

Aus dem Department of Dermatology and Allergy,  
Clinical Research Center for Hair and Skin Science

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Blistering time as a parameter for the strength of dermoepidermal  
adhesion: a systematic review and meta-analysis**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Karoline Hatje

aus Wiesbaden

**Datum der Promotion: 26.02.2016**

## **Inhaltsverzeichnis**

1. ZUSAMMENFASSUNG .....	1
2. ABSTRACT .....	2
3. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	3
4. AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION .....	4
5. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST (ISI WEB OF KNOWLEDGE <sup>SM</sup> ) .....	5
6. BLISTERING TIME AS A PARAMETER FOR THE STRENGTH OF DERMOEPIDERMAL ADHESION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS .....	6
7. CHRONOLOGISCHER LEBENS LAUF .....	14
8. DANKSAGUNG .....	18

# 1. ZUSAMMENFASSUNG

**Titel:** Blistering time as a parameter for the strength of dermoepidermal adhesion: a systematic review and meta-analysis

**Autoren:** L.K. Hatje, C. Richter, U. Blume-Peytavi, J. Kottner

*Einleitung* Mit zunehmendem Alter wird die Haut anfälliger für Verletzungen. Unter anderem führt die Abnahme der Breite der dermoepidermalen Junktionszone (DEJ) sowie der Verlust der Stabilität der Ankerfilamente typischerweise zu Scherverletzungen und Blasenbildung. Die Saugblasentechnik kann mittels Unterdruck künstlich eine dermoepidermale Trennung der Haut mit Blasenbildung provozieren. In standardisierter Form kann durch die Blasenbildungszeit eine Aussage über den Zusammenhalt der Haut getroffen werden. Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit war es, Einflussfaktoren auf die Blasenbildungszeit bei gesunden Probanden zu identifizieren und zu quantifizieren.

*Methodik* Die systematische Suche erfolgte in den Datenbanken Medline und Embase (1946 bis Juni 2014) sowie in den Referenzlisten. Die Überprüfung der Suchergebnisse sowie die Datenextraktion wurden von zwei unabhängigen Gutachtern durchgeführt. Die Studiencharakteristika wurden zusammengefasst und die Korrelationskoeffizienten des bivariaten Modells  $>0.2$  in die Berechnung des multivariaten Modells einbezogen.

*Ergebnisse* Die Datensuche ergab 823 Ergebnisse, von denen insgesamt 59 Publikationen mit 146 Studien und 3418 Probanden in die Datenanalyse einbezogen wurden. Der volare Unterarm ( $n=70$ ) und das Abdomen ( $n=50$ ) wurden am häufigsten als Blasenentstehungsort gewählt. Bei einem medianen Blasendurchmesser von 6 mm (IQR 5 bis 6) und einem medianem Unterdruck von -210 mmHg (IQR -200 bis -300) resultierte eine mediane Blasenbildungszeit von 75 min (48 bis 120). Das multivariate Modell zeigt, dass die Hauttemperatur sowie das Alter den stärksten Einfluss auf die Blasenbildungszeit ( $p < 0.001$ ,  $R^2$  adjusted = 0.707) haben.

*Schlussfolgerung* Der starke Zusammenhang zwischen der Hauttemperatur und der Blasenbildungszeit zeigt, dass der dermoepidermale Zusammenhalt mit zunehmender Hauttemperatur nachlässt. Eine lokale Kühlung der Haut kann somit zum Schutz vor Haut- und Gewebeerkrankungen angewendet werden. Die Saugblasentechnik ist die einzige Methode, bei der, mittels der Blasenbildungszeit, die strukturelle und mechanische Integrität tieferer Hautschichten bestimmt werden kann. Somit ist die Blasenbildungszeit ein wichtiger und klinisch relevanter Parameter.

## 2. ABSTRACT

**Title:** Blistering time as a parameter for the strength of dermoepidermal adhesion: a systematic review and meta-analysis

**Authors:** L.K. Hatje, C. Richter, U. Blume-Peytavi, J. Kottner

*Introduction* Skin aging is related to an increased skin fragility. Among others, the flattening of the dermoepidermal junction (DEJ) and the less effective anchoring system cause typical shear-type injuries and bulla formation. The suction blister method evokes the dermoepidermal separation by negative pressure, hence an artificial blister arises. As a standardized technique the dermoepidermal adhesion is characterized by the blistering time. The aim of this systematic review was to identify and quantify the influencing factors on blistering time in healthy humans.

*Methods* A systematic search in the Medline and Embase databases (1946 to June 2014) and in the reference lists was conducted. The verification of the electronic search and the data extraction were performed by two independent reviewers. The study characteristics were summarized and bivariate correlations  $>0.2$  were considered eligible for multivariate analysis.

*Results* The electronic search resulted 823 records. In total 59 publications with results of 146 suction blister experiments and 3418 individuals have been analysed. Most studies were conducted on volar forearm skin ( $n=70$ ) and abdominal skin ( $n=50$ ). A median blister diameter of 6 mm (IQR 5 to 6) and a median suction pressure of -210 mmHg (IQR -200 to -300) effect a median blistering time of 75 min (IQR 48-120). In the multivariate model, skin temperature and age were the strongest predictors for suction blistering time ( $p < 0.001$ ,  $R^2$  adjusted = 0.707).

*Conclusion* The strong association between temperature and suction blistering indicates that the dermoepidermal junction loses its strength with increasing skin temperature. Consequently local skin and tissue cooling can prevent injuries. The suction blister method is the only method characterizing the structural and mechanical integrity of deeper cutaneous layers. Therefore the blistering time is an important and clinical relevant parameter.

