

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

DISSERTATION

Klinische Studie zur Untersuchung verschiedener Hautpflegeregime in der  
Windelregion bei Säuglingen im Alter von 7 bis 11 Lebensmonaten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Lünemann

aus Mönchengladbach

Datum der Promotion: 25.06.2017

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	V
<b>Abstrakt</b> .....	VI
<b>Abstract</b> .....	VII
<b>1 Einleitung</b> .....	8
1.1 Hautbarriere bei Säuglingen .....	8
1.2 Besonderheiten der Windelregion .....	9
1.3 Charakterisierung des Hautzustandes .....	11
1.3.1 Transepidermaler Wasserverlust .....	11
1.3.2 Stratum corneum-Hydratation .....	13
1.3.3 Hautoberflächen-pH-Wert .....	14
1.3.4 Mikrobielle Besiedelung .....	16
1.3.5 Bestimmung des Interleukin-1 $\alpha$ Gehalts des Stratum corneum .....	16
1.3.6 Visuelle Bewertung des Hautzustandes .....	17
1.4 Zielsetzung .....	17
<b>2 Methodik</b> .....	18
2.1 Studiendesign .....	18
2.2 Studiendurchführung .....	18
2.3 Population .....	23
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der untersuchten Population .....	24
2.4 Abbruchkriterien .....	25
2.5 Statistik .....	25
2.5.1 Primäre und sekundäre Endpunkte .....	25
2.5.2 Hypothesen .....	25
2.5.3 Statistische Auswertungsverfahren .....	26
2.6 Materialien .....	26
2.6.1 Geräte .....	26
2.6.2 Interventions- und Bedarfsprodukte .....	27
2.6.3 Sonstige Produkte .....	28
2.7 Untersuchungsgeräteeinheit .....	29
2.8 Untersuchungsmethoden .....	29
2.8.1 Transepidermaler Wasserverlust .....	29
2.8.2 Stratum corneum Hydratation .....	31
2.8.3 Hautoberflächen-pH .....	32
2.8.4 Neonatal Skin Condition Score .....	34
2.8.5 Visuelle Bewertung der Windelregion .....	35
2.8.6 Bestimmung des Interleukingehaltes .....	37
2.8.7 Nachweis einer Besiedelung mit <i>Candida albicans</i> und Bakterien .....	38
<b>3 Ergebnisse</b> .....	39
3.1 Demographische Charakteristika .....	39
3.2 Hautphysiologische Parameter .....	41
3.2.1 Transepidermaler Wasserverlust .....	41
3.2.2 Stratum corneum Hydratation .....	43
3.2.3 Hautoberflächen pH-Wert .....	45
3.2.4 Interleukin-1 $\alpha$ Level im Stratum corneum .....	47

3.2.5	Neonatal Skin Condition Score .....	48
3.2.6	Diaper rash grade.....	49
3.2.7	Mikrobielle Besiedelung.....	50
3.2.8	Hautphysiologische Parameter in von Windeldermatitis betroffenen Hautarealen...	51
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>52</b>
4.1	Studiendesign .....	54
4.2	Charakterisierung der Barriere und der Reifungsprozesse in gesunder Haut .....	56
4.2.1	Transepidermaler Wasserverlust .....	56
4.2.2	Stratum corneum Hydratation .....	58
4.2.3	Hautoberflächen-pH-Wert .....	60
4.2.4	Interleukin-1 $\alpha$ Level des Stratum corneum .....	62
4.2.5	Klinischer Hautzustand: Neonatal Skin Condition Score.....	63
4.2.6	Mikrobiologisches Profil .....	64
4.2.7	Evaluierung des Hautzustandes in von Windeldermatitis betroffenen Hautarealen .	66
4.2.8	Hautfunktionsparameter in von Windeldermatitis betroffenen Hautarealen.....	66
4.2.9	Mikrobiologie und Windeldermatitis .....	68
4.2.10	Interleukin-1 $\alpha$ und Windeldermatitis.....	69
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>70</b>
<b>6</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>83</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
F	Feuchttuch
C	Wundschutzcreme
DRG	Diaper rash grade
Gruppe <sub>F+C</sub>	Reinigung mit Feuchttüchern und Gebrauch der Wundschutzcreme
Gruppe <sub>W</sub>	Reinigung mit Wasser und Baumwoll-Waschlappen
Gruppe <sub>W+C</sub>	Reinigung mit Wasser und Baumwoll-Waschlappen und Gebrauch der Wundschutzcreme
IL-1 $\alpha$	Interleukin 1 $\alpha$
n	Anzahl
MW	Mittelwert
NMF	Natural moisturizing factor
NSCS	Neonatal skin condition score
pH	potentia hydrogenii
SC	Stratum corneum
SCH	Stratum corneum Hydratation
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
W	Baumwollwaschlappen
WD	Windeldermatitis

## **Abstrakt**

### Hintergrund

Die Windeldermatitis (WD) gehört mit 20% der pädiatrischen Konsultationen zu den häufigsten Hauterkrankungen in der Kindheit. Eine adäquate Pflege in der Windelregion gehört zu den Basismaßnahmen im Rahmen der Prävention einer WD bzw. möglichen Exazerbation. Bisher gibt es jedoch kein einheitliches nationales oder internationales Konzept zur Pflege der Haut speziell in der Windelregion von Säuglingen.

### Methodik

In einer monozentrisch, prospektiven Studie wurden 89 gesunde Säuglinge im Alter von 9 Monaten (+/- 8 Wochen) über 8 Wochen drei verschiedenen Pflegeregimen zugeordnet: in Gruppe<sub>w</sub> wurde die Windelregion mit Baumwollwaschlappen und Wasser (n=30) gereinigt, Gruppe<sub>w+c</sub> erhielt zusätzlich zu der Reinigung mit Baumwollwaschlappen eine zweimal tägliche Applikation einer Wundschutzcreme im Windelbereich (n=28), Gruppe<sub>F+C</sub> erhielt eine Reinigung mit Feuchttüchern und eine Applikation mit Wundschutzcreme (n=31). Der Transepidermale Wasserverlust (TEWL), die Stratum corneum Hydratation (SCH), der Hautoberflächen pH-Wert (pH), Interleukin-1 $\alpha$  und die mikrobielle Besiedelung wurden in der Windelregion (oberer äußerer Glutealbereich), in Haut außerhalb der Windelregion (Oberschenkel) und in von Windeldermatitis betroffenen Hautarealen an Tag 1, Woche 4 und Woche 8 gemessen.

Der Hautzustand wurde mittels Neonatal Skin Condition Score und Diaper Rash Grade bewertet.

### Ergebnisse

Auf gesunder Haut in der Windelregion kam es zu einem Absinken der SCH in Gruppe<sub>w+c</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub>, während es nur in Gruppe<sub>w+c</sub> zu einem Absinken des TEWL kam. Der pH-Wert stieg in Gruppe<sub>w+c</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub> an. Insgesamt zeigten sich SCH, pH-Wert und Interleukin-1 $\alpha$  in gesunder Haut in der Windelregion im Vergleich zu gesunder Haut außerhalb der Windelregion erhöht. Das Auftreten von WD war in allen drei Gruppen vergleichbar. In von WD betroffener Haut zeigten sich erhöhte TEWL und pH-Werte im Vergleich zu gesunder Haut in und außerhalb der Windelregion.

## Schlussfolgerung

Säuglinge, die eine Pflege mit Wundschutzcreme erhielten, wiesen niedrigere SCH-Werte und höhere pH-Werte in der Windelregion im Vergleich zur Haut außerhalb der Windelregion auf. Es wurde keine Korrelation zu dem Auftreten von WD in den einzelnen Pflegegruppen festgestellt.

## **Abstract**

### Background

The effect of different diaper care procedures on skin barrier function has been barely investigated in infants and should be evaluated using objective methods.

### Methods /Objective

In a monocentric, prospective trial 89 healthy infants aged 9 months (+/- 8 weeks) were randomly assigned to three diaper care regimens: group I used water-moistened washcloths at diaper change (n= 30), group II additionally applied diaper cream twice daily (n= 28), group III used wet wipes and diaper cream twice daily (n= 31). Transepidermal water loss (TEWL), skin hydration (SCH), skin-pH, interleukin-1 $\alpha$  and microbiological colonization were measured in diapered skin (upper outer quadrant of the buttocks), nondiapered skin (upper leg) and if diaper dermatitis occurred in the most affected skin area at day 1, week 4 and 8. Skin condition was assessed by neonatal skin condition score and diaper rash grade.

### Results

On diapered skin, SCH decreased in group II and III, whereas TEWL values were reduced in group II, only. Skin-pH increased in groups II and III. In general, SCH, skin-pH and interleukin-1 $\alpha$  levels were higher in healthy diapered compared to nondiapered skin. The incidence and course of diaper dermatitis (DD) was comparable in all groups. Areas affected by DD showed increased TEWL and skin-pH compared to non-affected skin areas.

### Conclusions

Infants who received diaper cream showed reduced SCH and TEWL and increased pH levels in the diapered area in contrast to nondiapered skin. No correlation to the occurrence of DD could be found.

# 1 Einleitung

## 1.1 Hautbarriere bei Säuglingen

Die Haut ist in vielen Funktionen essentiell für das menschliche Überleben (1). Sie fungiert als Barriere zwischen dem inneren Milieu des Körpers und der äußeren Umgebung und sorgt durch die Regulation des Wasserhaushaltes und der Körpertemperatur für die Aufrechterhaltung der physiologischen Homöostase. Insbesondere bei Säuglingen bestehen weitere wesentliche Funktionen einer intakten Hautbarriere darin, die Penetration und Absorption von potenziellen Toxinen und Mikroorganismen zu verhindern und vor mechanischen Traumata zu schützen (1,2).

Die Erhaltung der Hautintegrität ist daher insbesondere bei Säuglingen ein wichtiges Ziel von externen Pflegeprozeduren, da es in der postnatalen Periode zu einer Anpassung vom uterinen, wässrigen Milieu an eine aerobe Umgebung kommt (2).

Obwohl die Haut bei reifen Neugeborenen anatomisch vollständig entwickelt ist, gilt dies nicht für ihre funktionelle Reife (3, 4). Generell wird die Haut von Säuglingen als fragil und sensibel bezeichnet, da sie zur Entwicklung von Dermatitiden neigen und anfälliger für Infektionen sein kann (1, 5).

Das Stratum corneum (SC) ist die wichtigste Einzelkomponente der Hautbarrierefunktion (1, 6, 7). Seine Entwicklung beginnt im 3. Trimenon und unterliegt während der ersten Lebensmonate sowohl in struktureller als auch in funktioneller Hinsicht einem dynamischen Reifungsprozess (3, 4, 8, 9).

Ab welchem Zeitpunkt dieser beendet ist und ein voll funktionsfähiges SC vorliegt, wird in der aktuellen Literatur noch diskutiert (1, 3-5, 9). Eine Studie von Nikolovski et al. lässt vermuten, dass diese Reifungsprozesse möglicherweise über das erste Lebensjahr hinausgehen (5).

Für die Integrität der Hautfunktionen ist das Zusammenspiel verschiedener hautphysiologischer Parameter notwendig (10). Die Intaktheit des SC kann durch die Bestimmung des transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) quantitativ evaluiert werden (6, 11). Der TEWL wird von den Umgebungsbedingungen, externen Pflegeprozeduren sowie dem Gestationsalter des Kindes beeinflusst (4, 6, 12, 13). Weitere postnatale Reifungsprozesse der Hautbarriere spiegeln sich in Veränderungen der Hautfeuchtigkeit, des Säureschutzmantels und der Hautoberflächenlipide wieder, welche quantitativ mittels Erfassung der Stratum corneum Hydratation (SCH), des Hautoberflächen-pH-Werts (pH-Wert) und des Interleukin 1  $\alpha$  (IL-1  $\alpha$ )



charakterisiert werden können (4, 6, 8, 12, 13). Diese Funktionsparameter können je nach untersuchter Körperregion unterschiedliche Verläufe im Säuglingsalter zeigen (4, 8, 12, 13).

Neben den Anpassungsprozessen im SC gibt es weitere Unterschiede zwischen der Haut von Erwachsenen und Säuglingen. Das Verhältnis von Körperoberfläche zu Gewicht ( $\text{cm}^2/\text{kg}$ ) ist bei Neugeborenen 2,5mal höher als bei Erwachsenen (3). Dies erhöht die Gefahr der systemischen Resorption von Wirkstoffen (14, 15). Im Windelbereich ist die Wirkstoffresorption durch die okklusive Wirkung der Windel sogar um den Faktor 10 gesteigert (14). Andere Unterschiede sind eine weniger starke Verbindung zwischen Dermis und Epidermis, höhere Permeabilität des SC und eine geringere Melanin- und IL-1  $\alpha$  Produktion (13, 16).

Demzufolge ist die Unterstützung bzw. Förderung der Adaptation und die Erhaltung der Integrität der Hautbarriere durch eine adäquate Hautpflege in den ersten Lebensmonaten von großer Bedeutung.

## 1.2 Besonderheiten der Windelregion

Die Haut in der Windelregion nimmt in der Säuglingsperiode eine Sonderstellung ein, da sie einer ständigen Reibung und, durch die Ansammlung von Urin und Feuchtigkeit unter der Windel, dauerhaft einem feuchten, warmen Klima ausgesetzt ist. Eine verstärkte Hydratation der Hautoberfläche kann zur Mazeration der obersten Schichten des SC und damit zur Störung der Hautbarrierefunktion führen (17, 18). Ein weiterer Faktor ist die Erhöhung des pH-Wertes der Hautoberfläche unter okklusiven Bedingungen in der Windelregion. Ein erhöhter pH-Wert kann zur Reaktivierung von pankreatischen Enzymen aus dem Stuhl (z.B. Proteasen und Lipasen) führen, welche die oberste Hautschicht angreifen können (18). Man geht davon aus, dass die Alkalisierung bzw. Neutralisierung des pH-Wertes durch Urease-bildende Bakterien im Stuhl ausgelöst wird, die Ammoniak aus Urea freisetzen (18 - 20).

Als Folge der Störung der Hautbarrierefunktion kann es zu einer akuten inflammatorischen Hautreaktion in den betroffenen Bereichen der Windelregion kommen, der sogenannten Windeldermatitis (WD).

Bei der WD handelt es sich um eine epidermal betonte, multifaktoriell bedingte Dermatitis, welche je nach Schweregrad mit entzündlichem Ödem, erythematösen Papeln, Erosionen, Krusten und Schuppen einhergehen kann (21). Typische Manifestationsorte sind die konvexen Oberflächen von Gesäß, Oberschenkeln und Hüften mit möglichem Übergang auf Anteile des unteren Abdomens.

Hefepilze wie *Candida albicans* und grampositive Keime, z.B. *Staphylococcus aureus* und Streptokokken, finden auf der geschädigten Haut den idealen Nährboden und können Superinfektionen z. B. den Windelsoor oder die bakterielle *Impetigo contagiosa* auslösen (22).

Von manchen Autoren wird die WD mit 20% der pädiatrischen Konsultationen als die häufigste Hauterkrankung in der Kindheit beschrieben (23, 24). Zwischen 7% und 35% aller Säuglinge erkranken zu irgendeinem Zeitpunkt ein oder mehrmals an einer WD. Nur 35% der Kinder entwickeln bis zum 20. Lebensmonat keine WD (25). Die höchste Inzidenz findet sich in der Altersklasse der 9 bis 12 Monate alten Kinder (26). Obwohl die WD keine lebensbedrohliche Erkrankung darstellt und in vielen Fällen selbstlimitierend verläuft, kann sie dennoch zu beachtlichem Unwohlsein beim Kind und erheblicher Besorgnis bei den Eltern sowie zu Komplikationen mit Superinfektionen führen (17, 19, 27, 28). So wiesen Säuglinge, die an einer Windeldermatitis erkrankt waren, Verhaltensänderungen wie verstärktes Schreien und Veränderungen im Ess- bzw. Schlafverhalten auf, die als emotionaler Stress bedingt durch die WD interpretiert wurden (9).

Eine adäquate Pflege in der Windelregion gehört zu den Basismaßnahmen im Rahmen der Prävention einer WD bzw. möglichen Exazerbation oder einer Superinfektion. Bisher gibt es jedoch kein einheitliches nationales oder internationales Konzept zur Pflege der Haut speziell in der Windelregion von Säuglingen. Zumeist sind die Empfehlungen zur Pflege in der Windelregion in die allgemeinen Pflegeempfehlungen für Säuglinge und Neugeborene integriert (29 - 31).

Es bestehen zahlreiche Strategien zur Hautpflege von Säuglingen, die auf Tradition, Erfahrung und kulturellen Faktoren basieren (2). Aktuellere Publikationen zu allgemeinen Hautpflegeempfehlungen für gesunde Säuglingen beziehen sich zunehmend auf klinische Studien, welche objektiv die Hautbarrierefunktion unter dem Einfluss von Pflegeprozeduren untersuchen (32).

Die weitere Überprüfung von Pflegekonzepten, welche bei Säuglingen die Besonderheiten der Windelregion berücksichtigen, ist sinnvoll, um mögliche negative Auswirkungen auf die Hautbarriere speziell in dieser Region frühzeitig zu erkennen und zu verhindern.

So wurde beispielsweise in der Vergangenheit zur Reinigung der Haut Seife verwendet (29). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass diese zu Austrocknung, Irritation und Störung der Hautbarriere mit nachfolgender Entzündungsreaktion führen kann (16, 33).

Inwieweit die Anwendung von pH-neutralen Syndets bzw. die Verwendung von Feuchttüchern im Gegensatz zur Reinigung mit Wasser der Windelregion einen Vorteil bringt, wird in der Literatur diskutiert (4, 34, 35).

In früheren Studien mit Neugeborenen konnte gezeigt werden, dass zweimal wöchentliches Baden mit anschließender Applikation einer Babypflegecreme keinen negativen Einfluss auf die Hautbarriere bzw. den Adaptationsprozess hat (4, 8).

Für den Bereich der Windelregion existieren im Vergleich zur allgemeinen Hautpflege bei Neugeborenen und Säuglingen weitaus weniger Studien, welche den Einfluss externer Pflegeprozeduren unter standardisierten Bedingungen an gesunden Neugeborenen untersucht haben (13, 30). Es konnte gezeigt werden, dass bei Neugeborenen keine Unterschiede bei der Reinigung der Windelregion mit wassergetränkten Baumwolllappen im Vergleich zur Anwendung von Babyfeuchttüchern aufgefallen waren (13, 36).

### 1.3 Charakterisierung des Hautzustandes

#### 1.3.1 Transepidermaler Wasserverlust

Der TEWL ist als die Menge an Wasser, die entlang eines Wasserdampfdruckgradienten durch die Lipiddoppelschicht an die oberste Hautschicht diffundiert, definiert (37, 38). Dieser am häufigsten untersuchte Parameter zur Beurteilung einer gestörten Hautfunktion (39) stellt einen Wasserdampfdruckgradienten, welcher durch die unterschiedlichen Wasserbindungskapazitäten der einzelnen Schichten des Stratum corneum (SC) hervorgerufen wird (40). In aktuellen Studien wurde die objektive, nicht-invasive Messung des TEWL bei Frühgeborenen, Neugeborenen und älteren Säuglingen bereits standardisiert etabliert (4, 7, 12, 13). Die Evaluierung des TEWL kann mittels eines offenen Systems erfolgen. Hierbei werden zwei Messsonden, die sich in einem offenen Zylinder befinden, welche direkt auf das definierte Hautareal aufgelegt wird, die Menge an abgegebenem Wasser in der Einheit  $\text{g/m}^2/\text{h}$  gemessen (41). Der TEWL ist u.a. abhängig von der Aktivität der Schweißdrüsen, der Raumtemperatur, dem Lebensalter, der angewendeten Messart (offenes oder geschlossenes System), sowie der Körperregion (5). Ein niedriger TEWL-Wert signalisiert einen intakten Hautzustand mit einem ausreichenden Feuchtigkeitsgehalt des SC. Ein deutlich erhöhter TEWL-Wert dagegen weist auf eine Störung der Barrierefunktion hin (42).

Eine Erhöhung des TEWL-Wertes kann im Rahmen experimenteller Studien mechanisch induziert werden. Hierbei werden mittels Tape-Strippings die obersten SC-Schichten entfernt, welches als Modell-Methode zur Induktion einer gestörten Hautbarriere dient (43). Auch Erkrankungen, die mit einer gestörten Hautbarriere einhergehen, z.B. atopische Dermatitis

weisen erhöhte TEWL-Werte auf (44, 45). Eine gestörte Hautbarrierefunktion kann mit erhöhter perkutaner Durchlässigkeit, geringerem Schutz gegenüber chemischen Noxen und einem erhöhten Risiko für Dehydratation mit nachfolgender Hyponatriämie im Säuglingsalter einhergehen (11).

Frühgeborene mit noch unreifer Hautbarrierefunktion haben je nach Körperregion bis zu 15 Mal höhere TEWL-Werte ( $90 \text{ g/m}^2/\text{h}$ ) als Erwachsene und bis zu doppelt so hohe Werte im Vergleich zu Reifgeborenen am Tag der Geburt, wenn diese Werte außerhalb des Inkubators gemessen werden (46). Allerdings weisen Frühgeborene unter adäquater neonatologischer Therapie im Inkubator annähernd ähnliche TEWL-Werte wie Reifgeborene auf (47).

Die anatomische Variationsbreite der Hautbarrierefunktion spiegelt sich in den als physiologisch beschriebenen Werten für Erwachsene wider, welche im Alter von 18 bis 65 Lebensjahren zwischen  $2,3 \text{ g/m}^2/\text{h}$  an der Brust und  $50,2 \text{ g/m}^2/\text{h}$  plantar gemessen wurden (48).

Physiologische Normwerte für Säuglinge sind bisher nicht klar definiert worden. Allerdings weist ein aktuelles systematisches Review darauf hin, dass die Werte je nach Körperregion bei gesunden, reifgeborenen Säuglingen zwischen  $3,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$  (4,2 Lebenstagen) und  $43,1 \text{ g/m}^2/\text{h}$  (13,5 Lebensmonaten) liegen können (6). Bei reifgeborenen Säuglingen ist der TEWL innerhalb der ersten 5 bis 10 Lebensstunden plantar mit  $13 \text{ g/m}^2/\text{h}$  geringer und am Unterarm  $24 \text{ g/m}^2/\text{h}$  höher als bei Erwachsenen (10, 48).

Der Verlauf des TEWL zeigt bei gesunden, Reifgeborenen in den meisten Körperregionen einen rasch abnehmenden Verlauf innerhalb der ersten Lebenstage auf und nähert sich den Werten von erwachsener Haut an. Im Gegensatz dazu zeigen Messungen bei Frühgeborenen einen gleichbleibenden, postnatalen Verlauf unter standardisierten Bedingungen, was als mögliche Unreife der Hautbarriere in Betracht gezogen wurde (47). Je nach Körperregion zeigte der TEWL auch bei älteren Kindern noch unterschiedliche Werte (5). Dies kann ein Indikator für ablaufende Maturationsprozesse in Abhängigkeit von den einzelnen Körperregionen darstellen (6).

Insgesamt höhere Werte finden sich in der Gesichtsregion, der Hand- und Fußsohlen, sowie im Glutealbereich (6, 13). Der Glutealbereich stellt hierbei durch die okklusive Wirkung und der Windel und der damit erhöhten Hautfeuchtigkeit eine besondere Messregion dar (9,28). So wurden ohne Akklimatisierungszeit direkt nach Entfernung der Windel deutlich erhöhte TEWL-Werte mit  $28,3 \text{ g/m}^2/\text{h}$  gemessen (28). Nach Abnahme der Windel und einer Akklimatisierungszeit an die Umgebung wurden bei gesunden Neugeborenen im Glutealbereich TEWL - Werte zwischen  $10 \text{ g/m}^2/\text{h}$  und  $12 \text{ g/m}^2/\text{h}$  gemessen (13).

### 1.3.2 Stratum corneum-Hydratation

Das menschliche SC besteht je nach Körperareal aus 15 bis 20 Zellschichten. Diese sind aus Zellen, den Korneozyten und interzellulären Lipiden aufgebaut. Man kann sich das SC vereinfacht als Ziegelstein-Mörtel-Modell vorstellen, wobei die zellkernlosen Korneozyten die Ziegelsteine darstellen und die interzellulären Lipide den Mörtel (49, 50). Obwohl das SC als biologisch tot bezeichnet werden kann, ist es biochemisch sehr aktiv, da es viele Enzyme enthält, wie z.B. Lipasen und Proteasen, die interzelluläre Lipide spalten und somit den Aufbau des SC aktiv steuern (3, 51 - 53).

Die SCH basiert auf der Wasserbindungskapazität des SC (40). Diese wird durch die Anordnung der Korneozyten innerhalb des SC, den interzellulären Lipiden und den Natural moisturizing factor (NMF) beeinflusst (15, 40). Die interzellulären Lipide setzen sich zusammen aus Ceramiden, Cholesterol und freien Fettsäuren. Werden diese extrazellulären Lipide aus den oberen Hautschichten, z.B. durch die Applikation von Seifen entfernt, nimmt die Wasserbindungsfähigkeit des SC signifikant ab (16, 33, 54). Der direkte Zusammenhang zwischen der Lipidzusammensetzung des SC und einer gestörten Barrierefunktion, gekennzeichnet durch einen erhöhten TEWL, zeigt sich bei Hauterkrankungen mit einer gestörten Lipidzusammensetzung. Die Haut bei atopischer Dermatitis z.B. weist einen verminderten Ceramidgehalt auf (55). Der NMF besteht aus Aminosäuren und wird in den Korneozyten durch Hydrolyse von Fillagrin gebildet (40). Jeder der oben genannten Schritte ist abhängig von dem Hydratationszustand des SC (40). Da die Hydratation der Haut durch den Feuchtigkeitszustand des SC repräsentiert wird, kann sie durch eine Sonde, die oberflächlich auf die Haut aufgesetzt wird, gemessen werden (39, 56). Die Messung erfolgt hierbei indirekt, indem die elektrische Kapazität der Haut bestimmt wird, die von dem Feuchtigkeitsgehalt abhängig ist. Dieses Prinzip wird als Impedanzmessung bezeichnet (39, 57).

Die SCH zeigt altersabhängige und körperregionale Unterschiede bei Säuglingen und Erwachsenen (15, 40). Postpartum ist die SCH bei reifen Neugeborenen an Stirn, Rücken und Abdomen im Vergleich zu erwachsener Haut reduziert, im Bereich der Unterarme und Handinnenflächen dagegen erhöht (34). In den ersten Lebenswochen kommt es im Rahmen der Reifungs- und Anpassungsprozesse je nach Körperregion zu einer Zunahme der SCH, bevor ein Plateau erreicht wird und sich sogar bis zum 1. Lebensjahr wieder abfallende Tendenzen zeigen können (3, 34, 58). Externe Pflegeprozeduren können einen signifikanten Einfluss auf die SCH haben. In einer randomisierten Studie, in welcher ein standardisiertes Pflegeregime bei Säuglingen mit zweimaligem Eincremen pro Woche über 2 Monate untersucht wurde, konnte eine Steigerung der SCH an Stirn und Abdomen festgestellt werden (8). Im Gegensatz dazu

wiesen Frühgeborene unter der topischen Anwendung von Sonnenblumenöl abnehmende SCH- und steigende TEWL-Werte in den Messregionen auf (59).

