

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV
(Schwerpunkt Neonatologie und neonatale Intensivmedizin)

**Tageszeitabhängige Hypoxie-Bradykardie-Symptomatik
des Frühgeborenen nach erster 6+1-Impfung**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Gottlob, Stefan

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Gais

Tag der Disputation: 29. Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
1. Einleitung	1
1.1. Hypoxie-Bradykardie-Symptomatik bei Frühgeborenen.....	1
1.2. Impfungen bei Frühgeborenen	2
1.3. Impfung und zirkadiane Rhythmik	3
1.4. Zirkadiane Rhythmik bei Frühgeborenen	3
1.5. Hypothese.....	4
2. Material und Methoden	5
2.1. Studiendesign	5
2.1.1. Probanden; Rekrutierung; Ein- und Ausschlusskriterien	5
2.1.2. Studienablauf und Intervention	6
2.2. Untersuchungen am Patienten	8
2.2.1. Pulsoxymetrie.....	8
2.2.2. Bestimmung der Schlafdauer.....	11
2.2.3. Pflegedokumentation	11
2.3. Laboruntersuchungen	12
2.3.1. Impftiter	12
2.3.2. Blutentnahme 24 Stunden nach Impfung.....	12
2.4. Statistische Analyse und Datenauswertung	12
3. Ergebnisse	14
3.1. Ergebnisse der Pilotstudie	16
3.1.1. Primärer Endpunkt der Pilotstudie	16
3.1.2. Sekundäre Endpunkte der Pilotstudie.....	17
3.2. Ergebnisse der Hauptstudie	21
3.2.1. Primärer Endpunkt der Hauptstudie.....	21
3.2.2. Sekundäre Endpunkte der Hauptstudie	22
3.3. Ergebnisse beider Studien	29
3.3.1. Primärer Endpunkt	29
3.3.2. Sekundäre Endpunkte.....	30

4. Diskussion	37
4.1. Wertung der Ergebnisse	37
4.2. Methodische Aspekte	38
4.3. Probanden	39
4.4. Hypoxien und Bradykardien	39
4.5. Laborwerte.....	40
4.6. Impftiter.....	41
4.7. Körpertemperatur	42
4.8. Schlafverhalten	42
4.9. Schlussfolgerung.....	43
5. Zusammenfassung.....	44
6. Literaturverzeichnis	46
7. Abbildungsverzeichnis	51
8. Erklärung zum Eigenanteil	53
9. Publikationen und Vorträge.....	54
9.1. Publikationen	54
9.2. Vorträge	54
Danksagung	55
Anhang	56
Elterninformation.....	57
Pflegedokumentation	62

1. Einleitung

1.1. Hypoxie-Bradykardie-Symptomatik bei Frühgeborenen

Hypoxien und Bradykardien treten bei nahezu jedem frühgeborenen Kind physiologischerweise auf und werden zumeist dem noch unreifen Atemzentrum zugeschrieben. Insbesondere extrem frühgeborene Kinder (< 32 Schwangerschaftswochen (SSW)) zeigen beinahe alle diese Symptome und benötigen – je nach Ausprägung – Unterstützung in Form von Bauchlagerung, medikamentöser Therapie mit Coffein (beziehungsweise ähnlicher Substanzen, z.B. Theophyllin) oder maschineller Atemunterstützung durch nichtinvasive (high-flow- oder CPAP-Unterstützung) oder invasive Beatmungsformen. Diese physiologischen Episoden haben ihre maximale Ausprägung circa vier Wochen nach der Geburt mit einem langsamen Rückgang in der Folgezeit (1). Bradykardien gehen zumeist mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung einher, Hypoxien führen jedoch nur in wenigen Fällen zu einer Bradykardie (2).

Die Hypoxie führt neben der gleichzeitigen zerebralen Minderversorgung mit Sauerstoff zu einer metabolischen Stressreaktion, bei der vermehrt reaktive Sauerstoffspezies und der Hypoxie-induzierte Faktor freigesetzt werden (1, 3). Besonders viele und insbesondere lange Hypoxien (> 1 Minute) zeigen dabei ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres Langzeitergebnis bei extrem Frühgeborenen mit vermehrtem Auftreten von Entwicklungsverzögerungen, Frühgeborenen-Retinopathie und anderen schweren Erkrankungen. Alleiniges Auftreten von Bradykardien ohne begleitende Hypoxien haben nach derzeitigem Kenntnisstand keinen Einfluss auf das Langzeitergebnis (4).

Ein Zusammenhang der Hypoxien und Bradykardien mit einer erhöhten Aktivität des Immunsystems lässt sich unter anderem aus der klinischen Beobachtung ableiten, dass derartige Episoden während eines Infektes gehäuft auftreten (1, 5, 6). Zudem gibt es im Mausmodell Hinweise, dass die Immunreaktion über Interleukin-1 β (IL-1 β) einen Effekt über Induktion des Prostaglandin E₂-Stoffwechslwegs auf das Atemzentrum des Hirnstamms hat (7-9).

Im Rahmen der ersten Grundimmunisierung im Alter von zwei Monaten kommt es bei den Frühgeborenen ebenfalls zu einem mehrtägigen Anstieg der Zahl der Hypoxie-Bradykardie-Episoden nach der Impfung, sodass eine Verminderung der Zunahme dieser Episoden einen Vorteil für das Kind bringen dürfte (6, 10-15).

1.2. Impfungen bei Frühgeborenen

Die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts empfiehlt die erste Kombinationsimpfung (gegen Diphtherie, *Haemophilus influenzae Typ B*, Hepatitis B, Pertussis, Poliomyelitis, Tetanus sowie Pneumokokken) zwei Monate nach Geburt. Für Frühgeborene wurde die Effektivität der Impfungen bereits in einigen Studien evaluiert und der Erfolg eines frühzeitigen Impfschutzes trotz einer vergleichsweise geringen Impfreaktion bestätigt (12, 13, 16-19). Bei einer starken Reaktion in Form von Hypoxien oder Bradykardien, die in der Regel besonders bei extrem Frühgeborenen zu erwarten ist, wird im Rahmen der ersten Impfung jedoch empfohlen, die erste Folgeimpfung im Alter von drei Monaten ebenfalls stationär durchzuführen (19, 20). Falls die Kinder zu diesem Zeitpunkt bereits aus der stationären Behandlung entlassen wurden, werden sie für die Impfung erneut für einen Tag aufgenommen.

Neben den speziellen Reaktionen bei Frühgeborenen treten ähnliche Impfreaktionen wie bei Erwachsenen und größeren Kindern auf. Die Einstichstelle der Impfung kann sich verhärten, gerötet sein, und es ist im Verlauf in der Regel ein leichter Anstieg der Körpertemperatur zu beobachten. Obwohl ein suffizienter Impfschutz besonders bei Frühgeborenen wichtig ist, gerät ein Großteil der ehemaligen Frühgeborenen in den westlichen Industrieländern mit ihren Routineimpfungen in Verzug (21). Eine amerikanische Studie zeigte, dass zum Zeitpunkt der Entlassung aus der neonatologischen Intensivstation beinahe die Hälfte der Patienten, die dort

länger als 60 Tage verbrachten, nicht mit den vorgesehenen Impfungen versorgt waren und 27 % noch gar keine Impfung erhalten hatten (22).

1.3. Impfung und zirkadiane Rhythmik

Eine Verbindung zwischen Schlaf und Immunsystem konnte bereits mehrfach gezeigt werden (23, 24). Spezieller Anlass für die vorliegende Untersuchung war eine Studie mit erwachsenen Teilnehmern von Lange et al., die zeigen konnte, dass Schlafentzug nach der Impfung zu einer niedrigeren Immunreaktion führte beziehungsweise Schlaf im Anschluss an die Impfung die Menge der antigenspezifischen T-Helferzellen verdoppelte sowie zu einer deutlichen Erhöhung des antigenspezifischen Immunglobulin G1 führte (25).

Zudem zeigte eine Studie zur Influenzaimpfung mit älteren Probanden, dass eine morgendliche Impfung in dieser Patientengruppe zu einem höheren Antikörper-Titer zur Folge hatte (26). Andere Studien fanden hingegen keinen Unterschied bei der Effektivität einer Impfung zu verschiedenen Tageszeiten, z.B. bei der Hepatitis B-Impfung (27). Die letztgenannte Studie evaluierte jedoch nur Impftiter einen Monat nach Abschluss der Grundimmunisierung und erhob nicht die direkte Immunreaktion unmittelbar nach der Impfung, was eine unterschiedlich starke Immunreaktion bei gleicher Effektivität der Impfung nicht ausschließt.

