

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

DISSERTATION

Hautphysiologie im Neugeborenenalter:
Die Barrierefunktion der Haut von Frühgeborenen in den
ersten sieben Lebenswochen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von

Eugen Alexander Maria Bonzel
aus Münster in Westfalen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi

 2. Prof. Dr. med. R. Wauer

 3. Prof. Dr. med. L. Gortner

Datum der Promotion: 19.09.2008

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| | Abkürzungsverzeichnis | V |
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Anatomie der Haut | 1 |
| 1.2 | Die Barrierefunktion der Haut | 6 |
| 1.3 | Die Haut des frühgeborenen Kindes | 7 |
| 1.4 | Gesundheitliche Gefahren für Frühgeborene durch eine unreife Hautbarriere | 10 |
| 1.5 | Hautphysiologische Untersuchungsverfahren | 11 |
| 1.5.1 | Transepidermaler Wasserverlust | 11 |
| 1.5.2 | Hydratation des Stratum corneum | 13 |
| 1.5.3 | pH-Wert der Hautoberfläche | 14 |
| 1.5.4 | Sebumetrie | 16 |
| 1.6 | Fragestellung | 18 |
| 2 | Methodik | 20 |
| 2.1 | Definition der untersuchten Population | 20 |
| 2.2 | Studiendesign | 20 |
| 2.3 | Probandinnen und Probanden | 21 |
| 2.4 | Material | 24 |
| 2.4.1 | Geräte | 24 |
| 2.4.2 | Sonstiges Material | 24 |
| 2.5 | Untersuchungsapparatur | 25 |
| 2.6 | Untersuchungsverfahren | 25 |
| 2.6.1 | Transepidermaler Wasserverlust | 25 |
| 2.6.2 | Hydratation des Stratum corneum | 28 |
| 2.6.3 | pH-Wert der Hautoberfläche | 30 |
| 2.6.4 | Sebumetrie | 32 |
| 2.7 | Abbruchkriterien | 33 |
| 2.8 | Studienablauf | 34 |

| | | |
|-------|--|----|
| 2.9 | Auswertung | 37 |
| 2.9.1 | Exploratorische Analyse | 37 |
| 2.9.2 | Konfirmatorische Analyse | 40 |
| 3 | Ergebnisse | 42 |
| 3.1 | Ergebnisse der Voruntersuchung bei reifen Neugeborenen | 42 |
| 3.2 | Ergebnisse der Frühgeborenen-Messreihe | 44 |
| 3.2.1 | Transepidermaler Wasserverlust | 47 |
| 3.2.2 | Hydratation des Stratum corneum | 52 |
| 3.2.3 | pH-Wert der Hautoberfläche | 60 |
| 3.2.4 | Sebumetrie | 65 |
| 3.2.5 | Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Körpergewicht | 69 |
| 4 | Diskussion | 73 |
| 4.1 | Diskussion der Zielsetzung | 73 |
| 4.2 | Diskussion der Methodik | 75 |
| 4.3 | Diskussion der Ergebnisse | 78 |
| 4.3.1 | Transepidermaler Wasserverlust und Hydratation des Stratum corneum | 78 |
| 4.3.2 | pH-Wert der Hautoberfläche | 82 |
| 4.3.3 | Sebumetrie | 84 |
| 4.4 | Schlussfolgerungen | 88 |
| 5 | Zusammenfassung | 91 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 93 |
| | Anhang | |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| ACTH | – adrenocorticotropes Hormon |
| CL | – casual level |
| CoA | – Coenzym A |
| CRF | – case report form |
| CRH | – corticotropin releasing hormone |
| DHEA | – Dihydroepiandrosteron |
| DHEA-S | – Dihydroepiandrosteronsulfat |
| DHT | – Dihydrotestosteron |
| EGA | – estimated gestational age |
| EKG | – Elektrokardiogramm |
| ELBW | – extremely low birth weight |
| ER | – evaporation rate |
| <i>FS</i> | – F-Spanne |
| GA | – Gestationsalter |
| GH | – growth hormone |
| H_0 | – Nullhypothese |
| H_A | – Alternativhypothese |
| HSD | – Hydroxysteroiddehydrogenase |
| IWL | – insensible water/weight loss |
| LA | – Lebensalter |
| LBW | – low birth weight |
| LT | – Lebenstag |
| LW | – Lebenswoche |
| MD | – medical doctor |
| <i>Me</i> | – Median |
| NBW | – normal birth weight |
| NMF | – natural moisturizing factor |
| NSB-pH | – pH-Wert des Nabelschnurblutes |
| pH | – pondus hydrogenii |
| PPAR- α | – peroxisome proliferator activated receptor alpha |

| | |
|-------|---|
| Q_0 | – oberes Quartil |
| Q_u | – unteres Quartil |
| r | – Korrelationskoeffizient nach Pearson |
| r_s | – Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman |
| SCH | – stratum corneum hydration |
| SSL | – skin surface lipids |
| SST | – Schwangerschaftstag(e) |
| SSW | – Schwangerschaftswoche(n) |
| T3/T4 | – Trijodthyronin/Thyroxin |
| TEWL | – transepidermal water loss |
| UV | – ultraviolett |
| VLBW | – very low birth weight |

1 Einleitung

1.1 Anatomie der Haut

Die Haut besteht aus drei verschiedenen Gewebsverbänden: Zuoberst befindet sich die Epidermis, unter einer Basalmembran folgt die aus Bindegewebe bestehende Dermis und zuunterst das Unterhautfettgewebe, Subkutis oder Hypodermis genannt. Hautanhangsgebilde durchziehen die Haut in vertikaler Richtung und können von der Epidermis bis in die Subkutis reichen. Von tiefer liegenden Gewebsverbänden ist die Haut durch eine durchgängige bindegewebige Faszie getrennt. Die Haut eines Erwachsenen mit 65 kg Körpergewicht hat eine Oberfläche von rund 18.000 cm² und macht mindestens 10% seines gesamten Körpergewichts aus. Die anatomische Lokalisation hat großen Einfluss auf Aussehen, Struktur und Funktion der Haut. Dafür sind die unterschiedliche Dicke, die variierenden Anteile der einzelnen Schichten, die Zahl und Art der Haare und Drüsen, Menge der Talgsekretion und Stärke der Durchblutung verantwortlich. Diese Variabilität ist beim Vergleich verschiedener Körperstellen zu berücksichtigen (1).

Die Keratinozyten bilden mit 90% den größten Anteil der epidermalen Zellen. Nach Abschluss aller Differenzierungsprozesse wird der Keratinozyt Corneozyt genannt. Lichtmikroskopisch zeigen Keratinozyten ein ausgeprägt basophiles Zytoplasma und zahlreiche Zellverbindungen. Die übrigen 10% der Zellen in der Epidermis sind Populationen von Langerhanszellen, Melanozyten, Merkelzellen und marklosen Nervenfasern (2).

Man unterscheidet vier Schichten der Epidermis: Die Basalzellschicht (Stratum basalis), die Stachelzellschicht (Stratum spinosum), die Körnerzellschicht (Stratum granulosum) und die Hornschicht (Stratum corneum). Diese Schichten sind durch unterschiedliche Differenzierungsstufen der Keratinozyten charakterisiert (2). Jeden Tag löst sich die äußerste Zellschicht der Haut und wird durch nachrückende Zellen ersetzt. Die Keratinozyten entstehen hauptsächlich entlang der Basalmembran durch Mitosen und werden von dort nach außen verdrängt. Auf dem Weg zur Hautoberfläche spielen sich massive Veränderungen ab. Die Form der Keratinozyten verändert sich von hochprismatisch über isoprismatisch zu schuppenförmigem Aussehen, wobei der Durchmesser sich ungefähr verdreifacht und das Zellvolumen um den Faktor 10 bis 20 zunimmt (1). Das Ergebnis der Keratinozytendifferenzierung ist eine kohärente, relativ

undurchdringliche und widerstandsfähige Außenhülle: das Stratum corneum. Vom Verhornungsprozess auf zellulärer Ebene sind vier Vorgänge näher bekannt, auf die in Abschnitt 1.2 näher eingegangen wird: Keratinisierung, Keratohyalinsynthese, Bildung der Hornhülle und Synthese der an Neutralfetten reichen extrazellulären Lipide (3).

Das Stratum basalis stellt sich im Querschnitt als einschichtiges Band von hochprismatischen, stark basophilen Zellen mit ovalem oder länglichem Kern dar. Die Längsachsen der Basalzellen stehen senkrecht zur Basalmembran, die die Grenze zur Dermis bildet. Die Zellen sind durch Desmosomen miteinander und mit der darüber liegenden Zellschicht verbunden, in der Basalmembran sind sie durch Hemidesmosomen verankert (2). Die Basalzellen zeigen die höchste Mitoseaktivität aller epidermalen Zellschichten, dort finden mehr als zwei Drittel aller Mitosen statt (4). Man findet auch in der darüber liegenden Stachelzellschicht mitotisch aktive Zellen mit Stammzeleigenschaften, daher fasst man sie mit der Basalzellschicht gelegentlich zur Keimzellschicht (Stratum germinativum) zusammen. Das Stratum spinosum ist gewöhnlich 5 bis 10 Zellschichten stark. Die Zellen sind im unteren Bereich isoprismatisch geformt und werden in den höheren Schichten flacher, ihre Äquatoren liegen dann parallel zur Hautoberfläche. Dem Namen „Stachelzellschicht“ liegt ein Artefakt zugrunde, das bei der Fixierung lichtmikroskopischer Präparate entsteht: Die Zellkörper schrumpfen, werden aber untereinander von Desmosomen zusammengehalten, sodass an den Zellverbindungen stachelförmige Ausläufer entstehen. Auf das Stratum spinosum folgt das Stratum granulosum. Seine Dicke ist annähernd proportional zur Stärke der Hornschicht. Sie variiert von minimal drei Schichten in Hautregionen mit geringer mechanischer Belastung bis zu 10 Schichten an Handflächen und Fußsohlen. Morphologische Kennzeichen sind stark basophile, lichtdichte intrazelluläre Granula, Keratohyalin granula genannt, und im Abbau befindliche Zellkerne. Die Keratohyalin granula stellen sich elektronenmikroskopisch als amorphe Ablagerungen entlang von Keratinfilamenten dar. Ein Bestandteil dieser Masse, Profilaggrin, ist ein Vorläufer des Natural Moisturizing Factors (NMF), einer Mischung niedermolekularer Substanzen mit hoher Wasserbindungsfähigkeit (2).

Nach außen wird die Epidermis vom Stratum corneum abgeschlossen. Seine beiden Hauptbestandteile sind Corneozyten und interzelluläre Lipide. Die Corneozyten sind das Endergebnis der Keratinozytendifferenzierung. Sie sind kernlos, ihr eosinophiles Färbeverhalten weist auf einen geringen Nukleinsäuregehalt hin. Die Zellkörper sind zu

flachen Schuppen ausgezogen und in ineinander greifende Stapel angeordnet (2). Sie sind frei von Organellen und Zytoplasma und bestehen nur noch aus gebündeltem Keratin und geringen Mengen niedermolekularer Substanzen in einer chemisch, thermisch und mechanisch hochresistenten Hornhülle. Diese Hülle hat ein inneres Blatt aus quervernetzten Proteinen und eine dünnere Außenschicht kovalent gebundener Lipide. Kern und Hülle sind proteaseresistent und denaturieren erst bei Temperaturen über 95°C. Die Umwandlung vom Keratinozyten zum Corneozyten findet an der Oberfläche des Stratum granulosum statt und erfordert ungefähr 24 Stunden. Während dieser Zeit werden Zellmembranen, Nukleinsäuren, Proteine und Phospholipide abgebaut (1).

Die Lipide im Extrazellularraum machen 15% des Trockengewichts oder 20% des Volumens des Stratum corneum aus. Als Hauptbestandteile werden Cholesterin, langkettige gesättigte Fettsäuren und Ceramide in ungefähr äquimolarem Verhältnis angenommen (1). Die Extraktionschromatographie ergibt folgende Massenanteile: Ceramide 50%, Cholesterin ca. 25%, freie Fettsäuren bis zu 15%. Im Elektronenmikroskop erkennt man im Extrazellularraum eine Lamellenstruktur der interzellulären Lipide, die durch weit gespannte, parallel zur Hautoberfläche verlaufende Lipidschichten entsteht (5). Diese Lipide sind hauptsächlich das Produkt der Keratinozyten und verlassen die Zelle im Übergangsbereich zwischen Stratum granulosum und Stratum corneum. Im Extrazellularraum findet die enzymatische Umwandlung zur typischen Lamellenstruktur statt. Das Stratum corneum enthält in den oberflächlichen Zellschichten zusätzlich Lipide, die aus dem Talg oder Sebum stammen. Dieses wird in den Glandulae sebaceae, den Talgdrüsen, produziert. Die Sebummasse kann abhängig von der Dichte der Talgdrüsen Maximalwerte von 0,5 mg/cm² erreichen. Die Hauptbestandteile des Sebums sind Triglyceride (57%), Wachse (25%), Squalen (12%) und freie Fettsäuren. Diese Substanzen werden nicht dem Blut entnommen, sondern von den Talgdrüsen autark synthetisiert. Sebum hat im Gegensatz zu den extrazellulären Lipiden des Stratum corneum keine amphiphilen Eigenschaften, sondern ist ausschließlich hydrophob (1).

Lediglich zwei Kompartimente existieren im Stratum corneum: das Innere der Corneozyten und der lipidgefüllte Extrazellularraum. Die größere Wasserbindungskraft von beiden hat das intracorneozytäre Kompartiment. Sie entsteht durch den zuvor erwähnten NMF, ein Gemisch aus Aminosäuren, Aminosäurederivaten, Milchsäure,

Harnstoff und Kohlehydraten mit stark hygroskopischer Wirkung. Wassereinlagerung in den interzellulären Lipiden ist unter physiologischen Bedingungen nur in geringem Maße möglich (5). Der Wassergehalt des Gewebes nimmt in der Hornschicht von innen nach außen kontinuierlich ab. In den tieferen Epidermisschichten beträgt er 70%, im Stratum compactum 30% und im Stratum disjunctum schließlich nur noch 15% des Gesamtgewichts. Der physiologische Wassergehalt des Stratum corneum kann zwischen 5-30% schwanken. Experimentelle Hydratation des Stratum corneum über 40% Wasseranteil beeinträchtigt die Barrierefunktion. Chronische Hydrierung oder Okklusion hat morphologische Folgen: Die Corneozyten schwellen an und die spektroskopischen Eigenschaften der extrazellulären Lipidmasse verändern sich (1). Für ein normales, nicht-schuppiges Hautbild muss das Stratum corneum mehr als 10% Wasser enthalten. Jede Veränderung des NMF, der interzellulären Lipide oder der Corneozytendifferenzierung kann zu unphysiologischer Corneozytenablösung führen und ein schuppiges Hautbild hervorrufen (5). Die Abschuppung oberflächlicher Corneozyten erfordert die Aktivität proteolytischer Enzyme. Aktuellen Hypothesen zufolge werden die zuständigen Proteasen bereits im Stratum granulosum aus Lamellarkörperchen freigesetzt, auf deren Struktur und Funktion in Abschnitt 1.2 eingegangen wird. Auch der Wassergehalt der Epidermis beeinflusst den Desquamationsprozess, insbesondere eine langfristige Anwendung von Moisturizern – Externa, welche die Hydratation der Haut erhöhen – steigert die Abschuppung (1).

An stark verhornten Hautstellen wie Palmae und Plantae entsteht bei formalinfixierten Lichtmikroskopiepräparaten eine artifizielle weitere Schicht zwischen Stratum granulosum und Stratum corneum. Im Gegensatz zum normalen flechtwerkartigen Aussehen der Hornschicht, das durch die Herauslösung der Extrazellulärschicht während der histologischen Präparierung entsteht, ist dieses sogenannte Stratum lucidum sehr homogen und stärker eosinophil. Histochemisch fällt ein hoher Anteil an Lipoproteinen in den Zellzwischenräumen auf, die anscheinend durch die Fixations- und Färbegänge schwerer lösbar sind als die Extrazellulärschicht der oberflächlicheren Zellschichten. Man bezeichnet den homogener erscheinenden tiefen Anteil des Stratum corneum auch als Stratum conjunctum und den oberflächlichen, nach Fixation lockerer angeordneten Teil als Stratum disjunctum (2).

Für die außergewöhnliche mechanische Belastbarkeit des Stratum corneum sorgen Desmosomen, die auch Corneodesmosomen genannt werden. Die Zahl der

Zellverbindungen geht zwischen Stratum compactum und Stratum disjunctum stark zurück. Man geht davon aus, dass der Abbau der Corneodesmosomen für die physiologische Abschuppung erforderlich ist. Im Gegensatz zu anderen Epithelien des Menschen gibt es in der Epidermis keine tight junctions, sodass sich außerhalb des Stratum corneum niedermolekulare Substanzen im Extrazellularraum ungehindert durch Diffusion bewegen können. Dies ermöglicht die indirekte Ernährung der Epidermis von der Dermis aus. Als einzige Diffusionsschranke wirkt die Basalmembran, die den Übertritt von über 40 Kilodalton großen Molekülen verhindert. Bei Entzündungsreaktionen durchbrechen Langerhanszellen, Merkelzellen, Lymphozyten und Makrophagen die Basalmembran. Die Außenfläche der Epidermis ist annähernd eben, kleinste Falten vergrößern jedoch ihre Oberfläche um bis zu 30%. Die Oberflächenstruktur variiert beträchtlich, die Leistenhaut an Plamae und Plantae zum Beispiel ist fast faltenfrei. Die Grenzfläche zur Dermis weist in die Tiefe ragende sogenannte Reteleisten auf, die ähnlich den Wänden einer Bienenwabe kegelförmige Papillen der Dermis umschließen. Durch diese Verzahnung werden oberflächliche Scherkräfte auf das Faserwerk der Dermis übertragen (1).

Die Lederhaut oder Dermis besteht aus Bindegewebs-, Endothel-, Nerven und Mastzellen, Zellen des Monozyten-Makrophagensystems sowie einer stark hygroskopischen Interzellulärsubstanz aus Kollagen, elastischen Fasern, Glukosaminoglykanen und Proteoglykanen. Man unterscheidet eine papilläre und eine retikuläre Schicht, zwischen denen ein Gefäßplexus liegt, aus dem vertikale Gefäße zu den Papillen hinauf- und zu einem tieferen Gefäßplexus zwischen Dermis und Subkutis hinabziehen. Die zahlreichen dermalen Blutgefäße spielen neben dem Stoffaustausch wichtige Rollen in der Thermoregulation und Immunantwort der Haut. Die Dermis besitzt ein komplexes Nervensystem aus sensorischen und autonomen Fasern. Sensorische Nerven entspringen blind oder von Endkörperchen. Efferente sympathische Nervenfasern ziehen zu Blutgefäßen und Hautanhangsgebilden, nämlich zu glatten Muskelzellen der Musculi arrectores pilorum, zu ekkrinen und apokrinen Schweißdrüsen, allerdings nicht zu Talgdrüsen, die endokrin gesteuert werden. Auch Mastzellen und Langerhanszellen stehen mit Nervenfasern in Wechselwirkung, was auf bisher unbekannt Verbindungen zwischen Nerven- und Immunsystem hindeutet (2).

Das Unterhautgewebe, Subkutis genannt, besteht hauptsächlich aus Adipozyten, die mit Lipiden gefüllt sind und flächig ausgezogene, randständige Zellkerne haben. Septen

aus Bindegewebe, die Blutgefäße führen können, grenzen einzelne Fettgewebslobuli voneinander ab, stabilisieren die räumliche Organisation des Gewebes und verankern es in der darunter liegenden Faszie (2).

1.2 Die Barrierefunktion der Haut

Die Haut bildet die Grenzfläche zwischen dem wässrigen Milieu des Körpers und dem Gasgemisch der Luft. Aus den Wechselwirkungen zwischen diesen Medien erklären sich viele Funktionen der Haut. Die Barrierefunktion der Haut hat dem gegenwärtigen Verständnis zufolge drei Hauptaufgaben: Erhaltung der Homöostase innerhalb des menschlichen Organsystems, insbesondere durch Begrenzung der Wasser- und Wärmeabgabe an die Umwelt, Abwehr von Pathogenen und Schutz vor mechanischen Traumata (6). Trotz dieser isolierenden Aufgaben lässt sie selektiv den Austausch von Materie, Energie und Informationen zu und dient durch zahlreiche Rezeptoren verschiedener Sinnesqualitäten als größtes Sinnesorgan des Körpers.

Die Barrierefunktion der Haut ist an die extrazellulären Lipide des Stratum corneum gebunden. Behandelt man die Epidermis mit fettextrahierenden Lösungsmitteln, steigt daher die Wasserpermeabilität der Haut stark an. Der minimale Wasserstrom, der bei intakter Hautbarriere entweicht, ist zur Hydrierung des Keratins in den Corneozyten unverzichtbar (7). Folgende chemische Besonderheiten der extrazellulären Lipide des Stratum corneum sind für die Barrierefunktion bedeutsam: enorme Heterogenität der Bestandteile, gesättigte, sehr lange Fettsäurereste und hoher Cholesterinanteil. Der Syntheseort der Barrielipide ist das Stratum granulosum. In den Keratinozyten des oberen Stratum granulosum tritt in großer Zahl eine membrangebundene Organelle auf, die Eigenschaften von Lysosomen und Sekretgranula aufweist. Sie geht aus Zisternen des Golgi-Apparates hervor und kann sehr unterschiedliche Formen annehmen (5). Diese sekretorische Organelle heißt Lamellarkörper (auch: Odland body oder Keratinosom), ist oval und hat einen Durchmesser von 0,2-0,3 µm. Lamellarkörper treten ab dem Stratum spinosum im Zellinneren auf und verteilen sich im Laufe der Zelldifferenzierung in der Zellperipherie (3). In ihrem Inneren befinden sich dicht gestapelte Schichten von Phospholipiden, Cholesterin und Glukosylceramiden. Man vermutet, dass gegen Ende der Differenzierung zum Corneozyten die Lamellarkörper mit der Zellmembran verschmelzen und ihren Inhalt in den Extrazellularraum abgeben. Neben den Lipiden enthalten sie saure Hydrolasen, die nach der Exozytose

Phospholipide abbauen und die Glukosylceramide zu Ceramiden umsetzen. Diese Veränderungen in der Lipidzusammensetzung werden von der strukturellen Reorganisation der Membranstapel zu flachen mehrschichtigen „Sheets“, den Barrierelamellen, begleitet. Die Bestandteile der Barrierelipide werden innerhalb der Epidermis aus Acetat synthetisiert. Die Syntheseleistung ist abhängig vom Grad der Differenzierung des Keratinozyten zum Corneozyten. Eine regulative Rolle kommt der Linolsäure zu, die trotz eines intraepidermalen Wiederverwertungskreislaufs aus dem Blut entnommen werden muss (5).

Die Rolle hormoneller Regulatoren im Differenzierungsprozess ist noch Gegenstand der Forschung. Studien an tierischen Zellkulturen und Tiermodellen deuten auf eine inhibierende Wirkung von Testosteron hin. Als stimulierend gilt in erster Linie die Einwirkung von Luft, wie zum Beispiel nach Abtragung oberflächlicher Zellschichten, aber auch die Anwendung von Glukokortikoiden, der Schilddrüsenhormone T3/T4 und von Östrogen. Gegenwärtig wird die stimulierende Wirkung von PPAR- α -Liganden (Liganden des peroxisome proliferator activated receptor alpha), zu denen auch Linolsäure gehört, untersucht. Der PPAR- α ist ein kernständiger Hormonrezeptor, der als Heterodimer mit dem Retinoid-X-Rezeptor in den Lipidmetabolismus eingebunden ist. Bei PPAR- α -knockout-Mäusen wurde eine verzögerte Entwicklung des Stratum corneum beobachtet (5).

1.3 Die Haut des frühgeborenen Kindes

Es ist sinnvoll, die Entwicklung der Haut in strukturelle und funktionelle Entwicklungsprozesse zu unterteilen. Das Gestationsalter wird in dieser Arbeit, soweit nicht anders gekennzeichnet, in der postmenstruellen Zählweise angegeben, d. h. ab dem ersten Tag der letzten Regelblutung errechnet. Mit der Abkürzung EGA versehene Gestationsalterangaben entsprechen der im englischen Sprachraum üblichen Zählweise des estimated gestational age, welches ab dem vermuteten Zeitpunkt der Empfängnis berechnet wird. Das EGA ist gleich dem postmenstruellen Gestationsalter weniger 14 Tage. Die strukturelle Entwicklung der Haut hat ihren Höhepunkt im 3. Schwangerschaftsmonat. In dieser Phase, die auch als embryonal-fetaler Übergang bezeichnet wird, beginnt die terminale Differenzierung der in der Embryonalzeit angelegten Zellverbände (8). Bis zum Ende des 1. Schwangerschaftsdrittels ist die strukturelle Entwicklung vieler Hautbestandteile bereits abgeschlossen. Ab der 17.

Schwangerschaftswoche (SSW) entstehen an den Haarfollikeln Talgdrüsen und ab der 22. SSW in der Subkutis Fettgewebslobuli. Am Ende der 22. SSW ist der gesamte Körper mit Lanugohaar bedeckt, die Nagelbildung wird mit Vollendung der 24. SSW abgeschlossen. Das zweite Trimester der Schwangerschaft endet mit der morphologischen Vollendung der ekkrinen Schweißdrüsen und der vollständigen Keratinisierung der Epidermis. Damit ähnelt die Haut des Feten strukturell bereits derjenigen des reifen Neugeborenen. Unterschiede bestehen zu Beginn des dritten Trimesters noch im Folgenden: Das Stratum corneum hat weniger Zellschichten, Dermis und subkutanes Fettgewebe sind dünner, die elastischen Fasern und die ekkrinen Schweißdrüsen sind unreif. Nach der Geburt stehen der Neugeborenenhaut daher noch massive Veränderungen bevor: die Reorganisation des Blutgefäßsystems, das Dickenwachstum der Dermis und Subkutis sowie die funktionelle Reifung des Nervensystems, der Schweißdrüsen und des Stratum corneum (9).

Maßgebliche Autopsiestudien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Ihr ist zu entnehmen, dass Kinder, die mit einem postmenstruellen Gestationsalter von 32 Schwangerschaftswochen zur Welt kommen, über ein ausgereiftes Stratum corneum verfügen, das eine intakte Hautbarriere ermöglicht. Histologische Reifedefizite sind nach 2 Lebenswochen nicht mehr erkennbar, sodass die Haut von 2 Wochen alten Frühgeborenen morphologisch bereits mit der Haut reifer Neugeborener vergleichbar ist.

Tabelle 1: **Autopsiestudien zur pränatalen Entwicklung der Haut**

| <i>Autoren</i> | Holbrook KA, Odland GF 1980 (10) | Evans NJ, Rutter N 1986 (11) |
|--------------------|--|---|
| <i>Methodik</i> | 1 Embryo mit 45 SST, je 1 Fetus mit 65 SST, 14 SSW, 16 SSW und 22 SSW (jeweils EGA) | Bauchhaut von 169 Kindern (0 Tage - 1 Jahr alt). 88 Kinder mit 36-40 SSW, 22 Kinder mit 31-35 SSW, 59 Kinder <31 SSW Gestationsalter |
| <i>Ergebnisse</i> | Nach 24 SSW sind am ganzen Körper Haarfollikel entwickelt. An Rumpf und Extremitäten ist in follikulärer Epidermis ein Stratum granulosum erkennbar. Die Keratinisierung ist abgeschlossen am Kopf, im Gesicht und an den Plantae. Periderm haftet noch an den Streckseiten der Zehen, der übrige Körper ist von mehrschichtigem Stratum corneum bedeckt. | 36-40 SSW: Dickenwachstum der Epidermis und Zunahme der Undulation der dermo-epidermalen Junktionszone bis zur 16. Lebenswoche. Das Stratum corneum ist bei Geburt morphologisch voll entwickelt. <31 SSW: In den ersten beiden Lebenswochen Anstieg der Schichtenanzahl und der Dicke der Epidermis, Entwicklung eines vollwertigen Stratum corneum. |
| <i>Folgerungen</i> | Während des zweiten Schwangerschaftsdrittels entwickelt die Haut am Kopf, an den Füßen und an den Händen einen Reifevorsprung gegenüber den übrigen Körperregionen, die keine starken Reifeschwankungen zeigen. | Reifung der Epidermis mit Vollendung der 34. SSW abgeschlossen. Unabhängig vom Grad der Unreife bei Geburt haben Frühgeborene nach 2 Lebenswochen eine morphologisch ähnliche Epidermis wie reife Neugeborene bei Geburt. |
| <i>Autoren</i> | Ersch J, Stallmach T 1999 (12) | Hardman MJ, Moore L, Ferguson MWJ, Byrne C 1999 (13) |
| <i>Methodik</i> | Bauchhaut von 379 Feten, 12-30 SSW | 19 Feten, 17-30 SSW EGA: Proben von Abdomen, Hinterkopf, Hals, Brust, Rumpfsseiten. 5 Feten aus Gewebesbank: Umlaufende Biopsien des Rumpfes |
| <i>Ergebnisse</i> | Bis 9 SSW GA: Einschichtige Epidermis, kein Periderm. 9-13 SSW: Peridermbildung. Ab 13 SSW: 3. Schicht zwischen Basalzellschicht und Periderm. Keine Hautanhangsgebilde. 16 SSW: Entwicklung von Haarfollikeln aus Knospen in der Epidermis und im dermalen Mesenchym. 18 SSW: Haarschäfte und Talgdrüsen erkennbar. 20 SSW: Anlage ekkriner Schweißdrüsen. 23 SSW: Längenwachstum der Schweißdrüsen endet an der Grenze von Dermis und Subkutis. 25 SSW: Schweißdrüsengang zeigt Knäuelbildung. | Ab 20 SSW kann sich in follikulärer Epidermis die Barrierefunktion etablieren. Abdominelle Haut zeigt mit 27, okzipitale Kopfhaut bereits mit 23 SSW eine kompetente Barrierefunktion. Am Abdomen beginnt die Keratinisierung der interfollikulären Haut bei 24 SSW. Nach 25 SSW ist eine Schicht verhornter Zellen nachweisbar. Mit Vollendung der 32. SSW ist das Stratum corneum vollständig keratinisiert. Am Hinterkopf ist bereits nach 22 SSW eine Schicht verhornter Zellen zu erkennen. Das Periderm löst sich von der Epidermis zwischen 22 und 26 SSW. |
| <i>Folgerungen</i> | Die Anlage und Entwicklung der meisten Organe ist nach 12 SSW abgeschlossen. Ausnahmen: Nervensystem, Lungen, Nieren, Haut. Die Hautentwicklung verläuft konstant und wird nicht durch intrauterine Mangelernährung des Feten, Fetal Growth Restriction oder Trisomien beeinflusst. | Beginn der Urinproduktion, Keratinisierung der Epidermis, Funktionsfähigkeit der Hautbarriere und Ablösung des Periderms ereignen sich in enger zeitlicher Folge. Die Schwelle zur morphologischen Reife des Stratum corneums und zur Erlangung einer kompetenten Hautbarriere wird bei 32 SSW vermutet. |

1.4 Gesundheitliche Gefahren für Frühgeborene durch eine unreife Hautbarriere

Die Gefahren durch eine unreife epidermale Hautbarriere resultieren aus hohem transepidermalem Wasserverlust, perkutaner Permeabilität für chemische Noxen und erhöhter Verletzlichkeit durch mechanische Traumata. Der transepidermale Wasserverlust wiederum schadet dem Organismus durch Dehydratation und Wärmeentzug (14). Bei sehr früh geborenen Kindern kann in den ersten Lebenstagen der Wasserverlust durch die Haut bei niedriger Luftfeuchtigkeit das Dreißigfache der kutanen Wasserabgabe von reifen Neugeborenen betragen und höher sein als die Wasserausscheidung durch den Urin (15, 16). Der kutane Wasserverlust scheint eine wichtige Komponente des Gewichtsverlustes in den ersten Lebenstagen zu sein und kann, besonders bei dauerhafter Wärmetherapie mit Heizstrahlern, zu hypernatriämischer Dehydratation führen. Durch die Verdunstung des Wassers an der Hautoberfläche wird dem Körper der Frühgeborenen zusätzlich Wärme entzogen (17). Mit jedem Milliliter Wasser, der von der Hautoberfläche verdunstet, gehen 560 Kalorien an Energie verloren. Dauerhafte Hypothermie ist bei Frühgeborenen mit erhöhter Mortalität und vermindertem Wachstum assoziiert (14). Sowohl der hohe Wasserverlust als auch der Wärmeentzug durch Verdunstung kann durch Inkubatortherapie mit maximaler Luftfeuchtigkeit, durch Abdeckung der Kinder mit Kunststoffolie oder durch die Anwendung hydrophober Externa verringert werden. Die Haut von Frühgeborenen ist jedoch nicht nur für Wasser, sondern auch in entgegengesetzter Richtung für Substanzen permeabel, die Kontakt zu Hautoberfläche haben. Perkutane Absorption ist eine gelegentlich beschriebene Krankheitsursache bei Frühgeborenen. Dokumentiert ist beispielsweise Hyperkortisolismus durch Steroidapplikation sowie Hypothyreose und Struma durch topische Iodanwendung. Auch Alkohol kann durch die Haut von Frühgeborenen ins Blut gelangen. Das Risiko für perkutane Vergiftung ist bei Frühgeborenen mit Gestationalalter unter 30 SSW in den ersten Lebenstagen am höchsten, sowohl durch die eingeschränkte Barrierefunktion ihrer Haut als auch wegen der erhöhten Belastung mit potentiellen Noxen, die die Behandlung auf neonatologischen Intensivstationen mit sich bringt. Heftpflaster, Haftelektroden und andere auf die Haut geklebte Gegenstände können das Stratum corneum beschädigen oder gar entfernen. Solche Verletzungen können als Eintrittspforten für Pathogene dienen und Haut- sowie Systeminfektionen begünstigen (17). Die in Blutkulturen am häufigsten isolierten Sepsiserreger sind koagulase-negative Staphylokokken. Diese

gelten als typische Erreger katheter-assoziiertes Systeminfektionen und gehören wie der häufige Sepsiserreger bei Neugeborenen mit Geburtsgewicht unter 1000g, *Staphylococcus epidermidis*, der normalen Hautflora an (18).

1.5 Hautphysiologische Untersuchungsverfahren

1.5.1 Transepidermaler Wasserverlust

Der menschliche Organismus verliert in körperlicher Ruhe auch ohne Schweißbildung Wasser, das durch die Bilanzierung der oralen Wasseraufnahme sowie der Ausscheidung von Stuhl und Urin nicht erfasst werden kann. Die unter diesen Umständen beobachtete Differenz zwischen Ein- und Ausfuhr wird, da sie nicht wahrnehmbar ist, *insensible water loss* (IWL; *perspiratio insensibilis*) genannt und in g/h angegeben. IWL kommt dadurch zustande, dass durch die Haut und den Respirationstrakt ständig Wasser an die Umgebungsluft entweicht. IWL konnte ursprünglich nur durch kontinuierliches Wiegen des ganzen Körpers gemessen werden und wurde gelegentlich auch als Abkürzung für *insensible weight loss* verwendet. Später fanden Ventilationskammern Verwendung, welche die Bestimmung des Wassergehalts der zu- und abgeleiteten Luft ermöglichen. Beide Verfahren können jedoch nicht zwischen respiratorischem und kutanem Wasserverlust unterscheiden (19).

Eine Art Goldstandard zur Bestimmung der kutanen Wasserabgabe ist die Messung des transepidermalen Wasserverlusts (*transepidermal water loss*; TEWL) durch die Bestimmung des Wasserdampfdruckgradienten in einem Messzylinder, der auf die Haut aufgesetzt wird. Dieses Messverfahren gilt allgemein als wichtigster nicht-invasiver Surrogatparameter für die Barrierefunktion der Haut. Die Normalwerte des TEWL variieren je nach Gerät und gemessener Körperstelle und unterliegen zirkadianen sowie jahreszeitlichen Rhythmen. Messwerte über 30 g/m²h gelten als sicheres Korrelat einer gestörten Hautbarriere (20). Nach kompletter Entfernung des Stratum corneum durch wiederholte Abtragung mit Klebefilm (*tape stripping*) wurden TEWL-Werte bis 140 g/m²h gemessen, erst nach 1-2 Wochen erreichte der TEWL wieder Normalniveau (21).

Die Methode des Wasserdampfdruckgradienten oder der Evaporimetrie wurde erstmals an der Universität von Uppsala bei Frühgeborenen eingesetzt und in mehreren Forschungsarbeiten ab 1977 vorgestellt und diskutiert. Bei Untersuchungen von reifen Neugeborenen wurde eine inverse Beziehung zwischen TEWL und Luftfeuchtigkeit beobachtet: Erhöhung der Luftfeuchtigkeit um 40% führte zu um 40% niedrigeren

TEWL-Werten (n=19), körperliche Aktivität außerdem zu um 37% höherem TEWL als körperliche Ruhe (n=10). Die Körpertemperatur hat bis 37,1°C bei Neugeborenen keinen Einfluss auf TEWL-Messungen, bei höheren Temperaturen hingegen ist ein Anstieg zu beobachten, der der Schweißproduktion zugeschrieben wird (n=9) (22). Der TEWL ist jedoch nicht von der Hautdurchblutung abhängig, wie durch Laser-Doppler-Untersuchung der Haut gezeigt werden konnte (23). Folgende Referenzwerte konnten bei reifen Neugeborenen am 1. Lebenstag (LT) ermittelt werden (n=9) (24):

| | |
|--------------|--------------------------|
| Stirn | < 20 g/m ² h |
| Bauch | < 5 g/m ² h |
| Oberschenkel | < 7,5 g/m ² h |
| Gesäß | < 10 g/m ² h |
| Gesamt-TEWL | 8,1 g/m ² h |

Zwischen TEWL und Gestationsalter besteht ein inverser Zusammenhang: Die höchsten TEWL-Werte findet man bei den unreifsten Kindern. Ab einem Gestationsalter von 30 vollendeten SSW wurden am 1. LT TEWL-Gesamtwerte unter 20 g/m²h beobachtet. Bei Neugeborenen ab 32 SSW wurden am 1. LT TEWL-Gesamtwerte unter 10 g/m²h beobachtet. Der Zusammenhang wurde als Exponentialfunktion formuliert (n=32) (25). Der exponentielle Zusammenhang blieb während der ersten 4 Lebenswochen bestehen (15). Auch nach 4 Lebenswochen ist der TEWL von Frühgeborenen zwischen 25 und 27 SSW noch doppelt so hoch wie der TEWL von gleichaltrigen reifen Neugeborenen. Bei Frühgeborenen mit 25-30 vollendeten SSW GA ist eine deutliche Abnahme des TEWL bis zum 10. LT zu beobachten. Bei allen untersuchten Kindern mit 25-27 SSW GA lag der Gesamt-TEWL bis zum 5. LT über 15 g/m²h, am 10. LT hingegen unter 15 g/m²h (n=7). Bei allen untersuchten Kindern mit 28-30 SSW GA lag der Gesamt-TEWL bis zum 5. LT über 10 g/m²h, am 10. LT hingegen unter 10 g/m²h (n=13) (26). In einer weiteren Studie an 78 Neugeborenen wurden folgende Beobachtungen gemacht (27):

- Neugeborene mit GA von 38-41 Schwangerschaftswochen haben innerhalb der ersten 4 Lebensstunden einen durchschnittlichen Gesamt-TEWL von 10,5 g/m²h und nach den ersten 4 Lebensstunden bis zum 10. LT durchschnittlich 5,9 g/m²h Gesamt-TEWL (n=36).
- Neugeborene mit GA von 34-37 SSW haben innerhalb der ersten 4 Lebensstunden einen durchschnittlichen Gesamt-TEWL von 11 g/m²h und nach den ersten 4

Lebensstunden bis zum 21. LT durchschnittlich 6 g/m²h Gesamt-TEWL (n=16).

- Neugeborene mit GA von 30-33 SSW haben in der 1. Lebenswoche einen durchschnittlichen Gesamt-TEWL von 13 g/m²h. Von der 2. bis zur 3. Lebenswoche beträgt der durchschnittliche Gesamt-TEWL 7,8 g/m²h (n=16).
- Neugeborene mit GA <30 SSW zeigen an den ersten 3 Lebenstagen durchschnittlich 32 g/m²h Gesamt-TEWL (n=10).