### 3. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Laura Karoline Hatje, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Blistering time as a parameter for the strength of dermoepidermal adhesion: a systematic review and meta-analysis“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

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

Datum

---

Unterschrift

#### **4. AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION**

**Hatje LK**, Richter C, Blume-Peytavi U, Kottner J. Blistering time as a parameter for the strength of dermoepidermal adhesion: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2015; **172(2)**:323-30.

Die Promovendin **Laura Karoline Hatje** hat folgenden Anteil an der vorgelegten Publikation:  
**75 Prozent**

##### Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung der Fragestellung in Zusammenarbeit mit J. Kottner (Corresponding Author)
- Bestimmung von Recherchekriterien in Zusammenarbeit mit J. Kottner (Corresponding Author)
- Alleinige Literaturrecherche und Auswahl relevanter Studien
- Alleinige Datenerhebung und Erstellung der Online Appendixes 1 und 2
- Dateneingabe in Zusammenarbeit mit C. Richter
- Alleinige Erstellung des Erstentwurfes des Manuskripts inklusive der Grafiken 1 und 2
- Beteiligung an der Erstellung der Tabellen 1-5
- Überarbeitung des Erstentwurfes in Zusammenarbeit mit den oben genannten Autoren
- Veröffentlichung des Papers in Zusammenarbeit mit C. Richter
- Überarbeitung des finalen Manuskripts nach Rückfragen der Reviewer des British Journal of Dermatology inklusive der Aktualisierung der Literaturrecherche in Zusammenarbeit mit den oben genannten Autoren

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

---

## 5. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST (ISI WEB OF KNOWLEDGE<sup>SM</sup>)

ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>  
Journal Citation Reports®

WELCOME ? HELP 2013 JCR Science Edition

Journal Summary List  
Journals from: subject categories **DERMATOLOGY** VIEW CATEGORY SUMMARY LIST [Journal Title Changes](#)

Sorted by: Impact Factor SORT AGAIN

Journals 1 - 20 (of 61) Page 1 of 4

MARK ALL UPDATE MARKED LIST Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data ↓						Eigenfactor® Metrics ↓	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">J INVEST DERMATOL</a>	0022-202X	24351	6.372	6.113	2.205	263	8.6	0.04240	1.925
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">PIGM CELL MELANOMA R</a>	1755-1471	3649	5.641	5.479	0.920	87	6.2	0.01040	1.994
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">J AM ACAD DERMATOL</a>	0190-9622	20127	5.004	4.731	0.904	251	9.4	0.02977	1.377
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">ARCH DERMATOL</a>	0003-987X	12684	4.306	4.790		0	>10.0	0.01705	1.572
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">ACTA DERM-VENEREOL</a>	0001-5555	4354	4.244	3.976	0.483	120	9.2	0.00794	1.260
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">EXP DERMATOL</a>	0906-6705	4360	4.115	3.674	0.510	210	4.6	0.01122	0.923
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">BRIT J DERMATOL</a>	0007-0963	20604	4.100	4.137	1.308	341	8.1	0.03434	1.186
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">CONTACT DERMATITIS</a>	0105-1873	5150	3.624	3.582	0.924	79	9.9	0.00416	0.583
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">J DERMATOL SCI</a>	0923-1811	3231	3.335	3.731	0.538	106	5.8	0.00724	1.009

Abbildung 1: Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>) vom 25.02.2015

Aus Abbildung 1 geht hervor, dass das British Journal of Dermatology in der Journal Summary den 7. Platz für den Fachbereich der Dermatologie (von insgesamt 61 sortiert nach dem Impact Factor) belegt. Zum Zeitpunkt des Auszuges liegt der Impact Factor des British Journal of Dermatology bei 4.100 und der Eigenfaktor bei 0.03434.

## **6. BLISTERING TIME AS A PARAMETER FOR THE STRENGTH OF DERMOEPIDERMAL ADHESION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS**

Hatje LK, Richter C, Blume-Peytavi U *et al.* Blistering time as a parameter for the strength of dermoepidermal adhesion: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2015; 172(2):323-30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13298>

















## **7. CHRONOLOGISCHER LEBENSLAUF**

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



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

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

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

## **8. DANKSAGUNG**

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. Jan Kottner und Frau Claudia Richter ohne deren Hilfe diese Promotionsarbeit nicht zustande gekommen wäre. Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Jan Kottner danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas, die großartige Betreuung und Unterstützung, insbesondere bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Frau Claudia Richter danke ich für die hilfreiche Zusammenarbeit, die guten Ratschläge sowie den immensen Zeitaufwand.

Herrn Professor Dr. Wolfram Sterry danke ich für die Richtungsweisungen bei den ersten Versuchen, ein wissenschaftliches Paper zu schreiben.

Bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Clinical Research Centers für die hilfreichen Hinweise bei der Erstellung des Papers und die Möglichkeit die Saugblasenentstehung am eigenen Unterarm auszuprobieren.

Ich danke meinen Eltern, Astrid und Dr. Holger Hatje, für den jahrelangen Rückhalt, die Motivation und ihr Interesse an meiner Arbeit. Ohne ihre Hilfe wäre mein beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen.

Ein großes Dankeschön gilt meinem Freund Ole Kruschwitz, der mir in jeder Lebenslage den Rücken frei hält und stärkt.

Ich danke meinen Geschwistern, Charlotte und Favian Hatje sowie meinen engsten Freunden Lena Bollinger und Linda Haacker für ihr unerschöpfliches Verständnis.

Zu guter Letzt möchte ich auch all diejenigen für ihre Unterstützung danken, die namentlich nicht erwähnt worden sind.