1.4. Zirkadiane Rhythmik bei Frühgeborenen

Obwohl noch nicht abschließend geklärt ist, ob Neugeborene zum Zeitpunkt der Geburt bereits einen zirkadianen Rhythmus haben, zeigen Säuglinge und auch Frühgeborene zum Zeitpunkt der Impfung im Alter von zwei Monaten und auch davor bereits einen Schlaf-Wach-Rhythmus sowie eine entsprechende Zirkadianik ihres Stoffwechsels (28, 29), weshalb in der Studienplanung von dieser Prämisse ausgegangen wurde.

1.5. Hypothese

Hypothese der vorliegenden Untersuchungen war, dass eine morgendliche Impfung, bedingt durch eine zirkadian beeinflusste Regulation des Immunsystems zu einer geringeren Immunreaktion und dadurch weniger Hypoxie-Bradykardie-Episoden führt.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Die Arbeit wurde in zwei Schritten mit Frühgeborenen <32 SSW durchgeführt. Da für diese Population keine Vordaten vorlagen, wurde zu Beginn eine Pilotstudie zur Fallzahlberechnung mit zehn Teilnehmern durchgeführt. Die beiden Interventionsgruppen wurden initial noch nach Gestationsalter bei Geburt stratifiziert (26+0 bis 28+7 und 29+0 bis 30+6 SSW). Diese Stratifizierung wurde bei der Hauptstudie nicht mehr vorgenommen, da sich keine Unterschiede zwischen den Untergruppen zeigten. Im Anschluss wurde die Hauptstudie mit insgesamt 16 Probanden durchgeführt.

Zu beiden Studien gab es im Vorfeld jeweils ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

2.1.1. Probanden; Rekrutierung; Ein- und Ausschlusskriterien

Die Probanden wurden aus dem Patientenkollektiv der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Abteilung für Neonatologie rekrutiert, die vor Entlassung aus der stationären Behandlung geimpft werden sollten. Eingeschlossen wurden Frühgeborene zwischen 26+0 und 30+6 SSW Gestationsalter mit Zustimmung der Eltern. Die Elterninformation der Pilotstudie findet sich im Anhang.

Ausgeschlossen wurden Kinder mit schweren Erkrankungen, wie beispielsweise einer bronchopulmonalen Dysplasie, einer zystischen periventrikulären Leukomalazie, intraventrikulärer Hämorrhagie oder Gehirnefehlbildungen. Ebenso wurden Patienten mit seltenen schweren Erkrankungen oder wiederholten Operationen, z.B. bei nekrotisierender Enterokolitis ausgeschlossen. Kinder Hepatitis B-positiver Mütter wurden am Tag nach der Geburt aktiv gegen Hepatitis B geimpft (30) und konnten daher auch nicht eingeschlossen werden.

Zudem wurden Kinder mit Anzeichen für eine Infektion kurz vor und zum Zeitpunkt der Impfung ausgeschlossen, da diese nicht zeitgleich zur Infektion geimpft werden und eine Quantifizierung der Immunreaktion auf die Impfung nicht möglich ist.

2.1.2. Studienablauf und Intervention

Im Vorfeld der Impfung wurde der Impftiter für *Haemophilus influenzae Typ B* sowie *Bordetella pertussis* als Ausgangswert bestimmt. Im Rahmen der Hauptstudie wurde zusätzlich Interleukin 1 β (IL-1 β) bestimmt. Diese sowie die beiden folgenden Blutentnahmen wurden jeweils mit einer klinisch indizierten Blutentnahme kombiniert, sodass kein Kind für die Studie zusätzlich eine Venenpunktion erhielt. Es wurden jeweils circa 0,5 ml Blut entnommen.

Zwei Tage vor der Impfung wurden die Probanden mittels verschlossener Briefumschläge in eine Morgen- und Abendgruppe randomisiert. Dies bedeutet für die Morgengruppe eine Impfung zwischen 7 und 10 Uhr, für die Abendgruppe zwischen 19 und 22 Uhr.

Es wurden Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz mittels Pulsoxymetrie über einen tragbaren Monitor VitaGuard[®] VG 3100 (getemed Medizin- und Informationstechnik AG, Teltow, Deutschland) aufgezeichnet, wofür ein LNCS[™] Neo-Sensor der Firma Masimo (Irvine, USA) benutzt wurde.

Zudem wurde das Schlafverhalten mittels Aktigraphie (Actiwatch[®] 2, Philips Respironics, Bend, OR) gemessen. Der Aktigraph funktioniert akkubetrieben und wurde mittels einer dafür vorgesehenen Manschette an einem Unterschenkel der Probanden befestigt.

Während der Messung wurde vom Pflegepersonal ein Schlaftagebuch (im Anhang) geführt, in dem Schlaf- und Wachphasen sowie der Zeitpunkt der Impfung und alle Pflegerunden dokumentiert wurden. Aus der Pflegedokumentation in der Patientenkurve wurde die in der Regel 4-stündlich bestimmte Körpertemperatur übernommen.

Eine kontinuierliche Datenerhebung wurde am Tag vor der Impfung, mindestens 24 Stunden vor dem frühestmöglichen Impftermin begonnen und bis zum zweiten Tag, mindestens 24 Stunden nach der Impfung fortgesetzt.

Eine zweite Blutentnahme fand 24 Stunden nach der Impfung statt. Hier wurden C-reaktives Protein (CrP), Interleukin 6 (IL-6) sowie in der Hauptstudie IL-1 β (IL-1 β) bestimmt. Das angefertigte Differentialblutbild wurde in die Auswertung einbezogen.

Die dritte Blutentnahme wurde beim Kontrolltermin in der Frühgeborenenambulanz im korrigierten Alter von etwa vier Monaten durchgeführt. Hier wurden erneut die Impftiter für *Haemophilus influenzae Typ B* und *Bordetella pertussis* bestimmt.

Abbildung 1 beschreibt schematisch den Studienablauf.

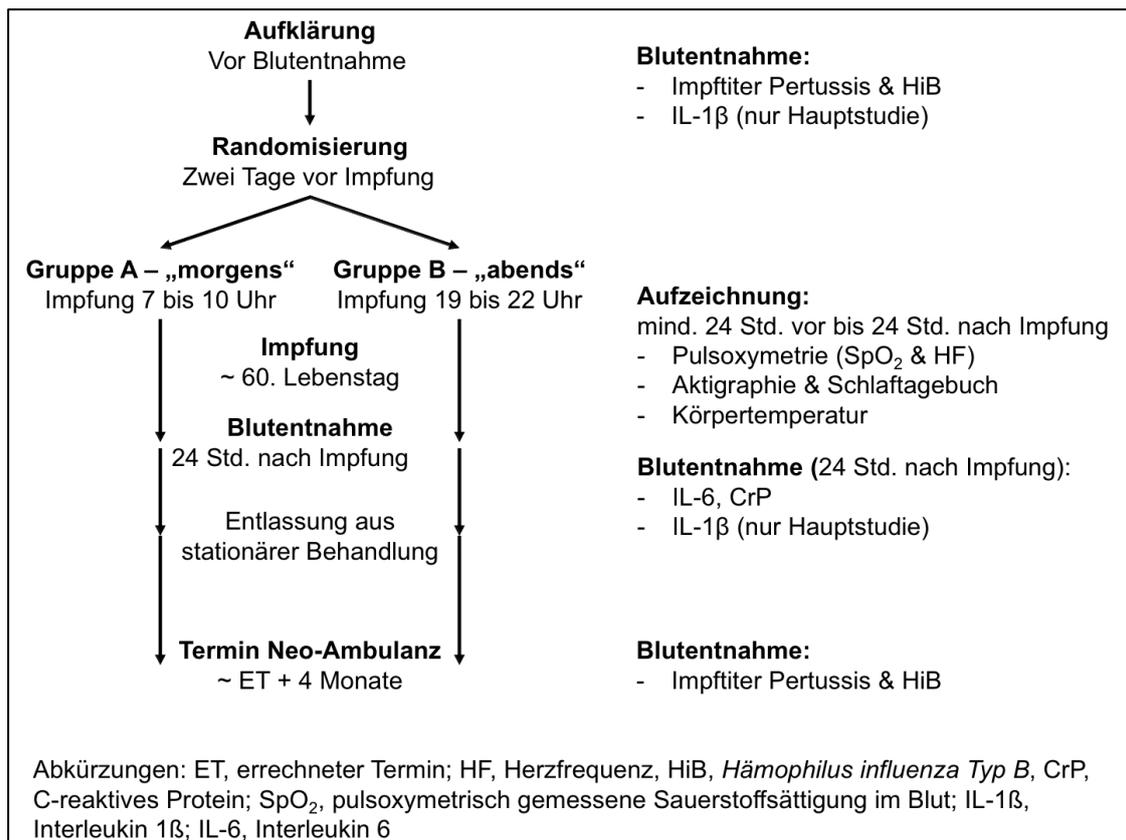


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Studien

Die Bestimmung der Laborparameter und Impftiter wurde durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen und das Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt.