Gerade der gluteale Bereich zeigt in mehrere Studien an Neugeborenen und Säuglingen im Vergleich zu den übrigen Körperregionen erhöhte SCH-Werte (6, 60).

Zudem kann eine übermäßige Hydratation zu einer Zerstörung der physiologischen Struktur der epidermalen Barrierelipide führen. Bei übermäßiger Wasseraufnahme lagert sich das Wasser zwischen den Korneozyten ein und sprengt die Verbindung zwischen den Desmosomen auf (61).

Dies kann zum Auftreten von mazerierten Hautarealen in Körperregionen, die von einer Windel okkludiert sind, führen. Des Weiteren kann eine inadäquate, übermäßige Anwendung von hydratisierenden Externa zu einer gestörten Hautbarriere durch Überhydratation führen (62).

Daher ist es von großer Bedeutung, die Anwendung von Externa zur Pflege bei Säuglingen unter standardisierten Bedingungen speziell in der Windelregion zu prüfen, um in Bezug auf die Häufigkeit und der Kombination der Produkte evidenz-basierte Empfehlungen zu geben (13, 32).

### 1.3.3 Hautoberflächen-pH-Wert

Der pH (potentia hydrogenii) ist definiert als der negative dekadische Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration in einer Lösung. Werte kleiner als 7 stehen für eine saure Lösung, Werte größer als 7 für basische Lösung. Obwohl die Hautoberfläche keine Lösung im eigentlichen Sinne darstellt, besitzt sie aufgrund des hohen Wasseranteils des SC Eigenschaften einer wässrigen Lösung (63). Der pH-Wert des SC kann deshalb durch das Aufsetzen einer flachen Glaselektrode, basierend auf dem potentiometrischen Prinzip, gemessen werden (64).

Der pH-Wert des SC setzt sich zum einen zusammen aus den ionischen Eigenschaften der enthaltenen freien Fettsäuren von Talgdrüsenlipiden, Abbauprodukten von Mikroben auf der Hautoberfläche und Laktat aus Schweißdrüsen (65). Da sowohl adnexfreie als auch mikrobefreie Haut einen messbaren pH-Wert aufweisen, zeigt sich die Bedeutung hauteigener Faktoren z.B. von Enzymen für die Zusammensetzung des Hautoberflächen-pH-Wertes (63). Diese Faktoren entwickeln sich erst nach der Geburt vollständig und erklären somit den nachgewiesenen neutralen pH-Wert während der ersten Lebenswochen (44).

Der pH-Wert ist abhängig von der Lokalisation in den einzelnen Schichten des SC. Dies führt zu einem physiologischen pH-Gradienten innerhalb des SC mit höheren Werten in den unteren Schichten (66). Durch Tesafilm - Abrisse der einzelnen SC Schichten konnte ein saurer pH von 4,5 bis 5,3 im äußeren SC und ein fast neutraler pH von 6,8 im unteren SC nachgewiesen werden (67). Die Bedeutung dieses pH-Gradienten und saurem pH-Wert der oberen SC Schichten zeigt

sich bei pathologischen Hautveränderungen. So konnte bei entzündlichen Hautzuständen neben einem erhöhten TEWL auch ein erhöhter Hautoberflächen-pH-Wert nachgewiesen werden (18, 68, 69).

Es konnte gezeigt werden, dass die Wiederherstellung einer intakten Hautbarriere nach akuten Störungen in einem sauren Milieu schneller verläuft als bei neutralem pH-Wert (70). Eine entscheidende Rolle für die Entwicklung des pH-Wertes spielt zudem die Hydratation des SC. Eine dauerhafte Okklusion mit Überhydratation der Haut kann den pH-Wert von 4,9 auf 7,1 ansteigen lassen (71).

Der pH-Wert der Hautoberfläche hat eine besondere Bedeutung für die mikrobielle Kolonisierung und antimikrobielle Abwehr (18, 44, 72). Erstmals wurde die protektive Wirkung eines sauren Oberflächen pH-Wertes mit dem Begriff „Säureschutzmantel“ beschrieben (64). Bei der atopischen Dermatitis, die mit einem erhöhten Hautoberflächen-pH-Wert einhergeht, kann eine pathologisch gesteigerte Kolonisierung mit *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden (73). *Staphylococcus aureus* wächst am besten bei einem pH-Wert um 7,5 und zeigt ab einem pH-Wert von 6,0 eine reduzierte Wachstumstendenz (74, 75). Auch Propionibakterien weisen ab einem pH-Wert von 5,5 ein eingeschränktes Wachstum auf (74, 75).

Im Gegensatz zum pH-Wert des Erwachsenen hat das SC des Neugeborenen einen nahezu neutralen Hautoberflächen-pH-Wert, der im Verlauf der ersten Lebenswochen deutlich absinkt. Dieser Prozess hält je nach Körperregion und Pflegeregime bis zu 4 Wochen an, um dann vergleichbare Werte mit der Haut von Erwachsenen zu erreichen (4, 44, 68, 76, 77). Dieser Anpassungsprozess kann durch eine Erhöhung der SCH in der Windelregion aufgrund der okklusiven Wirkung der Windel innerhalb des ersten Lebensjahres gestört werden. Ferner kann sie zu einem Anstieg des Hautoberflächen-pH-Wertes mit nachfolgend erhöhtem Risiko für das Auftreten von Infektionen oder dem Auftreten einer WD führen (18, 76, 77). Ein erhöhter pH-Wert liegt nicht nur in schon geschädigter, von WD betroffener Haut vor, sondern ist in der Windelregion insgesamt erhöht (9). Dies unterstreicht die Besonderheit dieser Körperregion und die Notwendigkeit der Überprüfung der Auswirkung verschiedener Pflegekonzepte auf die Haut in der Windelregion.

#### 1.3.4 Mikrobielle Besiedelung

Direkt nach der Geburt wird die Haut des Neugeborenen von Mikroorganismen besiedelt. Dazu gehören apathogene Bakterien der Vaginalflora der Mutter (z.B. Laktobazillen), aber auch mögliche pathogene Bakterien wie Staphylokokken (*S. aureus*, *S. epidermidis*), Propionibakterien (*Propionibacterium acnes*), Streptokokken und Corynebakterien (78). Die residente, apathogene Bakterienflora trägt durch ihre Vielfalt und der damit verbundenen gegenseitigen Wachstumskontrolle zur Abwehr von pathogenen Erregern bei. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Art der mikrobiellen Besiedelung und dem Hautoberflächen-pH-Wert. Die residente Hautflora hat ihr pH-Optimum im sauren pH-Bereich. Kommt es z.B. im Rahmen einer Entzündung bzw. durch den Kontakt der Haut mit Urin zu einer Verschiebung des pH-Wertes hin zu alkalischen Werten kann das Wachstum von pathogenen Keimen gefördert werden (18, 73 - 75). Ferrazzini et al. konnten in einer Studie mit 48 Kindern mit gesunder Haut und 28 Kindern mit WD feststellen, dass eine geringe mikrobielle Besiedelung kaum relevant sei, eine ausgeprägte Kolonisation allerdings die Symptomausprägung verstärken kann (79). Daher ist es in Studien zur Evaluierung der Hautbarrierefunktion, insbesondere in der Windelregion, sinnvoll, mikrobiologische Untersuchungen durch zu führen.

#### 1.3.5 Bestimmung des Interleukin-1 $\alpha$ Gehalts des Stratum corneum

IL-1 $\alpha$  gehört zur Gruppe der Zytokine und wird als proinflammatorischer Mediator bei pathologischen Hautzuständen, z.B. entzündlichen Prozessen, vermehrt im SC freigesetzt (80, 81). Es besteht dynamischer Prozess zwischen Interleukin-Ausschüttung und Aktivierung der Entzündungskaskade mit nachfolgender zellulärer Migration und Zytotoxizität (82). Bei Säuglingen konnten in von Windeldermatitis betroffener Haut erhöhte IL-1 $\alpha$ -Spiegel gemessen werden (83). Hierfür wurde eine nicht-invasive Messmethode verwendet, die es ermöglicht, mit Hilfe von selbstklebenden Hautfolien Interleukine aus dem SC zu extrahieren (83).

Neben der Mitwirkung in der Entzündungskaskade scheint IL-1 $\alpha$  auch bei der Hautreifung bzw. der Reifung der Barrierefunktion eine Rolle zu spielen (84). So konnten Barland et al. feststellen, dass nach der Zugabe von IL-1 $\alpha$  zu kultivierten humanen Korneozyten die epidermale Lipidsynthese angeregt wurde (84). Auch kam es nach der intrakutanen Injektion von IL-1 $\alpha$  in älteren Mäusen zu einer Reparatur der Hautbarriere (84). Wohingegen es bei IL-1 $\alpha$  Rezeptor-knockout-Mäusen zu einer Verzögerung der Entwicklung der Hautbarriere kam (85). Diese



Ergebnisse lassen IL-1 $\alpha$  als möglichen Indikator der Maturation der Hautbarrierefunktion erscheinen.

### 1.3.6 Visuelle Bewertung des Hautzustandes

Neben der quantitativen Erfassung der Hautbarriere ist eine visuelle Bewertung der zu untersuchenden Hautareale wichtig, um mögliche pathologische Hauterscheinungen klinisch frühzeitig zu erkennen, zu evaluieren bzw. zu monitorieren. Hierfür eignen sich klinische Skalen, welche Erytheme, Exkorationen und Xerosis bei Säuglingen bewerten (4, 8, 13, 37, 86). Zur Bewertung der Windelregion ist es bei Säuglingen sinnvoll dafür validierte Scores zu verwenden um klinische Studien ähnlicher Fragestellung miteinander vergleichen zu können (87). Eine Erfassung von klinischen Zeichen einer WD beinhaltet dabei die Bewertung von Erythem, Ödem, Papeln, Desquamation und Ödem (87). Dieses klinische Untersuchungsmittel ermöglicht allerdings keine Rückschlüsse auf die Veränderungen der Mikrostruktur des SC, die im Rahmen der postnatalen Anpassungsprozesse auftreten. Hierfür ist die Erfassung der o.g. Hautfunktionsparametern deutlich sensibler (42, 88). Es empfiehlt sich daher die parallele Anwendung von klinischen Scores und Hautfunktionsparameter.

## 1.4 Zielsetzung

Bisher gibt es noch wenige wissenschaftliche Erkenntnisse über die standardisierte Hautpflege von Säuglingen speziell im Windelbereich. Daher hatte diese klinische Studie zum Ziel, den Einfluss von verschiedenen Pflegeregimen mit handelsüblichen Produkten auf das hautphysiologische Profil der Windelregion bei 9 Monate (+/- 8 Wochen) alten Säuglingen zu evaluieren. Hierfür sollten hautphysiologische Parameter (TEWL, SCH, pH-Wert), der IL-1 $\alpha$  - Gehalt, die mikrobielle Besiedlung und klinische Scores die Windelregion über einen Zeitraum von 8 Wochen umfassend evaluieren und charakterisieren

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, randomisierte, klinische, nicht-Arzneimittel Studie mit drei Parallelgruppen, welche im Zeitraum von November 2010 bis April 2012 im Clinical Research Center for Hair and Skin Science (CRC), an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde.

Die Planung und Durchführung des Projektes wurde unter Beachtung der ethischen Prinzipien nach der Deklaration von Helsinki (18. Generalversammlung des Weltärztebundes im Juni 1964, mit Adaptationen im Jahr 1975, 1983, 1989, 1996 und 2000) und ICH-Richtlinien (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) durchgeführt. Das positive Ethikvotum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin wurde mit der Antragsnummer: EA1/239/10 erteilt.

### **2.2 Studiendurchführung**

Den Eltern bzw. den Sorgeberechtigten wurde, nach ausführlicher mündlicher Aufklärung über Ablauf, Zweck und Ziel dieser klinischen Prüfung, die Probandeninformation und Einwilligungserklärung ausgehändigt. Nach ausreichender Bedenkzeit und Klärung von noch offenen Fragen erfolgte die Einholung der schriftlichen Einwilligung beider Sorgeberechtigten, wobei die Sorgeberechtigten eine Ausfertigung behielten und das andere Schriftstück im Studienzentrum des CRC durch die Studienhauptverantwortliche aufbewahrt wurde. Die Daten wurden mit Hilfe von Dokumentationsbögen, den Case report forms (CRF) erhoben und dokumentiert. Die Datenerhebung erfolgte unter Einhaltung der geltenden Datenschutzbestimmungen. Alle Daten wurden pseudonymisiert, d.h. ohne Kenntnis der Probandenkodierung konnte kein Rückschluss auf die Personenzugehörigkeit geschlossen werden. Die Kodierungsliste wurde bei einer studienunabhängigen Person des CRC verschlossen aufbewahrt.

Zur Dokumentation beinhaltet das Stammblatt des CRF/Einschlussvisite folgendes:

1. Aufklärung und schriftliche Einwilligung beider Sorgeberechtigten
2. Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien
3. Geburts- und Schwangerschaftsanamnese mit Geburtsdatum, Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Körperlänge, Kopfumfang
4. Hauttyp des Kindes nach Fitzpatrick (Fitzpatrick 1986)
5. Ethnologie der Eltern
6. Familienanamnese
7. Anamnese des Kindes mit Alter, Körpergröße, Gewicht, Ernährung, Hautzustand, Infektionen, Kinderkrankheiten, Impfstatus, Medikamentenanamnese

Im Messblatt des CRF wurden zu jedem Messzeitpunkt folgende Daten notiert: Datum, unerwünschte Ereignisse, lokale Intoleranzen, Änderungen in der Begleitmedikation, Impfungen, Änderungen in der Ernährung, Veränderungen des Hautzustandes, Infektionen, Änderung im Pflegeregime, letzte Pflegeproduktanwendungen, letztes Bad, letzter Windelwechsel, Körpertemperatur, Ort der Messung, Uhrzeit, Umgebungsbedingungen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit Kondition des Kindes während der Messung, Messwerte der MPA- Messungen, Entnahme der Hautklebefolien, Ermittlung der mikrobiellen Hautbesiedlung mittels sterilen Abstrichs, Hautbeurteilung anhand des NSCS, Fotodokumentation, Hautbeurteilung anhand des DRG, Dokumentation Produktausgabe, Termin nächste Visite, Datum und Unterschrift des Untersuchers.

Die Daten wurden insgesamt an 3 Messterminen erhoben. Der 1. Messzeitpunkt fand am 1. Tag (Woche 0) der Studie statt. Der 2. Messzeitpunkt in der 4. Wochen (Woche 4) und der 3. Messzeitpunkt in der 8. Woche (Woche 8) nach Studienbeginn. Alle Messungen wurden unter standardisierten Umgebungsbedingungen in den klimatisierten Räumlichkeiten des Studienzentrums durchgeführt.

**Tabelle 1: Studienablauf**

Visiten	Tag-14 bis Tag 0 (Screening)	Woche 0 (+/-3 Tage)	Woche 4 (+/-3 Tage)	Woche 8 (+/-3 Tage)
schriftliche Einverständniserklärung	X			
Einschluss und Ausschluss Kriterien	X			
Demographische Daten	X			
Anamnese	X			
Vorherige Behandlung	X			
Medizinische Untersuchung	X			X
Randomisierung		X		
Unerwünschte Ereignisse		X	X	X
Gleichzeitige Behandlung	X	X	X	X
Produktausgabe		X	X	
Klinische Scores		X	X	X
Produktapplikation		X-----X		
Tagebucheinträge(T) und Besprechung (B)		T	T/B	B
Transepidermaler Wasserverlust (TEWL)		X	X	X
pH-Messung		X	X	X
Corneometrie		X	X	X
IL- 1 $\alpha$ (Sebutapes <sup>®</sup> )		X	X	X
Mikrobiologische Abstriche		X	X	X

Um eine Standardisierung in allen drei Gruppen zu gewährleisten, wurde ein spezielles Hautpflegeregime während der gesamten Studiendauer von allen Eltern durchgeführt. Dieses beinhaltete zweimal wöchentliches Baden in Leitungswasser (die durchschnittliche Wasserhärte in Berlin wird mit 17,38°dH angegeben) unter Zugabe von zwei Hüben eines Badezusatzes (Penaten<sup>®</sup> Baby Bad & Shampoo Kopf bis Fuß, Johnson & Johnson, Neuss, Deutschland) und anschließendem Eincremen mit einer Körpercreme (Penaten<sup>®</sup> Baby Intensiv Lotion, Johnson & Johnson, Neuss, Deutschland) des gesamten Körpers unter Aussparung der Haut in der Windelregion. Um eine Standardisierung der Pflegeregime zu erreichen, waren, abgesehen von diesem und dem gruppenspezifischen Pflegeregimen, für die Windelregion keine weiteren Pflegemaßnahmen oder die Verwendung weiterer Pflegeprodukte zugelassen. Zur Standardisierung der Pflegebedingungen erhielten die Eltern für den gesamten Studienzeitraum

Windeln (Procter & Gamble Service GmbH, Euskirchen, Deutschland) in der jeweils entsprechenden Größe. Die Windel sollte innerhalb von 24 Stunden mindestens 4malig gewechselt werden. Bei jedem Windelwechsel erfolgte je nach Gruppenzuordnung die Reinigung mit Feuchttüchern oder Baumwollwaschlappen.

Die Probanden erhielten je nach Randomisierung eines der folgenden drei Pflegeregime für den jeweiligen Windelwechsel:

- Gruppe Wasser (Gruppe<sub>W</sub>): Reinigung mit Wasser und Baumwoll-Waschlappen und kein Gebrauch von Wundschutzcreme.
- Gruppe Wasser+Wundschutzcreme (Gruppe<sub>W+C</sub>): Reinigung mit Wasser und Baumwoll-Waschlappen und Gebrauch der Wundschutzcreme Johnson's<sup>®</sup> Baby Soothing Naturals Nappy Cream (2x/Tag: morgens beim ersten Wickeln, abends vor dem Nachtschlaf, pro Anwendung 2 Finger Tip Units).
- Gruppe Feuchttücher+Wundschutzcreme (Gruppe<sub>F+C</sub>): Reinigung mit Penaten<sup>®</sup> Sensitive Pflgetüchern und Gebrauch der Wundschutzcreme Johnson's<sup>®</sup> Baby Soothing Naturals Nappy Cream (2x/Tag: morgens beim ersten Wickeln, abends vor dem Nachtschlaf, pro Anwendung 2 Finger Tip Units).

Für Gruppe<sub>W+C</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub> galt zudem: die Wundschutzcreme soll erneut auftragen werden, falls der letzte Windelwechsel weniger als 60 Minuten nach dem Zeitpunkt des Windelwechsels mit Auftragen der Wundschutzcreme (morgens 1. Windelwechsel und/oder abends vor dem Nachtschlaf) zurückliegt.

Bei Bedarf und falls notwendig waren während der Studie folgende Behandlungen erlaubt:

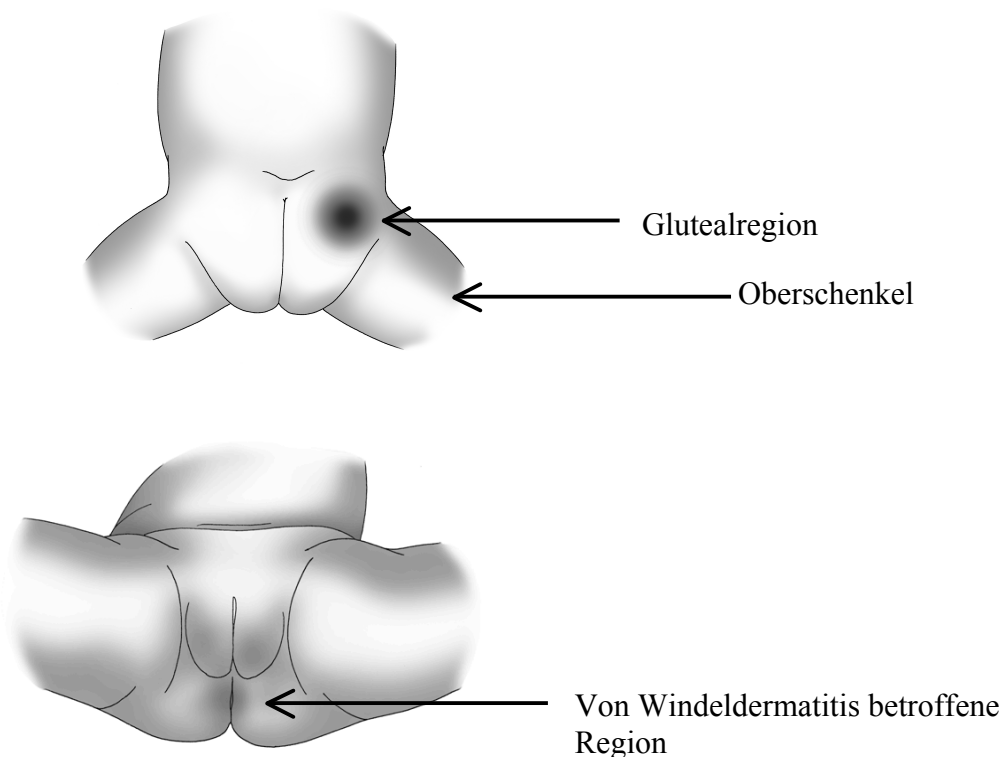
- Die Behandlung von geröteten Stellen im Genital- und Windelbereich mit Zinkpaste (z.B. Pasta zinci mollis, Apotheke am Campus Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin)
- Die Behandlung von Verletzungen mit antiseptischen Mitteln, Triclosan 1% in Zinköl (Apotheke am Campus Virchow Klinikum Charité-Universitätsmedizin Berlin)
- Der Einsatz von Antimykotika z.B. bei Candida- Intertrigo: Behandlung mit Candiohermal<sup>®</sup> Soft Paste (Almirall<sup>®</sup> Hermal GmbH, Stadt, Land)

Die Oberfläche der Wickelaufgabe und die verwendeten Messgeräte wurden nach jedem Probanden mit Desinfektionsmittel gereinigt.

Die Glaselektrode der pH-Sonde wurde mit Desinfektionsmittel benetzt und danach in einem Behälter mit destilliertem Wasser abgestellt. Das Kind wurde auf der Wickelunterlage partiell entkleidet und die Windel entfernt. Die Messungen wurden nach 10-15 Minuten Adaptionszeit der Haut an das Umgebungsmilieu durchgeführt. Der Room condition Sensor (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland) wurde neben der Wickelunterlage platziert und registrierte die Raumtemperatur und die Luftfeuchtigkeit während der Messung für die Dokumentation.

Die Messpunkte an der Haut waren folgende:

1. Glutealregion: oberer, äußerer Quadrant
2. Oberschenkel: laterale Fläche des Oberschenkels
3. Von Windeldermatitis betroffene Region (perianal)



**Abbildung 1:** Definition der Messregionen

Die laterale Außenfläche des Oberschenkels wurde hierbei repräsentativ für einen Hautbereich außerhalb der Windelregion gewählt, welcher nicht durch die gruppenspezifischen Pflegeregime beeinflusst wurde. Um einen okkludierenden Effekt zu vermeiden, wurden die Messsonden nicht genau auf die gleiche Hautstelle aufgesetzt. Die Abfolge der Messgeräte verlief in definierter und in vorherigen Studien etablierter Reihenfolge (89):

1. Visuelle Beurteilung der Haut (NSCS, DRG)
2. Tewameter
3. Corneometer
4. Skin-pH-Meter
5. Mikrobielle Abstriche (Nabel- und Glutellaregion)
6. IL-1 $\alpha$  Bestimmung mit der Sebutape<sup>®</sup>-Methode

Die Eltern waren während der gesamten Messdauer anwesend und hatten die Aufsicht über ihr Kind. Das Kind befand sich während der Messungen in Rücken-, Seiten- oder Bauchlage. Um eine Beeinflussung der einzelnen Messungen zu vermeiden, wurden die unterschiedlichen Sonden während eines Messdurchgangs nicht jeweils auf exakt dasselbe Hautareal, sondern auf direkt angrenzende Areale aufgesetzt. Für die Messungen wurde genügend Zeit eingeplant, damit sich das Kind in ruhiger Atmosphäre befindet, um Schreien, Weinen oder intensive Bewegungen zu vermeiden. Zur Beruhigung durften die Eltern ihrem Kind Nahrung bzw. Flüssigkeit geben oder es mit Spielzeug ablenken. Nach der Beurteilung der Messstellen (Oberschenkel und Gluteal) mit Hilfe des NSCS und der Windelregion anhand des DRG erfolgte die Erhebung der hautphysiologischen Parameter. Anschließend folgte jeweils der Abstrich in der Umbilikal- und Glutealregion mittels sterilem Baumwoll-Applikator. Danach wurden zwei Sebutapes<sup>®</sup> unter Zuhilfenahme einer stumpfen Pinzette jeweils auf den oberen äußeren Quadranten des Gesäßes und auf die Haut des seitlichen Oberschenkels versetzt zu den zuvor untersuchten Hautarealen aufgebracht und nach 5 Minuten wieder entfernt. Alle erhobenen Daten wurden im CRF dokumentiert.

### 2.3 Population

In diese klinische Studie wurden 89 gesunde Säuglinge im Alter von 9 Monaten +/- 8 Wochen randomisiert und nach Vorlage der schriftlichen Einverständniserklärung beider Erziehungsberechtigten in die Studie eingeschlossen. Die von einer Statistikerin (Institut für medizinische Statistik und klinische Epidemiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin) für

beide Geschlechter getrennt erstellten Randomisierungslisten wurden bei einer unabhängigen Person im CRC verwahrt. Das Monitoring dieser klinischen Studie wurde durch interne, studienunabhängige Mitarbeiter des CRC vollzogen.

### 2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der untersuchten Population

#### 2.3.1.1 Einschlusskriterien

Alle gesunden 9 Monate (+/- 8 Wochen) alten Säuglinge waren potentielle Kandidaten für diese Studie.

- Weibliche und männliche 9 Monate (+/- 8 Wochen) alte Säuglinge.
- Schriftliche Einwilligung beider Erziehungsberechtigten nach ausführlicher Aufklärung.

#### 2.3.1.2 Ausschlusskriterien

9 Monate (+/- 8 Wochen) alte Säuglinge, auf die folgende Kriterien zutreffen, wurden nicht in die Studie einbezogen:

- Säuglinge mit kritischen Erkrankungen, z.B. Kinder mit ernsthaften kongenitalen Malformationen/ Defekten/Syndromen.
- Säuglinge mit bekannter Immunschwäche.
- Säuglinge mit vorbestehender Hauterkrankung, die mehr als 50% der Körperoberfläche betrifft, z.B. Ichthyosis, kongenitale Kandidose.
- Säuglinge mit Mazerationen der Haut, die die Messung beeinflussen oder die ansteckend sind z.B. Urtikaria oder Herpes.
- Säuglinge mit manifestem Ekzema infantum.
- Säuglinge mit bekanntem Asthma/Pseudokrapp.
- Säuglinge mit bekannten Allergien gegen Bestandteile von Pflegeprodukten.
- Jeder akute oder chronisch kranke Säugling mit Körpertemperaturen unter 35°C oder über 40°C.
- Säuglinge, bei denen bei beiden Elternteilen eine atopische Dermatitis bekannt ist.
- Säuglinge, die an einer anderen Studie teilnehmen oder sich in dem Zeitraum einer Ausschlussfrist einer Studie befinden.



