voraussetzung für physiologische Abschuppung ist, zuständig. Zu den weiteren Enzymen mit pH-Optimum im aciden Bereich zählen Acyl-CoA-Cholesterol-Acyltransferase und die Acyl-CoA-Retinol-Acyltransferase, die wichtige Rollen im Fettstoffwechsel der Epidermis spielen (47). Bei gesunden Erwachsenen soll der Hautoberflächen-pH zwischen 5,4 bis 5,9 liegen (50). Ein pH-Wert von 4 bis 5 soll für pathogene Hautkeime wachstumshemmend sein, wobei das pH-Optimum für das Wachstum der meisten pathogenen Keime zwischen 6,2 und 7,8 liegt (51). Wichtig ist die Berücksichtigung regionaler Unterschiede. Anatomische Regionen, sog. "Physikalische Lücken der aciden Hautbarriere“, wie z.B. die Axillen, die genitoanale Region und die Interdigitalräume unterscheiden sich von anderen Regionen durch ihr alkalisches Milieu und in der bakteriellen Hautflora (52). Mit Erhöhung des Hautoberflächen-pH am gesamten Integument gehen die irritative, atopische sowie seborrhoische Dermatitis und Ichthyosis einher (53). Bei akutem, erosivem Ekzem kann der Hautoberflächen-pH 7,4 erreichen. Bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurden neben neutralisiertem Hautoberflächen-pH auch ein erhöhter TEWL und eine erniedrigte SCH beobachtet (54). Postpartal wurde bisher in der Literatur bei reifen Neugeborenen ein Abfall vom Hautoberflächen-pH beobachtet. Von anfänglich, kurz nach der Geburt, neutralem pH von 7,08 fällt der pH-Wert während der Neonatalperiode auf ein acides Milieu um die Werte von 5,0-6,0 entsprechend die der Erwachsenenhaut (5,18,19,20,25,51,55).

#### 1.4 Epidermale Desquamation

Die oberste Schicht des Stratum corneum beinhaltet neben interzellulären Lipiden überwiegend Korneozyten, die das Endergebnis der Keratinozytendifferenzierung sind. Sie sind kernlos und ihr eosinophiles Färbeverhalten weist auf einen geringen Nukleinsäuregehalt hin. Die Zellkörper sind zu flachen Schuppen ausgezogen und in ineinander greifende Stapel angeordnet (56). Korneozyten sind frei von Organellen und Zytoplasma; sie bestehen aus gebündeltem Keratin und geringen Mengen niedermolekularer Substanzen in einer chemischen, thermischen und mechanisch hochresistenten Hornhülle. Diese Hülle hat ein inneres Blatt aus quervernetzten Proteinen und eine dünnere Außenschicht kovalent gebundener Lipide. Punktförmige molekulare Verbindungsstellen von Zelle zu Zelle werden noch in den lebenden Hautschichten gebildet und dienen der Aufrechterhaltung und Gestaltung des Zell-Gewebeverbands. Beim Übergang von der lebenden (Stratum granulosum) zur toten Hautschicht (Stratum corneum) werden diese makromolekularen Verbindungsstellen nicht abgebaut, sondern mit weiteren Proteinen ergänzt und stabilisiert. Diese Korneodesmosomen bestehen aus einem dichten Rasen von Transmembranproteinen, die im Interzellulärraum ineinandergreifen und so die Korneozyten miteinander verbinden.

Man nimmt an, dass die epidermale Desquamation der finale Zustand der Keratinozytendifferenzierung zum Korneozyten ist und ungefähr nach 4 Wochen eintritt. Es handelt sich um einen ständig ablaufenden Regenerationsvorgang, der als physiologischer Prozess und *Desquamatio insensibilis* bezeichnet wird. Für die epidermale Desquamation sind nach heutigem Kenntnisstand mehrere Faktoren verantwortlich, neben dem Gehalt der im SC enthaltene Lipide und des NMF, spielen Desmosomenverbindungen zwischen den Korneozyten eine wichtige Rolle (57). Veränderungen des NMF, der interzellulären Lipide oder der Korneozytendifferenzierung können zu unphysiologischer Korneozytenablösung führen und ein schuppiges Hautbild induzieren. Die Aktivität von proteolytischen Enzymen, den Serinproteasen mit Stratum corneum chymotryptic enzyme (SCCE) und Stratum corneum tryptic enzyme (SCTE) ist erforderlich zur Abschuppung oberflächlicher Korneozyten. Die Spaltung der interzellulären Lipide erfolgt durch Phospholipasen und Glukosylcerebrosidasen (58). Die Ablösung der oberen Hornschicht infolge pathophysiologischer Prozesse beschreibt und kennzeichnend

eine Vielzahl von Hautkrankheiten, bekannteste Beispiel davon ist die Ichthyosis vulgaris.

Bei reifen Neugeborenen wird post partum eine physiologische Abschuppung der Haut beobachtet. Diese ist im Rahmen der physiologischen Adaption an das extrauterine Milieu mit vermehrter Trocknung und daraus resultierte vermehrte Schuppung der Haut zu interpretieren (5). Für die Erfassung der epidermalen Desquamation wurden in dieser klinischen Untersuchung nicht-invasive Hautklebefolien (D-Squame®) verwendet und anschließend quantitativ ausgewertet.

### 1.5 Bestimmung des Cytokingehalts

Cytokine spielen eine bedeutende Rolle sowohl als Marker und Mediatoren bei inflammatorischen Hautreaktionen in der dermatologischen Toxikologie (59). Vorgehende Studien betonten die Komplexität der dynamischen Interaktionen zwischen Cytokinexpression, der inflammatorischen Kaskade und der zellulären Infiltration und Zytotoxizität (60). Das proinflammatorische Interleukin IL-1 $\alpha$  wird in den Zellschichten des Stratum corneum der normalen humanen Epidermis produziert (61). Veränderungen der Synthese und/oder Abgabe von IL-1 $\alpha$  können bei beanspruchter Haut gemessen werden. IL-1 $\alpha$  Expression der Haut tritt besonders verstärkt bei Traumata des SC und pathologischen Hautkonditionen, wie z. B. der Psoriasis vulgaris und atopischer Dermatitis auf, und ist meist der Initiator für die inflammatorische Cytokin-Kaskade (62). Perkins et al. (63) haben mittels Hautklebefolien (Sebutapes®), eine nicht-invasive Methode zur Extraktion der Interleukine aus den Keratinozyten entwickelt. Im Rahmen der ersten exploratorischen Anwendung erfolgte in einem kleinen Kollektiv von 13 Säuglingen eine einmalige Messung im Windelbereich. Es konnte festgestellt werden, dass IL-1 $\alpha$  bei Hautreaktion, wie Rötung oder Dermatitis im Bereich der Windelregion signifikant höher war als in der unbefallenen Haut. Baseline Werte lagen bei windeltragenden Säuglingen in unbefallener Haut in der Glutealregion zwischen 0-8 pg IL-1 $\alpha$ / $\mu$ g total protein (TP). Im Vergleich dazu wiesen gesunde Erwachsene am Unterarm (n=4) zwischen 5-15 pg IL-1 $\alpha$ / $\mu$ g TP auf. Neueste Untersuchungen haben interessanterweise nahegelegt, dass IL-1 $\alpha$ , neben seiner Funktion als Entzündungsmediator, möglicherweise eine regulierende Wirkung auf die Entwicklung und Maturation der Hautbarriere besitzt. Es konnte an kultivierten humanen Keratinozyten demonstriert werden, dass eine Behandlung mit IL-1 $\alpha$  die



Lipidsynthese verbessert und somit eine Schlüsselfunktion in der SC Formation und Hautbarrierefunktion einnimmt (64). Bei IL-1- Rezeptor-knockout-Mäusen konnte eine Verzögerung der Entwicklung der Hautbarriere festgestellt werden (14). Die Rolle des epidermalen IL-1 $\alpha$  bei reifen Neugeborenen post partum ist bisher weitgehend unerforscht.

## 1.6 Mikrobielle Hautbesiedlung

Die gesunde Haut ist dicht besiedelt mit Mikroorganismen, wie Bakterien und Pilzen, die als Kommensalen einen natürlichen Bestandteil der Hautoberfläche darstellen und als Hautflora zusammengefasst werden. Sie stellen eine wichtige Voraussetzung dar, um die Haut selbst und den Organismus als Ganzes vor pathogenen Keimen zu schützen. Je nach Hautregion, Alter, Geschlecht, genetischer Veranlagung und Umgebungsbedingungen können sowohl das Keimspektrum, als auch die Keimzahlen der normalen Hautflora sehr unterschiedlich sein (65). Die Bedeutung des leicht sauren pH-Werts wurde ebenfalls in zahlreiche Studien untersucht und es konnte gezeigt werden, dass durch ihn das Wachstum von einigen pathogenen Mikroorganismen (z.B. *Propionibacterium acnes*) gehemmt wird aber die Mikroorganismen der Normalflora (z. B. *Staphylococcus epidermidis*) sehr gut bei einem pH-Wert um 5 wachsen. Somit wird durch den „Säureschutzmantel“ das Wachstum von nicht-pathogenen Bakterien stabilisiert und das von pathogenen gehemmt (66,67,68,69,70). Zusätzlich ist die Bedeutung des Hautoberflächen-pH-Wertes entscheidend für viele pH-abhängige Enzyme, die an dem Aufbau und der Regeneration der epidermalen Permeabilitätsbarriere (Hautbarriere) beteiligt sind (71). Somit ist der leicht saure Haut-pH-Wert von entscheidender Bedeutung für die gesamte Homöostase der Haut. Die Beziehung zwischen der hauteigenen Bakterienflora des Menschen und seiner Umwelt stellt ein komplexes und störanfälliges System dar. Falsche Pflege und übertriebene Hygiene können es nachhaltig aus dem Gleichgewicht bringen. Die anfällige Hautbarriere bietet dann vor allem einen idealen Nährboden für pathogene Keime, Hefen und Pilze. Bei der Hautpflege gilt es also vorrangig die natürliche Bakterienflora der Haut zu berücksichtigen, zu unterstützen und eventuell zu regenerieren. Aktuell gibt es 2 Studien zur mikrobiellen Hautbesiedlung bei reifen Neugeborenen, in denen gezeigt werden konnte, dass die standardisierten Pflegeregimes keinen signifikanten Einfluss auf die mikrobielle Hautflora haben (20,72).

Das Stratum corneum stellt die äußere Grenze des Menschen zur Umwelt dar. Die Abwehrmechanismen (Barrieren) der Haut sind physikalischer (Stratum corneum), chemischer (epidermale Lipide und relevante Enzyme), biologischer (symbiotische Flora) und immunologischer Natur. Eine direkte Messbarkeit der Barrierefunktion der Haut ist nicht möglich, aber als ein nicht-invasives Surrogatkriterium sind TEWL-Messungen bereits bei Frühgeborenen und auch bei reifen Neugeborenen angewandt worden. Die TEWL-Messungen ermöglichen, den Zustand der Hautbarriere, aufgrund der Permeabilität der Epidermis für Wasser zu objektivieren. Eine nicht intakte oder unreife Hautbarriere begünstigt einen hohen transepidermalen Wasser- und Elektrolytverlust. Durch die hohe Rate der Verdunstung des austretenden Wassers auf der Hautoberfläche kann es schnell, besonders bei Neugeborenen, zum Wärmeentzug und somit zur Dysregulation der Körpertemperatur kommen. Zusätzlich kann durch die verminderte Schutzfunktion der Hautbarriere eine erhöhte Anfälligkeit für potentielle Noxen, Toxine und einer daraus resultierenden Infektion bestehen (73). Die unreife Hautbarriere bei Frühgeborenen ist bereits Gestand der neonatologischen und dermatologischen Forschung. Inwieweit sich die Hautfunktion eines reifen Neugeborenen, von einem intrauterinen wässrigen Milieu an die extrauterine trockene Umgebung, post partum adaptiert und welchen Einfluss Pflegeprodukte dabei ausüben, ist aus wissenschaftlicher Sicht weitgehend unerforscht. Vielmehr wird bei der Hautpflege der Neugeborenen nach dem Prinzip des „trial and error“, nach alt eingesessenen Traditionen und Mythen vorgegangen. Die häufigste Hauterkrankung im Säuglingsalter stellt die Windeldermatitis dar. Durch den ständigen Kontakt mit Urin und Stuhl, aber auch durch unsachgemäße Reinigung und Pflege, kommt es im Laufe der ersten Lebenswochen zur Veränderung der physiologischen Hautbarriere. Bis zum heutigen Zeitpunkt konnten, aufgrund fehlender kontrollierter, randomisierter klinischer Studien, keine einheitlichen Pflegemaßnahmen für die Haut reifer Neugeborener im Windelbereich erstellt werden. Bisher herrscht keine Einstimmigkeit in den Fragen, wie die Adaptionsprozesse der Hautbarriere postpartal auf die hautphysiologischen Messgrößen einwirken und inwieweit Pflegeprodukte die Hautintegrität beeinflussen.

Ziel dieser klinischen Untersuchung ist es diese Lücke zu schließen. Neben der Erlangung von Basisdaten zu Hautfunktionsparametern wie TEWL, SCH und

Hautoberflächen-pH soll mittels neuer Methoden der IL-1 $\alpha$  Gehalt und die epidermale Desquamation von reifen Neugeborenen evaluiert werden.

Der TEWL, die SCH und Hautoberflächen-pH sind bei reifen Neugeborenen in einigen wenigen früheren Arbeiten gemessen worden. Es fehlen jedoch Studien, die unter standardisierten Bedingungen an reifen Neugeborenen speziell den Einfluss von standardisierten Pflegeregimen auf die Hautbarrierefunktion in der Windelregion untersuchen. Die hier verwendeten Methoden wurden zur Quantifizierung von epidermalen IL-1 $\alpha$  und epidermaler Desquamation in solch einer Konstellation noch nicht bei reifen Neugeborenen durchgeführt.

Die longitudinale Beobachtung der reifen Neugeborenen mit mindestens 37 Schwangerschaftswochen über die ersten vier Lebenswochen soll zum besseren Verständnis der postnatalen Anpassung und Reifung der Hautbarrierefunktion führen. Von besonderem Interesse ist die Prüfung der Messergebnisse unter dem Einfluss der Pflegeregime auf etwaige Veränderungen der Hautbarriere. Diese Untersuchung soll den weiteren in Zukunft geplanten Studien zur Hautphysiologie und Barrierefunktion der Haut die methodische Planung erleichtern und als Datengrundlage dienen, um den Einfluss, Nutzen oder mögliche Schäden von Pflegemaßnahmen zur Unterstützung der Hautbarriere bei reifen Neugeborenen in Zukunft besser beurteilen zu können.

## 1.7 Fragestellung

Hauptziel dieser klinischen Prüfung ist es, den Einfluss standardisierter Pflegeregime mit Feuchttüchern bzw. in klarem Wasser getränkten Baumwolltüchern in der Windelregion, auf die postnatale Adaption und Maturation der Hautbarrierefunktion bei reifen Neugeborenen quantitativ zu evaluieren. Mithilfe nicht-invasiver Messverfahren sollen transepidermaler Wasserverlust, Hydratation des Stratum corneum, pH-Wert und der IL-1 $\alpha$  der Hautoberfläche den Reifegrad des Stratum corneum und somit die Hautbarrierefunktion reifer Neugeborener charakterisiert und analysiert werden. Des Weiteren wird, anhand der D-Squame®-Methode, die epidermale Desquamation quantifiziert. Die mikrobielle Hautbesiedlung der Umbilikal- und Glutealregion soll zusätzlich erfasst werden, um ein möglichen Einfluss der zwei Pflegeregime zu beurteilen.

1. Der Effekt des Feuchttuches im Vergleich zu in klarem Wasser getränktem Baumwolltuch in der Windelregion wird anhand folgender Parameter erhoben:

- Transepidermaler Wasserverlust
- Stratum corneum Hydratation
- Hautoberflächen-pH
- Epidermale Desquamation
- Interleukin 1- $\alpha$
- Mikrobielle Hautbesiedlung

vom 2. Lebenstag bis zur 4. Lebenswoche unter standardisierter Pflegeregime.

2. Prospektive Beobachtung der postnatalen gruppenunspezifischen Adaptionsvorgänge erfolgt anhand folgender Parameter:

- Transepidermaler Wasserverlust
- Stratum corneum Hydratation
- Hautoberflächen-pH
- Epidermale Desquamation
- Interleukin 1- $\alpha$
- Mikrobielle Hautbesiedlung

vom 2. Lebenstag bis zur 4. Lebenswoche.

3. Folgende Einflussfaktoren werden auf die o.g. Parameter überprüft:

- Anatomische Lokalisationen
- Geschlecht
- Umgebungsbedingungen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit)

Aufgrund von regionaler anatomischer Unterschiede der hautphysiologischen Parameter wird die, durch die Windel, okkludierte Haut (Gesäß) versus nicht von der Windel bedeckten Haut (Oberschenkel und Abdomen) untersucht. Die Außenfläche des Oberschenkels (lateral) und das Abdomen werden als Repräsentanten der Hautbeschaffenheit für die Extremitäten und den Rumpf ausgewählt.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, randomisierte Studie mit zwei Parallelgruppen, welche im Zeitraum von Mai 2007 bis Oktober 2007 in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neonatologie, Charité Campus Mitte Charité – Universitätsmedizin Berlin, durchgeführt wurde.

Die Entwicklung und Planung des Projektes wurde unter Beachtung der ethischen Prinzipien nach der Deklaration von Helsinki, der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes im Juni 1964, welches im Jahr 1975, 1983, 1989, 1996 und 2000 adaptiert wurde, ausgeführt. Die Durchführung der Studie erfolgte nach den GCP (Good Clinical Practices)-Leitlinien und Richtlinien, veröffentlicht von ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) -GCP-Guideline E6.

Das positive Ethikvotum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurde am 01.03.2007 mit der Antragsnummer: EA 1/027/07 erteilt. Die Probandenversicherung im Rahmen dieser Studie wurde von Charité – Universitätsmedizin Berlin getragen.

### 2.2 Demographie

#### Population

Die 44 Probandinnen und Probanden, gesunde reife Neugeborene, wurden aus dem Patientenkollektiv der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte, Klinik für Neonatologie, rekrutiert, randomisiert und nach Vorlage der schriftlichen Einverständniserklärung der Erziehungsberechtigten in die Studie eingeschlossen. Nach dem Zufallsprinzip wurden die Probanden in die jeweilige Gruppe zugeordnet. In der Gruppe Feuchttuch (FT, Anzahl gesamt: 21. 10 Mädchen, 11 Jungen) durften die Eltern bei Reinigung der Windelregion ausschließlich Feuchttücher anwenden, während in der Gruppe Baumwolltuch (BT, Anzahl gesamt: 23. 11 Mädchen, 12 Jungen) beim Reinigen der Windelregion nur der Einsatz von in klarem Wasser getränkten Baumwolltüchern erlaubt war. Die Randomisierungsliste wurde durch den Statistiker (Institut für Biometrie, Charité Universitätsmedizin Berlin) erstellt und bei einer unabhängigen Person in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, im Clinical Research Center for Hair and Skin Science, Charité Campus Mitte verwahrt. Das Monitoring dieser klinischen Studie wurde durch eine Initiierungs-

und Abschlussvisite der KKS Charité (Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Charité- KKS Charité Campus Virchow Klinikum - Augustenburger Platz 1.13353 Berlin) in zuvor festgelegten Abständen vollzogen.

### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der untersuchten Population

Für die durchgeführte vorliegende Arbeit wurden reife Neugeborene mit Gestationsalter zwischen 37 und 42 vollendeten Wochen eingeschlossen und untersucht. Das Gestationsalter ist als Zeitspanne zwischen dem ersten Tag der letzten Regelblutung und dem Tag der Entbindung zu verstehen.

Aufgrund des Bestrebens eine Homogenität im Neugeborenenkollektiv im Hinblick auf die erhobenen hautphysiologischen Parameter zu erhalten, wurden im Voraus folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Einschlusskriterien:

- Weibliche oder männliche Neugeborene mit einem vollendeten Geburtsalter von 37 Schwangerschaftswochen, die weniger als oder gleich 48 Stunden alt sind
- Schriftliche Einwilligung einer erziehungsberechtigten Person nach ausführlichem Aufklärungsgespräch

Ausschlusskriterien:

- Schwere Erkrankungen, wie Sepsis, angeborene Fehlbildungen/ genetische Erkrankungen, Asphyxie, Hydronephrosis, schwere intrakranielle Blutungen
- Erkrankungen des Immunsystems
- Hauterkrankungen: die potentiell die Messungen beeinflussen mit Effloreszenzen, die mehr als 50% der Körperoberfläche bedecken, z.B. angeborene Candidiasis, angeborene Ichthyosis oder die potentiell infektiös sind wie z. B. nummulär Ekzeme, Urticaria, Herpes-Infektion
- Akute oder chronische Erkrankungen mit Körpertemperatur unter 35<sup>0</sup>C oder über 40<sup>0</sup>C
- Teilnahme an einer anderen Studie oder in der Ausschlussfrist einer vorangegangenen Studie.

Die anfangs kalkulierte Anzahl der teilnehmenden weiblichen und männlichen Neugeborenen während der vierwöchigen Beobachtungszeit in dieser Studie war auf 40 begrenzt. Im Verlauf war eine Anzahl von 4 Drop outs in dieser klinischen

Untersuchung zu verzeichnen, d.h. 4 Proband/innen sind vorzeitig ausgeschieden. 3 Fälle der Drop outs waren nicht mehr erreichbar (Lost of follow up) und in einem Fall haben die Erziehungsberechtigten beschlossen nicht mehr weiter an der klinischen Prüfung teilzunehmen. Somit wurden 4 zusätzliche Proband/innen (für Gruppe FT ein männlicher Proband und für Gruppe BT eine weibliche Probandin und 2 männliche Probanden) nachrekrutiert um der Anzahl der anfangs 40 kalkulierten teilnehmenden Neugeborenen gerecht zu werden. Da in allen 4 Drop out Fällen die erhobenen Messdaten beim Baseline und somit vor einer Intervention stattfanden, wurden sie in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

### 2.2.2 Demographische Charakteristika der teilnehmenden Proband/innen

Bei den gesamt 40 teilnehmenden Probanden befanden sich 20 weibliche und 20 männliche reife Neugeborene, davon waren 20 reife Neugeborene (10 Jungen und 10 Mädchen) in Gruppe FT und die restlichen 20 reifen Neugeborene (10 Jungen und 10 Mädchen) in Gruppe BT. 29 Kinder wurden vaginal entbunden, 3 davon kamen durch eine Vakuumextraktion von Beckenmitte, und 11 Kinder durch Sectio caesarea auf die Welt.

Alle Kinder kamen mit normalem Geburtsgewicht (normal birth weight, NBW) zur Welt und wurden, da ihr Geburtsgewicht zwischen dem 10. und 90. Perzentil lag, als eutroph bezeichnet. Die Klassifikation Neugeborener erfolgt anhand des Verhältnisses zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter. Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 2500 g und somit unter der 10. Gewichtsperzentile gelten als hypotrophe und Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von > 4500 g und über der 90. Geburtsperzentile als hypertrophe Neugeborene. Im Bereich der 10.–90. Gewichtsperzentile und mit einem Geburtsgewicht von 2500-4500 g liegen die eutrophen Neugeborenen (74). Der Tabelle 1 sind die anamnestischen und biometrischen Daten beider Gruppen zu entnehmen, Werte weitgehend vergleichbar.



**Tabelle 1: Ordnungsstatistische Maßzahlen zur Übersicht der Probanden**

Reife Neugeborene (insgesamt n = 40)

<b>Charakteristika</b>	<b>Gruppe Feuchttuch (FT) (n=20)</b>	<b>Gruppe Baumwolltuch (BT) (n=20)</b>
weiblich, Anzahl. (%)	10 (50)	10 (50)
männlich, Anzahl. (%)	10 (50)	10 (50)
Kaukasier, Anzahl. (%)	20 (100)	20 (100)
Vollendete SSW, MW (SD),Woche	40 (0.9)	39 (1.3)
Geburtsgewicht, MW (SD), g	3532 (428)	3457 (321)
Eutroph, Anzahl (%)	20 (100)	20 (100)
Kopfumfang, MW (SD), cm	35 (2)	35 (1)
APGAR normal, Anzahl (%)	20 (100)	20 (100)
GM: Vaginal, Anzahl, (%)	14 (70)	12 (60)
GM: Sectio, Anzahl, (%)	6 (30)	5 (25)
GM: VE, Anzahl(%)	0 (0)	3 (15)
Positive FA (Mutter) AD, Anzahl (%)	3 (15)	4 (20)
Positive FA (Vater) AD, Anzahl (%)	2 (10)	1 (5)

SSW = vollendete Schwangerschaftswochen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung;  
 5-Min.- APGAR = APGAR-Score in der 5.Lebensminute; GM = Geburtsmodus; VE = Vakuum  
 extraktion von Beckenmitte, FA = Familienanamnese; AD = Atopische Dermatitis

## 2.3 Materialien

### 2.3.1 Geräte

- Corneometer® CM 825 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Flachmembran-pH-Einstabmesskette LoT 403-S7/80 (Mettler Toledo International Inc., Greifensee, Schweiz)
- Multi Probe Adapter MPA® 9 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Notebook Computer Vaio® (Sony Corporation, Tokyo, Japan)
- Skin-pH-meter® PH 905 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Room Condition Sensor (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Tewameter® TM 300 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)

### 2.3.2 Sonstiges Material

- Ampuwa® Destilliertes Wasser für Spülzwecke (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg)
- Bakteriette® Abstrich-und Transportsystem (Copan Italia, Brescia – Italien)
- CaviCide® Multi-Purpose Desinfectant 709 ml (Metrex Research Corporation, Romulus, USA)
- D-Squame® Sampling Discs (CuDerm Corporation, Dallas Texas, USA)
- Dulbecco Phosphate Buffered Saline (Gibco BRL, Grand Island, New York, USA)
- ELISA (R&D Systems Europe, Lille Cedex, Frankreich)
- Einwegröhrchen (VWR Scientific, Batavia, Illinois, USA)
- Incidin® Extra N Oberflächendesinfektionsmittel für medizinisches Material 0.25% (Ecolab GmbH, Wien, Österreich)
- Kleberinge für TM 300 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- NBS-Standard-Pufferlösung pH=4.01 250ml (Sensortechnik Meinsberg GmbH, Ziegra-Knobelsdorf, Deutschland)
- NBS-Standard-Pufferlösung pH=6.86 250ml (Sensortechnik Meinsberg GmbH, Ziegra-Knobelsdorf, Deutschland)
- Microsoft® Windows® 98. 2nd Edition, Version 4.10.2222 A (Microsoft Corporation, Redmond, USA)
- Multi Probe Adapter Software, Version 1.3.2.8 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)

- Pampers® New Baby (Procter & Gamble Service GmbH, Schwalbach am Taunus, Deutschland)
  - Penaten® Baby Balsampflegetücher mit Aloe vera und Weidenröschen (Johnson & Johnson GmbH, Düsseldorf, Deutschland)
- Inhaltsstoffe: Aqua, Myristyl Alkohol, Stearyl Alkohol, Propylenglykol, Epilobium Angustifolium Extrakt, Aloe Barbadensis Blattsaft, PEG-4 Laurate, Tocopherol, Citric Acid, Lactic Acid, Tetrasodium EDTA Phenoxyethanol, Iodoprophynyl, Butylcarbamate, Parfüm
- Sebutape® Adhesive Patches (CuDerm Corporation, Dallas Texas, USA)
  - Softasept® N Alkoholische Lösung 250 ml (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland)

## 2.4 Untersuchungsgeräteeinheit

Zur Messung der hautphysiologischen Parameter wurde der Multi Probe Adapter MPA 9 mit den Sonden TM 300, CM 825 und PH 905 verwendet. Der MPA 9 wurde durch eine serielle Schnittstelle mit dem Notebook Computer verbunden, so dass anhand der Multi Probe Adapter Software alle erhobenen Messdaten mit den Sonden auf dem Computerbildschirm ablesbar waren. Zusätzlich wurden mit einem Room Condition Sensor die Raumkonditionen wie Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit erfasst.