2.2. Untersuchungen am Patienten

2.2.1. Pulsoxymetrie

Mit der Pulsoxymetrie wurden sowohl die Sauerstoffsättigung als auch die Herzfrequenz abgeleitet und gespeichert. Das Auslesen des Monitors erfolgte bei begrenztem Speicherplatz des Monitors direkt im Anschluss an die Datenerhebung. Die Alarmepisoden wurden erst im Anschluss an die Datenerhebung pseudonymisiert und verblindet mithilfe des Programms VitaWin 3 (getemed) ausgewertet. Hierfür wurden die vom Monitor aufgezeichneten Uhrzeit- und Datumsangaben während der Auswertung verdeckt (Abbildung 2).

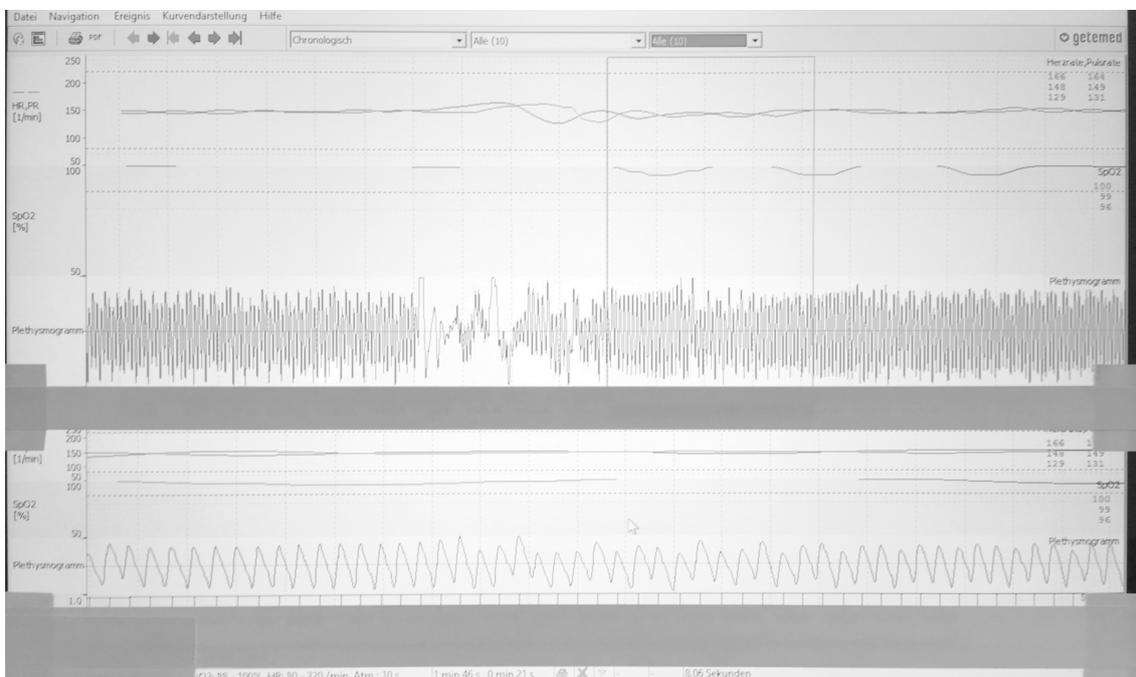


Abbildung 2: Abdecken der Zeitangaben zur Verblindung während der Auswertung der Pulsoxymetrie

Die aufgezeichneten Alarme wurden so zuerst auf Fehlalarme und Artefakte geprüft, bei echten Episoden als „angenommen“ markiert und bei erkennbaren Artefakten und Fehlalarmen als „abgelehnt“ markiert. Anschließend wurden die angenommenen Episoden entblindet, mit dem Schlaftagebuch ausgewertet und Alarme während der Pflegerunden sowie in den Wachzeiten ausgeschlossen.

Studienrelevante Hypoxien wurden definiert als Werte unter 80% Sauerstoffsättigung, Bradykardien als Abfall der Herzfrequenz unter 100 Schläge pro Minute. Die Alarme wurden aufgezeichnet, ohne dass das Gerät einen akustischen Alarm abgibt, da die stationäre Überwachung bereits Alarme für das Pflegepersonal ausgibt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zahl zusätzlicher Hypoxie-Bradykardie-Episoden 24 Stunden nach Impfung im Vergleich zu den 24 Stunden vor Impfung.

2.2.1.1. Hypoxien

Da die Hypoxieverzögerung (Zeitraum zwischen Erkennen einer Hypoxie und Auslösung sowie Aufzeichnung des entsprechenden Alarms) vier Sekunden beträgt, konnten nur Hypoxien gewertet werden, die in diesen vier Sekunden zuzüglich zwei Sekunden Alarmverzögerung vor dem Ereignis eine ausreichende Signalqualität (Signal-IQ $\geq 0,3$) sowie einen Perfusionsindex (PI) $> 0,02\%$ erreichten. Diese Vorgaben ergeben sich aus der Bedienungsanleitung des Herstellers des Monitors (31, 32). Der in Abbildung 3 dargestellte Wertebereich des Perfusionsindex beträgt 0-5%.

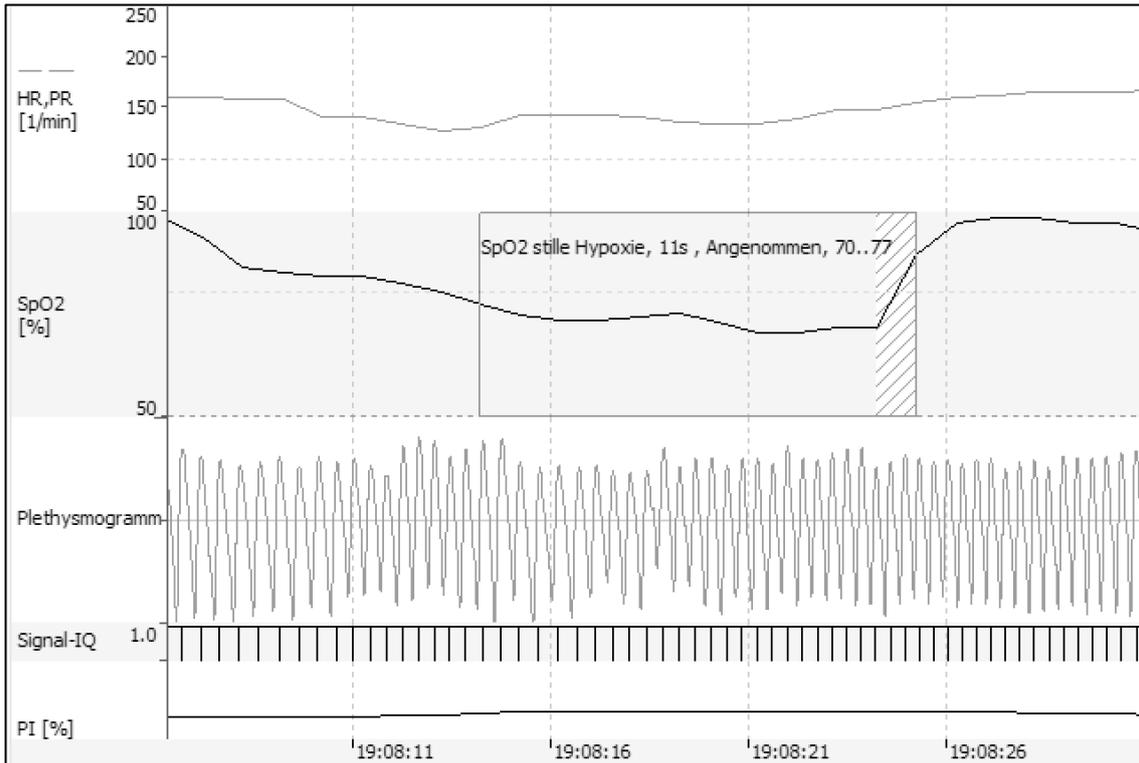


Abbildung 3: Hypoxie-Episode in VitaWin 3

2.2.1.2. Bradykardien

Bradykardien wurden anhand der vorliegenden Pulswelle ausgewertet und als echt „angenommen“, sofern die Plethysmographie eine artefaktfreie Pulswelle im Zeitraum der Bradykardieverzögerung (Zeitraum zwischen Erkennen einer Bradykardie und Auslösung sowie Aufzeichnung des entsprechenden Alarms) bis zum Beginn des Ereignisses zeigt. (33, 34) Bradykardien mit gleichzeitiger oder daraus hervorgehender Hypoxie wurden als ein Ereignis gewertet. Abbildung 4 zeigt ein Beispiel einer einzelnen Bradykardie-Episode. Die Bradykardie lässt sich im Plethysmogramm nachvollziehen; die Herzfrequenz kehrt in der rechten Bildhälfte wieder in den Normbereich zurück. Die Sauerstoffsättigung unterschreitet jedoch nicht die 80%-Schwelle (gestrichelte horizontale Linie).