1.5.2 Hydratation des Stratum corneum

Körpergewebe ist durch seinen hohen Gehalt an Wasser, anorganischen und organischen Elektrolyten ein potentieller elektrischer Leiter. Die elektrischen Eigenschaften des Gewebes sind grundsätzlich abhängig von seinem Wassergehalt. Dieses Verhalten ermöglicht die Bestimmung der Hydratation des Stratum corneum (stratum corneum hydration; SCH) mit elektrischen Messverfahren (28). Handelsübliche elektrische Verfahren der Hautfeuchtigkeitsmessung bestimmen in der Regel Leitfähigkeits-, Impedanz- oder Kapazitätswerte. Die elektrische Messung der SCH wurde erstmalig 1995 an der University of Cincinnati, USA, als Methode zur Untersuchung der Hautbarriere von Neugeborenen beschrieben. Dabei wurde mit einem Dermal Phase Meter bei Frühgeborenen unter 30 SSW aufgrund pathologischer SCH eine unreife Hautbarriere festgestellt (29).

Der Wassergehalt des Stratum corneum beeinflusst entscheidend die Morphologie der Hautoberfläche und die Abschuppung von Corneozyten. Erniedrigte Werte der SCH wurden bei pathologischen Hautzuständen wie atopischer Dermatitis und Psoriasis gefunden. Während eine ausreichende Hydratation des Stratum corneum für eine intakte Barrierefunktion unerlässlich ist, konnte experimentell demonstriert werden, dass übermäßige Hydratation die physiologische Struktur der epidermalen Barriere lipide zerstört. Chronische Anwendung hydratisierender Hautpflegemittel kann daher zu empfindlicher Haut führen (30).

Abbildung 1 zeigt, dass TEWL- und SCH-Messungen komplementär eingesetzt werden können, um einen höheren Informationsgrad über die Funktion der Haut zu erzielen. Es ist bei gleichzeitiger Messung möglich, trockene Haut mit intakter Barrierefunktion, beispielsweise bei seniler Xerose, von pathologischer Hauttrockenheit zu unterscheiden. So wurde sowohl nach Abtragung des Stratum corneum durch tape

stripping als auch nach Okklusion der Haut ein gleichsinniger Anstieg von TEWL und SCH beobachtet. Reife Neugeborene weisen hohe SCH- und niedrige TEWL-Werte auf. Pathologische trockene Hautzustände, die beispielsweise bei Psoriasis oder atopische Dermatitis vorliegen, zeigen hingegen ein gegenteiliges Bild mit erniedrigter Hautfeuchtigkeit und erhöhter Wasserabgabe (31).

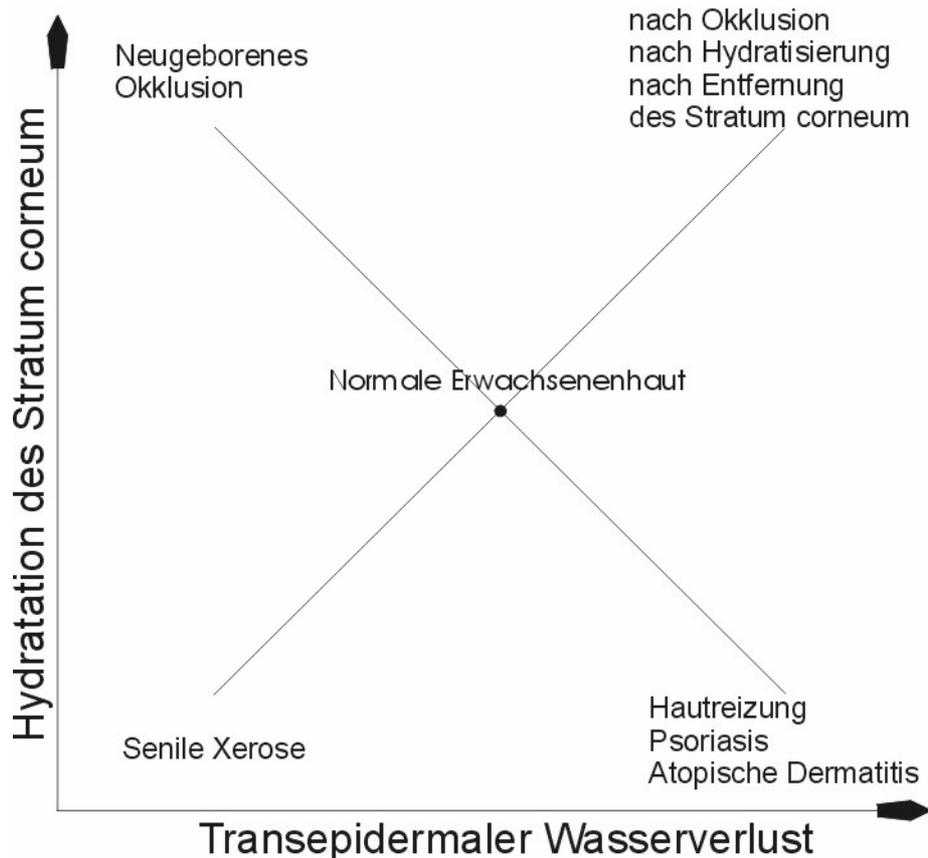


Abbildung 1: **Interpretation der kombinierten Messung des transepidermalen Wasserverlusts und der Hydratation des Stratum corneum.** Vergleich mit dem Hautzustand gesunder Erwachsener. Reife Neugeborene haben besonders in den ersten Lebensstunden niedrige TEWL- und hohe SCH-Werte (modifiziert nach Berardesca 1990 (31)).

1.5.3 pH-Wert der Hautoberfläche

Menschliche Extrazellulärflüssigkeit weist pH-Werte zwischen 7 und 7,5 auf. Der physiologische pH-Wert des Blutes wird durch mehrere Puffersysteme in einem besonders engen Intervall von 7,35 bis 7,45 konstant gehalten. An der Oberfläche des Stratum granulosum beträgt der pH-Wert ungefähr 7, der pH-Wert der Hautoberfläche dagegen 4-6. Durchschnittlich liegt also zwischen innerer und äußerer Oberfläche des

Stratum corneum ein pH-Gradient von 2 Einheiten vor. Dies entspricht einem H⁺-Aktivitätsunterschied von 1:100 über eine Strecke von weniger als 100 µm, außerhalb der Palmar- und Plantarflächen beträgt die Dicke des Stratum corneum sogar nur 10-15 µm (21). Das saure Milieu der Hautoberfläche scheint für die enzymatische Synthese der Hautbarriere, den Desquamationsprozess des Stratum corneum und zur Abwehr übermäßiger mikrobieller Besiedelung von großer Bedeutung zu sein (32). Nach kompletter Abtragung des Stratum corneum durch tape stripping sinkt der pH-Wert, ausgehend von Werten um 7, innerhalb der ersten Woche steil ab und erreicht erst nach 14 Tagen wieder das physiologische Niveau. Parallele Messungen von TEWL und Hautoberflächen-pH nach tape stripping haben zeigen können, dass die Regeneration der Hautbarriere und die Regeneration des Säuremantels eng zusammenhängen. Diese Beobachtungen haben biochemische Korrelate. Beispielsweise benötigen hydrolytische Enzyme, die während des Verhornungsprozesses der Keratinozyten aus den Lamellarkörperchen freigesetzt werden, ein saures Milieu. Diese Hydrolasen dienen sowohl zur extrazellulären Verarbeitung der Barrierelipide als auch zum Abbau der Desmosomen, die Voraussetzung für physiologische Abschuppung ist. Weitere Enzyme mit pH-Optimum im sauren Bereich sind die Acyl-CoA-Cholesterolester-Transferase und die Acyl-CoA-Retinol-Acyltransferase, die wichtige Rollen im Fettstoffwechsel der Epidermis spielen (21). Bei akutem, erosivem Ekzem kann der Hautoberflächen-pH 7,4 erreichen. Xeroderma und atopische sowie seborrhoische Dermatitis gehen mit Erhöhung des Hautoberflächen-pH am gesamten Integument einher (33). Bei Patienten mit atopischer Dermatitis wurde neben neutralisiertem Hautoberflächen-pH auch ein erhöhter TEWL und eine erniedrigte SCH beobachtet (34). Sowohl in der autosomal dominant vererbten als auch in der X-chromosomalen Form der Ichthyose findet man bei Abtragung des Stratum corneum durch tape stripping pathologische pH-Gradienten (35).

Beim Neugeborenen wurden an der Bauchhaut an den ersten beiden Lebenstagen fast neutrale pH-Werte gemessen. Zwischen dem 3. und 6. Lebenstag sinkt der pH unter 6. Ab dem 7. Lebenstag, spätestens am Ende des 1. Lebensmonats, sind pH-Werte unter 5 möglich (36). Auch bei Frühgeborenen mit Geburtsgewicht unter 2500 g wurden in den ersten 24 Stunden nach der Geburt neutrale Hauteigenschaften gefunden. Bei diesen Kindern wurde beobachtet, dass der pH-Wert erst in der 2. Lebenswoche unter 6 sinkt und bis zum Ende der 4. Lebenswoche in der Regel größer als 5,5 bleibt (37). Bei

Neugeborenen mit VLBW (very low birth weight: Geburtsgewicht unter 1500 g, aber nicht unter 1000 g) und ELBW (extremely low birth weight: Geburtsgewicht unter 1000 g) war am ersten Lebenstag die Erhöhung des Hautoberflächen-pH weniger ausgeprägt. Bei Jungen betrug er durchschnittlich 6,4 und bei Mädchen durchschnittlich 6,1. Auch hier findet sich ein steiler Abfall des Hautoberflächen-pH in der ersten Lebenswoche. Die vollständige Azidifizierung der Hautoberfläche scheint bei diesen Kindern bis zu 28 Tage zu dauern (38). Die neutrale oder sogar leicht basische Hautreaktion während der ersten beiden Lebensstage von reif- und frühgeborenen Neonaten wird darauf zurückgeführt, dass ihre Haut mit Vernix caseosa überzogen ist und die kontinuierliche Abtragung dieser Masse während der ersten Lebenswoche nach und nach die sauren Eigenschaften des Stratum corneum zum Vorschein kommen lässt. Die Umgebungstemperatur hat nach bisherigen Erkenntnissen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Messung des Hautoberflächen-pH von Frühgeborenen. Allerdings wurden wiederholt bei Jungen statistisch signifikant höhere pH-Werte als bei Mädchen beobachtet (37, 38).

1.5.4 Sebumetrie

Sebum besteht hauptsächlich aus Triglyzeriden, Wachsen und Squalen und entsteht in den Talgdrüsen. Talgdrüsen sind Hautanhangsgebilde, die in der Regel im Verbund mit Haarfollikeln auftreten. Beide Strukturen fasst man im Englischen als pilosebaceous unit zusammen. Die Talgdrüsen produzieren das Sebum auf holokrine Weise: Aus Basalzellen in der Proliferationszone der Drüsenläppchen entwickeln sich auf Lipidsynthese spezialisierte Sebozyten, die durch die permanente basale Proliferation aus der Drüse herausgedrängt werden. Durch ihre ununterbrochene Lipidsynthese wachsen die Sebozyten enorm an. Im Vergleich zu den Basalzellen kann sich ihr Volumen 150-fach vergrößern, bis schließlich die Zellmembran zerfällt und die Zellreste als Exkret ins Infundibulum des Haarschafts gelangen. Dieser Prozess dauert in der Regel 2-3 Wochen. Nach ungefähr einer weiteren Woche gelangt das Sebum aus dem Infundibulum an die Hautoberfläche. Während des Exkretionsvorganges und auf der Hautoberfläche unterliegt das Sebum Oxidationsprozessen und Wechselwirkungen mit der mikrobiellen Hautflora. Gemeinsam mit Lipiden epidermaler Herkunft bildet das Sebum einen Fettfilm auf der Hautoberfläche (39).

Bei behaarten Säugetieren dient Sebum zur Imprägnierung des Pelzes gegen Nässe

und zur Isolierung gegen Wärmeverlust. Menschliches Sebum unterstützt die räumliche Organisation der extrazellulären Lipidlamellen im Stratum corneum, schützt durch Antioxidantien wie α -Tocopherol (Vitamin E) die Haut gegen oxidativen Stress und UV-B-Strahlung, hat antimikrobielle Eigenschaften und reguliert die Wirkung von Hormonen und Neuropeptiden auf Zellverbände der Haut (40). Durch die Talgdrüsen gelangt die essentielle Linolsäure in das Sebum; es wird angenommen, dass auf diesem Wege die folliculäre Epidermis mit Linolsäure versorgt wird (41). Die Linolsäure wird für die Synthese von Acylceramiden benötigt, um eine stabile Barrierefunktion zu ermöglichen. Wird wegen mangelndem Linolsäureangebot Sapienat oder Oleat aus dem Sebum in Acylceramide eingebaut, beeinträchtigt dies die Barrierefunktion und löst eine Hyperkeratose der folliculären Epidermis aus, die bei der Pathogenese der Akne von Bedeutung ist (42). Linolsäure wirkt bei pH 5,5 toxisch auf *Staphylococcus aureus*, auch Sapienat hat antimikrobielle Aktivität. Diese Eigenschaften erklären zumindest teilweise die Schutzfunktion des Sebums für die Erhaltung der physiologischen Hautflora und gegen die Besiedlung mit pathogenen Keimen (43, 44).

Sebum ist das erste nachweisbare Drüsensekret in der Embryogenese des Menschen. Es ist ein wichtiger Bestandteil der Vernix caseosa. Nach der Geburt nimmt die Sebumexkretion bei Neugeborenen von Tag zu Tag statistisch signifikant zu und erreicht in der ersten Lebenswoche ihr Maximum. Es wurde beobachtet, dass parallel zum Verlauf bei Neugeborenen auch die Sebumexkretion bei ihren Müttern ansteigt. Dieser Zusammenhang ist 5 Wochen nach der Geburt, unabhängig davon, ob die Kinder gestillt werden oder Säuglingsnahrung erhalten, nicht mehr nachweisbar (45). Ein halbes Jahr nach der Geburt kommt die Sebumsynthese bis zur Pubertät fast vollständig zum Erliegen. Bis zum 9. Lebensjahr findet man auf der Hautoberfläche Sebummengen um $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, gelegentlich sogar Werte unter $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (43).

Der Fettgehalt der Hautoberfläche wird durch Sebumetrie nicht-invasiv analysiert. Zur Verfügung stehen der Zigarettenpapiertest, Lösungsmittel-Extraktionsverfahren, photometrische Methoden, die Bentonitkreide-Absorption und lipidsensible offenzellige Filmbänder. Das Sebum casual level (Sebum-CL) ist die einfachste Messgröße der Sebumetrie: Es gibt die Masse lipophiler Substanzen pro Flächeneinheit auf der unbehandelten Hautoberfläche an. Bei Erwachsenen kann der Sebum-CL zwischen 100 und $600 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ schwanken (39).

1.6 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die postnatalen Verläufe hautphysiologischer Messgrößen bei Frühgeborenen mit Gestationsalter von 30 bis 37 vollendeten Schwangerschaftswochen zu beobachten. Durch nicht-invasive Messung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL), der Hydratation des Stratum corneum (SCH), des pH-Werts der Hautoberfläche und des Sebum casual level (Sebum-CL) auf der Hautoberfläche werden Informationen über den Reifegrad des Stratum corneum bei dieser Frühgeborenenpopulation gewonnen und analysiert.

Das Stratum corneum ist die morphologische Entsprechung des hautphysiologischen Konzepts der "Hautbarriere", der Grenzschicht des Körpers zur Außenwelt. Die Barrierefunktion der Haut ist messtechnisch nicht direkt erfassbar. Als nicht-invasives Surrogatkriterium sind TEWL-Messungen bei Frühgeborenen schon häufig angewandt worden. Anhand des TEWL ist es möglich, den Zustand der Hautbarriere aufgrund der Permeabilität der Epidermis für Wasser zu objektivieren. Eine unreife Hautbarriere kann zu hohem transepidermalem Wasser- und Elektrolytverlust führen und durch Verdunstung des austretenden Wassers auf der Hautoberfläche dem Organismus Wärme entziehen. Neben Wasser- und Elektrolythaushaltsstörungen und Dysregulation der Körpertemperatur zeigt sich bei sehr früh geborenen Kindern eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen, für die die unreife Haut durch Verletzung bei invasiven intensivmedizinischen und -pflegerischen Maßnahmen als Eintrittspforte dienen kann (46).

Der Schutz der Haut von Frühgeborenen ist ein Anliegen, das die neonatologische und dermatologische Forschung seit langem beschäftigt. Dabei konnte bisher keine Einstimmigkeit in den Fragen, bis zu welchem Gestationsalter eine klinisch relevante Unreife der Haut vorliegt und welche Therapien zum Ausgleich einer durch Unreife verminderten Barrierefunktion am Besten geeignet sind, erzielt werden. Für den Vergleich verschiedener Therapieansätze sind kontrollierte und, soweit möglich, randomisierte klinische Studien vonnöten. Um solche durchführen zu können, benötigt man Effektmaße, die quantitative Vergleiche ermöglichen. Die hier verwendeten hautphysiologischen Messverfahren sind allesamt in früheren Arbeiten etabliert und diskutiert worden. Bisher fehlen jedoch Übersichtsarbeiten, die eine Gegenüberstellung der Methoden erlauben, mögliche Einflussfaktoren und Fehlerquellen übersichtlich

beschreiben und ihren tatsächlichen Einfluss auf erhobene Messwerte quantifizieren. Diese Arbeit hat das Ziel, diese Lücke zu schließen und die Messverfahren TEWL, SCH, Hautoberflächen-pH und Sebum-CL für die Verwendung in klinischen Studien auf dem Gebiet der Hautphysiologie von Frühgeborenen zu evaluieren.

Zu diesem Zweck wird die Haut von Frühgeborenen mit mindestens 30 vollendeten Schwangerschaftswochen Gestationsalter vom ersten Lebenstag bis zur 7. Lebenswoche an der Stirn, am Bauch, am Oberschenkel und am Gesäß mit den nicht-invasiven Messverfahren TEWL, SCH, Hautoberflächen-pH und Sebum-CL untersucht. Als Gruppierungsvariablen werden Geschlecht, Geburtsmodus, Gestationsalter und Geburtsgewicht, als mögliche Einflussfaktoren am jeweiligen Untersuchungstag werden Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Körpergewicht erfasst und analysiert.

Der TEWL bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen wurde bereits in einigen früheren Arbeiten gemessen. Auch der Hautoberflächen-pH ist ein bei reifen und unreifen Neugeborenen gründlich erforschtes Untersuchungsverfahren. Die Literatur zur Messung von TEWL und Hautoberflächen-pH wurde in Abschnitt 1.5.1 beziehungsweise 1.5.3 vorgestellt. Mit dem hier verwendeten Kapazitätsmessgerät Corneometer hingegen wurden Frühgeborene bisher nicht untersucht. Auch die Sebumetrie mit dem Sebumeter wurde bei Frühgeborenen noch nicht durchgeführt.

Durch die longitudinale Beobachtung von Frühgeborenen mit mindestens 30 Schwangerschaftswochen während der Neonatalperiode und im 2. Lebensmonat soll das Verständnis der postnatalen Adaptationsprozesse der Haut an die Außenwelt verbessert werden. Von besonderem Interesse ist die Prüfung der Messergebnisse auf etwaige Reifedefizite der Haut dieser Frühgeborenenpopulation. Diese Untersuchung soll zukünftigen Studien zur Barrierefunktion der Haut von Frühgeborenen die methodische Planung erleichtern und als Datengrundlage zum Vergleich dienen, um Erfolg oder Misserfolg von Therapien zur Unterstützung der Hautbarriere in Zukunft besser beurteilen zu können.

2 Methodik

2.1 Definition der untersuchten Population

Für die vorliegende Arbeit wurden Frühgeborene mit Gestationsalter zwischen 30 und 37 vollendeten Wochen sowie reife Neugeborene untersucht. Das Gestationsalter wurde ermittelt als Zeitspanne zwischen dem 1. Tag der letzten Regelblutung und dem Tag der Entbindung. Die Rekrutierungsentscheidung orientierte sich am Allgemeinzustand des Kindes. Grundsätzlich war eine Beeinträchtigung der postnatalen Entwicklung des Kindes durch die Messungen und die Gefahr der Übertragung infektiöser Erkrankungen durch den Untersucher oder das Untersuchungsgerät auszuschließen. Daher wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- lebensbedrohlicher Gesundheitszustand,
- akute oder chronische Erkrankung außer Frühgeburtlichkeit,
- Körpertemperatur liegt/lag unter 35 °C oder über 40 °C,
- Erkrankung des Immunsystems,
- Hauterkrankung mit Effloreszenzen, die mehr als 50% der Körperoberfläche bedecken,
- ansteckende Hauterkrankungen.

2.2 Studiendesign

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Beobachtungsstudie wurde vom 23.09.2003 bis zum 30.03.2006 als prospektive Monocenterstudie durchgeführt. Die Ethikkommission der Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, genehmigte in der Sitzung Nr. 277 am 11.09.2003 die Durchführung dieser Studie. Prof. Dr. med. R. Uebelhack, Vorsitzender der Ethikkommission, teilte die Genehmigung der Studienhauptverantwortlichen Prof. Dr. med. U. Blume-Peytavi am 12.09.2003 schriftlich mit. 60 Probandinnen und Probanden* wurden aus der Patientenschaft der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charité Campus Mitte, Klinik für Neonatologie,

* Die teilnehmenden Mädchen und Jungen werden im Folgenden aus Gründen der besseren Lesbarkeit des Textes nur als „Probanden“ oder „Studienteilnehmer“ bezeichnet. Damit sind beide Geschlechter gemeint, eine Information zur Geschlechtszugehörigkeit ist nicht enthalten.

rekrutiert und in die Untersuchung eingeschlossen. Zur Erprobung der nicht-invasiven hautphysiologischen Messverfahren an intakter Haut wurden zunächst 10 reife Neugeborene untersucht. Anschließend wurden die Messungen bei 50 Frühgeborenen durchgeführt. 2 Probanden wurden nachträglich wegen fehlerhafter Berechnung des Gestationsalters den reifen Neugeborenen zugerechnet.

2.3 Probandinnen und Probanden

Unter den 12 reifen Neugeborenen befanden sich 9 Mädchen und 3 Jungen. 8 Kinder wurden vaginal entbunden und 4 Kinder durch Sectio caesarea. 10 Kinder kamen mit normalem Geburtsgewicht (normal birth weight, NBW), 2 Kinder mit weniger als 2500 g, aber mindestens 1500 g Geburtsgewicht (low birth weight, LBW) zur Welt. Zwei Kinder waren hypotroph (Probandennummern 20 und 21), eines hypertroph (Probandennr. 3). Eutrophie und Dystrophie wurde anhand des Verhältnisses zwischen Geburtsgewicht und Gestationsalter unterschieden. Als Referenzwerte wurden die Körpermaße der Neugeborenen des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland verwendet (47). Alle Kinder, deren Geburtsgewicht zwischen dem 10. und der 90. Perzentil der Gewichtsverteilung des Vergleichskollektivs mit demselben Gestationsalter liegt, sind als eutroph definiert. Kinder, deren Geburtsgewicht unter dem 10. Perzentil der Referenzverteilung liegt, werden als hypotroph bezeichnet, Kinder mit Geburtsgewicht über dem 90. Perzentil als hypertroph.

Unter den 48 Frühgeborenen befanden sich 28 Mädchen und 20 Jungen. 10 Kinder kamen mit NBW, 34 Kinder mit LBW, 3 Kinder mit weniger als 1500 g, aber mindestens 1000 g Geburtsgewicht (VLBW) und 1 Kind mit 990 g Geburtsgewicht (ELBW) zur Welt. 5 Kinder waren hypotroph (Probandennummern 13, 28, 32, 33 und 55). 21 Kinder wurden vaginal entbunden und 27 Kinder durch Sectio caesarea.

Die anamnestischen und biometrischen Daten jedes einzelnen Probanden sind Tabelle 2 zu entnehmen. Eine ordnungsstatistische Zusammenfassung der Eigenschaften aller Probanden, aufgeteilt in reife Neugeborene und Frühgeborene, enthält Tabelle 3.

Tabelle 2: **Übersicht der Probanden**

| <i>Nr.</i> | <i>Geschlecht</i> | <i>GA</i> | <i>SSW</i> | <i>Gruppe</i> | <i>Geburts- gewicht</i> | <i>Gewichts- klasse</i> | <i>Geburts- länge</i> | <i>Geburts- modus</i> | <i>5-Min.- APGAR</i> | <i>NSB- pH</i> |
|------------|-------------------|-----------|------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| 1 | weiblich | 266 | 38 | term | 3060 | NBW | 51 | Sectio | 10 | 7,4 |
| 2 | männlich | 283 | 40+3 | term | 3555 | NBW | 52 | Sectio | 10 | 7,39 |
| 3 | weiblich | 271 | 38+5 | term | 3895 | NBW | 54 | vaginal | 10 | 7,36 |
| 4 | weiblich | 276 | 39+3 | term | 3100 | NBW | 51 | Sectio | 10 | 7,38 |
| 5 | weiblich | 280 | 40 | term | 3710 | NBW | 51 | vaginal | 9 | 7,21 |
| 6 | weiblich | 267 | 38+1 | term | 3175 | NBW | 48 | vaginal | 10 | 7,35 |
| 7 | weiblich | 292 | 41+5 | term | 3590 | NBW | 47 | vaginal | 10 | 7,32 |
| 8 | weiblich | 286 | 40+6 | term | 3460 | NBW | 54 | Sectio | 10 | 7,43 |
| 9 | männlich | 270 | 38+4 | term | 3560 | NBW | 52 | vaginal | 10 | 7,19 |
| 10 | weiblich | 285 | 40+5 | term | 3240 | NBW | 52 | vaginal | 10 | 7,27 |
| 11 | weiblich | 246 | 35+1 | preterm | 2060 | LBW | 43 | Sectio | 9 | n. e. |
| 12 | männlich | 246 | 35+1 | preterm | 2450 | LBW | 47 | Sectio | 8 | n. e. |
| 13 | männlich | 227 | 32+3 | preterm | 990 | ELBW | 36 | Sectio | 9 | n. e. |
| 14 | weiblich | 248 | 35+3 | preterm | 2280 | LBW | 46 | Sectio | 10 | 7,35 |
| 15 | weiblich | 248 | 35+3 | preterm | 2120 | LBW | 44 | Sectio | 10 | 7,32 |
| 16 | weiblich | 226 | 32+2 | preterm | 1810 | LBW | 45 | Sectio | 8 | 7,32 |
| 17 | männlich | 226 | 32+2 | preterm | 1690 | LBW | 42 | Sectio | 6 | 7,31 |
| 18 | weiblich | 244 | 34+6 | preterm | 1994 | LBW | 44 | vaginal | 10 | 7,35 |
| 19 | weiblich | 244 | 34+6 | preterm | 1970 | LBW | 43 | vaginal | 8 | 7,26 |
| 20 | männlich | 259 | 37 | term | 2480 | LBW | 48 | vaginal | 9 | 7,33 |
| 21 | weiblich | 259 | 37 | term | 2390 | LBW | 48 | vaginal | 7 | 7,2 |
| 22 | weiblich | 236 | 33+5 | preterm | 2530 | NBW | 46 | Sectio | 9 | 7,32 |
| 23 | weiblich | 238 | 34 | preterm | 2060 | LBW | 42 | Sectio | 8 | 7,22 |
| 24 | weiblich | 215 | 30+5 | preterm | 1475 | VLBW | 40 | Sectio | 5 | 7,29 |
| 25 | männlich | 246 | 35+1 | preterm | 2340 | LBW | 46 | Sectio | 10 | 7,32 |
| 26 | männlich | 227 | 32+3 | preterm | 2060 | LBW | 44 | Sectio | 8 | 7,36 |
| 27 | männlich | 248 | 35+3 | preterm | 2400 | LBW | 48 | Sectio | 9 | 7,4 |
| 28 | weiblich | 248 | 35+3 | preterm | 1988 | LBW | 44 | Sectio | 10 | 7,41 |
| 29 | weiblich | 223 | 31+6 | preterm | 1700 | LBW | 40 | vaginal | 6 | 7,31 |
| 30 | männlich | 223 | 31+6 | preterm | 1900 | LBW | 44 | vaginal | 8 | 7,22 |

| Nr. | Geschlecht | GA | SSW | Gruppe | Geburts- gewicht | Gewichts- klasse | Geburts- länge | Geburts- modus | 5-Min.- APGAR | NSB- pH |
|-----|------------|-----|------|---------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------|
| 31 | weiblich | 239 | 34+1 | preterm | 1890 | LBW | 43 | vaginal | 9 | 7,36 |
| 32 | weiblich | 257 | 36+5 | preterm | 2050 | LBW | 47 | Sectio | 9 | 7,35 |
| 33 | weiblich | 242 | 34+4 | preterm | 1430 | VLBW | 40 | Sectio | 9 | 7,27 |
| 34 | männlich | 238 | 34 | preterm | 2205 | LBW | 45 | Sectio | 8 | 7,31 |
| 35 | männlich | 249 | 35+4 | preterm | 2723 | NBW | 49 | vaginal | 9 | 7,31 |
| 36 | weiblich | 254 | 36+2 | preterm | 2868 | NBW | 49 | vaginal | 8 | 7,31 |
| 37 | weiblich | 244 | 34+6 | preterm | 2860 | NBW | 49 | vaginal | 9 | 7,42 |
| 38 | weiblich | 242 | 34+4 | preterm | 2515 | NBW | 46 | vaginal | 10 | 7,31 |
| 39 | weiblich | 238 | 34 | preterm | 1790 | LBW | 42 | Sectio | 7 | 7,36 |
| 40 | weiblich | 238 | 34 | preterm | 1900 | LBW | 43 | Sectio | 6 | 7,38 |
| 41 | männlich | 244 | 34+6 | preterm | 2050 | LBW | 45 | Sectio | 8 | 7,15 |
| 42 | weiblich | 238 | 34 | preterm | 2050 | LBW | 45 | vaginal | 7 | 7,32 |
| 43 | weiblich | 247 | 35+2 | preterm | 2430 | LBW | 44 | vaginal | 9 | 7,25 |
| 44 | weiblich | 249 | 35+4 | preterm | 2625 | NBW | 45 | vaginal | 9 | 7,25 |
| 45 | männlich | 253 | 36+1 | preterm | 2730 | NBW | 47 | Sectio | 9 | 7,34 |
| 46 | männlich | 253 | 36+1 | preterm | 2680 | NBW | 48 | Sectio | 9 | 7,32 |
| 47 | männlich | 222 | 31+5 | preterm | 1990 | LBW | 45 | Sectio | 7 | 7,33 |
| 48 | weiblich | 250 | 35+5 | preterm | 2860 | NBW | 51 | vaginal | 9 | n. e. |
| 49 | weiblich | 231 | 33 | preterm | 2050 | LBW | 44 | vaginal | 8 | 7,26 |
| 50 | weiblich | 231 | 33 | preterm | 2025 | LBW | 44 | vaginal | 5 | 7,12 |
| 51 | männlich | 228 | 32+4 | preterm | 1460 | VLBW | 40 | Sectio | 8 | 7,31 |
| 52 | männlich | 231 | 33 | preterm | 1960 | LBW | 45 | vaginal | 9 | 7,19 |
| 53 | männlich | 212 | 30+2 | preterm | 1740 | LBW | 41 | vaginal | 8 | 7,38 |
| 54 | männlich | 243 | 34+5 | preterm | 2320 | LBW | 47 | Sectio | 9 | 7,3 |
| 55 | männlich | 243 | 34+5 | preterm | 1680 | LBW | 43 | Sectio | 9 | 7,24 |
| 56 | weiblich | 232 | 33+1 | preterm | 1640 | LBW | 37 | vaginal | 10 | 7,28 |
| 57 | weiblich | 238 | 34 | preterm | 1935 | LBW | 42 | vaginal | 9 | 7,4 |
| 58 | weiblich | 238 | 34 | preterm | 2144 | LBW | 46 | vaginal | 9 | 7,41 |
| 59 | männlich | 243 | 34+5 | preterm | 2690 | NBW | 46 | vaginal | 9 | 7,26 |
| 60 | männlich | 227 | 32+3 | preterm | 1820 | LBW | 45 | Sectio | 10 | 7,33 |

Nr. = Probandennummer; GA = postmenstruelles Gestationsalter in Tagen; SSW = vollendete Schwangerschaftswoche + Tage; Geburtsgewicht in g; Geburtslänge = Körperlänge in cm; 5-Min.-Apgar = APGAR-Score in der 5. Lebensminute; NSB-pH = pH-Wert des Nabelschnurbluts; term = termingerechtes Neugeborenes; preterm = Frühgeborenes; Definition von NBW/LBW/VLBW/ELBW in Abschnitt 2.3; n.e. = nicht erfasst.

Tabelle 3: **Ordnungsstatistische Maßzahlen zur Übersicht der Probanden**

| Maßzahlen | reife Neugeborene (n=12) | | | Frühgeborene (n=48) | | |
|------------------------|--------------------------|--------|---------|---------------------|--------|---------|
| | Minimum | Median | Maximum | Minimum | Median | Maximum |
| <i>Gestationsalter</i> | 259 | 273,5 | 292 | 212 | 240,5 | 257 |
| <i>Vollendete SSW</i> | 37 | 39+0,5 | 41+5 | 30+2 | 34+2,5 | 36+5 |
| <i>Geburtsgewicht</i> | 2390g | 3350g | 3895g | 990g | 2050g | 2868g |
| <i>Geburtslänge</i> | 47cm | 51cm | 54cm | 36cm | 44,5cm | 51cm |
| <i>5-Min.-APGAR</i> | 7 | 10 | 10 | 5 | 9 | 10 |
| <i>NSB-pH</i> | 7,19 | 7,34 | 7,43 | 7,12 | 7,315 | 7,42 |

N = Anzahl der Probanden; *Gestationsalter* (postmenstruelle Zählweise) in Tagen; *SSW* = vollendete Schwangerschaftswoche, ggf. + Tage der nächsten begonnenen SSW; *5-Min.-Apgar* = APGAR-Score in der 5. Lebensminute; *NSB-pH* = pH-Wert des Nabelschnurlutes.

2.4 Material

2.4.1 Geräte

Corneometer® CM 825 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

Flachmembran-pH-Einstabmesskette LoT 403-S7/80 (Mettler Toledo International Inc., Greifensee, Schweiz)

Multi Probe Adapter MPA® 9 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

Notebook Computer Vaio® PCG-Z600RE (Sony Corporation, Tokyo, Japan)

Skin-pH-Meter® PH 905 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

Sebumeter® SM 815 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

Room Condition Sensor (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

Tewameter® TM 300 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

2.4.2 Sonstiges Material

Ampuwa® Destilliertes Wasser für Spülzwecke (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg)

CaviCide® Multi-Purpose Disinfectant 709 ml (Metrex Research Corporation, Romulus, USA)

Incidin® Extra N Oberflächendesinfektionsmittel für medizinisches Material 0,25%
(Ecolab GmbH, Düsseldorf)

Kleberinge für TM 300 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

NBS-Standard-Pufferlösung pH=4,01 250ml (Sensortechnik Meinsberg GmbH, Ziegra-Knobelsdorf)

NBS-Standard-Pufferlösung pH=6,86 250ml (Sensortechnik Meinsberg GmbH, Ziegra-Knobelsdorf)

Messbandkassetten für SM 815 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

Microsoft® Windows® 98, 2nd Edition, Version 4.10.2222 A (Microsoft Corporation, Redmond, USA)

Multi Probe Adapter Software, Version 1.3.2.8 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Köln)

Softasept® N Alkoholische Lösung 250 ml (B. Braun Melsungen AG, Melsungen)

2.5 Untersuchungsapparatur

Die Untersuchungsapparatur bestand aus einem Multi Probe Adapter MPA 9 mit den Sonden TM 300, CM 825, PH 905 und SM 815 und einem Room Condition Sensor. Das MPA 9 wurde per serielle Schnittstelle mit einem Notebook Computer verbunden. Die Messsignale der Sonden wurden mittels Multi Probe Adapter Software auf dem Computerbildschirm dargestellt. Um die Untersuchungen direkt in den Patientenzimmern der Klinik für Neonatologie am Campus Charité Mitte durchführen zu können, wurden Geräte und Zubehör in einem Rollschrank der Firma Haeberle aufbewahrt und für die Messungen auf seiner Arbeitsoberfläche aufgebaut.

2.6 Untersuchungsverfahren

2.6.1 Transpidermaler Wasserverlust

Die von uns verwendete Methode des Wasserdampfdruckgradienten, auch Evaporimetrie genannt, wurde in den siebziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts an den Universitäten von Linköping und Uppsala zur selektiven Bestimmung des transepidermalen Wasserverlusts (TEWL) entwickelt, der dem kutanen Wasserverlust pro Flächeneinheit bei Inaktivität der Schweißdrüsen entspricht (48). Die Geräte dieser

Bauart bieten sich durch ihre geringe Größe, gute Transportfähigkeit und leichte Handhabung für die Untersuchung am Krankenbett, besonders im Inkubator, an. Der Messkopf wird auf die Hautoberfläche aufgesetzt und bis zum Erreichen eines Fließgleichgewichts der Wasserdampfbewegung zwischen Haut und Luft in Position gehalten. Das Messverfahren bestimmt durch zwei Sensoren, die in unterschiedlicher Höhe in zur Hautoberfläche orthogonaler Achse in einem offenen Kunststoffzylinder befestigt sind, zwei Luftfeuchtigkeits- und Lufttemperaturwerte. Daraus wird der am jeweiligen Sensor vorliegende Wasserdampfdruck berechnet. Der Aufbau des Messkopfes ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Der Berechnung des TEWL aus diesen Werten liegt die Annahme zugrunde, dass in einer 10mm dicken Luftschicht um die Haut das Ficksche Diffusionsgesetz Gültigkeit hat:

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

Danach ist die in der Zeit dt diffundierte Stoffmenge dm proportional zur Diffusionsfläche F , zum Konzentrationsgradienten dc/dx und zu einem Diffusionskoeffizienten D , der von der diffundierenden Substanz und dem Lösungsmedium abhängt (49).

Wandelt man diese Gleichung um in

$$dm/dt \cdot F^{-1} = -D \cdot dc/dx$$

so findet man links vom Gleichheitszeichen im Zähler die Stoffmenge m , im Nenner die Zeit t und die Diffusionsfläche F . Setzt man an diese Stelle den Transepidermalen Wasserverlust mit der Dimension Wassermasse pro Zeit und Fläche in g/m^2h und statt der Konzentrationsdifferenz dc die Differenz der beiden vom Messgerät gemessenen Wasserdampfdruckwerte dp in Pascal, erhält man die Gleichung

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

Ihr zufolge kann der TEWL aus dp errechnet werden, wenn D' und dx , der Abstand der beiden Sensoren in Meter, bekannt sind. Der Differenzenquotient dp/dx wird als Wasserdampfdruckgradient bezeichnet. Für die Konstante D' wurde experimentell der Wert $0,67 \cdot 10^{-3} g (m \cdot h \cdot Pa)^{-1}$ ermittelt (48).

Das Ergebnis wurde ursprünglich evaporation rate (ER) genannt. Man schlug vor, aus mehreren ER-Messungen in verschiedenen Körperregionen den TEWL für den gesamten Organismus zu berechnen. In der heutigen Literatur hingegen wird das

Messergebnis als TEWL an der jeweils angegebenen Körperstelle bezeichnet.