## 2.5 Untersuchungsmethoden

### 2.5.1 Transepidermaler Wasserverlust

Die Funktion der Hautbarriere wird in der Epidermis durch das Stratum corneum gewährleistet. Aufgrund der Anordnung der Kerneozyten im Stratum corneum in multilamelläre Lipidschichten wird die Permeation von Wassermolekülen unter physiologischen Bedingungen verhindert. Man kann mit der Messung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) Aussagen über die Hautpermeabilität und ihre Barrierefunktion treffen (75). Der transepidermale Wasserverlust wird durch die transkutane freigesetzte Menge von Wasser in Gramm pro Quadratmeter pro Stunde ( $\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{h}$ ) bei Inaktivität der Schweißdrüsen definiert (76).

Der Messkopf des Gerätes bzw. des Tewameters wird ohne jeglichen Auflagedruck auf die Hautoberfläche aufgesetzt bis der dabei auftretende Dichtegradient des Wasserdampfes zwischen Haut und Luft im Fließgleichgewicht ist und somit von den

befindlichen Sensorenpaaren im Zylinderkopf messbar und mit einem Mikroprozessor auswertbar ist. Der Messkopf besteht aus einem offenen Kunststoffzylinder, mit jeweils zwei eingebauten Sensorenpaaren in unterschiedlicher Höhe für Luftfeuchtigkeits- und Lufttemperaturwerte. Das physikalische Messverfahren des TEWLs beruht auf das Diffusionsgesetz, entwickelt von Adolf Fick im Jahre 1855. Demnach gilt in einer 10mm dicken Luftschicht um die Haut:

$$dm/dt = -D \cdot A \cdot dc/dx$$

Dabei wird die Proportionalität der diffundierten Stoffmenge  $dm$  pro Zeiteinheit  $dt$  zur Oberfläche  $A$ , zum Diffusionskoeffizienten  $D$  und zum Konzentrationsgradienten  $dc/dx$  dargestellt.

Formt man die Gleichung um in

$$1/A \cdot dm/dt = -D \cdot dc/dx$$

bzw. ersetzt man links von der Gleichung den Quotienten  $1/A \cdot dm/dt$  durch den Transepidermalen Wasserverlust mit der Einheit Wassermasse pro Fläche und Zeit in  $g/m^2h$  und fügt anstelle des Konzentrationsgradienten  $dc$  den partiellen Wasserdampfdruck der Atmosphäre  $dp$  in Pascal ein, so erhält man:

$$TEWL = -D' \cdot dp/dx$$

Demnach kann man den TEWL laut der obigen Gleichung aus  $dp$  berechnen, wenn die Konstante  $D'$  und die Strecke  $dx$ , die den Abstand der beiden Sensoren darstellt, bekannt ist. Man hat experimentell für die Konstante  $D'$  den Wert  $0.67 \cdot 10^{-3} g \cdot h \cdot Pa^{-1}$  bestimmt und der Quotient  $dp/dx$  stellt den Wasserdampfdruckgradienten dar (76).

Die erste Messung fand in den Untersuchungsräumen der Neonatologie, Charité Campus Mitte, statt. Die Folgemessungen wurden alle in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, im Clinical Research Center for Hair and Skin Science, Charité Campus Mitte, durchgeführt.

Die Sonde des Tewameters wurde vor jeder Messung am Griff und am Kabel desinfiziert und der Messkopf wurde mit einem Klebering versehen, um so die Möglichkeit einer Kontamination mit pathogenen Keimen zu verringern.

An den Messarealen der Haut wurde die Sonde senkrecht zur Hautoberfläche aufgesetzt. Die Messung dauerte insgesamt etwa 30-40 Sekunden bis zum Erreichen eines stabilen Messniveaus. Der Wert des TEWLs wurde vom Computerbildschirm abgelesen und ins CRF des jeweiligen Probanden eingetragen.

### 2.5.2 Stratum corneum Hydratation

Der Feuchtigkeitsgehalt des Stratum corneums wird mit einem kapazitiven Messverfahren erfasst. Das hier angewandte Corneometer CM 825 beruht auf dieses Messprinzip. Unter Kapazität versteht man die Fähigkeit eines Systems oder Körpers, elektrische Ladung aufzunehmen und zu speichern. Im Falle eines typischen Plattenkondensators, werden die zwei leitfähigen parallel angeordneten metallischen Platten durch ein nicht leitendes Medium, dem Dielektrikum (Luft, Vakuum, Glas- oder Keramikplatte usw.), in geringem Abstand voneinander getrennt. Legt man an den Kondensator eine Spannungsquelle an, so kann kein elektrischer Strom durch das Dielektrikum fließen. Aufgrund dieser Spannung wird aber ein Elektronenfluß erzeugt, d.h. von der einen Kondensatorplatte werden Elektronen entnommen (positive Ladung) und wandern Richtung Parallelplatte, dort herrscht dann Elektronenüberschuß (negative Ladung). Diese gegensätzliche Ladung zwischen den beiden Kondensatorplatten bewirkt die Ausbildung eines elektrischen Feldes und bleibt selbst beim Entfernen der Spannungsquelle bestehen. Das Dielektrikum wird durch die Feldkräfte des elektrischen Feldes polarisiert, da seine Ladungsträger nicht frei beweglich sind. Die positiven Atomkerne werden von der negativen Ladung angezogen und die äußeren Elektronenhüllen von der positiven. Somit werden elektrische Dipole induziert. Dabei gilt je stärker die Moleküle eines Dielektrikums polarisierbar sind, desto größer wird die Kapazität des Kondensators. Die Eigenschaft einer Materie, die die Kapazität eines Kondensators in Relation zu Luft erhöht, wird als Dielektrizitätskonstante bezeichnet. Wasser besitzt aufgrund der starken Polarisierbarkeit seiner Moleküle eine hohe Dielektrizitätskonstante von 81. die meisten anderen Stoffe liegen bei Werten kleiner als 7. Die hohe Dielektrizitätskonstante des Wassers ist von großem Nutzen bei der Messung der Hydratation des Stratum corneum mit dem Corneometer. Dabei stellt das Stratum

corneum das dielektrische Medium dar und die im Sondenkopf des Corneometer sich befindliche Metallstränge fungieren als Meßkondensator und erfassen die unterschiedlichen Kapazitätsänderungen je nach Wassergehalt des Stratum corneums. Die Sonde ist ca. 11 cm lang und ist über einem Kabel mit der MPA-Station verbunden. Die messende Auftragsfläche des Sondenkopfes beträgt 49 mm<sup>2</sup> und besteht aus metallischen Leiterbahnen (Gold), welche durch eine dünne Glasplatte vom untersuchenden Objekt getrennt sind. Dies verhindert einen elektrischen Stromfluss auf das Messobjekt. Setzt man den Messkopf auf das zu messende Hautareal, so breitet sich das elektrische Feld über die Glasplatte aus und durchdringt die Haut und polarisiert dabei die Moleküle des Stratum corneums. Mit zunehmendem Hydratisierungszustand steigt auch die Dielektrizitätskonstante und damit auch die Kapazität, welche annähernd proportional zum Wassergehalt des Stratum corneums ist (77). Bei der kapazitiven Messmethode, besteht keine galvanische Verbindung, d.h. es handelt sich nicht um eine elektrisch leitende Verbindung. Die Corneometer-Sonde arbeitet in einem Frequenzmessbereich von 0.9-1.2 MHz. Durch eine eingebaute Feder in der Sonde wird für einen konstanten Messandruck von ca. 1.1-1.5 N gesorgt. Die Messzeit der Einzelmessungen dauert ca. 1 Sekunde und die Werte werden als dimensionslose Einheiten (units) zwischen 0 und 130 angegeben. Die Eindringtiefe des elektrischen Feldes wird vom Hersteller mit 30 µm angegeben (35). In anderen Literaturquellen wird die höchstmögliche Eindringtiefe von 100 µm beschrieben, damit wird die Dicke des Stratum corneum an den meisten Körperstellen, außer an den stark verhornten Palmae und Plantae, überschritten (78). Anderen Angaben zufolge erreichen andere im Handel gängige Modelle der SCH-Messgeräte noch tiefere Hautschichten und scheinen daher für die Hydratationsbeurteilung des Stratum corneums als ungeeignet (79).

Laut Herstellerinformation sprechen Werte, gemessen an der volaren Unterarmseite, unter 30 units für einen sehr trockenen, Werte von 30-45 units für einen trockenen und Werte über 45 units für einen ausreichend feuchten Hautzustand. Diese Angaben sind für Erwachsene und als Tendenzen anzunehmende Werte zu werten. Insgesamt ist es bei der SCH-Messung auch nicht sinnvoll genaue Mittelwerte für eine gesunde bzw. normale Haut anzugeben, da interindividuelle Variationen bestehen. Die Methode eignet sich sehr gut zur Beurteilung des Feuchtigkeitsgehaltes der Hornschicht über einen bestimmten Zeitraum bei einem Individuum, welches evt. noch eine Behandlung mit rehydrierender Externa erhält.

Vor der Anwendung am untersuchten Hautareal der Probanden wurde die Corneometer-Sonde desinfiziert und mit leichtem Druck senkrecht auf die Haut aufgesetzt, bis die eingebaute Feder zurückrastet und ein akustisches Mess-Signal zu hören ist. Das Messergebnis wurde dann vom Computerbildschirm abgelesen und in das CRF eingetragen.

### 2.5.3 Hautoberflächen-pH

Der Begriff pH steht für pondus Hydrogenii im Lateinischen und bedeutet übersetzt „Gewicht des Wasserstoffes“. Der pH-Wert ist eine Maßzahl, die die Konzentration an Wasserstoffionen  $[H^+]$  bzw. Hydroniumionen  $[H_3O^+]$  in einer wässrigen Lösung angibt. Genauer genommen ist der pH-Wert definiert als der negative dekadische Logarithmus des Zahlenwertes der molaren Wasserstoffionenaktivität  $a_{H^+}$

$$pH = -\log a_{H^+}$$

Die Aktivität  $a$  beschreibt dabei die Wirkkonzentration eines chemischen Stoffes.

Die physikalisch-chemischen Prozesse, wie Dissoziation, Hydratation und Reaktionen mit anderen Lösungsbestandteilen stellen den Unterschied zwischen der Konzentration und der Aktivität eines Stoffes dar. In verdünnten Lösungen nähert sich die Aktivität eines Stoffes der Konzentration und es gilt  $a = c$ .

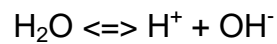
Neutrales Wasser hat eine Stoffmengenkonzentration von  $10^{-7}$  mol/l und demnach einen pH-Wert von 7. Zur Berechnung des pH-Wertes setzt man in die obige Gleichung anstelle der Aktivität die Konzentration von  $[H^+]$ , so erhält man

$$\begin{aligned} pH &= -\log [H^+] \\ pH &= -\log [10^{-7}] = -(-7) = 7 \end{aligned}$$

Analog zum pH-Wert lässt sich auch der pOH-Wert ausrechnen, der eine Maßzahl für die Aktivität der Hydroxidionen  $[OH^-]$  im wässrigen Milieu darstellt. Hieraus schließend ergibt die Summe der beiden Werte 14.

$$pH + pOH = 14$$

Die geringe elektrische Leitfähigkeit des Wassers beruht auf der Eigendissoziation seiner Moleküle, dabei gilt vereinfacht:



Das Gleichgewicht liegt weitgehend bei der Eigendissoziation des Wassers auf der Seite des undissoziierten Wassers, daher wird die Aktivität des reinen Wassers gleich 1 gesetzt. Es resultiert nach dem Massenwirkungsgesetz das Ionenprodukt des Wassers welches besagt, dass die Konzentrationen an  $[\text{H}^+]$  und  $[\text{OH}^-]$  jeweils  $10^{-7}$  mol/l und zusammen  $10^{-14}$  (mol/l)<sup>2</sup> beträgt. Die pH-Meßskala beläuft sich von 0 bis 14. Je nach Aktivität bzw. Konzentration der  $[\text{H}^+]$ - und  $[\text{OH}^-]$ -Ionen kann die Lösung sauer, dann gilt  $a_{\text{H}^+} > a_{\text{OH}^-}$  (pH < 7) bzw. neutral bei  $a_{\text{H}^+} = a_{\text{OH}^-}$  (pH = 7) oder alkalisch (basisch) mit  $a_{\text{H}^+} < a_{\text{OH}^-}$  (pH > 7) sein.

Der in dieser Studie angewandte Skin-pH-meter® PH 905 funktioniert nach dem Messprinzip eines Potentiometers, d.h. es erfolgt eine Spannungsmessung zwischen einer Messelektrode (meist eine Glaselektrode) und einer Bezugselektrode (meist Kalomel- oder Silberchlorid-Elektrode). Die beiden Elektroden sind als Einheit in einem Glaszylinder mit einer flachen Glasmembran als Auflagefläche verarbeitet und werden als Einstabmessketten bezeichnet. Tritt bei der Messung die Glasmembran mit Lösung in Kontakt bildet sich eine Gel-Schicht, in welcher ein elektrisches Grenzflächenpotential entsteht, je nachdem welchen pH-Wert die Lösung aufweist. Diese Potentialdifferenz an der Außen- und Innenseite der Glasmembran kann durch die Bezugselektrode, dessen pH-Wert durch einen Innenpuffer (KCL-Lösung) konstant gehalten wird, aufgegriffen und weitergeleitet werden. Das Messgerät wandelt die Differenz zwischen dem entstandenen Potential an der Messelektrode und dem bestehenden konstanten Potential an der Bezugselektrode in einem pH-Wert um. Obwohl die Hautoberfläche durch ihren Wassergehalt und den Bestandteilen diverser Exkretionsarten einer wässrigen Lösung sehr nahe kommt, so ist die Benetzung der Haut mit destilliertem Wasser sehr fördernd für die Erzeugung einer Gel-Schicht.

Die Kalibrierung des pH-Meters mit Referenzpufferlösungen erfolgte vor Beginn der Messung, sowie die Desinfizierung der pH-Sonde vor der Anwendung am



Probanden. Nach der Befeuchtung der Glaselektrode mit destilliertem Wasser wurde diese senkrecht auf die zu messende Hautpartie aufgesetzt und über einen Drucktaster im Sondengriff die Messung ausgelöst. Nach ca. 1 Sekunde ertönte das Mess-Signal und die von der Software ablesbaren Ergebnisse wurden in das CRF übertragen. Die pH-Sonde wurde zwischen den einzelnen Messungen am selben Neugeborenen mit destilliertem Wasser gespült. Die Aufbewahrung der Glaselektrode erfolgte bei senkrechter Position in gesättigter Kaliumchloridlösung.



**Abbildung 1:** Multi Probe Adapter System MPA®

#### 2.5.4 Neonatal Skin Condition Score

Der Neonatal Skin Condition Score (NSCS) ist eine Beurteilungsskala, mit deren Einsatz visuell der Hautzustand bewertet wird. Erstmals wurde der Score 1993 in der Arbeit von Lane & Drost (80) verwendet und in den Studien von Nopper et al. (1996) und Lund et al. (2004) in abgeänderter Form angewandt (81,82). In dieser klinischen Untersuchung fand die modifizierte Form des NSCS von Lund et al. (2004) Anwendung, die im Rahmen von Studien zu postnatale Barrierefunktion bereits angewendet wurden (19,20). Dabei werden Xerosis, Erythem und Exkoration der Haut evaluiert. Zu allen drei Kategorien werden jeweils Punkte vergeben, wobei 1 Punkt mit keinem Zeichen bzw. kein Nachweis, 2 Punkte mit moderater und 3 Punkte mit intensiver Darstellung der genannten Hautzustände einhergehen. Die entsprechenden vergebenen Punkte werden addiert und folglich ergibt sich, dass ein Score von 3 Punkten den physiologischen Hautzustand und ein Score von 9 einen pathologischen Hautzustand darstellen.

Die rein visuelle Beurteilung der Haut erfolgte jeweils von demselben Untersucher, wobei folgende Hautareale bewertet wurden: das Abdomen, der Oberschenkel und das Gesäß analog der Stellen für die Messungen der hautphysiologischen Parameter. Dabei wurde die Neugeborenenhaut nicht berührt, sondern nur mit dem bloßen Auge begutachtet, um nicht durch den taktilen Sinn beeinflusst zu werden. Je nach Hautzustand wurde der entsprechende Score in das jeweilige CRF des Neugeborenen eingetragen.

#### 2.5.5 Bestimmung des Cytokingehalts

Das Ziel dieser Methodik ist es, mittels einer einfachen, nicht-invasiven Technik die inflammatorischen Entzündungsprozesse der Haut zu erfassen, selbst wenn die Haut visuell reiz- und entzündungsfrei erscheint (63). Perkins et al. (2000) führte diese Methode erstmalig an Erwachsenen als auch an Säuglingen erfolgreich durch (63). Nach Anbringung und Entfernung von Hautklebefolien, sog. Sebutapes®, wurden aus den daran haftenden Keratinozyten die Interleukine extrahiert und bestimmt. Die Analyse der Sebutapes erfolgte, bis auf zwei Unterschiede, welche später erwähnt werden, nach der Methodik der Publikation von Perkins et al. (2000). Dazu wurden Hautklebefolien, Sebutapes, auf die Haut aufgebracht. Die Sebutapes wurden nach 5 Minuten (bei Perkins et al. nach 1 Minute) wieder mittels einer Pinzette entnommen. Während des gesamten Prozesses wurden Handschuhe getragen, um eine

Kontamination der Sebutapes mit den Hautproteinen des Untersuchers zu vermeiden. Die entnommenen Proben wurden flach, mit der adhesiven Seite nach oben, in eine Petrischale ( $\varnothing$  35mm) gelagert und bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Sebutapes sich nicht falten oder zerknittern. Die Entnahme der Sebutapes wurde in das jeweilige CRF notiert.

Die Proben wurden im eingefrorenen Zustand nach Frankreich an das Labor von Johnson & Johnson (Pharmacology/Toxicology Lab., Johnson & Johnson Consumer France, Campus de Maigremont, 27100 Val de Reuil, Frankreich) per Express versandt. Dort erfolgte die Quantifizierung der Interleukine mit Hilfe des Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Die eingefrorenen Sebutapes wurden in Einwegröhrchen umgelagert und bei Raumtemperatur aufgetaut. Zur Extraktion der Proteine wurden sie in 1 ml Phosphatpuffer Dulbecco Phosphate Buffered Saline (DPBS) welches mit destilliertem Wasser verdünnt wurde, für 1 Stunde immersiert. Danach wurden die Sebutapes für 20 Minuten (bei Perkins et al. 10 Minuten) zur Homogenisierung in einem Ultraschallwellenbad eingelegt und anschließend mit einem Vortexer durchmischt und über Nacht bei  $-70^{\circ}\text{C}$  nochmals eingefroren.

Für den ELISA (R&D Systems Europe, Lille Cedex, Frankreich) wurde das eingefrorene Material wieder aufgetaut, durchmischt und für eine Minute zentrifugiert, umso mehr der extrahierten Proteine zu erhalten. Die Analyse erfolgte für humanes IL-1 $\alpha$ . Die Anzahl der Proteine wird in der Einheit Picogramm pro Mikrogramm Total Protein (pg/ $\mu\text{g}$  TP) angegeben. Die Technik des ELISA beruht darauf, dass man auf Mikrotiterplatten die Proben aufträgt und alle nicht gebundenen Proteine auswäscht. Die zurückgebliebenen gebundenen Proteine werden dann mittels einer enzymatischen Farbreaktion nachgewiesen (83).

Bei den ersten sechs Probanden wurden die Sebutapes zunächst eine halbe Stunde lang auf der Haut belassen, während dieser Zeit waren die Neugeborenen natürlich entweder zugedeckt oder wieder angekleidet. Dies erwies sich unvorteilhaft, da die ursprünglich aufgeklebten Tapes sich ablösten bzw. an der Kleidung oder Decke festhafteten. Sebutapes können angefangen von 1 Minute bis zu 1 Stunde auf die Haut verbleiben, für die Gewinnung der Cytokine ist jedoch die Dauer der Tapes auf der Haut nicht relevant. Man hat mit 1 Minute Dauer genauso gut den Cytokingehalt bestimmen können als mit einstündiger Dauer (63). Daher wurde für den weiteren Verlauf eine Dauer von 5 Minuten beschlossen, während dieser Zeit mussten die Neugeborenen nicht wieder angekleidet werden.

## 2.5.6 Epidermale Desquamation

Die Bestimmung der epidermalen Desquamation (Hautschuppung) stellt ein effizientes Verfahren für die Hautanalyse dar. Mit speziellen transparenten Hautklebefolien, den D-Squames, werden quantitativ Korneozyten vom Stratum corneum abgetragen und mittels digitaler Bildanalyse ausgewertet (84). Die in dieser klinischen Untersuchung angewandten D-SQUAME<sup>®</sup> Skin Sampling Discs sind mit einem speziellen polymeren Klebefilm beschichtet, so dass bei der Entnahme vorsichtig die superfiziellen Korneozyten mit entfernt werden. Durch die gute Transparenz der Folie lässt sich schon visuell die unterschiedliche Intensität der Trübung je nach Anzahl der Hautschuppen beurteilen. Die anhaftenden Korneozyten auf dem D-Squame -Disc werden auf einer Karte mit schwarzem Hintergrund (D-Squame Standard Storage Cards) aufgeklebt. Zum Auswerten der Hautschuppen erfolgt die Bildaufnahme mittels einer COHU- Camera um das Digitalisieren zu ermöglichen. Danach werden mit Hilfe eines Softwareprogrammes die Aufnahmen analysiert um den Grad der Desquamation zu bestimmen. Durch das einfallende halogene Licht werden die Bildschärfe und die Helligkeit des mit Korneozyten haftenden D-Squame hervorgehoben. Dabei gilt je heller das Bild ist, umso mehr epidermales Material ist entfernt worden, d.h. die Helligkeit ist proportional zur Dichte der Squamae (85). Nach Annahme dieser Proportionalität formulierten Schatz et al. (1993) den Desquamationsindex (DI), der die Schuppigkeit bei der D-Squame Erhebung beschreibt. DI ist demnach ein quantitativer Wert, der die Integration der prozentual bedeckten Fläche durch die Schuppen und deren Dichteverteilung beinhaltet (85). Jedem Bildpixel werden eins der fünf Dichtelevels der Korneozytencluster zugeordnet. Der DI umfasst einen Bereich von 1-100. Schatz et al. wiesen auf folgenden Zusammenhang zwischen klinischer Beurteilung und den Desquamationsindex hin: Ein DI- Wert von 8 entspricht einer nicht trockenen Haut, bei einem Wert von 37 handelt es sich um eine moderate Trockenheit und Werte > 60 stellen eine extreme Trockenheit der Haut dar. Zusätzlich wird auch die total bedeckte Fläche (in mm<sup>2</sup>) durch die Squamae berechnet.

In der vorliegenden klinischen Untersuchung wurden die D-Squame Discs an den Hautarealen, an denen zuvor die Sebutapes und die Messungen der hautphysiologischen Parameter vollzogen waren, angebracht. Mit leichtem Druck, durch zweimaliges hin und her reiben mit der Pinzetenende, wurden die Folien glatt

gestrichen. Einen konstanten Druck von mindestens 500 g Gewicht mittels eines Druckpressgerätes war bei Neugeborenen ethisch nicht vertretbar, mit der Gefahr evtl. Druckschäden auf der Haut zu hinterlassen. Nach ca. 15 Sekunden Aufliegezeit wurden die Hautklebefolien vorsichtig mit einer Pinzette entfernt und auf die dafür vorgesehenen Karten mit schwarzem Hintergrund aufgeklebt. Sehr vorteilhaft erwies sich die Nutzung der Pinzette, um damit den eigenen Fingerabdruck auf der Folie und somit eine Verfälschung des Ergebnisses auszuschließen. Anschließend wurde die Durchführung der D-Squame Methode in das CRF notiert.

Nach Ablauf der kompletten klinischen Untersuchung wurden alle D-Squame Discs zusammen nach Frankreich in das Labor zu Johnson & Johnson (Johnson&Johnson Consumer France, 1 Rue Camille Desmoulins, 92787 ISSY les Moulineaux, Frankreich) zur Auswertung geschickt.

#### 2.5.7 Nachweis von Candida albicans Besiedlung

Im Hinblick auf die mikrobielle Besiedlung der Haut wurde mit dem Medium Candida ID 2 Agar die selektive Isolierung von Hefen und die direkte Identifizierung von Candida albicans Spezies untersucht. Mit speziellen sterilen Baumwolltupfer - Applikatoren (Bakteriette®- Abstrich- und Transportsystem) erfolgte die Abstrichentnahme und der Applikator wurde sofort in das dafür vorgesehene Transportröhrchen befördert. Das Medium des Transportröhrchens besteht aus einer Lösung von Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, Monocalciumphosphat, Dinatriumphosphat, Natrium – Thioglycollat und Agar. Die entnommenen Abstriche wurden in dieser Form an das Labor der Mykologie (Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charitéplatz 1. Campus Mitte, 10117 Berlin) übermittelt. Dort strich man die Abstriche auf das Candida ID 2 Agar Medium Platten aus. Beim positiven Nachweis von Candida albicans-Kolonien kam es zu einer blauen Färbung, dies ist durch eine spezielle Hydrolyse eines chromogenen Substrates durch Hexosaminidase bedingt. Unter aeroben Bedingungen und bei einer Temperatur von 37°C fand die Inkubation statt . Nach ungefähr 2 Tagen wurden die Kulturen abgelesen und schriftlich vermerkt, wobei folgendes galt:

#### Keimzahl (Candida albicans und andere Hefen)

1 – 10 Kolonien	11 – 20 Kolonien	> 20 Kolonien
+	++	+++

Zusätzlich wurde die Anwesenheit von Bakterienkolonien ohne Subspezifität je nachdem mit positiv oder negativ notiert.

Die Abstriche wurden bei den kleinen Probanden im Nabel- und Gesäßbereich durchgeführt. Die jeweils steril eingepackten Baumwolltupfer – Applikatoren wurden viermal in beide Richtungen an dem entsprechenden Hautareal gerieben und sofort in das Transportmedium eingeführt. Die Transportröhrchen wurden verschlüsselt an die Abteilung der Mykologie weitergeleitet. Die Abstrichentnahme wurde im CRF dokumentiert. Sobald die Auswertung schriftlich von der Mykologie mitgeteilt wurde, erfolgte nachträglich die Eintragung der Ergebnisse in das CRF.