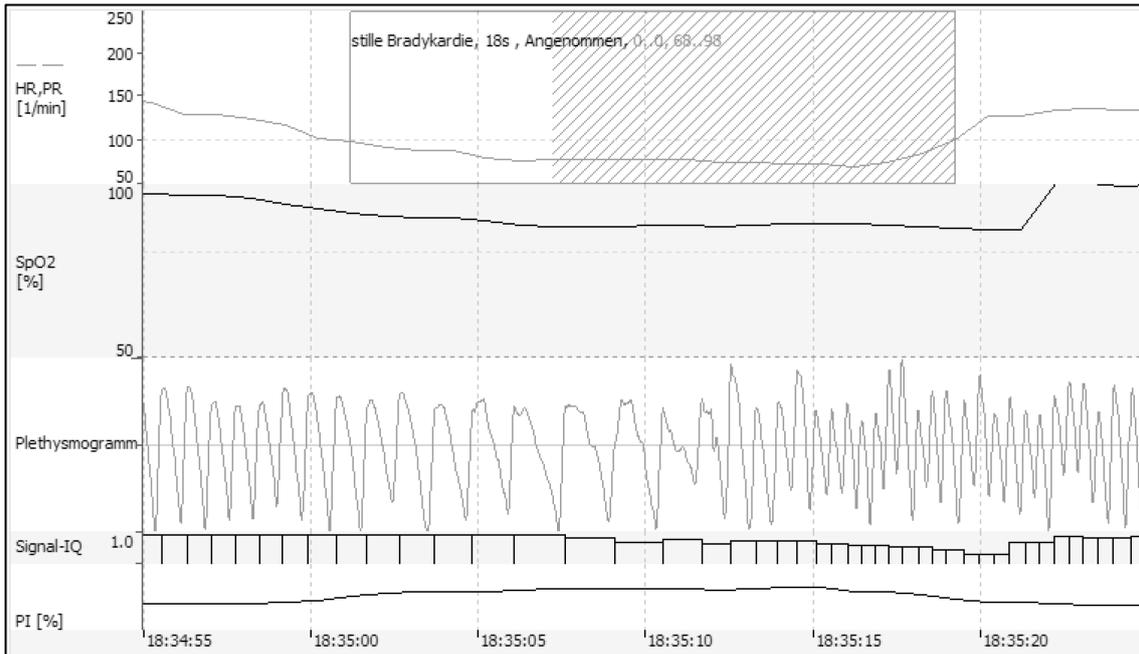


Abbildung 4: Bradykardie-Episode in VitaWin 3

2.2.2. Bestimmung der Schlafdauer

Zur Bestimmung des Schlafverhaltens wurden die Daten des am Unterschenkel befestigten Bewegungssensors mithilfe der Herstellersoftware ausgelesen. Die Daten wurden unter Verwendung der automatisierten Analyse in der Einstellung „low activity“ ausgewertet (35).

2.2.3. Pflegedokumentation

Aus der Pflegedokumentation wurde die circa alle vier Stunden rektal gemessene Körpertemperatur übernommen.

2.3. Laboruntersuchungen

2.3.1. Impftiter

Die Bestimmung der Impftiter erfolgte vor der Impfung im stationären Aufenthalt sowie bei Vorstellung der Kinder in der Frühgeborenenambulanz nach der dritten Kombinationsimpfung jeweils aus venösem Blut im Rahmen der dort routinemäßig durchgeführten Blutentnahme.

Die Bestimmung der Impftiter erfolgte durch das Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikums Tübingen. Mittels ELISA wurden dort jeweils bestimmt:

- Anti Haemophilus influenzae Typ B Immunglobulin G (IgG)
- Bordetella pertussis Toxin IgG
- *Bordetella pertussis* Toxin Immunglobulin A (IgA)
- Bordetella pertussis FHA IgG
- Bordetella pertussis FHA IgA

Das filamentöse Hämagglutinin (FHA) ist ein Marker für *Bordetella spezies*, das Toxin wird spezifisch durch *Bordetella pertussis* produziert (36, 37).

2.3.2. Blutentnahme 24 Stunden nach Impfung

Aus der klinischen Blutentnahme 24 Stunden nach Impfung wurden zur Quantifizierung der Immunreaktion, insbesondere CrP und IL-6 sowie in der Hauptstudie zusätzlich IL-1 β bestimmt.

2.4. Statistische Analyse und Datenauswertung

Die Fallzahlberechnung aus den Ergebnissen der Pilotstudie erfolgte mittels a priori t-test.

Aus den Ergebnissen der Pulsoxymetrie wurde basierend auf dem tatsächlichen Zeitpunkt der Impfung die Differenz der Hypoxie-Bradykardie-

Episoden in 24 Stunden vor und 24 Stunden nach Impfung gebildet. Hieraus ergibt sich die Anzahl der zusätzlichen Episoden nach Impfung. Die Ergebnisse der Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-Test verglichen. Die absoluten Episoden innerhalb einer Gruppe vor und nach Impfung wurden mittels Mann-Whitney-Test analysiert.

Die erhobenen Laborwerte wurden ebenfalls mittels Mann-Whitney-Test analysiert. Die Impftiter und das IL-1 β vor und nach Impfung wurden mithilfe des Wilcoxon-Tests verglichen.

Die Aktigraphiedaten wurden innerhalb der Gruppen (vor vs. nach Impfung) mittels Wilcoxon-Test verglichen. Die Differenz der Schlafzeiten 24 Stunden vor und nach der Impfung wurde gebildet, und die Differenzen der beiden Gruppen mittels Mann-Whitney-Test analysiert.

Von den Temperaturdaten wurden die jeweils höchste Temperatur in den 24 Stunden vor beziehungsweise nach Impfung mittels Paardifferenzierungstest verglichen.

3. Ergebnisse

Teile der Ergebnisse beider Studien wurden bei Neonatology (Fetal and Neonatal Research) eingereicht und zur Veröffentlichung angenommen (38).

Die Ergebnisse im Folgenden sind nach Pilot- und Hauptstudie sortiert. Ferner wurden die Daten aufgrund gleicher Methodik noch gemeinsam ausgewertet.

Die demographischen und klinischen Daten beider Studien und einer gemeinsamen Auswertung sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten der Studienteilnehmer

	Pilotstudie n = 10		Hauptstudie n = 16		Beide Studien n = 26	
	Impfung morgens	Impfung abends	Impfung morgens	Impfung abends	Impfung morgens	Impfung abends
	n = 4	n = 6	n = 8	n = 8	n = 12	n = 14
Alter bei Impfung (Tage) Mittelwert (SD)	60,50 (1,00)	61,30 (1,36)	60,00 (0,75)	60,75 (1,38)	60,16 (0,83)	61,00 (1,35)
Gestationsalter bei Geburt (Wochen) Mittelwert (SD)	28,04 (2,29)	28,50 (1,59)	27,21 (1,0)	28,16 (0,9)	27,45 (1,4)	28,31 (1,2)
Geburtsgewicht (g) Mittelwert (SD)	783 (467)	691 (138)	875 (164)	890 (254)	845 (280)	805 (229)
Männliches Geschlecht Anzahl (%)	2 (50,0)	0 (0,0)	3 (37,5)	4 (50,0)	5 (41,6)	4 (28,5)
Koffeintherapie während oder kurz vor Impfung Anzahl (%)	2 (50,0)	4 (66,6)	6 (75,0)	5 (62,5)	8 (66,6)	9 (64,2)
CPAP während der Impfung (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	3 (37,5)	4 (33,3)	3 (21,4)
Zwillinge Anzahl (%)	2 (50,0)	3 (50,0)	6 (75,0)	3 (37,5)	8 (66,6)	6 (42,8)

Eine besondere Herausforderung war die Rekrutierung insbesondere der Probanden während der Hauptstudie bei einer sehr hohen Geburtenzahl und damit einhergehend erhöhtem Patientenaufkommen während der Studiendurchführung. Es wurden insgesamt 18 passende Probanden bereits vor der Impfung heimatnah in kleinere Kliniken zur Weiterversorgung verlegt, so dass sie nicht mehr für die Studie zur Verfügung standen. Sieben bereits eingeschlossene Kinder wurden vorzeitig aus der stationären Behandlung entlassen und konnten daher nicht mehr randomisiert werden.