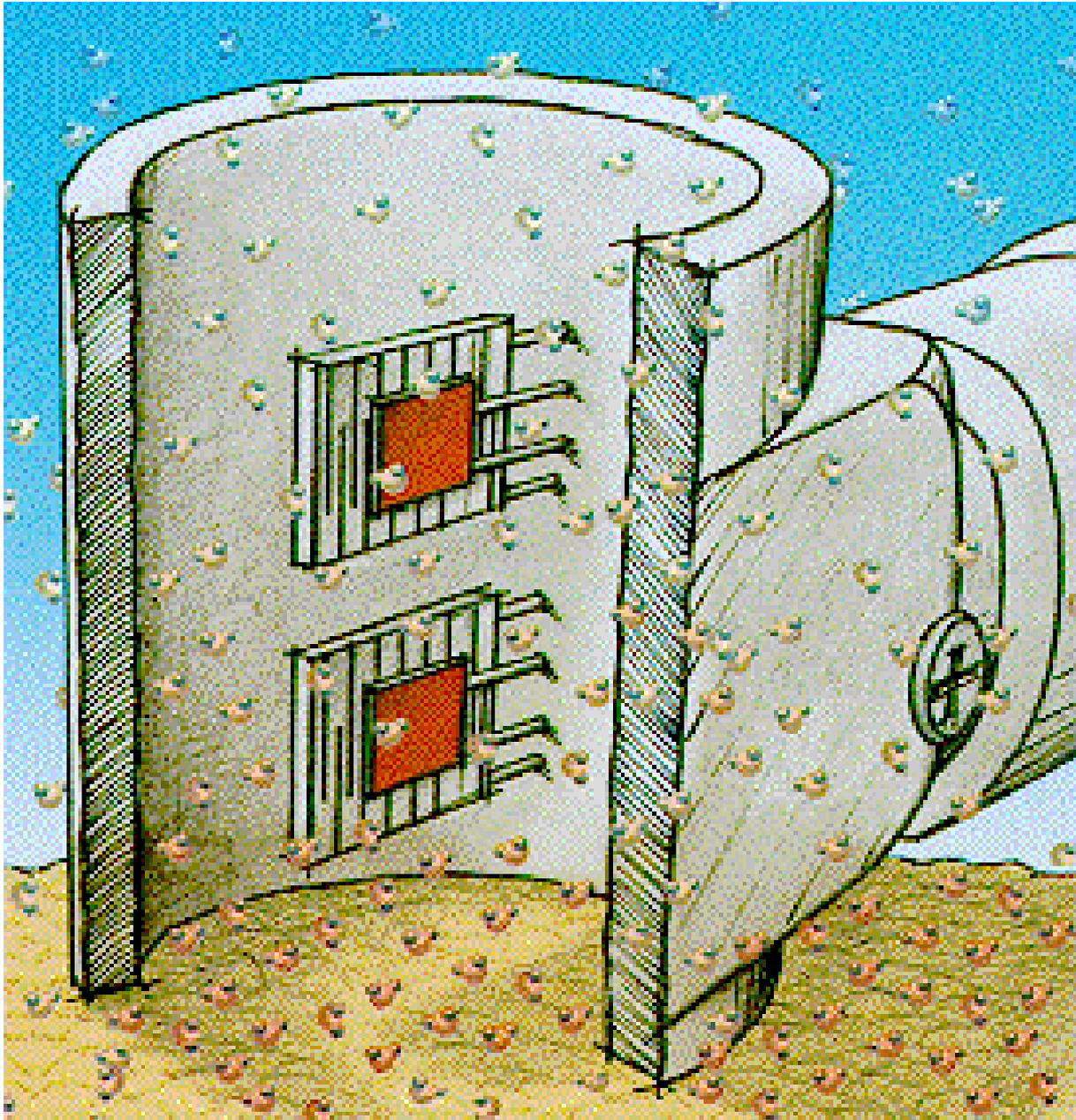


Abbildung 2: **Aufbau des Tewameters TM 300.** Der Messkopf ist aufgeschnitten dargestellt, um die Anordnung der Sensoren zu verdeutlichen. Maße des Zylinders: Durchmesser 10 mm; Höhe 20 mm (Bildquelle: <http://www.courage-khazaka.de/download/bilder/tewprinz.tif>)

Unsere Untersuchungen wurden in den Patientenzimmern der Klinik für Neonatologie am Charité Campus Mitte durchgeführt, in denen eine Klimaanlage für stabile Umgebungsbedingungen sorgte. Der TEWL wurde mithilfe eines Tewameter TM 300 bestimmt. Die Sonde wurde vor Anwendung am Probanden desinfiziert und der

Messkopf mit einseitig klebenden Ringen versehen, um direkten Hautkontakt und Verunreinigungen zu vermeiden. Der Messzylinder wurde senkrecht und maximal 45° von der Vertikalen abweichend auf das zu untersuchende Hautareal aufgesetzt. Spalten zwischen Messzylinder und Haut wurden vermieden, damit sich eine ungestörte Luftsäule im Messzylinder bilden konnte. Nach Messbeginn wurde jede Sekunde von der Software der aktuelle Messwert angezeigt. Sobald sich bei der Darstellung der Messwerte auf dem Computerbildschirm ein stabiles Plateau bildete, wurde die Messung beendet. Die Messungen dauerten 20 bis 40 Sekunden. Das von der Gerätesoftware ausgegebene Messergebnis wurde in das case report form (CRF) übertragen. Zwischen den Messungen wurde das Tewameter mit einer Schutzkappe versehen im Untersuchungswagen gelagert.

2.6.2 Hydratation des Stratum corneum

Das hier angewendete Corneometer CM 825 gehört zur Gruppe der Kapazitätsmessgeräte. Die Kapazität ist die Ladungsmenge, die ein elektrischer Kondensator aufnehmen kann. Der klassische Plattenkondensator besteht aus zwei Platten aus leitfähigem Material, die durch ein nicht leitendes Medium (Luft, Vakuum, Glas, Kunststoff, Keramik o. ä.) getrennt sind. Wird der Kondensator an eine Spannungsquelle angeschlossen, kann durch das nicht leitende Medium kein Strom fließen. Die anliegende Spannung entzieht jedoch einer Kondensatorplatte Elektronen, sodass eine positive Ladung entsteht, und baut an der gegenüberliegenden Platte einen Elektronenüberschuss auf, der eine negative Ladung bewirkt. Gleichzeitig entsteht durch die gegensinnige Ladung zwischen beiden Platten ein elektrisches Feld. Dieser Zustand bleibt bestehen, selbst wenn die Spannungsquelle entfernt wird. Materie, die dem elektrischen Feld des Kondensators ausgesetzt wird, wie zum Beispiel der Isolator zwischen den Platten, wird durch die Feldkräfte polarisiert. Die atomaren Elektronenhüllen werden von der positiven Ladung angezogen, die Atomkerne von der negativen. Da in nicht leitender Materie die Ladungsträger nicht beweglich sind, entstehen lediglich auf molekularer Ebene Dipole. Je stärker die Moleküle polarisierbar sind, desto größer wird die Kapazität des Kondensators. Der Faktor, um den ein Stoff die Kapazität eines Kondensators im Vergleich zum Vakuum erhöht, wird Dielektrizitätskonstante genannt. Die Dielektrizitätskonstante ist bei den meisten Stoffen kleiner als 7, bei Wasser hingegen liegt sie bei ca. 81. Diesen Unterschied macht sich das Corneometer zunutze. Sein Messkopf besteht aus einer 7 x 7 mm messenden

Keramikplatte, in die Leiter aus Gold eingebettet sind. Während bei Plattenkondensatoren die Feldlinien des elektrischen Feldes hauptsächlich im rechten Winkel zu den Platten verlaufen, entstehen zwischen den Goldleitern im Corneometermesskopf Streufelder mit überwiegend bogenförmigen Feldlinien. Die Kondensatorstränge liegen unter einer dünnen Glasplatte, die einen Stromfluss in die Haut verhindert. Wird der Messkopf auf die Haut aufgesetzt, dringt das elektrische Feld in sie ein und polarisiert die Moleküle der Haut. Entsprechend ihrem Wassergehalt steigt die Kapazität des Messkondensators. Um die Kapazität zu bestimmen, wird die Kondensatoranordnung mit konstanter Stromstärke aufgeladen, bis sich eine definierte Spannung aufgebaut hat. Die Kapazität des Messkondensators unter Einfluss der untersuchten Haut ergibt sich aus folgender Gleichung:

$$C = t \cdot I / U$$

Darin ist C die Kapazität, t die Zeit, die bis zum Erreichen der Spannung U verstreicht, und I die verwendete Stromstärke (50).

Das Corneometer erzeugt bei Hautkontakt ein Wechselstromfeld mit 40-75 Hz Taktfrequenz. Eine galvanische Reaktion, d.h. eine Dissoziation von Ladungsträgern, die die Voraussetzung für einen Stromfluss ist, findet dabei in der untersuchten Haut nicht statt. Die Untersuchungszeit für Einzelmessungen beträgt wenig mehr als 1 Sekunde, das Wechselstromfeld besteht lediglich 20 Millisekunden. Das Messergebnis wird als dimensionslose Zahl zwischen 0 und 130 angezeigt. Als Normalwerte gelten am Kopf und Rumpf Werte über 60, an den Extremitäten über 50 (51). Laut Hersteller sind die Anordnung der Goldleiter und die Beschaffenheit der Glasabdeckung so gewählt, dass die Eindringtiefe des elektrischen Feldes 30 μm beträgt. In der Fachliteratur wird hingegen eine maximale Eindringtiefe von 100 μm beschrieben (28). Damit wird die Dicke des Stratum corneum an den meisten Körperstellen, abgesehen von den schwierigen Anteilen der Palmae und Plantae, überschritten. Es wurde allerdings berichtet, dass die übrigen im Handel erhältlichen elektrischen SCH-Messgeräte noch tiefere Schichten der Haut erreichen können und daher für eine Beurteilung des Stratum corneum ungeeignet scheinen (52). Für das Corneometer ist festzuhalten, dass die genaue Eindringtiefe des elektrischen Feldes unklar und die Messapparatur nicht optimal auf die Untersuchung der dünnen Epidermis Frühgeborener abgestimmt ist.

Das Gerät wurde vor Anwendung am Probanden desinfiziert. Der Messkopf wurde flach auf das zu untersuchende Hautareal aufgesetzt. Leichter Druck wurde ausgeübt, bis das Messergebnis von der Gerätesoftware angezeigt wurde und in das CRF übertragen werden konnte. Zwischen den Messungen wurde das Corneometer in einem Schaumstoffblock im Untersuchungswagen gelagert.

2.6.3 pH-Wert der Hautoberfläche

Die Abkürzung pH entstand aus dem lateinischen „pondus hydrogenii“ (deutsch: Gewicht des Wasserstoffs) und ist definiert als negativer dekadischer Logarithmus der Aktivität des ionisierten Wasserstoffs (H^+), der aus einem hüllenlosen Proton besteht, in einer wässrigen Lösung. Die Aktivität a ist die wirksame Konzentration eines chemischen Stoffes. Sie wird aus der Konzentration c mittels des experimentell ermittelten Aktivitätskoeffizienten f gemäß folgender Gleichung berechnet:

$$a = f \cdot c$$

Der Unterschied zwischen Konzentration und Aktivität eines Stoffes in einem chemischen System beruht auf physikalisch-chemischen Prozessen wie Hydratation, Reaktionen mit Lösungsbestandteilen, Dissoziationsvorgängen usw. (49). Mit zunehmender Verdünnung nähert sich der Aktivitätskoeffizient dem Wert 1 und wird in der Regel ignoriert. Die im Alltag gebräuchliche Definition des pH-Wertes ist daher die des negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration freier Protonen in einer wässrigen Lösung (35).

Durch den pH-Wert kann man saure ($pH < 7$), basische oder alkalische ($pH > 7$) und neutrale ($pH = 7$) Lösungen unterscheiden. Saure Eigenschaften entstehen durch überschüssige Protonen, basische Eigenschaften durch überschüssige Hydroxid-Ionen (OH^-). In einer wässrigen Lösung ist die Konzentration der H^+ und OH^- -Ionen streng aneinander gekoppelt. Diese Beziehung gibt für Messungen bei Zimmertemperatur folgende Gleichung wieder:

$$c(H^+) \cdot c(OH^-) = 1 \cdot 10^{-14}$$

Dieses Produkt nennt man das Ionenprodukt des Wassers. Mit seiner Hilfe kann man aus jedem pH-Wert auch die Konzentration der Hydroxid-Ionen in derselben Lösung berechnen. Eine einmolare Säure, die in Lösung vollständig dissoziiert, erzeugt einen pH-Wert von 0. Neutrale Lösungen sind durch ein ausgeglichenes

Konzentrationsverhältnis von Protonen und Hydroxid-Ionen charakterisiert, sodass aufgrund des Ionenproduktes des Wassers ein pH-Wert von 7 resultiert. Eine einmolare Base, die in Lösung vollständig dissoziiert, erzeugt entsprechend einen pH-Wert von 14. Höhere Konzentrationen sind theoretisch möglich, aber praktisch nicht messbar. Daher ist die pH-Skala traditionell zwischen 0 und 14 begrenzt (49).

Das hier verwendete Skin-pH-Meter PH 905 ist ein eichbares Potentiometer, das die Spannung zwischen einer Mess- und einer Referenzelektrode misst. In Kombination mit dem Skin-pH-Meter wurde die Flachmembran-pH-Einstabmesskette LoT 403-S7/80 benutzt. Die Elektroden sind bei Einstabmessketten in einem Glaszylinder mit einer planen Glasmembran als Auflagefläche untergebracht. Die Glasmembran ist Bestandteil der aktiven Messelektrode. Bei Kontakt mit Wasser bildet sich in der Glasmembran eine Gelschicht, die je nach pH der gemessenen Substanz Protonen aufnehmen oder abgeben kann. Durch diese Ladungsverschiebung entsteht zwischen Innen- und Außenseite der Glasmembran eine Potentialdifferenz, die sich durch die Elektrolytlösung im Inneren auf die Messelektrode überträgt. Die Differenz zwischen dem entstandenen Potential an der Messelektrode und dem konstanten Potential an der Referenzelektrode wird durch das Messgerät in einen pH-Wert umgewandelt (53). Der Hautoberflächen-pH unterscheidet sich von der üblichen pH-Metrie dadurch, dass die Hautoberfläche keine wässrige Lösung ist. Die Elektrode wird bei Hautoberflächen-pH-Messungen mit destilliertem Wasser befeuchtet, sodass der Messwert lediglich die Aktivität der in der Flüssigkeit löslichen Säuren und Basen wiedergeben kann (35).

Das pH-Meter wurde zu Beginn eines Messtages mit Referenzpufferlösungen kalibriert und vor Anwendung am Probanden desinfiziert. Für die Messung wurde die Auflagefläche der Glaselektrode mit destilliertem Wasser befeuchtet, senkrecht oder maximal 45° von der Vertikalen abweichend auf das zu untersuchende Hautareal aufgesetzt und vor der Messwertbestimmung für 10 Sekunden ohne Druck in Position gehalten. Zwischen den einzelnen pH-Wertbestimmungen am selben Kind wurde die Glaselektrode mit destilliertem Wasser gespült. Das von der Software angegebene Messergebnis wurde in das CRF übertragen. Nach Abschluss der Untersuchung eines Kindes wurde das pH-Meter diskonnektiert und das destillierte Wasser verworfen. Die Glaselektrode wurde aufrecht in gesättigter Kaliumchloridlösung gelagert.

2.6.4 Sebumetrie

Das Sebum-CL wurde mit dem Sebumeter SM 815, dessen photometrisches Messprinzip der Milchglasmethode von Schaefer und Kuhn-Bussius nachempfunden ist, bestimmt. Diese hatten die Beobachtung, dass die Lichtdurchlässigkeit von Milchglas durch Aufdruck kleiner Fettmengen stark zunimmt, zur quantitativen Bestimmung des Hautoberflächenfettes nutzbar gemacht. Die im blauen Wellenlängenbereich photometrisch erfasste Transmissionszunahme von auf die Haut gedrückten Milchglasplättchen ist proportional zur auf der Hautoberfläche vorhandenen Fettmasse, sodass anhand einer Eichkurve vom Transmissionswert auf die Fettmasse geschlossen werden kann (54). Anstelle von Milchglas wird beim Sebumeter eine 0,1 mm dicke mattierte Kunststoffolie, die als Band in eine Kassette eingespannt ist, für eine standardisierte Zeit auf die Hautoberfläche gedrückt. Eine Federkonstruktion im Messkopf der Kassette erzeugt einen konstanten Anpressdruck von 10 Newton (39). In Abbildung 3 sind Kassettenkopf und Photometerschacht schematisch dargestellt. Wie bei Milchglas nimmt die Lichttransmission des benutzten Folienabschnittes durch den Kontakt mit lipophilen Substanzen zu. Der Anstieg der Transmission wird mittels Licht mit Wellenlänge $\lambda = 510 \text{ nm}$ im Photometerschacht des Multi Probe Adapters bestimmt. Unter Verwendung interner Eichungsdaten errechnet das Gerät einen Fettmassenwert in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (55). Es ist allgemein akzeptiert, dass Messwerte im Bereich 50-300 gute Annäherungswerte der tatsächlichen Fettmenge auf der Haut in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ wiedergeben. Vergleiche zwischen Sebumetermessungen und klinischer Klassifizierung des optischen Hautaspektes ergaben, dass maximal 80% der mit dem Sebumeter gemessenen extrem trockenen oder seborrhoischen Hautzustände auch klinisch richtig eingestuft werden, und dass im mittleren Skalenbereich Messwert und klinische Einschätzung nur schwach korrelieren. Daher ist mit Fehlern zu rechnen, wenn nur aufgrund des optischen Eindruckes eine Therapieentscheidung gefällt wird (56).

Die Messbandkassette wurde vor Anwendung am Probanden desinfiziert. Für jede Messung wurde ein ungebrauchtes Stück Messband benutzt. Zu Beginn wurde die Transmission des ungebrauchten Messbandes photometrisch bestimmt und als Nullwert festgelegt. Der Kopf der Messbandkassette wurde mit leichtem Druck auf die zu untersuchende Hautstelle aufgesetzt. Die Verweildauer des Messbandes auf der Hautoberfläche des Probanden betrug 30 Sekunden. Nach Ablauf der Messzeit wurde die Transmissionszunahme des Messbandes ermittelt. Der von der Software

angegebene Messwert in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ wurde in das CRF übertragen. Zwischen den Messungen wurde die Messbandkassette im Untersuchungswagen aufbewahrt.

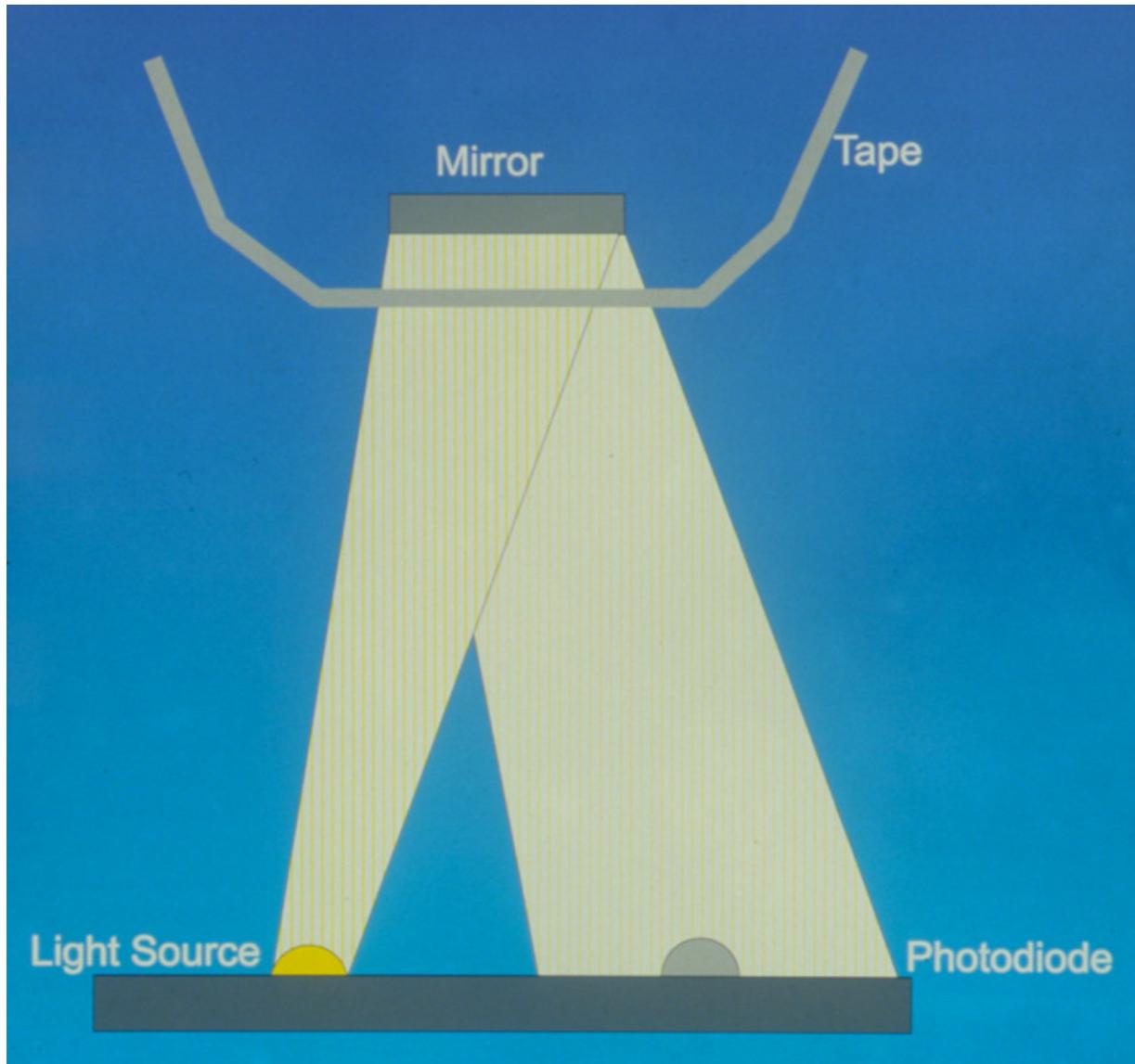


Abbildung 3: **Aufbau des Sebumeter SM 815.** In der oberen Bildhälfte sind Spiegel und Messfolie, Bestandteile der Messkassette, dargestellt, die untere Hälfte der Abbildung bildet die Photometereinheit des Messgerätes ab (Bildquelle: <http://www.courage-khazaka.de/download/bilder/sebuprinz.tif>).

2.7 Abbruchkriterien

Die Studienteilnahme wurde vorzeitig beendet, wenn ein Ausschlusskriterium nachträglich eintrat beziehungsweise bekannt wurde oder wenn die Eltern um Beendigung der Messungen baten oder ambulante Untersuchungstermine ablehnten.

2.8 Studienablauf

Der Einschluss der Probanden wurde in Absprache mit den behandelnden Ärztinnen/Ärzten der neonatologischen Klinik vollzogen. Den Sorgeberechtigten wurde das Informationsschreiben ausgehändigt, ein mündliches Aufklärungsgespräch wurde durchgeführt und - nach Beantwortung aller zu dem Zeitpunkt bestehenden Fragen - die schriftliche Einwilligung der Sorgeberechtigten eingeholt. Die schriftliche Patienteninformation und die Einwilligungserklärung wurden doppelt ausgefertigt. Ein Satz der unterschriebenen Formulare wurde den Sorgeberechtigten ausgehändigt, den zweiten Satz verwahrte die Studienhauptverantwortliche. Aus dem case report form (CRF) zur Aufzeichnung des Untersuchungsverlaufs konnte den Datenschutzbestimmungen entsprechend ohne Kenntnis der Probandenkodierung kein Personenbezug hergestellt werden.

Im Stamblatt des CRF wurden dokumentiert:

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

Jede Untersuchung wurde im CRF in einem Messblatt wie folgt dokumentiert:

1. Datum, Uhrzeit, Umgebungsbedingungen, Körpermaße
2. Hautzustand
3. Einhaltung des Pflegeregimes
4. Zustand des Kindes vor und nach der Messung
5. Messwerte

Die im ursprünglichen Studiendesign vorgesehenen Untersuchungstage sind Tabelle 4 entnehmen. Da nur sehr wenige Eltern zu den ambulanten Untersuchungsterminen

erschienen, konnten nur die in Tabelle 5 aufgeführten Messungen ausgewertet werden.

Tabelle 4: **Untersuchungsplan**

| Monat | Monat 1 | | | | | | | Monat 2 | | | | Monat 3 | | | | | | |
|-----------|---------|---|---|---|---|---|---|---------|----|----|----|-------------|---|---|---|----|----|----|
| Woche | Woche 1 | | | | | | | W | W | W | W | W | W | W | W | W | W | W |
| | | | | | | | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Lebenstag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 15 | 22 | 29 | 1 X / Monat | | | | | | |
| | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | | | | | | |

W = Woche; X = Untersuchungstermin.

Tabelle 5: **Ausgewertete Untersuchungstage**

| Woche | Woche 1 | | | | | | | W2 | W3 | W4 | W5 | W7 |
|-----------|---------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|
| Lebenstag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 15 | 22 | 29 | 43 |
| | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

W = Woche; X = Untersuchungstermin.

Um eine Beeinflussung der Messwerte durch Körperpflege und Externtherapie zu verhindern, wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neonatologie für die Probanden ein besonderes Hautpflegeregime erstellt. Die teilnehmenden Kinder durften nicht gebadet sowie nur mit klarem Wasser gewaschen werden und es durfte keine prophylaktische Externtherapie mit Vaseline, Ölen, Emulsionen, Moisturizern oder Kosmetika durchgeführt werden. Ausdrücklich erlaubt waren die Behandlung von pathologisch veränderter Haut, beispielsweise einer Windeldermatitis mit weicher Zinkpaste oder einer Dermatomykose mit mykostatikahaltigen Externa, die Entfernung von Mekonium mit Öl und die Imprägnierung des Gesäßes mit Vaseline, solange Mekonium abgesetzt wurde. Auch das Einfetten rissiger Haut an Händen und Füßen wurde wegen des geringen Verunreinigungsrisikos für die Messstellen erlaubt. Zwischen Hautpflegemaßnahmen und Messungen wurde ein sechsstündiger Zeitabstand eingehalten.

Die Messungen erfolgten, soweit möglich, während der vormittäglichen Versorgungszeit des Kindes, die je nach Ernährungsplan zwischen 10:30 Uhr und 12 Uhr stattfand. Das

hatte folgende Vorteile: Die Ruhezeiten des Kindes wurden nicht gestört, die Eltern konnten bei Interesse teilnehmen, das Kind konnte sich an die Umgebung außerhalb des Bettes akklimatisieren und Entkleiden, Ankleiden sowie Körperpflege konnten von den Eltern oder vom Pflegepersonal durchgeführt werden. So ließ sich die Dauer einer Messung und damit die Belastung für das Kind minimieren.

Zu Beginn jedes Messtages wurde die Messapparatur im Untersuchungswagen in die Klinik für Neonatologie transportiert. Der Untersuchungswagen und die Geräteoberflächen wurden gereinigt und mit Flächendesinfektionsmittel abgewischt. Unmittelbar vor jeder Untersuchung wurde die gesamte Apparatur desinfiziert. Für die Desinfektion der Sonden wurden mit Desinfektionslösung getränkte Kompressen benutzt. Die Glaselektrode wurde mit Sprühdesinfektionsmittel benetzt und nach Verdunstung der Lösung in destilliertem Wasser immersiert.

Das Kind wurde vor der Körperpflege aus der Obhut des Pflegepersonal oder der Eltern übernommen, es befand sich zu diesem Zeitpunkt unbekleidet auf dem Wickeltisch oder im Inkubator. Zur Aufzeichnung von Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit wurde der Room Condition Sensor am Kopfende der Wickelunterlage oder der Inkubatorliegefläche platziert.

Messpunkte:

1. Stirn, mittig zwischen Augenbrauen und Haaransatz
2. Abdomen, lateral des Bauchnabels
3. Außenfläche des distalen Oberschenkels
4. Glutealregion

Die Stirn eignete sich als Messpunkt wegen ihrer leichten Zugänglichkeit und weil sie in der Regel als einzige Körperstelle nicht mit Textilien bedeckt war. Das Gesäß wurde als Messpunkt gewählt, um den Einfluss der Okklusion durch die Windel und die Wirkung von Stuhl und Urin zu beobachten. Der Oberschenkel wurde als Repräsentant der Extremitäten untersucht, weil er die beste Auflagefläche für die Sonden bot und durch sanften Griff am Unterschenkel leicht ruhigzuhalten war. Der Messpunkt am Oberschenkel lag am distalen Ende an der lateralen Seite und somit so weit wie möglich vom Windelbereich entfernt, war aber in der Regel durch Kleidung oder Decken abgedeckt. Das Abdomen wurde zur Repräsentation der Hautverhältnisse am Rumpf

ausgewählt. Entscheidend hierfür war die einfachere Zugänglichkeit im Vergleich zum Rücken, so dass die Messungen in Rücken- und Seitenlage durchgeführt werden konnte und eine Umlagerung in Bauchlagerung unnötig war. So blieb minimal handling gewährleistet und die Ruhe des Kindes weitgehend ungestört. Der Thorax wurde nicht untersucht, da dort EKG-Elektroden fixiert waren und eine Beeinträchtigung der Messungen durch Klebstoffreste oder Hautreizungen nicht ausgeschlossen wäre.

Abfolge der Messgeräte:

1. Tewameter
2. Corneometer
3. Skin-pH-Meter
4. Sebumeter (nur Stirn und Oberschenkel)

Während der Messung wurde das Kind in Rücken- oder Seitenlage gelagert. Die vier Sonden wurden nicht auf exakt dieselben Stellen, sondern angrenzende Areale aufgesetzt. Bei großer Unruhe wurde das Kind vor der Messung mit Glukoselösung oder einer Anfüterung gemäß Nahrungsplan beruhigt. Im Anschluss an die Sebumetermessung wurde von der Benutzeroberfläche der MPA-Software das Ergebnis der Raumtemperatur- und Luftfeuchtigkeitsmessung abgelesen und in das CRF übertragen. Anschließend wurde das Kind in die Obhut des Pflegepersonals oder der Eltern übergeben. Der Klebering des Tewameters und das destillierte Wasser wurden verworfen.

2.9 Auswertung

2.9.1 Exploratorische Analyse

Die exploratorische Analyse der erhobenen Daten wurde in folgende Schritte unterteilt:

1. Darstellung der durch die einzelnen Messverfahren an den jeweiligen Messstellen erhobenen Werte durch je einen Boxplot pro Messtag zur Begutachtung des Verlaufs.
2. Darstellung der zusätzlich erhobenen Parameter Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Körpergewicht in ihrer Beziehung zu den Messverfahren im Streudiagramm.

Der Boxplot ist die graphische Darstellung der Ausreißerdefinition von Tukey, die auch bei nicht-normalverteilten oder kleinen Stichproben zur Betrachtung von Merkmalsverteilungen geeignet ist. Der Box des Boxplots liegen ordnungsstatistische Maßzahlen zugrunde. Für Ordnungsstatistiken werden die zu untersuchenden Daten vom kleinsten (Minimum) bis zum größten Wert (Maximum) geordnet, sodass eine sogenannte geordnete Reihe entsteht. Zur Charakterisierung der geordneten Reihe werden folgende Maßzahlen ermittelt:

Der Median Me teilt die geordnete Reihe in zwei gleich große Teile, sodass unterhalb und oberhalb des Medians genau gleich viele Messwerte liegen. Ist die Anzahl der erhobenen Messwerte ungerade, ist der in der Mitte liegende Wert der geordneten Reihe gleich dem Median. Ist die Anzahl der erhobenen Werte gerade, ist der Median gleich dem arithmetischen Mittel aus dem kleinsten Wert der oberen Hälfte und dem größten Wert der unteren Hälfte der geordneten Reihe. Unterteilt man auf diese Weise auch die untere sowie die obere Hälfte der geordneten Reihe, erhält man die Quartile: diejenigen Messwerte, die gemeinsam mit dem Median die geordnete Reihe in gleich große Viertel teilen. Unterhalb des unteren Quartils Qu liegen 25%, unterhalb des oberen Quartils Qo hingegen 75% aller Werte der geordneten Reihe. Man kann die geordnete Reihe in beliebig viele weitere Fraktile einteilen. Häufig wird eine Unterteilung in Perzentile vorgenommen. Das z . Perzentil ist derjenige Wert der geordneten Reihe, unterhalb dessen $z\%$ und oberhalb dessen $(100-z)\%$ aller erhobenen Werte liegen. Qu entspricht dem 25. Perzentil, Qo dem 75. Perzentil und der Median dem 50. Perzentil. Die Interquartildistanz oder F-Spanne $FS = Qo - Qu$ umschließt 50% aller erhobenen Werte und schließt das oberste und das unterste Viertel der geordneten Reihe aus. Auf diese Weise erhält man eine mittlere Spannweite, die zum Vergleich mehrerer Datenmengen geeignet ist (57).

Im Boxplot werden diese Maßzahlen folgendermaßen dargestellt: Der untere Querbalken der Box zeigt den Wert von Qu an, der obere Querbalken den Wert von Qo . Den Wert des Medians zeigt eine weitere horizontale Linie innerhalb der Box an. Für die Bewertung einzelner Messwerte als Ausreißer werden die Quartile und die F-Spanne oder mittlere Spannweite zugrunde gelegt: Es wird eine innere Eingrenzung festgelegt mit den Grenzen $Qu - 1,5 \cdot FS$ und $Qo + 1,5 \cdot FS$ und eine äußere Eingrenzung mit den Grenzen $Qu - 3 \cdot FS$ und $Qo + 3 \cdot FS$. Der kleinste und der größte Wert innerhalb der inneren Eingrenzung werden mit jeweils einem horizontalen Strich markiert, der durch je

eine vertikale Linie mit der Box verbunden wird (57). Werte, die außerhalb der inneren Eingrenzung und innerhalb der äußeren Eingrenzung liegen, werden als Ausreißer bewertet und in unserer Darstellung durch einen Kreis (○) markiert. Werte, die außerhalb der äußeren Eingrenzung liegen, werden als extreme Ausreißer bewertet und in unserer Darstellung durch einen Stern (★) markiert. Neben diesen Ausreißermarkierungen ist die Probandennummer angegeben.

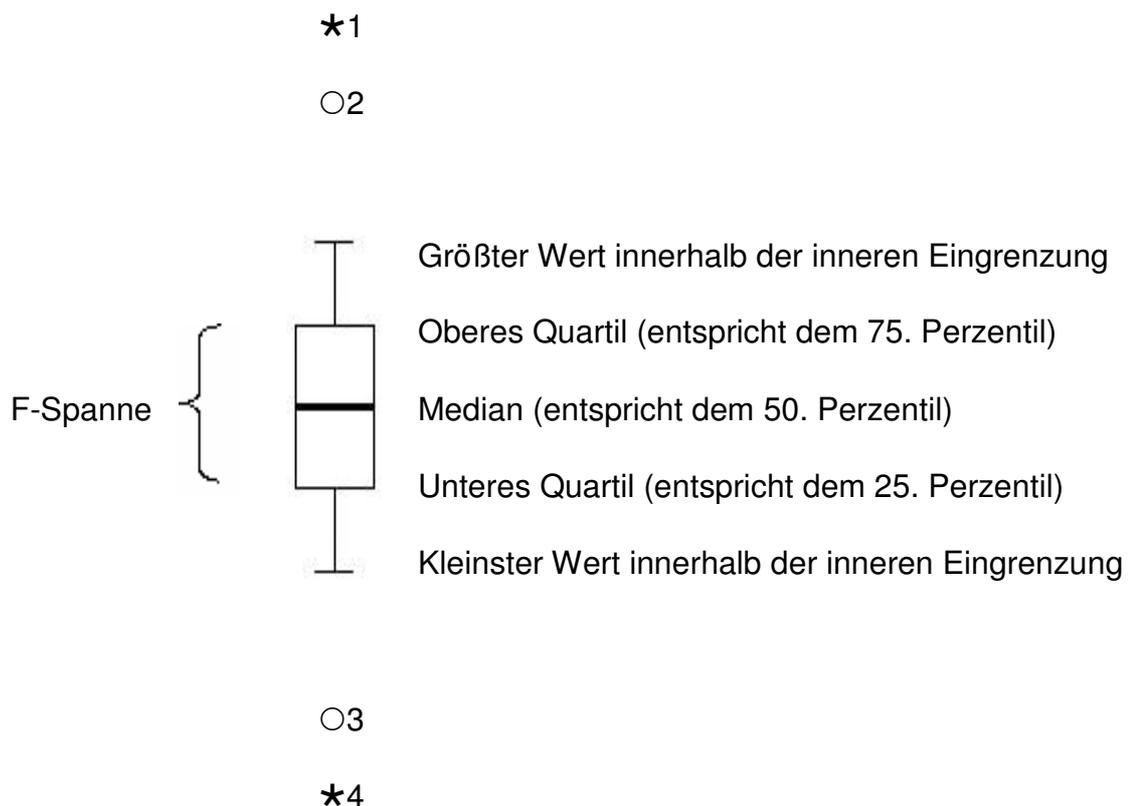


Abbildung 4: **Muster eines Boxplots gemäß der Ausreißerdefinition nach Tukey.** ○: Messwert außerhalb der inneren Eingrenzung (Ausreißer) mit Probandennummer; ★: Messwert außerhalb der äußeren Eingrenzung (extremer Ausreißer) mit Probandennummer; F-Spanne: Mittlere Spannweite.

Zur Analyse der Beziehungen zwischen den Messwerten und den täglich erhobenen Parametern Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Tagesgewicht wurden Streudiagramme angelegt. Das Streudiagramm dient zur Darstellung der Beziehung zwischen zwei Variablen x und y . Alle Wertepaare (x,y) werden in einem rechtwinkligen Koordinatensystem aufgetragen. Aus dem entstandenen Streubild kann man erste Hinweise gewinnen,

- ob ein Zusammenhang erkennbar ist oder die Variablen unabhängig wirken,
- ob hohe Werte von x regelmäßig gepaart mit hohen Werten von y auftreten (positiver Zusammenhang),
- ob hohe Werte von x regelmäßig gepaart mit niedrigen Werten von y auftreten (negativer Zusammenhang),
- ob ein beobachteter Zusammenhang sich deterministisch bzw. funktional (minimale Streuung) oder stochastisch ("Punktwolke" = stark gestreut) darstellt,
- ob ein beobachteter Zusammenhang linear oder nichtlinear erscheint (57).

Die exploratorische Datenanalyse wurde mithilfe des Computerprogramms SPSS® 12.0G for Windows® (SPSS Inc.) durchgeführt.

2.9.2 Konfirmatorische Analyse

Zur konfirmatorischen Analyse der Daten führten wir folgende Untersuchungen durch:

1. Nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman
2. Nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner

Zur Korrelationsanalyse der im Streudiagramm untersuchten Parameterbeziehungen wurde der Rangkorrelationskoeffizient r_s nach Spearman ermittelt, der für die Analyse nicht-normalverteilter Daten und kleiner Stichproben empfohlen wird und im Gegensatz zum Pearsonschen Korrelationskoeffizienten r auch nichtlineare Zusammenhänge wiedergeben kann. Die Spearmansche Korrelationsanalyse überprüft, ob für alle Wertepaare (x,y) ein monotoner Zusammenhang zwischen den Variablen x und y besteht. Überprüft wird die Summe aller Differenzen der Ränge $R(x)$ der Variablen x bzw. $R(y)$ der Variablen y in geordneter Reihe. Der Koeffizient r_s bewegt sich in den Grenzen $[-1; 1]$. Ein Zusammenhang zwischen x und y gilt als positiv korreliert, wenn $r_s > 0$. Dann treten kleine (große) Werte von x mit kleinen (großen) Werten von y auf. Ein Zusammenhang zwischen x und y gilt als negativ korreliert, wenn $r_s < 0$. In diesem Fall treten kleine Werte von x mit großen Werten von y auf und umgekehrt. Wenn $r_s \sim 0$, liegt keine Korrelation vor (57).

Zur statistischen Überprüfung des Einflusses des Lebensalters, des Geschlechts, des Geburtsmodus, des Gestationsalters und des Geburtsgewichts auf die Messwerte der

Frühgeborenen wurden die erhobenen Daten einer nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner unterzogen (58). Zur Analyse von Geschlecht und Geburtsmodus wurden die untersuchten Frühgeborenen jeweils dichotom aufgeteilt. Dadurch ergaben sich bei der Untersuchung des Geschlechts eine Gruppe mit 20 Jungen und eine Gruppe mit 28 Mädchen. Bei der Untersuchung des Geburtsmodus ergaben sich eine Gruppe mit 21 vaginal entbundenen und eine Gruppe mit 27 durch Kaiserschnitt entbundenen Frühgeborenen. Zur Untersuchung der Merkmale Gestationsalter und Geburtsgewicht wurden die Frühgeborenen nach geordneter Reihe in jeweils drei Gruppen aufgeteilt. Als Gruppengrenzwerte wurden das jeweilige $33\frac{1}{3}$. und $66\frac{2}{3}$. Perzentil verwendet, sodass jede Gruppe aus 18 Kindern bestand.