## 2.4 Abbruchkriterien

Die Teilnahme an der Studie endete, wenn im Verlauf der Studie ein Ausschlusskriterium eintrat oder die Eltern den Wunsch des Studienabbruchs mitteilten.

## 2.5 Statistik

### 2.5.1 Primäre und sekundäre Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde der TEWL gewählt. Sekundäre Endpunkte waren die SCH und der pH-Wert.

### 2.5.2 Hypothesen

Die Absicht der Studie bestand im Nachweis, dass die Anwendung von Feuchttüchern und /oder Wundschutzcreme in der Windelregion einen Einfluss auf den TEWL von Säuglingen hat. Es war somit folgende Nullhypothese zu prüfen:

H00: Der TEWL unterscheidet sich nicht zwischen Kindern der drei Studienarme, d.h.

TEWL klares Wasser = TEWL klares Wasser und Wundschutzcreme = TEWL Feuchttücher und Wundschutzcreme

Neben der globalen Nullhypothese wurden folgende Subhypothesen, die auf die Bewertung des separaten Einflusses der beiden Behandlungskomponenten „Feuchttücher“ und „Wundschutzcreme“ abzielen, gewählt:

H01: Der TEWL unterscheidet sich nicht zwischen Kindern, die mit Wundschutzcreme im Windelbereich gepflegt werden und Kindern, die nur mit klarem Wasser im Windelbereich gepflegt werden, d.h.

TEWL klares Wasser = TEWL klares Wasser und Wundschutzcreme

H02: Der TEWL unterscheidet sich nicht zwischen Kindern, die mit Feuchttüchern und Wundschutzcreme im Windelbereich gepflegt werden und Kindern, die mit klarem Wasser und mit Wundschutzcreme im Windelbereich gepflegt werden, d.h.

TEWL klares Wasser und Wundschutzcreme = TEWL Feuchttücher und Wundschutzcreme

H03: Der TEWL unterscheidet sich nicht zwischen Kindern, die mit Feuchttüchern und Wundschutzcreme im Windelbereich gepflegt werden und Kindern, die nur mit klarem Wasser im Windelbereich gepflegt werden, d.h.

TEWL klares Wasser = TEWL Feuchttücher und Wundschutzcreme

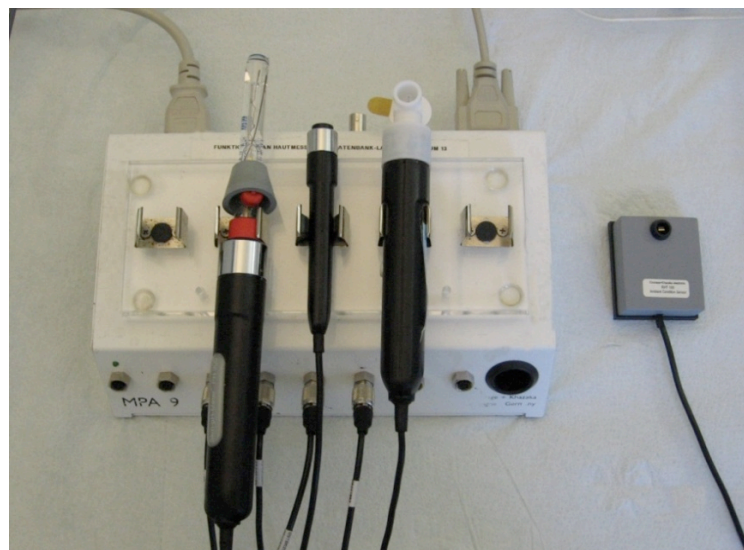
### 2.5.3 Statistische Auswertungsverfahren

Die Nullhypothesen H01, H02 und H03 führen zu den Gruppenvergleichen Gruppe<sub>W</sub> vs Gruppe<sub>W+C</sub> bzw. Gruppe<sub>W+C</sub> vs. Gruppe<sub>F+C</sub> bzw. Gruppe<sub>W</sub> vs. Gruppe<sub>F+C</sub>. Diese Gruppenvergleiche erfolgten visitenspezifisch mittels Mann-Whitney-U-Test aber auch für den zeitlichen Gesamtverlauf mittels Multilevelmodelle für Längsschnittdaten. Alle Tests erfolgten zweiseitig und auf dem 5%-Signifikanzniveau. Die Auswertung für die sekundären Endpunkte erfolgte analog zu der Auswertung von TEWL.

## 2.6 Materialien

### 2.6.1 Geräte

- Tewameter<sup>®</sup> TM 300 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Multi Probe Adapter MPA<sup>®</sup> 9 und MPA<sup>®</sup> 5 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Corneometer<sup>®</sup> CM 825 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Skin-pH-meter<sup>®</sup> PH 905 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Notebook Computer Fujitsu<sup>®</sup> Esprimo mobile Siemens GmbH (Stadt, Land)
- Notebook Computer Dell<sup>®</sup> Precision M4400 (Dell, Limerick, Irland)
- Room Condition Sensor (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)



**Abbildung 2:** Multiprobe adapter (MPA)

## 2.6.2 Interventions- und Bedarfsprodukte

### 2.6.2.1 Interventionsprodukte

- Penaten® Baby Lotiontücher (Johnson&Johnson GmbH, Neuss, Deutschland)  
Inhaltsstoffe: Aqua, Glycerin, Coco-Glucoside, Glyceryl Oleate, GlycerylPolyacrylate, Carbomer, LaurylGlucoside, Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxystearate, CitricAcid, Sodium Hydroxide, p-Anisic, Phenoxyethanol, Sodiumbenzoate, Parfüm
- Penaten® Baby Bad&Shampoo Kopf bis Fuß (Johnson&Johnson, Neuss, Deutschland)  
Inhaltsstoffe: Aqua, Coco-Glucoside, CocamidopopylBetaine, CitricAcid, Acrylates/C10-30 Alkyl AcrylateCrosspolymer, Sodium Chloride, Glyceryl Oleate, p-AnisicAcid, Sodiumhydroxide, Phenoxyethanol, Sodium Benzoate, Parfüm
- Penaten® Baby Intensiv Lotion (Johnson & Johnson, Neuss, Deutschland)  
Inhaltsstoffe: Aqua, Glycerin, CetylAlcohol, Glycerine Soja Oil, Helianthus AnnuusSeedOil, Zea Mays Starch, PotassiumCetyl Phosphate, Hydrgenated Palm Glycerides, Oleic/Linoleic/LinolenicPolyglycerides, MauritiaFlexuosaFruitOil, Sodium Cocoyl Aminoacids, Sarcosine, PotassiumAspartate, Magnesium Aspartate, Olea Europaealeaf extract, Chamomilla Recutita Extract, Aloe Barbadensis Gel, Tocopherol, Tocopheryl Acetate, Dimethicone, Carbomer, Propylene Glycol, Sodium, Hydroxide, Tetrasodium EDTA, Phenoxyenthanol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Parfüm
- Penaten® Baumwollwaschlappen (Johnson & Johnson, Düsseldorf, Deutschland)

### 2.6.2.2 Bedarfsprodukte

- Penaten® Baby parfümfreie Pathenol-Creme (Johnson & Johnson, Neuss, Deutschland)  
Inhaltsstoffe: Aqua, ParaffinumLiquidium, Panthenol, ButyleneGlycol, PropyleneGlycol, Ceresin, Glycerin, Polyglyceryl-4 Isostearate, Hydrogenated Castor Oil, Tocopheryl Acetate, Bisabolol, Cetyl PEG/PPG-10/1 Dimethicone, Zinc Sulfate, Sodium Chloride, CitricAcid

- Johnsons<sup>®</sup> Baby Soothing Naturals Nappy Cream (Johnson & Johnson, Neuss, Deutschland)  
Inhaltsstoffe: Aqua, Zinc Oxide, C12-15 Alkyl Benzoate, Dicaprylyl Carbonate, Lanolin, Isopropyl Palmitate, Glycerin, Polyglyceryl-2 Dipolyhydroxy-stearate, ButyrospermumParkii Butter, Polyglyceryl-3 Diisostearate, Magnesium Sulfate, Zinc Stearate, Tocopheryl Acetate, Tocopherol, Sodium Cocoyl Amino Acids, AvenaSativa Kernel Extract, OleaEuropaea Leaf Extract, Sarcosine, Helianthus Annuus Seed Oil, Potassium Aspartate, Magnesium Aspartate, Propylene Glycol, Disodium EDTA, Phenoxyethanol, Methylparaben, Propylparaben, Potassium Sorbate, Parfüm

### 2.6.3 Sonstige Produkte

- Ampuwa<sup>®</sup> Destilliertes Wasser für Spülzwecke (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland)
- Bakteriette<sup>®</sup> Abstrich-und Transportsystem (Copan Italia, Brescia, Italien)
- Descosept<sup>®</sup>alkoholisches Schnelldesinfektionsmittel (Dr. Schumacher GmbH, Malsfeld, Deutschland)
- 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)
- Multi Probe Adapter Software, Version 1.7.3.0 (Courage & Khazaka electronic GmbH, Köln, Deutschland)
- Sebutape<sup>®</sup> Adhesive Patches (CuDerm Corporation, Dallas Texas, USA)
- Pampers<sup>®</sup>Baby Dry Größe 4 (Procter & Gamble Service GmbH, Euskirchen, Deutschland)
- Pampers<sup>®</sup>Baby Dry Größe 3, 4+, 5 (Procter & Gamble Service GmbH, Schwalbach am Taunus, Deutschland)

## 2.7 Untersuchungsgeräteeinheit

Zur Messung der hautphysiologischen Parameter wurde der Multi Probe Adapter MPA 9/ MPA 5 mit den Sonden TM 300, CM 825 und PH 905 verwendet. Der MPA 9/ MPA 5 wurde durch eine serielle Schnittstelle mit dem Notebook Computer verbunden, so dass anhand der Multi Probe Adapter Software alle mit den Sonden erhobenen Messdaten auf dem Computerbildschirm ablesbar waren. Zusätzlich wurden mit einem Room Condition Sensor die Raumkonditionen Temperatur in Grad Celsius und relative Luftfeuchtigkeit in Prozent erfasst.

## 2.8 Untersuchungsmethoden

### 2.8.1 Transepidermaler Wasserverlust

Die Korneozyten im SC sind unter physiologischen Bedingungen in Form einer multilammellären angeordnet und verhindern größtenteils die Permeation von Wassermolekülen durch die Haut (42).

Durch die Messung des Wasserverlustes über die Haut (TEWL) bzw. dem Wasserdiffusionsgradienten zwischen der Haut und Ihrer Umgebung kann somit die Intaktheit der Hautbarriere erfasst werden (42).

Das Prinzip der Messung beruht auf dem Fick' schen Diffusionsgesetz von Adolf Fick von 1855:

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

A : Oberfläche in Quadratmeter (m<sup>2</sup>)

D : konstante Diffusion (= 0.0877 g/ m·h mmHg)

p : atmosphärischer Dampfdruck (mmHg)

q : transportiertes Wasser (g)

t : Zeit (h)

x : Abstand von Hautoberfläche zum Messpunkt (m)

Es wird sich hierbei das physikalische Prinzip des Ausgleichs zwischen zwei Gradienten unterschiedlicher Konzentration zunutze gemacht.

Der TEWL ist definiert als die über die Haut freigesetzte Menge von Wasser (Gramm) pro Fläche (Quadratmeter) und Zeit (Stunde) bei gleichzeitiger Inaktivität der Schweißdrüsen (90).

Die Diffusion verhält sich proportional zur beteiligten Hautoberfläche und dem Dichtegradienten bestehend aus Konzentrationsdifferenz zum atmosphärischen Wasserdampfdruck und dem Diffusionsweg (90).

Das Messgerät, der Tewameter, besteht aus einem Messkopf mit einem offenen Kunststoffzylinder, der zwei übereinander liegende Sensoren Paare enthält. Durch den Kunststoffzylinder werden störenden Luftturbulenzen minimiert.

Durchführung der Messung:

Alle Messungen wurden in klimatisierten Räumen des CRC durchgeführt. Um die Möglichkeit einer Kontamination mit pathogenen Keimen zu verringern, wurde vor Beginn jedes Messdurchgangs ein selbstklebender Plastikring auf den Messkopf aufgeklebt. Nach Auswahl des Messareals wurde die Sonde senkrecht zur Hautoberfläche aufgesetzt und der Auslöseknopf an der Seite des Griffs betätigt. Um das Fließgleichgewicht der Dichtegradienten schneller zu erreichen und somit die Zeitdauer der TEWL-Messung zu minimieren wurde die Funktion „vorheizen“ ausgewählt. Dadurch wurden die Sonden vor Beginn der Messung auf 3°C aufgeheizt.

Die Einstellung des Gerätes wurde so gewählt, dass sobald Messwerte mit einer Standardabweichung kleiner als 0,25 erreicht wurden, die Messung durch das Gerät selbst beendet wurde. Der Untersucher wurde über den erfolgreichen Abschluss der Messung mittels eines akustischen Signals informiert. Im Durchschnitt entsprach dabei die Messdauer ca. 30 - 40 Sekunden. Der Messwert wurde vom Computerbildschirm abgelesen und in die dafür vorgesehen Tabelle im CRF des jeweiligen Probanden eingetragen.



**Abbildung 3:** Messung des Transepidermalen Wasserverlustes (TEWL) bei einem Säugling

## 2.8.2 Stratum corneum Hydratation

Mit zunehmendem Hydratisierungszustand der Haut nehmen die Dielektrizitätskonstante und damit die Kapazität der Haut zu. Diese ist annähernd proportional zum Wassergehalt des Stratum corneum (91). Der Feuchtigkeitsgehalt des SC kann somit mit einem kapazitiven Messverfahren erfasst werden. Das hier angewandte Messgerät ist das Corneometer CM 825. Unter Kapazität versteht man die Fähigkeit eines Systems oder Körpers, elektrische Ladung aufzunehmen und zu speichern. Im Falle eines typischen Plattenkondensators werden zwei leitfähige parallel angeordnete metallische Platten durch ein nicht leitendes Medium (z.B. Luft, Vakuum, eine Glas- oder Keramikplatte), einem sog. Dielektrikum voneinander getrennt. Legt man an den beiden Kondensatorplatten eine Spannungsquelle an, fließt kein elektrischer Strom durch das Dielektrikum, aber aufgrund dieser Spannung wird ein Elektronenfluss innerhalb der Kondensatorplatte erwirkt. Diese gegensätzliche Ladung zwischen den beiden Kondensatorplatten bewirkt die Ausbildung eines elektrischen Feldes, welches nach Entfernen der Spannungsquelle bestehen bleibt. 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, die Elektronen auf den äußeren Hüllen von der positiven Ladung angezogen. So wird ein elektrischer Dipol erzeugt. Dabei gilt: je ausgeprägter die Polarisierung der Moleküle des Dielektrikums ist, desto größer ist die Kapazität des Kondensators. Die Eigenschaft einer Materie die Kapazität eines Kondensators im Vergleich zu Luft zu erhöhen, wird durch die Dielektrizitätskonstante ausgedrückt. Wasser besitzt aufgrund der starken Polarisierbarkeit seiner Moleküle eine hohe Dielektrizitätskonstante von 81 Einheiten. Die meisten anderen Stoffe liegen bei Werten kleiner als 7. Bei der Messung der SCH mit Hilfe des Corneometer macht man sich die hohe Dielektrizitätskonstante des Wassers zu Nutze. Dabei stellen das SC, das dielektrische Medium und die im Sondenkopf angebrachten Metallstränge den Messkondensator dar. Die Corneometer-Sonde arbeitet in einem Frequenzmessbereich von 0.9-1.2 MHz. Die ca. 11 cm lange Sonde ist über ein Kabel mit der MPA-Station verbunden. Die Messfläche des Sondenkopfes beträgt  $49 \text{ mm}^2$  und besteht aus metallischen Leiterbahnen (Gold), welche durch eine dünne Glasplatte vom dem zu untersuchenden Hautareal getrennt sind. Dies verhindert einen elektrischen Stromfluss in dem Messareal. Setzt man den Messkopf auf das zu messende Hautareal auf, so breitet sich das elektrische Feld über die Glasplatte aus und polarisiert die Moleküle des SC. Der gleichbleibende Druck von ca. 1.1 - 1.5 N wird durch eine eingebaute Feder in der Sonde gewährleistet. Die dabei erreichte Eindringtiefe des elektrischen Feldes wird vom Hersteller mit  $30 \text{ }\mu\text{m}$  angegeben (92). Die Messwerte werden als dimensionslose Einheiten (Units) zwischen 0

und 130 angegeben. 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 (92). Diese Angaben gelten für Erwachsene und sind als Tendenzen zu werten. Die Methode der SCH Messung mit Hilfe des Corneometers eignet sich v.a. zur individuellen Beurteilung des Feuchtigkeitsgehaltes der Hornschicht über einen bestimmten Zeitraum. Insbesondere, um die Behandlung z.B. mit rehydrierenden Externa zu beurteilen.

Durchführung der Messung:

Der Messkopf der Sonde wurde nach Desinfektion, senkrecht auf das zu untersuchende Hautareal aufgesetzt. Mit einem konstanten Druck wurde der Messvorgang ausgelöst. Dieser war nach ca. 1 Sekunde beendet und ein akustisches Mess-Signal gab dem Untersucher die Information, dass die Messung stattgefunden hat. Das Messergebnis wurde dann vom Computerbildschirm abgelesen und in das CRF des jeweiligen Probanden eingetragen.



**Abbildung 4:** Messung der Stratum corneum Hydratation bei einem Säugling

### 2.8.3 Hautoberflächen-pH

Der pH-Wert, pondus Hydrogenii, ist definitionsgemäß der negativ dekadische Logarithmus der Aktivität von Wasserstoffionen ( $H^+$ ) in einer wässrigen Lösung. Die pH-Wert-Skala reicht von 0 (stark sauer) bis 14 (stark alkalisch). In dieser Studie wurde das Skin-pH-Meter® PH 905 verwendet, um den Säuregehalt der Haut zu bestimmen. Es wurde 1935 von Arnold Beckmann erfunden und im Jahr 1958 im Rahmen einer Studie erstmals an Kindern angewendet (92). Es



funktioniert nach dem Messprinzip eines Potentiometers, d.h. es erfolgt eine Spannungsmessung zwischen einer Messelektrode (meist eine Glaselektrode) und einer Bezugslektrode (meist Kalomel- oder Silberchlorid-Elektrode). Dies wird auch als Einstabmesskette bezeichnet. Eine direkte pH- Wert- Messung der Haut ist möglich, weil diese aufgrund ihres hohen Feuchtigkeitsgehaltes bzw. der Exkretion verschiedener Produkte einer wässrigen Lösung ähnelt. Das pH- Meter besteht aus einer Glaselektrode, die im Inneren mit einem Puffer (Quecksilber /Kalomel: Hg /Hg<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder Silber /Silberchlorid Ag /AgCl) gefüllt ist und einen konstanten pH- Wert aufweist. Dieser ist von der Messstelle durch eine spezielle Glasmembran getrennt und leitet Potenziale auf der inneren Glasmembranseite fort. Eine zusätzliche, pH- unabhängige, Referenzelektrode dient zur Ableitung der Potenziale auf der äußeren Seite der Glasmembran. Diese hat Kontakt zu der Messstelle. Die Referenzelektrode besitzt ein Diaphragma, welches den Transport von Ionen zwischen der zu messenden Lösung und der Pufferlösung ermöglicht, ohne, dass sich beide Lösungen vermischen. Die innere Glaselektrode erfasst die pH - Wert Änderungen an der Membranaußenseite und leitet das entstehende Potenzial weiter. Gemessen wird die Potentialdifferenz zwischen den elektrischen Ableitungen beider Elektroden, die mit einem Voltmeter verbunden sind (93).

Durchführung der Messung:

Nach vorheriger Desinfektion und Befeuchtung der Glaselektrode mit destilliertem Wasser wurde diese senkrecht auf die zu messende Hautpartie aufgesetzt und die Messung über einen Knopf im Sondengriff ausgelöst. Nach ca. 1 Sekunde ertönte das Mess-Signal und das Messergebnis konnte vom Computerbildschirm abgelesen und in das CRF übertragen werden. Die pH-Sonde wurde zwischen den beiden Messpunkten an demselben Säugling erneut mit destilliertem Wasser gespült und befeuchtet. Die Aufbewahrung der Glaselektrode erfolgte in gesättigter Kaliumchloridlösung.



**Abbildung 5:** Messung des pH-Wertes bei einem Säugling

#### 2.8.4 Neonatal Skin Condition Score

NSCS ist eine visuelle Beurteilungsskala basierend auf Kriterien zur Beurteilung des Hautzustands. Erstmals wurde der Score 1993 in der Arbeit von Lane und Drost verwendet und in den Studien von Nopper et al. und Lund et al. in abgeänderter Form angewandt (37, 86, 94). In dieser klinischen Untersuchung wurde die modifizierte Form des NSCS verwendet (94). Diese Version wurde bereits zur visuellen Beurteilung des Hautzustandes bei Säuglingen in klinischen Studien, welche die Barrierefunktion untersucht haben, verwendet (4, 8). Zur Erhebung des NSCS wurden die Kriterien Trockenheit, Erythem und Exkorationen der Haut evaluiert (Tab. 2). Zu allen drei Kategorien wurden jeweils Punkte von 1; gleichbedeutend mit keine Zeichen bzw. keinem Nachweis, über 2 Punkte mit moderater bis zu 3 Punkten, für eine intensive Ausprägung der genannten Hautzustände, vergeben. Die entsprechenden vergebenen Punkte wurden addiert und zu einer Gesamtpunktzahl zusammengefasst. Eine Punktzahl von 3 Punkten spiegelte dabei einen physiologischen Hautzustand und ein Score von 9 einen größtmöglichen pathologischen Hautzustand wieder.

Folgende Hautareale wurden in dieser Studie beurteilt: der Oberschenkel, das Gesäß und bei pathologischen oder klinischen Auffälligkeiten (z.B. Windeldermatitis) die betroffenen Hautpartien im Gesäßbereich (z.B. inguinal, genital, perianal). Dabei wurde, um eine taktile Beeinflussung zu verhindern, die Haut der Kinder nicht berührt, sondern nur mit dem bloßen Auge begutachtet. Der erhobene Wert wurde in das jeweilige CRF des Probanden eingetragen.

**Tabelle 2:** Modifizierter Neonatal Skin Condition Score nach Lund et al. (86)

Kriterien	Punkte
Trockenheit	1 = keine Hauttrockenheit, 2 = trockene Haut mit sichtbarer Schuppung, 3 = sehr trockene Haut, die Fissuren und Rhagaden aufweist
Rötung	1 = kein Erythem, 2 = sichtbares Erythem unter 50% der zu beurteilenden Körperregion, 3 = sichtbares Erythem über 50% der zu beurteilenden Körperregion
Erythem	1 = keine Exkoration, 2 = kleine, lokal begrenzte Areale, 3 = große, ausgedehnte Areale

### 2.8.5 Visuelle Bewertung der Windelregion

Die Bewertung des Hautzustandes in der Windelregion erfolgte mithilfe des modifizierten DRG (Tab. 3) (87).

Die Haut wurde nach dem Auftreten der Parameter Erythem, Trockenheit, Papeln, Desquamation und Ödem klinisch beurteilt und klassifiziert. Eine Punktzahl von 0 beschreibt unbelastete Haut ohne Zeichen einer Dermatitis, eine Punktzahl von 3 eine schwere Form von Windeldermatitis mit intensivem Erythem, Ödem, Ulzerationen und konfluierenden Papeln

**Tabelle 3:** Modifizierter Diaper Rash Grading Scale nach Odio et al. (87)

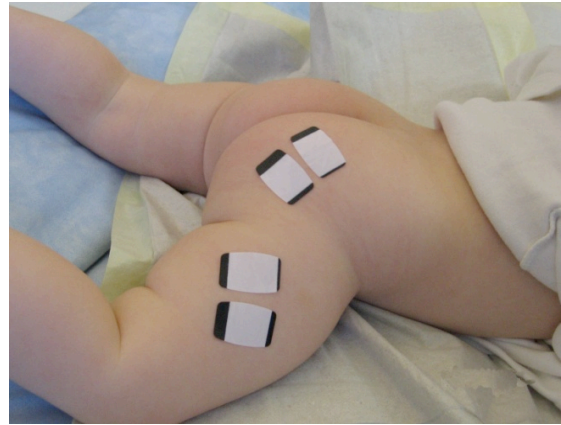
Score	Grad	Definition
0	kein	die Haut ist unbelastet ( es kann eine geringfügige Trockenheit und/oder einzelne Papeln aber kein Erythem bestehen)
0.5	leicht	schwache bis deutliche Pink Färbung in einem sehr kleinen Bereich (< 2%); ( es können außerdem einzelne Papeln und /oder eine geringfügige Trockenheit bestehen)
1.0	mild	schwache bis deutliche pink Färbung in einem kleinen Bereich (2-10%) oder eine definierte Hautrötung in einem sehr kleinen Bereich (< 2%) und /oder verstreute Papeln und/ oder geringfügige Trockenheit/ Schuppung
1.5	mild/mäßig	schwache bis deutliche pink Färbung in einem größeren Bereich (10%) oder eine deutliche Hautrötung in einem kleinen Bereich (2-10%) oder eine sehr intensive Hautrötung in einem sehr kleinen Bereich (< 2%) und /oder verstreute Papeln (Bereich < 10%) und / oder eine mäßige Trockenheit /Schuppung
2.0	mäßig	deutliche Hautrötung in einem großen Bereich ( 10-50%) oder eine sehr intensive Hautrötung in einem sehr kleinen Bereich (< 2%) und/ oder einzelne bis mehrere Bereiche mit Papeln ( 10-50%) mit 0-5 Pusteln, es kann eine leichte Desquamation oder Ödem bestehen
2.5	mäßig/ schwer	deutliche Hautrötung in einem sehr großen Bereich (<50%) oder eine sehr intensive Hautrötung in einem kleinen Bereich ( 2-10%) ohne Ödem und / oder ein großer Bereich ( < 50%) mit multiplen Papeln und / oder Pusteln; es kann eine deutliche Desquamation und / oder Ödem bestehen
3.0	schwer	sehr intensive Hautrötung in einem großen Bereich ( >10%) und/ oder schwere Desquamation, schweres Ödem, Erosion und Ulzeration; es können größere Bereiche von konfluierenden Papeln oder zahlreiche Pusteln/ Vesikel vorkommen

### 2.8.6 Bestimmung des Interleukingehaltes

Das Ziel dieser Methodik ist es, mittels einer einfachen, nicht-invasiven Technik, einen Marker für inflammatorische Entzündungsprozesse der Haut zu erfassen, selbst wenn die Haut visuell reiz- und entzündungsfrei erscheint (13). Perkins et al. erprobte diese Methode bereits an Erwachsenen und wenigen Säuglingen (83). Garcia Bartels et al. wendeten diese Methode erstmals im Rahmen einer klinischen Studie an Neugeborenen an, in welcher standardisierte Pflegeregime in der Windelregion untersucht wurden (13). Nach Aufbringung und Entfernung von speziell für die Haut entwickelten lipophilen polymerischen Klebefolien, sog. Sebutapes<sup>®</sup>, wurde aus den daran haftenden Keratinozyten das zu diesem Zeitpunkt in der obersten Hautschicht enthaltene Interleukin extrahiert und bestimmt. Die Analyse der Sebutapes<sup>®</sup> erfolgte analog der Studie Garcia Bartels et al. (13). Dazu wurden die Hautklebefolien vorsichtig mit einer Pinzette auf die Haut am Oberschenkel und Gesäß aufgebracht. Nach 5 Minuten (bei Perkins et al. nach 1 Minute) wieder mittels einer Pinzette entnommen, flach, mit der adhesiven Seite nach oben in eine Petrischale (Ø 35mm) gelegt und bei -80 °C eingefroren (83). Während des gesamten Prozesses wurden Handschuhe getragen, um eine Kontamination der Sebutapes<sup>®</sup> mit den Hautproteinen des Untersuchers zu vermeiden. Die Entnahmestellen und das Entnahmedatum der Sebutapes<sup>®</sup> wurden im CRF des jeweiligen Probanden dokumentiert.