Zudem konnten elf Kinder, die die Einschlusskriterien erfüllten, nicht eingeschlossen werden. Die Gründe hierfür waren eine Ablehnung der Studienteilnahme durch die Eltern (ein Kind), der Wunsch der Eltern nach einem alternativen Impfschema, z.B. Impfung aller Bestandteile der Kombinationsimpfung einzeln (zwei Kinder) und ein genereller Verzicht der Eltern auf eine Impfung ihrer Kinder (acht Kinder).

3.1. Ergebnisse der Pilotstudie

In der Pilotstudie wurden vier Probanden in die Morgengruppe und sechs in die Abendgruppe randomisiert.

3.1.1. Primärer Endpunkt der Pilotstudie

In der Pilotstudie zeigte sich in der Pulsoxymetrie ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Bei den morgens geimpften Kindern kam es zu einem Anstieg der Zahl an Hypoxien und Bradykardien im Vergleich zur abends geimpften Gruppe (Abbildung 5).

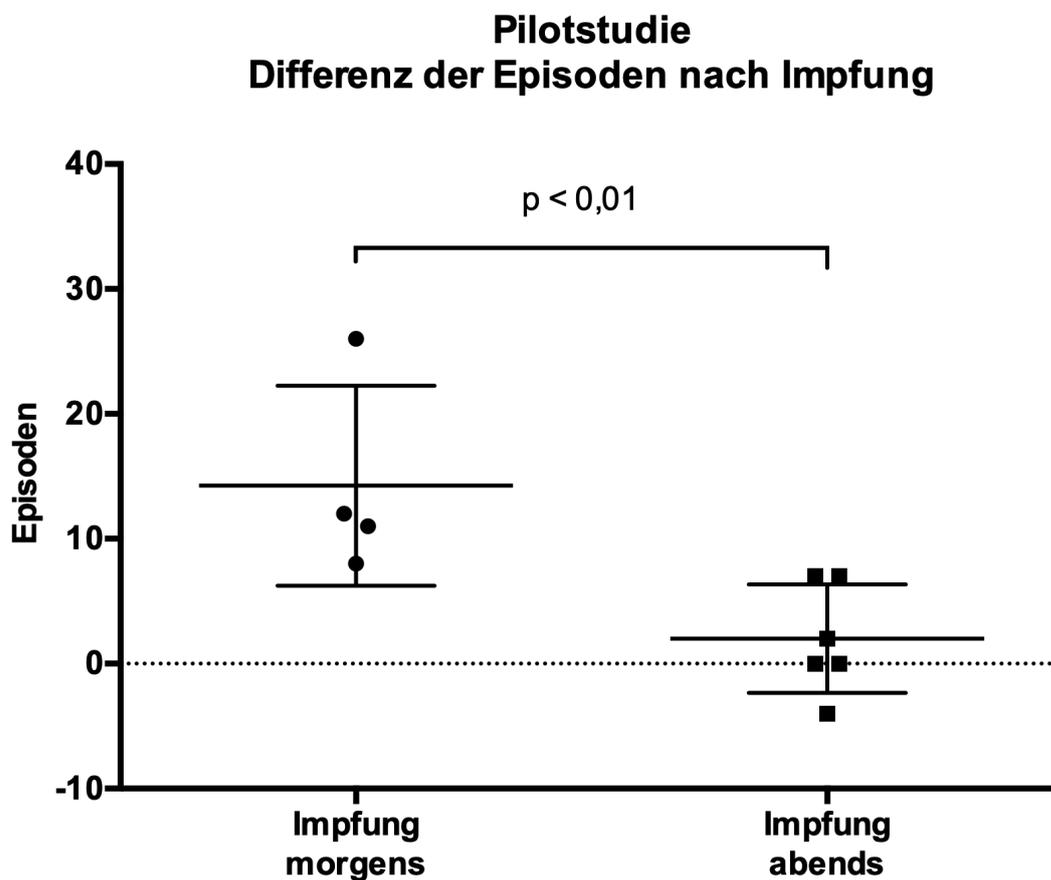


Abbildung 5: Zusätzliche Hypoxie-Bradykardie-Episoden in den 24 Stunden nach Impfung (Pilotstudie)

Es fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Zahl der Episoden vor vs. nach Impfung bei Vergleich der intra-individuellen Werte (Abbildung 6).

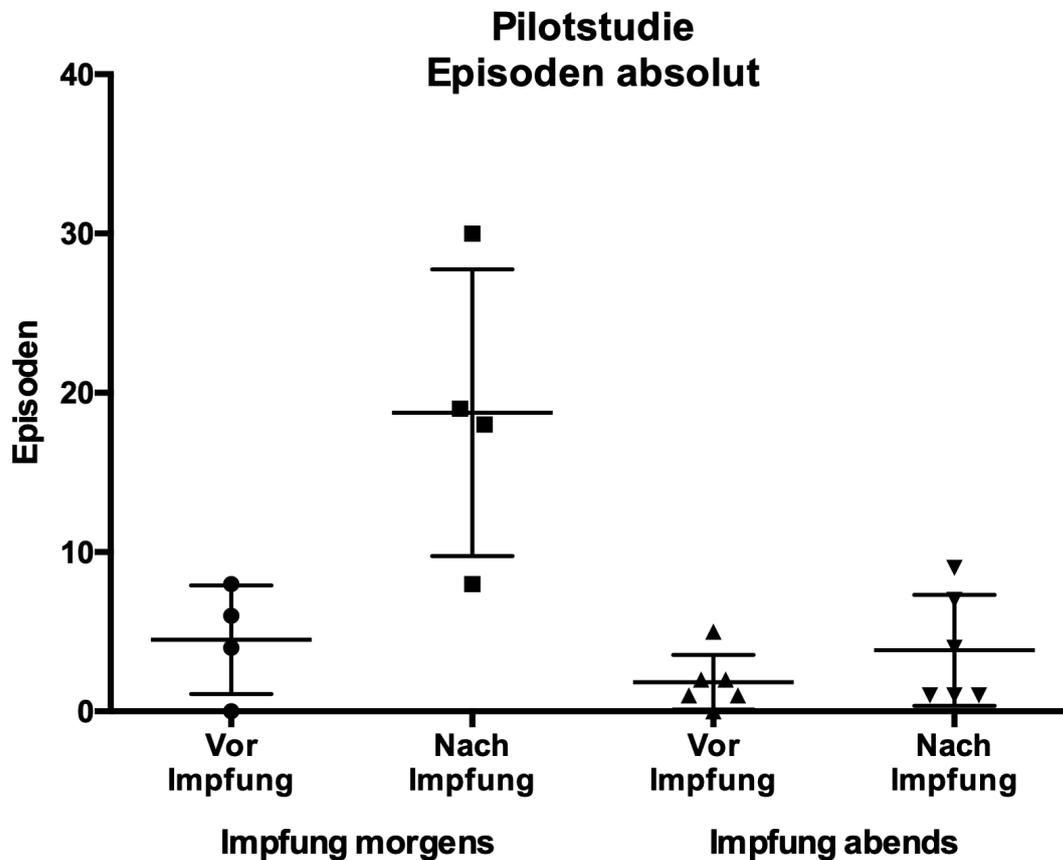


Abbildung 6: Absolute Anzahl der Episoden von Hypoxien und Bradykardien je 24 Stunden (Pilotstudie)

3.1.2. Sekundäre Endpunkte der Pilotstudie

3.1.2.1. Labor und Infektparameter

Es konnte kein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Entzündungsmarker nachgewiesen werden. Bei einem Probanden in der Morgengruppe konnte kein Blut für das Differentialblutbild gewonnen werden.

3.1.2.2. Körpertemperatur

Es gab in beiden Gruppen einen Anstieg der Körpertemperatur nach Impfung (Abbildung 7). Ein Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden (Abbildung 8).