## 2.7 Abbruchkriterien

Die Teilnahme an der Studie endete, wenn ein Ausschlusskriterium im Verlauf eintrat, oder die Eltern um eine Beendigung der Messzeitermine baten oder diese ablehnten.

## 2.7 Studiendurchführung

Den Eltern bzw. den Sorgeberechtigten wurde, nach ausführlicher mündlicher Aufklärung über Ablauf, Zweck und Ziel dieser klinischen Prüfung und Klärung der noch zu offenen Fragen, eine Probandeninformation und eine Einwilligungserklärung ausgehändigt. Nach ausreichender Bedenkzeit folgte die Einholung der schriftlichen Einwilligung beider Sorgeberechtigten, wobei die Sorgeberechtigten eine Ausfertigung behielten und das andere Schriftstück im Studienzentrum CRC durch die Studienhauptverantwortliche aufbewahrt wurde. Die Daten wurden anhand den Datenschutzbestimmungen auf den Dokumentationsbögen, den case report form (CRF), pseudonymisiert, d.h. ohne Kenntnis der Probandenkodierung konnte kein Rückschluss auf die Personenzugehörigkeit der Daten geschlossen werden.

Zur Dokumentation beinhaltete das Stammbblatt des CRF folgendes:

1. Aufklärung und schriftliche Einwilligung der Sorgeberechtigten
2. Gruppenidentifikation
3. Geburtsdatum, Geburtszeit, Geschlecht, Gestationsalter, Körpermaße
4. demographische Daten Geburts- und Schwangerschaftsanamnese
5. Erstversorgung des Kindes im Kreißsaal
6. Familienanamnese
7. Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien

Im Messblatt des CRF wurden zu jedem Messzeitpunkt folgende Daten notiert:

- 1 Datum, Uhrzeit, Untersuchungsort, Körpermaße
- 2 Unerwünschte Ereignisse
- 3 Datum, Uhrzeit, Untersuchungsort, Körpermaße
- 4 Klinische Diagnosen
- 5 Ernährung
- 6 Allgemeiner Hautzustand
- 7 Änderung im Pflegeregime
- 8 Letzte Pflegeproduktanwendung
- 9 Umgebungsbedingungen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit)
- 10 Zustand des Kindes während der Messung
- 11 Messwerte
- 12 Hautbeurteilung anhand des NSCS
- 13 Entnahme der Hautklebefolien
- 14 Entnahme der mikrobiellen Besiedlung mittels sterilen Abstrichs
- 15 Datum und Unterschrift des Untersuchers

### Flowchart der Studie

Lebenswoche	Lebensmonat											
	1							2	3	4		
Lebenstag	1	2	3	4	5	6	7					
Einverständniserklärung		X										
Einschluss-/ Ausschlusskriterien		X										
Dermographie		X										
Familienanamnese		X										
Körperliche Untersuchung		X								X		
Randomisierung		X										
TEWL		X						X		X		
SCH		X						X		X		
pH		X						X		X		
D-Squame		X						X		X		
IL-1 $\alpha$ , Sebutapes		X						X		X		
NSCS (Lane&Drost)		X						X		X		
Mikrobielle Hautbesiedlung		X								X		

Der Einschluss der kleinen Probanden erfolgte nach der Einholung der schriftlichen Einwilligung der Sorgeberechtigten. Die Messzeitpunkte waren mit insgesamt 3 Terminen vorgesehen. Der 1. Messzeitpunkt fand innerhalb von 48 Lebensstunden der Neugeborenen statt. Zum 2. Messzeitpunkt, in der 2. Lebenswoche, und zum letzten und 3. Messzeitpunkt, in der 4. Lebenswoche, wurden die Eltern in das Studienzentrum CRC an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Campus Charité Mitte, einbestellt. Alle Neugeborene wurden auf der Neonatologiestation 2.5 Stunden post partum zum ersten Mal von Kopf bis Fuß mit klarem Wasser gewaschen, um Reste von Blut, Vernix caseosa, Fruchtwasser und Mekonium zu entfernen. Um eine Standardisierung in beiden Gruppen zu gewährleisten, wurde ein spezielles Hautpflegeregime während den ersten 4 Lebenswochen Beobachtungszeit erstellt. Die Kinder wurden nach dem Abfall der Nabelschnur, meist der 7. Lebenstag, zweimal wöchentlich nur in klarem Leitungswasser (Wasserhärte 13.4°dH) bei 37°C Wassertemperatur und 22-24°C Badezimmertemperatur für 5 Minuten gebadet. Um nur den Einfluss der Feuchttücher (Gruppe FT) oder der in Wasser getränkten Baumwolltücher (Gruppe BT) im Windelbereich zu erfassen, waren abgesehen von 2x wöchentlichem Baden ohne Badezusatz, keine weiteren Pflegemaßnahmen oder die Verwendung weiterer Pflegeprodukte zugelassen. Die Windel wurde innerhalb von 24 Stunden 8 x gewechselt und bei jedem Windelwechsel erfolgte je nach Gruppenzuordnung die Anwendung des Feuchttuches oder des in klarem Wasser getränkten Baumwolltuches in der Windelregion zur Reinigung. Bei Bedarf und falls notwendig, waren während der Studie folgende Behandlungen erlaubt:

- Die Behandlung von geröteten Stellen im Genitalbereich mit Zinkpaste (z.B. Pasta zinci mollis, Mirfulan®) oder Wundschutzcreme
- Die Behandlung von Verletzungen mit antiseptischen Mitteln wie z.B. Triclosan 1% Creme oder Octenisept- Lösung
- Der Einsatz von Antimykotika z.B. bei Candida- Intertrigo: Behandlung mit Candiohermal Soft Paste oder Nystatin- Suspension (Mykundex®)
- Bei Mekonium: Hautreinigung mit Vaseline oder bei Bedarf Öl (z.B. Olivenöl oder Mandelöl)



Alle abweichenden Maßnahmen bezüglich des Pflegeregimes wurden in die entsprechenden CRFs dokumentiert.

Zu Beginn des Messzeitpunktes wurde die Messapparatur in einem Transportwagen auf die Station der Neonatologie gefahren und im Wickelraum der Neonatologie Station aufgebaut. Die Oberfläche des Untersuchungswagens wurde desinfiziert, die Sonden wurden mit jeweils in Desinfektionsmittel getränkten Kompressen gereinigt. Die Glaselektrode der pH-Sonde wurde mit Desinfektionsmittel benetzt und danach in einem Behälter mit destilliertem Wasser abgestellt. Das Kind wurde unter einer Wärmelampe auf dem Wickeltisch entkleidet und die Messung begann nach 5-10 Minuten Adaptionszeit der Haut an das Umgebungsmilieu. Die Registrierung der Raumtemperatur und der Luftfeuchtigkeit geschah durch den Room Condition Sensor, welcher am Kopfende des Wickeltisches platziert wurde. Die Messpunkte an der Haut waren folgende:

1. Abdomen, lateral des Bauchnabels
2. Laterale Fläche des Oberschenkels
3. Glutealregion, lateraler oberer Quadrant

Die Glutealregion stellt dabei den primären Messpunkt dar. Sowohl in der Gruppe FT, in welcher die Feuchttücher bei der Reinigung der Windelregion angewendet wurden, als auch in Gruppe BT, in welche in klarem Wasser getränkten Baumwolltücher bei Reinigung der Windelregion zum Einsatz kam. Damit ließ sich der Einfluss des Pflegeprodukts (Feuchttuch) versus eines in klarem Wasser getränkten Baumwolltuches, (Kontrolle), auf die hautphysiologischen Parameter und somit auf den Hautzustand in der Windelregion gut beurteilen. Die Außenfläche des Oberschenkels (lateral) und das Abdomen wurden als Repräsentanten der Hautbeschaffenheit für die Extremitäten und den Rumpf ausgewählt wurde. Die Abfolge der Messgeräte verlief folgendermaßen:

1. Tewameter
2. Corneometer
3. Skin-pH-Meter

Das Kind wurde während den Messungen in Rücken -oder Seitenlage gelagert. Um die Intervention einer Okklusion zu vermeiden, wurden die Sonden nicht exakt auf dasselbe Hautareal, sondern in angrenzende Areale aufgesetzt. Während der Messung wurde darauf geachtet, dass das Kind sich in ruhiger Verfassung befand. Falls es zur großen Unruhe kam, wurde das Kind mit Glukoselösung beruhigt oder je nach Nahrungsplan gefüttert. Nach der Erhebung der hautphysiologischen Parameter folgte eine Hautbeurteilung insbesondere der Messstellen (Abdomen, Oberschenkel und Gesäß) mit dem NSCS. Anschließend wurden die Sebutapes, jeweils zwei Hautklebefolien, am Gesäß und auf den seitlichen Oberschenkel aufgebracht. Nach Entnahme der Sebutapes wurden daneben die D-Squames, jeweils eine Hautklebefolie, am Gesäß als auch am Oberschenkel angebracht. Anschließend folgte jeweils der Abstrich im Umbilikal- und Glutealregion mittels sterilem Baumwoll-Applikator. Alle erhobenen Daten wurden in das CRF dokumentiert und das Neugeborene wurde nach Abschluss der Messungen in die Obhut seiner Eltern übergeben.

## 2.8 Statistische Datenanalyse

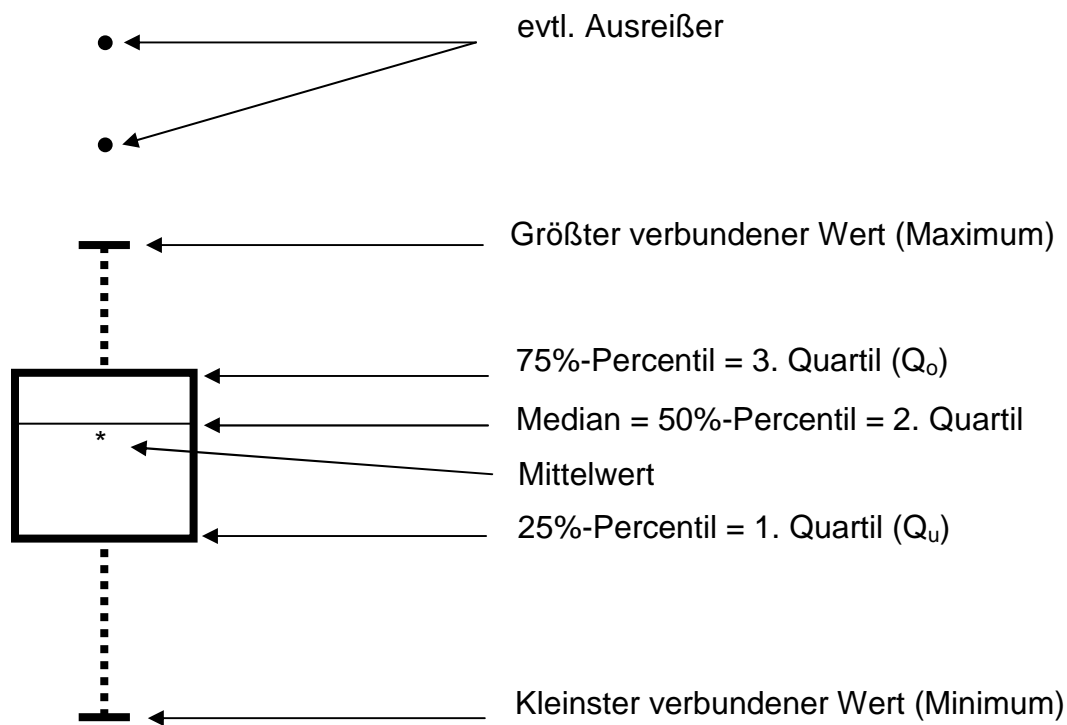
### 2.8.1 Exploratorische Analyse

Zur Veranschaulichung des Verlaufs der erhobenen Daten wurde die exploratorische Analyse für jedes Messverfahren an den jeweiligen Messstellen pro Visite (Messtag) durch jeweils ein Boxplot dargestellt. Durch die Ausreißerdefinition von Tukey lässt sich die Boxplot auch bei nicht normal- verteilten oder kleinen Stichproben anwenden. Die Box des Boxplots ist durch ordnungsstatistische Maßzahlen charakterisiert und erlaubt somit die Darstellung einer geordneten Reihe. Diese 5 Maßzahlen in den Boxplots sind wie folgt gekennzeichnet:

- der größte (nicht extreme) Wert (Maximum)
- das 75 %- Perzentil
- der Median (50 %- Perzentil)
- das 25 %- Perzentil
- der kleinste (nicht extreme) Wert (Minimum)

Zusätzlich sind Ausreißer und Extremwerte darstellbar. Der Median teilt die Reihe in zwei gleich große Hälften ein, wobei 50 % der Werte oberhalb und die restlichen 50 % unterhalb des Medians liegen.

**Abbildung 2: Darstellung eines Boxplots**



Im Boxplot werden Maßzahlen folgendermaßen dargestellt: Die Untergrenze der blauen bzw. grünen Box bildet  $Q_u$ , d.h. dieser Wert ist kleiner als  $\frac{3}{4}$  (75 %) und größer als  $\frac{1}{4}$  (25 %) der gemessenen Werte in einer geordneten Reihe und entspricht somit dem 25. Perzentil. Für  $Q_0$ , die Obergrenze der blauen bzw. grünen Box, gilt, dass genau dieser Wert größer als  $\frac{3}{4}$  (75 %) und kleiner als  $\frac{1}{4}$  (25 %) der gemessenen Werte in einer geordneten Reihe ist und entspricht daher dem 75. Perzentil. Der Median  $Me$  ist dem 50. Perzentil gleich zustellen. Die Zahlenwerte von  $Q_u$ ,  $Me$  und  $Q_0$  werden zusätzlich in Tabellenform für alle Messstellen an den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (Visiten) dargestellt.

Bei der Planung dieser klinischen Prüfung wurden für die konfirmatorische Analyse folgende Hypothesen aufgestellt:

$H_0$  (Nullhypothese): Der TEWL unterscheidet sich nicht zwischen Kindern, die mit Feuchttüchern im Windelbereich gereinigt werden und Kindern, die nur mit Baumwolltuch in klarem Wasser getränkt im Windelbereich gereinigt werden, d.h.

$$TEWL_{\text{klares Wasser}} = TEWL_{\text{Feuchttücher}}$$

gegen

$H_1$  (Alternativhypothese -zweiseitig): Der TEWL unterscheidet sich zwischen Kindern, die mit Feuchttüchern im Windelbereich gereinigt werden und Kindern, die nur mit Baumwolltuch in klarem Wasser getränkt im Windelbereich gereinigt werden, d.h.

$$TEWL_{\text{klares Wasser}} \neq TEWL_{\text{Feuchttücher}}$$

Primärer Endpunkt ist der TEWL. Sekundäre Endpunkte sind SCH, pH-Wert, D-Squame, Cytokingehalt (Sebutapes) und die mikrobielle Hautbesiedlung.

Die Befunde der Zielgröße werden zuerst exploratorisch untersucht und deskriptiv ausgewertet. Für den Vergleich der TEWL-Werte zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach Messstelle wird je nach Verteilungstyp der erhaltenen Beobachtungswerte der t-Test oder Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test verwendet. Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich metrisch skalierten sekundärer Parameter werden ebenfalls mittels t-Test oder Wilcoxon-Mann-Whitney-Test analysiert. Bei dichotomen sekundären Endpunkten kommt der  $\chi$ -Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher zur Anwendung. Zusätzlich werden für alle Endpunkte noch nichtparametrische Varianzanalysen gerechnet, um den Einfluss der Feuchttücher auf die Hautbarriere von Neugeborenen unabhängig von der Messstelle zu untersuchen.

Mit der Anwendung der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner wurde die Nullhypothese überprüft. Zu einer Ablehnung der Nullhypothese kam es, wenn die Wahrscheinlichkeit  $p$  für das Auftreten der beobachteten Messwerteverteilung bei Gültigkeit der Nullhypothese unter 0.05 lag. Dabei gilt je kleiner der Wert der Wahrscheinlichkeit  $p$  ausfällt, umso unwahrscheinlicher ist die Nullhypothese. Werte der Wahrscheinlichkeit  $p < 0.05$  werden in dieser Arbeit als statistische Signifikanz

definiert und führten zur Annahme der Alternativhypothese. Außerdem soll ein Testergebnis „statistisch hoch signifikanten“ genannt werden, wenn  $p < 0.01$ .

Die ermittelten p Werte sind für die entsprechenden Untersuchungsverfahren in Tabelle 2, Tabelle 4, Tabelle 6, Tabelle 10, Tabelle 12a und 12b wiedergegeben.

Die exploratorische Datenanalyse wurde mithilfe des Computerprogramms SPSS® 15.0G and 18.0G for Windows® (SPSS Inc.) durchgeführt. Die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner wurde mithilfe des Computerprogramms The SAS System (SAS Institute Inc.) durchgeführt.

Für das Merkmal TEWL wurden für die Verlaufsanalyse am Gesäß zunehmende Werte mit fortschreitendem Lebensalter und keine relevanten Unterschiede der Werte in den beiden Gruppen erwartet. Für die Messstellen am Oberschenkel und Abdomen wurden abnehmende Werte des TEWLs mit fortschreitendem Lebensalter in beiden Gruppen vorausgesetzt. Beim Merkmal SCH wurden tendenziell ansteigende Werte an allen Messstellen und in beiden Gruppen mit fortschreitendem Lebensalter erwartet. Bei der Hautoberflächen-pH-Messreihe wurde im Verlauf ein Trend von hohen Werten bei Geburt zu abnehmenden Werten mit fortschreitendem Lebensalter ebenfalls in beiden Gruppen angenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Transepidermaler Wasserverlust

##### Gruppenspezifischer Unterschied

Die Nullhypothese, dass der TEWL sich nicht unterscheidet zwischen Kindern, die mit Feuchttüchern und Kindern, die mit in klarem Wasser getränkten Baumwolltuch in der Windelregion gereinigt werden, wurde mit hoher Signifikanz ( $p=0.007$ ) abgelehnt (Abbildung 3c). Neugeborene, welche in der Windelregion mit Feuchttücher gesäubert wurden, zeigten signifikant niedrigere TEWL-Werte am Gesäß in der 4. LW (Me ( $Q_u-Q_o$ ): 9.60 (8.9–10.82 g/m<sup>2</sup>/h) im Vergleich zu denen die mit in klarem Wasser getränkten Baumwolltücher gereinigt wurden (11.15 (10.52–12.1 g/m<sup>2</sup>/h) (Tabelle 3 und 3a). Baseline TEWL-Werte waren am Gesäß für beide Gruppen am 2. LT vergleichbar (Gruppe FT: 8.9 (8.22-10.82); Gruppe BW: 8.8 (8.3–10.52) g/m<sup>2</sup>/h), (Tabelle 3a und 3b). In den nicht von der Windel bedeckten Messarealen Abdomen und Oberschenkel konnte kein statistisch signifikanter gruppenspezifischer Unterschied in Bezug auf den TEWL festgestellt werden (Tabelle 2. Abbildungen 3a und b).

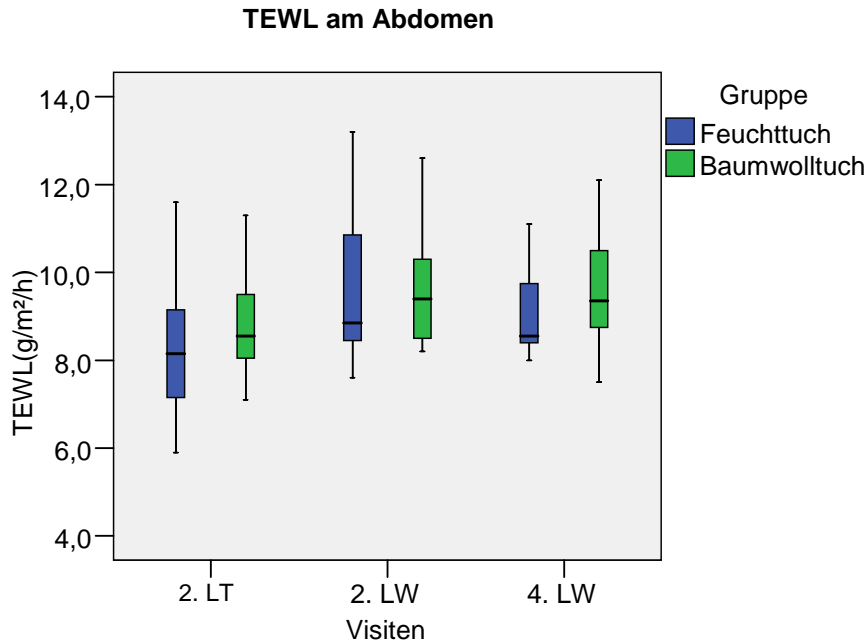
##### Postnatale Adaption (gruppenunspezifisch)

Die Untersuchung dieser klinischen Prüfung zeigte, dass der TEWL in beiden Gruppen (n=40) vom 2. LT zur 2. LW am Abdomen ( $p=0.002$ ), Oberschenkel ( $p=0.038$ ) und Gesäß ( $p<0.001$ ) statistisch signifikant angestiegen ist (Abbildung 3d). Von der 2. LW bis zur 4. LW blieben die TEWL-Werte annähernd an allen drei Messarealen stabil. Baseline TEWL-Werte waren statistisch signifikant erhöht am Oberschenkel (Me: 9.60 g/m<sup>2</sup>/h) und Gesäß (Me: 8.85 g/m<sup>2</sup>/h) versus Abdomen (Me: 8.40 g/m<sup>2</sup>/h). In der 4. LW zeigte das windelbedeckte Gesäß (Me: 10.60 g/m<sup>2</sup>/h) die höchsten TEWL-Werte im Vergleich zu Abdomen (Me: 9.10 g/m<sup>2</sup>/h) und Oberschenkel (Me: 10.05 g/m<sup>2</sup>/h) ( $p=0.002$ ).

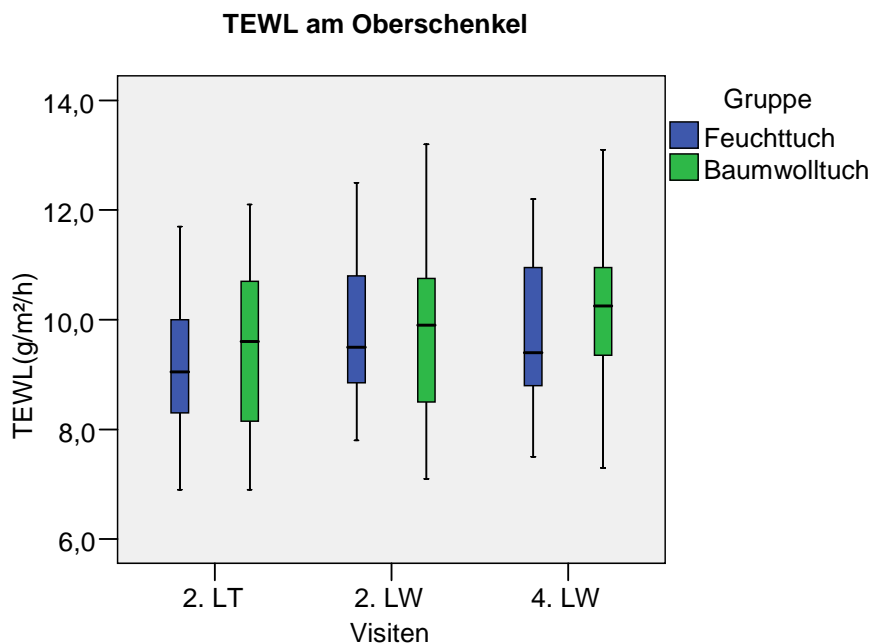
Tabelle 2: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der TEWL-Werte**

Körperregion	mit der Gültigkeit der Nullhypothese verbundene Wahrscheinlichkeit p	
	kein gruppenspezifischer Einfluss auf den TEWL	
Abdomen	0.634	
Oberschenkel	0.593	
Gesäß	0.007	

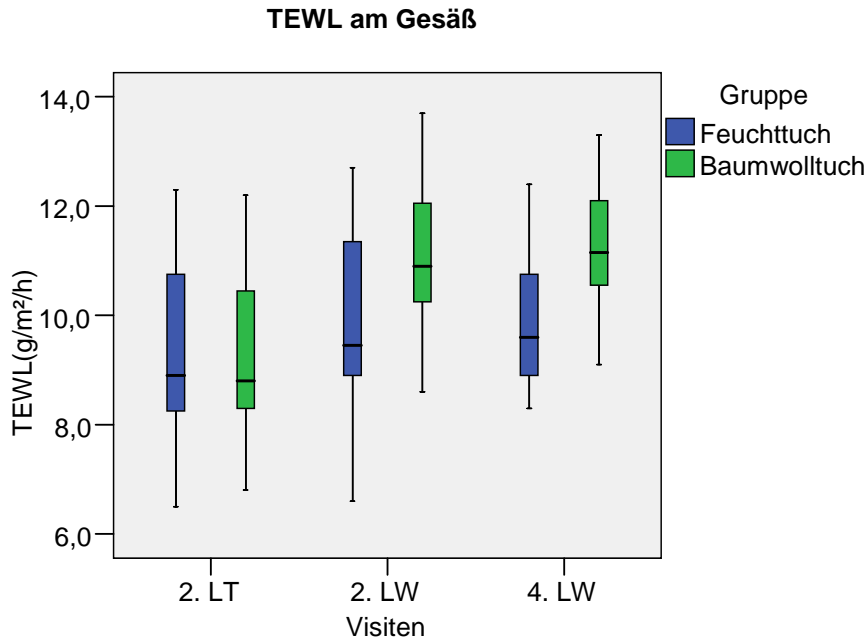
TEWL = Transepidermaler Wasserverlust



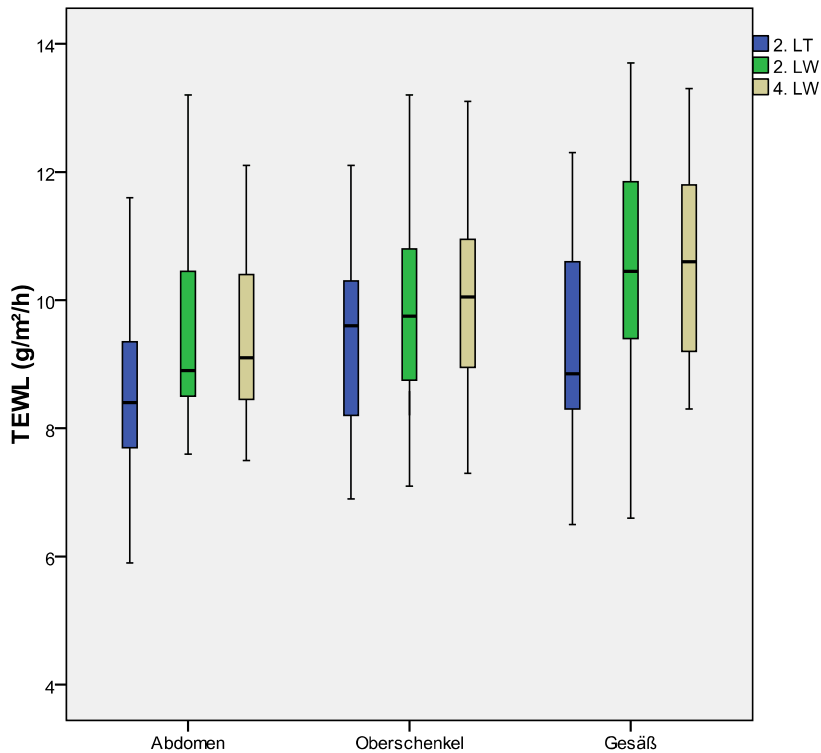
**Abbildung 3a:** Entwicklung des TEWL am Abdomen. Ein geringfügiger Anstieg der Mediane ist vom 2. Lebenstag zur 2. Lebenswoche bei beiden Gruppen zu sehen, jedoch ist in der 4. Lebenswoche ein geringer Abfall der Mediane zu beobachten. Die TEWL-Werte des Abdomens in beiden Gruppen haben sich statistisch nicht signifikant unterschieden ( $p=0.63$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche;  $n$  (Gruppe FT)=20;  $n$  (Gruppe BT)=20