Die Proben wurden im eingefrorenen Zustand nach Frankreich an das untersuchende Labor (Pharmacology/ Toxicology Lab., Johnson & Johnson Consumer France, Campus de Maigremont, 27100 Val de Reuil, Frankreich) versandt. Dort erfolgte die Quantifizierung IL-1 $\alpha$  mit Hilfe des Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Dafür wurden die tiefgefrorenen Sebutapes<sup>®</sup> in Einwegröhrchen umgelagert und bei Raumtemperatur aufgetaut. Danach erfolgte eine einstündige Immersionsphase in mit 1 ml destilliertem Wasser verdünntem Dulbecco Phosphatpuffer (Dulbecco Phosphate Buffered Saline, DPBS). Nachfolgend wurden die Hautklebefolien zur Homogenisierung für 20 Minuten in ein Ultraschallwellenbad gelegt, anschließend mit einem Vortexer durchmischt und über Nacht bei -70°C nochmals eingefroren (13).

Nach erneutem Auftauen der Proben wurde ein ELISA (R&D Systems Europe, Lille Cedex, Frankreich), mit nachfolgender einminütiger Durchmischung in der Zentrifuge, durchgeführt. Daraufhin erfolgte die Analyse für humanes IL-1 $\alpha$ . Die Ergebnisse wurden in der Einheit Picogramm pro Mikrogramm Gesamtprotein (pg/ $\mu$ g TP) angegeben.



**Abbildung 6:** Durchführung der Sebutape<sup>®</sup> Methode zur Evaluierung des IL-1 $\alpha$ -Gehaltes im Stratum corneum

### 2.8.7 Nachweis einer Besiedlung mit *Candida albicans* und Bakterien

Mit Hilfe des Mediums Candida ID 2 Agar erfolgten die selektive Isolierung von Hefen und die direkte Identifizierung von *Candida albicans* Spezies. Mit speziellen sterilen Baumwolltupfer - Applikatoren (Bakteriette<sup>®</sup>-Abstrich- und Transportsystem) wurde eine Abstrichentnahme von der Haut der Nabel- und Gesäßregion durchgeführt. Der Applikator wurde zur Konservierung der Probe nach Abnahme sofort in das dafür vorgesehene Transportröhrchen mit dem darin befindlichen Transportmedium, bestehend aus einer Lösung von Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumchlorid, Monocalciumphosphat, Dinatriumphosphat, Natrium – Thioglycollat und Agar, gesteckt. Die entnommenen Abstriche wurden mit einem Probandencode versehen in diesem Transportsystem an das Labor der Mykologie (Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin) zur Analyse übergeben. Dort strich man die Abstriche auf Platten mit Candida ID 2 Agar Medium aus und inkubierte sie für 3 Tage unter aeroben Bedingungen bei einer Temperatur von 37°C. Beim positiven Nachweis von *Candida albicans*-Kolonien kam es zu einer, durch Hexosaminidase ausgelösten, Hydrolyse eines chromogenen Substrates und damit zu einer blauen Färbung der Proben. Nach 3 Tagen wurden die Kulturen abgelesen und das Ergebnis 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.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Charakteristika

In diese klinische Studie wurden 89 Säuglinge, 52 weibliche und 37 männliche im Alter von 9 Monaten +/- 8 Wochen randomisiert eingeschlossen. In Gruppe<sub>W</sub> (Wasser) waren 30 Säuglinge (18 Mädchen, 12 Jungen), in Gruppe<sub>W+C</sub> (Wasser + Wundschutzcreme) 28 Säuglingen (17 Mädchen, 11 Jungen) und in Gruppe<sub>F+C</sub> (Feuchttücher + Wundschutzcreme) 31 Säuglingen (16 Mädchen, 15 Jungen). In Tabelle 1 sind die anamnestischen und biometrischen Basischarakteristika dieser drei Gruppen zusammengefasst, welche insgesamt bei allen 89 Säuglingen vergleichbar waren. Sechs Kinder schieden aufgrund von Nichteinhaltung der Studienbedingungen bzw. dem Auftreten von ekzematösen Hautveränderungen aus (Studienabbrecher). Es erfolgte daher die Analyse von 83 Probanden, welche die Studie beendeten (Abb. 7). Die ausgeschiedenen Probanden unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Alter bei Geburt und Geschlecht von den Probanden, die die Studie abgeschlossen haben. Lebensalter und Alter bei Geburt unterschieden sich nicht signifikant zwischen den einzelnen Studiengruppen oder zwischen den Probanden, die im Verlauf eine Windeldermatitis entwickelten.

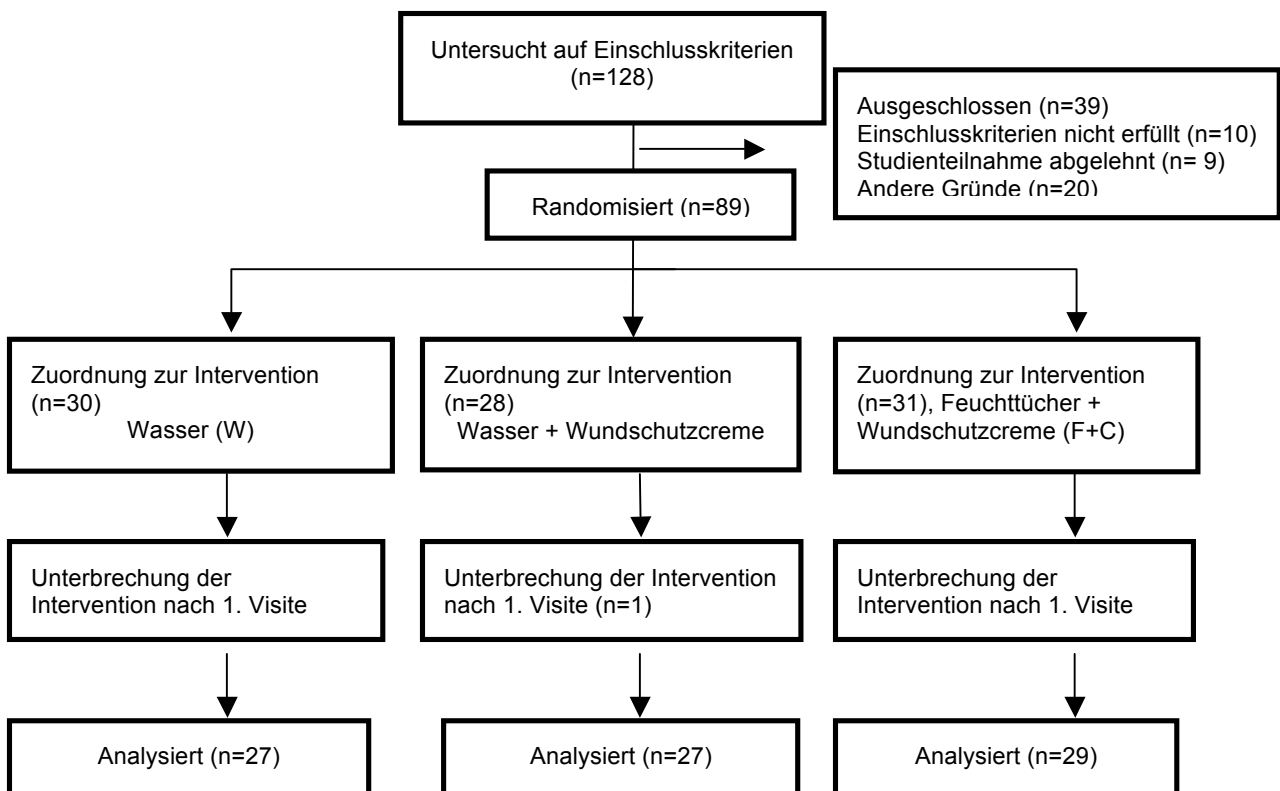


Abbildung 7: Flussdiagramm

**Tabelle 4: Basischarakteristika**

Charakteristika	Gruppe w (n= 30)	Gruppe w+c (n= 28)	Gruppe F+c (n= 31)	Signifikanz
Weiblich No. (%)	18 (60)	17 (60,7)	16 (51,6)	0,769
Alter bei Geburt (SSW*) (Median) [Min.-Max.]	39 [35-42]	39 [35-41]	39 [38-42]	0,078
Geburtsgewicht (g) (Median) [Min.-Max.]	3442,5 [2460-24068]	3433 [2200-4320]	3370 [2460-4090]	0,915
Körperlänge bei Geburt (cm) (Median) [Min.-Max.]	51 [46-55]	52 [45-55]	52 [47-55]	0,315
Kopfumfang bei Geburt (cm) (Median) [Min.-Max.]	35 [33-37]	35 [30-38]	35 [32,5-38]	0,497
Gravida No. (%)				0,936
1	16 (53,5)	17 (60,7)	19 (61,3)	
2	9 (30)	8 (28,6)	8 (25,8)	
3	2 (6,7)	1 (3,6)	1 (3,2)	
4	3 (10)	1 (3,6)	3 (9,7)	
5	0(0)	1 (3,6)	0 (0)	
Sectio cesare No. (%)	8 (26,7)	7 (25,5)	10 (32,3)	0,836
Hauttyp nach Fitzpatrick No. (%)				0,861
I	6 (20)	5 (17,9)	5 (16,1)	
II	14 (46,7)	16 (57,1)	15 (48,4)	
III	9 (30)	6 (21,4)	9 (29)	
IV	1 (3,3)	0 (0)	2 (6,5)	
V	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	
Ethnologie Eltern No. (%)				0,463
Beide Elternteile kaukasisch	24 (80)	25 (89,3)	26 (86,7)	
1 Elternteil nicht kaukasisch	4 (13,3)	3 (10,7)	4 (13,3)	
Beide Elternteile nicht kaukasisch	2 ( 6,7)	0 (0)	0 (0)	
Atopische Dermatitis Mutter No. (%)	4 (13,3)	4 (14,3)	2 (6,5)	0,646
Atopische Dermatitis Vater No. (%)	2 (6,7)	0 (0)	2 (6,5)	0,541
Allergische Rhinitis Mutter No. (%)	8 (26,7)	9 (32,1)	10 (32,3)	0,879
Allergische Rhinitis Vater No. (%)	5 (16,7)	6 (21,4)	8 (25,8)	0,726
Asthma Mutter No. (%)	1 (3,3)	2 (7,1)	1 (3,2)	0,685
Asthma Vater No. (%)	0 (0)	1 (3,6)	4 (12,9)	0,100
Nahrungsmittelallergie Mutter No. (%)	2 (6,7)	6 (21,4)	6 (19,4)	0,253
NahrungsmittelallergieVater No. (%)	0 (0)	1 (3,6)	4 (12,9)	0,100
Neonatal Skin Condition Score (NSCS) Oberschenkel No. (%)				0,533
3	30 (100)	27 (96,4)	30 (96,8)	
4	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	
5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
6	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)	
Neonatal Skin Condition Score (NSCS) Gesäß No. (%)				0,364
3	28 (93,3)	28 (100)	28 (90,3)	
4	2 (6,7)	0 (0)	3 (9,7)	
Diaper Rash Grade (DRG) No. (%)				0,223
0	24 (80)	21 (75)	24 (77,4)	
0,5	5 (16,7)	2 (7,1)	5 (16,1)	
1	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,2)	
1,5	0 (0)	4 (14,3)	1 (3,2)	
2	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	

\* SSW: Schwangerschaftswoche



## 3.2 Hautphysiologische Parameter

Die hautphysiologischen Parameter entwickelten sich in der Gluteal- und Oberschenkelregion unterschiedlich in Abhängigkeit von dem angewendeten Pflegeregime. Die von Windeldermatitis betroffenen Hautareale zeigten im Vergleich zu nicht betroffener Haut erhöhte hautphysiologische Werte, die einer gestörten Hautbarrierefunktion entsprachen.

Hautveränderungen im Sinne einer Windeldermatitis traten während der Studiendauer nur auf einer kleinen umschriebenen Fläche in der Perianal- und Genitalregion auf. Diese Regionen werden im weiteren Text als „betroffene Regionen“ bezeichnet. Die definierten Messregionen „Glutealregion“ und „Oberschenkel“ waren während der Studie nicht von einer Windeldermatitis betroffen (Abb. 1).

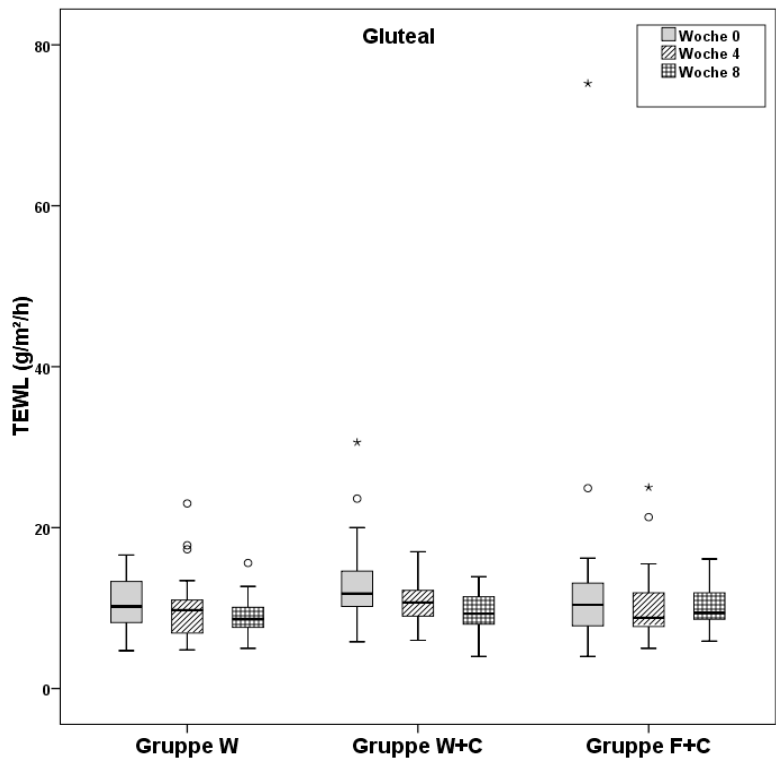
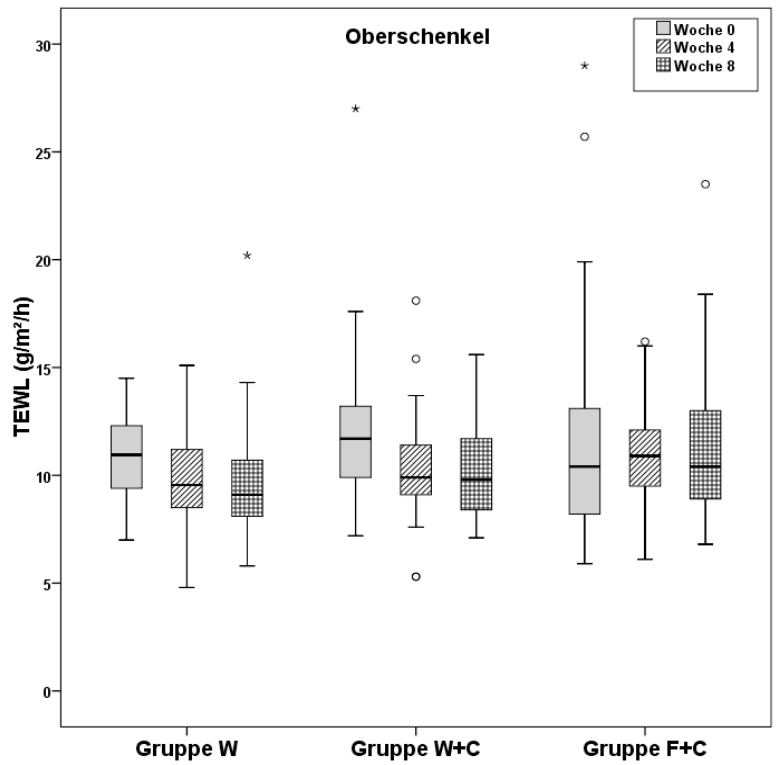
### 3.2.1 Transepidermaler Wasserverlust

Während der Studie zeigte sich an den Messregionen mit klinisch gesunder Haut, „Glutealregion“ und „Oberschenkel“ ein stabiler Werteverlauf des TEWL (Abb. 8, Tab. 5) mit Werten zwischen 8,9 - 13,1 g/h/m<sup>2</sup> in der Glutealregion und 9,9 - 12,8 g/h/m<sup>2</sup> am Oberschenkel.

In der Glutealregion verringerte sich der TEWL in Gruppe<sub>W+C</sub> signifikant zwischen W0 und W8 (p=0.002; im Mittel um 3,5; Abb. 8). Zur Baseline unterschieden sich die TEWL-Werte in der Glutealregion in Gruppe<sub>W+C</sub> nicht signifikant von den TEWL-Werten in Gruppe<sub>W</sub> (p=0.159) oder Gruppe<sub>F+C</sub> (p=0.350).

Am Oberschenkel verringerte sich der TEWL in Gruppe<sub>W+C</sub> signifikant (p=0.002) am Oberschenkel im Mittel um 2,6 g/h/m<sup>2</sup> bis zu W4 und bis zu W8 (p=0.007; im Mittel um 2,3 g/h/m<sup>2</sup>) im Vergleich zur Baseline (Abb. 8, Tab. 5).

In Gruppe<sub>W</sub> konnte man eine tendenzielle aber nicht signifikante (p = 0.09) Erniedrigung zwischen W0 und W8 beobachten. In Gruppe<sub>W+C</sub> verringerte sich der TEWL bis zu W4 signifikant (p=0.032) und bis zu W8 tendenziell (p=0.068) im Vergleich zu V0 stärker als in Gruppe<sub>F+C</sub> (Abb. 8). Zur Baseline sind die TEWL-Werte am Oberschenkel in Gruppe<sub>W+C</sub> tendenziell aber nicht signifikant höher als in Gruppe<sub>W</sub> (p=0.079). In Gruppe<sub>F+C</sub> gab es keine signifikanten Veränderungen über die Zeit (Abb. 8, Tab. 5).



**Abbildung 8:** Verlauf des TEWL am Oberschenkel und gluteal an Woche 0, Woche 4 und Woche 8 in den drei Gruppen. o/\* Ausreißer

**Tabelle 5:** Vergleich des TEWL an den Messregionen Gluteal und Oberschenkel zu den 3 Messzeitpunkten von Woche 0 bis Woche 8

Körperregion	Gruppe <sup>*)</sup>	W0 MW±SD [Min.- Max]	W4 MW±SD [Min.- Max]	p W0 vs. W4	W8 MW±SD [Min.- Max]	p W0 vs. W8	Diff W4- W0 MW±SD	Diff W8- W0 MW±SD
Gluteal	W	10,4± 3,1 [4,7- 16,6]	9,7± 4,2 [4,8- 23,0]	0.421	8,9± 2,4 [5,0- 15,6]	0.101	-0,7±5,2	-1,6±4,2
	W+C	12,5± 5,4 [5,8- 30,6]	11,0± 3,0 [6,0- 17,0]	0.582	9,4±2,6 [4,0- 13,9]	0.002	-1,5±6,3	-3,5±6,0
	F+C	13,1± 12,6 [4,0- 75,2]	10,1± 4,5 [5,0- 25,0]	0.276	10,3± 2,7 [5,9- 16,1]	0.349	-3,0±12,9	-2,8± 13,2
p Gruppen- vergleich	W vs. W+C	0.195	0.069	-	0.371	-	0.840	0.266
	W vs. F+C	0.762	0.817	-	0.055	-	1.000	0.555
	W+C vs. F+C	0.350	0.091	-	0.400	-	0.718	0.160
	gesamt	0.416	0.127	-	0.170	-	0.947	0.308
Oberschenkel	W	11,0± 2,1 [7,0- 14,6]	10,1± 2,6 [4,8- 15,1]	0.180	9,9± 3,1 [5,8- 20,2]	0.090	-0,9±3,0	-0,9±3,7
	W+C	12,8± 4,0 [7,2- 27,0]	10,2± 2,9 [5,3- 18,1]	0.002	10,2± 2,3 [7,1- 15,6]	0.007	-2,6±4,7	-2,3±4,6
	F+C	11,7± 5,3 [5,9- 29,0]	10,7± 2,4 [6,1- 16,2]	0.919	11,4± 3,8 [6,8- 23,5]	0.970	-1,0±5,9	-0,3±5,6
p Gruppen- vergleich	W vs. W+C	0,121	0.762	-	0.434	-	0.113	0.540
	W vs. F+C	0,643	0.204	-	0.121	-	0.487	0.296
	W+C vs. F+C	0,091	0.317	-	0.302	-	0.032	0.068
	gesamt	0,164	0.400	-	0.252	-	0.079	0.197

<sup>\*)</sup>W Wasser, W+C Wasser + Wundschutzcreme, F+C Feuchttücher + Wundschutzcreme

### 3.2.2 Stratum corneum Hydratation

In Gruppe <sub>F+C</sub> verringert sich die Stratum corneum Hydratation in der Glutealregion signifikant zwischen W0 und W8 (p= 0.001, Tab. 6). Zwischen W0 und W4 zeigt sich in Gruppe <sub>F+C</sub> ebenfalls eine signifikante (p= 0.022) Verringerung im Mittel um 4,2 der SCH in der

Glutealregion (Tab. 6). In Gruppe<sub>W+C</sub> zeigte sich eine tendenzielle aber keine signifikant geringere SCH an W8 im Vergleich zu W0 (p= 0.033, Tab. 6).

In allen 3 Gruppen gab es am Oberschenkel keine signifikanten Veränderungen über die Zeit.

**Tabelle 6:** Vergleich der Stratum corneum Hydratation an den Messregionen Gluteal und Oberschenkel und zu den 3 Messzeitpunkten von Woche 0 bis Woche 8

Körperregion	Gruppe *)	W0 MW±SD [Min.- Max]	W4 MW±SD [Min.- Max]	p W0 vs. W4	W8 MW±SD [Min.- Max]	p W0 vs. W8	Diff W4- W0 MW±SD	Diff W8- W0 MW±SD
Gluteal	W	44,6± 15,2 [21,1- 85,7]	42,7± 13,6 [19,3-67,8]	0.522	38,3± 11,9 [21,9-68,8]	0.630	-1,9±13,8	-6,2±17,4
	W+C	43,2± 11,9 [26,3- 73,6]	39,5± 10,2 [21,8-62,1]	0.123	37,7± 9,1 [24,4-58,8]	0.033	-3,7±12,4	-5,5±14,2
	F+C	46,2± 8,8 [29,6- 65,8]	42±9,2 [30,0-68,1]	0.022	38,5± 10,1 [18,4-58,9]	0.001	-4,2±9,5	-7,7±10,9
p Gruppen vergleich	W vs. W+C	0.814	0.329	-	0.840	-	0.590	0.855
	W vs. F+C	0.555	0.836	-	0.742	-	0.518	0.474
	W+C vs. F+C	0.244	0.346	-	0.742	-	0.731	0.489
	gesamt	0.561	0.536	-	0.921	-	0.763	0.707
Oberschenkel	W	34,8± 10,8 [12,7- 57,9]	36,5± 10,1 [14,7-53,6]	0.408	33,9± 9,3 [22,4-58,9]	0.486	1,7± 9,5	-0,7± 11,5
	W+C	33,6± 8,2 [12,0- 47,7]	32,6± 7,6 [19,4-48,4]	0.615	33,1± 8,7 [18,5-54,8]	0.491	-1,0±8,8	-0,7±10,6
	F+C	35,0± 8,9 [16,8- 56,1]	34,9± 8,5 [20,3-57,8]	0.717	34,9± 8,5 [20,3-57,8]	0.983	-0,1±8,4	-0,1±9,3
p Gruppen vergleich	W vs. W+C	0.625	0.128	-	0.805	-	0.395	0.884
	W vs. F+C	0.987	0.425	-	0.428	-	0.420	0.561
	W+C vs. F+C	0.623	0.321	-	0.341	-	0.682	0.643
	gesamt	0.852	0.271	-	0.581	-	0.605	0.822

\*)W Wasser, W+C Wasser + Wundschutzcreme, F+C Feuchttücher + Wundschutzcreme

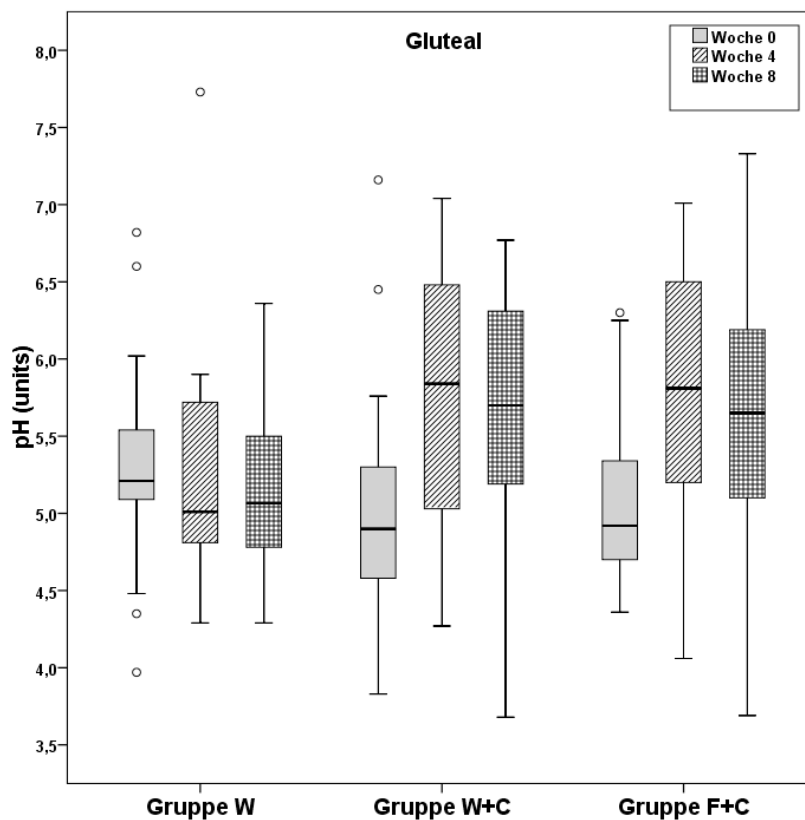
### 3.2.3 Hautoberflächen pH-Wert

In der Glutealregion nahm in Gruppe<sub>W+C</sub> der pH-Wert bis W4 ( $p=0.001$ ) und W8 ( $p=0.007$ ) im Vergleich zur Baseline signifikant zu (Abb. 9, Tab. 7).