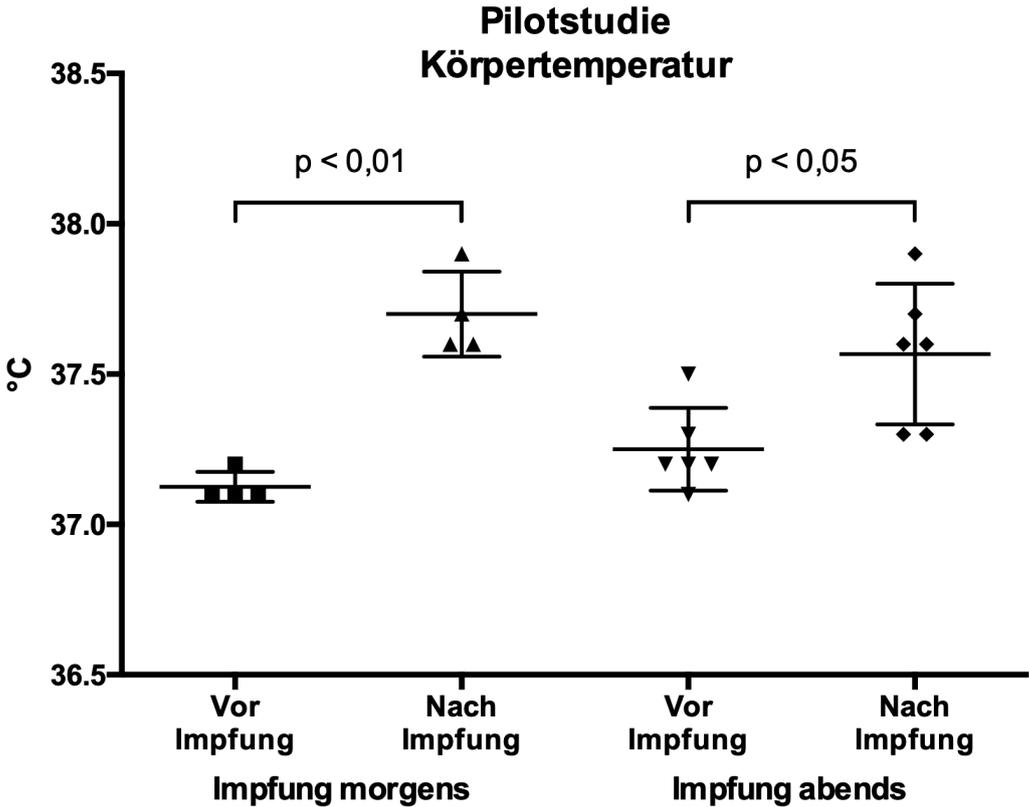


Abbildung 7: Anstieg der Körpertemperatur nach Impfung (Pilotstudie)

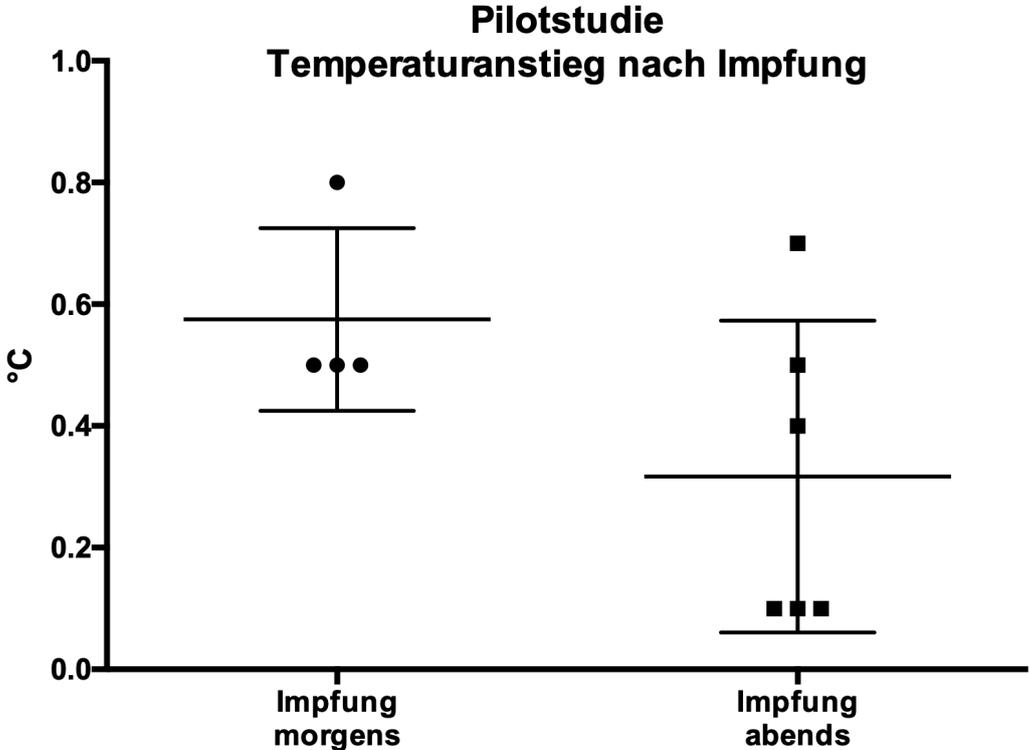


Abbildung 8: Temperaturanstieg nach Impfung (Pilotstudie)

3.1.2.3. Aktigraphie und Schlafdauer

Die Abendgruppe der Pilotstudie schlief in den 24 Stunden nach der Impfung mehr als in den 24 Stunden vor der Impfung (Abbildung 9). Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen Unterschied sowohl in der Schlafdauer als auch der zusätzlichen Schlafzeit nach Impfung (Abbildung 10). Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Schlafdauer pro 24 Stunden (1440 Minuten).

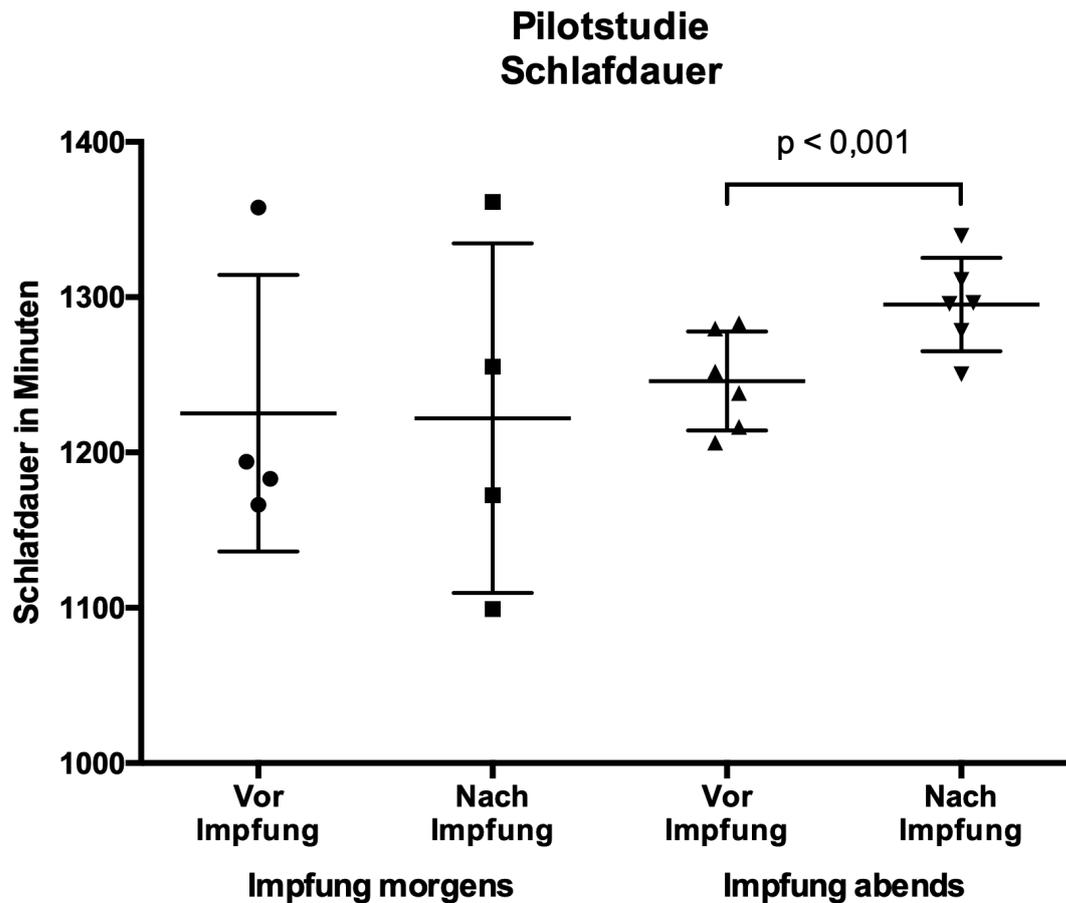


Abbildung 9: Schlafdauer vor und nach Impfung pro 24 Stunden (Pilotstudie)