Das Ergebnis der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner wird in dieser Arbeit graphisch durch ein Verlaufsdiagramm des relativen Effekts dargestellt. Der relative Effekt beschreibt die Abweichung der an einem bestimmten Zeitpunkt vorliegenden Werteverteilung von einer Referenzverteilung, die aus allen analysierten Werteverteilungen einer Untersuchungsserie ermittelt wird. Ein relativer Effekt zwischen 0,5 und 1 an einem gegebenen Untersuchungszeitpunkt bedeutet, dass die Messwerte an diesem Untersuchungszeitpunkt tendenziell größer sind als die hypothetischen Werte der Referenzverteilung, ein relativer Effekt zwischen 0 und 0,5 bedeutet, dass die Messwerte tendenziell kleiner sind als die hypothetischen Werte der Referenzverteilung. Diese Diagramme vereinfachen bei komplexen Analysen, die zum Beispiel bei Vergleichen zwischen drei Gruppen an mehreren Zeitpunkten notwendig sind, die Darstellung der beobachteten Sachverhalte durch bessere Übersichtlichkeit, führen aufgrund der Vereinfachung aber zwangsläufig zu einem Informationsverlust im Vergleich zum Boxplot, da die Werteverteilungen nicht mehr sichtbar sind. Vergleiche zwischen zwei Gruppen werden daher in dieser Arbeit nach Möglichkeit durch gruppierte Boxplots dargestellt.

Die nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman wurde mithilfe des Computerprogramms SPSS® 12.0G for Windows® (SPSS Inc.) durchgeführt. Die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner wurde, unter Anleitung durch Frau Dipl.-Stat. Tania Schink vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, mithilfe des Computerprogramms The SAS System (SAS Institute Inc.) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Voruntersuchung bei reifen Neugeborenen

Vor Beginn der Messungen an Frühgeborenen wurden zur Erprobung und internen Kontrolle 10 reife Neugeborene mit den beschriebenen Messverfahren untersucht. Diese Messreihe wurde nicht vom Untersucher der Frühgeborenen-Messungen, sondern im Rahmen einer Research-Fellowship von Frau Yushan Brittany Chiou, MD, durchgeführt. Bei 2 Kindern der Frühgeborenen-Messreihe stellte sich nach Studieneinschluss heraus, dass das Gestationsalter fehlerhaft berechnet war und keine Frühgeburtlichkeit vorlag. Diese 2 Kinder wurden nachträglich in die Voruntersuchungsgruppe der reifen Neugeborenen aufgenommen. Daher änderte sich das ursprüngliche Zahlenverhältnis von 10 reifen Neugeborenen und 50 Frühgeborenen zu 12:48. Während der Voruntersuchung wurde neben Stirn, Abdomen und Gesäß die Haut am Unterschenkel der Kinder untersucht. Da sich diese Messstelle als ungeeignet erwies – besonders Sebummessungen konnten nicht regelgerecht durchgeführt werden – wurde stattdessen das Hautareal am lateralen Oberschenkel unmittelbar proximal des Kniegelenks als Untersuchungspunkt gewählt und das Protokoll für die Untersuchungen an Frühgeborenen entsprechend geändert. Im Folgenden werden die Messergebnisse der Voruntersuchung zusammengefasst. Dazu werden die Werte des unteren Quartils, des Medians und des oberen Quartils in Tabellenform für diejenigen Lebenstage angegeben, an denen mindestens 4 Kinder untersucht werden konnten.

Tabelle 6: **Anzahl der untersuchten reifen Neugeborenen pro Messtermin**

| <i>Messtermin</i> | 1. LT | 2. LT | 3. LT | 4. LT | 5. LT | 6. LT | 7. LT | 2. LW | 3. LW | 4. LW | 5. LW | 7. LW |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <i>n</i> | 1 | 11 | 12 | 10 | 5 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |

LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; *n* = Anzahl der untersuchten Probanden.

Tabelle 7: **Median und Quartile des TEWL bei reifen Neugeborenen, 2. - 6. LT**

| <i>Körperregion</i> | <i>LA</i> | <i>n</i> | <i>unteres Quartil</i> | <i>Median</i> | <i>oberes Quartil</i> |
|---------------------|-----------|----------|------------------------|---------------|-----------------------|
| <i>Stirn</i> | 2. LT | 11 | 8,6500 | 9,4000 | 12,2000 |
| | 3. LT | 12 | 6,2500 | 6,9500 | 8,9500 |
| | 4. LT | 10 | 6,0000 | 7,4500 | 9,6000 |
| | 5. LT | 5 | 8,0000 | 8,1000 | 12,7000 |
| | 6. LT | 4 | 4,5500 | 5,7500 | 6,8000 |
| <i>Bauch</i> | 2. LT | 11 | 11,4500 | 13,3000 | 14,5500 |
| | 3. LT | 12 | 6,7000 | 8,4000 | 10,7000 |
| | 4. LT | 10 | 9,5000 | 10,9000 | 12,0000 |
| | 5. LT | 5 | 8,1000 | 10,7000 | 11,3000 |
| | 6. LT | 4 | 6,6500 | 8,4500 | 9,4000 |
| <i>Gesäß</i> | 2. LT | 11 | 14,1000 | 19,3000 | 24,4000 |
| | 3. LT | 11 | 10,6500 | 14,3000 | 15,9000 |
| | 4. LT | 10 | 8,5000 | 10,9000 | 16,0000 |
| | 5. LT | 5 | 11,3000 | 11,6000 | 12,9000 |
| | 6. LT | 4 | 8,9000 | 14,8000 | 17,3000 |

TEWL = Transepidermaler Wasserverlust in g/m²h; LA = Lebensalter; n = Anzahl der untersuchten Probanden; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

Tabelle 8: **Median und Quartile der SCH bei reifen Neugeborenen, 2. – 6. LT**

| <i>Körperregion</i> | <i>LA</i> | <i>n</i> | <i>unteres Quartil</i> | <i>Median</i> | <i>oberes Quartil</i> |
|---------------------|-----------|----------|------------------------|---------------|-----------------------|
| <i>Stirn</i> | 2. LT | 11 | 32,5200 | 42,7200 | 45,6600 |
| | 3. LT | 12 | 30,8400 | 31,7400 | 37,8800 |
| | 4. LT | 10 | 27,0000 | 35,8700 | 43,4400 |
| | 5. LT | 5 | 30,1200 | 39,3600 | 49,3200 |
| | 6. LT | 4 | 30,4200 | 46,5600 | 54,9600 |
| <i>Bauch</i> | 2. LT | 11 | 37,0200 | 40,5000 | 47,4000 |
| | 3. LT | 12 | 30,9000 | 38,9400 | 49,1900 |
| | 4. LT | 10 | 37,2000 | 42,2700 | 54,3600 |
| | 5. LT | 5 | 44,2800 | 44,4000 | 44,4000 |
| | 6. LT | 4 | 53,0300 | 61,0700 | 74,5200 |
| <i>Gesäß</i> | 2. LT | 11 | 41,8000 | 57,1200 | 64,3200 |
| | 3. LT | 11 | 43,1300 | 55,4400 | 68,8800 |
| | 4. LT | 10 | 44,5000 | 49,9800 | 52,4400 |
| | 5. LT | 5 | 55,9200 | 56,6400 | 60,3600 |
| | 6. LT | 4 | 54,1200 | 68,8800 | 97,6800 |

SCH = Hydratation des Stratum corneum (dimensionslos); LA = Lebensalter; n = Anzahl der untersuchten Probanden; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

Tabelle 9: **Median und Quartile des Hautoberflächen-pH bei reifen Neugeborenen, 1. – 6. LT**

| <i>Körperregion</i> | <i>LA</i> | <i>n</i> | <i>unteres Quartil</i> | <i>Median</i> | <i>oberes Quartil</i> |
|---------------------|-----------|----------|------------------------|---------------|-----------------------|
| <i>Stirn</i> | 2. LT | 11 | 5,8800 | 6,5000 | 6,7750 |
| | 3. LT | 12 | 5,7550 | 6,1800 | 6,6700 |
| | 4. LT | 10 | 5,3300 | 5,8300 | 6,6800 |
| | 5. LT | 5 | 4,7800 | 4,8700 | 5,4600 |
| | 6. LT | 4 | 4,7000 | 5,0550 | 5,1250 |
| <i>Bauch</i> | 2. LT | 11 | 6,0150 | 6,4100 | 7,0450 |
| | 3. LT | 12 | 5,8500 | 6,1200 | 6,3950 |
| | 4. LT | 10 | 5,5700 | 6,0850 | 6,8100 |
| | 5. LT | 5 | 4,8600 | 4,9700 | 6,0100 |
| | 6. LT | 4 | 5,2750 | 5,5950 | 5,8550 |
| <i>Gesäß</i> | 2. LT | 11 | 6,0000 | 6,3500 | 6,5600 |
| | 3. LT | 11 | 5,7300 | 5,8600 | 6,1750 |
| | 4. LT | 10 | 5,3400 | 5,8100 | 6,0400 |
| | 5. LT | 5 | 5,4200 | 5,5600 | 5,6100 |
| | 6. LT | 4 | 5,2900 | 5,6850 | 6,0450 |

LA = Lebensalter; *n* = Anzahl der Probanden; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

Tabelle 10: **Median und Quartile des Sebum-CL bei reifen Neugeborenen, 1. – 6. LT**

| <i>Körperregion</i> | <i>LA</i> | <i>n</i> | <i>unteres Quartil</i> | <i>Median</i> | <i>oberes Quartil</i> |
|---------------------|-----------|----------|------------------------|---------------|-----------------------|
| <i>Stirn</i> | 2. LT | 11 | 89,5000 | 100,0000 | 167,0000 |
| | 3. LT | 12 | 75,0000 | 129,5000 | 222,0000 |
| | 4. LT | 10 | 60,0000 | 115,5000 | 199,0000 |
| | 5. LT | 5 | 93,0000 | 109,0000 | 143,0000 |
| | 6. LT | 4 | 77,0000 | 154,0000 | 212,5000 |

Sebum-CL = Sebum casual level in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; *LA* = Lebensalter; *n* = Anzahl der untersuchten Probanden; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

3.2 Ergebnisse der Frühgeborenen-Messreihe

Die Verteilung der Messwerte wird durch die Boxplot-Darstellung nach Tukey veranschaulicht. *Qu*, die Untergrenze der grauen Box, zeigt genau den Wert an, der größer ist als $\frac{1}{4}$ und kleiner als $\frac{3}{4}$ der gemessenen Werte in geordneter Reihe, entspricht also dem 25. Perzentil. *Qo*, die Obergrenze der grauen Box im Boxplot, zeigt genau den Wert an, der größer ist als $\frac{3}{4}$ und kleiner als $\frac{1}{4}$ der gemessenen Werte in geordneter Reihe, entspricht also dem 75. Perzentil. Der Median *Me* schließlich entspricht dem 50. Perzentil. In Tabellenform werden zusätzlich die Zahlenwerte von

Q_u , Me und Q_o an denjenigen Tagen angegeben, an denen die Anzahl der untersuchten Kinder mindestens 12 war, sodass jedes Viertel der geordneten Reihe mindestens 3 Messwerte enthält.

Tabelle 11: Anzahl der untersuchten Frühgeborenen pro Messtermin

| Messtermin | 1. LT | 2. LT | 3. LT | 4. LT | 5. LT | 6. LT | 7. LT | 2. LW | 3. LW | 4. LW | 5. LW | 7. LW |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| n | 5 | 25 | 37 | 39 | 34 | 30 | 30 | 27 | 19 | 12 | 5 | 3 |

LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; n = Anzahl der untersuchten Probanden.

Anhand der Vorüberlegungen wurden für die konfirmatorische Analyse folgende Hypothesen formuliert:

H_{0_1} : Das Lebensalter hat keinen Effekt auf die Messungen.

H_{A_1} : Das Lebensalter hat einen Effekt auf die Messungen.

Falls H_{0_1} abgelehnt wird, wird folgendes Hypothesenpaar überprüft:

H_{0_2} : Mit fortschreitendem Lebensalter zeigen die Messwerte keinen zunehmenden oder abnehmenden Trend.

H_{A_2} : Mit fortschreitendem Lebensalter zeigen die Messwerte einen zunehmenden oder abnehmenden Trend.

Die Nullhypothese überprüften wir durch die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner. Die Nullhypothese wurde abgelehnt, wenn die Wahrscheinlichkeit p für das Auftreten der beobachteten Messwerteverteilung bei Gültigkeit der Nullhypothese unter 0,05 fiel. Je kleiner der Wert der Wahrscheinlichkeit p , desto unwahrscheinlicher ist die Gültigkeit der Nullhypothese. Bei Werten der mit der Gültigkeit der Nullhypothese verbundenen Wahrscheinlichkeit $p < 0,05$ wird in dieser Arbeit die der Alternativhypothese entsprechende Beobachtung als „statistisch signifikant“ bezeichnet. Ist die mit der Gültigkeit der Nullhypothese verbundene Wahrscheinlichkeit $p < 0,01$, wird die der Alternativhypothese entsprechende Beobachtung als „statistisch hochsignifikant“ bezeichnet. Alle ermittelten p -Werte sind getrennt nach Untersuchungsverfahren in Tabelle 12, Tabelle 14, Tabelle 16 und Tabelle 18

dargestellt. Alle p -Werte unter 0,05 sind durch Fettdruck hervorgehoben.

Für die Verlaufsanalyse der Merkmale TEWL und Hautoberflächen-pH setzten wir einen Verlauf von hohen Werten bei Geburt zu abnehmenden Werten mit fortschreitendem Lebensalter voraus, beim Merkmal SCH erwarteten wir eine tendenzielle Zunahme der Messwerte mit fortschreitendem Lebensalter. Die Sebum-CL-Messreihe wurde nach Betrachtung der exploratorischen Analyse nicht auf Trends überprüft.

Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen den zu Studienbeginn erhobenen Gruppierungsvariablen Geschlecht, Geburtsmodus, Gestationsalter und Geburtsgewicht und den Messwerten wurde eine gruppierte nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner durchgeführt. Geschlecht und Geburtsmodus als dichotome Merkmale erforderten keine weitere Vorbereitung der Daten. Für die Untersuchung der Merkmale Gestationsalter und Geburtsgewicht wurde die Stichprobe nach geordneter Reihe in 3 Gruppen mit jeweils 18 Kindern aufgeteilt. Das Vorgehen ist in Abschnitt 2.9.2 beschrieben. Die Analyse nach Gruppierungsvariablen konnte für die Messungen am 1. Lebenstag sowie von der 4. bis zur 7. Lebenswoche wegen zu kleiner Wertemengen nicht durchgeführt werden.

Zur Korrelationsanalyse wurden die Messungen an der Stirn am 4. Lebenstag und in der 4. Lebenswoche herangezogen. Die Stirn wurde gewählt, da nur an dieser Körperstelle ein gleichzeitiger Einfluss von Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Gewicht anzunehmen ist. Die übrigen Körperstellen waren in der Regel zumindest von Textilien bedeckt oder durch die Windel okkludiert, sodass unsere Luftfeuchtigkeits- und Raumtemperaturmessung nicht die dort herrschenden Bedingungen wiedergeben konnten. Der 4. Lebenstag wurde gewählt, weil an diesem Messtermin die meisten Probanden untersucht werden konnten ($n=37$). Der Messtermin in der 4. Lebenswoche wurde als langfristiger Vergleichswert für die Korrelationskoeffizienten vom 4. Lebenstag verwendet. Er war der letzte, an dem die Anzahl der untersuchten Kinder ($n=12$) eine sinnvolle Durchführung der Korrelationsanalyse ermöglichte.

3.2.1 Transepidermaler Wasserverlust

Die Untersuchungen zeigten, dass der TEWL bei Frühgeborenen mit 30-37 vollendeten Schwangerschaftswochen Gestationsalter an Stirn, Bauch und Oberschenkel in den ersten 4 Lebenswochen unter adäquater kinderärztlicher Therapie der Frühgeburtlichkeit annähernd stabil ist (Abbildung 5). An der Stirn erreichte vom 2. Lebenstag bis zur 4. Lebenswoche das obere Quartil Q_0 maximal den Wert 13,3 g/m²h. Damit waren mindestens 75% aller gemessenen TEWL-Werte kleiner als 13,3 g/m²h. Am Bauch lagen vom 2. Lebenstag bis zur 4. Lebenswoche mindestens 75% aller gemessenen TEWL-Werte unter 12,55 g/m²h. Am Oberschenkel lagen vom 2. Lebenstag bis zur 4. Lebenswoche mindestens 75% aller gemessenen TEWL-Werte unter 12,1 g/m²h. In Tabelle 13 ist zu erkennen, dass der TEWL an diesen drei Körperstellen ähnlich ist. Deutlich anders stellen sich die TEWL-Werte am Gesäß dar, das von der Windel bedeckt und dem Einfluss von Stuhl und Urin ausgesetzt war: Mit Ausnahme des Medians vom 4. LT an Bauch und Oberschenkel und des Q_0 am 7. LT und in der 3. LW an der Stirn waren am Gesäß alle in Tabelle 13 aufgeführten Maßzahlen höher als die korrespondierenden Maßzahlen der übrigen Körperstellen. Vom 2. Lebenstag bis zur 3. Lebenswoche lagen mindestens 75% aller gemessenen TEWL-Werte am Gesäß unter 15,25 g/m²h, dem größten Wert von Q_0 . In der 4. LW hingegen fanden wir am Gesäß mit $Q_U = 9,8$ g/m²h; $Me = 14,9$ g/m²h; $Q_0 = 18,8$ g/m²h die höchsten ordnungsstatistischen Maßzahlen der Tabelle 13. Die im Text erwähnten Median- und Quartilwerte sind dort durch Fettdruck hervorgehoben. Abbildung 5d zeigt einen weiteren Anstieg des TEWL am Gesäß bis zur 7. Lebenswoche.

Der Einfluss des Lebensalters der untersuchten Kinder auf den TEWL wurde mittels nichtparametrischer Varianzanalyse überprüft. Dabei wurde die Nullhypothese, dass das Lebensalter keinen Einfluss auf die Messwerte habe, an der Stirn ($p = 0,002555$) und am Bauch ($p = 0,000462$) mit hoher Signifikanz abgelehnt, jedoch ist in der Boxplotdarstellung (Abbildung 5) nicht erkennbar, wie sich der Einfluss des Lebensalters äußert. Die bei Betrachtung der Boxplotdarstellung naheliegende Nullhypothese, dass der TEWL keinen absteigenden Verlauf von hohen Werten bei Geburt zu abnehmenden Werten bei fortschreitendem Lebensalter nimmt, wurde an allen Körperstellen bestätigt (Tabelle 12). Die weitere nichtparametrische Varianzanalyse ergab eine Abhängigkeit des TEWL an der Stirn vom Gestationsalter ($p = 0,01474$) und vom Geburtsgewicht ($p = 0,01712$). Der relative Effekt dieser beiden

statistisch signifikanten Abhängigkeitsverhältnisse wird in Abbildung 6 und Abbildung 7 dargestellt. Daraus ist zu entnehmen, dass bei Frühgeborenen mit niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht niedrigere TEWL-Werte an der Stirn gemessen wurden als bei Frühgeborenen mit höherem Gestationsalter und Geburtsgewicht.

Tabelle 12: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der TEWL-Werte**

| <i>Körperstelle</i> | <i>mit der Gültigkeit der Nullhypothese verbundene Wahrscheinlichkeit p</i> | | | | | |
|---------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| | <i>kein Einfluss des Lebensalters</i> | <i>kein absteigender Werteverlauf</i> | <i>kein Einfluss des Geschlechts</i> | <i>kein Einfluss des Geburtsmodus</i> | <i>kein Einfluss des Gestationsalters</i> | <i>kein Einfluss des Geburtsgewichts</i> |
| Stirn | 0,002555 | 0,97443 | 0,07216 | 0,05103 | 0,01474 | 0,01712 |
| Bauch | 0,000462 | 0,93935 | 0,75138 | 0,72314 | 0,33071 | 0,26919 |
| Oberschenkel | 0,720349 | 0,56138 | 0,68361 | 0,82079 | 0,82263 | 0,08045 |
| Gesäß | 0,241094 | 0,93443 | 0,89520 | 0,59464 | 0,62405 | 0,31628 |

TEWL = Transepidermaler Wasserverlust

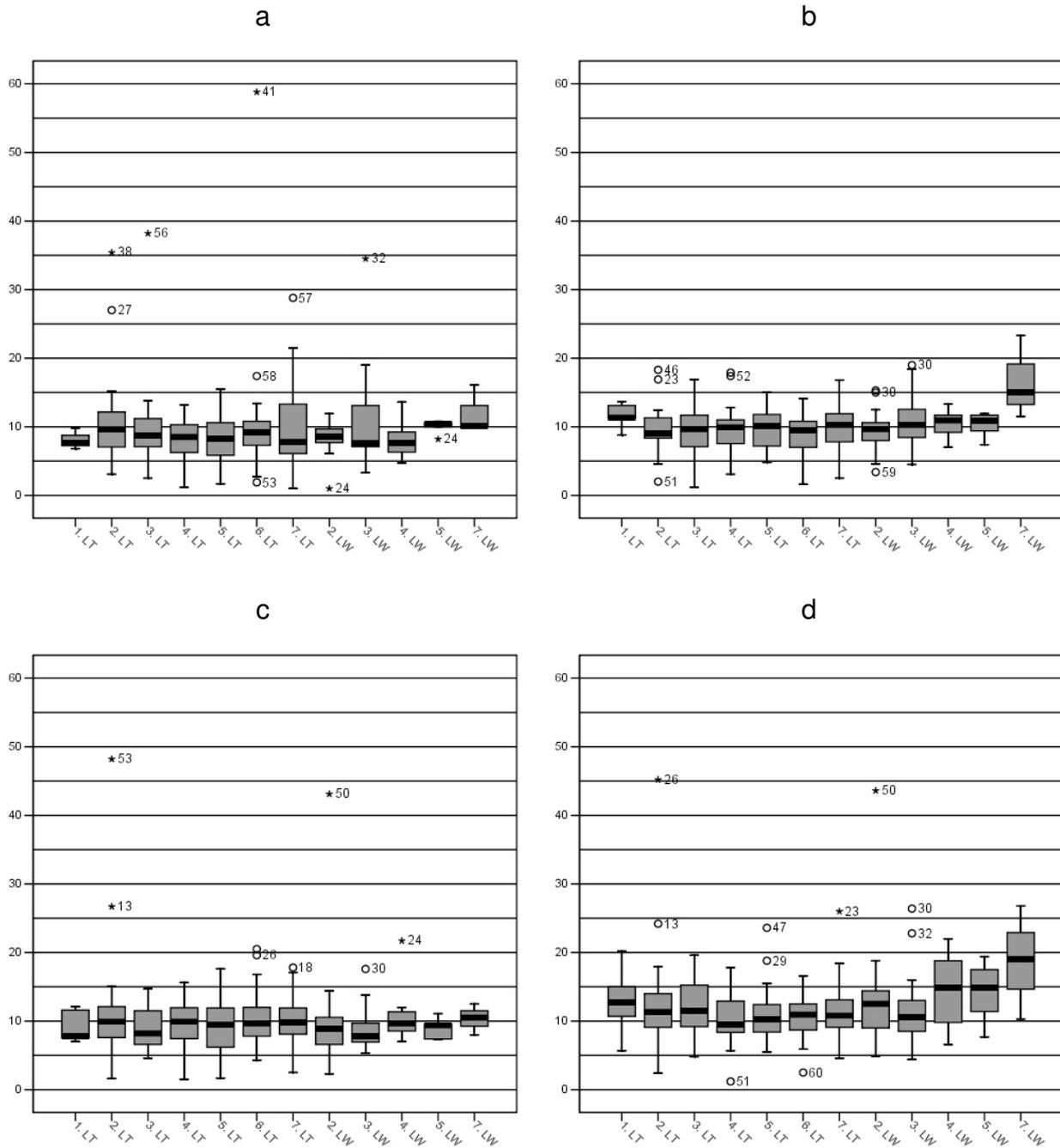


Abbildung 5a-d: **TEWL-Werte der Frühgeborenen vom 1. LT bis zur 7. LW.** Darstellung durch Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. X-Achse: Untersuchungstage; Y-Achse: TEWL in g/m²h; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. **a) Stirn:** Median und mittlere Spannweite des TEWL zeigen nur geringfügige Schwankungen. **b) Bauch:** Median und mittlere Spannweite zeigen vom 2. LT bis zur 5. LW nur geringfügige Schwankungen. **c) Oberschenkel:** Median und mittlere Spannweite zeigen über den gesamten Untersuchungszeitraum den stabilsten Verlauf von allen Körperstellen. **d) Gesäß:** Bis zur 3. LW finden sich geringfügige Schwankungen von Median und mittlerer Spannweite. Ab der 4. LW steigen die Messwerte deutlich an. An keiner Körperstelle ist ein absteigender Werteverlauf zu beobachten ($p = 0,97443$ bzw. $0,93935$ bzw. $0,56138$ bzw. $0,93443$).

Tabelle 13: Median und Quartile des TEWL bei Frühgeborenen, 1. - 4. LW

| <i>Körperregion</i> | <i>LA</i> | <i>n</i> | <i>unteres Quartil</i> | <i>Median</i> | <i>oberes Quartil</i> |
|---------------------|-----------|----------|------------------------|----------------|-----------------------|
| <i>Stirn</i> | 2. LT | 23 | 7,0500 | 9,6000 | 12,1500 |
| | 3. LT | 34 | 7,1000 | 8,7000 | 11,2000 |
| | 4. LT | 35 | 6,2500 | 8,5000 | 10,3000 |
| | 5. LT | 32 | 5,8500 | 8,2500 | 10,6000 |
| | 6. LT | 29 | 7,3000 | 9,2000 | 10,8000 |
| | 7. LT | 30 | 6,1000 | 7,7500 | 13,3000 |
| | 2. LW | 27 | 7,7000 | 8,6000 | 9,7000 |
| | 3. LW | 18 | 7,1000 | 7,6000 | 13,1000 |
| | 4. LW | 12 | 6,3000 | 7,6500 | 9,2500 |
| <i>Bauch</i> | 2. LT | 24 | 8,3500 | 9,0500 | 11,3000 |
| | 3. LT | 37 | 7,1000 | 9,7000 | 11,7000 |
| | 4. LT | 39 | 7,5500 | 9,9000 | 11,0000 |
| | 5. LT | 34 | 7,2000 | 10,1000 | 11,8000 |
| | 6. LT | 29 | 7,0000 | 9,5000 | 10,8000 |
| | 7. LT | 30 | 7,8000 | 10,3000 | 11,9000 |
| | 2. LW | 27 | 8,0000 | 9,7000 | 10,6000 |
| | 3. LW | 19 | 8,4500 | 10,3000 | 12,5500 |
| | 4. LW | 12 | 9,2000 | 10,9500 | 11,7000 |
| <i>Oberschenkel</i> | 2. LT | 25 | 7,6000 | 9,9000 | 12,1000 |
| | 3. LT | 37 | 6,6000 | 8,2000 | 11,5000 |
| | 4. LT | 39 | 7,4500 | 9,9000 | 11,9500 |
| | 5. LT | 34 | 6,2000 | 9,4500 | 11,9000 |
| | 6. LT | 30 | 7,8000 | 9,7000 | 12,0000 |
| | 7. LT | 29 | 8,1000 | 9,8000 | 11,9000 |
| | 2. LW | 27 | 6,6000 | 8,9000 | 10,5500 |
| | 3. LW | 19 | 6,9500 | 7,8000 | 9,7000 |
| | 4. LW | 12 | 8,5500 | 9,7000 | 11,3500 |
| <i>Gesäß</i> | 2. LT | 25 | 9,1000 | 11,3000 | 14,0000 |
| | 3. LT | 36 | 9,2000 | 11,5000 | 15,2500 |
| | 4. LT | 39 | 8,3500 | 9,5000 | 12,9000 |
| | 5. LT | 34 | 8,4000 | 10,2500 | 12,4000 |
| | 6. LT | 30 | 8,7000 | 10,9500 | 12,5000 |
| | 7. LT | 30 | 9,1000 | 10,8000 | 13,1000 |
| | 2. LW | 27 | 9,0000 | 12,5000 | 14,4000 |
| | 3. LW | 18 | 8,5000 | 10,5500 | 13,0000 |
| | 4. LW | 12 | 9,8000 | 14,9000 | 18,8000 |

TEWL = Transepidermaler Wasserverlust in g/m²h; LA = Lebensalter; n = Anzahl der untersuchten Probanden; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

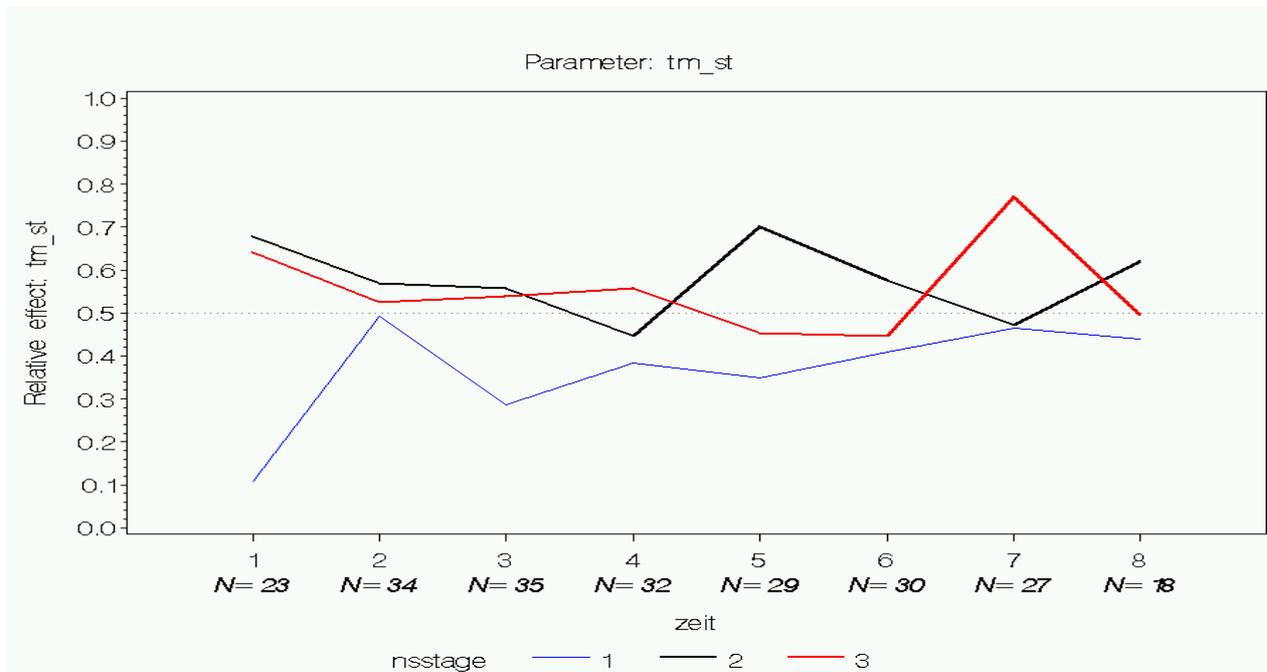


Abbildung 6: **Relativer Effekt des Gestationsalters der Frühgeborenen auf den TEWL an der Stirn.** Tm_st = TEWL an der Stirn; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; nsstage = Gruppierung nach Gestationsalter; blau/1: Gruppe mit niedrigstem Gestationsalter; schwarz/2: Gruppe mit mittlerem Gestationsalter; rot/3: Gruppe mit höchstem Gestationsalter. Die 18 Kinder mit niedrigstem Gestationsalter tendierten im gesamten Untersuchungszeitraum zu niedrigeren TEWL-Werten als die 36 Kinder mit höherem Gestationsalter. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ($p = 0,01474$).

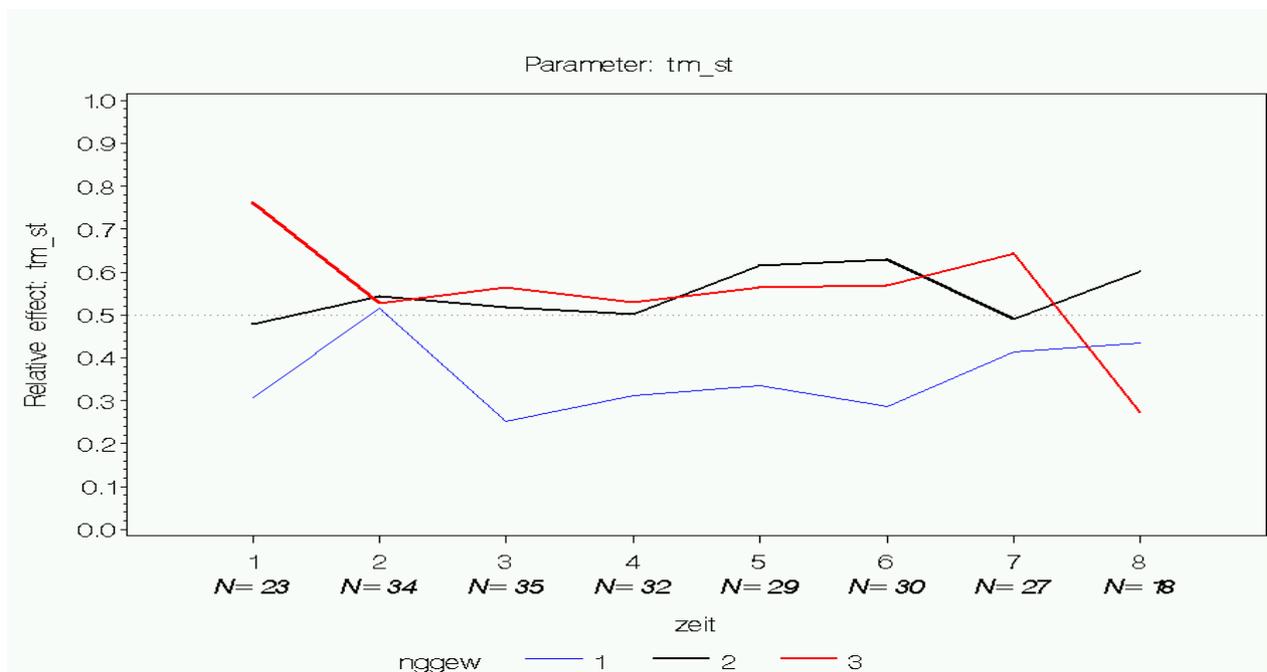


Abbildung 7: **Relativer Effekt des Geburtsgewichts der Frühgeborenen auf den TEWL an der Stirn.** Tm_st = TEWL an der Stirn; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; nggew = Gruppierung nach Geburtsgewicht; blau/1: Gruppe mit niedrigstem Geburtsgewicht; schwarz/2: Gruppe mit mittlerem Geburtsgewicht; rot/3: Gruppe mit höchstem Geburtsgewicht. Die 18 Kinder mit niedrigstem Geburtsgewicht tendierten vom 2. Lebenstag bis zur 2. Lebenswoche zu niedrigeren TEWL-Werten als die 36 Kinder mit höherem Geburtsgewicht. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ($p = 0,01712$).

3.2.2 Hydratation des Stratum corneum

Abbildung 8 zeigt, dass die SCH bei Frühgeborenen mit Gestationsalter von 30 bis 37 vollendeten Schwangerschaftswochen an Stirn, Oberschenkel und Gesäß trotz mäßiger Schwankungen in der Boxplotdarstellung vom 2. Lebenstag bis zur 5. Lebenswoche relativ stabil ist. Lediglich am Bauch ist, bei deutlichen Schwankungen von Median und mittlerer Spannweite, ein Verlauf von niedrigen Werten bei Geburt zu ansteigenden Werten mit fortschreitendem Lebensalter erkennbar (Abbildung 8b). Die kleinsten Werte des unteren Quartils und die größten Werte des oberen Quartils an der jeweiligen Körperstelle vom 2. LT bis zur 4. LW sind in Tabelle 15 fettgedruckt. Die SCH war in den windelbedeckten Körperregionen, das heißt am Gesäß und am Abdomen, das bei kleineren Kindern oft vollständig von der Windel bedeckt war, deutlich höher als an Stirn und Oberschenkel.

Der Einfluss des Lebensalters der untersuchten Kinder auf unsere SCH-Messungen wurde mittels nichtparametrischer Varianzanalyse nach Brunner überprüft. Die Nullhypothese, dass das Lebensalter keinen Einfluss auf die SCH habe, wurde an der Stirn ($p = 0,014769$) und am Bauch ($p = 0,029043$) mit statistischer Signifikanz abgelehnt. Daraufhin wurde der im Boxplot sich andeutende Verlauf von niedrigen Werten bei Geburt zu ansteigenden Werten mit fortschreitendem Lebensalter überprüft. Dieser Verlauf bestätigte sich statistisch an der Stirn signifikant ($p = 0,0152$) und am Bauch hochsignifikant ($p = 0,00763$). Ein signifikanter Geschlechterunterschied ergab sich nur am Bauch ($p = 0,0246$) mit tendenziell höherer SCH bei Jungen. Zu einem deutlicheren Ergebnis führte die nichtparametrische Varianzanalyse zum Einfluss des Gestationsalters: An allen 4 Körperstellen lagen in der Gruppe der 18 Kinder mit niedrigstem Gestationsalter höhere SCH-Werte vor als bei den 36 Kindern mit höherem Gestationsalter. Lediglich am Gesäß ($p = 0,0501$) wurde das festgesetzte Signifikanzniveau von $p < 0,05$ knapp überschritten, an den übrigen Körperstellen waren die Beobachtungen statistisch signifikant (Tabelle 14). Komplementär zu diesen Beobachtungen ergab die Analyse zum Einfluss des Geburtsgewichts auf die SCH, dass die 18 Frühgeborenen mit niedrigstem Geburtsgewicht zu höheren SCH-Werten tendierten als die übrigen 36 Frühgeborenen. Lediglich an der Stirn ($p = 0,18447$) war diese Beobachtung nicht signifikant. Abbildung 9 und Abbildung 10 zeigen den Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der SCH am Bauch. Der relative Effekt des Gestationsalters wird in Abbildung 11 bis Abbildung 13 dargestellt, der relative

Effekt des Geburtsgewichts auf die SCH-Messungen in Abbildung 14 bis Abbildung 16.

Die nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman zu den täglich erhobenen Parametern Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Tagesgewicht ergab weder am 4. Lebenstag noch in der 4. Lebenswoche signifikante Korrelationen mit den an der Stirn gemessenen SCH-Werten (Tabelle 20, Tabelle 21). Daher wurde auf eine graphische Darstellung mittels Streudiagramm verzichtet.

Die durchgeführten SCH-Messungen ergaben bei den untersuchten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 30-37 Schwangerschaftswochen keinen Anhalt dafür, dass die Hydratation des Stratum corneum mit geringerem Gestationsalter eines Neugeborenen abnimmt. Diese Ergebnisse unterstützen unsere vorangegangene Interpretation der TEWL-Messungen, welche ebenfalls keinen unreifetypischen Werteverlauf zeigten. Die ansteigenden Werte der SCH am Bauch finden keine deutliche Entsprechung an den übrigen untersuchten Körperstellen. Ihre Bedeutung ist, insbesondere wegen der starken Schwankungen am Bauch und der stabileren Verläufe am übrigen Körper, unklar.