In Gruppe<sub>F+C</sub> nahm der pH-Wert gluteal ebenfalls zwischen W4 ( $p=0.001$ ) und W8 ( $p=0.001$ ) im Vergleich zu W0 signifikant zu (Abb. 9, Tab. 7).

Gruppe<sub>W+C</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub> unterschieden sich im Vergleich von W0 zu W4 und W0 zu W8 signifikant von Gruppe<sub>W</sub>. Zwischen Gruppe<sub>W+C</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub> zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In Gruppe<sub>W</sub> gab es keine signifikanten Veränderungen über die Zeit (Abb. 9, Tab.7).

Am Oberschenkel fanden sich in allen 3 Gruppen keine signifikanten Veränderungen über die Zeit. In Gruppe<sub>F+C</sub> kam es zu einer tendenziellen aber nicht signifikanten pH-Wert-Erhöhung zwischen W0 und W8 ( $p=0.070$ ) (Abb. 9, Tab. 7).



**Abbildung 9:** Verlauf des pH-Wertes in der Windelregion an Woche 0, Woche 4 und Woche 8.  
°Ausreißer.

**Tabelle 7:** Vergleich des hautphysiologischen Parameters Hautoberflächen-pH-Wert (pH) an der Messregion Oberschenkel zu den 3 Messzeitpunkten von Woche 0 bis

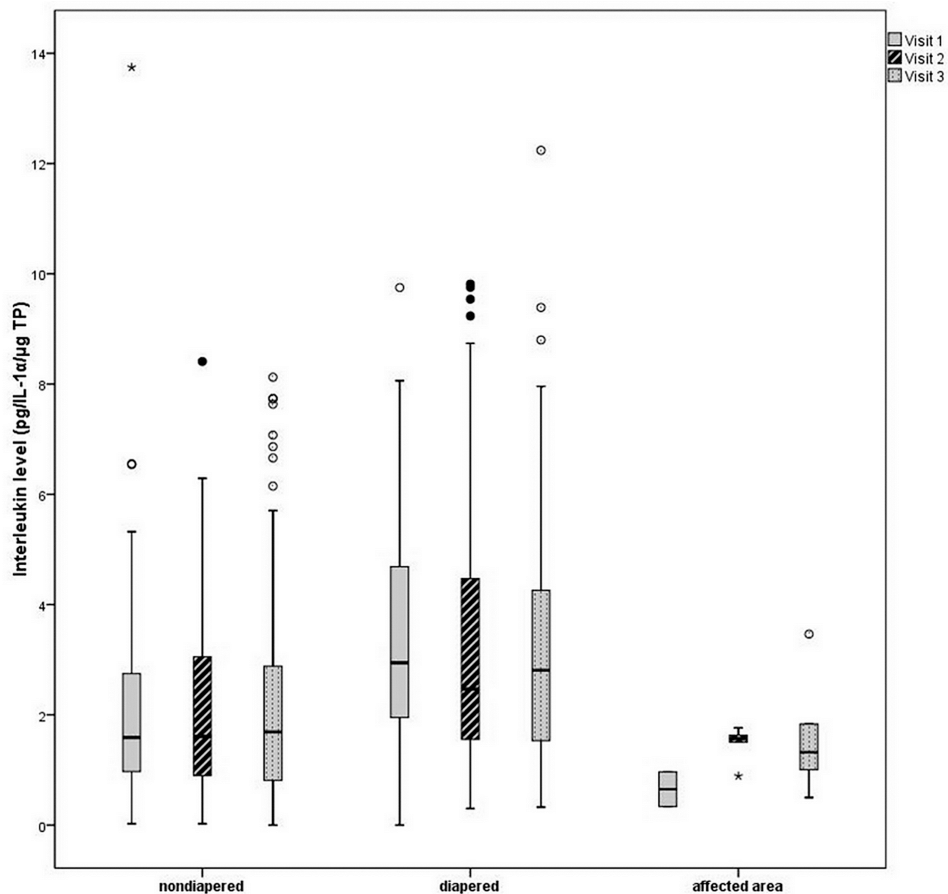
Körperregion	Gruppe <sup>*)</sup>	W0 MW±SD [Min.- Max]	W4 MW±SD [Min.- Max]	p W0 vs. W4	W8 MW±SD [Min.- Max]	p W0 vs. W8	Diff W4- W0 MW±SD	Diff W8- W0 MW±SD
Oberschenkel	W	5,1±0,5 [4,1-6,3]	5,0±0,4 [4,0-5,5]	0.272	5,1±0,4 [4,5-5,9]	0.856	-0,1±0,5	0,01±0,4
	W+C	5,0±0,4 [4,0-5,6]	5,1±0,5 [4,2-6,6]	0.350	5,1±0,4 [4,2-6,0]	0.250	0,1±0,5	0,1±0,5
	F+C	5,0±0,4 [4,2-5,8]	5,1±0,5 [4,2-6,8]	0.292	5,2±0,6 [4,4-6,7]	0.070	0,1±0,5	0,2±0,5
p Gruppenvergleich	W vs. W+C	0.550	0.556	-	0.707	-	0.222	0.437
	W vs. F+C	0.632	0.260	-	0.813	-	0.131	0.162
	W+C vs. F+C	0.948	0.682	-	0.886	-	0.863	0.637
	gesamt	0.821	0.548	-	0.940	-	0.279	0.391

Woche 8

<sup>\*)</sup>W Wasser, W+C Wasser + Wundschutzcreme, F+C Feuchttücher + Wundschutzcreme

### 3.2.4 Interleukin-1 $\alpha$ Level im Stratum corneum

In der Haut der Windelregion zeigten sich signifikant höhere IL-1 $\alpha$  Level im Vergleich zur Haut außerhalb der Windelregion. Alle Gruppen wiesen in der Haut außerhalb der Windelregion vergleichbare IL-1 $\alpha$ -Level auf. In der Windelregion in Gruppe<sub>W+C</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub> waren stabile IL-1 $\alpha$  Werte bis W8 erkennbar. In Gruppe<sub>W</sub> fiel ein Abfall zwischen W0 und W4 ( $p=0,016$ ) auf. Dieser blieb auf unverändertem Niveau bis W8 (Abb. 10). IL-1 $\alpha$ -Messungen wurden in einzelnen Fällen in betroffenen Regionen durchgeführt und waren vergleichbar zu den Ergebnissen in nicht betroffenen Hautarealen.



**Abbildung 10:** Verlauf des IL-1 $\alpha$  in allen 3 Messregionen (Oberschenkel, Gluteal und betroffene Windelregion) an Woche 0, Woche 4 und Woche 8. °Ausreißer.

### 3.2.5 Neonatal Skin Condition Score

An beiden Messregionen war während der Studiendauer kein signifikanter Unterschied des NSCS erkennbar. Mit Werten von im Mittel 3,0 bis 3,1 in der Glutealregion und 3,0 bis 3,7 am Oberschenkel zeigt sich ein physiologischer Hautzustand für diese beiden Messregionen (Tab.8). Die Fläche der von WD betroffenen Areale war zu klein, um die Untersuchungsareale Glutealregion bzw. Oberschenkel im Rahmen des NSCS zu beeinflussen. In diesen genannten Messregionen kam zu keinem Auftreten von Windeldermatitis. Daher zeigte sich auch ein physiologischer NSCS für die Regionen Glutealregion bzw. Oberschenkel (Tab. 8).

**Tabelle 8:** Neonatal Skin Condition Score während der drei Messzeitpunkte an den Messregionen Glutealregion und Oberschenkel.

Messung	Körperregion	Gruppe	W0 MW ± SD [Min- Max]	W4 MW ± SD [Min- Max]	p W0 vs. W4	W8 MW ± SD [Min- Max]	p W0 vs. W8
NSCS*	Gluteal	W	3,07±0,267 [3-4]	3,04±0,192 [3-4]	1.000	3,04±0,196 [3-4]	1.000
		W+C	3,00±0,00 [3-3]	3,00±0,00 [3-3]	1.000	3,00±0,00 [3-3]	1.000
		F+C	3,10±0,31 [3-4]	3,00±0,00 [3-3]	0.250	3,00±0,00 [3-3]	0.250
	Oberschenkel	W	3,0±0,0 [3-3]	3,07±0,385 [3-5]	1.000	3,04±0,196 [3-4]	1.000
		W+C	3,04±0,192 [3-4]	3,00±0,00 [3-3]	1.000	3,04±0,196 [3-4]	1.000
		F+C	3,00±0,00 [3-3]	3,03±0,186 [3-4]	1.000	3,07±0,371 [3-5]	1.000
	p Gluteal vs. Oberschenkel		0.219	0.750		0.500	

\* Neonatal Skin Condition Score



### 3.2.6 Diaper rash grade

Ein DRG  $\geq 1,5$  zeigte sich bei 6 Säuglingen an W0, bei 7 Säuglingen an W4 und bei 8 Säuglingen an W8. Ein Säugling in Gruppe<sub>F+C</sub> zeigte insgesamt zweimalig einen DRG von 1,5 (W4 und W8). (Gruppe<sub>F+C</sub>).

Jedoch bestanden über die Studiendauer keine signifikanten gruppenspezifischen Änderungen des DRG ( $P > 0,74$ ; Tab. 9).

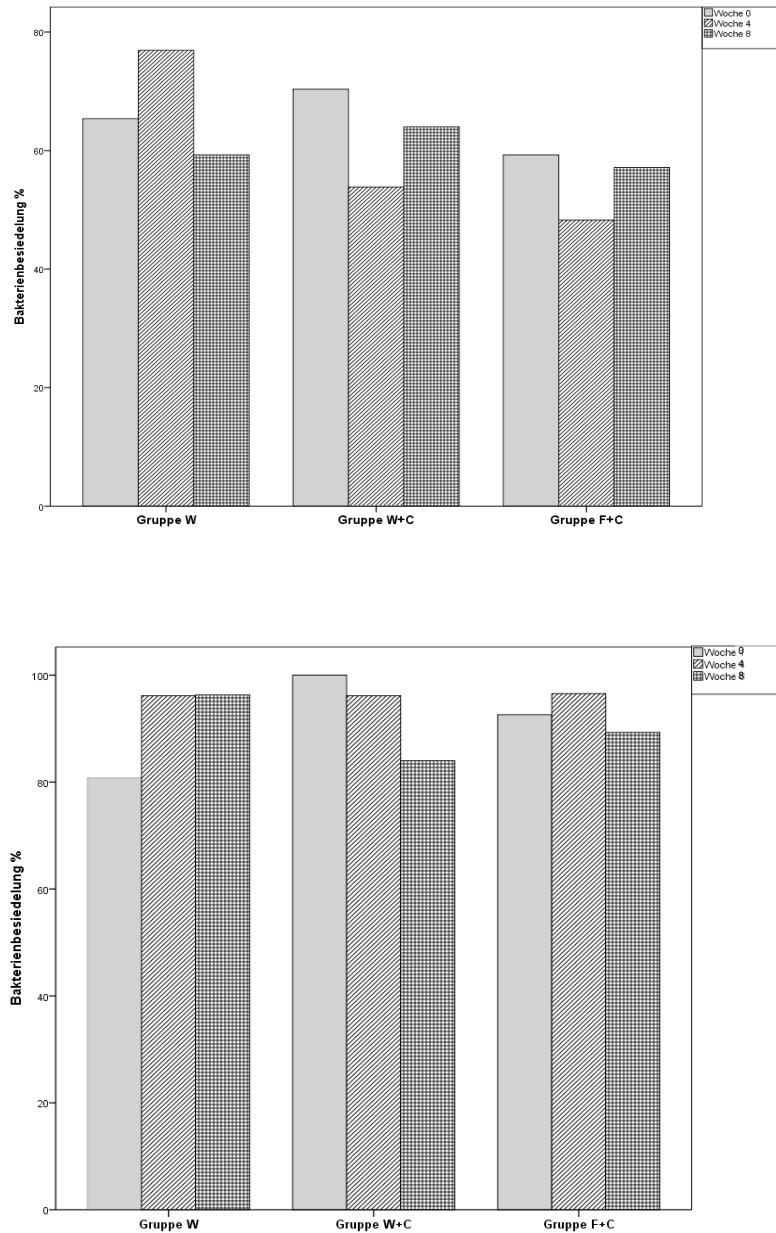
**Tabelle 9:** Diaper rash grade während der 3 Messterminen (Woche 0, Woche 4, Woche 8) in den einzelnen Gruppen

Messung	Körperregion	Gruppe	W0 MW $\pm$ SD [Min-Max]	W4 MW $\pm$ SD [Min-Max]	p W0 vs. W4	W8 MW $\pm$ SD [Min-Max]	p W0 vs. W8
DRG*	Gluteal	W	0.11 $\pm$ 0.25 [0.0-1.0]	0.24 $\pm$ 0.46 [0.0-1.5]	0.250	0.15 $\pm$ 0.48 [0.0-2.0]	1.000
		W+C	0.33 $\pm$ 0.64 [0.0-2.0]	0.27 $\pm$ 0.63 [0.0-2.5]	0.700	0.17 $\pm$ 0.45 [0.0-2.0]	0.248
		F+C	0.17 $\pm$ 0.37 [0.0-1.5]	0.28 $\pm$ 0.49 [0.0-2.0]	0.247	0.29 $\pm$ 0.58 [0.0-1.5]	0.174

\* Diaper Rash Grade

### 3.2.7 Mikrobielle Besiedelung

Bei 90-96% der Probanden konnte eine bakterielle Besiedelung in der Perianalregion und bei 59-65% in der Umbilikalregion (Abb. 11) ohne klinisch pathologische Manifestation an der Haut festgestellt werden. Es waren keine Unterschiede in den einzelnen Gruppen erkennbar. Eine Besiedelung mit *Candida albicans* war nur in Einzelfällen nachweisbar: an W0 bei einem Säugling, an W4 bei zwei Säuglingen und an W8 bei 3 Säuglingen.



**Abbildung 11:** Bakterienbesiedelung Perianal- und Umbilikalregion in Prozent Woche 0, Woche 4, Woche 8

### 3.2.8 Hautphysiologische Parameter in von Windeldermatitis betroffenen Hautarealen

Bei einem DRG von  $\geq 1,5$  wurden die Messungen der einzelnen hautphysiologischen Parameter zusätzlich direkt in der von Windeldermatitis betroffenen Region, und zwar in dem am stärksten betroffenen Hautareal durchgeführt (Tab. 9).

In den betroffenen Regionen waren TEWL und Haut-pH in allen Gruppen an W4 und W8 signifikant höher im Vergleich zu unbeeinträchtigten Hautarealen der definierten Messbereiche (Gluteal und Oberschenkel; Tab. 9). Im Gegensatz dazu war die SCH nicht signifikant erhöht.

**Tabelle 10:** Messergebnisse in von Windeldermatitis (DRG  $\geq 1,5$ ) betroffenen Hautarealen

Messungen	W0 MW $\pm$ SD [Min-Max] (n=6)	W4 MW $\pm$ SD [Min-Max] (n=7)	p W0 vs. W4	W8 MW $\pm$ SD [Min-Max] (n=8)	p W0 vs. W8	Gesamt
TEWL	25,58 $\pm$ 16,66 [5,70-51,0] (n=6)	33,33 $\pm$ 9,19 [22,6-43,7] (n=7)	vs. Oberschenkel 0,016	34,0 $\pm$ 15,73 [19,2-67,4] (n=8)	vs. Oberschenkel 0,008	30,97 [5,7-67,4]
			vs. Gluteal 0,016		vs. Gluteal 0,008	
SCH	34,62 $\pm$ 12,03 [15,2-46,46] (n=6)	34,66 $\pm$ 12,84 [10,33-47,07] (n=7)	vs. Oberschenkel 0,938	45,38 $\pm$ 23,3 [21,2-96,6] (n=8)	vs. Oberschenkel 0,328	38,22 [10,33-96,60]
			vs. Gluteal 0,109		vs. Gluteal 0,844	
pH	5,7 $\pm$ 1,1 [4,7-7,4] (n=6)	6,4 $\pm$ 0,7 [5,5-7,2] (n=7)	vs. Oberschenkel 0,016	6,3 $\pm$ 0,5 [5,5-7,1] (n=8)	vs. Oberschenkel 0,008	6,1 [4,7-7,4]
			vs. Gluteal 0,031		vs. Gluteal 0,055	
IL-1 $\alpha$	0,65 $\pm$ 0,45 [0,34-0,97] (n=2)	1,47 $\pm$ 0,34 [0,89-1,77] (n=5)	vs. Oberschenkel 0,250	1,79 $\pm$ 1,0 [3,47-1,55] (n=5)	vs. Oberschenkel 0,313	1,30 [0,34-1,77]
			vs. Gluteal 0,063		vs. Gluteal 0,094	

#### **4 Diskussion**

Die Windeldermatitis stellt eine der häufigsten Erkrankungen in der Säuglingsperiode dar (24). Es wird geschätzt, dass bis zu 35% aller Säuglinge innerhalb des ersten Lebensjahres ein oder mehrmals an einer Windeldermatitis erkranken und dies mit ca. 20% als Grund für eine Vorstellung beim Pädiater im Säuglingsalter angegeben wird (23, 29). Die höchste Inzidenz findet sich in der Altersklasse der 9 bis 12 Monate alten Kinder (26). Daher wurde für die vorliegende Studie diese Altersgruppe gezielt untersucht. Obwohl die Windeldermatitis meist selbstlimitierend verläuft, kommt es häufig zu Unwohlsein bei dem Kind und erheblichen Sorgen bei den Eltern (95). Durch bakterielle bzw. mykologische Superinfektionen können Krankheitsverläufe verkompliziert werden oder den Einsatz von Medikamenten notwendig machen (17, 18). Eine begleitende mikrobiologische Untersuchung der Haut ist insbesondere in klinischen Studien zur Bewertung einer Windeldermatitis sinnvoll. Durch das ständige Tragen einer Windel aufgrund der noch nicht ausgebildeten Stuhl- und Urinkontrolle des Säuglings ist die Windelregion besonderen Bedingungen ausgesetzt. Es kommt zur Okklusion mit erhöhter Feuchtigkeit, Reibung und längerem Kontakt mit Urin und Stuhl und daraus entstehender Mazeration der obersten Hautschichten (20, 27). Daher sind Ergebnisse zu Auswirkung von Pflegeprodukten auf die Hautbarriere von Säuglingen an anderen anatomischen Hautarealen, speziell auf die Windelregion nicht unbedingt übertragbar (4, 8). Eine weitere Besonderheit im Kleinkind- und Säuglingsalter ist die höhere Absorptionsrate über die Haut. Diese erklärt sich durch eine erhöhte Körperoberfläche im Vergleich zu Erwachsenen und wird durch die okklusive Wirkung der Windel noch verstärkt. Durch eine 100 bis 1000-fach erhöhte Diffusion können Toxine, Medikamente und andere topisch applizierte Externa leichter über die Haut in den Organismus des Kindes gelangen und somit schon niedrige Dosierungen eines Wirkstoffes zu systemischen Auswirkungen führen (15, 58, 96- 98). Im Vergleich zur Haut von Erwachsenen zeigt die Haut von Säuglingen zudem morphologische und funktionelle Unterschiede. Das SC ist dünner und hat einen geringeren Feuchtigkeitsgehalt, da die Wasserbindungskapazität noch nicht vollständig funktionsfähig ist (15, 34). Die Verzahnung der Dermis und Epidermis ist noch nicht ausgereift, was zu einer verstärkten Empfindlichkeit gegenüber Scherkräften, z.B. durch das Reiben einer Windel führt (3). Daher sollte in dieser Arbeit der Einfluss von Externa auf die Hautbarriere und den Hautzustand bei Säuglingen, insbesondere in der Windelregion, untersucht werden.

Obwohl in früheren Studien signifikante Einflüsse durch Pflegeprodukte auf die Hautbarriere bei Neugeborenen, jüngeren Säuglingen und Frühgeborenen festgestellt werden konnten (4, 8, 13), gibt es nur sehr limitierte Studien über den Einfluss von Externa, speziell in der Windelregion, in diesem Alterskollektiv (13, 35, 99). Eine Untersuchung des Einflusses von Reinigungsprozeduren in der Windelregion erscheint daher sinnvoll. Zumal zur Entfernung von fetthaltigen Komponenten von Stuhl die Anwendung von emulgierenden Substanzen notwendig werden kann, da Wasser alleine zum Entfernen aller Verschmutzungen in der Windelregion nicht immer ausreicht (100).

Bisher gibt es wenige evidenz-basierte Studien, welche in Empfehlungen zur Hautpflege und Reinigung der Windelregion bei gesunden Säuglingen einfließen könnten (32, 86). In Studien zeigte sich jedoch, dass Eltern gerne Pflegeprodukte anwenden (29). So fanden Lavender et al. heraus, dass Hebammen zwar das Baden mit Wasser ohne Zusatz von Hautpflegeprodukten empfohlen haben, die Mütter jedoch auf Nachfrage angaben, trotzdem Pflegeprodukte zu verwenden (29, 101). Da es viele „over-the-counter“ Hautpflegeprodukte speziell für die Windelregion von Säuglingen gibt und diese häufig die „first-line“ Therapie bei Windeldermatitis darstellen, erscheint es wichtig, deren Effekte im Rahmen von randomisierten Studien mittels wissenschaftlich fundierter Methoden zu untersuchen (32, 99, 102, 103). In einem systematischen Review von Rowe et al. wurde die Effektivität von unterschiedlichen Interventionen u.a. Wasser, Seife, Zinkoxid oder Vaseline untersucht (27). Hier lag der Fokus jedoch auf der Auswirkung von Therapien auf die schon bestehende Windeldermatitis, nicht auf der Prävention bzw. deren Einfluss auf die gesunde Haut der Windelregion. Zudem gab es keine Kontrollgruppe (27, 97). In einer Studie von Wananukul et al. konnte ein signifikanter Effekt durch die Applikation von Zinkoxid und Dexapanthenol auf die Reduktion des TEWL und Verbesserung der SCH bei 46 Kindern mit Windeldermatitis festgestellt werden (99, 104).

Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass die Hautbarrierefunktion, nach der Geburt bis über das erste Lebensjahr hinaus, anhaltenden Adaptations- und Reifungsprozessen unterliegt (1, 58, 105). Eine aktuelle Arbeit weist zudem darauf hin, dass insbesondere die häufig gemessenen Hautfunktionsparameter, TEWL- und pH-Wert, bei Säuglingen bis zum ersten Lebensjahr altersabhängige Unterschiede am Oberschenkel und in der Windelregion zeigen (6). Dies deutet auf körperregional unterschiedliche Reifungsprozesse der Barriere an den in dieser Studie untersuchten anatomischen Messarealen hin (6, 13). Die Barrierefunktion kann durch Hautpflegekonzepte in Abhängigkeit von der jeweiligen Körperregion direkt beeinflusst werden. Daher gewinnt die objektive Evaluierung der Auswirkung von Hautpflege bei Säuglingen unter Berücksichtigung der jeweils untersuchten Körperregion zunehmend an Bedeutung (29, 32).

Neben der direkten Beeinflussung von Pflegeprozeduren in der Windelregion, kann zudem das begleitende Pflegeprogramm in den übrigen Körperregionen einen direkten Einfluss auf die Entwicklung der Hautbarrierefunktion am Integument ausüben (4, 8, 13, 30). Deshalb wurden in dieser Studie zusätzlich zur Windelregion die Barriereparameter und der Hautzustand an einem repräsentativen Körperareal, dem oberen äußeren Oberschenkel, erhoben. Dieses Areal wurde gewählt, da es durch äußere Einflüsse, wie z.B. Okklusion oder Talgproduktion nur gering beeinflusst wird (6, 13). Daher lassen sich Maturationsprozesse sowie der Einfluss allgemeiner Hautpflegeprozeduren an diesem anatomischen Areal repräsentativ für das übrige Integument beobachten. Während der gesamten Studiendauer wurde das Pflegeregime für das übrige Integument für alle teilnehmenden Säuglinge gruppenunabhängig standardisiert, damit das Messareal am Oberschenkel als Kontrolle dienen und mögliche Einflüsse von variablen Externa minimiert werden konnten.

#### 4.1 Studiendesign

Durch die beschriebenen Adaptationsprozesse im Säuglingsalter und damit einhergehenden altersabhängigen Schwankungen der hautphysiologischen Parameter ist ein homogenes Patientenkollektiv entscheidend (6). Um mögliche Einflussfaktoren auf die Bewertung der Hautbarrierefunktion zu minimieren, wurden nur Säuglinge mit gesunder Haut ohne deutlich erhöhtes Risiko für eine atopische Dermatitis in die Studie eingeschlossen.

Die Basischarakteristika sind in dieser Studie in allen drei Gruppen vergleichbar. Die Festlegung des Einschlussalters auf 7 bis 12 Monate erfolgte, da in dieser Altersgruppe ein Inzidenzanstieg von Windeldermatitiden beschrieben wurde (26). Die in dieser Studie angewendeten Messparameter sind bereits in vorherigen Studien an Säuglingen, Neugeborenen und Frühgeborenen untersucht worden (4, 8, 12, 13, 35).

Da TEWL, SCH und pH-Wert Abhängigkeiten zu den herrschenden Raumbedingungen zeigen, sind standardisierte Messbedingungen und die Dokumentation der Raumbedingungen auch zur Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen essentiell (6, 89, 106-108). Das Raumtemperaturoptimum wird in der Literatur zwischen 20 - 22 °C und die Raumfeuchtigkeit zwischen 40 % - 60 % angegeben (4, 8, 48, 106, 109). Um eine Auskühlung des Säuglings zu verhindern, wurde in dieser Studie, wie auch in anderen Studien bewusst eine etwas höhere, standardisierte Raumtemperatur zwischen 22°- 26°C gewählt (8, 12, 13, 28). In dieser Studie zeigte sich kein nachweisbarer signifikanter Einfluss der Raumtemperatur auf die Messergebnisse für TEWL, SCH und pH. Um eine, in der Literatur beschriebene, Beeinflussung

der Messungen untereinander zu verhindern, wurde die Reihenfolge der Messungen wie folgt festgelegt: 1. TEWL-Messung, 2. SCH- 3. pH-Wert-Bestimmung (57, 89). Um eine Okklusion durch das wiederholte Aufsetzen der Sonden zu vermeiden, erfolgten die Messungen in den Untersuchungsarealen jeweils einige Millimeter versetzt. Visscher et al. konnten zeigen, dass sich nach einer Akklimatisierungszeit von 17 - 18 Minuten nach Entkleidung der Windel die TEWL- und SCH-Werte der Windelregion denen von nicht okkludierten Hautarealen angleichen (28). In dieser Studie wurde eine Akklimatisierungszeit von 15 Minuten gewählt. In diesem Zeitraum hielten sich die Kinder ohne Windel und ohne Bekleidung des Oberschenkels unter ruhigen körperlichen Bedingungen in dem Untersuchungsraum auf.