Pilotstudie

Differenz der Schlafdauer 24 Stunden nach Impfung

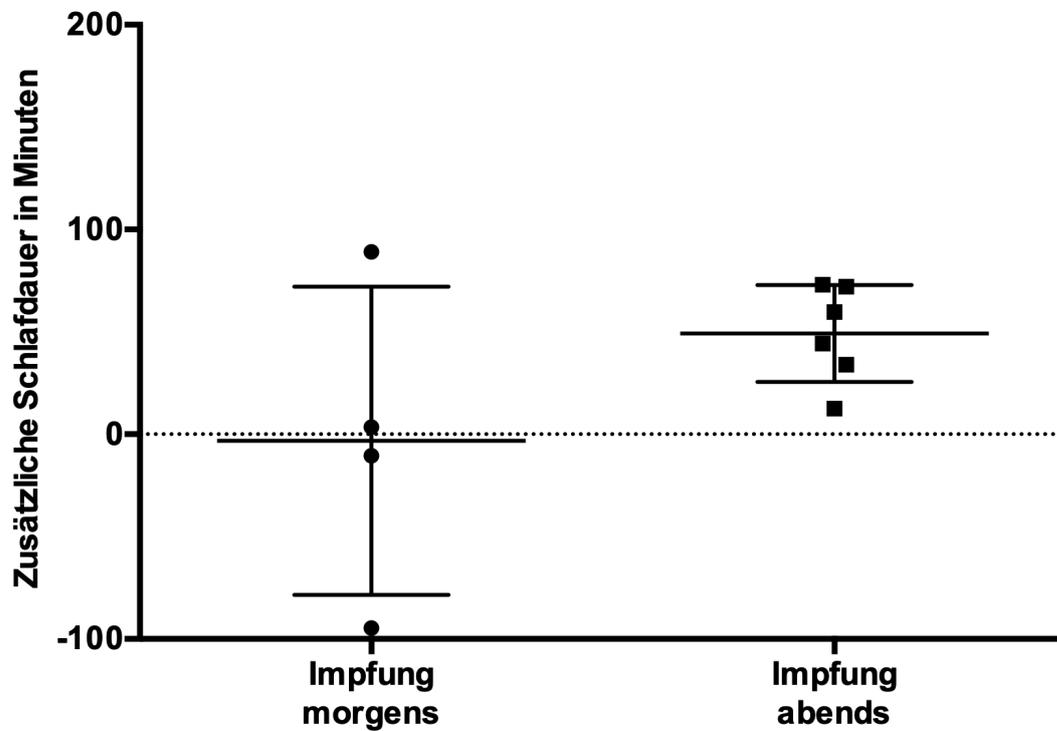


Abbildung 10: Zusätzliche Schlafdauer nach Impfung (Pilotstudie)

3.1.2.4. Impftiter

Ein Anstieg der gemessenen Impftiter ließ sich in der Pilotstudie nicht zeigen.

3.2. Ergebnisse der Hauptstudie

Nach der Fallzahlberechnung wurden die Probanden der Hauptstudie in zwei Studiengruppen mit jeweils acht Probanden randomisiert.

3.2.1. Primärer Endpunkt der Hauptstudie

In der Hauptstudie zeigte sich bei der Auswertung ein gegenteiliges Ergebnis zur Pilotstudie. Die abends geimpften Kinder hatten vermehrt zusätzliche Hypoxien und Bradykardien (Abbildung 11).

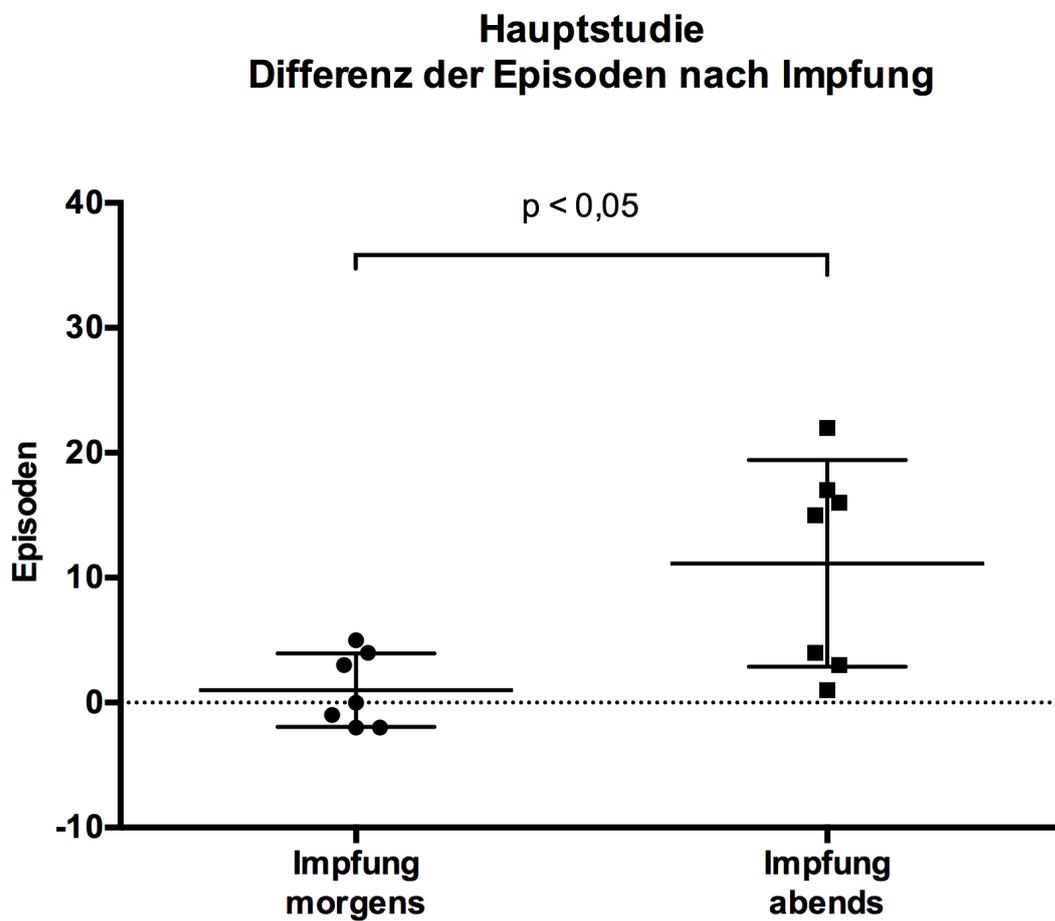


Abbildung 11: Zusätzliche Hypoxie-Bradykardie-Episoden in den 24 Stunden nach Impfung (Hauptstudie)

In der Abendgruppe war zudem ein Anstieg der Episoden nach Impfung zu beobachten (Abbildung 12).