**Abbildung 3b:** Über die ersten 4 Lebenswochen sind geringfügige Schwankungen der Mediane in beiden Gruppen zu verzeichnen. Insgesamt zeigt sich ein stabiler Verlauf der TEWL-Werte am Oberschenkel. Signifikante gruppenspezifische Unterschiede konnten nicht erhoben werden ( $p=0.59$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche;  $n$  (Gruppe FT)=20;  $n$  (Gruppe BT)=20



**Abbildung 3c:** Während am 2. Lebenstag der Median in beiden Gruppen annähernd sich gleich zeigt, ist ab der 2. Lebenswoche und 4. Lebenswoche ein deutlicher Anstieg des Medians in Gruppe BT zu erkennen. Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant ( $p=0.007$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche;  $n$  (Gruppe FT)=20;  $n$  (Gruppe BT)=20



**Abbildung 3d:** Postnatale Entwicklung des TEWL an allen drei Messarealen in beiden Gruppen ( $n=40$ ). Generell steigt der TEWL signifikant vom 2. LT zur 4. LW in an allen drei Messorten an ( $p=0.02$ ). Zwischen 2. LW und 4. LW bleibt der TEWL annähernd stabil für alle drei Messareale. Baseline Werte von Oberschenkel und Gesäß sind signifikant höher versus Abdomen ( $p=0.002$ ;  $p=0.03$ ). Im Verlauf zeigt das Gesäß die signifikant höchsten TEWL-Werte versus Abdomen und Oberschenkel ( $p=0.02$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche



Tabelle 3: **Median und Quartile des TEWL bei Neugeborenen, 1.-4. LW in der Feuchttuchgruppe**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Abdomen	2. LT	6.98	8.15	9.18
	2. LW	8.43	8.85	10.99
	4. LW	8.40	8.55	9.93
Oberschenkel	2. LT	8.25	9.05	10.10
	2. LW	8.83	9.50	10.850
	4. LW	8.75	9.40	11.025
Gesäß	2. LT	8.22	8.90	10.82
	2. LW	8.90	9.45	11.58
	4. LW	8.90	9.60	10.82

TEWL = Transepidermaler Wasserverlust in  $\text{g/m}^2/\text{h}$ ; LA = Lebensalter; LT = Lebenstag;  
LW = Lebenswoche

Tabelle 3a: **Median und Quartile des TEWL bei Neugeborenen, 1.-4. LW in der Baumwolltuchgruppe**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Abdomen	2. LT	8.03	8.55	9.50
	2. LW	8.50	9.40	10.30
	4. LW	8.73	9.35	10.50
Oberschenkel	2. LT	8.13	9.60	10.80
	2. LW	8.45	9.90	10.83
	4. LW	9.33	10.25	10.98
Gesäß	2. LT	8.30	8.80	10.52
	2. LW	10.18	10.90	12.13
	4. LW	10.52	11.15	12.10

TEWL = Transepidermaler Wasserverlust in  $\text{g/m}^2/\text{h}$ ; LA = Lebensalter; LT = Lebenstag;  
LW = Lebenswoche

### 3.1.1 Stratum corneum Hydratation

#### Gruppenspezifischer Unterschied

Da die SCH einen sekundären Endpunkt in dieser klinischen Studie darstellt, war das Feuchtigkeitsverhalten am primären Messpunkt, dem Gesäß, von großem Interesse. Sowohl für das Abdomen (Abbildung 4a), den Oberschenkel (Abbildung 4b), als auch für das Gesäß (Abbildung 4c) wurden keine gruppenspezifischen Unterschiede ermittelt. Damit war der Einfluss des Feuchttuches als auch des in klarem Wasser getränkten Baumwolltuches statistisch nicht signifikant unterschiedlich auf die SCH (Tabelle 4).

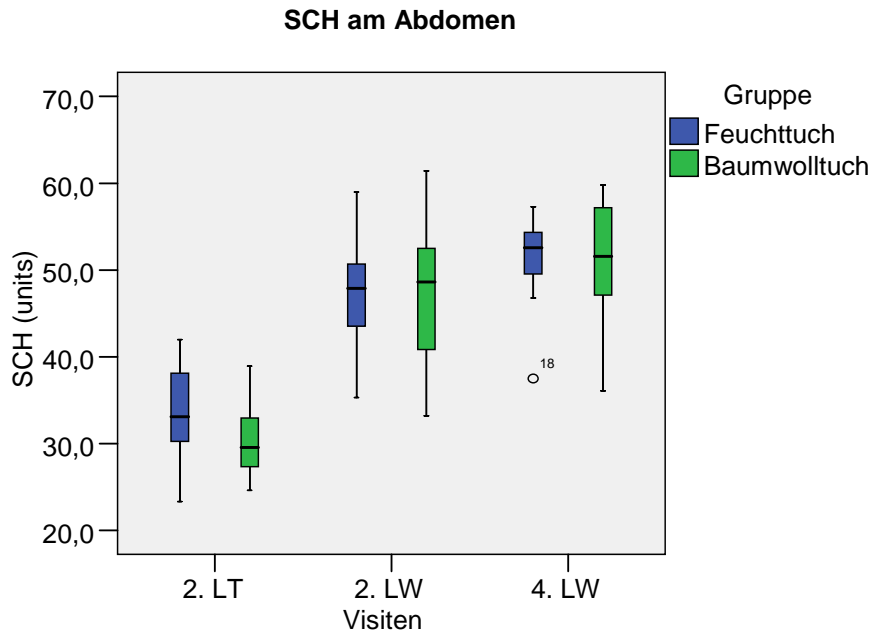
#### Postnatale Adaption (gruppenunspezifisch)

Die Feuchtigkeit des Stratum corneums steigt stetig an allen 3 Messstellen (Abdomen, Oberschenkel und Gesäß) in beiden Gruppen (n=40) signifikant während den ersten 4 Lebenswochen an (Abbildung 4 d). Signifikant höhere Medianwerte des SCH wurden am Gesäß (Me (Q<sub>u</sub>-Q<sub>o</sub>):54 (38 – 60) units) und Abdomen (52 (36 – 60) units) im Vergleich zu Oberschenkel (35 (24 – 41) units) während allen drei Messzeitpunkten festgestellt.

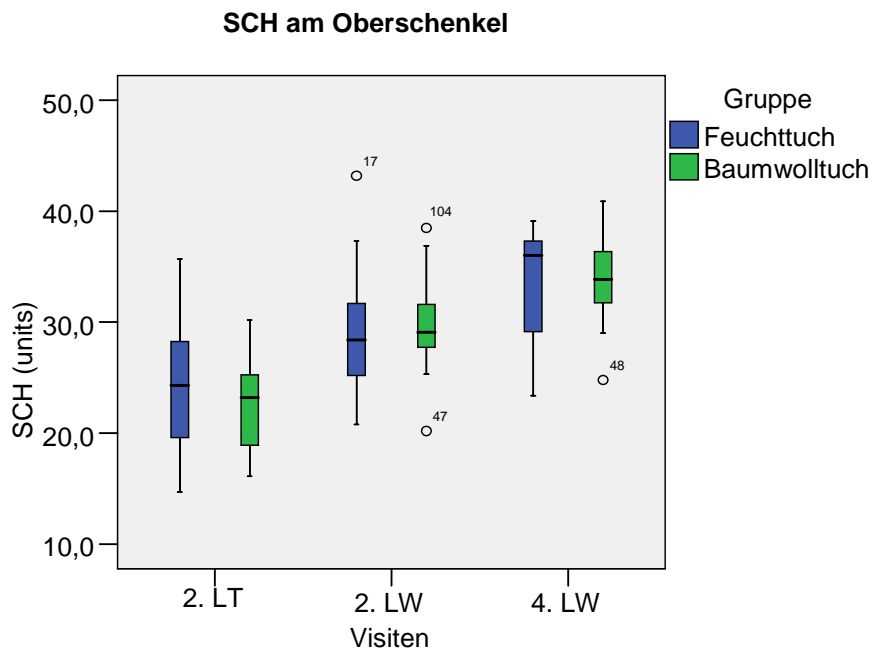
Tabelle 4 : **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der SCH-Werte**

Körperregion	kein gruppenspezifischer Einfluss des Feuchttuches bzw. in Wasser getränktes Baumwolltuch auf die SCH
Abdomen	0.258
Oberschenkel	0.344
Gesäß	0.435

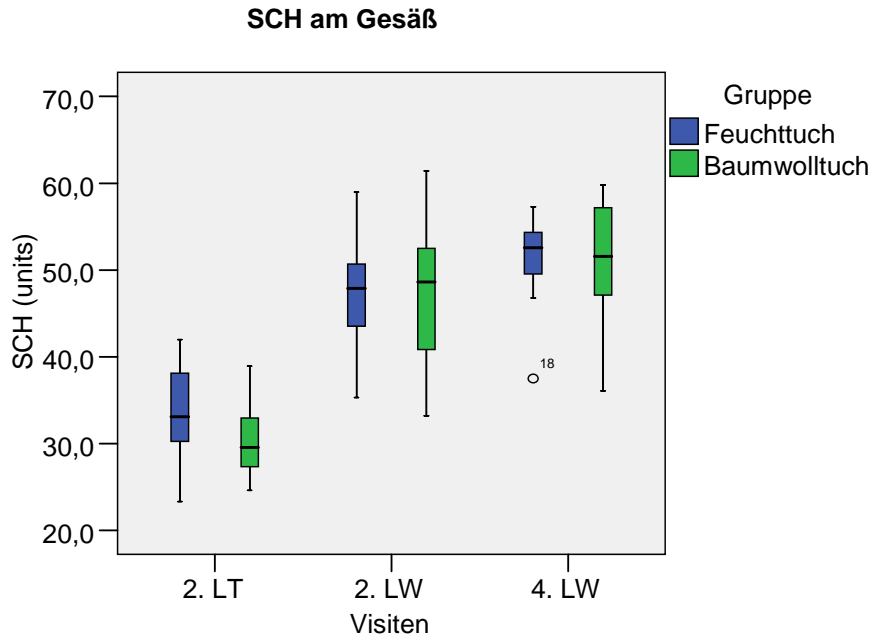
SCH = Stratum corneum Hydratation



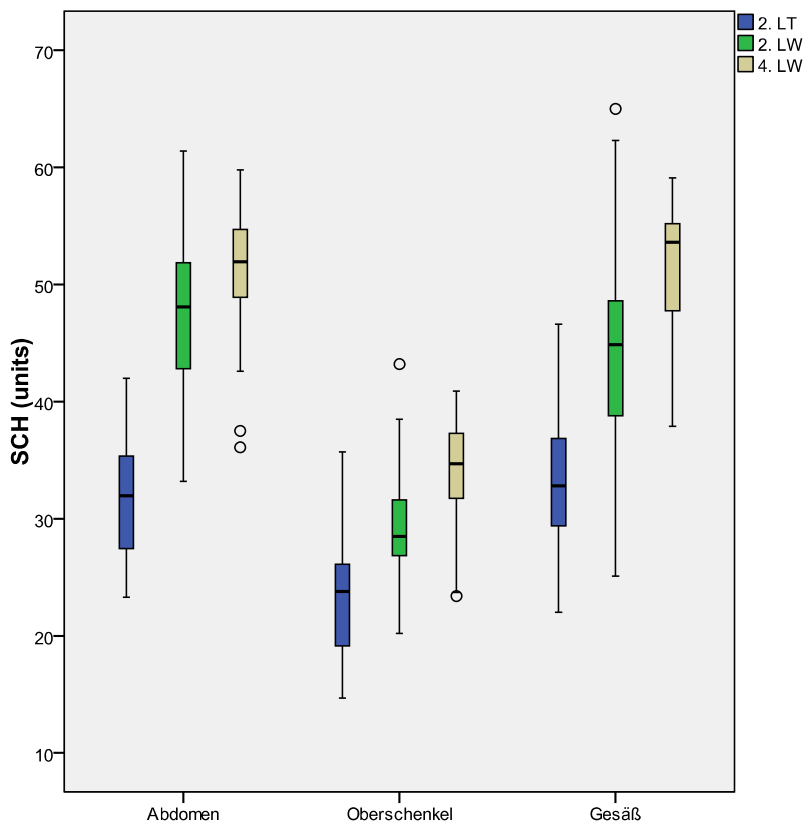
**Abbildung 4a:** Es ist ein stetiger Anstieg der SCH-Werte in beiden Gruppen über die gesamte Beobachtungszeit zu ersehen. Weiterhin sind kaum Schwankungen der Mediane in beiden Gruppen zu beobachten, eher geringe Schwankungen der mittleren Spannweite ohne erkennbare Muster. Die SCH-Werte am Abdomen unterscheiden sich nicht statistisch signifikant voneinander in beiden Gruppen ( $p=0.258$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; <sup>o</sup> = Ausreißer; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20



**Abbildung 4b:** Am Oberschenkel steigen die Werte des SCH im Verlauf in beiden Gruppen an. Innerhalb der Gruppen zeichnet sich kein Unterschied bezüglich der SCH- Werte, ( $p=0.344$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; <sup>o</sup> = Ausreißer; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20



**Abbildung 4c:** Ein ähnlicher Anstieg der SCH Werte ist auch am Gesäß in beiden Gruppen zu verzeichnen. Daraus lässt sich kein gruppenspezifischer unterschiedlicher Verlauf der SCH-Werte erschließen, ( $p=0.435$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; ° = Ausreißer n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20



**Abbildung 4d:** Postnataler Verlauf des SCH an allen drei Messorten in beiden Gruppen ( $n=40$ ). Es zeigt sich ein stetiger signifikanter Anstieg der SCH ( $p<0.001$ ) an allen drei Messarealen zu allen Beobachtungszeitpunkten. Die höchsten SCH weist das Gesäß und Abdomen auf im Vergleich zu Oberschenkel. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ( $p<0.001$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; ° = Ausreißer

Tabelle 5: **Median und Quartile der SCH bei reifen Neugeborenen, 1.-4. LW in der Feuchttuchgruppe**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Abdomen	2. LT	29.78	33.10	38.25
	2. LW	43.20	47.90	51.00
	4. LW	49.43	52.55	54.42
Oberschenkel	2. LT	19.35	24.30	28.28
	2. LW	24.85	28.40	32.00
	4. LW	26.77	36.00	37.30
Gesäß	2. LT	29.10	31.95	36.75
	2. LW	35.05	44.65	48.60
	4. LW	48.65	53.00	55.70

SCH = Stratum corneum Hydratation (dimensionslos); LA = Lebensalter; LT = Lebenstag;  
LW = Lebenswoche

Tabelle 5a: **Median und Quartile der SCH bei reifen Neugeborenen, 1.-4. LW in der Baumwolltuchgruppe**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Abdomen	2. LT	27.32	29.55	33.07
	2. LW	40.32	48.60	52.80
	4. LW	46.35	51.55	57.20
Oberschenkel	2. LT	18.75	23.20	25.37
	2. LW	27.62	29.10	31.75
	4. LW	31.72	33.85	37.07
Gesäß	2. LT	29.82	33.05	36.97
	2. LW	38.92	45.10	48.80
	4. LW	44.37	53.60	55.35

SCH = Stratum corneum Hydratation (dimensionslos); LA = Lebensalter; LT = Lebenstag;  
LW = Lebenswoche

### 3.1.2 Hautoberflächen-pH

#### Gruppenspezifischer Unterschied

Zu den sekundären Endpunkten zählen auch die Ergebnisse der pH- Messungen in dieser klinischen Prüfung, daher war der pH-Werteverlauf in beiden Gruppen am Gesäß von Bedeutung. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der pH-Werte am Abdomen (Abbildung 5a), Oberschenkel (Abbildung 5b) und Gesäß (Abbildung 5c), in Bezug auf die Anwendung des Feuchttuches bzw. des in klarem Wasser getränkten Baumwolltuches in der Windelregion, festgestellt (Tabelle 6). Anhand der Medianverteilung in Gruppe FT und BT konnte am Abdomen und Oberschenkel keine pH-Werte über 5.5 festgestellt werden (Tabelle 7, 7a).

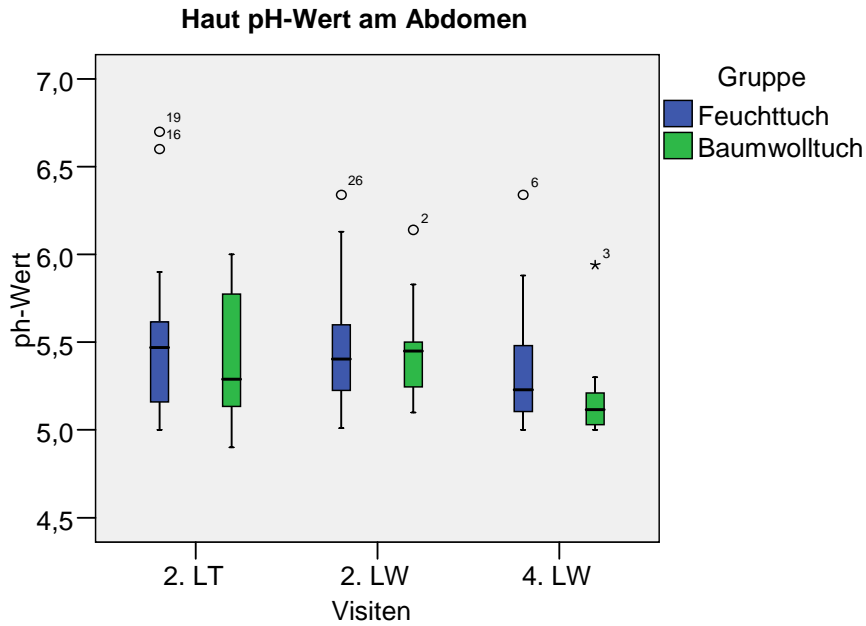
#### Postnatale Adaption (gruppenunspezifisch)

Die Hautoberflächen-pH Messungen wiesen im Verlauf von der 2. LW zur 4. LW an allen drei Messorten Abdomen ( $p < 0.001$ ), Oberschenkel ( $p < 0.001$ ) und Gesäß ( $p = 0.001$ ) einen statistisch signifikanten Abfall auf (Abbildung 5d). Während den ersten 4 Lebenswochen wurden statistisch signifikante erhöhte pH-Werte an dem windelbedeckten Gesäß im Vergleich zu ungewickelter Haut dem Abdomen und Oberschenkel nachgewiesen ( $p < 0.001$ ).

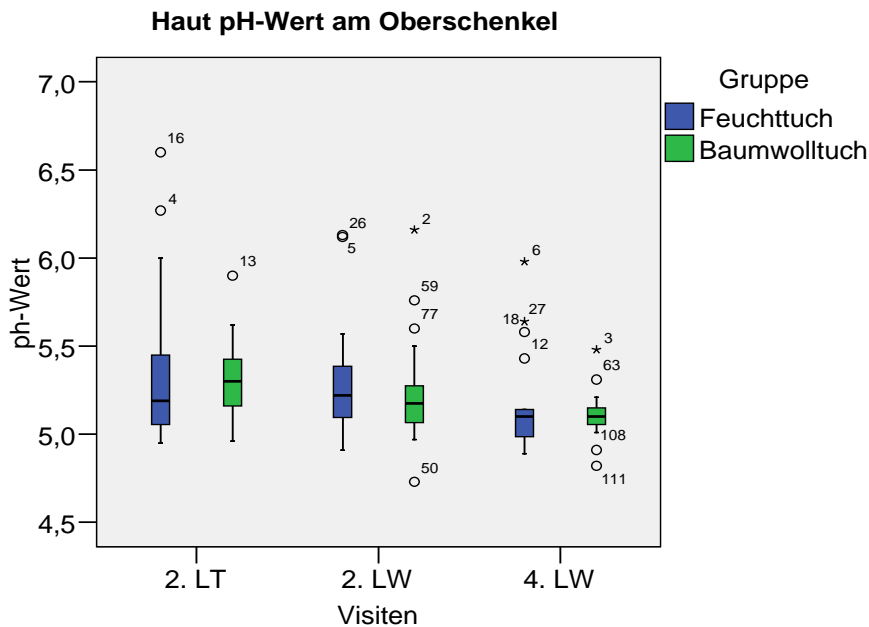
Tabelle 6: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der Haut -pH-Werte**

Körperregion	kein gruppenspezifischer Einfluss des Feuchttuches bzw. in Wasser getränktes Baumwolltuch auf den Haut -pH-Wert
Abdomen	0.153
Oberschenkel	0.347
Gesäß	0.290

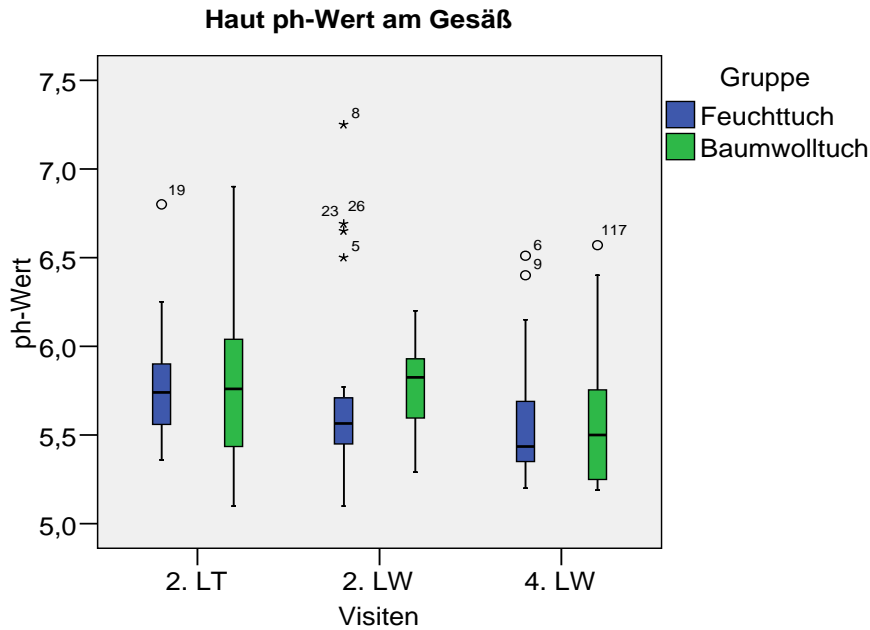
pH = Hautoberflächen-pH



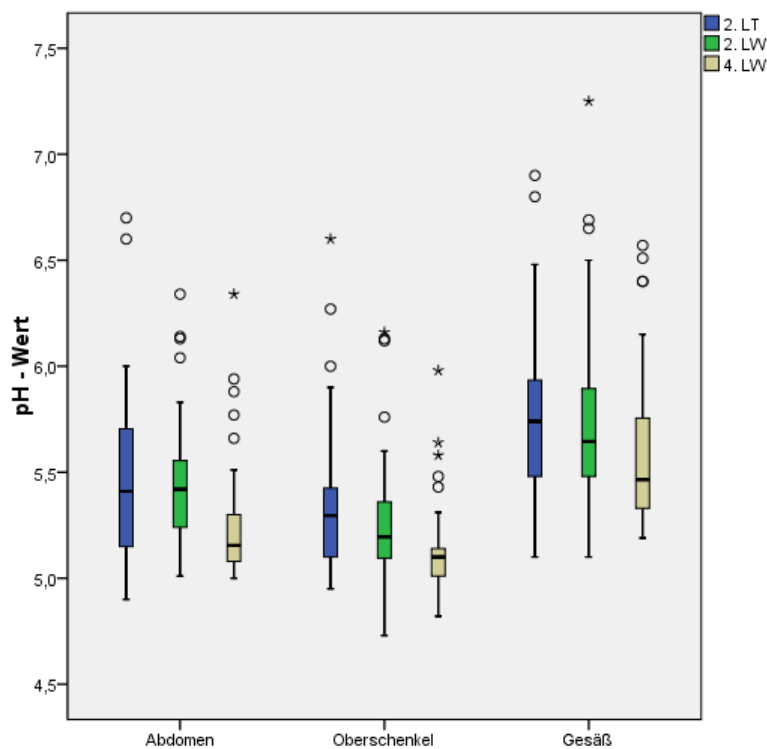
**Abbildung 5a:** Es zeigte sich in Bezug auf die pH-Werte am Abdomen kein Unterschied in beiden Gruppen. ( $p=0.153$ ). Im Verlauf, besonders in der 4. LW, ist ein Abfall der pH-Werte in beiden Gruppen zu verzeichnen. LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; \*<sup>0</sup> = Ausreißer; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20



**Abbildung 5b:** Am Oberschenkel ist ein ähnlicher stetiger Abfall der pH-Werte innerhalb der beiden Gruppen über die 4 Wochen Beobachtungszeit erkennbar. Es besteht kein signifikanter Unterschied der pH-Werte in beiden Gruppen. ( $p=0.347$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; \*<sup>0</sup> = Ausreißer; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20



**Abbildung 5c:** Die pH-Werte sinken im Verlauf am Gesäß in beiden Gruppen. Es ist kein Unterschied der pH-Werte in beiden Gruppen zu verzeichnen. ( $p=0.290$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche ; \* $^{\circ}$  = Ausreißer; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20



**Abbildung 5d:** Verlauf des Hautoberflächen-pH für beide Gruppen ( $n=40$ ). Anhand der Mediane zeigt sich für Abdomen ( $p<0.001$ ), Oberschenkel ( $p<0.001$ ) und Gesäß ( $p = 0.001$ ) ein signifikanter Abfall der pH-Werte von 2. LW zur 4. LW. Die höchsten pH-Werte wurden am Gesäß im Vergleich zu Abdomen und Oberschenkel festgestellt während den ersten vier Lebenswochen. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ( $p<0.001$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche ; \* $^{\circ}$  = Ausreißer



Tabelle 7: **Median und Quartile der Haut- pH-Werte bei reifen Neugeborenen, 1.-4. LW in der Feuchttuchgruppe**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Abdomen	2. LT	5.16	5.47	5.62
	2. LW	5.21	5.40	5.60
	4. LW	5.10	5.23	5.49
Oberschenkel	2. LT	5.04	5.19	5.47
	2. LW	5.09	5.22	5.39
	4. LW	4.97	5.10	5.14
Gesäß	2. LT	5.54	5.74	5.90
	2. LW	5.45	5.56	5.74
	4. LW	5.34	5.43	5.74

LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

Tabelle 7a: **Median und Quartile der Haut- pH-Werte bei reifen Neugeborenen, 1.-4. LW in der Baumwolltuchgruppe**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Abdomen	2. LT	5.13	5.29	5.78
	2. LW	5.23	5.45	5.50
	4. LW	5.03	5.11	5.21
Oberschenkel	2. LT	5.14	5.30	5.42
	2. LW	5.04	5.17	5.30
	4. LW	5.03	5.10	5.15
Gesäß	2. LT	5.41	5.76	6.08
	2. LW	5.58	5.82	5.94
	4. LW	5.24	5.50	5.75

LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

### 3.1.3 Neonatal Skin Condition Score

#### Gruppenspezifischer Unterschied

Bezüglich der Hautkondition an den Messarealen Abdomen, Oberschenkel und Gesäß konnten keine statistisch signifikante gruppenspezifische Unterschiede beobachtet werden. Beide Gruppen FT und BT waren vom klinischen Hautzustand in den drei Messarealen vergleichbar.