Vor Durchführung der Messungen wurde ein Mindestabstand von 12 Stunden zu allen Pflegemaßnahmen eingehalten, da topische Pflegemaßnahmen kurzfristige Schwankungen der hautphysiologischen Parameter bewirken können. Es konnte gezeigt werden, dass es bei Neugeborenen zwei Minuten nach einem Bad zum Anstieg des TEWL von initial 12,3 g/m<sup>2</sup>/h auf 31,6 g/m<sup>2</sup>/h kommt. Diese Erhöhung des TEWL normalisierte sich nach 17 Minuten Abstand zum Bad und sank auf 14,4 g/m<sup>2</sup>/h (41). Im Gegensatz zu den bekannten, kurzfristigen Effekten von Externa auf die Hautbarrierefunktion war es das Ziel dieser Studie, die Hautbarriere über einen Beobachtungszeitraum von 2 Monaten zu untersuchen, um den längerfristigen Einfluss von drei standardisierten Pflegeprozeduren in der Windelregion zu evaluieren. Weiterhin wurde zur umfassenden Charakterisierung der Hautbarrierefunktion neben den häufigsten verwendeten Funktionsparametern, TEWL und Haut-pH-Wert zudem die SCH gemessen (6). Als zusätzliche Methode zur Erfassung des Hautreifegrades wurde die Bestimmung des IL-1  $\alpha$  Gehaltes des Stratum corneum herangezogen (13).

Daneben dienten mikrobiologische Abstriche zur Erfassung einer möglichen Korrelation zwischen einer mykotischen oder bakteriellen Besiedlung und einer auftretenden Windeldermatitis. Parallel zu den Messungen der Funktionsparameter erfolgte eine klinische Evaluierung des Hautzustandes mittels bereits an Säuglingen erhobener Scores, dem NSCS und DRG in den zwei definierten Untersuchungsarealen, um eine mögliche Veränderung der Hautbarriere mit klinischen Veränderungen in Verbindung bringen zu können und Dermatitis frühzeitig zu erkennen. Außerdem wurden die Erziehungsberechtigten ausführlich über mögliche Hautsymptome instruiert, um sich bei Bedarf außerplanmäßig im Studienzentrum zur ärztlichen Begutachtung vorzustellen.

Um bei Vorliegen einer Windeldermatitis eine möglichst repräsentative Erfassung der Barrierefunktion und des Hautzustandes zu erzielen, erfolgten die Messungen im klinisch am stärksten betroffenen Areal. Eine Langzeitwirkung bzw. ein möglicher Einfluss auf die

Häufigkeit des Auftretens einer Windeldermatitis kann mittels des Studiendesigns über 2 Monate und aufgrund der Kollektivgröße nicht abschließend geklärt werden. Dennoch kann sie als explorative Grundlage zur Entwicklung einheitlicher Pflegekonzepte für die Pflege in der Windelregion dienen.

#### 4.2 Charakterisierung der Barriere und der Reifungsprozesse in gesunder Haut

Über die Interpretation der einzelnen Verläufe der Funktionsparameter besteht bisher noch kein wissenschaftlicher Konsens. Fest steht aber, dass die Balance der einzelnen Parameter für die Aufrechterhaltung der Hautbarriere in Abhängigkeit der Einflussfaktoren eine entscheidende Rolle spielt (3, 4).

Daher sind nicht nur altersabhängige, sondern auch körperregionale Unterschiede bei der Beurteilung der Integrität der Hautbarriere zu berücksichtigen (4, 8, 10, 13, 47).

##### 4.2.1 Transepidermaler Wasserverlust

Als transepidermaler Wasserverlust wird der passive Fluss von Wasser aus der tieferen, feuchteren Dermis und Epidermis zur Oberfläche zum Stratum corneum bezeichnet (6, 38). Nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Erwachsenen variieren die TEWL-Werte in Abhängigkeit zur Körperregion (6, 48). So wurden Werte zwischen 2,3 g/m<sup>2</sup>/h im Brustbereich und 50,2 g/m<sup>2</sup>/h an der Fußsohle beschrieben (48). Da eine Vielzahl von pathologischen Hautzuständen mit einem erhöhten TEWL-Wert einhergehen, gilt er als klassischer Marker für eine gestörte Barrierefunktion (69, 110). Ein TEWL über 30 g/m<sup>2</sup>/h, außerhalb der Axillarregion und Hand- bzw. Fußsohlen, wird als Indikator für eine gestörte Hautbarriere angesehen (48, 109). Obwohl zur Erfassung des TEWL-Werts verschiedene Messsonden herangezogen werden können z.B. open-chamber, condenser-chamber und closed-chamber, konnte eine hohe Korrelation der Messwerte der unterschiedlichen Messgeräte untereinander nachgewiesen werden (6, 42, 111 - 113). Um eine gute Vergleichbarkeit der Daten zu erzielen, erfolgten die Messungen in dieser Studie mit der, in früheren Studien an Säuglingen schon häufig verwendeten, nicht-invasiven Tewameter® TM 300 Messsonde (4, 8, 13).

Am Oberschenkel war mit Werten zwischen 11,0 und 12,8 g/m<sup>2</sup>/h zu Beginn der Studie und zwischen 9,9 und 11,4 g/m<sup>2</sup>/h nach 8 Wochen Anwendung des standardisiertem Pflegekonzeptes, ein stabiler Verlauf des TEWL zu erkennen. Dies deutet auf eine vergleichbare,



intakte Hautbarrierefunktion zu Beginn und gegen Ende der Studie. Mögliche Reifungstendenzen konnte man in diesem Zeitraum anhand des TEWLs nicht eruieren (6). Die in dieser Studie gefundenen TEWL-Werte am Oberschenkel waren im Vergleich mit jüngeren Patientenkollektiven leicht höher. So lag der mediane TEWL Wert bei 3 bis 6 Monate alten Säuglingen vor Anwendung eines standardisierten Pflegeregimes am Oberschenkel bei 9 g/m<sup>2</sup>/h und nach 6 bis 10 Wochen unter standardisiertem Pflegeregime bei 7 g/m<sup>2</sup>/h (12). Interessanterweise wiesen Neugeborene ebenfalls niedrigere TEWL-Werte als die Säuglinge dieser Studie auf. In einer Studie über einen Untersuchungszeitraum innerhalb der ersten acht Lebenswochen, unter Anwendung eines standardisierten Pflegeregimes, mit oder ohne Anwendung einer Pflegecreme, zeigten sich durchschnittliche TEWL Werte zwischen 6 - 8 g/m<sup>2</sup>/h am Oberschenkel (8).

Um eine Beeinflussung der TEWL-Messung im Glutealbereich durch den von der Windel ausgelösten okklusiven Effekt auszuschließen, erfolgte die Einhaltung einer Akklimatisierungszeit von 15 Minuten ohne Windel. Infolge der Okklusion kann es durch den kontinuierlichen Wassertransfer aus den inneren Hautschichten in Richtung Oberfläche zu einer Aufsättigung der Haut mit Feuchtigkeit kommen. Dementsprechend werden unmittelbar nach der Entfernung der Windel höhere TEWL-Werte beobachtet, als einige Zeit nach Entfernung der Okklusion (28, 114). Eine Normalisierung des TEWL erfolgt rapide. Theoretisch ist von einer Reduktion der TEWL-Werte um 50% innerhalb von 30 Sekunden nach Entfernung einer (feuchten) Windel auszugehen (114). Praktisch stellt sich ein erneutes, basales TEWL-Niveau innerhalb von spätestens 20 Minuten ein (115). Die Zeitspanne, bis eine Akklimatisierung des TEWL bei einem vergleichbaren Studiendesign erreicht wird, variiert in der Literatur zwischen Minimum 5 und Maximum 30 Minuten (5, 8, 10, 13, 28, 44, 60).

Die insgesamt niedrigen und mit dem Oberschenkel vergleichbaren Werte in der Windel- bzw. Glutealregion lassen Rückschlüsse auf eine ausreichend lang bemessene Akklimatisierungszeit vor Messbeginn schließen. Insgesamt wird in der Literatur ein höherer TEWL-Wert für die Glutealregion im Vergleich zu den restlichen Körperregionen angegeben (6, 44). Allerdings ist hierbei eine mögliche Nicht-Einhaltung einer Akklimatisierungszeit zu bedenken. Die in dieser Studie gemessenen TEWL-Werte liegen in der Glutealregion zwischen 8,9 und 13,1 g/m<sup>2</sup>/h. In einer Studie mit Kindern im Alter von 3 bis 6 LM und unter Einhaltung einer ähnlich langen Akklimatisierungszeit von 17 Minuten lag der TEWL im Durchschnitt bei 14,4 g/m<sup>2</sup>/h (28).

Zu Beginn der Studie ist der TEWL in der Glutealregion in den einzelnen Gruppen vergleichbar. Interessanterweise zeigten Säuglinge, die das Pflegeregime mit Wundschutzcreme und Reinigung mit Wasser erhielten (Gruppe<sub>w+c</sub>) signifikant niedrigere TEWL-Werte in der

Windelregion nach 4 und 8 Wochen im Vergleich zu Beginn der Studie und im Gegensatz zu Kindern, die keine Wundschutzcreme bzw. zusätzlich Feuchttücher erhielten (Gruppe<sub>W</sub> bzw. Gruppe<sub>F+C</sub>). Dieser Abfall des TEWL in Gruppe<sub>W+C</sub>, kann möglicherweise auf die Wirkung der zinkoxidhaltigen Komponenten der Wundschutzcreme zurückgeführt werden (69). Xhauflaire-Uhoda et al. konnten zeigen, dass eine Zinkoxid- und Petrolatum-haltige Creme zu einer Glättung des Hautreliefs und somit einer Abnahme des Reibungskoeffizienten zwischen Windel und Haut führt (69). Ein erhöhter Reibungskoeffizienten kann zu einer Schädigung der obersten Hautschicht und folglich zu einer Störung der Hautbarrierefunktion führen.

Auffällig ist, dass in Gruppe<sub>F+C</sub> trotz Anwendung der Wundschutzcreme keine signifikante TEWL-Reduzierung festgestellt werden konnte. Inwieweit die Anwendung der Feuchttücher diesen Effekt beeinflusst haben könnte, ist aus den Daten dieser Studie nicht klar eruierbar. Zumal eine vorherige Studie an Neugeborenen zeigte, dass die Anwendung von Feuchttüchern signifikant niedrigere TEWL-Werte im Vergleich zu Neugeborenen erkennen ließen, die mit Baumwollwaschlappen gereinigt wurden (9.6 g/m<sup>2</sup>/h vs. 11.15 g/m<sup>2</sup>/h) (58). Obwohl die Unterschiede in dieser Studie signifikant waren (p = 0,002), lagen die gemessenen TEWL-Werte in der Glutealregionen in einem Bereich, welcher bei hautgesunden Säuglingen bereits beschrieben wurde (28).

#### 4.2.2 Stratum corneum Hydratation

Die Stratum corneum Hydratation stellt den Wassergehalt des Stratum corneum dar und kann indirekt durch Anwendung der Corneometrie bestimmt werden (67). Es ist bekannt, dass die elektronischen Eigenschaften der Haut von dem Wassergehalt des Stratum corneum abhängig sind (39, 56). Die Corneometrie wurde in vielen Studien zur objektiven Beurteilung der Trockenheit der Haut herangezogen und validiert (45, 116, 117). Sie stellt zudem für die Beurteilung des Effektes von Externa auf die Haut eine wichtige Komponente zur Charakterisierung der Barriere dar (118). Einschränkungen gibt es bei der Vergleichbarkeit verschiedener Messgeräte, da sie sich bezüglich ihrer Eindringtiefe unterscheiden und ein Wassergradient über die einzelnen Schichten des SC nachgewiesen wurde (5, 67, 110).

Seit einiger Zeit wird die Corneometrie zunehmend in klinischen Studien zur Beurteilung der Hautbarrierefunktion bei Früh – und Reifgeborenen eingesetzt (7, 8, 12). Aufgrund eines verminderten Wasserabsorptionsvermögens in den ersten Lebenstagen nach der Geburt ist die Haut von Neugeborenen relativ trocken (3, 10, 119). Dies schützt die Neugeborenen vor einem Wärmeverlust durch Verdunstung von Fruchtwasser aus den oberen Schichten der Epidermis.

Die Hydratation des SC nimmt im Verlauf der ersten Lebensmonate zu, wobei ein leichtes Absinken der SCH-Werte mit nachfolgender Stabilisierung ab dem 3.- 4. Lebensmonat angenommen wird (3, 12, 13, 58). Man vermutet, dass dies unter anderem auf eine Ausreifung der ekkrinen Schweißdrüsen der Epidermis zurückzuführen ist (41).

In dieser Studie wurden am Oberschenkel Medianwerte zwischen 33,1 bis 36,8 U gemessen. Diese sind vergleichbar mit Werten in früheren Studien. So wurde in einer Studie mit 3 bis 6 Monate alten Kindern und in einer anderen Studie mit Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 8 bis 24 Lebensmonaten unter ähnlichen Umgebungskonditionen und einer Akklimatisierungszeit von 10 Minuten, mit und ohne standardisiertem Pflegeregime am Oberschenkel SCH-Werte von im Durchschnitt 35 U gemessen (12, 44). Im Rahmen einer Studie zu vergleichenden SCH-Messungen zwischen Kindern im Alter von ein bis sechs Lebensjahren (75,4 U) und Erwachsenen (76,1 U) am Unterarm fielen keine signifikanten Unterschiede auf (120). Verglichen mit Studien an Neugeborenen und jungen Säuglingen im Alter von max. 2 Lebensmonaten, die eine umgekehrte Proportionalität des TEWL und der SCH erkennen ließen, wurden in der vorliegenden Arbeit teilweise sowohl abnehmende SCH als auch ein abnehmender TEWL beobachtet (4, 8, 13). Die nach 8 Wochen standardisiertem Pflegeregime gemessenen SCH-Werte von 37,7 bis 38,5 U sind vergleichbar mit SCH-Werten einer Studie mit Säuglingen im Alter von 2 Lebensmonaten, welche ebenfalls 8 Wochen lang ein standardisiertes Pflegeregime mit einer Lotion erhielten. Auch hier wurde im Durchschnitt ein SCH-Wert um 38 U am Oberschenkel gemessen (8).

An allen drei Messzeitpunkten und in allen Gruppen wurden signifikant höhere SCH-Werte ( $p < 0,001$ ) in der Glutealregion im Vergleich zum Oberschenkel mit Medianwerten von 37,7 U bis 46,2 U gemessen. Höhere SCH-Werte in der Windelregion im Vergleich zu anderen Körperregionen wurden auch bei Garcia Bartels et al. und Visscher et al. beschrieben (4, 8, 13, 121).

In einer Studie mit reifen Neugeborenen wurde in der Glutealregion vor Beginn einer standardisierten Pflege mit einer Lotion SCH-Werte im Median von 25,05 und 25,85 U angegeben. Nach 8 Wochen kam es sowohl unter Anwendung einer Lotion als auch ohne Anwendung zu einem geringfügigen Anstieg der SCH auf 55,95 U bzw. 56,25 U (12). In der vorliegenden Studie waren bei Säuglingen, die eine Pflege mit der Wundschutzcreme erhalten hatten (Gruppe<sub>W+C</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub>), unabhängig von der Reinigungsmethode (Waschlappen oder Feuchttücher), im Vergleich zu Kindern, die keine Wundschutzcreme erhalten hatten (Gruppe<sub>W</sub>), erniedrigte SCH-Werte an Woche 4 bzw. Woche 8 im Vergleich zu Woche 0 zu erkennen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist der Gehalt an Zinkoxid in der Wundschutzcreme, das eine

austrocknende Wirkung auf die obersten Schichten der Epidermis haben kann und sich somit eine Erniedrigung des SCH bewirken könnte (69).

Insbesondere in der Windelregion kann sich eine deutlich erhöhte Hydratation der obersten Hautschichten negativ auf die Morphologie und Funktion des SC auswirken. So kann es zur Disruption der interzellulären Lipidlamellenschicht und zur Separation der Korneozyten mit nachfolgender Permeabilitätssteigerung und gesteigerter Anfälligkeit für die Penetration von reizenden Stoffen kommen (1, 61). Berg et al. konnten durch eine erhöhte Hydratation der obersten Hautschicht eine Begünstigung des Wachstums von Bakterien und somit einen weiteren aggravierenden Faktor für eine Windeldermatitis nachweisen (18). Zudem ist der Friktionskoeffizientenfaktor in feuchter Haut substantiell höher, was einen möglichen Schaden durch die Reibung der Windel begünstigen könnte (69). Insgesamt gibt es wenige Untersuchungen über den langfristigen Einfluss von Externa auf die Hydratation des Stratum corneum bei älteren Säuglingen und gegen Ende des 1. Lebensjahres. Daher erscheint es sinnvoll, den langfristigen Einfluss von Externa auf Hautbarriere nicht nur mittels häufig untersuchter Parameter, wie pH-Wert und TEWL, sondern auch in Bezug auf Entwicklung der SCH zu untersuchen.

#### 4.2.3 Hautoberflächen-pH-Wert

Der Hautoberflächen-pH-Wert repräsentiert einen weiteren wichtigen Parameter zur Charakterisierung der Stratum corneum-Integrität (122). Bei der Beurteilung des Haut-pH-Wertes mit einer befeuchteten, planen Glaselektrode ist zu beachten, dass nur die „scheinbare“ Hautoberflächenazidität gemessen wird und die exakte Konzentration von  $H^+$  Ionen und der pH-Gradient innerhalb des SC nicht erfasst werden können (53, 70). Die in dieser Studie verwendete Glaselektrode des Skin-pH-meter® PH 905 von Courage & Khazaka gehört mit 3 weiteren Messsonden zu den standardisierten Messgeräten und wurde bereits in vielen kontrollierten Studien untersucht (4, 7, 8, 13, 53, 123).

Eine genauere Messmethode zur Erfassung des pH-Wertes z.B. die 2D-Lumineszenz-Methode ist bisher nur in Studien mit erwachsenem Studienkollektiv angewendet worden (124). In dieser Studie wurden die Vorgaben der Guidelines von Stefaniak et al. eingehalten (123). Insbesondere ein Abstand von 12 Stunden zu der letzten Anwendung von Pflegeprodukten wurde praktiziert (125).

Im Vergleich zum Haut-pH bei Erwachsenen, der unabhängig von der Körperregion vorwiegend stabile Werte zeigt, besteht bei jüngeren Probandenkollektiven eine Abhängigkeit von Alter,

Geschlecht und Körperregion (7, 12, 88, 122). Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass der pH-Wert bei Geburt im neutralen bis leicht alkalischen Bereich von 6,2 bis 7,5 liegt und sich innerhalb der ersten vier Lebenswochen in einen physiologischen Bereich von 5,0 bis 5,5, wie er auch bei Erwachsenen messbar ist, abfällt (4, 12, 13, 37, 109, 110, 126). Bei Garcia Bartels et al. zeigten Säuglingen innerhalb der ersten acht LW einen deutlichen Anpassungsprozess des pH-Wertes (8). Dabei verschob sich in allen Studienarmen der anfangs neutrale bis leicht alkalische pH von durchschnittlich 6,5 hin zu einem sauren (5,1) Wertebereich (8).

Der Abfall des pH-Wertes scheint in den ersten Lebensmonaten am stärksten und für die einzelnen Körperregionen spezifisch zu verlaufen (6). So wurde bei Behrendt et al. am volaren Unterarm nach der Geburt ein pH-Wert von 7,3 gemessen (77). Bei Garcia Bartels et al. dagegen zeigten 3 bis 6 Lebensmonate alte Säuglinge am volaren Unterarm mit 5,1 einen deutlich geringeren pH-Wert (12). Die Ergebnisse von Fluhr et al. unterstützen den altersabhängigen pH-Wert-Abfall (120). Sie wiesen bei Kindern im Alter von 3 ½ Jahren einen durchschnittlichen Hautoberflächen-pH-Wert von 4,9 nach (120). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen stabilen Werteverlauf des Oberflächen-pH am Oberschenkel ohne gruppenspezifische Unterschiede unter einem standardisierten Pflegeregime für alle Säuglinge während der Studie. Mit Werten zwischen 5,0 und 5,2 ist der pH-Wert vergleichbar mit ähnlichen Probandenkollektiven, in denen der pH-Wert bei 5,25 am Oberschenkel von 3 bis 6 Monate alten Säuglingen lag (12). Im Vergleich hierzu wurde bei Erwachsenen ein pH-Wert von 6,1 am Oberschenkel gemessen (109).

Im Gegensatz zum postnatalen Abfall der pH-Werte an den übrigen Körperregionen, wurden in der Windelregion von Säuglingen insgesamt höhere Werte beschrieben (6, 37, 121). In der Windelregion waren auch in dieser Studie im Vergleich zum Oberschenkel höhere pH-Werte zwischen 5,2 und 5,8 zu verzeichnen. Giusti et al. beschrieben noch höhere Werte für die Windelregion mit einem pH-Wert von 6,06 (8 - 12 Lebensmonate alte Säuglinge) bzw. 5,83 (12 bis 24 Lebensmonate alt) (44). Bei der Studie von Guisti et al. ist zu bedenken, dass zwar eine Akklimatisierungszeit von 10 Minuten vor Messbeginn, bzw. ein Abstand von 12 Stunden zur letzten Pflegemaßnahme mit einem Hautpflegeprodukt eingehalten wurde, aber zwei unterschiedliche Windelsorten verwendet wurden, kein standardisiertes Pflegeregime bestand und keine Angabe zur Wechselfrequenz der Windeln gemacht wurde (44).

Wie wichtig die Angaben zur Frequenz des Windelwechsels, also die jeweilige Zeitdauer der Einwirkung der okklusive Windel auf diese Region ist, sieht man in den Studien von Hartmann et al. und Aly et al. (71, 72). Hier stieg nach einer dreitägigen Okklusionsphase durch die Windel der pH-Wert von einem Ausgangswert von 4,9 auf 7,1 Units an (71, 72).

In Bezug auf die gruppenspezifischen Pflegeprozeduren der Windelregion stieg in der vorliegenden Studie der pH-Wert im Glutealbereich in Gruppe<sub>W+C</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub> ab der 4. Woche im Vergleich zu Beginn signifikant von 5,0 auf 5,6 ( $p=0,007$ ) bzw. von 5,1 auf 5,7 an ( $p=0,001$ ). Dieser Anstieg könnte auf die Anwendung der Wundschutzcreme zurückgeführt werden. Andere Autoren konnten zwar einen Zusammenhang zwischen Erhöhung des Hautoberflächen-pH-Wert in der Glutealregion und einer vermehrten mikrobiellen Besiedelung feststellen (71, 72). Allerdings handelte es sich hierbei um eine Erhöhung bis in den alkalischen Bereich, welche durch eine 3-tägige bzw. 5-tägige Dauerokklusion am Unterarm induziert wurde. Zudem erfolgten in diesen Studien die Messungen bei gesunden Erwachsenen und es wurde nur bei Aly et al. als einziger weiterer Funktionsparameter der TEWL gemessen, so dass keine umfassende Aussage zum Zustand der Hautbarrierefunktion getroffen werden kann (72). In dieser Studie muss eine leichte Erhöhung des pH-Wertes nicht unbedingt als eine Verschlechterung der glutealen Hautbarriere interpretiert werden, da diese Werte an klinisch intakter Haut gemessen wurden. Zudem lagen die parallel gemessenen Parameter wie TEWL und SCH in Bereichen von hautgesunden Säuglingen (6, 44).

#### 4.2.4 Interleukin-1 $\alpha$ Level des Stratum corneum

IL-1 $\alpha$  ist aufgrund seiner Stellung in der Entzündungskaskade ein Marker und Mediator der kutanen Inflammation (80). Eine Zerstörung von Keratinozyten geht mit einer Erhöhung von IL-1 $\alpha$  einher (83, 127). Diese Indikatorfunktion von IL-1 $\alpha$  nutzt man zur Evaluierung der Verträglichkeit von Hautpflegeprodukten. In der Literatur wird der IL-1 $\alpha$ -Gehalt des SC auch als der „biologische Spiegel der durch Irritation induzierten Windeldermatitis“ beschrieben (128). Eine Reduzierung, bzw. niedrige IL-1 $\alpha$ -Werte werden als Indikator für eine gute Produktverträglichkeit angenommen (128). Ein großer Vorteil im Rahmen der klinischen Anwendung bei Säuglingen der hier verwendeten Sebutape<sup>®</sup>-Methode ist das nicht-invasive Vorgehen. Durch Aufbringen von selbstklebenden, lipophilen, polymeren Folien (Sebutapes<sup>®</sup>) auf die oberste Hautschicht wird der IL-1 $\alpha$ -Gehalt im SC durch Absorption bestimmt (83, 129). Diese Methode wurde in mehreren klinischen Studien bereits für die Extraktion von Sebum verwendet (130).

Neben seiner wesentlichen Rolle im Rahmen von inflammatorischen Hauterkrankungen scheint IL-1 $\alpha$  ebenso bei neonatalen Reifungsprozessen von Bedeutung zu sein (13, 83, 85). Aufgrund der Nicht-Invasivität eignet sich diese Methode daher auch für den Nachweis von möglichen

Reifungsprozessen bei Neugeborenen und Säuglingen (13, 83). Garcia Bartels et al. beschrieben in einer Studie erstmalig den postnatalen Verlauf von IL-1 $\alpha$  bei gesunden reifen Neugeborenen. So konnten signifikant ansteigende IL-1 $\alpha$  Werte im Studienverlauf ohne klinische Zeichen einer Hautirritation festgestellt werden, was auf eine mögliche Rolle von IL-1 $\alpha$  in der Entwicklung und Maturation der Hautbarriere hinweisen könnte (13, 85). Zumal die gemessenen IL-1 $\alpha$ -Werte insgesamt deutlich unter denen, die bei inflammatorischen Hauterkrankungen wie z.B. atopischem Ekzem oder Psoriasis gemessen wurden, lagen (131).

In der Studie von Garcia Bartels et al. konnte man, bei gleichem Extraktions- bzw. Analyseverfahren, im Vergleich zu der vorliegenden Studie leicht höhere IL-1 $\alpha$ -Werte als am Oberschenkel erkennen (13). Dies könnte mit dem älteren Probandenkollektiv und einer somit fortgeschrittenen Reifung der Hautbarriere der Säuglinge in dieser Studie zusammenhängen.

Allerdings ließen sich die zuvor beschriebenen körperregionalen Unterschiede des IL-1 $\alpha$ -Gehalts weiterhin nachweisen. In dieser Studie zeigten die Säuglinge, ebenso wie die Neugeborenen der früheren Studie insgesamt signifikant höhere IL-1 $\alpha$ -Werte in der Windelregion als am Oberschenkel (13). Die regionale Variabilität von IL-1 $\alpha$  in den verschiedenen Körperregionen könnte die Annahme unterstützen, dass sich die Reifung der Hautbarrierefunktion in den einzelnen Körperregionen zeitlich unterschiedlich vollzieht (4, 8, 10).

Bis auf einen Abfall der IL-1 $\alpha$ -Werte in Gruppe<sub>w</sub> zwischen W0 und W4 ( $p=0,016$ ), der sich bis W8 stabilisierte, waren keine gruppenspezifischen Unterschiede nachweisbar. Obwohl topische Pflegeprodukte vermutlich die Potenz haben IL-1 $\alpha$  im SC zu reduzieren konnte ein derartiger Effekt in Bezug auf die angewendeten Pflegeprozeduren in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (128).