Tabelle 14: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der SCH-Werte**

| Körperstelle | mit der Gültigkeit der Nullhypothese verbundene Wahrscheinlichkeit <i>p</i> | | | | | |
|--------------|---|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | kein Einfluss des Lebensalters | kein ansteigender Werteverlauf | kein Einfluss des Geschlechts | kein Einfluss des Geburtsmodus | kein Einfluss des Gestationsalters | kein Einfluss des Geburtsgewichts |
| Stirn | 0,014796 | 0,01520 | 0,05427 | 0,65892 | 0,00728 | 0,18447 |
| Bauch | 0,029043 | 0,00763 | 0,02460 | 0,47074 | 0,03557 | 0,00046 |
| Oberschenkel | 0,851198 | 0,56425 | 0,56228 | 0,87936 | 0,00432 | 0,01148 |
| Gesäß | 0,344289 | 0,50325 | 0,14730 | 0,68587 | 0,05010 | 0,03039 |

SCH = Hydratation des Stratum corneum

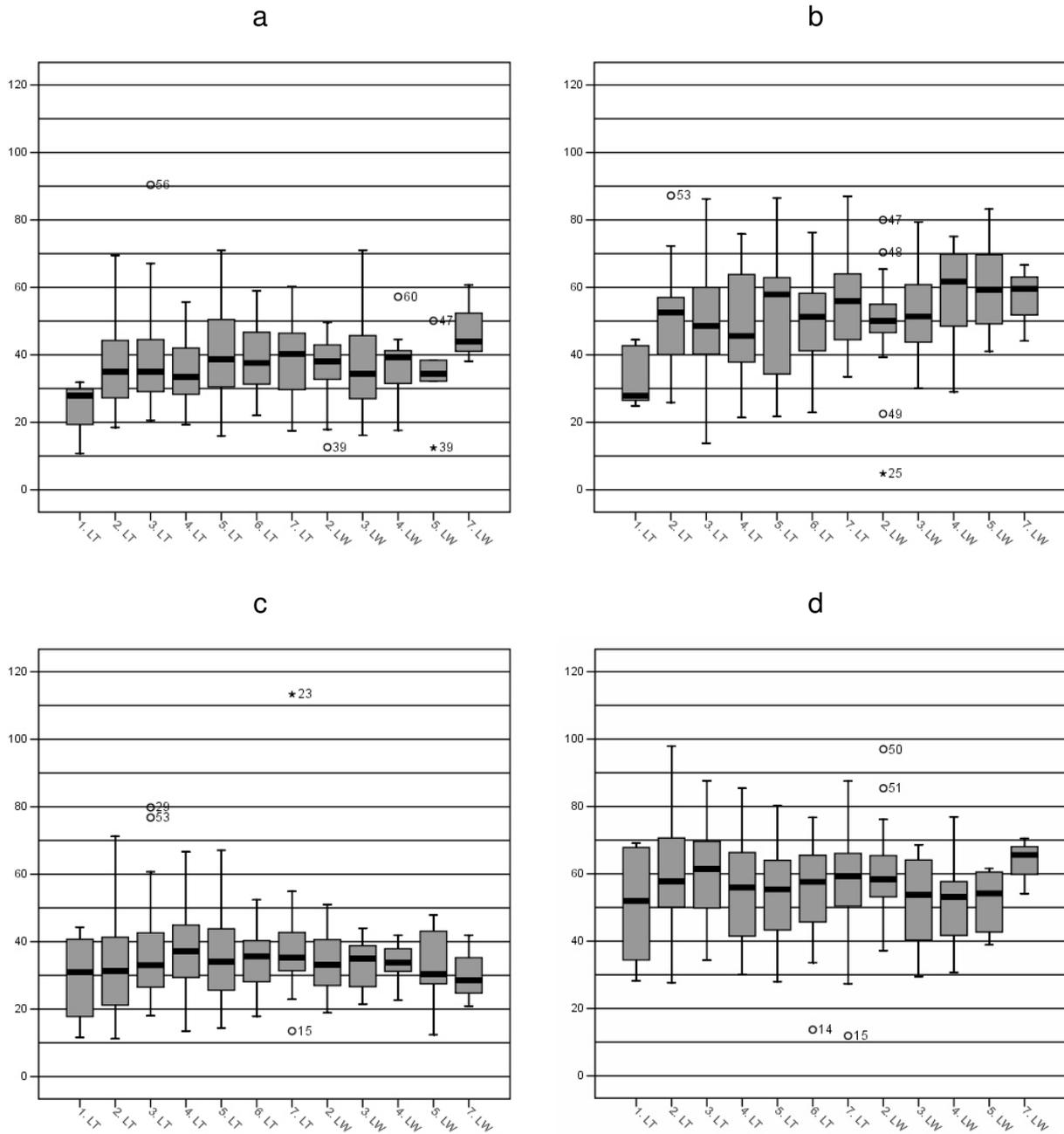


Abbildung 8a-d: **SCH-Werte der Frühgeborenen vom 1. LT bis zur 7. LW.** Darstellung durch Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. X-Achse: Untersuchungstage; Y-Achse: SCH (dimensionslos); LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. **a) Stirn:** Median und mittlere Spannweite zeigen vom 2. LT bis zur 5. LW nur geringfügige Schwankungen, bei Einbeziehung des 1. LT und der 7. LW deutet sich jedoch ein ansteigender Werteverlauf an. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ($p = 0,0152$). **b) Bauch:** Der Median unterliegt deutlichen Schwankungen. Anhand der mittleren Spannweite ist ein über den gesamten Untersuchungszeitraum ansteigender Werteverlauf erkennbar. Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,00763$). **c) Oberschenkel:** Median und mittlere Spannweite zeigen über den gesamten Untersuchungszeitraum den stabilsten Verlauf von allen Körperstellen. **d) Gesäß:** Die deutlichen Schwankungen von Median und mittlerer Spannweite unterliegen keinem erkennbaren Muster.

Tabelle 15: Median und Quartile der SCH bei Frühgeborenen, 1. - 4. LW

| <i>Körperregion</i> | <i>LA</i> | <i>n</i> | <i>unteres Quartil</i> | <i>Median</i> | <i>oberes Quartil</i> |
|---------------------|-----------|----------|------------------------|---------------|-----------------------|
| <i>Stirn</i> | 2. LT | 23 | 27,2500 | 35,0000 | 44,2500 |
| | 3. LT | 34 | 29,1000 | 35,0000 | 44,5000 |
| | 4. LT | 35 | 28,3000 | 33,5000 | 42,0000 |
| | 5. LT | 32 | 30,5000 | 38,7000 | 50,4500 |
| | 6. LT | 30 | 31,3000 | 37,6000 | 46,7000 |
| | 7. LT | 30 | 29,7000 | 40,3000 | 46,4000 |
| | 2. LW | 27 | 32,7500 | 38,1000 | 42,9500 |
| | 3. LW | 18 | 27,0000 | 34,4000 | 45,7000 |
| | 4. LW | 12 | 31,5000 | 39,3500 | 41,2500 |
| <i>Bauch</i> | 2. LT | 25 | 40,1000 | 52,6000 | 57,0000 |
| | 3. LT | 37 | 40,2000 | 48,6000 | 60,0000 |
| | 4. LT | 39 | 37,8500 | 45,6000 | 63,8000 |
| | 5. LT | 33 | 34,3000 | 57,9000 | 62,9000 |
| | 6. LT | 28 | 41,2000 | 51,2000 | 58,2500 |
| | 7. LT | 30 | 44,5000 | 56,0000 | 64,0000 |
| | 2. LW | 26 | 46,6000 | 50,0500 | 55,0000 |
| | 3. LW | 19 | 43,7500 | 51,4000 | 60,8000 |
| | 4. LW | 12 | 48,5000 | 61,6500 | 69,8500 |
| <i>Oberschenkel</i> | 2. LT | 25 | 21,2000 | 31,3000 | 41,3000 |
| | 3. LT | 37 | 26,5000 | 33,0000 | 42,6000 |
| | 4. LT | 38 | 29,4000 | 37,1500 | 44,9000 |
| | 5. LT | 34 | 25,6000 | 34,0000 | 43,8000 |
| | 6. LT | 30 | 28,1000 | 35,7000 | 40,3000 |
| | 7. LT | 30 | 31,4000 | 35,2000 | 42,7000 |
| | 2. LW | 27 | 27,0000 | 33,2000 | 40,6000 |
| | 3. LW | 19 | 26,6500 | 35,0000 | 38,8000 |
| | 4. LW | 12 | 31,2000 | 33,8500 | 37,9000 |
| <i>Gesäß</i> | 2. LT | 25 | 50,1000 | 57,8000 | 70,6000 |
| | 3. LT | 36 | 49,8500 | 61,4000 | 69,6000 |
| | 4. LT | 38 | 41,5000 | 56,0000 | 66,3000 |
| | 5. LT | 34 | 43,3000 | 55,4000 | 64,0000 |
| | 6. LT | 30 | 45,7000 | 57,6000 | 65,5000 |
| | 7. LT | 28 | 50,4000 | 59,2500 | 66,0500 |
| | 2. LW | 27 | 53,1500 | 58,3000 | 65,4000 |
| | 3. LW | 18 | 40,3000 | 53,8000 | 64,1000 |
| | 4. LW | 12 | 41,7000 | 53,1000 | 57,7000 |

SCH = Hydratation des Stratum corneum (dimensionslos); *LA* = Lebensalter; *n* = Anzahl der untersuchten Probanden; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

Abbildung 9: **SCH der Frühgeborenen am Bauch, 1. LT - 7. LW, nach Geschlecht gruppiert.** Boxplots nach Tukey, Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. Y-Achse: SCH in dimensionslosen Zahlen; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. Bei Jungen wurden am Bauch tendenziell höhere SCH-Werte gemessen als bei Mädchen. Man erkennt jedoch, dass die Werteverteilungen sich stark überschneiden. Der Unterschied ist gering und inkonstant. Da der Einfluss des Geschlechts nur am Bauch statistisch signifikant ist (Tabelle 14), wird auf Abbildungen zu weiteren Körperstellen verzichtet. Das Ergebnis der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner ist in Abbildung 10 dargestellt.

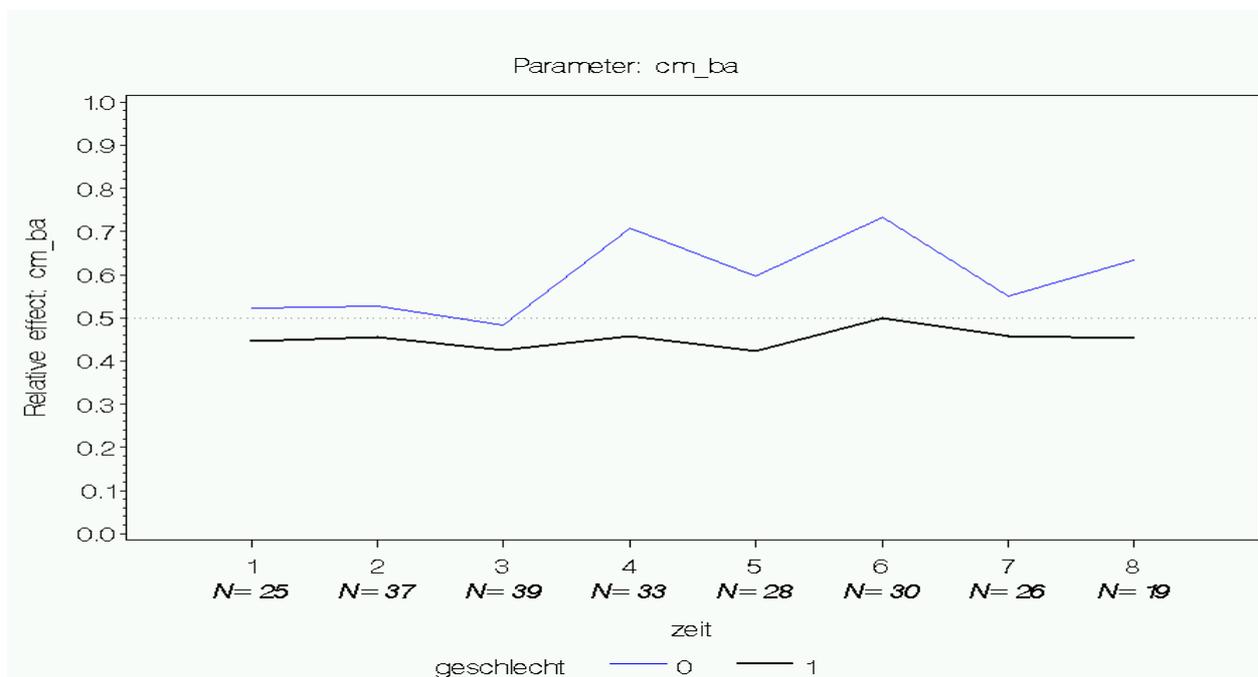
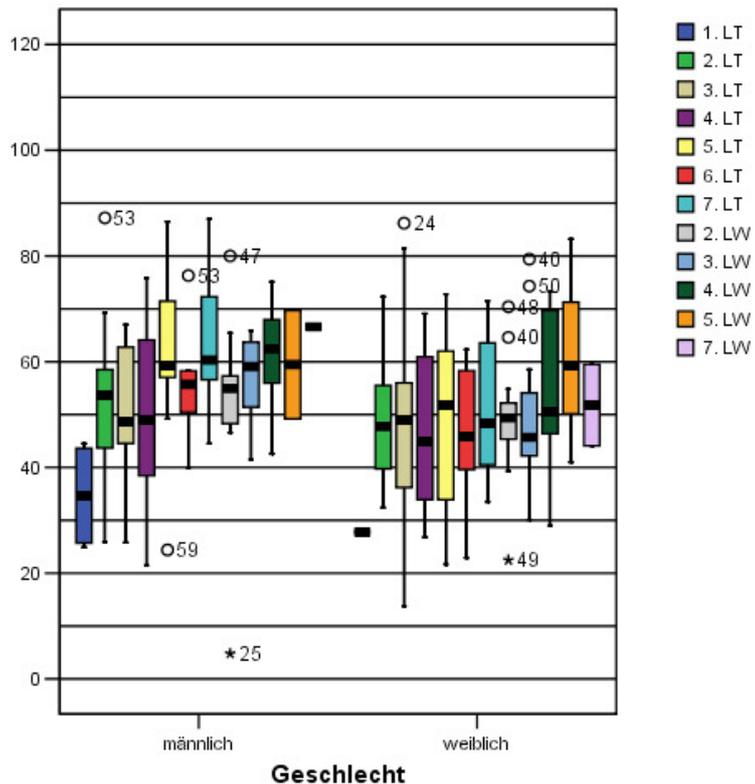


Abbildung 10: **Relativer Effekt des Geschlechts der Frühgeborenen auf die SCH am Bauch.** Cm_ba = SCH am Bauch; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; blau/0: männlich; schwarz/1: weiblich; Vom 2. LT bis zur 3. LW haben die 20 Jungen am Bauch tendenziell höhere SCH-Werte als die Mädchen. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ($p = 0,0246$). Der relative Effekt des Geschlechts ist bis zum 4. LT minimal und in der Folge undulierend. An den übrigen Körperstellen ist der Einfluss des Geschlechts statistisch nicht signifikant, weniger deutlich ausgeprägt und am Oberschenkel sogar gegenläufig (nicht abgebildet).

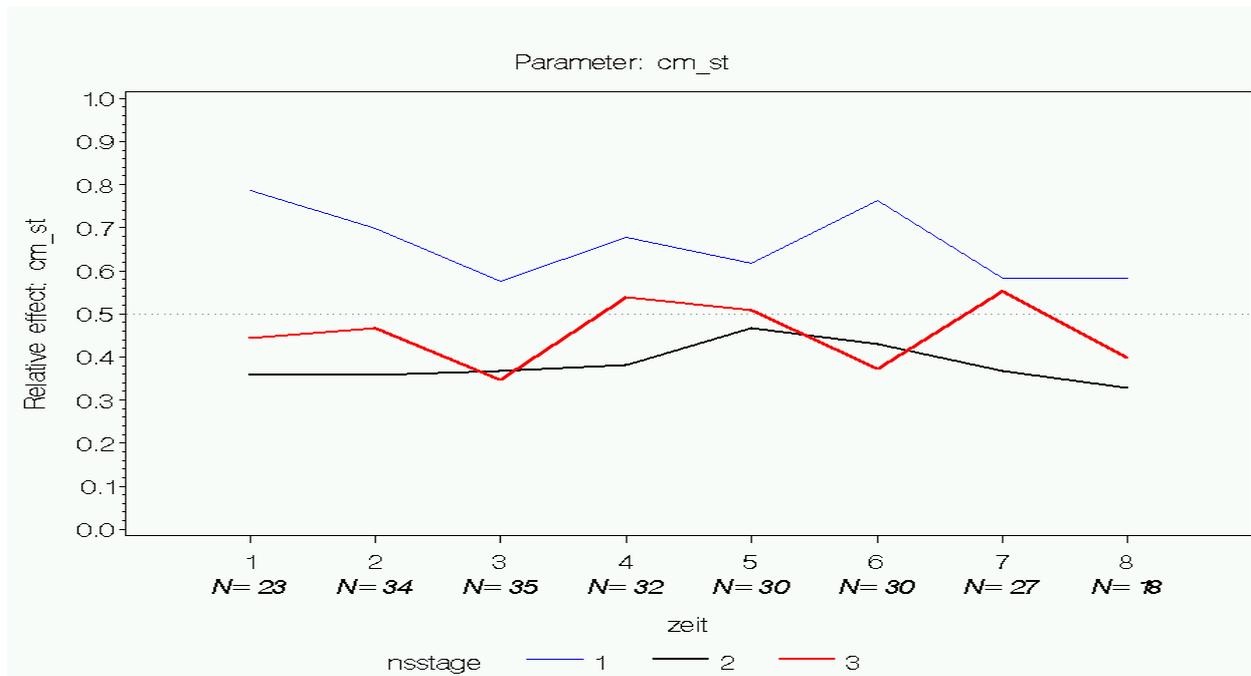


Abbildung 11: **Relativer Effekt des Gestationsalters der Frühgeborenen auf die SCH an der Stirn.** Cm_st = SCH an der Stirn; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; nsstage = Gruppierung nach Gestationsalter; blau/1: Gruppe mit niedrigstem Gestationsalter; schwarz/2: Gruppe mit mittlerem Gestationsalter; rot/3: Gruppe mit höchstem Gestationsalter. Vom 2. LT bis zur 3. LW tendieren die 18 Kinder mit niedrigstem Gestationsalter zu höheren SCH-Werten als die 36 Kinder mit höherem Gestationsalter. Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,00728$).

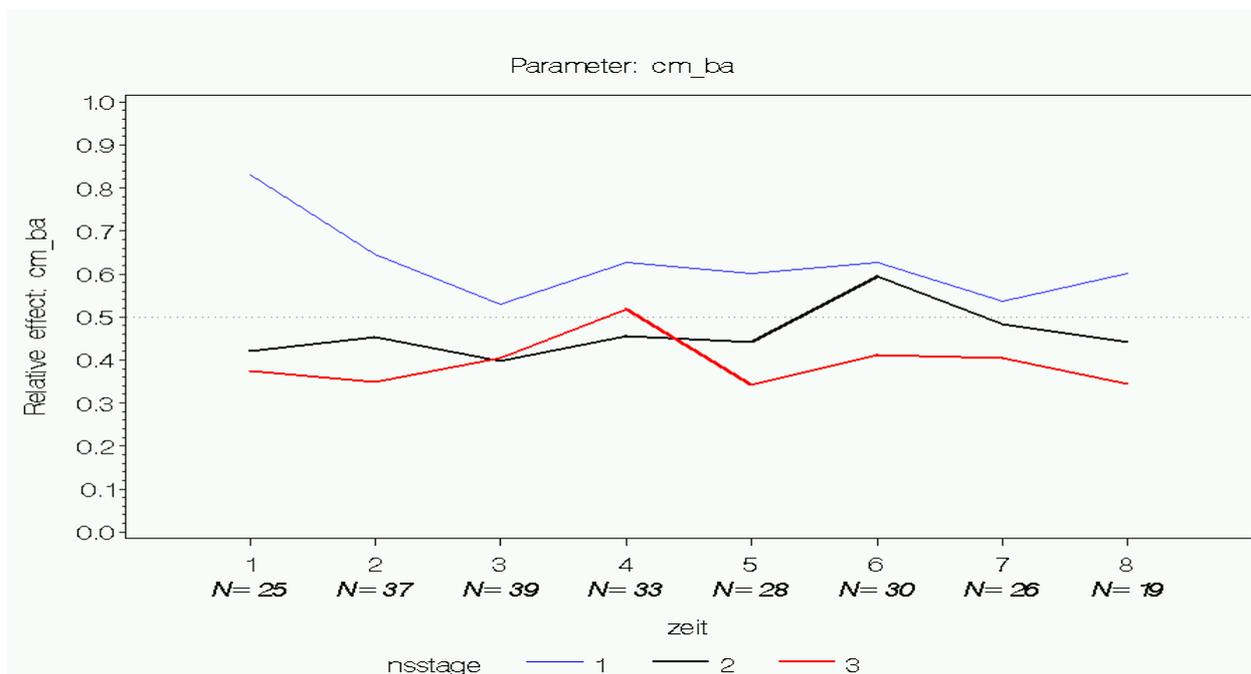


Abbildung 12: **Relativer Effekt des Gestationsalters der Frühgeborenen auf die SCH am Bauch.** Cm_ba = SCH am Bauch; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; nsstage = Gruppierung nach Gestationsalter; blau/1: Gruppe mit niedrigstem Gestationsalter; schwarz/2: Gruppe mit mittlerem Gestationsalter; rot/3: Gruppe mit höchstem Gestationsalter. Vom 2. LT bis zur 3. LW tendieren die 18 Kinder mit niedrigstem Gestationsalter zu höheren SCH-Werten als die 36 Kinder mit höherem Gestationsalter. Der relative Effekt des Gestationsalters ist am 2. LT am größten. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ($p = 0,03557$).

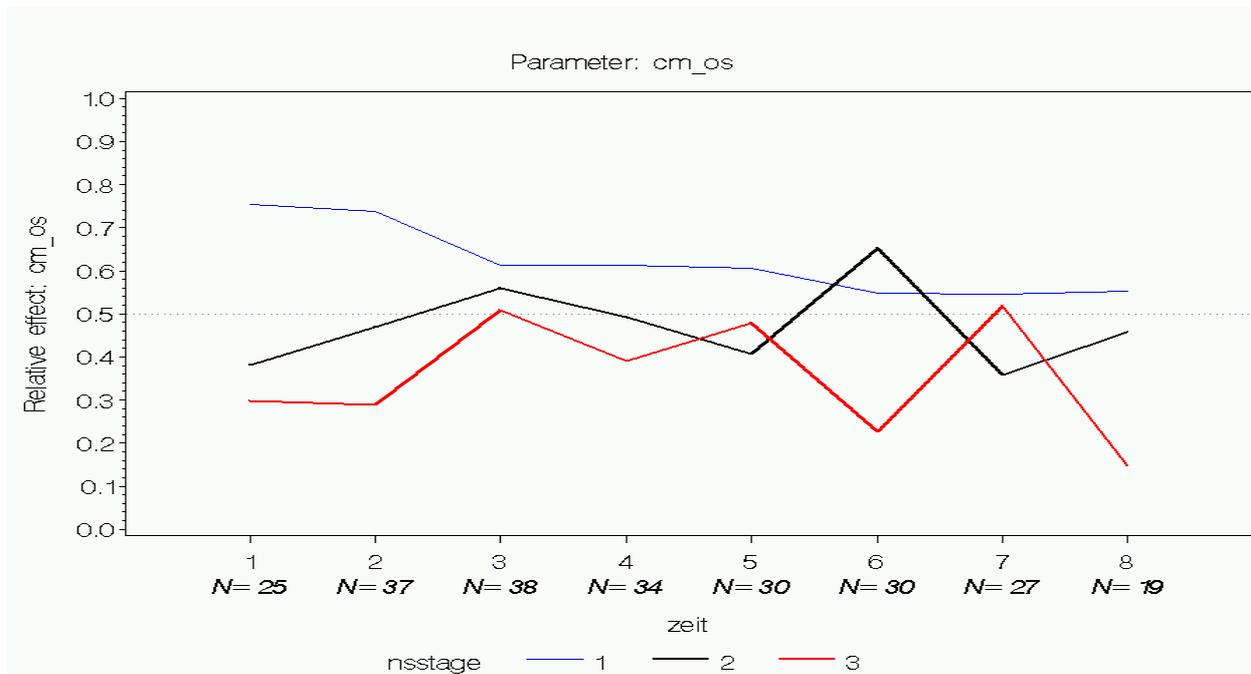


Abbildung 13: **Relativer Effekt des Gestationsalters der Frühgeborenen auf die SCH am Oberschenkel.** Cm_os = SCH am Oberschenkel; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; nsstage = Gruppierung nach Gestationsalter; blau/1: Gruppe mit niedrigstem Gestationsalter; schwarz/2: Gruppe mit mittlerem Gestationsalter; rot/3: Gruppe mit höchstem Gestationsalter. Vom 2. LT bis zur 3. LW, mit Ausnahme des 7. LT, tendieren die 18 Kinder mit niedrigstem Gestationsalter zu höheren SCH-Werten als die 36 Kinder mit höherem Gestationsalter. Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,00432$).

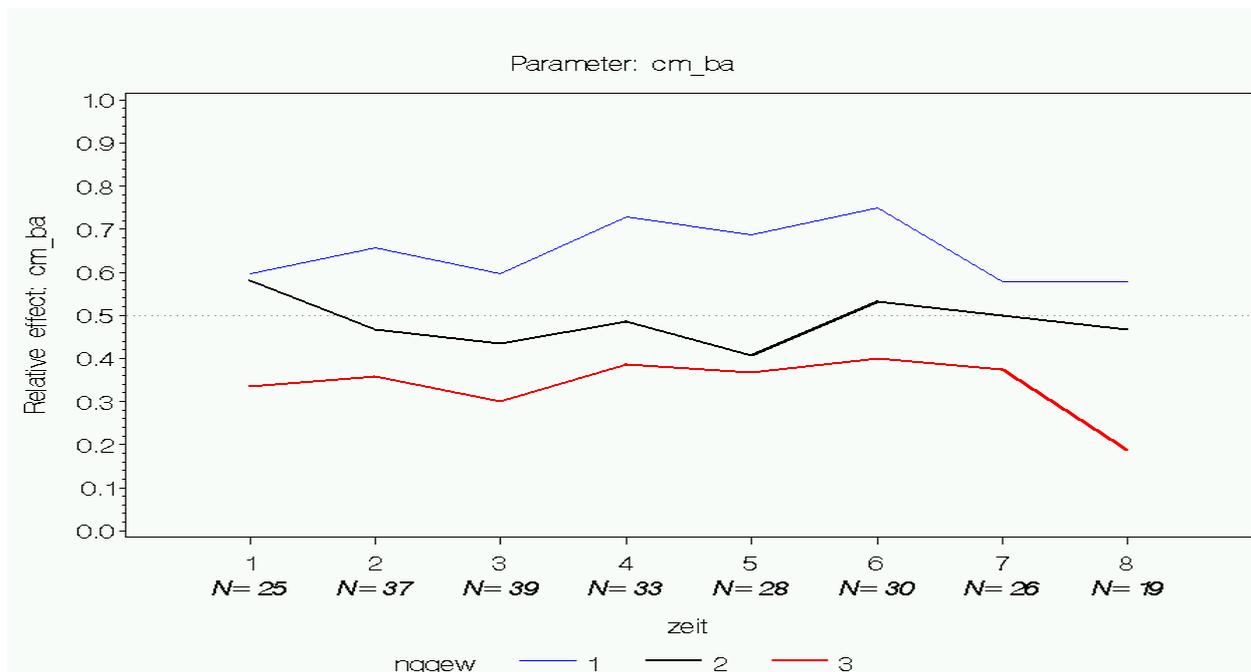


Abbildung 14: **Relativer Effekt des Geburtsgewichts der Frühgeborenen auf die SCH am Bauch.** Cm_ba = SCH am Bauch; 1-6 = 2.-7. Lebenstag; 7-8 = 2.-3. Lebenswoche; nggew = Gruppierung nach Geburtsgewicht, blau/1: Gruppe mit niedrigstem Geburtsgewicht, schwarz/2: Gruppe mit mittlerem Geburtsgewicht; rot/3: Gruppe mit höchstem Geburtsgewicht. Vom 2. LT bis zur 3. LW haben die Kinder mit dem niedrigsten Geburtsgewicht die höchsten SCH-Werte und diejenigen mit dem höchsten Geburtsgewicht die niedrigsten SCH-Werte. Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,00046$).

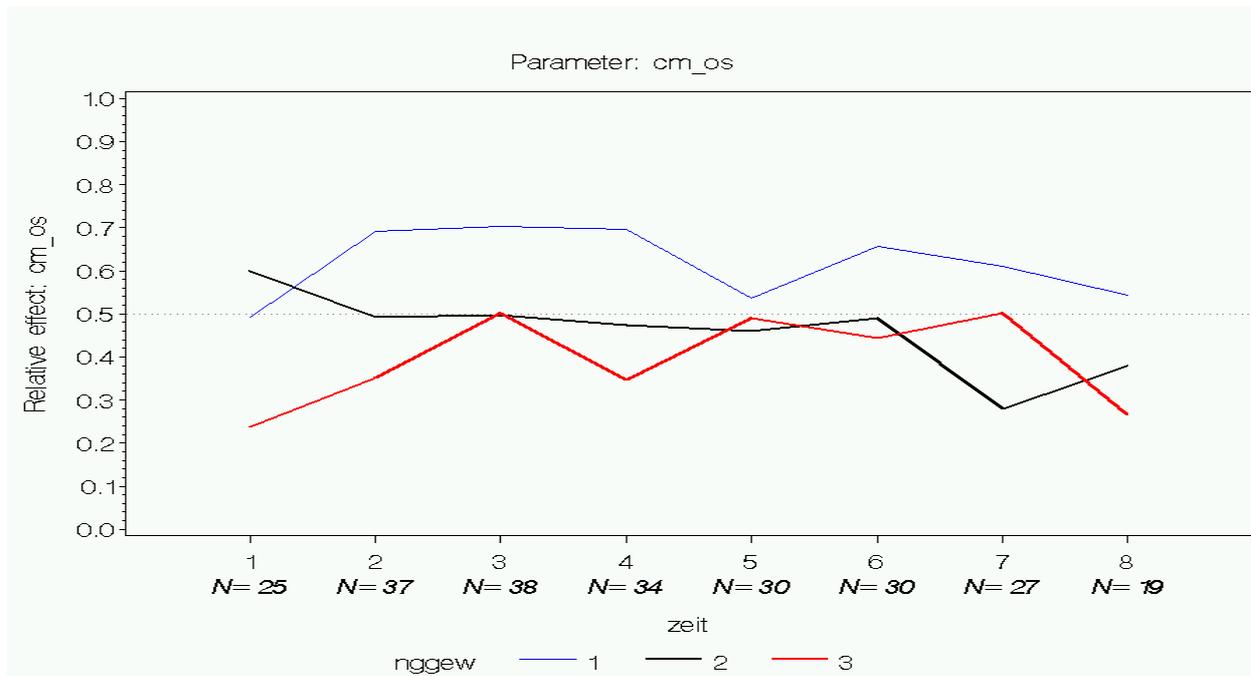


Abbildung 15: **Relativer Effekt des Geburtsgewichts der Frühgeborenen auf die SCH am Oberschenkel.** Cm_os = SCH am Oberschenkel; 1-6 = 2.-7. Lebenstag; 7-8 = 2.-3. Lebenswoche; nggew = Gruppierung nach Geburtsgewicht, blau/1: Gruppe mit niedrigstem Geburtsgewicht, schwarz/2: Gruppe mit mittlerem Geburtsgewicht; rot/3: Gruppe mit höchstem Geburtsgewicht. Vom 3. LT bis zur 3. LW tendieren die 18 Kinder mit niedrigstem Geburtsgewicht zu höheren SCH-Werten als die 36 Kinder mit höherem Geburtsgewicht. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ($p = 0,01148$).

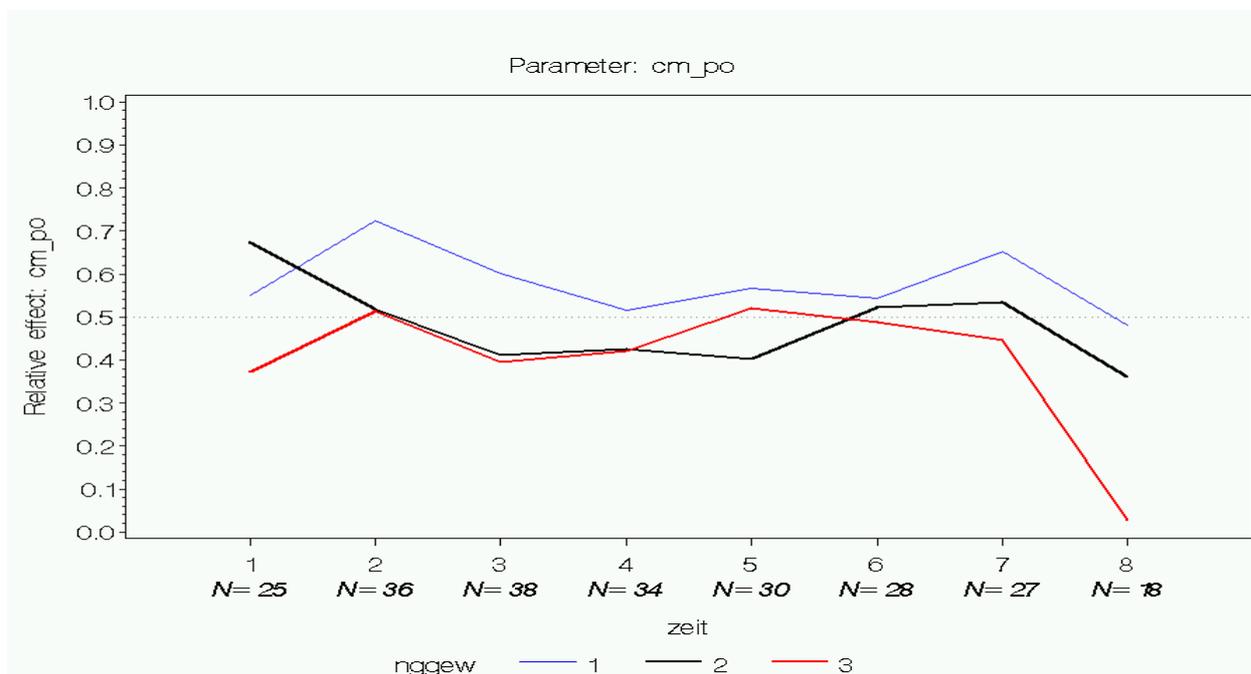


Abbildung 16: **Relativer Effekt des Geburtsgewichts der Frühgeborenen auf die SCH am Gesäß.** Cm_os = SCH am Gesäß; 1-6 = 2.-7. Lebenstag; 7-8 = 2.-3. Lebenswoche; nggew = Gruppierung nach Geburtsgewicht, blau/1: Gruppe mit niedrigstem Geburtsgewicht, schwarz/2: Gruppe mit mittlerem Geburtsgewicht; rot/3: Gruppe mit höchstem Geburtsgewicht. Vom 3. LT bis zur 3. LW tendieren die 18 Kinder mit niedrigstem Geburtsgewicht zu geringfügig höheren SCH-Werten als die 36 Kinder mit höherem Geburtsgewicht. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant ($p = 0,03039$).

3.2.3 pH-Wert der Hautoberfläche

Die Untersuchungen des Hautoberflächen-pH bei Frühgeborenen mit Gestationsalter von 30 bis 37 vollendeten Schwangerschaftswochen ergaben folgendes Bild: An Stirn ($p = 0,00114$), Bauch ($p = 0,00001$) und Oberschenkel ($p = 0,00008$) nimmt der Hautoberflächen-pH vom 1. Lebenstag bis zur 7. Lebenswoche kontinuierlich ab. An der Stirn beträgt der Wert des oberen Quartils am 2. LT 5,88. In der 4. LW beträgt der Wert des oberen Quartils 5,38 und liegt damit nur knapp über dem Wert des Medians am 2. LT (5,355). Am Bauch beträgt der Wert des oberen Quartils am 2. LT 6,1. In der 4. LW beträgt der Wert des oberen Quartils 5,275 und liegt damit deutlich unter dem Wert des Medians am 2. LT (5,62). Am Oberschenkel beträgt der Wert des oberen Quartils am 2. LT 6,065. In der 4. LW beträgt der Wert des oberen Quartils 5,455 und liegt damit knapp unter dem Wert des Medians am 2. LT (5,5). An der Stirn fanden sich im Vergleich aller Körperregionen die niedrigsten pH-Werte, aber auch, erkennbar an den grauen Boxen in Abbildung 17a, die größte F-Spanne oder mittlere Spannweite. Die kleinsten mittleren Spannweiten zeigt die Messreihe am Oberschenkel, allerdings traten hier die meisten Ausreißer auf (Abbildung 17c). Zusammenfassend ist festzustellen, dass an Stirn, Bauch und Oberschenkel mindestens 75% aller erhobenen pH-Werte am 2. LT kleiner als 6,1 sind. Somit ist am 2. Lebenstag bei den untersuchten Frühgeborenen keine neutrale Hautreaktion nachweisbar. In der 4. Lebenswoche sind an denselben Körperstellen mindestens 75% aller Messwerte kleiner als 5,455 (Tabelle 17, die im Text erwähnten Median- und Quartilwerte sind fett gedruckt). Daraus ergibt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Lebensalter und Hautoberflächen-pH an allen untersuchten Körperstellen außer dem Gesäß. Diese Beobachtung konnte durch nichtparametrische Varianzanalyse hochsignifikant bestätigt werden (Tabelle 16). Am Gesäß, das von der Windel bedeckt sowie Urin und Faeces ausgesetzt war, ließ sich im Gegensatz zu den übrigen Körperregionen kein abnehmender Trend nachweisen. Der Hautoberflächen-pH schien vielmehr mit zunehmendem Lebensalter leicht anzusteigen (Abbildung 17d). In der nichtparametrische Varianzanalyse zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Lebensalter und Hautoberflächen-pH am Gesäß ($p = 0,54797$).

Die nichtparametrische Varianzanalyse der Gruppierungsvariablen förderte einen hochsignifikanten Einfluss des Geburtsmodus auf den Hautoberflächen-pH an der Stirn ($p = 0,00508$) zutage. Dieser Einfluss wird sowohl im Boxplot nach Tukey (Abbildung

18) als auch in der Darstellung des relativen Effektes durch die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner (Abbildung 19) deutlich: Die vaginal entbundenen Frühgeborenen haben an der Stirn einen niedrigeren Hautoberflächen-pH als die Frühgeborenen, die per Kaiserschnitt entbunden wurden. Dieser Unterschied ist in der ersten Lebenswoche am größten. In der statistischen Auswertung ergab sich kein signifikanter Einfluss des Geschlechts, des Geburtsgewichts, des Tagesgewichts, der Körpertemperatur, der Raumtemperatur oder der Luftfeuchtigkeit auf die Messungen des Hautoberflächen-pH.