#### Postnatale Adaption (gruppenunspezifisch)

Während den ersten 4 Lebenswochen zeigte sich der NSCS zwischen 3 bis 5. Keine der Neugeborenen zeigte einen Score von über 5. Am Oberschenkel zeigte sich eine milde Erhöhung mit einem Score von 4 (5%) am 2. LT, welche auf einen Score von 11 (27%) in der 2. LW angestiegen ist. In der 4. LW sind dann nur 2 % der Kinder mit einem Score von 4 am Oberschenkel beobachtet worden (Tabelle 8). Die meisten

Scoren der getesteten drei Messareale haben ein Score von 3 und repräsentieren einen physiologischen Hautzustand mit keinem Anzeichen von Xerosis, Erythem oder Exkoration.

Tabelle 8: **NSCS während der ersten 4 Lebenswochen für beide Gruppen (n=40).**

Lokalisation	LA	NSCS	n=40 (%)
Oberschenkel	2.LT	3	37 (93)
		4	2 (5)
		5	1 (2)
	2.LW	3	29 (73)
		4	11 (27)
	4.LW	3	39 (98)
	4	1 (2)	
Abdomen	2. LT	3	37 (93)
		4	3 (7)
	2.LW	3	39 (98)
		4	1 (2)
	4.LW	3	40 (100)
	Gesäß	2.LT	3
4			6 (15)
2.LW		3	29 (73)
		4	11 (27)
4.LW		3	33 (83)
		4	7 (17)

NSCS= neonatal skin condition score; LA=Lebensalter;  
LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

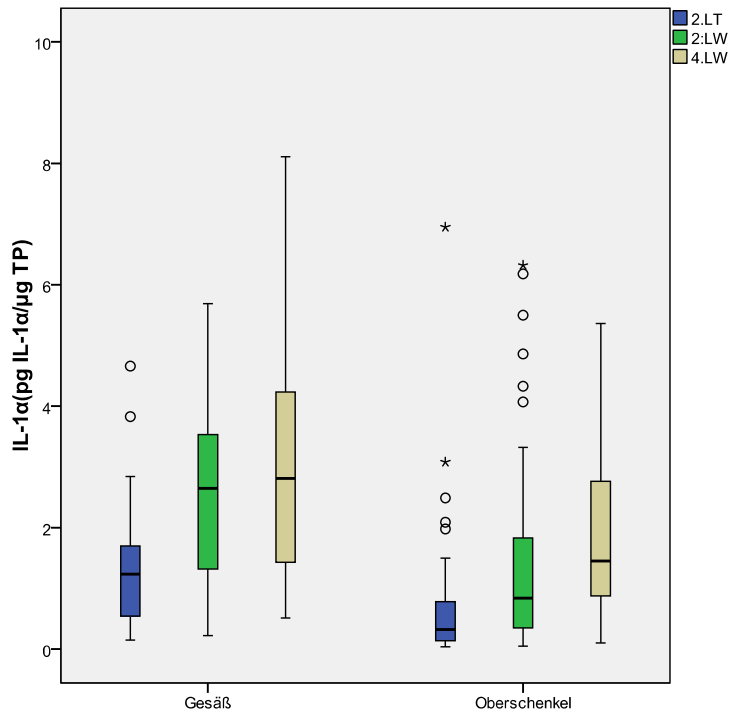
### 3.1.4 Bestimmung des Cytokingehalts anhand von Sebutapes®

#### Gruppenspezifischer Unterschied

Der Gehalt des Cytokin IL1- $\alpha$  weist keine statistisch signifikante gruppenspezifische Unterschiede in den Messarealen Gesäß und Oberschenkel auf.

#### Postnatale Adaption (gruppenunspezifisch)

Während den ersten vier LW konnte ein statistisch signifikant erhöhter Gehalt von IL1- $\alpha$  am Gesäß im Vergleich zu Oberschenkel beobachtet werden ( $p=0.01$ ). Am 2. LT wurde am Gesäß ein Medianwert von (Me ( $Q_u$ - $Q_o$ ):1.24 (0.52 – 1.43) pg/IL-1 $\alpha$ / $\mu$ g TP) im Vergleich zu Oberschenkel mit Werten von 1.2 (0.3 – 4.7) pg/IL-1 $\alpha$ / $\mu$ g TP) festgestellt (Tabelle 9). Des Weiteren wurde ein signifikanter Anstieg ( $p<0.001$ ) des IL1- $\alpha$  für beide Messorte Gesäß und Oberschenkel vom 2. LT im Vergleich zu 4. LW (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Verlauf während der ersten 4 LW von IL-1 $\alpha$  in beiden Gruppen (n=40). Statistisch signifikanter (p=0.01) Anstieg des IL-1 $\alpha$  wurde am Gesäß und Oberschenkel vom 2. LT zur 4. LW festgestellt. Von 2. LW bis 4.LW bleiben die IL-1 $\alpha$  Werte an beiden Messarealen stabil. Des Weiteren konnten statistisch signifikant höhere IL-1 $\alpha$  Werte am Gesäß im Vergleich zu Oberschenkel während den ersten 4 LW beobachtet werden (p=0.01); \*<sup>o</sup> = Ausreißer

**Tabelle 9: Median und Quartile des Cytokins Il-1 $\alpha$  bei reifen Neugeborenen, 1.-4. LW in beiden Gruppen, n=40**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Oberschenkel	2. LT	0.12	0.32	0.80
	2. LW	0.33	0.76	1.85
	4. LW	0.76	1.37	2.83
Gesäß	2. LT	0.52	1.24	1.43
	2. LW	1.29	2.65	2.81
	4. LW	1.54	3.55	4.30

LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

### 3.1.5 Epidermale Desquamation

#### Gruppenspezifischer Unterschied

Für die epidermale Desquamation konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen FT und BT nachgewiesen werden (Tabelle 10, Abbildungen 7a und b).

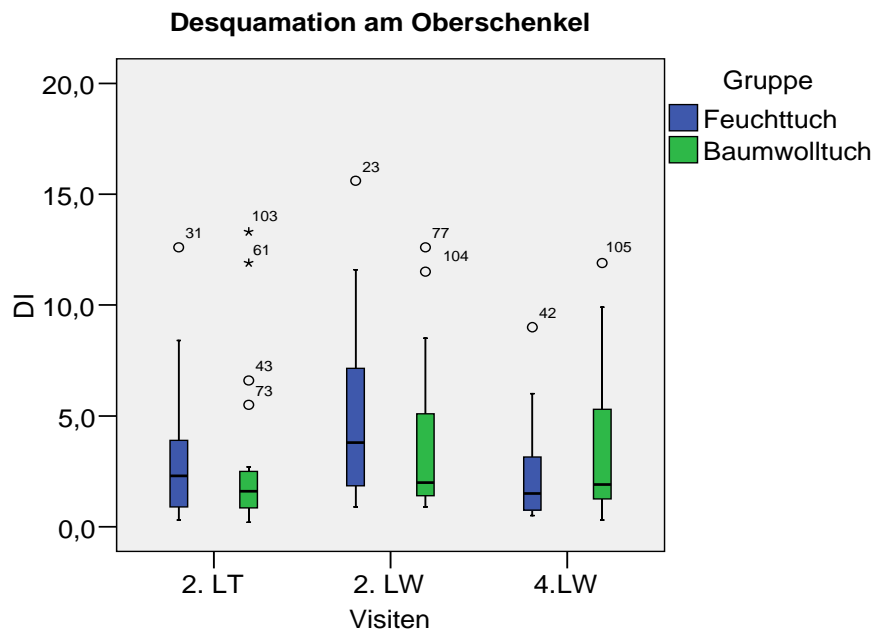
#### Postnatale Adaption (gruppenunspezifisch)

Der Boxplotdarstellung der epidermalen Desquamation am Oberschenkel kann man entnehmen, dass in beiden Gruppen (n=38) die Hautschuppung in der 2. LW tendenziell (p=0.05) ansteigt und in der 4. LW wieder statistisch signifikant (p=0.003) absinkt (Abbildung 7c). Diese Beobachtung ist für das Gesäß statistisch nicht signifikant (Abbildung 7c).

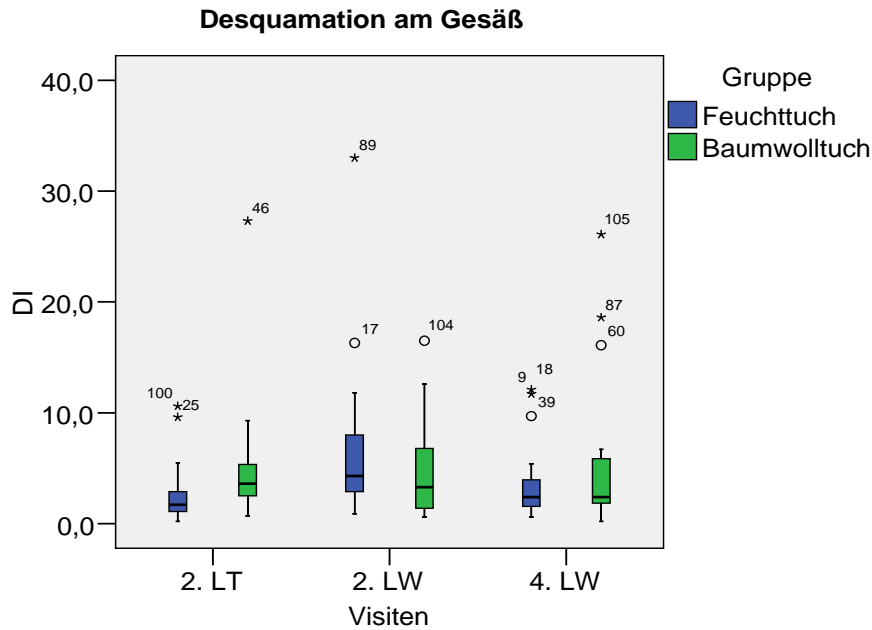
Tabelle 10: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der DI**

Körperregion	kein gruppenspezifischer Einfluss des Feuchttuches bzw. in Wasser getränktes Baumwolltuch auf die Desquamation
Oberschenkel	0.059
Gesäß	0.066

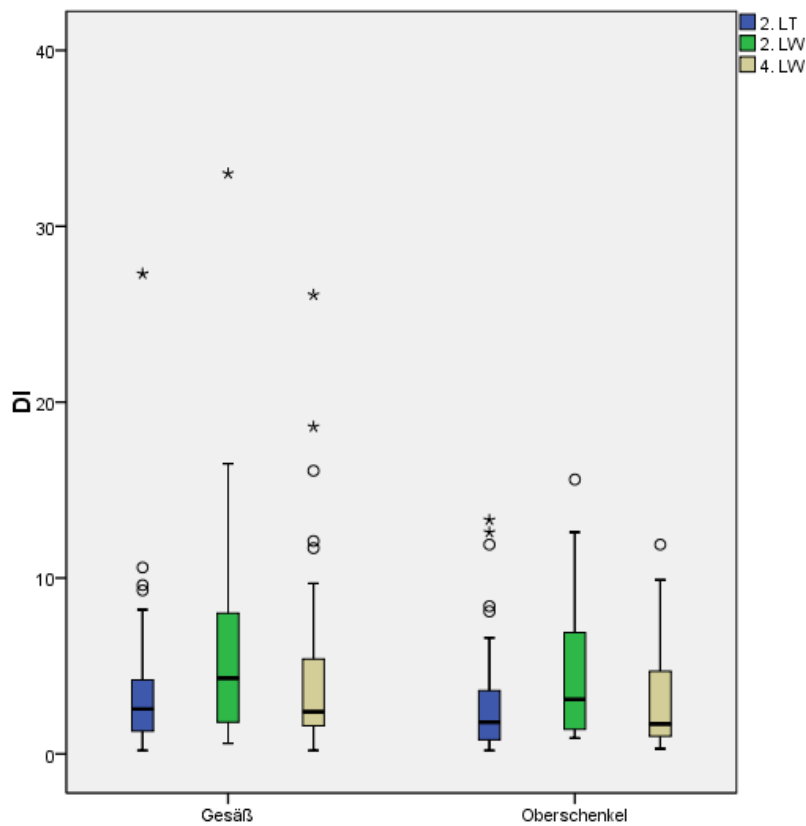
DI = Desquamationsindex



**Abbildung 7a:** Vom 2. LT zur 4. LW zeigt sich hinsichtlich epidermaler Schuppung am Oberschenkel keine statistisch signifikanten Unterschiede, (p=0.059). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; DI = Desquamationsindex; \*<sup>o</sup> = Ausreißer; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20



**Abbildung 7b:** In der 2. LW ist eine erhöhte Hautschuppung am Gesäß in beiden Gruppen zu beobachten. In der 4. LW ist die Hautschuppung wieder rückläufig. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Gruppen, ( $p=0.066$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; DI = Desquamationsindex; \*<sup>o</sup> = Ausreißer; n (Gruppe FT)=19; n (Gruppe BT)=19



**Abbildung 7c:** Die postnatale epidermale Desquamation ( $n=38$ ) am Oberschenkel steigt tendenziell vom 2. LT zur 2. LW, gefolgt von einem signifikanten Abfall ( $p=0.003$ ) der Hautschuppung zur 4. LW. Anhand der Mediane zeigt sich am Gesäß auch ein Anstieg der Hautschuppung vom 2. LT zur 2. LW, gefolgt von einem Abfall zur 4. LW. Diese Beobachtung am Gesäß ist statistisch nicht signifikant. LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; \*<sup>o</sup> = Ausreißer

Tabelle 11: **Median und Quartile der DI bei reifen Neugeborenen, 1.-4. LW in der Feuchttuchgruppe**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Oberschenkel	2. LT	0.80	2.30	4.20
	2. LW	1.80	3.80	7.30
	4. LW	0.70	1.50	3.40
Gesäß	2. LT	1.00	1.70	3.20
	2. LW	2.50	4.30	8.00
	4. LW	1.50	2.40	4.10

DI = Desquamationsindex; LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

Tabelle 11a: **Median und Quartile der DI bei reifen Neugeborenen, 1.-4. LW in der Baumwolltuchgruppe**

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Oberschenkel	2. LT	0.70	1.60	2.70
	2. LW	1.40	2.00	6.20
	4. LW	1.20	1.90	5.80
Gesäß	2. LT	2.50	3.60	5.40
	2. LW	1.30	3.30	6.90
	4. LW	1.80	2.40	5.90

DI = Desquamationsindex; LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

### 3.1.6 Mikrobielle Hautbesiedlung und Auftreten von Windeldermatitiden

#### Gruppenspezifischer Unterschied

Der Einfluss des Feuchttuches oder des in Wasser getränkten Baumwolltuches war statistisch nicht signifikant in Bezug auf die mikrobielle Hautbesiedlung in der Gluteal- und Umbilikalregion.

#### Glutealregion

Die Pilzbesiedlung, repräsentiert durch die Spezies *Candida albicans*, am Gesäß war in der FT am 2. LT mit 10 % und in der BT mit 5 % vertreten. Am Ende der Beobachtungszeit, in der 4. LW, waren in der FT 5 % der kleinen Probanden von der *Candida albicans* Besiedlung in der Windelregion betroffen und in der BT lag die Anzahl bei 10 % (Abbildung 8a). Bakterien am Gesäß kamen mit 95 % in beiden Gruppen am 2. Lebenstag vor. In der 4. LW war bei 80 % der Kinder in der FT und bei 85 % der Kinder in der BT das Gesäß mit Bakterien besiedelt (Abbildung 8b). Diese Beobachtung ist statistisch nicht signifikant gewesen.

## Umbilikalregion

In beiden Gruppen sind am 2. LT die Nabelschnur bei 5 % der Kinder mit *Candida albicans* besiedelt, wohingegen in der 4. LW kein *Candida albicans* in beiden Gruppen am Nabelbereich nachzuweisen ist (Abbildung 9a). Die bakterielle Besiedlung im Nabelschnurbereich beträgt in der FT 65 % und in der Baumwolltuchgruppe 75 % am 2. Lebenstag. Auf 45 % geht die bakterielle Besiedlung im Nabelbereich in der FT und auf 60 % in der Baumwolltuchgruppe in der 4. Lebenswoche zurück (Abbildung 9b). In der Umbilikalregion war diese Beobachtung nicht statistisch signifikant.

Tabelle 12: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der *Candida albicans* Besiedlung**

Körperregion	kein gruppenspezifischer Einfluss des Feuchttuches bzw. in Wasser getränktes Baumwolltuch auf die <i>Candida albicans</i> Besiedlung
Nabelbereich	1.000
Gesäß	0.331

Tabelle 12a: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der bakterielle Besiedlung der Haut**

Körperregion	kein gruppenspezifischer Einfluss des Feuchttuches bzw. in Wasser getränktes Baumwolltuch auf die bakterielle Besiedlung
Nabelbereich	0.842
Gesäß	0.737

Tabelle 13: **Häufigkeiten und Prozentzahl (%) der bakteriellen- und *Candida albicans* Besiedlung in der Umbilikal- und Glutealregion in der Feuchttuchgruppe (n=20)**

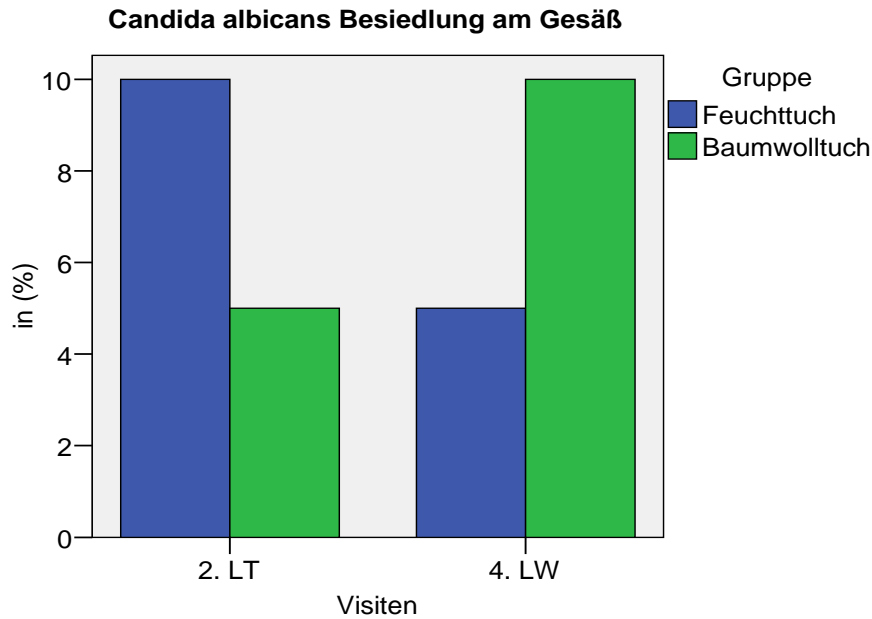
Bakterielle Besiedlung	LA	Anzahl (%)	<i>Candida albicans</i>	LA	Anzahl (%)
Umbilikal	2. LT	13 (65%)	Umbilikal	2.LT	1 (5%)
	4. LW	9 (45%)		4.LW	0 (0%)
Gesäß (perianal)	2. LT	19 (95%)	Gesäß (perianal)	2.LT	2 (10%)
	4. LW	16 (80%)		4.LW	1 (5%)

LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

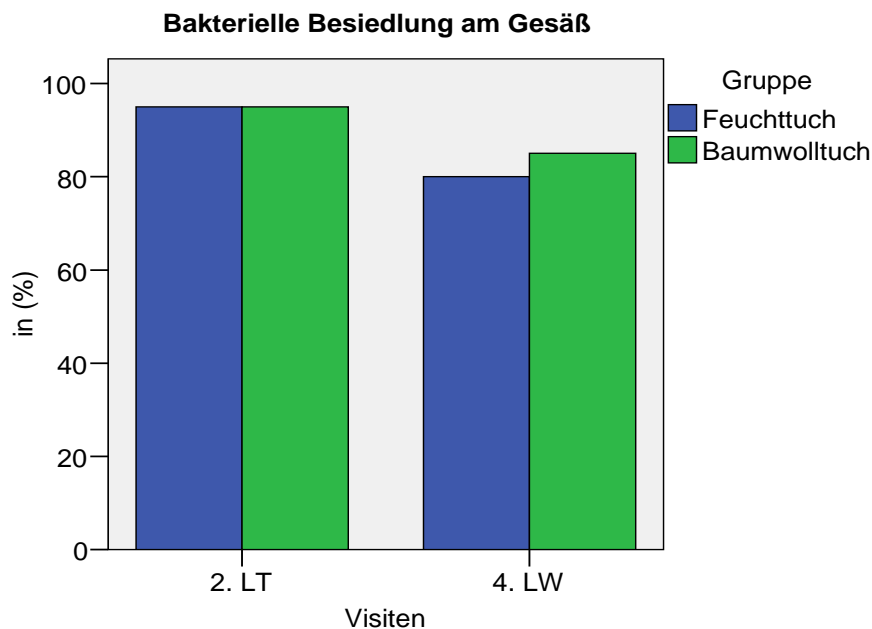
Tabelle 13a: **Häufigkeiten und Prozentzahl (%) der bakteriellen- und *Candida albicans* Besiedlung in der Umbilikal- und Glutealregion in der Baumwolltuchgruppe (n=20)**

Bakterielle Besiedlung	LA	Anzahl (%)	<i>Candida albicans</i>	LA	Anzahl (%)
Umbilikal	2. LT	15 (75%)	Umbilikal	2.LT	1 (5%)
	4. LW	12 (60%)		4.LW	0 (0%)
Gesäß (perianal)	2. LT	19 (95)	Gesäß (perianal)	2.LT	1 (5%)
	4. LW	17 (85)		4.LW	2 (10%)

LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

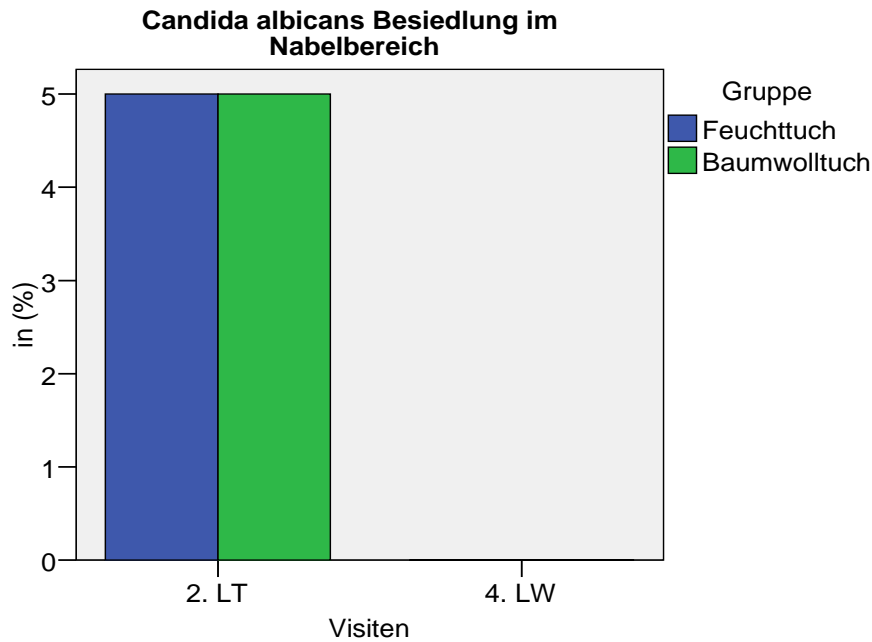


**Abbildung 8a:** Am 2. LT ist in der Feuchttuchgruppe bei 10% der Kinder am Gesäß eine *Candida albicans* Besiedlung nachgewiesen worden und in der Baumwolltuchgruppe waren 5% der Kinder davon betroffen. Im Verlauf sank die Anzahl der Kinder in der Feuchttuchgruppe auf 5% und die Anzahl der Kinder in der Baumwolltuchgruppe stieg auf 10%. Diese Beobachtung ist statistisch nicht signifikant. LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20

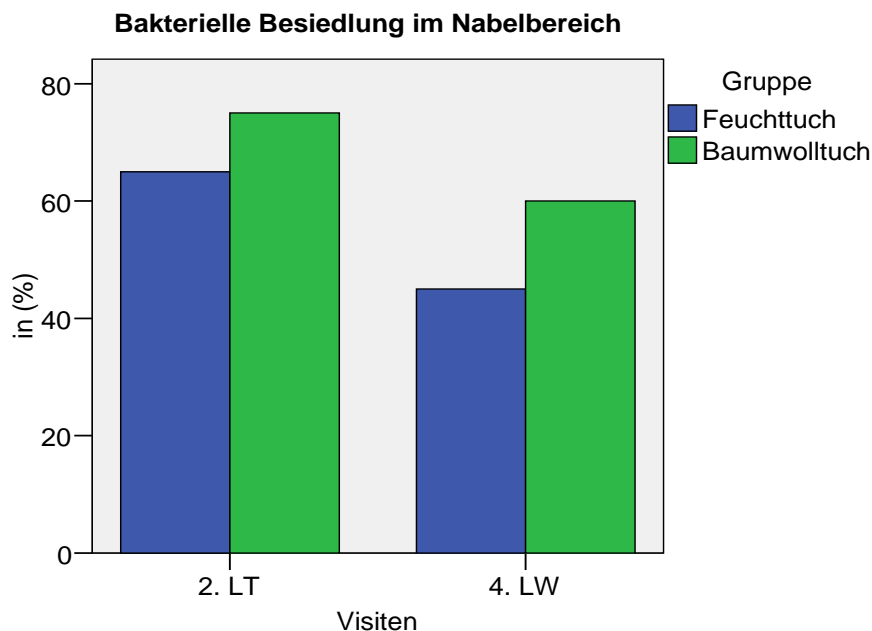


**Abbildung 8b:** Die bakterielle Besiedlung von 95% der Kinder in beiden Gruppen am 2. Lebenstag ging in der Feuchttuchgruppe um 15% und in der Baumwolltuch Gruppe um 10% zurück. Diese Beobachtung ist statistisch nicht signifikant gewesen. LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20





**Abbildung 9a:** Mit 5% war der Nabelbereich der Neugeborenen in beiden Gruppen am 2. LT mit *Candida albicans* besiedelt. Im Verlauf konnte kein *Candida albicans* im Nabelbereich bei den Neugeborenen in den beiden Gruppen nachgewiesen werden. LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20



**Abbildung 9b:** Bei der bakteriellen Besiedlung im Nabelbereich ist ein Rückgang vom 2. LT zur 4. LW in beiden Gruppen zu verzeichnen. In der Feuchttuchgruppe fällt die Anzahl von 65% auf 45% und in der Baumwolltuchgruppe von 75% auf 60%. Diese Beobachtung ist statistisch nicht signifikant LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; n (Gruppe FT)=20; n (Gruppe BT)=20

Das Auftreten der Windeldermatitiden war statistisch unabhängig von den Pflegeregimen in der Windelregion in den Gruppen FT und BT. In der 2. LW wurde die Windeldermatitis bei 15 % in Gruppe FT und in Gruppe BT bei 25 % (davon 10 % Windeldermatitis und 15 % Windelsoor) der Neugeborenen festgestellt. Am Ende der Beobachtungszeit wies jede Gruppe jeweils zu 10% Windeldermatitiden auf, wobei in Gruppe BT es sich um Windelsoor handelte.