#### 4.2.5 Klinischer Hautzustand: Neonatal Skin Condition Score

Zur Beurteilung des klinischen Hautzustandes erfolgte die Erhebung des modifizierten NSCS mit 9-Punkteskala (86). Der NSCS wurde entwickelt, um pathologische, klinisch sichtbare Hautveränderungen schnell erfassen zu können (4, 8, 13). Im Gegensatz dazu ist die Erfassung von Hautfunktionsparametern deutlich sensibler um Rückschlüsse auf Veränderungen der Mikrostruktur des SC im Rahmen der postnatalen Anpassungsprozesse zu ziehen (42, 88). Der NSCS wurde in dieser Studie herangezogen, um pathologische Hautzustände objektiv und frühzeitig zu erfassen und ein klinisches Korrelat zu den erhobenen Barriereparametern zu gewährleisten. Die Validität und Reliabilität des vereinfachten NSCS wurde in der Studie von Lund, Osborne und Kuller et al. bestätigt und bereits in verschiedenen Pflegestudien mit

Neugeborenen und Säuglingen angewendet (4, 8, 13, 86). Erste Hinweise auf eine Korrelation von Hautzustand und Funktionswerten ließ eine Studie an Schulkindern erkennen, welche mittels Anwendung einer ähnlichen Bewertungsskala eine Korrelation zwischen Hautfeuchtigkeit und Hauttrockenheit aufweisen konnte (116).

Die Erhebung erfolgte separat am Oberschenkel und Gluteal. Hier lagen die Medianwerten des NSCS im Normbereich in allen Gruppen, welche einen gesunden Hautzustand an allen drei Messzeitpunkten in diesen Körperregionen aufwiesen (Tab. 8). Während der Studiendauer zeigten sich keine signifikanten Änderungen innerhalb der einzelnen Gruppen, zudem konnten keine gruppenspezifischen Unterschiede des NSCS nachgewiesen werden (Tab. 8). Auch ließ sich beim Vergleich der beiden Messregionen kein signifikanter Unterschied feststellen (Tab. 8). Der so ermittelte Hautzustand passt zu den oben erwähnten Hautfunktionsparametern dieses Studienkollektivs, da sie im Rahmen zuvor beschriebener Funktionsparameter von Säuglingen ähnlichen Alters, gemessen an gesunder Haut, liegen (6). Der NSCS weist in der vorliegenden Studie insgesamt etwas niedrigere Werte, als in vorangegangenen Studien mit jüngerem Probandenkollektiv auf (8). Ein Grund könnte das häufige Auftreten von transienten Hauterscheinungen in den ersten Lebensmonaten sein, die in der vorliegenden Altersgruppe deutlich seltener vorkommen (132). Das Vorhandensein einer Windeldermatitis hatte aufgrund des klar definierten Messareals der Glutealregion keinen Einfluss auf den NSCS. Denn in dieser Studie traten die Windeldermatitiden lediglich in einem kleinen, umschriebenen Bereich perianal bzw. genital auf, während die klinische und apparative Untersuchung der Glutealregion definiert am oberen, äußeren Quadranten erfolgte und die Hauteffloreszenzen daher zu keinem Zeitpunkt mit den Messungen interagierten. Das Auftreten von Windeldermatitiden wurde ebenso in größeren Kollektiven als charakteristisch und am häufigsten in der perianalen Region mit 73% beschrieben (133). Für die Evaluierung von Windeldermatitiden erfolgte daher separat die Anwendung des DRG (s. 4.6.1).

#### 4.2.6 Mikrobiologisches Profil

Ab der Geburt erfolgt die Besiedelung der Haut mit Mikroorganismen, Bakterien und Hefen, die u.a. zur Abwehr potenziell pathogener Erreger dienen (65). Für ein Gleichgewicht der natürlichen Hautflora wird ein saurer pH-Wert der Hautoberfläche benötigt (53, 63). Deutliche Unterschiede bestehen hinsichtlich Erregerart und -anzahl in Abhängigkeit der verschiedenen Lokalisationen (134). In einer Studie von Erdemir et al. fiel auf, dass bei Frühgeborenen Kindern ( $\leq 34$ . Schwangerschaftswoche), die eine Pflege mit Emollentien erhielten, im Vergleich zu einer



Kontrollgruppe ohne Hautpflege weniger pathogene Keime auf der Haut zu finden waren (135). Ein Effekt auf die Prävalenz der bakteriellen Kolonisation konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (135). Im Gegensatz dazu haben andere Autoren herausgefunden, dass die Anwendung von Emollentien den Hautzustand von Neugeborenen verbessert, aber gleichzeitig eine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für nosokomiale bakterielle Sepsis und koagulase-negative Staphylokokkeninfektionen festgestellt (136). Das konnte in nachfolgenden Studien anderer Arbeitsgruppen unter Anwendung von Pflegeprodukten allerdings nicht bestätigt werden (12, 13, 137).

In der vorliegenden Studie wurde im Durchschnitt während der gesamten Studiendauer bei 90-96% der Probanden eine bakterielle Besiedelung in der Perianalregion und bei 59-65% in der Umbilikalregion festgestellt (Abb. 11), ohne klinisches Korrelat einer Infektion (Tab. 8). Es ist an zu nehmen, dass die hohe Rate (90-96%) von Bakterien in der Perianalregion aufgrund einer physiologischen Kolonisation zu Stande kommt, wie es bereits in vorangegangenen Studien beschrieben wurde (138). Daher kann die Besiedelung in vorliegenden Kollektiv am ehesten als physiologische Hautflora interpretiert werden, wobei eine Typisierung der Bakterien nicht vorgenommen wurde. Ferrazzini et al. konnten in einer Studie mit 48 Kindern mit gesunder Haut und 28 Kindern mit WD feststellen, dass eine eingeschränkte mikrobielle Besiedelung von fraglicher Relevanz, eine ausgeprägte Kolonisation allerdings die Symptomausprägung verstärkt. Sie empfehlen deshalb eine semiquantitative Evaluierung anstatt eines einfachen positiv/negativ Nachweises, wie es auch in dieser Studie durchgeführt wurde (79).

López et al. wiesen in einer Studie mit 140 Kindern zwischen 0 und 20 Monaten bei 76 Kindern (54,3%) eine Candidabesiedelung in Zusammenhang mit einer WD und bei 16 Kindern (11,4%) einen Candidanachweis, ohne klinisch auffällige Hautveränderungen nach (22). In dieser Studie wurde bei einem Kind Candida zu Beginn der Studie und bei zwei Säuglingen in Woche 4 bzw. bei 3 Säuglingen in Woche 8 festgestellt, was einer deutlich geringeren Candidabesiedelung als in der Studie von López et al. entspricht (22).

Ähnlich wie in vorherigen Studien konnten auch in diesem Studienkollektiv keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede der mikrobiellen Besiedelung oder dem Auftreten von Infektionen durch die Anwendung von verschiedenen Pflegeprodukten erkannt werden (Abb. 11, Tab. 8, Tab. 9) (7, 8, 12, 13, 37). In einer Arbeit von Lund et al. zeigte sich nach der regelmäßigen Anwendung eines pH-neutralen Syndets bei Neugeborenen eine verstärkte periumbilikale Besiedelung mit Bakterien, ohne Anzeichen einer Hautinfektion (139). Der Nachweis von Bakterien lag in der vorliegenden Studie zwar insgesamt höher als in der Literatur

bei jüngeren Probandenkollektiven beschrieben, jedoch ohne korrespondierende nachweisbare klinische Relevanz (Tab. 8) (12, 140).

#### 4.2.7 Evaluierung des Hautzustandes in von Windeldermatitis betroffenen Hautarealen

Die Evaluierung des Hautzustandes in der Windelregion erfolgte anhand des modifizierten Diaper rash grade (DRG) nach Odio et al. mit einer 7 Punkteskala (Tab. 3) (141). Bei dieser Bewertungsskala handelt es sich um einen validierten Score, der bereits in klinischen Studien bei Neugeborenen und älteren Kindern (6 bis 14 Lebensmonate) zur objektiven Erfassung des Ausmaßes einer WD herangezogen wurde (76, 141). In dieser Studie wurde, analog zu vorherigen Studien zur Evaluierung des Effektes von Externa im Windelbereich, eine klinisch relevante Windeldermatitis mit einem  $DRG \geq 1,5$  definiert (142). Während der Studiendauer trat eine WD ausschließlich in der Perianal- und Genitalregion auf, wie bereits in einem größeren Kollektiv beschrieben (133, 143). Während der Studie wurde bei insgesamt 25% der Probanden ein  $DRG \geq 1,5$  und somit eine WD beobachtet (Tab. 10).

Allerdings fanden sich keine Hinweise auf gruppenspezifische Unterschiede und dem Auftreten von Windeldermatitis. Diese Werte korrelieren mit Ergebnissen aus vorangegangenen Studien (28). So wird der prozentuale Anteil von Kindern, die zu dem Erhebungszeitpunkt Zeichen einer WD aufwiesen mit 16% bis 70% angegeben (19, 143). In einer Studie mit vier Wochen alten Säuglingen zeigte sich, wie in dieser Studie eine 25% Inzidenz von WD Fällen (23). Es ist jedoch zu beachten, dass das Auftreten von WD in der Allgemeinbevölkerung vermutlich zu gering angegeben wird, da viele Fälle nicht ärztlich vorgestellt werden (9). Möglicherweise beeinflusst auch das standardisierte Pflegeregime für das übrige Integument und die definierte Vorgabe des Windelwechsell das Auftreten der WD. Diese Pflegeprozeduren für Säuglinge sollen nach entsprechenden Konsensus-Empfehlungen die Hautreifung möglicherweise positiv beeinflussen (30). Allerdings ist eine mögliche Beeinflussung der Inzidenz von Windeldermatitis durch die einzelnen Pflegeprozeduren im Rahmen dieser Studie aufgrund des Zeitrahmens und der Gruppengröße nicht umfassend beurteilbar.

#### 4.2.8 Hautfunktionsparameter in von Windeldermatitis betroffenen Hautarealen

Es gibt nur wenige Studien, die hautphysiologischen Parameter nicht nur auf gesunder Haut der Windelregion, sondern auch auf von Windeldermatitis betroffener Haut gemessen haben (60).

So wurden, in einer früheren Studie an Neugeborenen im Glutealbereich nach einer adäquaten Akklimatisierungszeit TEWL - Werte zwischen 10 g/m<sup>2</sup>/h und 12 g/m<sup>2</sup>/h auf gesunder Haut gemessen (13). In einer anderen Studie waren ohne Akklimatisierungszeit direkt nach Entfernung mit 28,3 g/m<sup>2</sup>/h deutlich höhere Werte nachweisbar (28).

Stamatas et al. konnten zeigen, dass in von WD betroffenen Hautregionen alle drei hautphysiologischen Parameter (TEWL, SCH und pH-Wert) im Vergleich zu gesunder Haut in der Windelregion erhöht waren (60). Auch in dieser Studie zeigten sich in von Windeldermatitis betroffener Haut wie erwartet signifikant höhere TEWL-Werte im Vergleich zur klinisch gesunden Haut der Gluteal- und Oberschenkelregion (Tab. 10).

Allerdings waren die SCH - Werte in dieser Studie in von Windeldermatitis betroffenen Arealen, anders, als zuvor beschrieben vergleichbar zu Werten in unbetreffener Haut in der Gluteal- und Oberschenkelregion (Tab. 10) (60).

Stamatas et al. beschreiben im Gegensatz zu Hautveränderungen mit trockenen Hautzuständen, die mit erhöhten TEWL-Werten und erniedrigten SCH-Werten einhergehen, sowohl erhöhte TEWL-Werte als auch erhöhte SCH-Werte (60, 108). Diese Konstellation ist auch bei frischen Wunden beschrieben (144). Eine Erklärung für die in dieser Studie mit gesunder Haut vergleichbaren SCH-Werte in von WD betroffener Haut, könnte die Anwendung der zinkhaltigen Wundschutzcreme sein. Diese kann zu einer Erniedrigung der SCH führen (44).

Es ist möglich, dass in dieser besonderen Hautregion gegebenenfalls eine Erniedrigung der SCH durch die Applikation von Wundschutzcreme von Vorteil sein könnte (44, 60). Es ist bekannt, dass eine exzessive SCH ein zentraler Punkt in der Entwicklung von WD ist (60, 67). Sie kann zu einem erhöhten Friktionskoeffizienten z.B. zwischen Haut und der Windel führen, der zu einer Schädigung des SC und einer gestörten Hautbarrierefunktion führen kann (28, 67).

Neben alterierten SCH-Werten bei WD sind auch für den pH-Wert Veränderungen beschrieben worden. Berg et al. haben durch die Untersuchung von insgesamt 1601 Kindern einen Zusammenhang zwischen erhöhtem pH-Wert und dem Auftreten von WD feststellen können (18).

Der pH-Wert zeigte in dieser Studie mit Werten zwischen 5,7 und 6,4 Units sowohl signifikant höhere Werte im Vergleich zum Oberschenkel (Tab. 10), als auch im Vergleich zur unbetreffenen Haut in der Glutealregion.

Im Vergleich hierzu werden in der Literatur für gesunde 4 Wochen alte Säuglinge bzw. Erwachsene deutlich geringere pH-Werte zwischen 5.2 bis 5.5 angegeben (3).

Das spezifische pH-Wert Optimum der epidermalen Enzyme, die für die Aufrechterhaltung der Hautbarrierefunktion notwendig sind, liegt im neutralen bis sauren Bereich (18). Wichtige

regulative und defensive Eigenschaften des SC, wie die antimikrobielle Abwehr, die SC Integrität und Kohäsion und die SC Permeabilität, sind mit einem sauren Oberflächen pH-Wert verbunden (33, 145, 146). Korrespondierend ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen Hauterkrankungen, z.B. Windeldermatitis und einem erhöhten pH-Wert erkennbar (1, 63). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Reparatur der Hautbarriere nach akuten Störungen bei saurem pH-Wert normal verläuft, bei neutralem pH-Wert jedoch verzögert (70). Erklärungen für den Anstieg des pH-Wertes nach einer Hautbarrierestörung sind z.B. die verminderte Urocaninsäure-Bildung bei erhöhtem TEWL und die erhöhte Freisetzung interstitieller Flüssigkeit durch Zelluntergang.

Interessant für zukünftige Studien wäre die Untersuchung der Anwendung von Pflegeprodukten mit unterschiedlichem pH auf die Auswirkung der Hautbarrierefunktion bzw. die Inzidenz von WD.

#### 4.2.9 Mikrobiologie und Windeldermatitis

Wenn eine erhöhte Feuchtigkeit und Okklusion für eine längere Zeit bestehen bleibt, kommt es zu einer Beeinflussung der Hautbarriere und einer Zunahme der mikrobiellen Besiedelung durch verschiedene Bakterien, insbesondere *Staphylokokkus aureus* (79, 147). Die Hauptkomplikation ist die Überbesiedelung mit *Candida*-Spezies durch die Darmflora, die Bestandteil der physiologischen Hautflora, insbesondere in der Genitalregion, ist (79, 147). Allerdings wird die Windeldermatitis als akute, entzündliche Erkrankung definiert, die nicht der Gruppe der Mykosen zugeordnet ist, sondern häufig eine Besiedelung mit Bakterien bzw. Hefen aufweist (79, 147). Bis heute ist die Relevanz von *Candida*-Spezies, bzw. fakultativ pathogenen Bakterien in der Genese der Windeldermatitis nicht klar belegt (79, 148).

In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von WD und der Besiedelung mit *Candida* festgestellt werden. An den drei Messterminen war nur in 6 Fällen eine Besiedelung mit *Candida* nachweisbar. Um eine Aussage zu dem Zusammenhang von WD Inzidenz und *Candida*besiedelung treffen zu können, ist das Kollektiv dieser Studie zu klein ist. Für einige Autoren werden *Candida* Hefen als reine Besiedelung einer vorgeschädigten Hautbarriere und nicht als ätiologischer Faktor für eine Windeldermatitis angesehen (79, 138, 147). Die durchschnittliche Häufigkeit einer *Candida*-Besiedelung bei Vorliegen einer Windeldermatitis wird mit 70-80% angegeben (79, 147). Wenn es sich jedoch um einen virulenten Stamm handelt, werden sie nicht mehr der physiologischen Hautflora assoziiert und als superfizielle Candidose bezeichnet, die das Stratum corneum betrifft. In diesem Fall ist die

Behandlung mit antimykotischen Externa, wie z.B. Nystatin, Clotrimazol, Ketokonazol notwendig. Diese führen zu einer Reduktion der klinischen Symptome. Das Auftreten von Rezidiven bei weiterhin bestehenden Faktoren, wie erhöhte Feuchtigkeit, Mazeration und Okklusion ist aber wahrscheinlich (149).

In der Studie von Ferrazini et al. konnte sowohl bei Kindern mit einer Windeldermatitis, als auch bei gesunden Kindern eine Besiedelung mit *Candida* sp. und *Staphylokokkus aureus* in der Perianal-, Inguinalregion und oral nachgewiesen werden (79). Allerdings zeigte sich ein signifikant höherer Nachweis von *Candida* bei Kindern mit Windeldermatitis und korrelierte positiv mit dem Schweregrad der Erkrankung. Eine Besiedelung mit *Candida* wird mit 18,8% in der Perianalregion, 10,4% in der Inguinalregion bei gesunden Kindern und mit 57% bzw. 50% bei Kindern mit Windeldermatitis angegeben (79). Eine antimykotische Behandlung aufgrund des kulturellen Nachweises von *Candida* ist kritisch zu beurteilen. Stattdessen wird von den Autoren eine semiquantitative Erregerbestimmung im Gegensatz zum reinen positiv/negativ Nachweis empfohlen (79). Dies ist für die Umsetzung bei weiteren Studien zu bedenken.

#### 4.2.10 Interleukin-1 $\alpha$ und Windeldermatitis

In der von Windeldermatitis betroffener Haut wurden niedrigerer IL-1 $\alpha$ -Werte gemessen, als in gesunder Haut in der Glutealregion. Bei der Bewertung der gemessenen IL-1 $\alpha$ -Werte muss eine mögliche Beeinflussung durch die reizende Wirkung von Urin und Stuhl bzw. die erhöhte Okklusion bedacht werden (128). Eine weitere Erklärung ist eine erhöhte Gesamtproteinkonzentration in inflammatorisch veränderter Haut. Des Weiteren wurden in diesen Körperarealen auch Wundschutzcreme und bei Auftreten von Windeldermatitis und klinischem Verdacht auf *Candida*-Besiedelung kurzfristig Nystatin-haltige Pasten angewendet. Wie in der Literatur beschrieben, haben verschiedene Externa die Potenz IL-1 $\alpha$  im Stratum corneum zu reduzieren (128). Bei der Interpretation der Messergebnisse ist jedoch das kleine Probandenkollektiv (n = 12) bei dem IL-1 $\alpha$  in von Windeldermatitis betroffener Haut evaluiert wurde, zu berücksichtigen. Daher erscheinen zukünftige Studien mit größeren Kollektiven zum Vergleich unterschiedlicher Körperregionen bei Säuglingen unterschiedlichen Alters sinnvoll.

## 5 Zusammenfassung

Die Windeldermatitis (WD) gehört mit 20% der pädiatrischen Konsultationen zu den häufigsten Hauterkrankung in der Kindheit. Eine adäquate Pflege in der Windelregion gehört zu den Basismaßnahmen im Rahmen der Prävention einer WD bzw. möglichen Exazerbation. Bisher gibt es jedoch kein einheitliches nationales oder internationales Konzept zur Pflege der Haut speziell in der Windelregion von Säuglingen.

In einer monozentrisch, prospektiven Studie wurden 89 gesunde Säuglinge im Alter von 9 Monaten (+/- 8 Wochen) über 8 Wochen drei verschiedenen Pflegeregimen zugeordnet: in Gruppe<sub>w</sub> wurde die Windelregion mit Baumwollwaschlappen und Wasser (n=30) gereinigt, Gruppe<sub>w+c</sub> erhielt zusätzlich zu der Reinigung mit Baumwollwaschlappen eine zweimal tägliche Applikation einer Wundschutzcreme im Windelbereich (n=28), Gruppe<sub>F+C</sub> erhielt eine Reinigung mit Feuchttüchern und eine Applikation mit Wundschutzcreme (n=31). Der Transepidermale Wasserverlust (TEWL), die Stratum corneum Hydratation (SCH), der Hautoberflächen pH-Wert (pH), Interleukin-1 $\alpha$  und die mikrobielle Besiedelung wurden in der Windelregion (oberer äußerer Glutealbereich), in Haut außerhalb der Windelregion (Oberschenkel) und in von Windeldermatitis betroffenen Hautarealen an Tag 1, Woche 4 und Woche 8 gemessen.

Der Hautzustand wurde mittels Neonatal Skin Condition Score und Diaper Rash Grade bewertet. Auf gesunder Haut in der Windelregion kam es zu einem Absinken der SCH in Gruppe<sub>w+c</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub>, während es nur in Gruppe<sub>w+c</sub> zu einem Absinken des TEWL kam. Der pH-Wert stieg in Gruppe<sub>w+c</sub> und Gruppe<sub>F+C</sub> an. Insgesamt zeigten sich SCH, pH-Wert und Interleukin-1 $\alpha$  in gesunder Haut in der Windelregion im Vergleich zu gesunder Haut außerhalb der Windelregion erhöht. Das Auftreten von WD war in allen drei Gruppen vergleichbar. In von WD betroffener Haut zeigten sich erhöhte TEWL und pH-Werte im Vergleich zu gesunder Haut in und außerhalb der Windelregion.

Säuglinge, die eine Pflege mit Wundschutzcreme erhielten, wiesen niedrigere SCH-Werte und höhere pH-Werte in der Windelregion im Vergleich zur Haut außerhalb der Windelregion auf. Es wurde keine Korrelation zu dem Auftreten von WD in den einzelnen Pflegegruppen festgestellt.

## 6 Literatur

1. Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17(2):57-66.
2. Lund C, Kuller J, Lane A, Lott JW, Raines DA. Neonatal skin care: The scientific basis for practice. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 1999;28(3):241-54.
3. Hoeger PH, Enzmann CC. Skin physiology of the neonate and young infant: A prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol* 2002;19(3):256-62.
4. Garcia Bartels N, Mleczko A, Schink T, Proquitté H, Wauer RR, Blume-Peytavi U. Influence of bathing or washing on skin barrier function in newborns during the first four weeks of life. *Skin Pharmacol Physiol* 2009;22(5):248-57.
5. Nikolovski J, Stamatias GN, Kollias N, Wiegand BC. 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. *Journal of Investigative Dermatology* 2008;128(7):1728-36.
6. Ludriksone L, Garcia Bartels N, Kanti V, Blume-Peytavi U, Kottner J. Skin barrier function in infancy: A systematic review. *Arch Dermatol Res* 2014, Sep;306(7):591-9.
7. Garcia Bartels N, Lünemann L, Stroux A, Kottner J, Serrano J, Blume-Peytavi U. Effect of diaper cream and wet wipes on skin barrier properties in infants: A prospective randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol* 2014;31(6):683-91.
8. Garcia Bartels N, Scheufele R, Prosch F, Schink T, Proquitté H, Wauer RR, Blume-Peytavi U. Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr Dermatol* 2010;27(1):1-8.
9. Stamatias GN, Tierney NK. Diaper dermatitis: Etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol* 2014;31(1):1-7.
10. Yosipovitch G, Maayan-Metzger A, Merlob P, Sirota L. Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics* 2000, Jul;106(1 Pt 1):105-8.
11. Rutter N. The newborn skin. *Semin Neonatol* 2000, Nov;5(4):271.
12. Garcia Bartels N, Rösler S, Martus P, Stroux A, Lönnfors S, Reissauer A, Blume-Peytavi U. Effect of baby swimming and baby lotion on the skin barrier of infants aged 3-6 months. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, Dec;9(12):1018-25.

13. Garcia Bartels N, Massoudy L, Scheufele R, Dietz E, Proquitté H, Wauer R, et al. Standardized diaper care regimen: A prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal il-1 $\alpha$  in newborns. *Pediatr Dermatol* 2012;29(3):270-6.
14. Siegfried EC. Neonatal skin and skin care. *Dermatol Clin* 1998, Jul;16(3):437-46.
15. Stamatias GN, Nikolovski J, Luedtke MA, Kollias N, Wiegand BC. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol* 2010;27(2):125-31.
16. Gfatter R, Hackl P, Braun F. Effects of soap and detergents on skin surface ph, stratum corneum hydration and fat content in infants. *Dermatology* 1997;195(3):258-62.
17. Atherton DJ. The aetiology and management of irritant diaper dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001, Sep;15 Suppl 1:1-4.
18. Berg RW, Milligan MC, Sarbaugh FC. Association of skin wetness and ph with diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1994, Mar;11(1):18-20.
19. Adalat S, Wall D, Goodyear H. Diaper dermatitis-frequency and contributory factors in hospital attending children. *Pediatr Dermatol* 2007;24(5):483-8.
20. Berg RW, Buckingham KW, Stewart RL. Etiologic factors in diaper dermatitis: The role of urine. *Pediatr Dermatol* 1986;3(2):102-6.
21. Supplementum X, 41. Jahrgang 1990 Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Springer; 1991j.
22. López MR, Ruiz-Maldonado R. [Candidiasis in children with diaper rash. Study of 140 cases. *Medicina Cutanea Ibero-latino-americana* 1981;10(4):225-30.
23. Philipp R, Hughes A, Golding J. Getting to the bottom of nappy rash. ALSPAC survey team. Avon longitudinal study of pregnancy and childhood. *Br J Gen Pract* 1997, Aug;47(421):493-7.
24. Ward DB, Fleischer AB, Feldman SR, Krowchuk DP. Characterization of diaper dermatitis in the united states. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000, Sep;154(9):943-6.
25. Altmeyer P. Windeldermatitis. In: Altmeyer P, Hrsg. *Dermatologische Differenzialdiagnose: Der Weg zur klinischen Diagnose*. Heidelberg: Springer; 2007: 711.
26. Jordan WE, Lawson KD, Berg RW, Franxman JJ, Marrer AM. Diaper dermatitis: Frequency and severity among a general infant population. *Pediatr Dermatol* 1986, Jun;3(3):198-207.