Tabelle 16: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse des Haut-pH**

| Körperstelle | <i>mit der Gültigkeit der Nullhypothese verbundene Wahrscheinlichkeit p</i> | | | | | |
|--------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---|--|
| | <i>Kein Einfluss des Lebensalters</i> | <i>Kein absteigender Werteverlauf</i> | <i>Kein Einfluss des Geschlechts</i> | <i>Kein Einfluss des Geburtsmodus</i> | <i>Kein Einfluss des Gestationsalters</i> | <i>Kein Einfluss des Geburtsgewichts</i> |
| Stirn | 0,028225 | 0,00114 | 0,93961 | 0,00508 | 0,45521 | 0,46812 |
| Bauch | 0,000375 | 0,00001 | 0,10949 | 0,28084 | 0,91108 | 0,86775 |
| Oberschenkel | 0,000750 | 0,00008 | 0,24215 | 0,15410 | 0,53809 | 0,63250 |
| Gesäß | 0,547970 | 0,49486 | 0,21752 | 0,52208 | 0,71681 | 0,37322 |

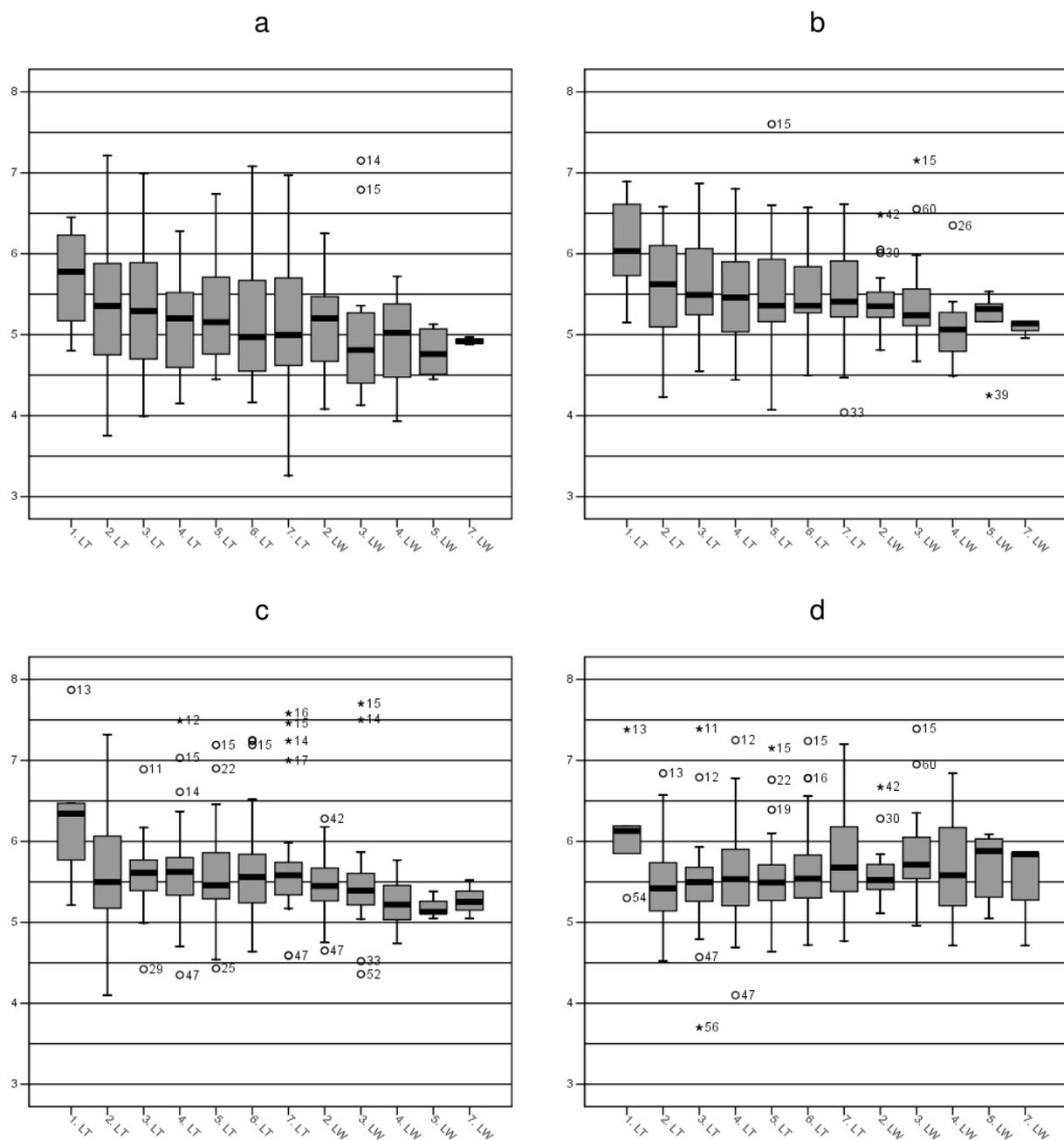


Abbildung 17a-d: **Hautoberflächen-pH der Frühgeborenen vom 1. LT bis zur 7. LW.** Darstellung durch Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. X-Achse: Untersuchungstage; Y-Achse: Hautoberflächen-pH; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. **a) Stirn; b) Bauch; c) Oberschenkel:** Median und mittlere Spannweite zeigen mit zunehmendem Lebensalter einen deutlichen absteigenden Werteverlauf. Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,00114$ bzw. $0,00001$ bzw. $0,00008$). **d) Gesäß:** Ein absteigender Werteverlauf des Hautoberflächen-pH ist nicht zu beobachten. Die Medianwerte ab dem 2. LT lassen eher auf einen ansteigenden Werteverlauf schließen. Statistisch ist jedoch am Gesäß keinerlei signifikanter Einfluss des Lebensalters festzustellen ($p = 0,54797$). Alle gemessenen Hautoberflächen-pH-Werte waren größer als 3.

Tabelle 17: Median und Quartile des Hautoberflächen-pH bei Frühgeborenen, 1. - 4. LW

| <i>Körperregion</i> | <i>LA</i> | <i>n</i> | <i>unteres Quartil</i> | <i>Median</i> | <i>oberes Quartil</i> |
|---------------------|-----------|----------|------------------------|---------------|-----------------------|
| <i>Stirn</i> | 2. LT | 22 | 4,7500 | 5,3550 | 5,8800 |
| | 3. LT | 32 | 4,7000 | 5,2900 | 5,8900 |
| | 4. LT | 35 | 4,5950 | 5,2000 | 5,5200 |
| | 5. LT | 30 | 4,7600 | 5,1550 | 5,7100 |
| | 6. LT | 30 | 4,5500 | 4,9700 | 5,6700 |
| | 7. LT | 30 | 4,6200 | 4,9950 | 5,7000 |
| | 2. LW | 27 | 4,6700 | 5,2000 | 5,4700 |
| | 3. LW | 18 | 4,4000 | 4,8100 | 5,2700 |
| | 4. LW | 12 | 4,4750 | 5,0250 | 5,3800 |
| <i>Bauch</i> | 2. LT | 24 | 5,0950 | 5,6200 | 6,1000 |
| | 3. LT | 35 | 5,2450 | 5,4900 | 6,0650 |
| | 4. LT | 39 | 5,0350 | 5,4600 | 5,9000 |
| | 5. LT | 33 | 5,1600 | 5,3600 | 5,9300 |
| | 6. LT | 29 | 5,2700 | 5,3600 | 5,8400 |
| | 7. LT | 30 | 5,2200 | 5,4100 | 5,9100 |
| | 2. LW | 27 | 5,2150 | 5,3500 | 5,5250 |
| | 3. LW | 19 | 5,1100 | 5,2400 | 5,5650 |
| | 4. LW | 12 | 4,7950 | 5,0650 | 5,2750 |
| <i>Oberschenkel</i> | 2. LT | 24 | 5,1750 | 5,5000 | 6,0650 |
| | 3. LT | 35 | 5,3900 | 5,6100 | 5,7700 |
| | 4. LT | 39 | 5,3350 | 5,6200 | 5,8000 |
| | 5. LT | 33 | 5,2900 | 5,4600 | 5,8600 |
| | 6. LT | 30 | 5,2400 | 5,5600 | 5,8400 |
| | 7. LT | 30 | 5,3400 | 5,5800 | 5,7400 |
| | 2. LW | 27 | 5,2650 | 5,4500 | 5,6700 |
| | 3. LW | 19 | 5,2150 | 5,3900 | 5,6050 |
| | 4. LW | 12 | 5,0300 | 5,2200 | 5,4550 |
| <i>Gesäß</i> | 2. LT | 24 | 5,1400 | 5,4200 | 5,7350 |
| | 3. LT | 34 | 5,2600 | 5,4950 | 5,6800 |
| | 4. LT | 39 | 5,2050 | 5,5300 | 5,9000 |
| | 5. LT | 33 | 5,2700 | 5,4900 | 5,7100 |
| | 6. LT | 30 | 5,3000 | 5,5400 | 5,8300 |
| | 7. LT | 30 | 5,3800 | 5,6750 | 6,1800 |
| | 2. LW | 27 | 5,4050 | 5,5200 | 5,7150 |
| | 3. LW | 18 | 5,5400 | 5,7100 | 6,0500 |
| | 4. LW | 12 | 5,2050 | 5,5800 | 6,1700 |

LA = Lebensalter; n = Anzahl der untersuchten Probanden; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

Abbildung 18: **Hautoberflächen-pH der Frühgeborenen an der Stirn, 1. LT - 7. LW, nach Geburtsmodus gruppiert.** Boxplots nach Tukey, Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. Y-Achse: pH; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; vaginal = vaginale Entbindung; Sectio = Sectio caesarea. Die Kinder, die per Sectio caesarea entbunden wurden (n=27), haben besonders in der 1. LW an der Stirn deutlich höhere Hautoberflächen-pH-Werte als die vaginal entbundenen Kinder (n=21). Das Ergebnis der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

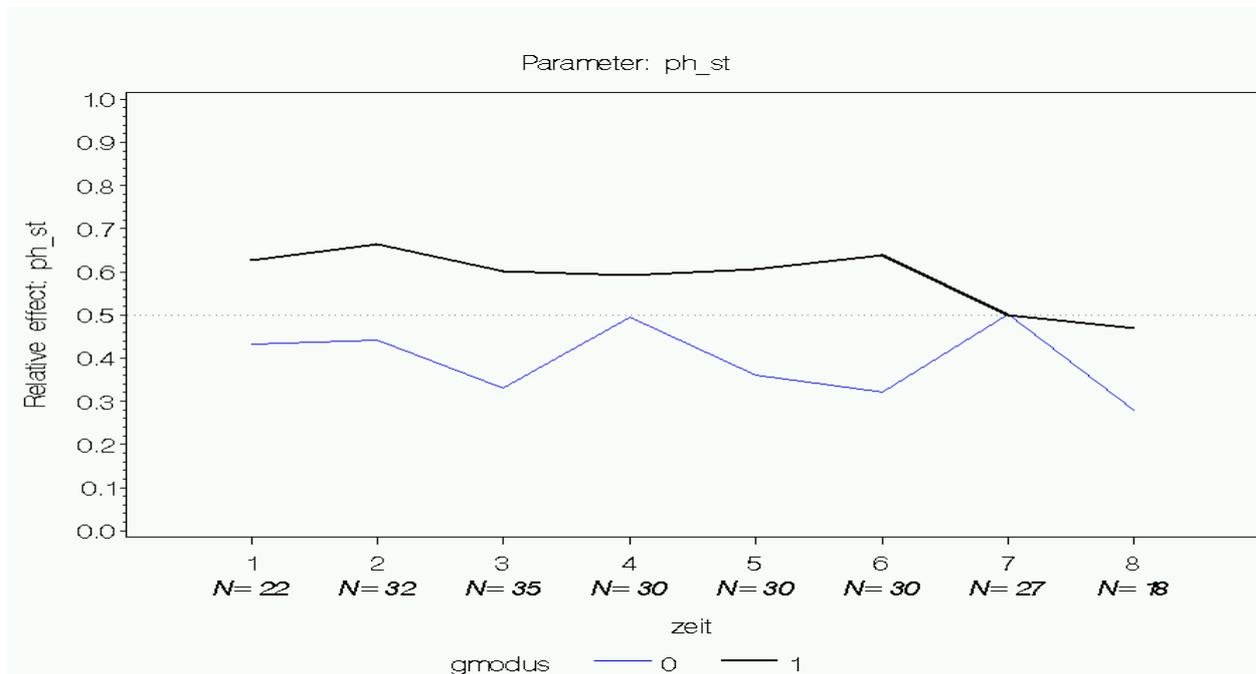
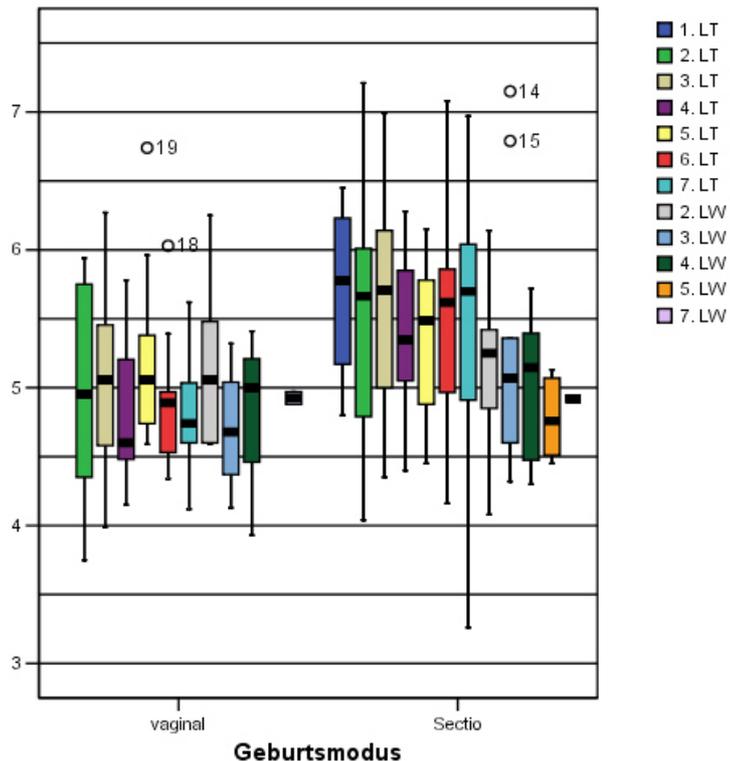


Abbildung 19: **Relativer Effekt des Geburtsmodus der Frühgeborenen auf den Hautoberflächen-pH an der Stirn.** Ph_st = pH an der Stirn; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; gmodus = Gruppierung nach Geburtsmodus; blau/0 = vaginale Entbindung; schwarz/1 = Sectio caesarea. In der Sectio-Gruppe ist der Hautoberflächen-pH tendenziell höher als in der Gruppe der vaginal entbundenen Kinder. Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,00508$). In der 2. Lebenswoche besteht zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied.

3.2.4 Sebumetrie

Abbildung 20 offenbart starke Schwankungen und eine extrem schiefe Verteilung der gemessenen Sebum casual level bei Frühgeborenen. Eine große Zahl von Messwerten erfüllte Tukeys Ausreißerdefinition. Vom 2. Lebenstag bis zur 4. Lebenswoche lag der Median am Oberschenkel maximal bei 6,5 µg/cm², während an der Stirn der kleinste Wert des unteres Quartils im selben Zeitraum 12,5 µg/cm² betrug (Tabelle 19, die erwähnten Median- und Quartilwerte sind fett gedruckt). An der Stirn war insgesamt der Sebum-CL deutlich höher als am Oberschenkel. Am Oberschenkel konnte vom 2. LT bis zur 7. LW bei mindestens 25% aller Messungen kein Sebum nachgewiesen werden.

In der Boxplot-Darstellung der Sebumetrie ist während der ersten vier Lebenswochen kein an- oder absteigender Verlauf zu erkennen. Die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner bestätigte die Nullhypothese, dass das Lebensalter keinen Einfluss auf den Sebum-CL an Stirn oder Oberschenkel habe. Sie zeigte jedoch, dass der Sebum-CL an Stirn ($p = 0,00246$) und Oberschenkel ($p = 0,00001$) hochsignifikant vom Geburtsmodus und am Oberschenkel ($p = 0,00058$) hochsignifikant vom Gestationsalter beeinflusst wird. Das letztere Ergebnis ist schwierig zu interpretieren, wie Abbildung 25 zeigt. Die Beziehung zwischen Geburtsmodus und Sebum-CL ist in Abbildung 21 bis Abbildung 24 dargestellt.

Tabelle 18: **Signifikanzniveaus für die nichtparametrische Varianzanalyse der Sebum-CL-Werte**

| Körperstelle | mit der Gültigkeit der Nullhypothese verbundene Wahrscheinlichkeit p | | | | | |
|--------------|--|--------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | Kein Einfluss des Lebensalters | Werteverlauf | Kein Einfluss des Geschlechts | Kein Einfluss des Geburtsmodus | Kein Einfluss des Gestationsalters | Kein Einfluss des Geburtsgewichts |
| Stirn | 0,076317 | n. gepr. | 0,72331 | 0,00246 | 0,34375 | 0,12805 |
| Oberschenkel | 0,494049 | n. gepr. | 0,75675 | 0,00001 | 0,00058 | 0,58028 |

Sebum-CL = Sebum casual level; n. gepr. = nicht geprüft

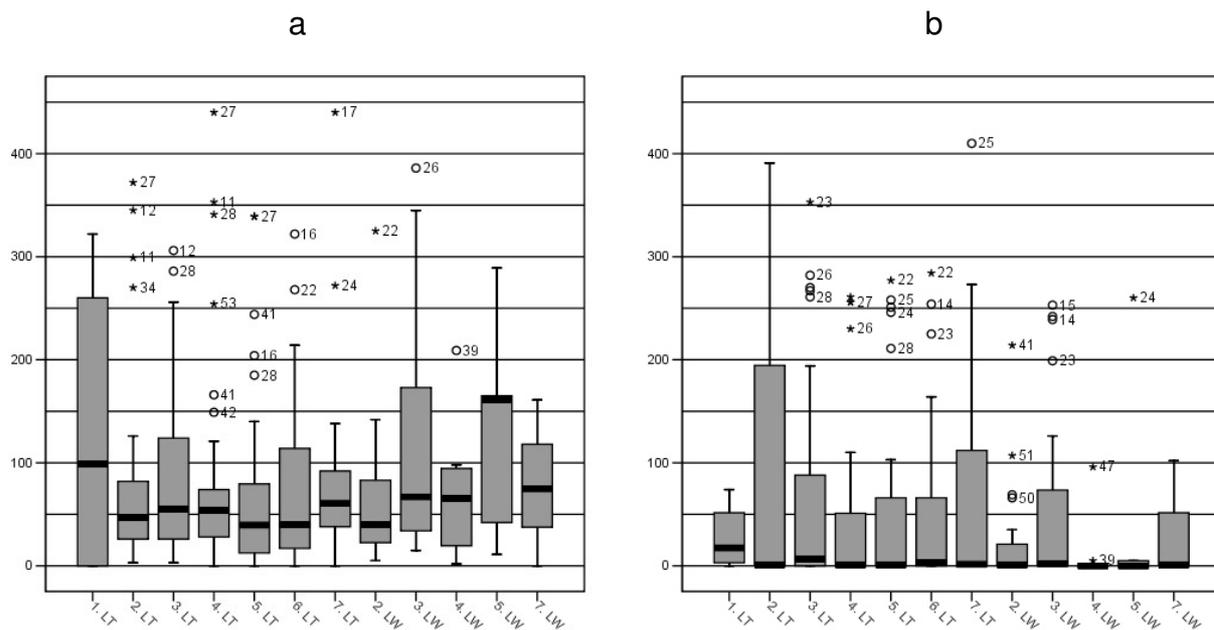


Abbildung 20a,b: **Sebum-CL der Frühgeborenen vom 1. LT bis zur 7. LW.** Darstellung durch Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. X-Achse: Untersuchungstage; Y-Achse: Sebum-CL in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. **a) Stirn:** Median und mittlere Spannweite zeigen starke Schwankungen. **b) Oberschenkel:** Der Median liegt vom 2. LT bis zur 7. LW unter $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Die starken Schwankungen der mittleren Spannweite zeigen kein erkennbares Muster. Ein Einfluss des Lebensalters ist an beiden Körperstellen nicht zu beobachten ($p = 0,076317$ bzw. $0,494049$).

Tabelle 19: **Median und Quartile des Sebum-CL bei Frühgeborenen, 2. LT – 4. LW**

| Körperregion | LA | n | unteres Quartil | Median | oberes Quartil |
|--------------|-------|----|-----------------|-------------|----------------|
| Stirn | 2. LT | 21 | 26,00 | 47,00 | 82,00 |
| | 3. LT | 33 | 26,00 | 55,00 | 124,00 |
| | 4. LT | 33 | 28,00 | 54,00 | 74,00 |
| | 5. LT | 32 | 12,50 | 39,50 | 79,50 |
| | 6. LT | 29 | 17,00 | 40,00 | 114,00 |
| | 7. LT | 30 | 38,00 | 60,50 | 92,00 |
| | 2. LW | 27 | 22,50 | 40,00 | 83,00 |
| | 3. LW | 17 | 34,00 | 67,00 | 173,00 |
| | 4. LW | 12 | 19,50 | 65,50 | 94,50 |
| Oberschenkel | 2. LT | 23 | 0,00 | 1,00 | 194,50 |
| | 3. LT | 36 | 0,00 | 6,50 | 88,00 |
| | 4. LT | 37 | 0,00 | 1,00 | 51,00 |
| | 5. LT | 33 | 0,00 | 1,00 | 66,00 |
| | 6. LT | 30 | 0,00 | 3,50 | 66,00 |
| | 7. LT | 30 | 0,00 | 1,50 | 112,00 |
| | 2. LW | 27 | 0,00 | 1,00 | 21,00 |
| | 3. LW | 19 | 0,00 | 2,00 | 73,50 |
| | 4. LW | 11 | 0,00 | 0,00 | 0,50 |

Sebum-CL = Sebum casual level in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; LA = Lebensalter; n = Anzahl der untersuchten Probanden; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

Abbildung 21: **Sebum-CL der Frühgeborenen an der Stirn, 1. LT – 7. LW, nach Geburtsmodus gruppiert.** Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. Y-Achse: Sebum-CL in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; vaginal = vaginale Entbindung; Sectio = Sectio caesarea. Die mittlere Spannweite (farbige Box) der Sectio-Gruppe zeigt starke Schwankungen. Bei den Frühgeborenen, die vaginal entbunden wurden ($n=21$), wurden an der Stirn vom 2. LT bis zur 3. LW deutlich niedrigere Sebum-CL-Werte gemessen als bei der Gruppe mit Kaiserschnitt-Entbindung ($n=27$). Das Ergebnis der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner zeigt Abbildung 22.

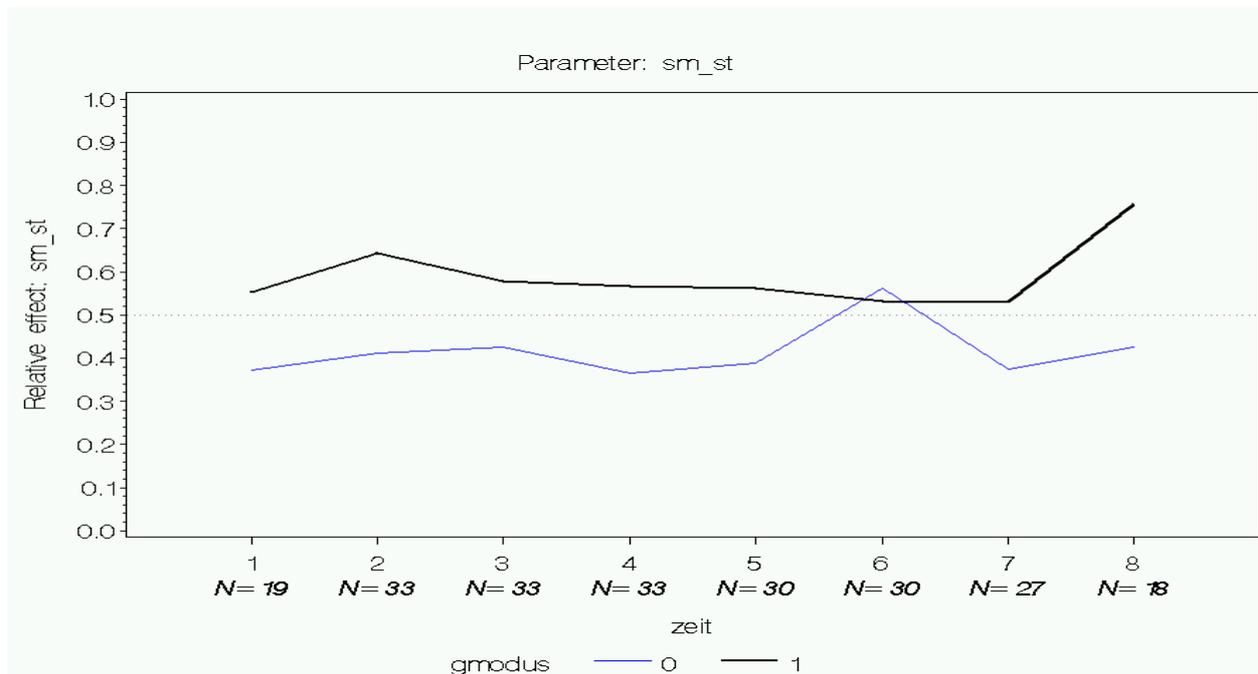
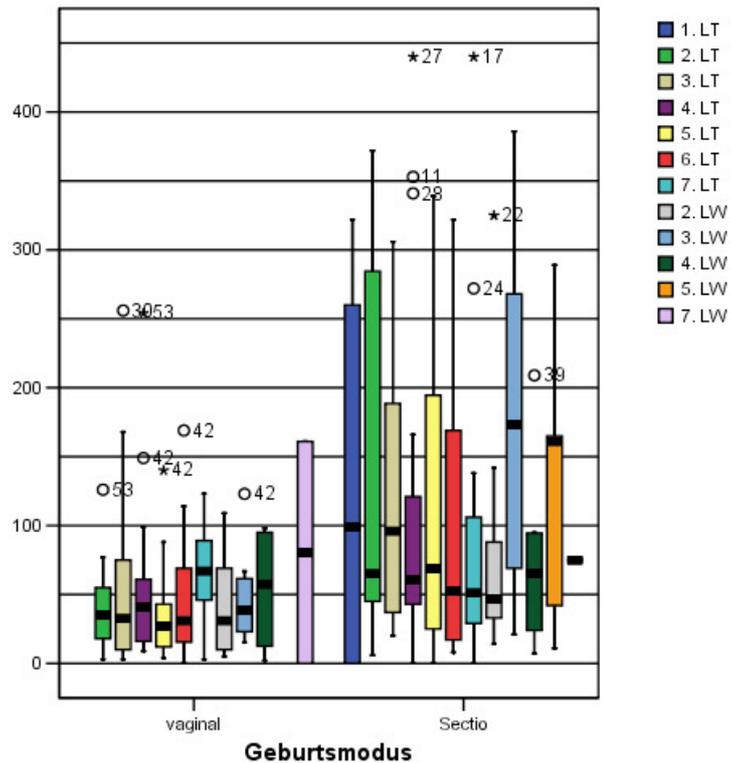


Abbildung 22: **Relativer Effekt des Geburtsmodus auf den Sebum-CL an der Stirn.** sm_st = Sebum-CL an der Stirn; 1-6 = 2. – 7. Lebenstag; 7-8 = 2. – 3. Lebenswoche; $gmodus$ = Gruppierung nach Geburtsmodus; blau/0 = vaginale Entbindung; schwarz/1 = Sectio caesarea. Die Gruppe der Sectio caesarea hat im Vergleich mit der Referenzverteilung höhere Sebum-CL-Werte. Die Gruppe der vaginalen Entbindung hat im Vergleich mit der Referenzverteilung niedrigere Sebum-CL-Werte. Diese Beobachtung ist hochsignifikant ($p = 0,00246$). Am 7. Lebenstag ist dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht nachweisbar.

Abbildung 23: **Sebum-CL der Frühgeborenen am Oberschenkel, 1. LT - 7. LW, nach Geburtsmodus gruppiert.** Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. Y-Achse: Sebum-CL in $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche; vaginal = vaginale Entbindung; Sectio = Sectio caesarea. Die mittlere Spannweite (farbige Box) der Sectio-Gruppe (n=27) zeigt starke Schwankungen. In der Gruppe der vaginal entbundenen Frühgeborenen (n=21) tendiert vom 2. LT bis zur 3. LW das obere Quartil (Obergrenze der Box) gegen 0. Deutlich größere Werte wurden bei den schnittentbundenen Kindern gemessen. Das Ergebnis der nichtparametrischen Varianzanalyse nach Brunner zeigt Abbildung 24.

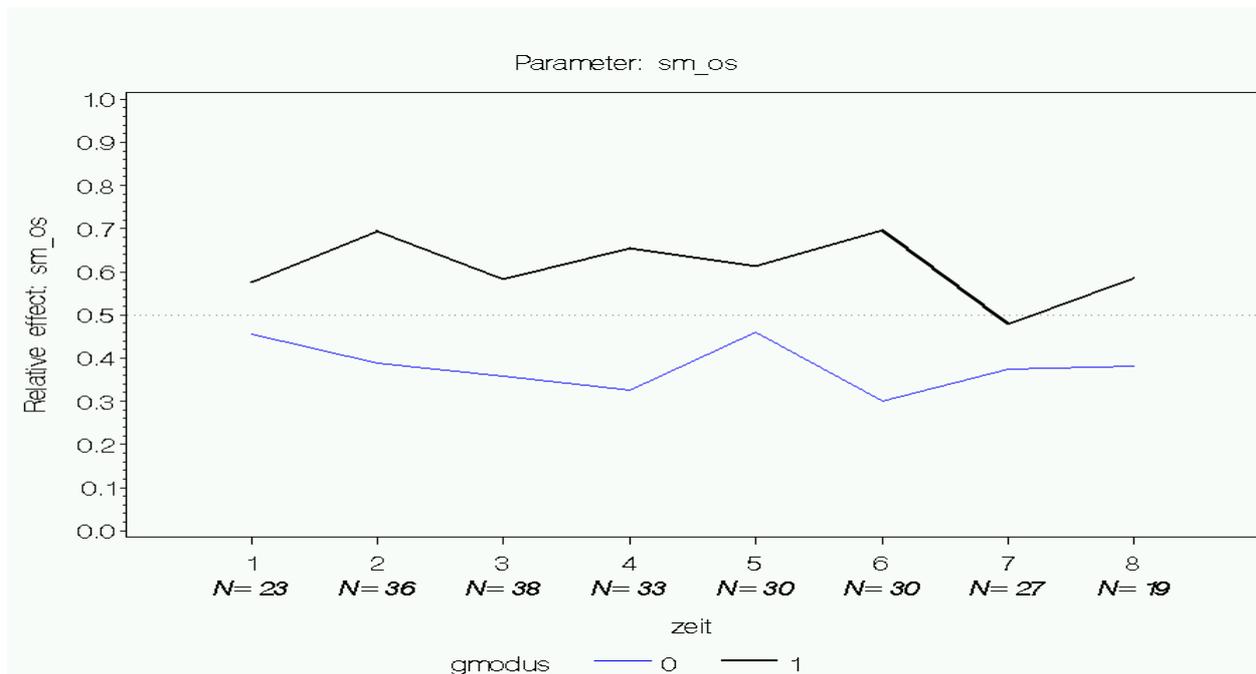
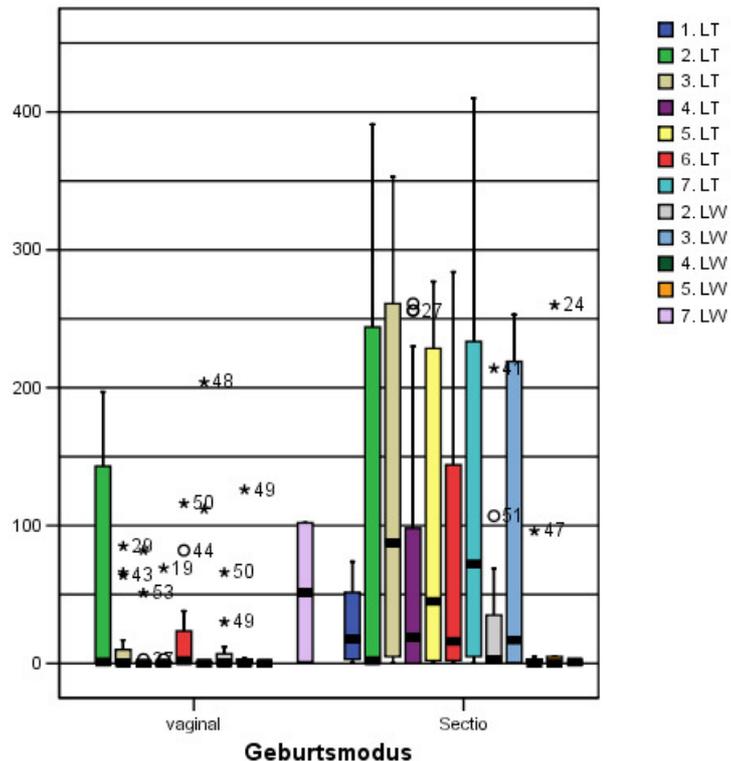


Abbildung 24: **Relativer Effekt des Geburtsmodus auf den Sebum-CL am Oberschenkel.** Sm_os = Sebum-CL am Oberschenkel; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; gmodus = Gruppierung nach Geburtsmodus; blau/0 = vaginale Entbindung; schwarz/1 = Sectio caesarea. Die Gruppe der Sectio caesarea hat im Vergleich mit der Referenzverteilung höhere Sebum-CL-Werte. Die Gruppe der vaginalen Entbindung hat im Vergleich mit der Referenzverteilung niedrigere Sebum-CL-Werte. Der Einfluss des Geburtsmodus auf den Sebum-CL am Oberschenkel ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,00001$).

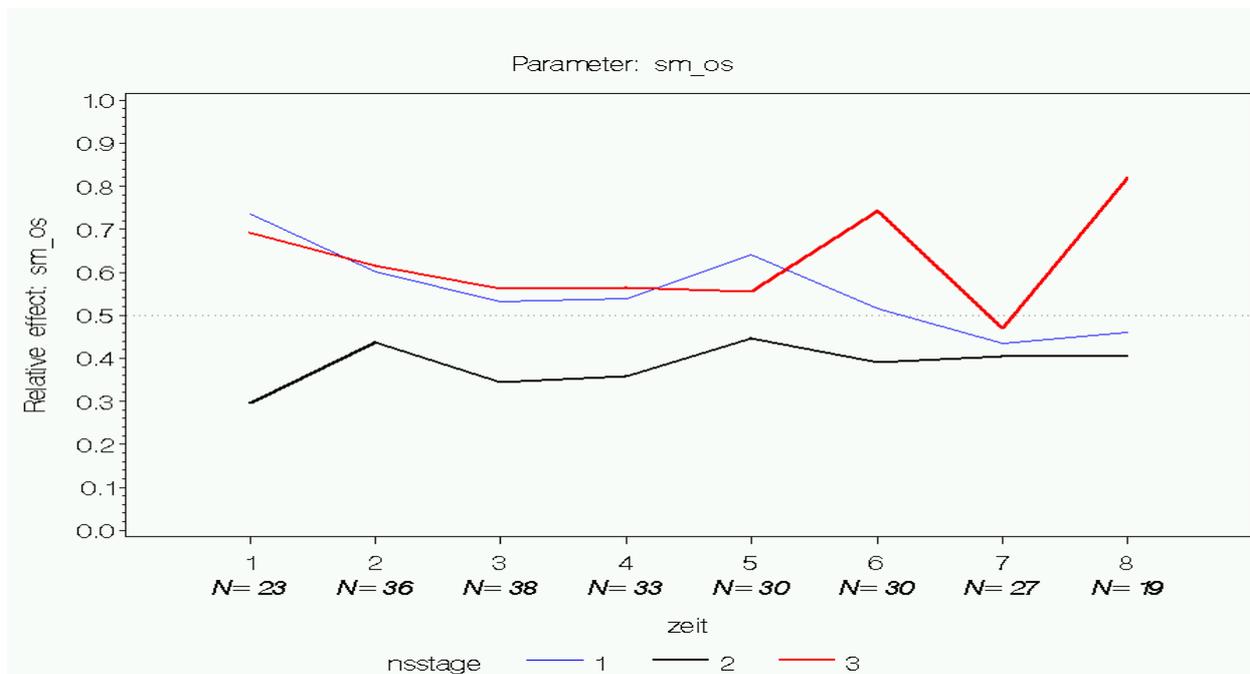


Abbildung 25: **Relativer Effekt des Gestationsalters der Frühgeborenen auf den Sebum-CL am Oberschenkel.** Sm_os: Sebum-CL am Oberschenkel; 1-6 = 2. - 7. Lebenstag; 7-8 = 2. - 3. Lebenswoche; nsstage = Gruppierung nach Gestationsalter; blau/1 = Gruppe mit niedrigstem Gestationsalter; schwarz/2 = Gruppe mit mittlerem Gestationsalter; rot/3 = Gruppe mit höchstem Gestationsalter. Vom 2. LT bis zur 3. LW tendieren die 18 Kinder mit mittlerem Gestationsalter zu niedrigeren Sebum-Werten als die 36 Kinder mit niedrigerem oder höherem Gestationsalter. Diese Beobachtung ist statistisch hochsignifikant ($p = 0,00058$)

3.2.5 Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Körpergewicht

Die Verteilungen der täglich erfassten Parameter Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Körpergewicht vom 1. Lebenstag bis zur 7. LW zeigen Abbildung 26 bis Abbildung 29. Die Analyse des Zusammenhangs zwischen den hautphysiologischen Messwerten an der Stirn und den genannten Parametern am 4. Lebenstag und in der 4. Lebenswoche ergab in drei Fällen signifikante Korrelationen (Tabelle 20, Tabelle 21). Wegen des hohen Signifikanzniveaus werden Streudiagramme zur Darstellung der Beziehung zwischen TEWL und Gewicht (Abbildung 30), zwischen Sebum-CL und Luftfeuchtigkeit (Abbildung 31) und zwischen Sebum-CL und Raumtemperatur (Abbildung 32) abgebildet. Nur die positive Korrelation zwischen TEWL an der Stirn und Gewicht der Frühgeborenen am 4. LT ($r_s = 0,444$) und in der 4. LW ($r_s = 0,412$) ist auch im Streudiagramm als stochastischer Zusammenhang erkennbar. Die Interpretation von Streudiagramm und r_s wurde in Abschnitt 2.9.1 beziehungsweise 2.9.2 erläutert.

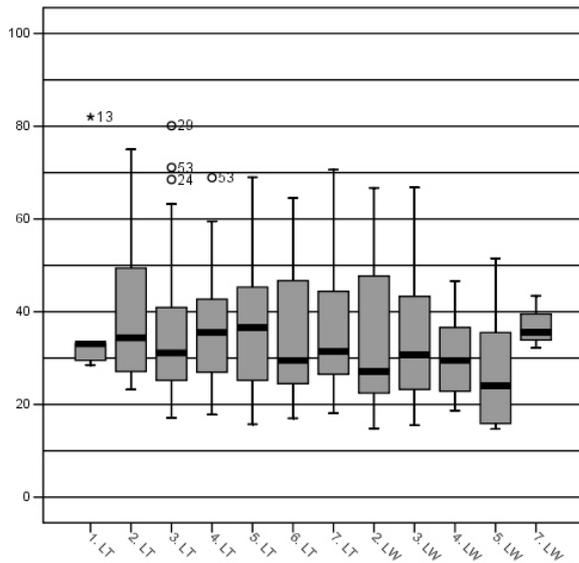


Abbildung 26: **Luftfeuchtigkeit während der Messungen bei Frühgeborenen, 1. LT - 7. LW.** Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. X-Achse: Untersuchungstage; Y-Achse: Luftfeuchtigkeit in %; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

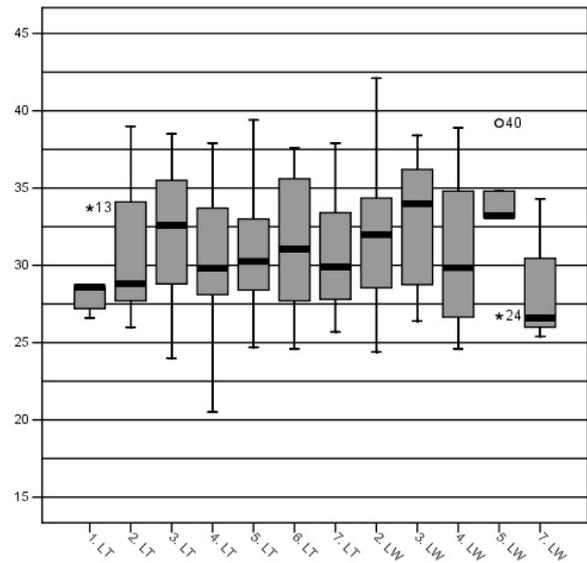


Abbildung 27: **Raumtemperatur während der Messungen bei Frühgeborenen, 1. LT - 7. LW.** Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. X-Achse: Untersuchungstage; Y-Achse: Raumtemperatur in °C; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche.

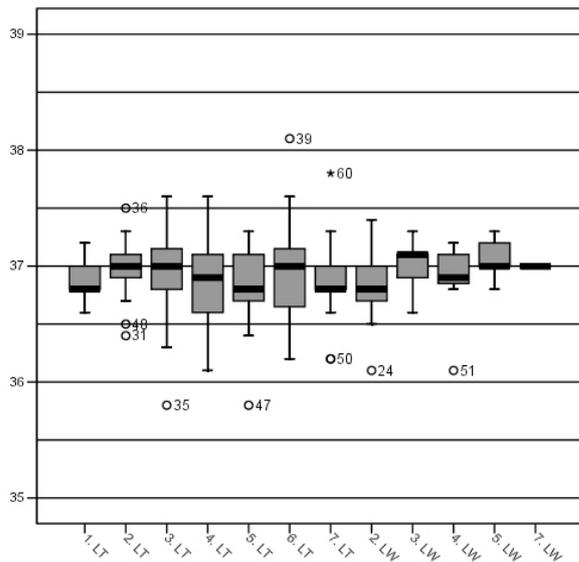


Abbildung 28: **Körpertemperaturen der Frühgeborenen an den Untersuchungstagen, 1. LT - 7. LW.** Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. X-Achse: Untersuchungstage; Y-Achse: Körpertemperatur in °C; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. Die höchste Körpertemperatur an einem Untersuchungstag betrug 38,1°C, die niedrigste 35,8°C. Zweimal wurden Körpertemperaturen über 37,6°C gemessen sowie zweimal unter 36,1°C.