**Tabelle 14: Häufigkeiten und Prozentzahl (%) der Windeldermatitiden vom 2. LT bis zur 4. LW in den Gruppen FT und BT**

Gruppe (gesamt n=40)		2. LT Anzahl (%)	2. LW Anzahl (%)	4. LW Anzahl (%)
FT (n=20)	gesund	20 (100%)	17 (85%)	18 (90%)
	Windeldermatitis	0 (0%)	3 (15%)	2 (10%)
BT (n=20)	gesund	20 (100%)	15 (75%)	18 (90%)
	Windelsoor	0 (0%)	3 (15%)	2 (10%)
	Windeldermatitis	0 (0%)	2 (10%)	0 (0%)

LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; FT = Feuchttuchgruppe; BT = Baumwolltuchgruppe

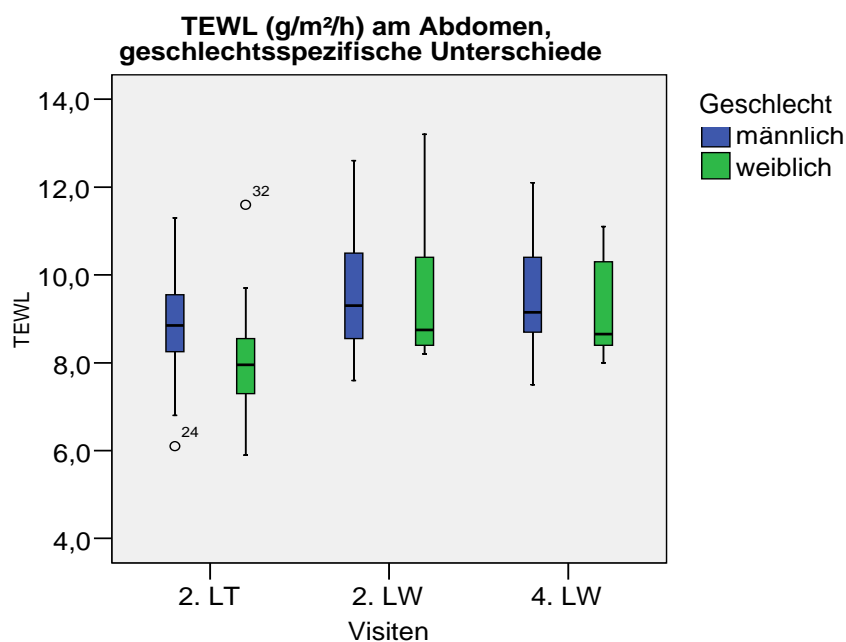
### 3.1.7 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Zunächst wurde der Geschlechtseinfluss als alleiniger Faktor untersucht und anschließend wurden die geschlechtsspezifischen Unterschiede innerhalb der beiden Gruppen analysiert. Signifikante Unterschiede der hautphysiologischen Parameter, zwischen den 20 männlichen reifen Neugeborenen und 20 weiblichen reifen Neugeborenen, konnte in Bezug auf den TEWL am Abdomen festgestellt werden. Alle anderen hautphysiologischen erhobenen Parameter haben sich bezüglich des Geschlechtes nicht signifikant unterschieden. Mit einem p-Wert von 0.033 war die Beobachtung, dass männliche Probanden über die ersten 4 Lebenswochen höhere TEWL-Werte am Abdomen aufwiesen als die weiblichen Probanden, statistisch signifikant. (Abbildung 10). Des Weiteren war ein signifikanter Unterschied der Geschlechter bei der Hautschuppung festzustellen. Sowohl am Gesäß ( $p < 0.001$ ) als auch am Oberschenkel ( $p = 0.02$ ) war der Desquamationsindex niedriger und somit die Hautschuppung bei den weiblichen Neugeborenen geringer als bei den

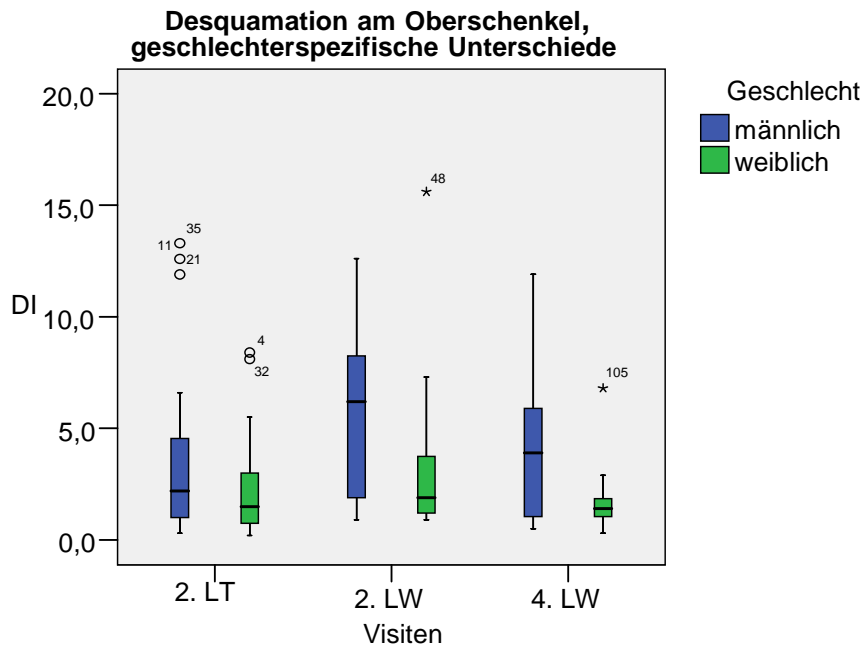
männlichen Neugeborenen (Abbildung 11a, 11b). Bei Betrachtung der Medianwerte über die 4 Wochen Beobachtungszeit wird dies deutlich (Tabelle 15, 15a).

### Geschlechtseinfluss innerhalb der beiden Gruppen

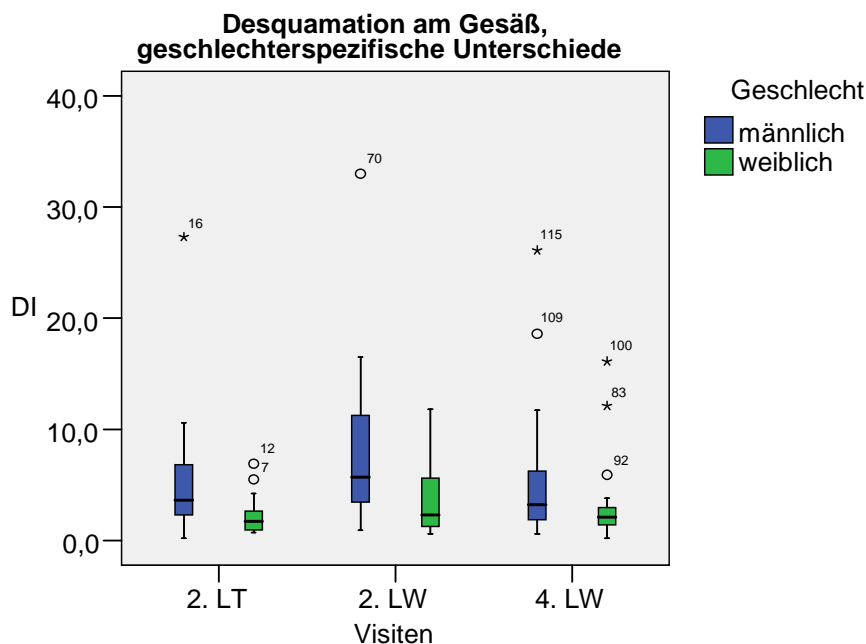
Die TEWL-Werte am Oberschenkel zeigten innerhalb der beiden Gruppen bezüglich des Geschlechts einen statistisch signifikanten ( $p=0.04$ ) unterschiedlichen Verlauf auf. In Gruppe FT, wiesen die Mädchen einen höheren Verlauf der TEWL-Werte als die Jungen zur 2. und 4. LW auf. In Gruppe BT lagen die TEWL-Werte der Jungen höher als die der Mädchen (Abbildung 12). Weiterhin stellte der pH-Wert am Gesäß im Verlauf einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Geschlecht in beiden Gruppen dar. Mit einem p-Wert von 0.003 sind im Verlauf die pH-Werte in Gruppe FT bei den weiblichen Neugeborenen höher als bei den männlichen und in Gruppe BT sind im Verlauf die pH-Werte bei den männlichen Neugeborenen höher als bei den weiblichen (Abbildungen 13).



**Abbildung 10:** Es ist ersichtlich, dass der Median über den Verlauf bei den weiblichen Neugeborenen am Abdomen niedriger liegt als bei den männlichen Neugeborenen. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant, ( $p=0.03$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; ° = Ausreißer; n (männlich)=20; n (weiblich)=20



**Abbildung 11a:** Man kann gut erkennen, dass die Hautschuppung vor allem ab der 2. Lebenswoche am Oberschenkel deutlich höher liegt bei den männlichen Neugeborenen als im Vergleich zu den weiblichen Neugeborenen, ( $p=0.023$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; \*<sup>o</sup> = Ausreißer; n (männlich)=20; n (weiblich)=20



**Abbildung 11b:** Mit einem p-Wert von ( $p<0.001$ ) ist ein hochsignifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied bezüglich der Hautschuppung am Gesäß festgestellt. Die Hautschuppung liegt bei den männlichen Neugeborenen über die ganze Beobachtungszeit höher als bei den weiblichen Neugeborenen. LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; \*<sup>o</sup> = Ausreißer; n (männlich)=20; n (weiblich)=20

Tabelle 15: Median und Quartile der DI bei den männlichen reifen Neugeborenen (n=20), 1.-4. LW

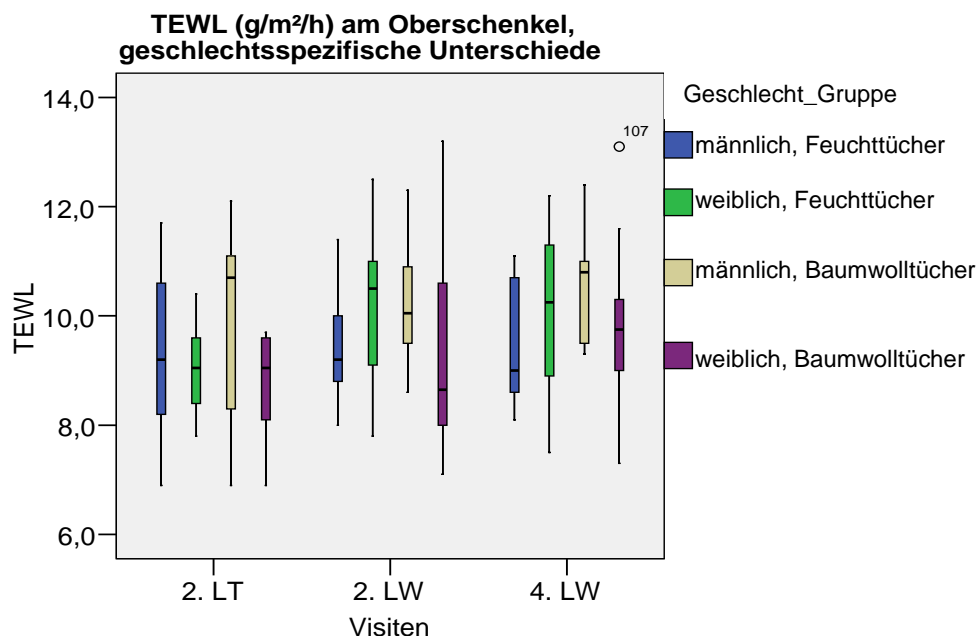
Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Oberschenkel	2. LT	1.000	2.200	4.900
	2. LW	1.800	6.200	8.500
	4. LW	0.900	3.900	6.000
Gesäß	2. LT	2.000	3.600	8.200
	2. LW	3.300	5.700	11.800
	4. LW	1.800	3.200	6.700

DI = Desquamationsindex; LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

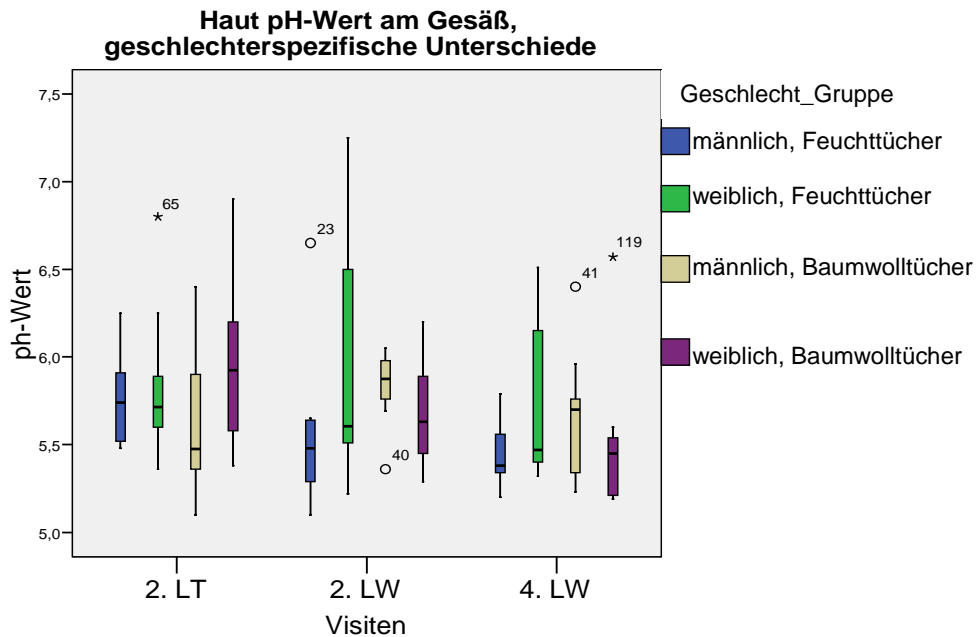
Tabelle 15a: Median und Quartile der DI bei den weiblichen reifen Neugeborenen (n=20), 1.-4. LW

Körperregion	LA	Unteres Quartil	Median	Oberes Quartil
Oberschenkel	2. LT	0.700	1.500	3.200
	2. LW	1.100	1.900	3.800
	4. LW	1.000	1.400	1.900
Gesäß	2. LT	0.900	1.700	2.800
	2. LW	1.200	2.300	6.400
	4. LW	1.300	2.100	3.000

DI = Desquamationsindex; LA = Lebensalter; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche



**Abbildung 12:** Die Mädchen in der Feuchttuchgruppe zeigen über den Verlauf höhere TEWL-Werte am Oberschenkel als die Jungen. In der Baumwolltuchgruppe weisen die Jungen höhere Werte auf als die Mädchen ( $p=0.04$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche ; \*<sup>o</sup> = Ausreißer; FT:n (männlich)=10; n (weiblich)=10; BT:n (männlich)=10; n (weiblich)=10



**Abbildung 13:** Im Verlauf, vor allem ab 2. Lebenswoche, sind bei den Mädchen höhere pH-Werte in der Feuchttuchgruppe als bei den Jungen. Die Jungen in der Baumwolltuchgruppe zeigen ab der 2. Lebenswoche erhöhte pH-Werte am Gesäß als die Mädchen ( $p = 0.003$ ). LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; \*<sup>o</sup> = Ausreißer; FT:n (männlich)=10; n (weiblich)=10; BT:n (männlich)=10; n (weiblich)=10

### 3.1.9 Korrelation zwischen TEWL und Umgebungsbedingungen

Eine positive Korrelation bzw. ein Einfluss der Umgebungsbedingungen wie Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit auf den TEWL konnte in dieser Studie zu allen drei Messzeitpunkten ausgeschlossen werden. Es zeigte sich zu allen drei Messzeitpunkten stabile Umgebungsbedingungen. Tabelle 16 stellt die deskriptive Statistik der Raumtemperatur und Raumfeuchte dar.

**Tabelle 16: Deskriptive Statistik der Umgebungscondition vom 2. LT – 4. LW**

	MW	Standardabweichung	Min	Max
Raumtemperatur (°C), 2.LT	25,75	1,140	24,0	27,8
Raumtemperatur (°C), 2. LW	25,73	,692	24,0	27,1
Raumtemperatur (°C), 4 LW	25,57	,796	24,0	28,0
Raumfeuchtigkeit (%), 2.LT	47,28	4,953	32,0	58,9
Raumfeuchtigkeit (%), 2.LW	48,76	4,159	41,2	60,0
Raumfeuchtigkeit (%), 4.LW	49,67	4,031	43,0	60,9

MW = Mittelwert; Min = Minimum; Max = Maximum; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Zielsetzung

Die Haut eines reifen Neugeborenen unterscheidet sich morphologisch und funktionell von der Erwachsenenhaut. Die Hautoberfläche ist im Verhältnis zum Gewicht eines Neugeborenen bis zu fünfmal größer und die Dicke der Dermis beträgt nur 40 % bis 60 % der des Erwachsenen (9). Diese Unterschiede erhöhen das Risiko für eine leichtere Verletzlichkeit der Haut, die wiederum als Eintrittspforte für Bakterien und Erreger perkutane Infektionen zur Folge haben können und die vermehrte toxische Absorption topisch applizierter Externa. Post partum erfährt die Hautbarriere der reifen Neugeborenen physiologische Adaptionsvorgänge, um sich optimal an die extrauterinen Umweltbedingungen anzupassen (3,49). Zur Stabilisierung der Hautbarriere ist ein Gleichgewicht zwischen den hautphysiologischen Parametern im Hinblick auf die Hautbarrierefunktion notwendig (7). In der Vergangenheit haben Studien meist mittels einzelner hautphysiologischer Parameter die funktionelle Maturation der neonatalen Hautbarriere wie TEWL, SCH und Hautoberflächen-pH untersucht (5,16,18,38,44,45,86,87,88). Häufig waren die untersuchten Kinder unterschiedlichen Alters, es fehlte ein einheitliches Pflegeregime und die regionalen Unterschiede der Körperregionen wurden nicht beachtet. Neueste klinische Untersuchungen haben gezeigt, unter Berücksichtigung der wesentlichen hautphysiologischen Parameter und an verschiedenen Körperregionen in homogenen Altersgruppen, dass unter Anwendung von standardisierten Pflegeregime bei reifen Neugeborenen eine physiologische postnatale Maturation der Hautbarrierefunktion stattfindet (19,20). Eine der häufigsten Hauterkrankungen im Säuglingsalter stellt die Windeldermatitis dar. Sie tritt bereits bei Neugeborenen im ersten Lebensmonat auf. Am häufigsten tritt die Windeldermatitis im 9. bis 12. Lebensmonat auf (24,25,89). Die Ätiologie der Windeldermatitis ist multifaktorieller Genese. Digestive Enzyme, besonders Trypsin und Lipase der Faeces können die überbefeuchtete, dauerhaft okkludierte Haut der Windelregion, welche durch den Urinkontakt eine Alkalisierung des pH-Wertes erleidet, massiv angreifen. Eine bereits beanspruchte Haut weist eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber mechanischen Abrasionen und mikrobiellen Infekten auf (29). Obwohl die Windeldermatitis keinen lebensbedrohlichen Zustand darstellt, ist sie bei den Pädiatern und Kinderdermatologen in den ersten Lebensmonaten der Neugeborenen eine häufig gestellte Diagnose und kann in schweren therapieresistenten Fällen zu einer massiv

gestörten und irritierenden Hautbarriere führen (28). Eine umfassende Erkenntnis über die Hautbarrierefunktion in der Windelregion bei gesunden reifen Neugeborenen ist erforderlich, um auf wissenschaftlicher Basis Empfehlung für die Hautpflege in der Windelregion zu erstellen (33). Es gibt bis dato nur eine durchgeführte Studie zur Hautbarrierefunktion unter Anwendung bestimmter Windeln bei reifen Neugeborenen in der Windelregion (24). Die Evaluierung wurde mit einer klinischen Score durchgeführt, um den Grad und die klinische Ausprägung der Windeldermatitis zu erfassen. Hautphysiologische Messverfahren kamen in dieser Arbeit nicht zur Anwendung. In einer Studie zu Frühgeborenen auf Intensivstationen konnte gezeigt werden, dass eine gestörte Hautbarriere in der Windelregion zu erhöhtem TEWL führt (22). Die Frage nach der adäquaten Hautpflege unter Beachtung der hautphysiologischen Messgrößen bei reifen Neugeborenen in der Windelregion ist aus wissenschaftlicher Sicht bisher nicht einheitlich geklärt. Es fehlen Datengrundlagen aus randomisierten klinischen Studien unter Verwendung quantitativer auswertbarer Hautfunktionsparameter, um den Vergleich verschiedener Pflegemaßnahmen zu ermöglichen. Die genaue Kenntnis über den postpartalen Verlauf hautphysiologischer Parameter bei reifen Neugeborenen ist Voraussetzung, um bei der Anwendung von Pflegeprodukten, die Effektivität oder den Nachteil auf die Hautbarriere beurteilen zu können. Die Reduktion des kutanen Wasserverlustes ist ein Hinweis auf eine verbesserte Barrierefunktion, darauf basierend sinken die Verletzungsanfälligkeit der Haut und das Risiko der perkutanen Infektionen (19,20). Neben der quantitativen Erfassung der Hautfunktion ist es wichtig, in klinischen Studien weitere Parameter anzuwenden, um eine umfangreiche Charakterisierung der postnatalen Reifung und Anpassung der Haut vorzunehmen. Daher sind parallel zu den Messungen hautphysiologischer Parameter, klinische Scores wie z.B. der NSCS (19,81) oder die Messung der epidermalen Desquamation sinnvoll. Studien zu Windeldermatiden sollten auch eine mikrobielle Beurteilung beinhalten, um einen möglichen Einfluss der Candida Besiedlung zu erfassen. Neuste Erkenntnisse weisen zudem auf die mögliche Bedeutung des Entzündungsmediators IL-1 $\alpha$  in der Maturation der Haut hin (14).

In dieser Arbeit wurde die Funktion der Hautbarriere bei reifen Neugeborenen mit einem vollendeten Gestationsalter von 37 Schwangerschaftswochen in zwei Parallelgruppen unter Anwendung standardisierter Pflegeregimes in der Windelregion, während ihres postnatalen Adaptionsprozesses an die extrauterine



Umgebung untersucht. Zur Erfassung der Hautbarrierefunktion und Maturation erfolgte zeitgleich die nicht-invasive Messung des transepidermalen Wasserverlustes, der Hydratation des Stratum corneum und des Hautoberflächen-pH. Dies erfolgte an okkludierter Haut (Windelregion) versus nicht von Windel bedeckte Haut (lateraler Oberschenkel und Abdomen). Zusätzlich wurde die epidermale Desquamation, der IL-1 $\alpha$  Gehalt in den Keratinozyten und die mikrobielle Besiedlung am Umbilikal- und Glutealregion evaluiert. Von besonderem Interesse waren die Entwicklung der hautphysiologischen Messgrößen und der Einfluss der Pflegeregime (Feuchttuch versus in klarem Wasser getränktes Baumwolltuch) in der Windelregion auf die hautphysiologischen Parameter in der Neugeborenenperiode. Als primärer Endpunkt wurde überprüft, ob ein Unterschied zwischen dem TEWL bei Neugeborenen, die in der Windelregion mit Feuchttuch oder mit nur in klarem Wasser getränktes Baumwolltuch gereinigt wurden, bestand. Sekundäre Endpunkte war der Verlauf des SCH, des Hautoberflächen -pH, der epidermalen Desquamation, der IL-1 $\alpha$  Gehalt in den Keratinozyten und die mikrobielle Hautbesiedlung am Nabel- und Gesäßregion in beiden Parallelgruppen über die ersten 4 Lebenswochen Beobachtungszeit. Beide Gruppen erhielten während der Beobachtungszeit ein standardisiertes Hautpflegeregime (siehe Abschnitt 2.7). Ein Abstand von 12 Stunden zwischen Hautpflegemaßnahmen und den hier beschriebenen Messungen wurde festgelegt. Da es aus ethischen Erwägungen, wenn die Windel durch Faeces verunreinigt war, nicht vertretbar war, wurde eine Ausnahmeregelung in der Feuchttuchgruppe vereinbart: die Messungen im Windelbereich durften nach 1-2 Stunden nach Gebrauch der Feuchttücher erfolgen.

Das Ziel war es, in einer klinischen, randomisierten und prospektiven Untersuchung die postnatale Maturation unter Anwendung standardisierter Pflegeregime unter Messung der hautphysiologischen Barrierefunktion zu evaluieren. Darüber hinaus sollte der Einfluss des Feuchttuches versus in klarem Wasser getränktes Baumwolltuch auf die Hautbarriere und Hautintegrität in der Windelregion erfasst werden.

#### 4.2 Diskussion der Methodik

TEWL-Messungen mit dem Tewameter bei reifen Neugeborenen ergaben in der Studie von Yosipovitch et al. (18) am 2. Lebenstag am Abdomen ein TEWL-Mittelwert von 10 g/m<sup>2</sup>/h. Durch den Evaporimeter (EP 1. Servomed, Schweden)

wurden bei reifen Neugeborenen in den ersten beiden Lebenswochen am Abdomen Messwerte unter  $10 \text{ g/m}^2/\text{h}$  (86) bzw. ein Gesamt-TEWL von durchschnittlich  $5.9 \text{ g/m}^2/\text{h}$  (38) erhoben. In dieser Untersuchungsreihe wurden mit Median-TEWL-Werten am Abdomen von  $8.15 \text{ g/m}^2/\text{h}$  und am Gesäß mit  $8.9 \text{ g/m}^2/\text{h}$  am 2. Lebenstag in der Gruppe FT und in der Gruppe BT mit Median-Werten von  $8.55 \text{ g/m}^2/\text{h}$  am Abdomen und  $8.8 \text{ g/m}^2/\text{h}$  am Gesäß das Ergebnis von den ersten beiden genannten Arbeiten wiedergegeben. Die angegebenen Werte mit dem Evaporimeter aus der Arbeit von Rutter et al. (1979) wurden tendenziell überschritten (38). Die klinischen Untersuchungen von Hammarlund et al. aus dem Jahre 1977 (37) kann nicht direkt zum Vergleich gezogen werden, weil dort die Messungen an reifen Neugeborenen innerhalb der ersten 24 Lebensstunden erfolgten. Aktuelle Studien von Garcia Bartels et al. (19,20) stimmten mit Median-TEWL-Werten am Abdomen von  $8.00 \text{ g/m}^2/\text{h}$  und Gesäß von  $9.5 \text{ g/m}^2/\text{h}$  mit den Ergebnissen aus dieser Untersuchung ein. Zusammenfassend ist zu bemerken, dass anhand der bis dato verfügbaren Literaturangaben, sowohl mit dem Tewameter als auch mit dem Evaporimeter bei reifen Neugeborenen die TEWL-Werte am reifen Neugeborenen reproduzierbar sind.