27. Rowe J, McCall E, Kent B. Clinical effectiveness of barrier preparations in the prevention and treatment of nappy dermatitis in infants and preschool children of nappy age. *Int J Evid Based Healthc* 2008, Mar;6(1):3-23.
28. Visscher MO, Chatterjee R, Ebel JP, LaRuffa AA, Hoath SB. Biomedical assessment and instrumental evaluation of healthy infant skin. *Pediatr Dermatol* 2002;19(6):473-481.
29. Furber C, Bedwell C, Campbell M, Cork M, Jones C, Rowland L, Lavender T. The challenges and realities of diaper area cleansing for parents. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 2012;41(6):E13-25.
30. Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J, Szczapa J, Vanaclocha F, Gelmetti C. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: Recommendations from a european round table meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, Jul;23(7):751-9.
31. Blume-Peytavi U, Lavender T, Jenerowicz D, Ryumina I, Stalder J-F, Torrelo A, Cork MJ. Recommendations from a european roundtable meeting on best practice healthy infant skin care. *Pediatr Dermatol* 2016.
32. Blume-Peytavi U, Hauser M, Lünemann L, Stamatias GN, Kottner J, Garcia Bartels N. Prevention of diaper dermatitis in infants A literature review. *Pediatr Dermatol* 2014;31(4):413-29.
33. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2009;129(8):1892-908.
34. Fluhr JW, Darlenski R, Taieb A, Hachem JP, Baudouin C, Msika P, et al. Functional skin adaptation in infancy - almost complete but not fully competent. *Exp Dermatol* 2010, Jun;19(6):483-92.
35. Visscher M, Odio M, Taylor T, White T, Sargent S, Sluder L, et al. Skin care in the NICU patient: Effects of wipes versus cloth and water on stratum corneum integrity. *Neonatology* 2009;96(4):226-34.
36. Lavender T, Furber C, Campbell M, Victor S, Roberts I, Bedwell C, Cork MJ. Effect on skin hydration of using baby wipes to clean the napkin area of newborn babies: Assessor-blinded randomised controlled equivalence trial. *BMC Pediatr* 2012;12:59.
37. Lane AT, Drost SS. Effects of repeated application of emollient cream to premature neonates' skin. *Pediatrics* 1993, Sep;92(3):415-9.
38. Sotoodian B, Maibach HI. Noninvasive test methods for epidermal barrier function. *Clin Dermatol* 2012;30(3):301-10.

39. du Plessis J, Stefaniak A, Eloff F, John S, Agner T, Chou T-C, et al. International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 2. Transepidermal water loss and skin hydration. *Skin Research and Technology* 2013;19(3):265-78.
40. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatologic Therapy* 2004;17(s1):43-8.
41. Hammarlund K, Nilsson GE, Oberg PA, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. II. Relation to activity and body temperature. *Acta Paediatr Scand* 1979, May;68(3):371-6.
42. Fluhr JW, Feingold KR, Elias PM. Transepidermal water loss reflects permeability barrier status: Validation in human and rodent in vivo and ex vivo models. *Exp Dermatol* 2006, Jul;15(7):483-92.
43. Lund CH, Nonato LB, Kuller JM, Franck LS, Cullander C, Durand DK. Disruption of barrier function in neonatal skin associated with adhesive removal. *The Journal of Pediatrics* 1997;131(3):367-72.
44. Giusti F, Martella A, Bertoni L, Seidenari S. Skin barrier, hydration, and ph of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol* 2001;18(2):93-6.
45. Seidenari S, 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, Nov;75(6):429-33.
46. Holbrook KA. Embryogenesis of the skin. In: Harper J, Oranje A, Prose N, editors. *Textbook of pediatric dermatology*. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2000. p. 3-42.
47. Kanti V, Bonzel A, Stroux A, Proquitté H, Bühner C, Blume-Peytavi U, Bartels NG. Postnatal maturation of skin barrier function in premature infants. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27(5):234-41.
48. Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U. Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Dermatological Research* 2013;305(4):315-23.
49. Elias PM, Friend DS. The permeability barrier in mammalian epidermis. *The Journal of Cell Biology* 1975;65(1):180-91.
50. Holbrook KA. Structural and biochemical organogenesis of skin and cutaneous appendages in the fetus and newborn. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: WB Saunders Co 1998.
51. Richter T, Peuckert C, Sattler M, Koenig K, Riemann I, Hintze U, et al. Dead but highly dynamic-the stratum corneum is divided into three hydration zones. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17(5):246-57.

52. Barrett JG, Scott IR. Pyrrolidone carboxylic acid synthesis in guinea pig epidermis. *J Invest Dermatol* 1983, Aug;81(2):122-4.
53. Parra JL, Paye M, EEMCO Group. EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16(3):188-202.
54. Imokawa G, Kuno H, Kawai M. Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator. *J Invest Dermatol* 1991, Jun;96(6):845-51.
55. Feingold KR. Thematic review series: Skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res* 2007, Dec;48(12):2531-46.
56. Gabard B, Clarys P, Barel AO. Comparison of commercial electrical measurement instruments for assessing the hydration state of the stratum corneum. *Handbook of Non-invasive Methods and the Skin* 2006;2:351-8.
57. Barel AO, Clarys P. Study of the stratum corneum barrier function by transepidermal water loss measurements: Comparison between two commercial instruments: Evaporimeter and tewameter. *Skin Pharmacol* 1995;8(4):186-95.
58. Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatias GN, Pathirana D, Garcia Bartels N. Skin care practices for newborns and infants: Review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol* 2012;29(1):1-14.
59. Kanti V, Grande C, Stroux A, Bühner C, Blume-Peytavi U, Garcia Bartels N. Influence of sunflower seed oil on the skin barrier function of preterm infants: A randomized controlled trial. *Dermatology* 2014;229(3):230-9.
60. Stamatias GN, Zerweck C, Grove G, Martin KM. Documentation of impaired epidermal barrier in mild and moderate diaper dermatitis in vivo using noninvasive methods. *Pediatr Dermatol* 2011;28(2):99-107.
61. Warner RR, Stone KJ, Boissy YL. Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *J Invest Dermatol* 2003, Feb;120(2):275-84.
62. Pringle F, Penzer R, Penzer R. *Normal skin: Its function and care*. Butterworth-Heinemann London; 2002d.
63. Schmid-Wendtner M-H, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19(6):296-302.
64. Schade H, Marchionini A. Der Säuremantel der Haut. *Journal of Molecular Medicine* 1928;7(1):12-4.
65. Marchionini A. Säuremantel der Haut und bakterienabwehr. *Klinische Wochenschrift* 1938;17(52-53):1831-5.

66. Hanson KM, Behne MJ, Barry NP, Mauro TM, Gratton E, Clegg RM. Two-photon fluorescence lifetime imaging of the skin stratum corneum pH gradient. *Biophys J* 2002, Sep;83(3):1682-90.
67. Berardesca E, Distante F, Vignoli GP, Oresajo C, Green B. Alpha hydroxyacids modulate stratum corneum barrier function. *British Journal of Dermatology* 1997;137(6):934-8.
68. Beare J, Cheeseman EA, Gailey AAH, Neill DW. The pH of the skin surface of children with seborrhoeic dermatitis compared with unaffected children. *British Journal of Dermatology* 1958;70(7):233-41.
69. Xhaufaire-Uhoda E, Henry F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. Electrometric assessment of the effect of a zinc oxide paste in diaper dermatitis. *Int J Cosmet Sci* 2009, Oct;31(5):369-74.
70. Mauro T, Holleran WM, Grayson S, Gao WN, Man MQ, Kriehuber E, et al. Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: Implications for extracellular lipid processing. *Arch Dermatol Res* 1998, Apr;290(4):215-22.
71. Hartmann AA. Effect of occlusion on resident flora, skin-moisture and skin-pH. *Archives of Dermatological Research* 1983;275(4):251-4.
72. Aly R, Shirley C, Cunico B, Maibach HI. Effect of prolonged occlusion on the microbial flora, pH, carbon dioxide and transepidermal water loss on human skin. *Journal of Investigative Dermatology* 1978;71(6):378-81.
73. Melnik B. Disturbances of antimicrobial lipids in atopic dermatitis. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2006;4(2):114-23.
74. Korting HC, Kober M, Mueller M, Braun-Falco O. Influence of repeated washings with soap and synthetic detergents on pH and resident flora of the skin of forehead and forearm. Results of a cross-over trial in health probationers. *Acta Derm Venereol* 1986;67(1):41-7.
75. Korting HC, Hübner K, Greiner K, Hamm G, Braun-Falco O. 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* 1989;70(5):429-31.
76. Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, Pickens WL, Hoath SB. Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol* 2000;17(1):45-51.
77. Behrendt H, Green M. Skin pH pattern in the newborn infant. *AMA Journal of Diseases of Children* 1958;95(1):35-41.

78. Korting HC, Braun-Falco O. The effect of detergents on skin pH and its consequences. *Clinics in Dermatology* 1996;14(1):23-7.
79. Ferrazzini G, Kaiser RR, Hirsig Cheng S-K, Wehrli M, Della Casa V, Pohlig G, et al. Microbiological aspects of diaper dermatitis. *Dermatology* 2003;206(2):136-41.
80. *Multi-Systemic Auto-Immune Diseases: An Integrated Approach*. Elsevier Amsterdam; 1995h.
81. Hauser C, Saurat J-H, Schmitt A, Jaunin F, Dayer JM. Interleukin 1 is present in normal human epidermis. *The Journal of Immunology* 1986;136(9):3317-23.
82. Wood LC, Jackson SM, Elias PM, Grunfeld C, Feingold KR. Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *Journal of Clinical Investigation* 1992;90(2):482.
83. Perkins MA, Osterhues MA, Farage MA, Robinson MK. A noninvasive method to assess skin irritation and compromised skin conditions using simple tape adsorption of molecular markers of inflammation. *Skin Res Technol* 2001, Nov;7(4):227-37.
84. Barland CO, Zettersten E, Brown BS, Ye J, Elias PM, Ghadially R. Imiquimod-induced interleukin-1 $\alpha$  stimulation improves barrier homeostasis in aged murine epidermis. *Journal of Investigative Dermatology* 2004;122(2):330-6.
85. Jiang YJ, Lu B, Crumrine D, Man M-Q, Elias PM, Feingold KR. IL-1 $\alpha$  accelerates stratum corneum formation and improves permeability barrier homeostasis during murine fetal development. *Journal of Dermatological Science* 2009;54(2):88-98.
86. Lund CH, Osborne JW. Validity and reliability of the neonatal skin condition score. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 2004;33(3):320-7.
87. Odio MR, OConnor RJ, Sarbaugh F, Baldwin S. Continuous topical administration of a petrolatum formulation by a novel disposable diaper. *Dermatology* 2000;200(3):232-7.
88. Fluhr JW, Dickel H, Kuss O, Weyher I, Diepgen TL, Berardesca E. Impact of anatomical location on barrier recovery, surface pH and stratum corneum hydration after acute barrier disruption. *Br J Dermatol* 2002, May;146(5):770-6.
89. Kottner J, Ludriksone L, Garcia Bartels N, Blume-Peytavi U. Do repeated skin barrier measurements influence each other's results? An explorative study. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27(2):90-6.
90. Nilsson GE. Measurement of water exchange through skin. *Med Biol Eng Comput* 1977, May;15(3):209-18.
91. Alanen E, Nuutinen J, Nicklén K, Lahtinen T, Mönkkönen J. Measurement of hydration in the stratum corneum with the moisturemeter and comparison with the corneometer. *Skin Research and Technology* 2004;10(1):32-7.

92. CK Electronic GmbH. MPA TM deutsch. In: CK Electronic GmbH. Information und Gebrauchsanweisung zum Multi Probe Adapter MPA und den anschließbaren Sonden: Köln, Deutschland: CK Electronic GmbH 2003;7.
93. CK Electronic GmbH. MPA CM deutsch. In: CK Electronic GmbH. Information und Gebrauchsanweisung zum Multi Probe Adapter MPA und den anschließbaren Sonden. Köln, Deutschland: CK Electronic GmbH 2002.
94. Nopper AJ, Horii KA, Sookdeo-Drost S, Wang TH, Mancini AJ, Lane AT. Topical ointment therapy benefits premature infants. *The Journal of Pediatrics* 1996;128(5):660-9.
95. Baer EL, Davies MW, Easterbrook KJ. Disposable nappies for preventing napkin dermatitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3):CD004262.
96. Putet G, Guy B, Andres P, Sirvent A, De Bony R, Girard F. Effect of bepanthen ointment in the prevention and treatment of diaper rash on premature and full-term babies. *Réalités Pédiatriques* 2001;63:33-8.
97. Alonso C, Larburu I, Bon E, González MM, Iglesias MT, Urreta I, Empananza JI. Efficacy of petrolatum jelly for the prevention of diaper rash: A randomized clinical trial. *J Spec Pediatr Nurs* 2013, Apr;18(2):123-32.
98. Lawton S. Understanding skin care and skin barrier function in infants. *Nurs Child Young People* 2013, Sep;25(7):28-33; quiz 34.
99. Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol* 2014;32(4):477-87.
100. Adam R. Skin care of the diaper area. *Pediatr Dermatol* 2008;25(4):427-33.
101. Lavender T, Bedwell C, O'Brien E, Cork MJ, Turner M, Hart A. Infant skin-cleansing product versus water: A pilot randomized, assessor-blinded controlled trial. *BMC Pediatr* 2011;11:35.
102. Boiko S. Treatment of diaper dermatitis. *Dermatol Clin* 1999, Jan;17(1):235-40.
103. Beeckman D, Schoonhoven L, Verhaeghe S, Heyneman A, Defloor T. Prevention and treatment of incontinence-associated dermatitis: Literature review. *J Adv Nurs* 2009, Jun;65(6):1141-54.
104. Wananukul S, Limpongsanuruk W, Singalavanija S, Wisuthsarewong W. Comparison of dexpanthenol and zinc oxide ointment with ointment base in the treatment of irritant diaper dermatitis from diarrhea: A multicenter study. *J Med Assoc Thai* 2006, Oct;89(10):1654-8.
105. Stamatas GN, Nikolovski J, Mack MC, Kollias N. Infant skin physiology and development during the first years of life: A review of recent findings based on in vivo studies. *Int J Cosmet Sci* 2011, Feb;33(1):17-24.

106. Egawa M, Oguri M, Hirao T, Takahashi M, Miyakawa M. The evaluation of skin friction using a frictional feel analyzer. *Skin Res Technol* 2002, Feb;8(1):41-51.
107. Cravello B, Ferri A. Relationships between skin properties and environmental parameters. *Skin Res Technol* 2008, May;14(2):180-6.
108. Tagami H. Functional characteristics of the stratum corneum in photoaged skin in comparison with those found in intrinsic aging. *Arch Dermatol Res* 2008, Apr;300 Suppl 1:S1-6.
109. Uhl C. Scientific Measurements of skin and hair. GmbH. CKe, editor. Köln: Courage & Khazaka electronic GmbH.; 2010
110. Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, Baudouin C, Msika P, De Belilovsky C, Hachem JP. Infant epidermal skin physiology: Adaptation after birth. *Br J Dermatol* 2012, Mar;166(3):483-90.
111. Farahmand S, Tien L, Hui X, Maibach HI. Measuring transepidermal water loss: A comparative in vivo study of condenser-chamber, unventilated-chamber and open-chamber systems. *Skin Res Technol* 2009, Nov;15(4):392-8.
112. Elkeeb R, Hui X, Chan H, Tian L, Maibach HI. Correlation of transepidermal water loss with skin barrier properties in vitro: Comparison of three evaporimeters. *Skin Research and Technology* 2010;16(1):9-15.
113. Steiner M, Aikman-Green S, Prescott GJ, Dick FD. Side-by-side comparison of an open-chamber (TM 300) and a closed-chamber (vapometer) transepidermal water loss meter. *Skin Research and Technology* 2011;17(3):366-72.
114. Gioia F, Celleno L. The dynamics of transepidermal water loss (TEWL) from hydrated skin. *Skin Research and Technology* 2002;8(3):178-86.
115. Friebe K, Effendy I, Löffler H. Effects of skin occlusion in patch testing with sodium lauryl sulphate. *British Journal of Dermatology* 2003;148(1):65-9.
116. Ring J, Eberlein-König B, Schäfer T, Huss-Marp J, Darsow U, Möhrenschrager M, et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness related to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children: Clinical report. *Acta Dermatology-Venerology* 2000;80:188-91.
117. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Instrumental assessment of atopic eczema: Validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;55(5):772-80.

118. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: Changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;47(2):198-208.
119. Saijo S, Tagami H. Dry skin of newborn infants: Functional analysis of the stratum corneum. *Pediatr Dermatol* 1991;8(2):155-9.
120. Fluhr JW, Pfisterer S, Gloor M. Direct comparison of skin physiology in children and adults with bioengineering methods. *Pediatr Dermatol* 2000;17(6):436-9.
121. Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, Bare DE, Hoath SB. Development of diaper rash in the newborn. *Pediatr Dermatol* 2000;17(1):52-7.
122. Darlenski R, Fluhr JW. Influence of skin type, race, sex, and anatomic location on epidermal barrier function. *Clinics in Dermatology* 2012;30(3):269-73.
123. Stefaniak AB, du Plessis J, John SM, Eloff F, Agner T, Chou T-C, et al. International guidelines for the in vivo assessment of skin properties in non-clinical settings: Part 1. PH. *Skin Research and Technology* 2013;19(2):59-68.
124. Schreml S, Meier RJ, Wolfbeis OS, Maisch T, Szeimies R-M, Landthaler M, et al. 2D luminescence imaging of physiological wound oxygenation. *Experimental Dermatology* 2011;20(7):550-4.
125. John SM. Objectifying primary and acquired sensitive skin. *Sensitive Skin Syndrome*. New York: Taylor & Francis 2006:129-47.
126. Afsar FS. Skin care for preterm and term neonates. *Clin Exp Dermatol* 2009, Dec;34(8):855-8.
127. Fluhr JW, Darlenski R, Angelova-Fischer I, Tsankov N, Basketter D. Skin irritation and sensitization: Mechanisms and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21(3):124-35.
128. Degouy A, Gomez-Berrada M-P, Ferret P-J. Baby care product development: Artificial urine in vitro assay is useful for cosmetic product assessment. *Toxicology in Vitro* 2014;28(1):3-7.
129. Perkins MA, Cardin CW, Osterhues MA, Robinson MK. A non-invasive tape absorption method for recovery of inflammatory mediators to differentiate normal from compromised scalp conditions. *Skin Research and Technology* 2002;8(3):187-93.
130. Pagnoni A, Kligman AM, Gammal S, Stoudemayer T. Determination of density of follicles on various regions of the face by cyanoacrylate biopsy: Correlation with sebum output. *British Journal of Dermatology* 1994;131(6):862-5.



131. Debets R, Hegmans JP, Troost RJ, Benner R, Prens EP. 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, Jun;25(6):1624-30.
132. O'Connor MROR, Baldwin FS. Continuous topical administration of a petrolatum formulation by a novel disposable diaper. *Dermatology* 2000;200:232-7.
133. Hayakawa R, Matsunaga K. Common conditions and factors associated with diaper dermatitis. *Pediatrician* 1986;14:18-20.
134. Abeck D, Mempel M. Cutaneous staphylococcus aureus colonisation of atopic eczema. Mechanisms, pathophysiological importance and therapeutic consequences. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie und Verwandte Gebiete* 1998;49(12):902-6.
135. Erdemir A, Kahramaner Z, Yuksel Y, Cosar H, Turkoglu E, Sutcuoglu S, et al. The effect of topical ointment on neonatal sepsis in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2015;28(1):33-6.
136. Edwards WH, Conner JM, Soll RF. The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rates and skin integrity in infants with birth weights of 501 to 1000 g. *Pediatrics* 2004;113(5):1195-203.
137. Darmstadt GL, Badrawi N, Law PA, Ahmed S, Bashir M, Iskander I, et al. Topically applied sunflower seed oil prevents invasive bacterial infections in preterm infants in egypt: A randomized, controlled clinical trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23(8):719-25.
138. Heath C, Desai N, Silverberg NB. Recent microbiological shifts in perianal bacterial dermatitis: Staphylococcus aureus predominance. *Pediatr Dermatol* 2009;26(6):696-700.
139. Lund CH, Kuller J, Lane AT, Lott JW, Raines DA, Thomas KK. Neonatal skin care: Evaluation of the AWH0NN/NANN research-based practice project on knowledge and skin care practices. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing* 2001;30(1):30-40.
140. Medves JM, O'Brien BA. Cleaning solutions and bacterial colonization in promoting healing and early separation of the umbilical cord in healthy newborns. *Canadian Journal of Public Health= Revue Canadienne De Sante Publique* 1996;88(6):380-2.
141. Odio M, Streicher-Scott J, Hansen RC. Disposable baby wipes: Efficacy and skin mildness. *Dermatology Nursing* 2001;13(2):107.

142. A clinical study to evaluate the efficacy of two marketed zinc oxide-based diaper rash ointments in children with diaper dermatitis; Clin. Dermatol. Conf. Las Vegas, NV. 2006.
143. Liu N, Wang X, Odio M. Frequency and severity of diaper dermatitis with use of traditional chinese cloth diapers: Observations in 3-to 9-month-old children. *Pediatr Dermatol* 2011;28(4):380-6.
144. Adam L, Tadmor A, Aizinbud E, Schindler H. Electrical impedance monitoring of the wound-healing process. *Med Prog Technol* 1983;9(4):227-32.
145. Chan A, Mauro T. Acidification in the epidermis and the role of secretory phospholipases. *Dermatoendocrinol* 2011, Apr;3(2):84-90.
146. Elias PM. Defensive functions of the stratum corneum: Integrative aspects. *Skin Barrier*. New York: Taylor & Francis 2006:5-14.
147. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Graniel MJ, Mena C, Valencia A, Ponce-Olivera RM. The efficacy and safety of sertaconazole cream (2 %) in diaper dermatitis candidiasis. *Mycopathologia* 2013, Apr;175(3-4):249-54.
148. Traupe H. Dermatosen der windelregion. *Der Hautarzt* 1992;43(8):523-33.
149. Somerville DA. The normal flora of the skin in different age groups. *Br J Dermatol* 1969, Apr;81(4):248-58

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

## **Publikationsliste**

### Originalarbeiten als Erstautorin in Zeitschriften mit Peer Review

Garcia Bartels N\*, **Lünnemann L\***, Stroux A., Kottner J., Serrano J., Blume-Peytavi U. The effect of diaper care on skin barrier properties in infants: a prospective randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol.* 2014 Nov-Dec;31(6):683-91. doi: 10.1111/pde.12370. *\*Both author contributed equally to the paper*

### Originalarbeiten als Ko-Autorin in Zeitschriften mit Peer Review

Schario M., **Lünnemann L.**, Stroux A., Zuberbier T., Blume-Peytavi U., Garcia Bartels N. Children with dry skin and atopic predisposition: daily use of emollients in a participant-blinded, randomized, prospective trial. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27(4):208. doi: 10.1159/000360546. Epub 2014 Apr 3

Meinhard J., Stroux A., **Lünnemann L.**, Vogt A., Blume-Peytavi U. Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes - a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014 Mar;12(3):229-35, 229-36. doi: 10.1111/ddg.12264. Epub 2014 Feb 17.

Sawatzky S., Schario M., Stroux A., **Lünnemann L.**, Zuberbier T., Blume-Peytavi U., Garcia Bartels N. Children with Dry Skin and Atopic Predisposition: Outcome Measurement with Validated Scores for Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2016 Jun 8;29(3):148-156.

### Übersichtsarbeiten

Blume-Peytavi U., Hauser M., **Lünnemann L.**, Stamatias GN., Kottner J., Garcia Bartels N. Prevention of Diaper Dermatitis in Infants - a literature review. *Pediatr Dermatol.* 2014 Jul-Aug;31(4):413-29. doi: 10.1111/pde.12348. Epub 2014 May 29.

### Fallbeschreibungen

**Lünnemann L.**, Vogt A., Blume-Peytavi U., Garcia Bartels N. Hair-shaft abnormality in a 7-year-old girl. Trichorrhexis nodosa due to biotinidase deficiency *JAMA Dermatol.* 2013 Mar, Vol 149(3), 358-363

### Abstracts/ Vorträge

**Lünnemann L.**, Ludriksone L., Schario M., Stroux A., Blume-Peytavi U., Garcia Bartels N. Wirkung von Hautpflege auf die Barrierefunktion von Säuglingen mit trockener Haut und atopischer Prädisposition. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2013; 217-Po11\_2; DOI: 10.1055/s-0033-1361452

### **Lünnemann L**

Acrodermatitis Chronica Atrophicans

Kinderdermatologischer Nachmittag 2012 der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

**Lünnemann L**

Livide Erytheme an beiden Händen - Acrodermatitis Chronica Atrophicans bei einem 12 jährigen Mädchen

21.Tagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Dermatologie, München 2012

**Lünnemann L**

Tinea corporis im Kindesalter – 2 Fällen mit Arthroderma benhamia Infektion

Kinderdermatologischer Nachmittag 2013 der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

**Lünnemann L**

Pilzinfektionen im Kindesalter

Seminar Pädiatrische Dermatologie – 86. Tagung der Norddeutsche Dermatologische Gesellschaft, Warnemünde 2013

**Lünnemann L**

Wann benötigt Babyhaut eine spezielle Pflege - Folgerungen für die Praxis aus Sicht der wissenschaftlichen Forschung

4. Perinatologischer Nachmittag 2014 - Klinik für Geburtshilfe, Klinik für Neonatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

**Lünnemann L, Stieler K, Vahldiek JL, Garcia Bartels, Blume-Peytavi U**

Linear and whorled nevoid hypermelanosis associated with anisomastia

12<sup>th</sup> ESPD Congress of European Society for Pediatric Dermatology, Kiel 2014

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Lena Lünemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Klinische Studie zur Untersuchung verschiedener Hautpflegeregime in der Windelregion bei Säuglingen im Alter von 7 bis 11 Lebensmonaten“

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.

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

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

Datum

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lena Lünemann hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Garcia Bartels N.\*, **Lünemann L.\***, Stroux A., Kottner J., Serrano J., Blume-Peytavi U. The effect of diaper care on skin barrier properties in infants: a prospective randomized controlled trial. *Pediatr Dermatol* 2014 Nov-Dec; 31(6):683-91.

*\*gleichwertige Erstautorenschaft*

Beitrag im Einzelnen:

Erstellung und Ausarbeitung des Studien-Protokolls, Vorbereitung des Ethikantrags, selbstständige Organisation und Durchführung der Studie unter Supervision, weitgehend selbstständige statistische Auswertung, Erstellung der Arbeitsversion sowie Korrektur und Einreichung des Manuskriptes für die Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. W. Sterry, Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité-Universitätsmedizin sowie Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. T. Zuberbier, geschäftsführender Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, dass ich die Möglichkeit erhalten habe diese Dissertationsschrift an Ihrer Klinik durchzuführen.

Mein herzlicher Dank geht an Frau PD Dr. med. N. Garcia Bartels. Sie stand mir mit Ihrem Wissen und kompetenten Ratschlägen nicht nur während der Promotionsarbeit stets zur Seite. Neben schneller Hilfestellung bei jeglichen Problemen möchte ich mich für die stets motivierende und freundliche Betreuung bedanken.

Frau Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi möchte ich als leitender Oberärztin des Clinical Research Center einen großen Dank für die freundliche Überlassung des Themas der Forschungsarbeit, die Bereitstellung der Messgeräte, Räumlichkeiten und sonstigen Arbeitsmaterialien aussprechen.

Mein herzlicher Dank gilt ich auch den Mitarbeitern des Clinical Research Center, die stets alles möglich gemacht haben, damit ich die Messungen durchführen konnte.

Insbesondere möchte ich den Eltern danken, die mit Ihren Kindern an dieser Studie teilgenommen haben und somit erst die Realisierung der Arbeit ermöglicht haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in meinem Leben in jeder Hinsicht unterstützt haben und denen ich so Vieles verdanke.