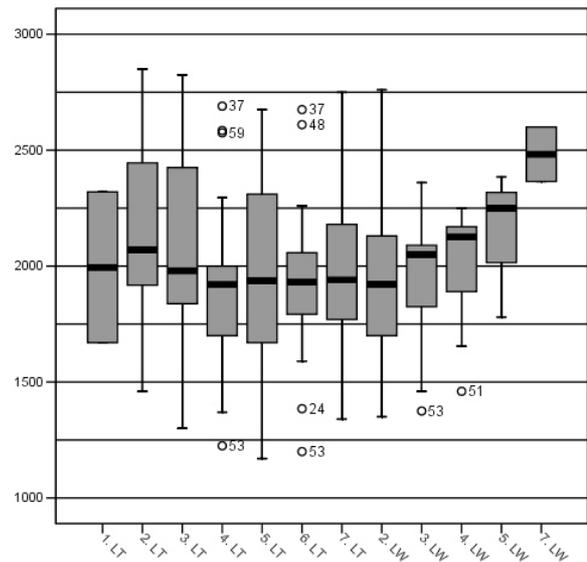


Abbildung 29: **Körpergewichte der Frühgeborenen an den Untersuchungstagen, 1. LT - 7. LW.** Boxplots nach Tukey; Zeichenerklärung in Abschnitt 2.9.1. X-Achse: Untersuchungstage; Y-Achse: Körpergewicht in g; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. Das einzige Kind mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g wurde wegen Widerrufs der elterlichen Einwilligung von der statistischen Analyse ausgeschlossen und ist daher hier nicht abgebildet.

Tabelle 20: Nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman, 4. Lebenstag

| Parameter | | TEWL Stirn | SCH Stirn | pH Stirn | Sebum Stirn |
|---------------------------|-------------------------------|-----------------|-----------|----------|-------------|
| | | 4. LT | 4. LT | 4. LT | 4. LT |
| Luftfeuchtigkeit 4. LT | Korrelationskoeffizient r_s | -0,223 | 0,161 | -0,162 | 0,243 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,197 | 0,357 | 0,351 | 0,173 |
| | n | 35 | 35 | 35 | 33 |
| Raumtemperatur 4. LT | Korrelationskoeffizient r_s | 0,129 | 0,136 | -0,057 | -0,298 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,462 | 0,436 | 0,746 | 0,092 |
| | n | 35 | 35 | 35 | 33 |
| Körpertemperatur 4. LT | Korrelationskoeffizient r_s | 0,078 | 0,138 | -0,241 | 0,141 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,666 | 0,443 | 0,176 | 0,449 |
| | n | 33 | 33 | 33 | 31 |
| Gewicht 4. LT | Korrelationskoeffizient r_s | 0,444(*) | -0,406 | -0,099 | -0,136 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,034 | 0,054 | 0,653 | 0,557 |
| | n | 23 | 23 | 23 | 21 |

TEWL = Transpidermaler Wasserverlust; SCH = Hydratation des Stratum Corneum; pH = Hautoberflächen-pH; Sebum = Sebum casual level; LT = Lebenstag; n = Anzahl der untersuchten Probanden; (*) = statistisch signifikante Korrelation.

Tabelle 21: Nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman, 4. Lebenswoche

| Parameter | | TEWL Stirn | SCH Stirn | pH Stirn | Sebum Stirn |
|---------------------------|-------------------------------|------------|-----------|----------|------------------|
| | | 4. LW | 4. LW | 4. LW | 4. LW |
| Luftfeuchtigkeit 4. LW | Korrelationskoeffizient r_s | 0,193 | 0,168 | 0,315 | -0,622(*) |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,549 | 0,602 | 0,319 | 0,031 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Raumtemperatur 4. LW | Korrelationskoeffizient r_s | -0,014 | -0,088 | -0,525 | 0,729(**) |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,965 | 0,787 | 0,079 | 0,007 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Körpertemperatur 4. LW | Korrelationskoeffizient r_s | 0,363 | -0,070 | -0,594 | 0,339 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,273 | 0,839 | 0,054 | 0,308 |
| | n | 11 | 11 | 11 | 11 |
| Gewicht 4. LW | Korrelationskoeffizient r_s | 0,412 | 0,335 | -0,527 | 0,377 |
| | Signifikanz (2-seitig) | 0,271 | 0,379 | 0,145 | 0,318 |
| | n | 9 | 9 | 9 | 9 |

TEWL = Transpidermaler Wasserverlust; SCH = Hydratation des Stratum corneum; pH = Hautoberflächen-pH; Sebum = Sebum casual level; LW = Lebenswoche; n = Anzahl der untersuchten Probanden; (*) = statistisch signifikante Korrelation; (**) = statistisch hochsignifikante Korrelation.

Abbildung 30: **TEWL an der Stirn der Frühgeborenen versus Körpergewicht im Streudiagramm.**

X-Achse: Gewicht in g; Y-Achse: TEWL in g/m²h; blau: 4. LT; grün: 4. LW; TEWL = Transepidermaler Wasserverlust in g/m²h; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. Am 4. LT und in der 4. LW zeigt sich derselbe stochastische Zusammenhang zwischen hohen TEWL-Werten an der Stirn und hohem Körpergewicht sowie niedrigen TEWL-Werten an der Stirn und niedrigem Körpergewicht. Die nichtparametrische Korrelationsanalyse nach Spearman ergab an beiden Untersuchungstagen eine positive Korrelation von $r_s \sim 0,4$ der beiden Parameter. Diese Beobachtung ist am 4. LT signifikant ($p = 0,034$).

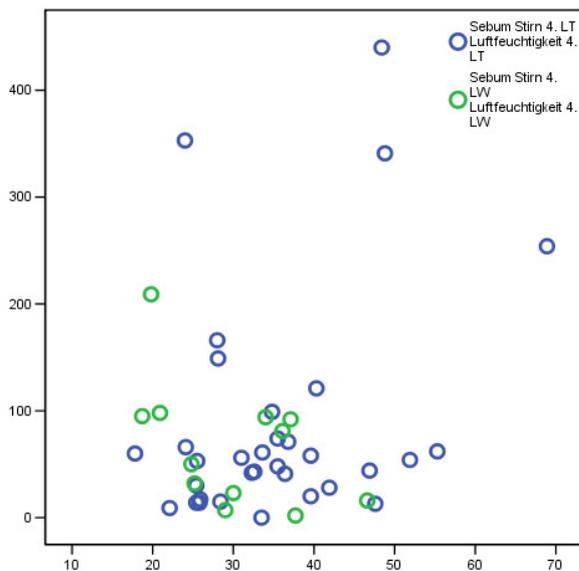
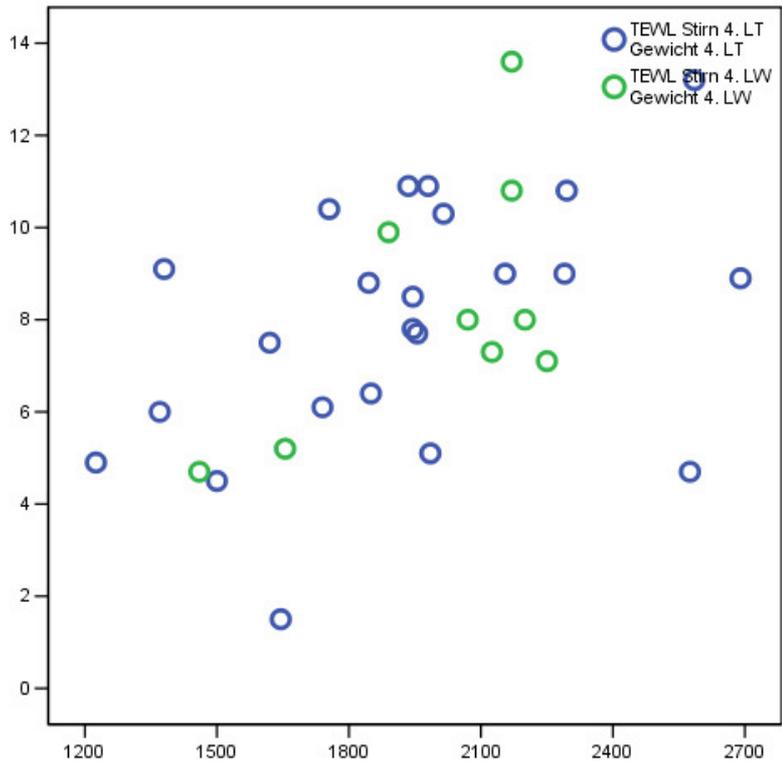


Abbildung 31: **Sebum-CL an der Stirn der Frühgeborenen versus Luftfeuchtigkeit im Streudiagramm.** X-Achse: Luftfeuchtigkeit in %; Y-Achse: Sebum-CL in µg/cm²; blau: 4. LT; grün: 4. LW; Sebum = Sebum casual level; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. Trotz statistischer Signifikanz ($p = 0,031$) der Korrelation ist kein deterministischer oder stochastischer Zusammenhang erkennbar.

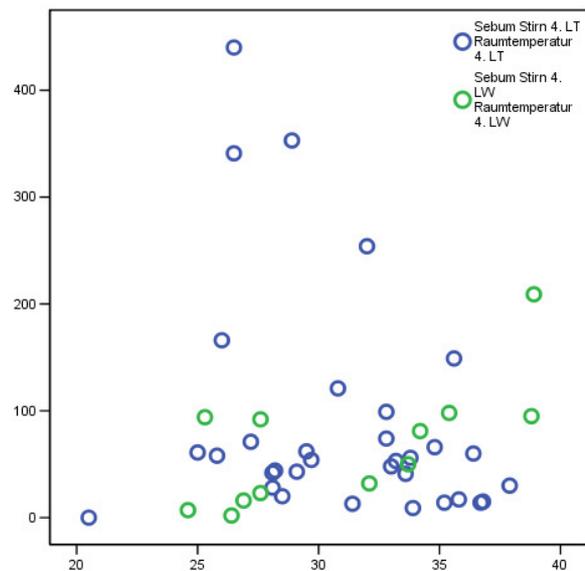


Abbildung 32: **Sebum-CL an der Stirn der Frühgeborenen versus Raumtemperatur im Streudiagramm.** X-Achse: Raumtemperatur in °C; Y-Achse: Sebum-CL in µg/cm²; blau: 4. LT; grün: 4. LW; Sebum = Sebum casual level; LT = Lebenstag; LW = Lebenswoche. Trotz statistischer Signifikanz ($p = 0,007$) der Korrelation ist kein deterministischer oder stochastischer Zusammenhang erkennbar.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Zielsetzung

Die Frühgeburt bringt häufig Komplikationen mit sich, denen eine anatomische oder funktionelle Unreife des kindlichen Organismus ursächlich zugrunde liegt. Sie ist in Industrieländern nach den Fehlbildungen die zweithäufigste Todesursache bei Neugeborenen. Auch wenn die Ursachen vielfältig sind, sind folgende Schwangerschaftskomplikationen die häufigsten Auslöser einer Frühgeburt: Idiopathische vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitige Ruptur der Eihäute sowie als medizinische Entbindungsindikationen Präeklampsie und Ablatio placentae (59). Die häufigsten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit für das Kind sind Hypothermie, respiratorische Insuffizienz, ein persistierender Ductus arteriosus, intrakranielle Blutungen, Hypoglykämie, nekrotisierende Enterokolitis, Hyperbilirubinämie und Infektionen. Die Hypothermie des Frühgeborenen kann an der Entstehung von Hypoglykämien oder Azidosen beteiligt sein. Bei extrem frühgeborenen Kindern ist die Hypothermie mit erhöhter Mortalität und respiratorischer Insuffizienz assoziiert (60). Frühgeborene Kinder sind bereits durch ihre im Verhältnis zum Gewicht große Hautoberfläche zur Hypothermie prädestiniert. Ein schlechter Hautzustand kann zusätzlich zur Hypothermie beitragen und das Infektionsrisiko erhöhen. Mit jedem Milliliter Wasser, der auf der Hautoberfläche verdunstet, werden dem Körper 560 Kalorien entzogen. Eine unreife Hautbarriere führt zu erhöhtem transepidermalem Wasserverlust, zu leichter Verletzlichkeit der Haut, durch die Eintrittspforten für Pathogene entstehen können, und zu erhöhter perkutaner Absorption von Chemikalien (14). Als schwerste und am wenigsten kontrollierbare Konsequenz einer unreifen Hautbarriere gilt die Sepsis. Diese ist eine häufige und ernste Komplikation der Frühgeburt. Frühgeborene sind schlecht gegen Systeminfektionen geschützt, weil ihr zelluläres und humorales Immunsystem, ihre Lymphozyten und ihr Komplementsystem nur eingeschränkt funktionsfähig sind (18). Zudem trägt ein durch die unreife Hautbarriere erhöhter Wasserverlust zur Dehydratation des kindlichen Organismus bei. Diese kann mit Hypernatriämie, metabolischer Azidose, Hyperbilirubinämie, Niereninsuffizienz und durch die resultierende Hyperosmolarität der Körperflüssigkeiten mit erhöhtem Risiko für intrakranielle Blutungen assoziiert sein (14, 25). Die Beherrschung dieser Problematik setzt eine genaue Kenntnis der Hautentwicklung während der Schwangerschaft und der postnatalen hautphysiologischen

Entwicklungsprozesse voraus. Die Reduktion des kutanen Wasserverlusts, der Verletzungsanfälligkeit der Haut und des Risikos der perkutanen Intoxikation erleichtert das perinatale Management frühgeborener Kinder und eröffnet Potentiale, die Mortalität sowie Morbidität dieser Patientengruppe zu verringern.

In dieser Arbeit wurde die Funktion der Hautbarriere von Frühgeborenen mit mindestens 30 vollendeten Wochen Gestationsalter während ihrer postnatalen Anpassung an die extrauterine Umwelt durch die nicht-invasive Messung des transepidermalen Wasserverlusts, der Hydratation des Stratum corneum, des Hautoberflächen-pH und des Sebum casual level beobachtet. Das Hauptaugenmerk galt hautphysiologischen Entwicklungsprozessen in der Neugeborenenperiode. Als primäre Fragestellung wurde überprüft, ob sich vom Lebensalter der Kinder abhängige Entwicklungsprozesse mit nicht-invasiven hautphysiologischen Messverfahren als zunehmende, abnehmende oder anders geartete Messwertverläufe nachvollziehen und charakterisieren lassen. In einem standardisierten Pflegeregime (siehe Abschnitt 2.8) wurde der Verzicht auf regelmäßige Anwendung okkludierender oder hydrierender Externa und ein Abstand von 6 Stunden zwischen Hautpflegemaßnahmen und den hier beschriebenen Messungen festgelegt.

Neben dem Lebensalter sollte der Einfluss weiterer Faktoren auf die postnatale Hautphysiologie untersucht werden: Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht und Geburtsmodus. Diese Faktoren wurden bei der konfirmatorischen Analyse der Daten als Gruppierungsvariablen verwendet. Zwischen den an jedem Untersuchungszeitpunkt erhobenen Parametern Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, rektale Körpertemperatur und Tagesgewicht der Kinder und den hautphysiologischen Messwerten wurden nichtparametrische Korrelationsanalysen durchgeführt. Diese Einflussfaktoren wurden bisher nicht gemeinsam in einer Übersichtsarbeit diskutiert. Die bisherige Datenlage macht es schwer, zwischen tatsächlicher Wirkung auf die Hautphysiologie und zufälligen statistischen Signifikanzen zu unterscheiden und ihren Einfluss auf die Hautentwicklung in der Neugeborenenperiode zu vergleichen.

Das Ziel war es, in einer Übersichtsarbeit die Ausmaße ihres Effekts auf hautphysiologische Messungen zu bestimmen und untereinander vergleichbar zu machen. Darüber hinaus sollten anhand der F-Spanne die mittleren Spannweiten der hautphysiologischen Messwerte in unserem Probandengut eingegrenzt und der Wert

der verschiedenen Untersuchungsverfahren für zukünftige Fragestellungen eingeschätzt werden.

4.2 Diskussion der Methodik

Anhand einer zwölfköpfigen Vorstudiengruppe von reifen Neugeborenen wurde überprüft, ob mit dem anzuwendenden Messprotokoll Ergebnisse aus früheren Studien reproduziert werden können. Dafür wurden Grundlagenforschungsarbeiten herangezogen, bei denen einzelne Messstellen und Untersuchungszeitpunkte mit unseren übereinstimmten.

In der Literatur ist für TEWL-Messungen mit dem Tewameter bei reifen Neugeborenen am 2. Lebenstag an Stirn und Abdomen ein TEWL-Mittelwert von 10 g/m²h berichtet worden (61). Mit dem Evaporimeter (EP 1, Servomed, Schweden) hingegen wurden bei reifen Neugeborenen in den ersten beiden Lebenswochen am Abdomen Messwerte unter 10 g/m²h (17) beziehungsweise ein Gesamt-TEWL von durchschnittlich 5,9 g/m²h (27) festgestellt. In der Voruntersuchung wurde mit Medianwerten von 9,4 g/m²h an der Stirn und 13,3 g/m²h am Abdomen am 2. Lebenstag am ehesten das erstgenannte Ergebnis reproduziert. Die mit dem Evaporimeter erhobenen Werte wurden hier tendenziell überschritten. Ein Vergleich mit den Arbeiten von Hammarlund et al. aus dem Jahr 1977 ist nicht direkt möglich, da in diesen Studien die Messungen an reifen Neugeborenen innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgten. Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Voruntersuchungen zum TEWL bei reifen Neugeborenen die Messwerte der mit demselben Messgerät durchgeführten, direkt vergleichbaren Studie reproduzieren konnten.

Mit dem Corneometer wurden bei reifen Neugeborenen am 2. Lebenstag Mittelwerte an der Stirn von ~35 und am Abdomen von ~40 erhoben (61). Mit Medianwerten von 42,72 an der Stirn und 40,5 am Abdomen kommt die Voruntersuchung diesen Ergebnissen recht nahe. Für den 3. Lebenstag liegt in der Literatur bei reifen Neugeborenen an der Stirn ein Medianwert von ~60, am Gesäß von ~75 Corneometer-Einheiten vor (62). Die hier gefundenen analogen Medianwerte von 31,74 und 55,44 weichen von diesen Vorbefunden ab. Ein Vergleich mit SCH-Messungen, bei denen Geräte anderer Hersteller verwendet wurden, ist nicht möglich, da bis dato ungeklärt ist, welche Messtiefen mit den unterschiedlichen Geräten erzielt werden können und keine Umrechnungsformeln zwischen den jeweils verwendeten Messdimensionen existieren.

Aus der Literatur über den Hautoberflächen-pH bei reifen Neugeborenen ist ein für den Vergleich mit dieser Messreihe geeigneter Abdomen-Mittelwert von 5,6 für den 3.-6. Lebenstag zu entnehmen (36). Die in der Voruntersuchung für den 3.-6. Lebenstag gefundenen Medianwerte weisen beträchtliche Schwankungen auf. Errechnet man aus ihnen das arithmetische Mittel, erhält man mit 5,6925 einen mit der vorgenannten Studie nahezu identischen Wert. In einer Studie, in der die Haut im Windelbereich von reifen Neugeborenen mit dem nicht von der Windel bedeckten Abdomen verglichen wurde, fand man am 4. Lebenstag am Abdomen einen pH-Mittelwert von ~5,75. Der hier ermittelte pH-Medianwert am Abdomen liegt mit 6,085 in akzeptabler Nähe. Der erwähnte Vergleichsmesspunkt im Windelbereich lag ventral in Höhe der Symphysis pubis und ist daher nicht zum Vergleich mit den Messungen am Abdomen oder am Gesäß, die in der Vorstudie durchgeführt wurden, verwendbar.

Mit dem Sebumeter wurden bislang keine Untersuchungen durchgeführt, die Vergleiche mit den hier erhobenen Messwerten des Sebum Casual Level bei reifen Neugeborenen zulassen. Lediglich eine Untersuchung zum Sebum bei Kindern im ersten Lebensjahr, in der der Milchlastest nach Schaefer und Kuhn-Bussius verwendet wurde, steht zur Gegenüberstellung zur Verfügung. Die Gemeinsamkeiten der Messprinzipien von Milchlastest und Sebumeter werden in Abschnitt 2.6.4 geschildert. In besagter Studie wurden an der Stirn von reifen Neugeborenen Sebummengen beobachtet, deren Mittelwert ab dem 2. Lebenstag $300 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und ab dem 4. Lebenstag $400 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ überstieg (63). Diese Ergebnisse konnten in der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Voruntersuchung nicht reproduziert werden. Die Medianwerte des Sebum CL an der Stirn der hier untersuchten reifen Neugeborenen lagen in der ersten Lebenswoche zwischen $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und $154 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Aus der zitierten Veröffentlichung geht hervor, dass ein Pflegeregime bestand, welches das Waschen innerhalb von 12 Stunden vor der Untersuchung untersagte, jedoch nicht, ob und in welcher Form prophylaktische Externatherapie, im Gegensatz zu dieser Arbeit, erlaubt war.

Am Krankenbett sind keine idealen Messbedingungen für TEWL-Messungen zu erwarten. Da das Messverfahren den Gradienten zwischen zwei Wasserdampfdruckmessungen analysiert, der sich in einer offenen Kammer einstellt, und der Wasserdampfdruck aus Luftfeuchtigkeits- und Raumtemperaturwerten errechnet wird, sind zahlreiche Fehlerquellen zu berücksichtigen. Relevant könnten in dieser Studie Luftströmungen im Bereich des Messkopfes, Störung der

Luftfeuchtigkeitsmessung durch Atemluft und Wärmestrahlung gewesen sein. Die Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur der Umgebungsluft können auf einer neonatologischen Intensivstation nicht in vollem Maße kontrolliert werden. In dieser Untersuchungsreihe bestand zusätzlich das Problem, dass Frühgeborene zwischen 30 und 37 SSW eine sehr heterogene Gruppe darstellen. Einige Kinder benötigten Inkubatortherapie, während andere von Anfang an im Wärmebett oder unter Umständen schon frühzeitig ohne Wärmetherapie in normalen Bettchen lagen. Es wäre aus ethischen Erwägungen nicht vertretbar gewesen, für die Messprozedur, die immerhin insgesamt 15 bis 30 Minuten dauerte, die Inkubatortherapie zu unterbrechen und die Probanden der Zimmerluft auszusetzen oder größere Kinder ohne Wärmequelle im Bettchen zu entkleiden und dort zu untersuchen. Der tatsächliche Wert der Luftfeuchtigkeitstherapie im Inkubator wurde bis in die achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts kontrovers diskutiert, weil sie im Verdacht stand, bei Keimwachstum im warmen Wasserreservoir durch die Verneblung des kontaminierten Wassers das Infektionsrisiko der Patienten zu erhöhen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die alleinige Verwendung von Kunststoffolie und die Externatherapie mit Paraffin auch unter maximaler Wärmetherapie bei Frühgeborenen mit LBW die Hypothermie nicht verhindern kann (64). Da das spezielle Hautpflegeregime (siehe Abschnitt 2.8) für die teilnehmenden Kinder unter anderem eine prophylaktische Therapie mit okkludierenden Externa untersagte, war die Luftfeuchtigkeitstherapie im Inkubator unverzichtbar. Eine zeitaufwändige Akklimatisierung im unbedeckten Zustand ist bei Frühgeborenen wegen ihrer insuffizienten Thermoregulation ebenfalls nicht vertretbar. Daher konnten in dieser Forschungsarbeit, die den Charakter einer Feldstudie hat, trotz aller Bemühungen nicht derart einheitliche Untersuchungsbedingungen geschaffen werden, wie sie unter streng experimentellen Bedingungen erzielt werden könnten. Es ist nicht zu erwarten, dass sich TEWL- und SCH-Messungen, auch wenn sie der Korrelationsanalyse zufolge durch Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur nicht signifikant beeinträchtigt wurden, beispielsweise für den Vergleich verschiedener Externa-Therapien eignen, wenn die zu vergleichenden Probanden nicht dieselbe Luftfeuchtigkeits- und Wärmetherapie erhalten. Eine geringere Abhängigkeit von den Umgebungsbedingungen ist bei Hautoberflächen-pH-Messungen zu erwarten. Die Glaselektrode ist jedoch in einer Feldstudie wegen ihrer Größe und Störungsanfälligkeit schwer zu handhaben. Darüber hinaus ist die Kalibrierung und Befeuchtung mit destilliertem Wasser unter besonders hygienischen Bedingungen durchzuführen, um

die Probanden keinem Infektionsrisiko auszusetzen. Der praktische Nutzen der Casual-Level-Sebumetrie mit dem Sebumeter ist schwer zu beurteilen, da bei den hier durchgeführten Messungen die Streuung der Fettmassenwerte erheblich war. Die Betrachtung der erhobenen Messwerte legt jedoch den Schluss nahe, dass es zumindest möglich ist, mit dieser Technik seborrhische von nicht-seborrhischen Arealen zu unterscheiden und eventuelle Verstöße gegen das Pflegeregime einer Studie zu erkennen.

Generell ist bei Neugeborenen der Einsatz zeitaufwendiger, völliges Stillhalten erfordernder Techniken wie TEWL und Sebum-CL schwierig und die Verwendung von schnelleren Messverfahren wie SCH und Hautoberflächen-pH zu bevorzugen. Die SCH-Messung mit dem Corneometer eignet sich hervorragend für die intraindividuelle Verlaufsanalyse der Hydratation des Stratum corneum, hat jedoch den großen Nachteil dimensionsloser Messergebnisse, deren Bedeutung schwer nachvollziehbar ist. Daher ist ihr Nutzen als interindividueller Vergleichsparameter fraglich. Eine abschließende Klärung, ob das Corneometer bei Frühgeborenen selektive Informationen über das Stratum corneum liefern kann, steht gegenwärtig noch aus.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Transepidermaler Wasserverlust und Hydratation des Stratum corneum

Die durchgeführten Messungen des TEWL bei Frühgeborenen mit Gestationsalter zwischen 30-37 vollendeten Wochen ergaben in der Neugeborenenperiode einen annähernd stabilen Werteverlauf. Insgesamt betrachtet liegen die Medianwerte an Stirn, Abdomen, Oberschenkel und Gesäß um $10 \text{ g/m}^2\text{h}$, die Marke $20 \text{ g/m}^2\text{h}$ wird nur in wenigen Fällen von Werten innerhalb der inneren Eingrenzung überschritten. Das obere Quartil der TEWL-Messwertverteilungen lag an Stirn, Bauch (mit Ausnahme der Messungen in der 7. Lebenswoche) und Oberschenkel durchgehend unter $15 \text{ g/m}^2\text{h}$. In der Literatur zur Hautbarriere von Neugeborenen wird eine Spanne von $4\text{-}8 \text{ g/m}^2\text{h}$ beziehungsweise $5\text{-}10 \text{ g/m}^2\text{h}$ als Normbereich des TEWL nach dem 1. Lebenstag angegeben (17, 27, 65). Diesen Referenzbereich verfehlen die hier erzielten Messergebnisse. Dies mag zumindest teilweise daran liegen, dass in den drei zitierten Arbeiten nicht das Tewameter von Courage + Khazaka, sondern das Evaporimeter EP1 von Servomed verwendet wurde. Laut Herstellerangaben sind mit dem Tewameter gemessene TEWL-Werte ab $30 \text{ g/m}^2\text{h}$ ein sicheres Zeichen einer insuffizienten

Hautbarriere (20). Die nichtparametrische Varianz- und Korrelationsanalyse der untersuchten Einflussgrößen ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen TEWL und Geschlecht, Geburtsmodus, Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur oder Körpertemperatur. Dies bestätigt die Ergebnisse einer früheren Arbeit, die keinen Einfluss des Geschlechts auf den TEWL von Frühgeborenen feststellte (66). Statistisch signifikant war in der vorliegenden Untersuchung der Einfluss von Gestationsalter ($p = 0,01474$), Geburtsgewicht ($p = 0,01712$) und Tagesgewicht ($p = 0,034$) auf den TEWL an der Stirn der Frühgeborenen. In jedem dieser Fälle tendierten die unreifsten und leichtesten Frühchen dieser Stichprobe zu *kleineren* TEWL-Werten als die reiferen und schwereren. Die TEWL-Messwerte, die unter kinderärztlicher Therapie der Frühgeburtlichkeit, jedoch ohne dermatologische prophylaktische Externatherapie erhoben wurden, ergeben daher für Frühgeborene mit Gestationsalter von mindestens 30 vollendeten Schwangerschaftswochen keinen Anhalt für eine hautphysiologisch relevante Unreife der Hautbarriere. Neugeborene mit weniger als 30 vollendeten Wochen Gestationsalter, die in diese Studie nicht eingeschlossen wurden, haben laut Literatur bedeutend höhere TEWL-Werte als diejenigen, deren Geburt näher am errechneten Termin liegt. Allerdings wurde wiederholt berichtet, dass auch zwischen Kindern mit 30 und 32 vollendeten Schwangerschaftswochen noch Unterschiede auftreten. Auch in der Literatur überschreiten die TEWL-Werte von Frühgeborenen mit 30-32 Wochen GA jedoch nicht die Marke von $20\text{g/m}^2\text{h}$ (17, 25, 27, 65).

Die bei den Frühgeborenen durchgeführten SCH-Messungen ergaben in der Neugeborenenperiode einen ebenfalls annähernd stabilen Werteverlauf. Lediglich am Bauch traten deutlichere Schwankungen des Medians und der mittleren Spannweite auf. An dieser Körperstelle lässt sich im Boxplot ablesen, dass mit zunehmendem Lebensalter größere SCH-Werte gemessen wurden. Diese Beobachtung wurde durch die nichtparametrische Varianzanalyse nach Brunner hoch signifikant ($p = 0,00763$) bestätigt. Ein ähnlicher Trend, der allerdings im Boxplot kaum erkennbar ist, wurde für die SCH-Werte an der Stirn nachgewiesen ($p = 0,0152$). Insgesamt sind deutliche Unterschiede zwischen den Messergebnissen an den verschiedenen Körperstellen aufgetreten. Tendenziell wurden an Stirn und Oberschenkel die niedrigsten, am Gesäß hingegen die höchsten SCH-Werte gemessen. Bei der SCH-Messung mit dem Corneometer von Courage + Khazaka gelten am Kopf und Rumpf Werte über 60, an den Extremitäten über 50 als normal (51). In der Frühgeborenen-Messreihe lag der

Wert des oberen Quartils an der Stirn weit unter 60, der größte Medianwert (7. Lebenstag) lag bei 40,3. Der größte Medianwert (4. Lebenswoche) am Bauch war 61,65 – alle übrigen lagen unter 60, ähnlich wie am Gesäß. Damit sind die vom Hersteller angegebenen Referenzwerte deutlich unterschritten. Bei reifen Neugeborenen sind am 1. Lebenstag in einer früheren Arbeit SCH-Werte gemessen worden, die unter den SCH-Vergleichswerten von Erwachsenen liegen (61). Auch wurde bereits berichtet, dass die SCH von reifen Neugeborenen am gesamten Körper vom 3. bis zum 30. Lebenstag ansteigt und sich dann stabilisiert (62). Dieser Prozess deutet sich auch in dieser Frühgeborenen-Messreihe an und ist am Bauch und an der Stirn am stärksten zu beobachten. In der Literatur konnten keine Arbeiten ausfindig gemacht werden, in denen die SCH mit dem Corneometer von Courage + Khazaka bei Frühgeborenen unter mit dieser Arbeit vergleichbaren Umständen gemessen wurden. Belegt sind Corneometermessungen bei Frühgeborenen in zwei klinischen Studien, in denen der Einfluss von Wärmestrahlung und Phototherapie gegen Neugeborenenikterus auf hautphysiologische Parameter untersucht wurde. Im Bericht über die letztere Studie wurden keine SCH-Werte angegeben (67). Die erstere Studie ist zum Vergleich ungeeignet, weil die untersuchten Kinder in einer Gestationsaltersspanne von 27-34 SSW lagen und die Messungen bei unterschiedlichem Lebensalter erfolgten (68). Dennoch ist festzustellen, dass die dort angegebenen Mittelwerte für die Stirn und das Abdomen bei Kindern mit Geburtsgewicht >1500 g in beiden Therapiegruppen mit den in dieser Arbeit gefundenen Werteverteilungen vereinbar sind, wobei in der vorliegenden Arbeit – vermutlich wegen des reiferen Patientenkollektivs - tendenziell höhere Hydratationswerte gemessen wurden. Die Brunner-Analyse zum Effekt des Gestationsalters und Geburtsgewichtes auf die SCH ergab, dass bei den unreifsten und leichtesten Frühgeborenen höhere SCH-Werte gemessen wurden als bei den reiferen und schwereren.

Keine Arbeit kam zuvor zu dem Ergebnis, dass der TEWL von unreiferen Frühgeborenen kleiner als der von reiferen Kindern ist. Die nächstliegende Erklärung für dieses interessante Ergebnis ist eine Wertebeeinflussung durch die Inkubatortherapie mit erhöhter Luftfeuchtigkeit. Klinische Studien zum Vergleich der Barrierefunktion unter Inkubatortherapie und Wärmetherapie mittels Wärmelampen haben gezeigt, dass Kinder im Inkubator einen niedrigeren TEWL haben als unter Wärmestrahlung. Selbst ohne Erzeugung zusätzlicher Luftfeuchtigkeit wurden 15% höhere TEWL-Werte im

Inkubator gemessen (68). Auch unter diesen Bedingungen ist die Luftfeuchtigkeit im Inkubator höher als unter der Wärmelampe, sodass unterschiedliche Wasserdampfdruckgradienten als Ursache für die unterschiedlichen TEWL-Werte anzunehmen sind (69). Auch die höhere SCH der kleinsten und unreifsten Frühgeborenen lässt sich durch den Wärmestrahlereinsatz während der Messungen bei Kindern, die keine Inkubatortherapie benötigten, erklären. In der Literatur wurde berichtet, dass am Abdomen die größten SCH-Unterschiede zwischen Inkubator- und Wärmestrahlungstherapie zu finden sind (68).

In der vorliegenden Arbeit war unter adäquater kinderärztlicher Therapie der Frühgeburtslichkeit nicht zu beobachten, dass Kinder mit geringerem Gestationsalter zu erniedrigter SCH neigen. Wir fanden bei den unreifsten Frühgeborenen unserer Messreihe stattdessen höhere SCH-Werte als bei den reiferen Kindern. Bereits in der ersten Forschungsarbeit zur Kapazität der Hautoberfläche von Frühgeborenen wurden interessanterweise erhöhte Messwerte bei Frühgeborenen mit Gestationsalter unter 30 Schwangerschaftswochen festgestellt (29). Dieses Ergebnis wurde als Hinweis auf eine unreifebedingte Einschränkung der Barrierefunktion interpretiert unter der Vorstellung, dass Wasser in Abwesenheit der Hautbarriere ungehindert in jede Schicht des Stratum corneum gelangen kann und somit der Wassergehalt der oberflächlichsten Schichten im Vergleich zum gesunden Hautzustand ansteigt. Ein Vergleich mit den hier erhobenen Messwerten ist jedoch dadurch erschwert, dass in jener Arbeit das Dermal Phase Meter verwendet wurde und Daten über Referenzwerte und Eindringtiefe dieses Gerätes nicht vorliegen. Die Messungen der vorliegenden Arbeit ergaben insgesamt einen stabilen SCH-Verlauf und einen tendenziellen SCH-Anstieg mit zunehmendem Lebensalter. Wir werten unsere Beobachtungen zu TEWL und SCH als Ausdruck des bekanntermaßen positiven Effekts von Wärme- und Luftfeuchtigkeitstherapie im Inkubator auf den Hautzustand von Frühgeborenen, denn die Frühgeborenen mit dem geringsten Gestationsalter und Geburtsgewicht in dieser Studie wurden am häufigsten und längsten mit Inkubatortherapie behandelt. Diese Schlussfolgerung wird dadurch gestützt, dass in dieser Arbeit der Einfluss von Gestationsalter und Geburtsgewicht statistisch an der Stirn am deutlichsten ist, denn die Stirn war von allen untersuchten Körperregionen den Umgebungsbedingungen am unmittelbarsten ausgesetzt.

4.3.2 pH-Wert der Hautoberfläche

Die Messungen des Hautoberflächen-pH bei Frühgeborenen mit mindestens 30 vollendeten Wochen Gestationsalter zeigten, dass sich an Stirn, Abdomen und Oberschenkel eine Entwicklung von Werten um pH 6 am ersten Lebenstag zu Werten um pH 5,5 am Ende der ersten Lebenswoche vollzieht. Die pH-Werte scheinen von der 2. bis zur 7. Lebenswoche weiter abzunehmen. Ob dieser Prozess über die 7. Lebenswoche hinaus andauert, ist anhand der erhobenen Daten nicht sicher zu beantworten. Die Boxplotdarstellung lässt jedoch eine Stagnation bis zur 7. Lebenswoche vermuten. Die stärkste pH-Wert-Senkung findet sich zwischen dem 1. und 2. Lebenstag. Dies gilt auch für die Messungen am Gesäß, nach dem 2. Lebenstag findet sich dort jedoch ein über den gesamten Untersuchungszeitraum anhaltender Anstieg des pH-Wertes. Nur am Gesäß fanden sich am 7. Lebenstag sowie in der 3. bis 5. Lebenswoche Werte über pH 6 für das obere Quartil, während an den übrigen Messstellen in der 4. und 5. Lebenswoche die Werte des oberen Quartils unter pH 5,5 lagen. Es lag kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem pH-Wert am Gesäß und dem Lebensalter vor ($p = 0,54797$). Es wurden keine Hautoberflächen-pH-Werte unter 3 gemessen. Als Normalbereich des Hautoberflächen-pH bei Kindern und Erwachsenen wird in der Literatur eine recht große Wertspanne von 3-5,9 angegeben. Ein engerer Referenzbereich von 5,4-5,9 wird für den Unterarm von Erwachsenen angegeben, diese Körperstelle ist wegen guter Zugänglichkeit für klinische Studien von besonderem Interesse (70). Eine Pionierarbeit zum Hautoberflächen-pH bei reifen Neugeborenen, in der der pH-Wert mit Indikatorlösung bestimmt wurde, berichtete, dass weniger als 20% der untersuchten Kinder innerhalb der ersten 48 Lebensstunden am Bauch pH-Werte unter 6 aufweisen und die Hautreaktion der frisch entbundenen Kinder somit im neutralen bis alkalischen Bereich liegt. Vom 3. bis 6. Lebenstag hingegen nahm der Anteil der Kinder mit abdominalen pH-Werten unter 6 auf mehr als 50% zu, bis nach Vollendung der 1. Lebenswoche nur noch ~12% der Kinder pH-Werte über 6 aufwiesen (36). Bei Frühgeborenen wurden bisher in der ersten Lebenswoche mittlere Hautoberflächen-pH-Werte über 6 berichtet. Bis zur Vollendung der 4. Lebenswoche wurden keine Mittelwerte des Hautoberflächen-pH unter 5,5 beobachtet (37). Die Vergleichbarkeit der genannten Arbeiten mit unseren Messungen ist dadurch eingeschränkt, dass in ersteren der Hautoberflächen-pH als Mittelwert aus 4 Messungen an der Schulter, am Oberarm, am Unterschenkel und im Epigastrium

angegeben wurden.