Bei der SCH- Erfassung mit dem Corneometer wurde bei reifen Neugeborenen am 2. Lebenstag am Abdomen ein Medianwert von  $\sim 40$  units und am Gesäß ein Medianwert von  $\sim 70$  units erfasst (18). Mit Medianwerten von 33.1 units am Abdomen und 31.95 am Gesäß in Gruppe FT und mit Werten von 29.5 am Abdomen und 33.05 am Gesäß in Gruppe BT weichen die hier dargestellten Ergebnisse am 2. Lebenstag von den Vorbefunden ab. Ab der 2. Lebenswoche nähern sich die hier erhobenen Medianwerten den Vorbefunden aus der Literatur, mit Werten von 47.9 units am Abdomen und 44.65 units am Gesäß in Gruppe FT und mit Werten von 48.6 units am Abdomen und 45.1 units am Gesäß in Gruppe BT. Für den 3. und 30. Lebenstag liegt in der Literatur für den reifen Neugeborenen am Gesäß Medianwerte von  $\sim 75$  units und  $\sim 85$  units vor (5). Die hier festgestellten Medianwerte am Gesäß für den 2. Lebenstag wie bereits oben erwähnt und in der 4. Lebenswoche mit Medianwerte von 53 units unterschreiten tendenziell die Werte aus der Literatur.

Da bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht geklärt ist, welche Messtiefen bei den Geräten anderer Hersteller erzielt werden können und keine Umrechnungsformeln zwischen den jeweils verwendeten Messdimensionen zur Zeit existieren, ist ein Vergleich der SCH-Messungen mit unterschiedlichen Geräten nicht möglich.

In der Literatur für Hautoberflächen-pH findet man bei den reifen Neugeborenen, die 1 - 48 Lebensstunden alt sind, am Abdomen einen Mittelwert von 6.8. Am 3. - 6. Lebenstag ist ein Wert von 5.6 und am 7. - 30. Lebenstag ein pH-Wert von 4.9 festzustellen (55). In der vorliegenden Arbeit zeigten die Medianwerte am 2. Lebenstag am Abdomen in der Gruppe FT mit 5.47, in Gruppe BT mit 5.29 und in der 4. Lebenswoche mit 5.2 in Gruppe FT und 5.11 in Gruppe BT auch einen abfallenden Werteverlauf. Jedoch war in beiden Gruppen der Anfangs-pH-Wert (2. Lebenstag) niedriger als in der Literatur. Allerdings korrespondierten die erhobenen pH-Werte am Gesäß in beiden Gruppen mit der Arbeit von Hoeger et al. (5). In der Studie von Visscher et al. im Jahre 2000 (25) wurde die windelbedeckte Hautregion am reifen Neugeborenen mit dem nicht von der Windel bedeckten Abdomen verglichen: man fand in der Windelregion am 4. Lebenstag einen Mittelwert von pH ~5.7. am 14. Lebenstag ein Wert von pH ~6 und am 28. Lebenstag ein Wert von pH ~5.8. Am Abdomen lagen die Mittelwerte des pH-Wertes am 4. Lebenstag bei ~5.8. am 14. und 28. Lebenstag bei ~5.2. Die hier ermittelten Median-pH-Werte lagen am Gesäß in Gruppe FT am 2. Lebenstag bei 5.74. in der 2. Lebenswoche bei 5.56 und in der 4. Lebenswoche bei 5.43. In Gruppe BT betrug am Gesäß am 2. Lebenstag der Median der pH-Werte 5.76. in der 2. Lebenswoche 5.82 und in der 4. Lebenswoche 5.5. Die hier ermittelten pH Werte am Gesäß entsprechen in beiden Gruppen den Werten aus der Arbeit von Visscher et al. (25), außer in der 4. Lebenswoche liegen die hier ermittelten pH-Werte niedriger. Es ist noch zu bemerken, dass in der Visscher Arbeit (2000) der erwähnte Vergleichsmesspunkt ventral in der Höhe der Symphysis pupis lag.

Im Wickelraum auf der Neonatologiestation sind für die TEWL-Messungen keine idealen Messkonditionen zu erwarten gewesen. Die Sensoren bei diesem Messverfahren messen den Partialdruck des Wasserdampfes in zwei Ebenen, der sich in einer offenen Kammer einstellt und der Wasserdampfdruck aus Luftfeuchtigkeits- und Raumtemperaturwerten errechnet wird. Mögliche Fehlerquellen in dieser klinischen Untersuchung könnten etwaige Luftströmungen im Bereich des Messkopfes, Beeinträchtigung der Luftfeuchtigkeitsmessung durch Atemluft und Wärmestrahlung gewesen sein. Es ist zu beachten, dass konstante Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur der Umgebungsluft auf der Neonatologiestation nicht in vollem Umfang kontrollierbar sind. Dennoch zeigten sich in der Studie vergleichbare Werte für alle drei Messareale für den TEWL am 2. LT. Die gemessene Raumtemperatur

und Luftfeuchtigkeit waren ebenfalls konstant und vergleichbar mit den Folgemessungen in der 2. LW und 4. LW Die Folgemessungen fanden im Clinical Research Center for Hair and Skin Science in einem klimatisiertem Untersuchungsraum mit einer konstanten Raumtemperatur von 22°C statt. Da die Messprozedur 30 – 40 Minuten dauerte, war es aus ethischen Gründen nicht vertretbar, die Neugeborenen ohne Wärmequelle zu entkleiden und zu untersuchen. Daher registrierten wir, bei einer Raumtemperatur von 22°C, in der Nähe der Neugeborenen, welches der Zufuhr der Wärmelampe ausgesetzt war einen Mittelwert der Umgebungstemperatur von 25.7°C und einen Mittelwert der Luftfeuchte von 48%. Die Akklimatisierungszeit wurde auf 5- 10 Minuten belassen, eine längere zeitaufwändige Akklimatisierung im unbedeckten Zustand bei reifen Neugeborenen ist aufgrund der anfälligen Thermoregulation nicht vertretbar gewesen (90).

In dieser vorgelegten klinisch kontrollierten, randomisierten Studie wurden alle Bemühungen erbracht, einheitliche Untersuchungsbedingungen zu ermöglichen. Es wurde ein homogenes Neugeborenenkollektiv, alle Kinder waren eutrophe reife Neugeborene, angestrebt. Die Geschlechterverteilung war ebenfalls ausgeglichen. Die Probanden wurden randomisiert, d.h. reinzufällig in die beiden Gruppen eingeteilt. Dadurch wurden vergleichbare Studiengruppen bezüglich bekannter und unbekannter Einflussgruppen und Selektionsfehler seitens des Untersuchers vermieden. Die Kinder erhielten während den 4 Wochen Beobachtungszeit ein einheitliches standardisiertes Hautpflegeregime (siehe Abschnitt 2.7). Den Eltern bzw. den Sorgeberechtigten wurde ein Tagebuch ausgehändigt, das ausführliche Informationen zum Pflegeregime enthielt und um eventuelle Abweichungen des Pflegeregimes darin vermerken zu können. Die Untersuchungsbedingungen bezüglich Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit wurden soweit wie möglich (siehe oben) eingehalten. Um die Qualität der Durchführung, nach den GCP-Leitlinien, zu unterstützen fand eine Monitoring mit Initiierung- und Abschlussvisite seitens der KKS-Charité (Koordinierungszentrum für Klinische Studien – KKS Charité, Campus Virchow-Klinikum Augustenburger Platz 13353 Berlin) statt.

Die Bemühungen derart einheitliche Untersuchungsbedingungen zu schaffen, wie sie unter streng experimentellen Bedingungen erzielt werden könnten, ist von Bedeutung, damit TEWL- und SCH Messungen nicht durch Luftfeuchtigkeit und

Raumtemperatur eventuell beeinträchtigt werden. Besonders beim Vergleich der beiden Gruppen FT und BT war es sinnvoll standardisierte Messbedingungen zu gewährleisten, um äußere Einflussfaktoren bei den zu vergleichenden Probanden zu minimieren. Die Hautoberflächen-pH Messungen sind geringer anfällig von den Umgebungsbedingungen, jedoch war die Glaselektrode anfälliger für Störungen. Zudem ist die Kalibrierung und Befeuchtung mit destilliertem Wasser unter besonders hygienische Maßnahmen durchzuführen, um das Infektionsrisiko für die Probanden zu eliminieren. Bei den ersten sechs Probanden wurden die Sebutapes zunächst eine halbe Stunde lang auf die Haut belassen, während dieser Zeit waren die Neugeborenen natürlich entweder zugedeckt oder wieder angekleidet. Dies erwies sich jedoch als sehr unvorteilhaft, da die ursprünglich aufgeklebten Tapes sich ablösten bzw. an der Kleidung oder Decke festhaftende. Sebutapes können angefangen von 1 Minute bis zu 1 Stunde auf die Haut verbleiben, für die Gewinnung der Cytokine ist jedoch die Dauer der Tapes auf der Haut nicht relevant. Man hat mit 1 Minute Dauer genauso gut den Cytokingehalt bestimmen können als mit einstündiger Dauer (63). Daher wurde für den weiteren Verlauf eine Dauer von 5 Minuten beschlossen, während dieser Zeit mussten die Neugeborenen auch nicht wieder angekleidet werden.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Verwendung von schnelleren Messverfahren wie SCH und Hautoberflächen-pH bei Neugeborenen zu bevorzugen sind, als der Einsatz zeitaufwendiger, völliges Stillhalten erfordernder Techniken wie TEWL. Die Erfassung der SCH mit dem Corneometer hat sich bei der Beurteilung der intraindividuellen Verläufe als sehr gut bewährt. Der Nachteil dabei ist, dass die Ergebnisse in dimensionslose Einheiten angegeben werden und somit der Nutzen als interindividueller Vergleichsparameter schwieriger zu beurteilen ist.

#### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

##### 4.3.1 Transepidermaler Wasserverlust

Die Messungen des TEWL bei den untersuchten reifen, eutrophen Neugeborenen, zeigten am Abdomen und Oberschenkel in Gruppe FT und Gruppe BT annähernd ähnliche stabile Werteverläufe. Insgesamt lagen die Medianwerte am Abdomen und Oberschenkel in beiden Gruppen unter  $10 \text{ g/m}^2/\text{h}$ . Am Gesäß wurden am 2. LT ähnliche TEWL-Werte in beiden Gruppen (Gruppe FT:  $8.9 \text{ g/m}^2/\text{h}$ ; Gruppe BT:  $8.8 \text{ g/m}^2/\text{h}$ ) festgestellt. Im Verlauf und am Ende der 4 Wochen Beobachtungszeit

konnten deutlich signifikant höhere Werte in Gruppe BT erhoben werden: mit 11.15 g/m<sup>2</sup>/h in Gruppe BT und 9.6 g/m<sup>2</sup>/h in Gruppe FT. Der Literatur zufolge wird bei reifen Neugeborenen eine Spanne von 4-8 g/m<sup>2</sup>/h bzw. 5-10 g/m<sup>2</sup>/h als Normbereich des TEWL nach dem ersten Lebenstag angegeben (38,86). Die hier ermittelten Messergebnisse in beiden Gruppen entsprechen eher dem letztgenannten Normbereich. Wobei die oberen Quartile der TEWL-Werte in beiden Gruppen meist an allen drei Messstellen höher liegen als 10 g/m<sup>2</sup>/h. Dies könnte eventuell daran liegen, dass in den beiden zitierten Arbeiten nicht das Tewameter von Courage & Khazaka, sondern das Evaporimeter EP1 von Servomed verwendet wurde. In der Arbeit von Yosipovitch et al. (18) sowie Garcia Bartels et al. (19,20) in welcher der Tewameter von Courage & Khazaka zur Verwendung kam, hatte man bei reifen Neugeborenen am Abdomen am 2. Lebenstag ein TEWL-Mittelwert von ~10 g/m<sup>2</sup>/h erhoben. Dieser Mittelwert kam den hier ermittelten Medianwerte am Abdomen in beiden Gruppen sehr nahe. Aus der vorliegenden Untersuchung ging hervor, dass die TEWL-Medianwerte in beiden Gruppen (n=40) am Gesäß signifikant höher waren als im Vergleich zu Abdomen und Oberschenkel. (siehe Abschnitt 3.1 Abbildung 3 d). Zu dieser Feststellung fanden auch Garcia Bartels et al. (19,20), als sie den TEWL in der von der Windel bedeckten Region und als Kontrolle, oberhalb der Windel, am Abdomen und lateralen Oberschenkel gemessen haben. Visscher et al. (45) stellten bei 3 -6 Monate alten Säuglingen nach 15 Minuten Akklimatisierungszeit am Abdomen ein Mittelwert von 12.8 g/m<sup>2</sup>/h und in der windelbedeckten Region ein Mittelwert von 14.4 g/m<sup>2</sup>/h fest. Im Jahr 2001 fanden auch Giusti et al. (44) erhöhte TEWL-Werte in der Windelregion als im Vergleich zum volaren Unterarm bei Säuglingen. Der Vergleich der TEWL-Werte mit dieser klinischen Untersuchung ist nur bedingt möglich, da an der Studie von Visscher et al. Kinder teilnahmen, die 3 - 6 Monate alt und in der Studie von Giusti et al. lag das Alter der Kinder bei 8-24 Monate. Des Weiteren wurde der TEWL in beiden Studien mit dem Evaporimeter EP1 von Servomed gemessen. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die windelbedeckte Haut bezüglich hautphysiologischer Messgrößen, wie dem TEWL, andere Eigenschaften aufweist als eine Hautregion, die nicht durch die Windel bedeckt ist. Bedingt durch die Okklusion und Reibung der Windel mit der Gesäßhaut und dem feuchten Milieu in der Windelregion, welcher noch zusätzlich dem Urin und der Faeces ausgesetzt ist, scheint die Hautbarriere dort empfindlicher zu sein. TEWL-Werte über 30 g/m<sup>2</sup>/h gelten nach Herstellerangaben als ein sicheres Zeichen

einer gestörten Hautbarriere (35). Die nichtparametrische Varianzanalyse ergab am primären Messpunkt, dem Gesäß, einen statistisch hochsignifikanten Unterschied ( $p = 0.007$ ) in Bezug auf die TEWL-Werte zwischen der Gruppe FT und der Gruppe BT. Der Medianwert des TEWL beträgt bei den reifen Neugeborenen, die ausschließlich mit Feuchttücher in der Windelregion gereinigt wurden, selbst nach 4 Wochen Beobachtungszeit einen Wert von  $9.6 \text{ g/m}^2/\text{h}$ , bei einem Ausgangswert von  $8.9 \text{ g/m}^2/\text{h}$  am 2. Lebenstag. Während die Medianwerte des TEWL bei Neugeborenen, die ausschließlich mit nur in klarem Wasser getränkte Baumwolltücher in der Windelregion gereinigt wurden, von einem Ausgangswert von  $8.8 \text{ g/m}^2/\text{h}$  am 2. Lebenstag auf einen Wert von  $11.15 \text{ g/m}^2/\text{h}$  nach 4 Wochen Beobachtungszeit anstieg. An den beiden anderen Messstellen, dem Abdomen und Oberschenkel wurde anhand der Varianzanalyse nach Brunner keine statistisch signifikante gruppenspezifische Unterschiede erhoben werden. Diesem Ergebnis zufolge kann man annehmen, dass durch die Feuchttücher auf die hautphysiologische Messgröße TEWL während den ersten vier Lebenswochen Beobachtungszeit bei reifen Neugeborenen kein negativer Einfluss ausgeübt wurde. Es zeigt sich ein milder positiver Effekt auf die Hautbarriere bei Anwendung des Feuchttuches im Vergleich zu nur in klarem Wasser getränkten Baumwolltuch in der Windelregion. In der Literatur wird berichtet, dass gerade in der Windelregion bei Neugeborenen zum Reinigen und Entfernen aller Verschmutzungen meist die Anwendung von nur klarem Wasser nicht ausreicht. Die fetthaltigen Komponente der Faeces, Urin, Staubpartikel und Mikroorganismen benötigen zur gründlichen Entfernung emulgierende Substanzen, um dadurch auch präventive Maßnahmen gegen Hautirritationen und einer Windeldermitis gewährleisten zu können (32,51).

#### 4.3.2 Stratum corneum Hydratation

In dieser Studie zeigte sich bei den reifen Neugeborenen ein signifikanter stetiger Anstieg für die SCH in beiden Gruppen ( $n=40$ ) an allen drei Messstellen. Zu dieser Feststellung des Anstieges der SCH-Werte über die ersten postnatalen Lebenswochen kamen auch die vorher durchgeführten Arbeiten (5,18,19,20,25,44). Statistisch signifikant wurde am Oberschenkel die niedrigste, am Abdomen und Gesäß hingegen die höchsten SCH - Werte erhoben. Diese Beobachtung wurde auch bei Garcia Bartels et al. beschrieben (19,20). Die erhöhte Hydratation des Stratum corneum am Gesäß wurde auch bei der Arbeit Visscher et al. (25)

beobachtet. Die hier ermittelten Medianwerte der SCH am Abdomen und Gesäß unterschreiten tendenziell die Mittelwerte aus der Literatur, selbst bei Anwendung des Corneometers von Courage & Khazaka wie in der Studie von Hoeger et al. (5). Einer der Gründe könnte das in dieser Studie verwendete standardisierte Pflegeregime während der vier Wochen Beobachtungszeit sein. Es waren keine rehydrierende Pflegeexterna zugelassen, Wundschutzcreme durfte nur bei Bedarf in der Windelregion aufgetragen werden. (siehe Abschnitt 2.7). Daher könnten möglicherweise die hier gemessenen Werte näher an den physiologischen Werten für die SCH im Rahmen der postnatalen Adaption liegen. Das hier verwendete standardisierte Pflegeregime wurde zuvor auch bei Garcia Bartels et al. (19,20) durchgeführt. Am Ende der Beobachtungszeit wurden am Gesäß in beiden Gruppen ein Medianwert von 53 units erreicht, welches wiederum dem Mittelwert von ~60 am Gesäß von 8 – 24 Monate alten Kindern aus der Arbeit von Guisti et al. (44) nahe kam. Die Verlaufsanalyse nach Brunner ergab, dass der Werteverlauf der Stratum corneum Hydratation innerhalb der beiden Gruppen nicht unterschiedlich statistisch signifikant war, sowohl für den Abdomen, den Oberschenkel als auch für das Gesäß. Beide Gruppen zeigten an dem primären Messpunkt dem Gesäß im Verlauf und am Ende der Beobachtungszeit, nach 4 Lebenswochen, ähnliche SCH-Medianwerte, mit 53 units in Gruppe FT und 53.6 units in Gruppe BT. Diese Ergebnisse lassen darauf zurückführen, dass der Hydratisierungszustand der Haut in der Windelregion durch die Anwendung des Feuchttuches nicht wesentlich beeinträchtigt wurde. In der Literatur wird beschrieben, dass reife Neugeborene mit geringerer Hydratation des Stratum corneum als im Vergleich zu Erwachsenen auf die Welt kommen (7,15,18). Eine Erklärung für die postnatale ansteigende Hydratation des Stratum corneum könnte die anwachsende Wasserbindungskapazität des ausreifenden Stratum corneum sein (88,91). Der Feuchtigkeitsgehalt der Haut ist essentiell für die Funktion und Reife des Stratum corneum, die wiederum Einfluss auf die Barrierefunktion, perkutane Absorption und der Thermoregulation ausübt. Jedoch ist auch bekannt, dass eine lange Exposition der Haut mit Wasser bzw. in einem hydrierenden Milieu die Hautpermeabilität enorm ansteigen lässt (92,93). Man konnte nachweisen, dass eine massiv gesteigerte Hydratation schädlich auf die Morphologie und Funktion des Stratum corneum einwirkt, indem es zu Disruption der interzellulären Lipidlamellenschicht und zur Separation der darin liegenden Korneozyten kommt und die Hautbarriere dadurch anfälliger für die Penetration reizender Stoffe wird (94).



### 4.3.3 Hautoberflächen-pH

Die Messungsreihe des Hautoberflächen-pH bei reifen Neugeborenen ergab an allen drei Messstellen in beiden Gruppen (n=40) einen statistisch signifikanten Abfall des pH-Wertes der Hautoberfläche vom 2. LT zur 4. LW. Von Werten um pH 5.8 am Gesäß am 2. LT in beiden Gruppen ist am Ende der Beobachtungszeit nach 4 Lebenswochen eine Entwicklung zu Werten um pH 5.4 zu beobachten. Auch am Abdomen und Oberschenkel ist ein Abfall der Median-pH-Werte (siehe Abschnitt 3.1.2. Abbildung 5 d, Tabelle 7 und 7a) in beiden Gruppen zu verzeichnen. Dabei weist keine Messstelle ein pH-Medianwert von unter 5 am Ende der Beobachtungszeit auf. In der Literatur wird berichtet, dass kurz nach der Geburt bei reifen Neugeborenen ein eher neutraler bis leicht alkalischer pH-Wert mit einem Mittelwert von 7.08 gemessen wurde und in den darauf folgenden Lebenstagen und Lebenswochen eher auf acide Werte fiel (18,25,55). In der Arbeit von Hoeger et al. (5) wurde das auch hier verwendete pH-Meter 900 von Courage & Khazaka bei reifen Neugeborenen benutzt, die dort erhobenen pH-Werte am Gesäß von 5.8 am 3. Lebenstag und 5.6 am 30. Lebenstag, liegen im Bereich der hier ermittelten Werte. In Übereinstimmung mit der Arbeit von Visscher et al. (25) fanden sich auch in dieser Studie statistisch signifikant höhere pH-Werte am Gesäß in beiden Gruppen als im Vergleich zu den Messstellen Abdomen und Oberschenkel. Ein erhöhter pH-Wert in der Windelregion ist auch aus anderen Untersuchungen bekannt (96,98). Die Ursachen dafür sind die bakterielle Kolonisation am Gesäß, der Kontakt von Urin und Faeces, verminderte Abbauprodukte des Filaggrins bedingt durch die höhere Hydratation des Stratum corneum in der Windelregion und der verminderten Aktivität der Protonenpumpe (25). Von einem normalen Haut-pH bei einem Erwachsenen spricht man bei einem Wert von 5.4-5.9 (50). Die bei Geburt noch anfänglich neutrale oder leicht alkalischer pH-Wert von 6.2 bis 7.5 ist durch die leicht alkalische Amnionflüssigkeit bedingt. Innerhalb 24 Stunden post partum beginnt schon die Formation des „Säuremantels der Haut“ (97). Mit etwa vier Wochen ist ein pH-Wert von 5.2 bis 5.5 erreicht, den auch ältere Kinder und Erwachsene aufweisen (5). Die nichtparametrische Verlaufsanalyse nach Brunner stellte keinen statistisch signifikanten Unterschied an allen 3 Messstellen, in Bezug auf den pH-Wert der Hautoberfläche, innerhalb der beiden Gruppen FT und BT fest. Während der 4 Wochen Beobachtungsperiode zeigte sich, dass die Anwendung der Feuchttücher in der Windelregion sich nicht nachteilig auf die pH-Homöostase der reifen

Neugeborenenhaut ausgewirkt hat. Zu den Inhaltsstoffen der Feuchttücher zählt u. a. auch „citric acid“, die Zitronensäure, welche eine puffernde Eigenschaft aufweist und den pH-Wert von kosmetischen Mitteln stabilisiert. Vom Moment der Geburt an wird die Neugeborenenhaut mit Mikroorganismen, wie harmlosen Saprophyten als auch fakultativ pathogene Keime wie Streptokokken kolonisiert. Obwohl die Hydratation des Stratum corneum besonders in der Windelregion für die antimikrobielle Schutzwirkung der Neugeborenenhaut wichtig sein soll, spielt die Einhaltung des pH-Wertes von 4.5 bis 6.0 eine große Rolle zur Abwehr „fremder“ pathogener Mikroorganismen (96). Die Bewahrung eines aciden Hautoberflächen-pH ist von großer Bedeutung bei der Vermeidung einer (Windel)-dermatitis. Vor allem wird durch den aciden Hautoberflächen-pH die Aktivität der fäkalen Enzyme zu unterbunden, welche ansonsten massiv die schutzlose Haut angreifen könnten (29,51,98). Braun et al. (99) verdeutlichten schon im Jahre 1986, dass nach Waschung der Neugeborenenhaut mit einer Seife der pH der Hautoberfläche um 1-2 pH-Werte in das alkalische Milieu verschoben wird. Daher sind hautschonende Waschmittel, beispielsweise Syndets, besonders in der Pflege von Säuglingen wichtig, da ihre Haut besonders im Windelbereich zusätzlichen Noxen durch Stuhl und Urin ausgesetzt ist (99).

#### 4.3.4 Bestimmung des Cytokingehalt

Interleukin-1 $\alpha$  spielt in der Auslösung der inflammatorischen Kaskade sowie in der Entwicklung von Hautirritationen eine wesentliche Schlüsselrolle. Mit der nicht-invasiven Absorptionsmethode, anhand von Hautklebefolien, wurde der postnatale Verlauf des IL-1 $\alpha$  Gehalts im neonatalen Stratum corneum untersucht. Eine Erhöhung von IL-1 $\alpha$  geht einher mit Zerstörung von Keratinozyten bei Irritation der Hautbarriere (100). Baseline Werte an reifen Neugeborenen post partum an unbefallener Haut sind bisher nicht bekannt (63). In dieser Studie wurde erstmalig der postnatale Verlauf des eher niedrigen IL-1 $\alpha$  Gehalts bei gesunden reifen Neugeborenen demonstriert. Sowohl am Ausgangsmesspunkt (2. LT) wie im Verlauf der Studie fehlten während des Anstieges der IL-1 $\alpha$ -Level Hautirritation. Diese Ergebnisse unterstützen die Aussage, dass IL-1 $\alpha$  nicht nur als pro-inflammatorisches Cytokin, sondern auch in der Entwicklung und Maturation der Hautbarriere eine außerordentliche Rolle spielt (14). Es konnte zusätzlich statistisch signifikant ein höheres Level von IL-1 $\alpha$  im Gesäß versus Oberschenkel während der ersten vier

Lebenswochen festgestellt werden. Dies ist auf die regionale Variabilität der verschiedenen Körperregionen in Bezug auf die Reife der Hautbarriere, wie zuvor auch schon beschrieben, zurückzuführen (18,19,20).