Von den durch nichtparametrische Varianz- und Korrelationsanalyse untersuchten Einflussfaktoren hat in der Frühgeborenen-Messreihe nur der Geburtsmodus einen signifikanten Einfluss auf den Haut-pH an der Stirn ($p = 0,00508$). In der Darstellung als gruppierte Boxplots zeigte sich, dass die Frühgeborenen, die per Sectio caesarea entbunden wurden, an der Stirn deutlich höhere pH-Werte aufwiesen als die vaginal entbundenen. Die Mediane der beiden Gruppen unterschieden sich in der ersten Lebenswoche um rund 0,5 pH-Einheiten. Das hier gefundene Ergebnis, dass das Gestationsalter den Hautoberflächen-pH-Wert nicht signifikant beeinflusst, bestätigen frühere Arbeiten über Frühgeborene mit low birth weight (Geburtsgewicht <2500 g, aber mind. 1500 g) (37) und very low birth weight (Geburtsgewicht <1500 g) (38): Während das Geburtsgewicht bei den LBW-Kindern nicht mit dem Hautoberflächen-pH zusammenhing, beobachtete man bei den VLBW-Kindern während der ersten 4 Lebenswochen, dass Kinder mit mehr als 1000 g Geburtsgewicht ein statistisch signifikant saureres Hautmilieu haben als Kinder mit Geburtsgewicht unter 1000 g. Darüber hinaus fanden die Autoren am 1. Lebenstag bei Jungen mit VLBW signifikant höhere Hautoberflächen-pH-Werte als bei Mädchen mit VLBW. Der weitere Verlauf der Skin-pH-Entwicklung in den ersten 4 Lebenswochen zeigte jedoch keinen relevanten Geschlechterunterschied (38). Bei LBW-Kindern wurde der umgekehrte Sachverhalt beobachtet: Die pH-Werte waren bei Mädchen höher als bei Jungen, wobei die durchschnittliche Differenz unter 0,1 lag (37). Somit lässt sich aus der bestehenden Literatur keine eindeutige Geschlechtsabhängigkeit des Hautoberflächen-pH bei Frühgeborenen ableiten. Die statistische Auswertung der vorliegenden Studie ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht, Geburtsgewicht oder Umweltvariablen wie Luftfeuchtigkeit sowie Raumtemperatur und der Entwicklung des Hautoberflächen-pH bei Frühgeborenen mit mindestens 30 vollendeten Schwangerschaftswochen Gestationsalter.

Die vorliegenden Daten führen zu dem Schluss, dass der bereits bekannte (32, 37, 38) und in dieser Arbeit bei Frühgeborenen mit mindestens 30 vollendeten Schwangerschaftswochen Gestationsalter reproduzierte deutlich erhöhte Hautoberflächen-pH innerhalb der ersten 48 Lebensstunden kein Ausdruck einer unreifen Hautbarriere ist. Die pH-Werte sinken - abgesehen vom Gesäß - im Beobachtungszeitraum dieser Studie kontinuierlich, ohne dass ein paralleler Verlauf von

TEWL-Werten zu beobachten ist, der im Fall eines Reifedefizits der Hautbarriere zu erwarten wäre (70). Die Messergebnisse legen vielmehr den Schluss nahe, dass in der Umgebung einer neonatologischen intensivmedizinischen Abteilung der Hautoberflächen-pH derjenige der hier verwendeten Messparameter ist, der eine Hautfunktionsstörungen am besten objektivieren kann, da eine Beeinflussung der pH-Messwerte durch Wärme- oder Luftfeuchtigkeitstherapie im Vergleich zu TEWL und SCH am unwahrscheinlichsten ist. In früheren Arbeiten wurde vermutet, dass die erhöhten pH-Werte bei Neugeborenen durch Fruchtwasser (pH 7,15) und Vernix caseosa auf der Haut entstehen, deren Einfluss mit zunehmendem Lebensalter abnimmt (32, 36). Diese Hypothese kann mit der vorliegenden Untersuchung nicht beurteilt werden. Es wurde jedoch kürzlich in einer Studie zum Einfluss der Vernix caseosa auf die postnatale Adaptation des neugeborenen Kindes festgestellt, dass der Hautoberflächen-pH nach Entfernung der Vernix statistisch signifikant höher ist als bei Belassung der Vernix auf der Hautoberfläche. Dies spricht gegen basische Eigenschaften der Vernix und führte zu der Schlussfolgerung, dass das Belassen der Vernix die Azidifizierung der Neugeborenenhaut beschleunige (71). In der vorliegenden Untersuchung wurde beobachtet, dass am Gesäß Hautoberflächen-pH und TEWL annähernd parallel verlaufen und beide Parameter gegen Ende des Beobachtungszeitraums tendenziell ansteigen. Dies ist mit den Beobachtungen aus früheren Arbeiten, dass der okkludierende Effekt der Windel sowie Stuhl- und Urineinwirkung Störungen der Hautbarriere am Gesäß verursachen können, gut vereinbar (62, 72). Am Gesäß scheint daher eine prophylaktische oder intervenierende Externatherapie sinnvoll zu sein. Es sei an dieser Stelle auf den diagnostischen Wert der standardisierten Hautbeobachtung als Hilfe zur Therapieentscheidung verwiesen, deren Eignung zur frühzeitigen Erkennung und Verlaufsbeobachtung einer Windeldermitis durch parallele SCH- und pH-Messungen belegt ist (73).

4.3.3 Sebumetrie

Eine Herausforderung ist die Interpretation der Sebumetriedaten. Wie der Boxplotdarstellung zu entnehmen ist, traten bei den Messungen massive Schwankungen auf. Die extreme Schiefe der Messwertverteilungen zeigte sogar die Grenzen der Ausreißerdefinition nach Tukey auf. Der statistische Nachweis eines Zusammenhangs zwischen dem Gestationsalter der Frühgeborenen und dem Sebum-CL am Oberschenkel ($p = 0,00058$) sowie die signifikante Korrelation in der 4.

Lebenswoche zwischen Luftfeuchtigkeit ($p = 0,031$) beziehungsweise Raumtemperatur ($p = 0,007$) und dem Sebum-CL an der Stirn der Frühgeborenen konnten durch graphische Darstellung nicht befriedigend erklärt werden: Die Streudiagramme zur Illustration der Beziehung zwischen Sebum-CL an der Stirn und Luftfeuchtigkeit sowie Raumtemperatur zeigten keine erkennbaren Zusammenhänge. Die graphische Darstellung der Brunner-Analyse zum relativen Effekt des Gestationsalters auf den Sebum-CL am Oberschenkel ergab, dass von den drei Gruppen mit kleinstem, mittlerem und größtem Gestationsalter die mittlere Gruppe zu niedrigeren Sebumwerten tendierte als die übrigen Kinder. Für diese Beobachtung gibt es bisher keine Erklärung. Einen Erklärungsversuch erfordern die stark unterschiedlichen Sebum-CL-Werte, die bei den Frühgeborenen durch die Gruppierung nach Geburtsmodi zum Vorschein kamen: An der Stirn ($p = 0,00246$) und besonders am Oberschenkel ($p = 0,00001$) haben die vaginal entbundenen Frühgeborenen deutlich niedrigere CL-Werte als diejenigen, die durch Sectio caesarea entbunden wurden.

Hat ein systematischer Fehler oder Confounder, der in der nichtparametrischen Varianz- und Korrelationsanalyse nicht untersucht wurde, diesen Unterschied hervorgerufen? Zur Diskussion dieser Problematik muss man sich zunächst vor Augen führen, welchen Sachverhalt man mit dem Sebumeter untersucht. Die Messgröße wurde in dieser Arbeit, wie in der Literatur üblich, Sebum casual level genannt. Das mit dem Sebumeter zu Anwendung kommende Messband hat jedoch unspezifisch lipophile Eigenschaften. Es kann keinesfalls selektiv nur die Bestandteile des Sebum absorbieren, sondern nimmt alle lipophilen Substanzen auf, die sich auf der Hautoberfläche befinden. Daher wäre es richtiger, anstelle von Sebum den Begriff Hautoberflächenlipide (skin surface lipids, SSL) zu verwenden. In dieser Definition sind Sebum, Lipide epidermalen Ursprungs und exogen zugeführte Fette zusammengefasst (43). Bei Neugeborenen muss auch die Vernix caseosa als Lipidquelle berücksichtigt werden, die keine exogene Substanz ist, aber auch nicht zwanglos dem Sebum oder den epidermalen Lipiden zugerechnet werden kann. Jede dieser Lipidquellen ist demnach potentiell in den Sebumetermesswerten enthalten. Will man Sebum selektiv messen, ist es empfehlenswert, eine dynamische Sebumetriemethode zu verwenden, die mit der Reinigung und Entfettung der Hautoberfläche beginnt und die darauf folgende Sebumexkretion beurteilt, beispielsweise die Sebum excretion rate. Dieses Messverfahren erfordert jedoch eine Untersuchungsdauer von 3 Stunden. Um eine

Verfälschung durch von außen zugeführte Fette oder durch Reinigung der Haut zu verhindern, vereinbarten wir mit den Eltern der Kinder und dem Pflegepersonal der Klinik für Neonatologie ein Pflegeregime, welches das Baden untersagte, eine Zeitspanne von 6 Stunden zwischen Körperpflege und Messtermin forderte und Externtherapie nur am Gesäß während des Absetzens von Mekonium oder bei manifester Hauterkrankung erlaubte. Da der Untersucher sich in der Regel nur während der Messungen in der Klinik für Neonatologie aufhielt, wurde das Pflegepersonal gebeten, Abweichungen vom Pflegeregime weiterzugeben, und am Untersuchungstermin nach erfolgten Hautpflegemaßnahmen und anderen Besonderheiten befragt. Ein Dokumentationssystem für Hautpflegemaßnahmen wurde nicht verwendet, sodass eine gezielte Auswertung etwaiger Abweichungen vom Pflegeregime – die auch durch Maßnahmen der Eltern ohne Rücksprache mit dem medizinischen Personal vorgekommen sein können – nicht möglich ist. Ob perinatale Umweltfaktoren durch Sectio oder vaginale Entbindung eines Kindes so stark beeinflusst werden, dass derart unterschiedliche SSL-Mengen die Folge sind, ist bisher nicht geklärt. Als weitere relevante Fehlerquelle für Sebumetriemessungen kommen Vernix oder Vernixreste auf der Hautoberfläche in Frage. Vernixreste können die vergleichsweise hohen Sebum-CL-Werte an der Stirn am 1. Lebenstag und am Oberschenkel am 2. Lebenstag mitbestimmt haben, die Aussagekraft der Boxplotdarstellung ist allerdings durch die schiefe Werteverteilung und die zahlreichen Ausreißer eingeschränkt. Es war kein abnehmender Werteverlauf zu erkennen, der im Sinne eines Rückgangs des Vernixeinflusses mit zunehmendem Lebensalter zu deuten wäre. Eine bereits zitierte aktuelle Studie zur Funktion der Vernix in der Neugeborenenperiode berichtet allerdings die Beobachtung, dass durch Kaiserschnitt entbundene Kinder ausgedehnter mit Vernix bedeckt sind als vaginal entbundene ($p = 0,01$) (71). Die spontane Geburt könnte durch den Druck und die Scherkräfte zwischen Geburtskanalwänden und kindlicher Haut relevante Mengen von Vernix abtragen. Dies könnte die großen Unterschiede der Sebumwerte zwischen den beiden Geburtsmodusgruppen teilweise erklären, mittels der Datenbasis der vorliegenden Arbeit ist eine abschließende Beurteilung jedoch nicht möglich.

Sollte eine unterschiedliche Sebumproduktion oder Retention epidermaler Lipide auf der Hautoberfläche die beobachteten Sebum-CL-Differenzen zwischen der Sectio-caesarea-Gruppe und der Gruppe der vaginalen Entbindung verursachen, könnte ein

Einfluss des Geburtsmodus auf die Regulation der Sebumproduktion oder des epidermalen Lipidhaushaltes zugrunde liegen. Die bekannten oder diskutierten Regulationssysteme der epidermalen Lipidsynthese wurden in Abschnitt 1.2 vorgestellt. Im Folgenden werden in der Literatur beschriebene Regulationsmechanismen der Sebumsynthese zusammengefasst.

Die Haut verfügt über ein großes Inventar an Enzymen, mit denen aus Cholesterin Steroide synthetisiert und in Androgene umgewandelt werden können. Das primäre Androgen, das in der Haut produziert wird, ist Dihydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S). Dieses kann durch die Steroidsulfatase in Dihydroepiandrosteron (DHEA) überführt werden. Kutane Hydroxysteroiddehydrogenasen (HSD) können aus DHEA Androstendion und Testosteron herstellen, welches durch die kutane 5- α -Reduktase in das potenteste Androgen, das Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt werden kann. Die meisten der erforderlichen Enzyme wurden in hoher Konzentration in Talgdrüsenzellen nachgewiesen (44). Es wird angenommen, dass alle Androgene grundsätzlich das Drüsenwachstum, die Mitoserate und die Lipidsynthese in den Sebozyten steigern. Der tatsächliche Effekt von Testosteron und DHT auf die Talgdrüsenaktivität wird jedoch kontrovers diskutiert. Es wurde beispielsweise berichtet, dass intradermale Anwendung von DHT die Sebumproduktion nicht stimuliert, und sie bei manchen Patienten sogar hemmen kann (42). Unumstritten ist, dass DHEA bei beiden Geschlechtern, vermutlich nach Konversion zu Androstendion und Androsteron, die Sebumsynthese stimuliert. Östrogene hingegen haben einen eher inhibierenden Einfluss auf die Talgdrüsenfunktion (42, 43, 44). Allerdings kann nur durch hochdosierte Östrogengabe eine Suppression der Sebumsynthese nachgewiesen werden, topische Östrogenanwendung ist nur in Ausnahmefällen erfolgreich, nämlich wenn die Dosierung für einen systemischen Effekt ausreicht (43). Zur Wirkung von Cortison, ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) und CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon), welches in der Haut synthetisiert wird und die Expression der HSD induzieren kann, liegen widersprüchliche Ergebnisse vor. Über die HSD-katalysierte Umwandlung von DHEA in Androstendion kann CRH die Talgdrüsen stimulieren, ACTH und Cortison scheinen hingegen durch eine sekundäre Senkung der Androgenspiegel die Sebumsynthese eher zu inhibieren (44). Der Einfluss von Hypophysenhormonen auf die Sebumproduktion ist dadurch erwiesen, dass Hypophyseninsuffizienz und Hypophysektomie die Talgdrüsen schrumpfen und die Sebumexkretion sinken lassen.

Eine Stimulation der Talgdrüsenaktivität durch GH (growth hormone) wird angenommen, denn Akromegalie führt häufig zu überschießender Sebumexkretion, die nach operativer Entfernung des Hypophysenadenoms sistiert (42). Weitere Hypophysenhormone, die den Sebumhaushalt der Haut beeinflussen und als Agens der hypophysären Talgdrüsenstimulation diskutiert werden, sind Prolaktin und α -melanozytenstimulierendes Hormon (43).

Bei Neugeborenen wird davon ausgegangen, dass die Aktivität der Talgdrüsen hauptsächlich durch mütterliche Androgene, endogen synthetisierte Steroide und Wachstumsfaktoren reguliert wird (44). Der Stimulus durch mütterliche Androgene wirkt bereits vor der Geburt durch die Plazenta auf den kindlichen Organismus. Bei Mädchen wurden perinatal hohe Testosteron- und Androstendionspiegel im Blut gefunden, die 2 Wochen nach der Geburt in den Normalbereich sinken. Bei Jungen hingegen kulminieren diese Hormonspiegel im 3. Lebensmonat und sinken erst nach einem halben Jahr auf Normalniveau. Sebummessungen konnten jedoch bisher keinen Geschlechterunterschied bei der Talgproduktion und keine mit den Testosteron- und Androstendionleveln parallelen Werteverläufe feststellen. DHEA hingegen ist bei beiden Geschlechtern von Geburt an bis zum 3. Lebensmonat erhöht, es wird daher als Hauptursache der erhöhten Sebumexkretion der Neugeborenenhaut betrachtet (63).

4.4 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurden die hautphysiologischen Entwicklungsprozesse bei Frühgeborenen mit 30 bis 37 vollendeten Wochen Gestationsalter während ihrer postnatalen Adaptation an die extrauterine Umwelt anhand der Parameter TEWL, SCH, Hautoberflächen-pH und Sebum beobachtet. Mittels dieser nicht-invasiven hautphysiologischen Messverfahren ist bei den untersuchten Kindern keine funktionelle Unreife der Hautbarriere festgestellt worden. Gestationsalter und Geburtsgewicht beeinflussten die TEWL-Werte an der Stirn und die Corneometrie. Diese Ergebnisse sind vermutlich nicht durch eine unreife Hautbarriere, sondern durch die bei unreiferen Frühgeborenen intensiver genutzte Inkubatortherapie mit erhöhter Luftfeuchtigkeit erklärbar. Einen strengen Zusammenhang zwischen Gestationsalter, Geburtsgewicht und dem pH-Wert der Hautoberfläche können wir bei Frühgeborenen mit mindestens 30 vollendeten Wochen Gestationsalter ausschließen. Die Umweltfaktoren Luftfeuchtigkeit und Raumtemperatur hatten keinen relevanten Einfluss auf unsere Messergebnisse.

Die Körpertemperatur der Kinder am Untersuchungstag hatte ebenfalls keinen relevanten Effekt auf die Messwerte, lediglich zwischen dem TEWL an der Stirn und dem Körpergewicht wurde am 4. Lebenstag eine statistisch signifikante positive Korrelation festgestellt. In dieser Arbeit wurden zum ersten Mal bei Kindern, die durch Sectio caesarea entbunden wurden, höhere pH-Werte an der Stirn und höhere Sebum-CL-Werte an Stirn und Oberschenkel beobachtet. Diese statistisch signifikanten Ergebnisse bedürfen der weiteren Erforschung. Als Ursache für die niedrigeren Sebum-CL-Werte bei Frühgeborenen, die vaginal entbunden wurden, kommt nach dem gegenwärtigen Wissenstand eine im Vergleich zu schnittentbundenen Kindern geringere Menge an Vernix caseosa auf der Hautoberfläche in Frage. Es ist darüber hinaus anzunehmen, dass eine Sectio caesarea die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Stressachse des Neugeborenen weniger stimuliert als die körperlich belastendere vaginale Entbindung. Sollte daher nach einer Sectio eine schwächere Sekretion von ACTH und Kortikosteroiden als nach einer vaginalen Entbindung stattfinden, erscheint eine überschießende Aktivierung der Talgdrüsen durch ein Überangebot mütterlicher und endogener Androgene bei Kaiserschnittkindern plausibel. In nächster Zukunft sollte überprüft werden, ob die Ergebnisse dieser Arbeit, insbesondere der Sebum-CL-Messungen, reproduzierbar sind.

Da die Hautbarriere der untersuchten Frühgeborenen den vorliegenden Ergebnissen zufolge keine unreifespezifischen Defizite aufwies, besteht nach hautphysiologischen Gesichtspunkten bei adäquater pädiatrischer Inkubatortherapie kein zwingender Bedarf für eine prophylaktische Unterstützung der Hautbarriere durch okkludierende oder hydratisierende Externa oder Okklusion durch Folien. Diese Arbeit kann als Vergleich herangezogen werden, wenn unreifere Frühgeborene bezüglich der Reife ihrer Hautbarriere untersucht werden oder die Wirkung barriereunterstützender Therapien evaluiert wird. Für solche Fragestellungen scheint die Bestimmung von TEWL und Hautoberflächen-pH auszureichen. Von SCH- und Sebum-CL-Messungen ist nach dem gegenwärtigen Wissensstand kein zusätzlicher Informationsgewinn bezüglich Hautbarriere und Säureschutzmantel zu erwarten.

Aufgrund der in dieser Arbeit gemessenen TEWL-Werte wird vorgeschlagen, in den ersten beiden Lebensmonaten TEWL-Werte unter $20 \text{ g/m}^2\text{h}$ als unauffällig zu bezeichnen. Diese Marke wurde lediglich an der Stirn am 7. LT, am Bauch in der 7. LW und am Gesäß am 1. LT sowie in der 5. und 7. LW von Werten innerhalb der inneren

Eingrenzung der Ausreißerdefinition nach Tukey überschritten. Nur am Gesäß lag in der 7. LW auch das obere Quartil über der Marke von 20 g/m²h. Solche TEWL-Werte sollten als auffällig interpretiert werden.

Die in dieser Arbeit durchgeführten pH-Messungen geben Anlass, Hautoberflächen-pH-Werte über 6 ab der 3. Lebenswoche als auffällig zu interpretieren. An Stirn, Bauch und Oberschenkel lagen alle Werte, die sich innerhalb der inneren Eingrenzung befinden, ab der 3. Lebenswoche unter dieser Marke. Am Gesäß hingegen liegt das obere Quartil des Hautoberflächen-pH in der 3., 4., und 5. Lebenswoche über pH 6. Die Zusammenschau mit den TEWL-Werten am Gesäß, die ab der 4. Lebenswoche ansteigen und damit auf eine Minderung der Hautbarrierefunktion hinweisen, legt den Schluss nahe, dass am Gesäß unter dem Einfluss von Urin, Faeces und Okklusion die Integrität der Haut im Vergleich zu den übrigen untersuchten Hautpartien abnimmt. Hautoberflächen pH-Werte über 6 sollten daher ab der 3. Lebenswoche als auffällig interpretiert werden.

Ob die Verschlechterung der Hautbarrierefunktion, die sich gegen Ende des Beobachtungszeitraum andeutet, persistiert und Ursache einer klinisch relevanten Hautschädigung sein kann, ob die Erhöhung des Hautoberflächen-pH am Gesäß persistiert und eine klinisch relevante Gefahr für die Gesundheit der Neonaten darstellt oder ob die Azidifizierung der Haut am Gesäß nach dem Ende des Beobachtungszeitraums dieser Arbeit mit Verzögerung fortschreitet – all diese Fragen sind für die Hautpflege von reifen Neugeborenen und Frühgeborenen von Bedeutung und erfordern weitere Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Hautphysiologie im Neugeborenenalter.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Barrierefunktion der Haut von Frühgeborenen und ihren postnatalen Reifungs- und Adaptationsprozessen. Die Haut des Feten ähnelt zu Beginn des letzten Schwangerschaftsdrittels strukturell bereits derjenigen des reifen Neugeborenen. Lediglich das Stratum corneum hat weniger Zellschichten, Dermis und subkutanes Fettgewebe sind dünner, die elastischen Fasern und die ekkrinen Schweißdrüsen sind unreif. Ist die Entwicklung der Haut bei Geburt noch nicht vollständig abgeschlossen, ist eine unreife Hautbarriere die Folge. Daher können Frühgeborene unter hohem transepidermale Wasserverlust, starker Hautpermeabilität für chemische Noxen und erhöhter Verletzlichkeit durch mechanische Traumata leiden. Der transepidermale Wasserverlust schadet dem Organismus durch Dehydratation und Wärmeentzug. Bei sehr früh geborenen Kindern kann in den ersten Lebenstagen der Wasserverlust durch die Haut das Dreißigfache der kutanen Wasserabgabe von reifen Neugeborenen betragen und höher sein als die Wasserausscheidung durch den Urin. Sowohl der hohe Wasserverlust als auch der Wärmeentzug durch Verdunstung kann durch Inkubatortherapie mit maximaler Luftfeuchtigkeit, durch Abdeckung der Kinder mit Plastikfolie oder durch die Anwendung hydrophober Externa verringert werden.

Die durchgeführten Untersuchungen dienten der Beobachtung der Barrierefunktion der Haut von Frühgeborenen mit mindestens 30 Schwangerschaftswochen Gestationsalter im Verlauf der ersten sieben Lebenswochen mittels hautphysiologischer Messverfahren sowie der Analyse des Einflusses von Gestationsalter, Geburtsgewicht, Geschlecht, Geburtsmodus, Luftfeuchtigkeit, Raumtemperatur, Körpertemperatur und Körpergewicht auf den Zustand der Hautbarriere. Zur Anwendung kamen bereits etablierte nicht-invasive Methoden zur Bestimmung von transepidermale Wasserverlust (TEWL), Hydratation des Stratum corneum (SCH), Hautoberflächen-pH und Sebum casual level (Sebum-CL). Die Messungen wurden bis zum 7. Lebenstag einmal täglich und in der Folge bis zur 7. Lebenswoche einmal wöchentlich an der Stirn, am Abdomen, am Oberschenkel und am Gesäß durchgeführt. Zur internen Qualitätskontrolle wurden 12 reife Neugeborene im Rahmen einer Vorstudie untersucht. In die Hauptstudie wurden 48 Frühgeborenen mit Gestationsalter von 30 bis 37 vollendeten Schwangerschaftswochen eingeschlossen.

Der TEWL war während der ersten 7 Lebenswochen annähernd stabil. Lediglich am Gesäß nahmen ab der 4. Lebenswoche die TEWL-Werte zu. Kinder mit niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht hatten an der Stirn niedrigere TEWL-Werte als reifere und schwerere Kinder. Derselbe Zusammenhang wurde in der Korrelationsanalyse zwischen dem TEWL an der Stirn und dem Körpergewicht am Untersuchungstag gefunden. Die SCH war während der ersten 7 Lebenswochen bis auf einen leicht ansteigenden Verlauf an Stirn und Bauch ebenfalls annähernd stabil. Kinder mit niedrigem Gestationsalter und Geburtsgewicht hatten höhere SCH-Werte als reifere und schwerere Kinder. Der Hautoberflächen-pH nahm an der Stirn, am Bauch und am Oberschenkel während der ersten 7 Lebenswochen kontinuierlich ab. Am Gesäß hingegen war ab dem 2. Lebenstag ein nicht signifikanter Anstieg des pH zu beobachten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen Geburtsmodus und den pH-Werten an der Stirn, dort hatten durch Sectio caesarea entbundene Kinder höhere pH-Werte als vaginal entbundene. Bei mittels Sectio entbundenen Kindern wurden statistisch signifikant höhere Sebum-CL-Werte als bei vaginal entbundenen gemessen.

Diese Arbeit ergab keinen Anhalt für eine hautphysiologisch messbare Unreife der Hautbarriere bei Frühgeborenen mit Gestationsalter zwischen 30 und 37 vollendeten Schwangerschaftswochen. Am Gesäß wurde eine im Verlauf der Untersuchung zunehmende Barrierestörung festgestellt. Diese fiel initial durch erhöhte pH-Werte auf und manifestierte sich ab der 4. Lebenswoche durch Anstieg des TEWL. Für weitere hautphysiologische Untersuchungen bei Frühgeborenen ist zu empfehlen, das Instrumentarium auf TEWL-Messungen zur Beobachtung der Hautbarrierefunktion und Hautoberflächen-pH-Messungen zur Beobachtung des Hautmilieus zu beschränken. Aufgrund der in dieser Arbeit erhobenen Daten schlagen wir für Frühgeborene mit Gestationsalter >30 vollendeten SSW als oberen Grenzwert für unauffällige TEWL-Werte innerhalb der ersten beiden Lebensmonate $20\text{g/m}^2\text{h}$ und ab der 3. Lebenswoche pH 6 als oberen Grenzwert für unauffällige pH-Werte der Hautoberfläche vor. Der Zusammenhang zwischen Hautoberflächen-pH bzw. Sebum CL und dem Geburtsmodus sollte durch weitere Studien geklärt werden. Zur klinischen Nutzung von TEWL- und pH-Werten erscheint es notwendig, dass diese Messverfahren mit optischen Hautbewertungs-Scores, mikrobiologischen Untersuchungen sowie Morbidität und Mortalität kombiniert werden.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Schaefer H, Redelmeier TE. Skin barrier: Principles of percutaneous drug absorption. Basel, Switzerland: S. Karger AG 1996;1-85
- 2 Murphy GF. Histology of the skin. In: Elder DE, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BL Jr eds. Lever's histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven Publishers 1997;5-50
- 3 Elias PM. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. J Invest Dermatol 1983;80:44s-49s
- 4 Penneys NS, Fulton JE Jr, Weinstein GD, Frost P. Location of proliferating cells in human epidermis. Arch Dermatol 1970;101(3):323-327.
- 5 Madison KC. Barrier function of the skin: "La raison d'être" of the epidermis. J Invest Dermatol 2003;121:231-241
- 6 Chuong CM et al. What is the 'true' function of skin? Exp Dermatol 2002;11:159-187
- 7 Norlén L. Skin barrier structure and function: The single gel phase model. J Invest Dermatol 2001;117:830-836
- 8 Hardman MJ, Byrne C. Skin structural development. In: Hoath SB, Maibach HI eds. Neonatal skin. 2nd ed. New York, USA: Marcel Dekker 2003;1-17
- 9 Holbrook KA. Embryogenesis of the skin. In: Harper J, Oranje A, Prose N eds. Textbook of pediatric dermatology. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd 2000;3-42
- 10 Holbrook KA, Odland GF. Regional development of the human epidermis in the first trimester embryo and the second trimester fetus (Ages related to the timing of amniocentesis and fetal biopsy). J Invest Dermatol 1980;80:161-168
- 11 Evans NJ, Rutter N. Development of the epidermis in the newborn. Biol Neonate 1986;49:74-80
- 12 Ersch J, Stallmach T. Assessing gestational age from histology of fetal skin: An autopsy study of 379 fetuses. Obstet Gynecol 1999;94:753-757
- 13 Hardman MJ, Moore L, Ferguson MWJ, Byrne C. Barrier formation in the human fetus is patterned. J Invest Dermatol 1999;113:1106-1113
- 14 Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. Semin Neonatol 2000;5:281-287
- 15 Sedin G, Hammarlund K, Nilsson GE, Strömberg B, Öberg PÅ. Measurement of transepidermal water loss in newborn infants. Clinics Perinatol 1985;12:79-99
- 16 Hammarlund K, Sedin G, Strömberg B. Transepidermal water loss in newborn VIII. Relation to gestational age and post-natal age in appropriate and small for gestational age infants. Acta Pædiatr Scand 1983;27:721-728
- 17 Harpin VA, Rutter N. Barrier properties of the newborn infant's skin. J Pediatr 1983;102:419-25

-
- 18 Nopper AJ, Horii KA, Sookdeo-Drost A, Wang TH, Mancini AJ, Lane AT. Topical ointment therapy benefits premature infants. *J Pediatr* 1996;128:660-669
 - 19 Sedin G. Transepidermal water loss. In: Hoath SB, Maibach HI eds. *Neonatal skin*. 2nd ed. New York, USA: Marcel Dekker 2003;253-283
 - 20 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
 - 21 Öhman H, Vahlquist A. In vivo studies concerning a pH gradient in human stratum corneum and upper epidermis. *Acta Derm Venerol* 1994;74:375-379
 - 22 Hammarlund K, Nilsson GE, Öberg PÅ, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants II. Relation to activity and body temperature. *Acta Pædiatr Scand* 1979;68:371-376
 - 23 Strömberg B, Öberg PÅ, Sedin G. Transpidermal water loss in newborn infants X. Effects of central cold-stimulation on evaporation rate and skin blood flow. *Acta Pædiatr Scand* 1983;27:735-739
 - 24 Hammarlund K, Nilsson GE, Öberg PÅ, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants I. Relation to ambient humidity and site of measurement and estimation of total transepidermal water loss. *Acta Pædiatr Scand* 1977;66:553-562
 - 25 Hammarlund K, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants III. Relation to gestational age. *Acta Pædiatr Scand* 1979;68:795-801
 - 26 Hammarlund K, Sedin G, Strömberg B. Transepidermal water loss in newborn infants VII. Relation to post-natal age in very pre-term and full-term appropriate for gestational age infants. *Acta Pædiatr Scand* 1982;71:369-374
 - 27 Rutter N, Hull D. Water loss from the skin of term and preterm babies. *Arch Dis Child* 1979;54:858-868
 - 28 Berardesca E, European Group for Efficacy Measurements on Cosmetics and Other Topical Products (EEMCO). EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: Electrical methods. *Skin Res Techn* 1997;3:126-132
 - 29 Okah FA, Wickett RR, Pickens WL, Hoath SB. Surface electrical capacitance as a noninvasive bedside measure of epidermal barrier maturation in the newborn infant. *Pediatrics* 1995;96:688-692
 - 30 Chiou YB, Blume-Peytavi U. Stratum corneum maturation. A review of neonatal skin function. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:57-66
 - 31 Berardesca E, Maibach HI. Transepidermal water loss and skin surface hydration in the non invasive assessment of stratum corneum function. *Dermatosen* 1990;38(2):50-53
 - 32 Mauro TM, Behne MJ. Acid mantle. In: Hoath SB, Maibach HI eds. *Neonatal skin*. 2nd ed. New York, USA: Marcel Dekker 2003;47-57
 - 33 Chikakane K, Takahashi H. Measurement of skin pH and its significance in

-
- cutaneous diseases. *Clin Dermatol* 1995;13:299-306
- 34 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;75:429-433
- 35 Parra JL, Paye M, the EEMCO Group. EEMCO Guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16:188-202
- 36 Behrendt H, Green M. Skin pH pattern in the newborn infant. *Amer J Dis Child* 1958;95:35-41
- 37 Green M, Carol B, Behrendt H. Physiologic skin pH patterns in infants of low birth weight. The onset of surface acidification. *Amer J Dis Child* 1968;115:9-16
- 38 Fox C, Nelson D, Wareham J. The timing of acidification in very low birth weight infants. *J Perinatol* 1998;18:272-275
- 39 Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Marks R, Paye M, Rogiers V, the EEMCO group. EEMCO Guidance for the in vivo assessment of skin greasiness. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000;13:372-389
- 40 Zouboulis CC. Sebaceous gland in human skin – the fantastic future of a skin appendage. *J Invest Dermatol* 2003;120:xiv-xv
- 41 Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, Colton SW, Abraham W, Strauss JS. Skin lipids: An update. *J Invest Dermatol* 1987;88:2s-6s
- 42 Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* 1989;69:383-415
- 43 Agache P, Blanc D. Current status in sebum knowledge. *Int J Dermatol* 1982;21:304-315
- 44 Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004;22:360-366
- 45 Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ. Sebum excretion rates in mothers and neonates. *Br J Dermatol* 2000;142:110-111
- 46 Hoath SB, Rutter N. Prematurity. In: Hoath SB, Maibach HI eds. *Neonatal skin*. 2nd ed. New York, USA: Marcel Dekker 2003;153-177
- 47 Voigt M, Schneider KTM, Jährig K. Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilwerte für die Körpermaße von Neugeborenen. *Geburtsh Frauenheilk* 1996;56:550-558
- 48 Nilsson GE. Measurement of the water exchange through the skin. *Med Biol Eng Comput* 1977;15:209-218
- 49 Beyermann K. *Chemie für Mediziner. Kurzgefaßtes Lehrbuch für Studenten*. 6. Aufl. Stuttgart, Deutschland/New York, USA: Thieme 1987;156-157
- 50 Courage W. Hardware and measuring principle: Corneometer. In: Elsner P, Berardesca E, Maibach HI eds. *Bioengineering of the skin. Volume I: Water and*

-
- the stratum corneum. Boca Raton, USA: CRC Press 1994;171-175
- 51 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;1-5
- 52 Martinsen ØG, Grimnes S. Facts and myths about electrical measurement of stratum corneum hydration state. *Dermatology* 2001;202:87-89
- 53 Welzel J. PH and ions. In: Bioengineering of the skin: Methods and instrumentation. Berardesa E, et al. eds. Boca Raton, USA: 1995;91-94
- 54 Schaefer H, Kuhn-Bussius H. Methodik zur quantitativen Bestimmung der menschlichen Talgsekretion. *Arch Klin Exp Derm* 1970;238:429-238
- 55 Zeller K, Huben H. Sebumetrische Messungen des „Casual Level“ der Hautoberflächenlipide bei einem studentischen und einem geriatrischen Kollektiv hautgesunder Probanden. *Akt Dermatol* 1983;9:101-105
- 56 Elsner P. Sebum. In: Bioengineering of the skin: Methods and instrumentation. Berardesa E, et al. eds. Boca Raton, USA: 1995;81-90
- 57 Wernecke KD. Medizinische Biometrie. Planung und Auswertung medizinischer Studien. Scriptum zur Vorlesung „Biomathematik/Biometrie“ für Humanmediziner. Berlin, Deutschland: Institut für Medizinische Biometrie, Universitätsklinikum Charité der Humboldt-Universität zu Berlin 2003
- 58 Brunner E, Domhof S, Langer F. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. Expanded and translated edition. New York, USA: John Wiley & Sons 1999
- 59 Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Holmgren PÅ, Håkansson S, Sedin G. Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary centres. Part 1: maternal and obstetric factors. *Acta Pædiatr* 2004;93:945-953
- 60 Mandy GT. Premature infant. UpToDate online 13.1 2005
- 61 Yosipovitch G, Maayan-Metzger A, Merlob P, Sirota L. Skin barrier properties in different body areas in neonates. *Pediatrics* 2000;106:105-108
- 62 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;19:256-262
- 63 Agache P, Blanc D, Barrant C, Laurent R. Sebum levels during the first year of life. *Br J Dermatol* 1980;103:643-649
- 64 Harpin VA, Rutter N. Humidification of incubators. *Arch Dis Child* 1985;60:219-224
- 65 Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, Guy RH. Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol* 1998;111:320-326
- 66 Jain A, Rutter N, Cartlidge PHT. Influence of antenatal steroids and sex on maturation of the epidermal barrier in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal*

Neonatal Ed 2000;83:F112-F116

- 67 Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Transepidermal water loss and skin hydration in preterm infants during phototherapy. *Am J Perinatol* 2001;18:393-396
- 68 Maayan-Metzger A, Yosipovitch G, Hadad E, Sirota L. Effect of radiant warmer on transepidermal water loss (TEWL) and skin hydration in preterm infants. *J Perinatol* 2004;24:372-375
- 69 Kjartansson S, Arsan S, Hammarlund K, Sjörs G, Sedin G. Water loss from the skin of term and preterm infants nursed under a radiant heater. *Pediatr Res* 1995;37:233-238
- 70 Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ. The acidic milieu of the horny layer. New findings on the physiology and pathophysiology of skin pH. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:261-272
- 71 Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, LaRuffa AA, Meinzen-Derr J, Allen K, Hoath SB. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol* 2005;25:440-446
- 72 Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, Pickens WL, Hoath SB. Changes in diapered and nondiapered infant skin over the first month of life. *Pediatr Dermatol* 2000;17:45-51
- 73 Visscher MO, Chatterjee R, Munson KA, Bare DE, Hoath SB. Development of diaper rash in the newborn. *Pediatr Dermatol* 2000;17:52-57

Danksagung

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

Ich danke Frau Oberärztin Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi, dass sie mir das Thema dieser Forschungsarbeit zugeteilt hat, durch die Bereitstellung von Messgeräten, Arbeitsplatz und aller weiteren notwendigen Infrastruktur optimale Arbeitsbedingungen geschaffen hat, für die freundliche und motivierende Betreuung sowie ihre schnelle und unkomplizierte Hilfe bei allen kleineren und größeren Problemen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Roland R. Wauer, geschäftsführender Direktor der Klinik für Neonatologie am Charité Campus Mitte, dass ich die Untersuchungen, die die Grundlage dieser Dissertationsschrift bilden, in seiner Klinik durchführen und dabei jederzeit auf seinen Rat und seine Unterstützung bauen durfte.

Ich danke meiner Betreuerin Frau Oberärztin Dr. med. Natalie Garcia-Bartels für ihr Engagement, ihr Vertrauen, die kompetente Begleitung und Unterstützung besonders in schwierigen Phasen der Arbeiten, ihre ständige Diskussionsbereitschaft und die viele Zeit und Energie, die sie in unsere Zusammenarbeit investiert hat.

Ich danke Herrn Oberarzt Dr. med. Hans Proquitté für die freundliche, unkomplizierte und konstruktive Betreuung meiner Arbeiten in der Klinik für Neonatologie.

Ich danke Frau Dipl.-Stat. Tania Schink vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, CharitéCentrum 4 für Therapieforschung, für die kompetente und lehrreiche Beratung während der Vorbereitung, Durchführung und Interpretation der statistischen Analyse der erhobenen Daten und für ihre Hilfe bei der Bedienung des Computerprogramms The SAS System.

Diese Untersuchungen wären nicht erfolgreich gewesen ohne den großen Einsatz der Kinderkrankenschwestern der Klinik für Neonatologie am Charité Campus Mitte, denen ich für die freundliche Aufnahme, Hilfsbereitschaft und Geduld während meiner Messungen an den kleinen Patientinnen und Patienten herzlich danken möchte.

Ganz besonders herzlich möchte ich den Eltern der untersuchten Kinder dafür danken, dass sie trotz mitunter großer Sorgen um ihre Kinder in die Studienteilnahme einwilligten, meine Arbeit nach Kräften unterstützten und so diese Dissertation ermöglichten.

Meinen Eltern bin ich sehr verbunden für die Unterstützung bei meiner Schulausbildung und meines Studiums und all die Möglichkeiten, die sich in meinem Leben dank ihrer Hilfe bieten. Meiner Mutter danke ich besonders für die sprachliche Korrektur dieser Dissertationsschrift, meinem Vater für seine positive Kritik und lobenden Worte.

In Liebe danke ich Julia dafür, dass sie bei mir ist.

Lebenslauf

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

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Alexander Bonzel, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Hautphysiologie im Neugeborenenalter:
Die Barrierefunktion der Haut von Frühgeborenen in den
ersten sieben Lebenswochen

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

Ort, Datum

Unterschrift