#### 4.3.5 Epidermale Desquamation und NSCS

In der Publikation von Schatz et al. (85) finden sich Interpretationshilfen des Desquamationsindex (DI) für den klinischen Gebrauch (siehe Abschnitt 2.5.6). In beiden Gruppen (n=40) und an beiden Messstellen steigt der DI nicht über einen Wert von 8 (siehe Abschnitt 3.1.5. Tabelle 11 und 11a). Während dieser 4 Wochen Beobachtungszeit konnte mit Hilfe der D-Squame - Methode kein Anhalt für eine trockene Haut am Gesäß oder Oberschenkel in beiden Gruppen festgestellt werden. Nach Literaturangaben stellt erst ein DI von 37 eine moderate Trockenheit und Werte über 60 eine extreme Trockenheit der Haut dar (85). Die nichtparametrische Varianzanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied der Desquamation zwischen beiden Gruppen (Abbildung 7a und b). Für beide Gruppen (n= 40) zeigte sich am Oberschenkel tendenziell ein Anstieg der epidermalen Hautschuppung vom 2. LT mit einem Medianwert von 1.8 DI zur 3.1 DI in der 2. LW. Dieser tendenzieller Anstieg fiel statistisch signifikant auf ein Medianwert von 1.7 DI in der 4. LW. Diese Beobachtung war am Gesäß statistisch nicht signifikant. Postnatale Hautschuppung findet bei reifen Neugeborenen meist um den 10. Tag statt (101). In der Literatur wird beschrieben, dass 60 % der reifen Neugeborenen post partum eine physiologische Desquamation unterlaufen (102). Die epidermale Desquamation an reifen Neugeborenen wurde zuvor in der Arbeit von Hoeger et al. (5) untersucht. Dort zeigten sich am Gesäß ein Abfall des epidermalen Zellumsatzes vom 3. Lebenstag zum 30. Lebenstag und ein Wiederanstieg derselben bis zum Ende der Beobachtungszeit am 90. Lebenstag. Die Vergleichbarkeit der genannten Arbeit mit den Messungen aus dieser Arbeit ist dadurch eingeschränkt, dass dort die D-Squame Discs mit einem anderen Software Programm ausgewertet wurden. Die Befunde dieser Arbeit könnten für den physiologischen epidermalen Zellumsatz bei reifen Neugeborenen sprechen, der post partum, in den ersten Lebenswochen einsetzt und transients Dauer ist (102). Eine milde Erhöhung des NSCS (Score 4-5) scheint unspezifisch zu sein und beruht eher auf physiologischer Basis (19). Des Weiteren konnte keine Korrelation zur epidermalen Desquamation und hautphysiologischen Parameter festgestellt werden. Pathologische Hautkonditionen

mit einer spezifischeren Darstellung des NSCS mit einem Score von  $> 6$  sollten in größeren Kohorten untersucht werden. Der NSCS dient gut als klinischer Score zur Erhebung von pathologischen Hautkonditionen, aber er ist nicht sensitiv genug wie die hautphysiologischen Messparameter zur Erfassung der Hautbarrierefunktion (19,20,81).

#### 4.3.6 Mikrobielle Hautbesiedlung

Die nichtparametrische Varianzanalyse konnte keinen statistisch signifikanten Unterschied auf die mikrobielle Hautbesiedlung am Gesäß und Nabelbereich innerhalb der beiden Gruppen, wie erwartet und schon zuvor berichtet, (20,32) aufweisen. Es ließ sich jedoch feststellen, dass der *Candida albicans* Nachweis am Gesäß in Gruppe FT bei Einschluss in die Studie auf 2 Fälle (10 %) begrenzt war und im Verlauf nach Intervention mit dem Feuchttuch auf 1 Fall (5 %) reduziert wurde (Abbildung 8a). In der Gruppe BT war beim Einschluss in der Studie ein Kind am Gesäß mit *Candida albicans* besiedelt (5 %), während im Verlauf zwei Fälle (10 %) mit positivem *Candida albicans* Nachweis zu beobachten war. Die bakterielle Besiedlung am Gesäß von 95 % der Kinder in beiden Gruppen am 2. LT ging in der Gruppe FT auf 80 % und in der Gruppe BT auf 85 % in der 4. LW zurück (Abbildung 8b). Bei der bakteriellen Besiedlung im Nabelbereich ist ein Rückgang vom 2. LT zur 4. LW in beiden Gruppen zu verzeichnen. In der Feuchttuchgruppe fällt die Anzahl von 65 % auf 45 % und in der Baumwolltuchgruppe von 75 % auf 60 % zurück (Abbildung 9). Diese Beobachtungen sind statistisch nicht signifikant. Insgesamt sind diese Daten vergleichbar mit den Ergebnissen von Garcia Bartels et al. (20) bei reifen Neugeborenen. Das Auftreten der Windeldermatitiden war statistisch berechnet unabhängig von der Pflege in der Windelregion im Rahmen dieser Studie (Tabelle 14). Es zeigt sich bei Nutzung des Feuchttuches während der Reinigung in der Windelregion eine positive Tendenz auf den Rückgang der mikrobiellen Hautbesiedlung am Gesäß. Dies könnte bei präventiven Maßnahmen, wie Vorbeugung einer Windeldermatitis, von Nutzen sein. Unter anderem weil emulgierende Inhaltsstoffe des Feuchttuches wie, PEG-20 Stearate und PEG-40 Hydrogenated Castor oil, förderlich sein könnten zur Entfernung von fetthaltigen Verschmutzungen durch Faeces und fäkalen Bakterien als nur klares Wasser. Hinweise zur sanften und gründlichen Reinigung der Windelregion mit nicht irritierenden Substanzen werden auch in der Literatur beschrieben (31,99).

#### 4.3.7 Geschlechtsspezifische Unterschiede

Es zeigte sich insgesamt für alle teilnehmenden reifen Neugeborenen (n=40, 20 Mädchen, 20 Jungen) ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf den TEWL am Abdomen. Die männlichen reifen Neugeborenen wiesen während den ersten 4 Lebenswochen höhere TEWL-Werte als die weiblichen Neugeborenen auf ( $p=0.03$ ). Alle anderen hautphysiologischen erhobenen Parameter haben sich bezüglich des Geschlechtes nicht signifikant unterschieden. Die aktuelle Datenlage zum Geschlechtseinfluss auf die hautphysiologischen Parameter ist sehr spärlich und kontrovers (46). Es gibt zwei Studien die keinen signifikanten geschlechtsspezifischen Einfluss bezüglich TEWL bei reifen Neugeborenen festgestellt haben (5,86). Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede wurden bei der epidermalen Desquamation (n=40, 20 Mädchen, 20 Jungen) in dieser Studie festgestellt. Sowohl am Gesäß als auch am Oberschenkel wiesen die männlichen reifen Neugeborenen höhere Hautschuppung auf als im Vergleich zu weiblichen reifen Neugeborenen. Diese Feststellung wurde bisher in der Literatur bei reifen Neugeborenen nicht beschrieben. Die statistisch signifikanten Unterschiede in den Subgruppen sind nicht kongruent und aufgrund der eingeschränkten Fallzahl nicht verwertbar.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Barrierefunktion der Haut von reifen Neugeborenen und ihrer postnatalen Adaption vom intrauterinen wässrigen Milieu an trockene terrestrische Umgebungsbedingungen, unter Anwendung und Einfluss von standardisierten Pflegeregimen in der Windelregion. Bei reifen Neugeborenen ist die Haut in anatomischer Hinsicht vollständig entwickelt. Die anatomische Reife korreliert jedoch nur zum Teil mit der funktionellen Reife des Hautorgans. Diese Diskrepanz bezieht sich sowohl auf die Barrierefunktion als auch auf Thermoregulation, mechanische Belastbarkeit und transkutane Resorption. Um präventive Hautpflegemaßnahmen zur Unterstützung der Adaption und Funktionalität der Hautbarriere bei reifen Neugeborenen zu gewährleisten, bedarf es der genauen Kenntnisse hautphysiologischer Messgrößen post partum. Bis zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine Übersichtsarbeiten oder klinisch kontrollierte randomisierte Studien, die einen Vergleich der Hautpflegemaßnahmen bei reifen Neugeborenen in der Windelregion basierend auf quantitativer Messung der Hautbarrierefunktion ermöglichen. Diese wissenschaftliche Datengrundlage ist essentiell für die Entwicklung von Präventions- und Interventionsstrategien. Die Windelregion bei reifen Neugeborenen ist mehreren Faktoren ausgesetzt, wie Okklusion, Reibung, Kontakt mit Urin und Faeces, fäkalen Keimen und einem übermäßig feuchten Milieu. All diese Faktoren können zu einer gesteigerten Permeabilität der Hautbarriere führen. Im ausgeprägtesten Fall kann ein erhöhter transepidermaler Wasserverlust, durch die Okklusion bedingt in einem überbefeuchteten Stratum corneum, einer Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich bis hin zur völligen insuffizienten Hautbarriere münden.

Die durchgeführten Untersuchungen dienten der prospektiven Beobachtung der Hautbarrierefunktion unter Anwendung und Einfluss des Feuchttuches in der Windelregion (Gruppe FT) versus der Anwendung und Einfluss des in klarem Wasser getränktes Baumwolltuch in der Windelregion (Gruppe BT) bei reifen Neugeborenen. Anhand hautphysiologischer Messverfahren wurde vom 2. Lebenstag bis zur 4. Lebenswoche die Haut in der Windelregion evaluiert. Die Zuteilung der Neugeborenen in den beiden Gruppen erfolgte per Randomisierung. Zur Anwendung kamen bereits an Neugeborenen etablierte nicht-invasive Methoden zur Bestimmung

des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL), der Stratum corneum Hydratation (SCH) und des Hautoberflächen-pH. Zusätzlich erfolgte die Analyse der Hautschuppung, des IL-1 $\alpha$  Gehalts der Keratinozyten und der mikrobiellen Hautbesiedlung anhand der D-Squame®-Methode, der Sebutape®-Methode und Abstrichentnahmen von der Umbilikal- und Gesäßregion. Die Messungen erfolgten innerhalb der ersten 48 Lebensstunden, nach 2 Lebenswochen und nach 4 Lebenswochen am Gesäß, Abdomen und Oberschenkel. Der TEWL war in beiden Gruppen am Abdomen und Oberschenkel während der 4 Lebenswochen Beobachtungszeit annähernd stabil. Am Gesäß wurde im Verlauf ein statistisch hochsignifikanter Unterschied in Bezug auf den TEWL in den beiden Gruppen beobachtet. Neugeborene, die in der Windelregion ausschließlich mit Feuchttüchern gereinigt wurden, hatten niedrigere TEWL-Werte als Neugeborene, die mit in klarem Wasser getränkten Baumwolltüchern gereinigt wurden. Die SCH stieg signifikant in beiden Gruppen und an allen drei Messstellen während der 4 Lebenswochen stetig an, wobei Gesäß und Abdomen statistisch signifikant höhere Werte aufwiesen als der Oberschenkel. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der SCH konnte nicht erhoben werden. Der Hautoberflächen-pH nahm an allen drei Messstellen in beiden Gruppen vom 2. Lebenstag zur 4. Lebenswoche statistisch signifikant ab, wobei am Gesäß statistisch signifikante höhere pH-Werte vorlagen als am Abdomen und Oberschenkel. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Gruppen den pH-Wert betreffend festgestellt werden. Die postnatale epidermale Desquamation lag in beiden Gruppen am Abdomen und Oberschenkel im physiologischen Bereich. Am Oberschenkel war ein Anstieg tendenziell vom 2. Lebenstag zur 2. Lebenswoche, gefolgt von einem signifikanten Abfall der Hautschuppung zur 4. Lebenswoche zu verzeichnen. Diese Beobachtung war für das Gesäß statistisch nicht signifikant. Statistisch signifikante gruppenspezifische Unterschiede bezüglich der epidermalen Desquamation konnten nicht erhoben werden. Die mikrobielle Hautbesiedlung hinsichtlich *Candida albicans* und Bakterien am Gesäß und Nabelbereich ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied in beiden Gruppen und war insgesamt gering.

Diese Arbeit zeigt, dass bei reifen Neugeborenen postpartal eine Adaption und Maturation der Hautbarrierefunktion stattfindet. Dies wird durch den Verlauf der hautphysiologischen Messgrößen wie TEWL, SCH und Oberflächen-pH deutlich. Ein

annähernd stabiler Verlauf des TEWL, zunehmende Hydrierung des Stratum corneum und sinkender pH-Wert der Hautoberfläche sind auch in den wenigen zuvor durchgeführten Arbeiten als Maturationsprozesse bei reifen Neugeborenen postpartal beobachtet worden. Bei der Reinigung der Windelregion zeigten in Bezug auf die Hautbarrierefunktion weder die Anwendung des Feuchttuches noch die Anwendung des in klarem Wasser getränkten Baumwolltuchs einen negativen Einfluss. Statistisch hochsignifikant sinkende TEWL-Werte, keine Überhydrierung des Stratum corneums und keine Verschiebung der pH-Werte bzw. kein Eingriff in die pH-Homöostase sprechen für die Anwendung und Reinigung der Windelregion mit Feuchttüchern bei reifen Neugeborenen. Da die Beobachtungszeit hier auf die ersten 4 Lebenswochen der reifen Neugeborenen beschränkt war und die windeltragende Zeit bei Säuglingen bis ins 2. Lebensjahr oder mehr hinreicht, erscheinen weitere longitudinale Beobachtungen sinnvoll, um die Langzeitanwendung der Feuchttücher über den Einfluss auf die Windelregion umfangreicher beurteilen zu können.



## Reference List

1. Nonato MC et al. The development of skin barrier function in the neonate. 2002;43-75.
2. Evans NJ and Rutter N Development of the epidermis in the newborn. Biol Neonate 1986;49:74-80.
3. Hoeger PH and Hamm H Anatomie und Physiologie der Haut des Neugeborenen. 2006;2. Auflage:10-12.
4. Loomis CA Development and morphogenesis of the skin. Adv Dermatol 2001;17:183-210.
5. Hoeger PH and Enzmann CC Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. Pediatr Dermatol 2002;19:256-262.
6. Braff MH et al. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. J Invest Dermatol 2005;124:394-400.
7. Chiou YB and Blume-Peytavi U Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. Skin Pharmacol Physiol 2004;17:57-66.
8. Chuong CM et al. What is the 'true' function of skin? Exp Dermatol 2002;11:159-187.
9. Holbrook KA Structural and biochemical organogenesis of skin and cutaneous appendages in the fetus and newborn. 1998;729-752.
10. Aszterbaum M et al. Ontogeny of the epidermal barrier to water loss in the rat: correlation of function with stratum corneum structure and lipid content. Pediatr Res 1992;31:308-317.
11. Hanley K et al. Epidermal barrier ontogenesis: maturation in serum-free media and acceleration by glucocorticoids and thyroid hormone but not selected growth factors. J Invest Dermatol 1996;106:404-411.
12. Hanley K et al. Hormonal basis for the gender difference in epidermal barrier formation in the fetal rat. Acceleration by estrogen and delay by testosterone. J Clin Invest 1-6-1996;97:2576-2584.
13. Madison KC Barrier function of the skin: "la raison d'etre" of the epidermis. J Invest Dermatol 2003;121:231-241.

14. Jiang YJ et al. IL-1alpha accelerates stratum corneum formation and improves permeability barrier homeostasis during murine fetal development. *J Dermatol Sci* 2009;54:88-98.
15. Rutter N *Physiology of the newborn skin*. 2000;Vol.1:43-47.
16. Fluhr JW et al. Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods. *Pediatr Dermatol* 2000;17:436-439.
17. Nikolovski J et al. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol* 2008;128:1728-1736.
18. Yosipovitch G et al. Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics* 2000;106:105-108.
19. Garcia BN et al. 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.
20. Garcia BN et al. Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr Dermatol* 1-1-2010;27:1-8.
21. Gelmetti C Skin cleansing in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15 Suppl 1:12-15.
22. Visscher M et al. Skin care in the NICU patient: effects of wipes versus cloth and water on stratum corneum integrity. *Neonatology* 2009;96:226-234.
23. Atherton DJ The aetiology and management of irritant diaper dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15 Suppl 1:1-4.
24. Visscher MO et al. Development of diaper rash in the newborn. *Pediatr Dermatol* 2000;17:52-57.
25. Visscher MO et al. Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol* 2000;17:45-51.
26. Wolf R et al. Diaper dermatitis. *Clin Dermatol* 2000;18:657-660.
27. Verbov JL Skin problems in children. *Practitioner* 1976;217:403-415.
28. Shin HT Diaper dermatitis that does not quit. *Dermatol Ther* 2005;18:124-135.
29. Berg RW et al. Association of skin wetness and pH with diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1994;11:18-20.

30. Lund C et al. Neonatal skin care: the scientific basis for practice. *Neonatal Netw* 1999;18:15-27.
31. Stalder JF *Skin care of the newborn*. 2006;22nd edition:
32. Tyebkhan G Skin cleansing in neonates and infants--basics of cleansers. *Indian J Pediatr* 2002;69:767-769.
33. Walker L et al. Skin care in the well term newborn: two systematic reviews. *Birth* 2005;32:224-228.
34. Lund CH et al. Neonatal skin care: clinical outcomes of the AWHONN/NANN evidence-based clinical practice guideline. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses and the National Association of Neonatal Nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001;30:41-51.
35. Courage and Khazaka Electronic GmbH Information und Gebrauchsanweisung zum Multi Probe Adapter MPA und den anschließbaren Sonden: MPA TM, CM, pH, SM. 2003;
36. Hammarlund K et al. Transepidermal water loss in newborn infants I. Relation to ambient humidity and site of measurement and estimation of total transepidermal water loss. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:553-562.
37. Hammarlund K and Sedin G Transepidermal water loss in newborn infants. III. Relation to gestational age. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:795-801.
38. Rutter N and Hull D Water loss from the skin of term and preterm babies. *Arch Dis Child* 1979;54:858-868.
39. Imokawa G and Hattori M A possible function of structural lipids in the water-holding properties of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1985;84:282-284.
40. Imokawa G et al. Selective recovery of deranged water-holding properties by stratum corneum lipids. *J Invest Dermatol* 1986;87:758-761.
41. Imokawa G et al. Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator. *J Invest Dermatol* 1991;96:845-851.
42. Harding CR et al. Dry skin, moisturization and corneodesmolysis. *Int J Cosmet Sci* 2000;22:21-52.
43. Berardesca E et al. Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function. *Br J Dermatol* 1997;137:934-938.
44. Giusti F et al. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol* 2001;18:93-96.

45. Visscher MO et al. Biomedical assessment and instrumental evaluation of healthy infant skin. *Pediatr Dermatol* 2002;19:473-481.
46. Fluhr JW et al. Functional skin adaptation in infancy - almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol* 2010;19:483-492.
47. Ohman H and Vahlquist A In vivo studies concerning a pH gradient in human stratum corneum and upper epidermis. *Acta Derm Venereol* 1994;74:375-379.
48. Schade H and Marchionini A Zur physikalischen Chemie der Hautoberfläche. *Arch Dermatol Syph* 1928;290-293.
49. Behne MJ et al. Neonatal development of the stratum corneum pH gradient: localization and mechanisms leading to emergence of optimal barrier function. *J Invest Dermatol* 2003;120:998-1006.
50. Braun-Falco O and Korting HC [Normal pH value of human skin]. *Hautarzt* 1986;37:126-129.
51. Adam R Skin care of the diaper area. *Pediatr Dermatol* 2008;25:427-433.
52. Schmid-Wendtner MH and Korting HC The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:296-302.
53. Chikakane K and Takahashi H Measurement of skin pH and its significance in cutaneous diseases. *Clin Dermatol* 1995;13:299-306.
54. Seidenari S and Giusti G Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995;75:429-433.
55. BEHRENDT H and GREEN M Skin pH pattern in the newborn infant. *AMA J Dis Child* 1958;95:35-41.
56. Murphy GF *Histology of the skin*. 1997;8th ed.:5-50.
57. Elias PM Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983;80:44s-49s.
58. Milstone LM Epidermal desquamation. *J Dermatol Sci* 2004;36:131-140.
59. Grabbe S et al. Removal of the majority of epidermal Langerhans cells by topical or systemic steroid application enhances the effector phase of murine contact hypersensitivity. *J Immunol* 1-11-1995;155:4207-4217.
60. Wood LC et al. Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J Clin Invest* 1992;90:482-487.

61. Hauser C et al. Interleukin 1 is present in normal human epidermis. *J Immunol* 1-5-1986;136:3317-3323.
62. Debets R et al. Enhanced production of biologically active interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta by psoriatic epidermal cells ex vivo: evidence of increased cytosolic interleukin-1 beta levels and facilitated interleukin-1 release. *Eur J Immunol* 1995;25:1624-1630.
63. Perkins MA et al. A noninvasive method to assess skin irritation and compromised skin conditions using simple tape adsorption of molecular markers of inflammation. *Skin Res Technol* 2001;7:227-237.
64. Barland CO et al. Imiquimod-induced interleukin-1 alpha stimulation improves barrier homeostasis in aged murine epidermis. *J Invest Dermatol* 2004;122:330-336.
65. Cogen AL et al. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol* 2008;158:442-455.
66. Korting HC et al. Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. *Acta Derm Venereol* 1990;70:429-431.
67. Korting HC et al. Influence of the pH-value on the growth of *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* and *Propionibacterium acnes* in continuous culture. *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1992;193:78-90.
68. Korting HC and Braun-Falco O The effect of detergents on skin pH and its consequences. *Clin Dermatol* 1996;14:23-27.
69. Kurabayashi H et al. Inhibiting bacteria and skin pH in hemiplegia: effects of washing hands with acidic mineral water. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:40-46.
70. Lambers H et al. Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *Int J Cosmet Sci* 2006;28:359-370.
71. Ilic D et al. Focal adhesion kinase controls pH-dependent epidermal barrier homeostasis by regulating actin-directed Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1 plasma membrane localization. *Am J Pathol* 2007;170:2055-2067.
72. Senses DA et al. Do baby wet wipes change periurethral aerobic flora? *Jpn J Infect Dis* 2007;60:225-226.
73. Cartlidge P The epidermal barrier. *Semin Neonatol* 2000;5:273-280.

74. Michaelis R Entwicklung, Entwicklungsstörungen und Risikofaktoren im Säuglings- und Vorschulalter. 2000;3. Auflage:19-20.
75. Fluhr JW et al. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: validation in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Exp Dermatol* 2006;15:483-492.
76. Nilsson GE Measurement of water exchange through skin. *Med Biol Eng Comput* 1977;15:209-218.
77. Alanen E et al. Measurement of hydration in the stratum corneum with the MoistureMeter and comparison with the Corneometer. *Skin Res Technol* 2004;10:32-37.
78. Berardesca E and European Group for Efficacy Measurements on Cosmetic and Other Topical Products (EEMCO) Efficacy measurements on cosmetic and other topical products (EEMCO) guidance for the assessment of stratum corneum hydration. *Skin Res Technol* 1997;3:126-132.
79. Martinsen OG and Grimnes S Facts and myths about electrical measurement of stratum corneum hydration state. *Dermatology* 2001;202:87-89.
80. Lane AT and Drost SS Effects of repeated application of emollient cream to premature neonates' skin. *Pediatrics* 1993;92:415-419.
81. Lund CH and Osborne JW Validity and reliability of the neonatal skin condition score. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33:320-327.
82. Nopper AJ et al. Topical ointment therapy benefits premature infants. *J Pediatr* 1996;128:660-669.
83. Thomsen BS et al. A microtiter plate enzyme-linked immunosorbent assay for measuring C3b receptors on human erythrocytes. *J Immunol Methods* 2-8-1985;81:259-269.
84. Lagarde JM et al. Image analysis of scaly skin using Dsquamé(R) samplers: technical and physiological validation. *Int J Cosmet Sci* 2000;22:53-65.
85. Schatz H et al. Quantification of dry (xerotic) skin by image analysis of scales removed by adhesive discs (D-squames). *J Soc Cosmet Chem* 1993;44:53-63.
86. Harpin VA and Rutter N Barrier properties of the newborn infant's skin. *J Pediatr* 1983;102:419-425.
87. Okah FA et al. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics* 1995;96:688-692.

88. Saijo S and Tagami H Dry skin of newborn infants: functional analysis of the stratum corneum. *Pediatr Dermatol* 1991;8:155-159.
89. Philipp R et al. Getting to the bottom of nappy rash. ALSPAC Survey Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. *Br J Gen Pract* 1997;47:493-497.
90. Galligan M Proposed guidelines for skin-to-skin treatment of neonatal hypothermia. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2006;31:298-304.
91. Stamatatos GN et al. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol* 1-3-2010;27:125-131.
92. Scheuplein RJ and Morgan LJ "Bound water" in keratin membranes measured by a microbalance technique. *Nature* 29-4-1967;214:456-458.
93. Zimmerer RE et al. The effects of wearing diapers on skin. *Pediatr Dermatol* 1986;3:95-101.
94. Warner RR et al. Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *J Invest Dermatol* 2003;120:275-284.
95. Emery MM et al. The relationship between skin maturation and electrical skin impedance. *J Dermatol Sci* 1991;2:336-340.
96. Priestley GC et al. Changes in skin pH after the use of baby wipes. *Pediatr Dermatol* 1996;13:14-17.
97. Rone JD et al. Acid mantle development in the newborn infant. *Pediatr Res* 1997;41:172-
98. Buckingham KW and Berg RW Etiologic factors in diaper dermatitis: the role of feces. *Pediatr Dermatol* 1986;3:107-112.
99. Braun F et al. [Effect of a synthetic detergent (Syndet) on the pH of the skin of infants]. *Hautarzt* 1986;37:329-334.
100. Fluhr JW et al. Skin irritation and sensitization: mechanisms and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:124-135.
101. Hoeger PH *Struktur und Funktion der Haut*. 2007;2. Auflage:2-15.
102. Sachdeva M et al. Cutaneous lesions in new born. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68:334-337.

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, dass ich die Arbeiten für diese Dissertationsschrift in seiner Klinik durchführen durfte.

Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes herzlich danken. Ich verdanke ihr darüber hinaus jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung und viele anregende Diskussionen. Ihr kompetenter Rat und ihre Hilfe kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten sehr zugute.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Garcia Bartels. Jederzeit gewährte sie mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung. Vielen Dank auch für die zahlreichen konstruktiven Gespräche bei der Auswertung sowie für ihre schnelle und unkomplizierte Hilfe bei allen kleineren und größeren Problemen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Roland R. Wauer, ehemaliger Direktor der Klinik für Neonatologie am Charité Campus Mitte sowie dem Herrn Dr. med. Hans Proquitté, für die freundliche, unkomplizierte und konstruktive Betreuung meiner Arbeiten in der Klinik für Neonatologie. Für die biometrische Betreuung bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Dietz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité Campus Mitte.

An dieser Stelle will ich mich ganz besonders bei Frau Dr. med. Anja Blumeyer und Frau Sabrina Hadam bedanken, die mir mit zahlreichen Tipps die Arbeit am Computer und damit die Fertigstellung der Dissertation unendlich erleichterten. Herzlichen Dank für ihre Freundschaft und jeden anderen wertvollen, unterstützenden Beistand.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei den Eltern der untersuchten Neugeborenen, die mit der eingewilligten Studienteilnahme ihrer Kinder, tatkräftig meine Arbeit unterstützten und so diese Dissertation ermöglichten.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung meiner Arbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen.



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

## Eidesstattliche Erklärung

Ich, Lida Massoudy, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

"Klinische Untersuchung zur postnatalen Adaptionprozesse der Hautphysiologie und Einfluss von Pflegeprodukten auf die Hautbarriere in der Windelregion bei reifen Neugeborenen,,

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 18.11.2011