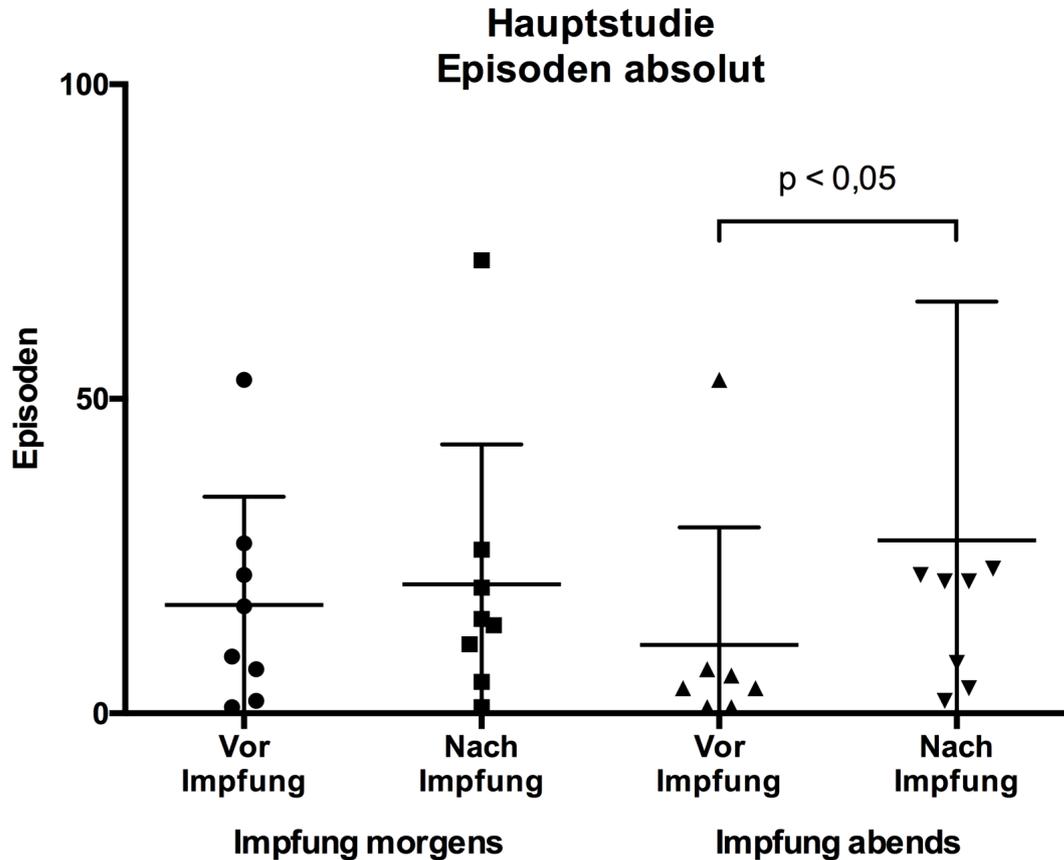


Abbildung 12: Absolute Anzahl der Episoden von Hypoxien und Bradykardien je 24 Stunden (Hauptstudie)

3.2.2. Sekundäre Endpunkte der Hauptstudie

3.2.2.1. Labor und Infektparameter

In der Hauptstudie ergaben sich ebenfalls keine Unterschiede in den Entzündungsmarkern (CrP, IL-6, Leukozyten, Lymphozyten) 24 Stunden nach Impfung zwischen den beiden Studiengruppen. Das CrP ($2,38 \pm 1,67$ mg/dl – Referenzbereich: bis 0,5 mg/dl) war jedoch insgesamt erhöht und nur bei einem Probanden innerhalb dieses Bereichs.

Es ergab sich zudem kein Anstieg der IL-1 β Konzentration im Vergleich zur Messung vor der Impfung (Abbildung 13).

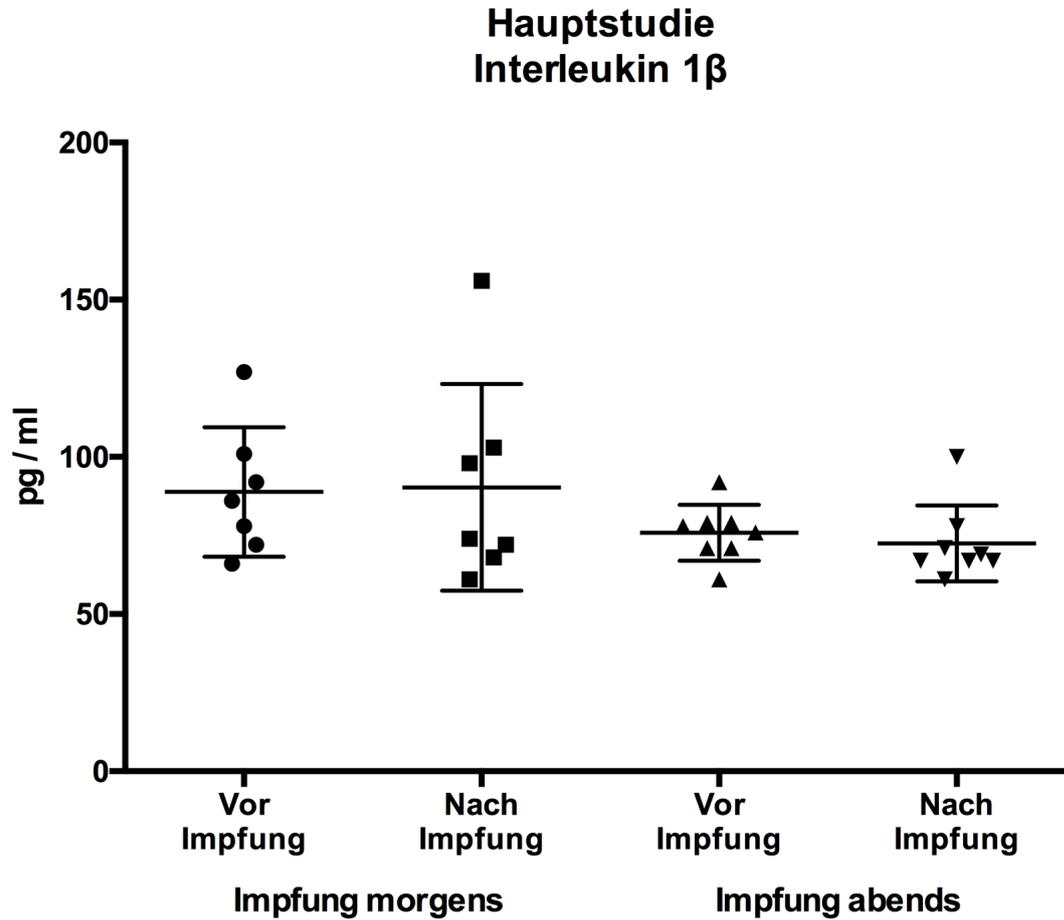


Abbildung 13: Vergleich der Konzentration von IL-1 β vor und 24 Stunden nach der Impfung (Hauptstudie)

3.2.2.2. Körpertemperatur

Es fand sich ein Anstieg der Körpertemperatur in beiden Gruppen (Abbildung 14), jedoch gab es keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Abbildung 15).

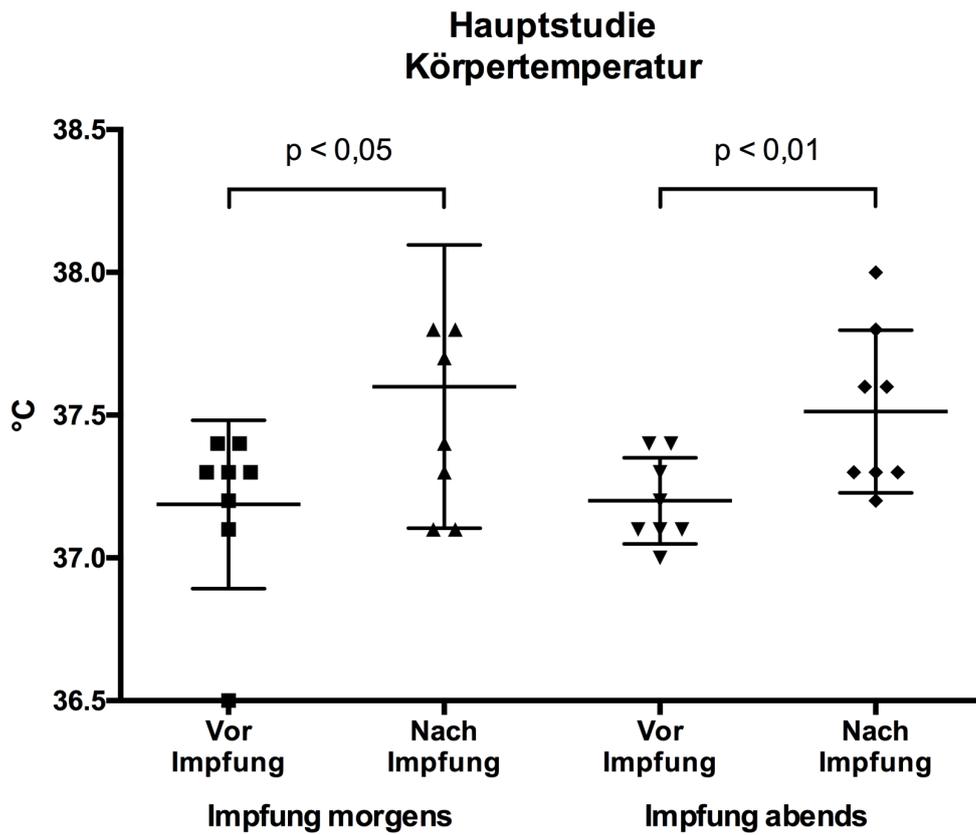


Abbildung 14: Anstieg der Körpertemperatur nach Impfung (Hauptstudie)

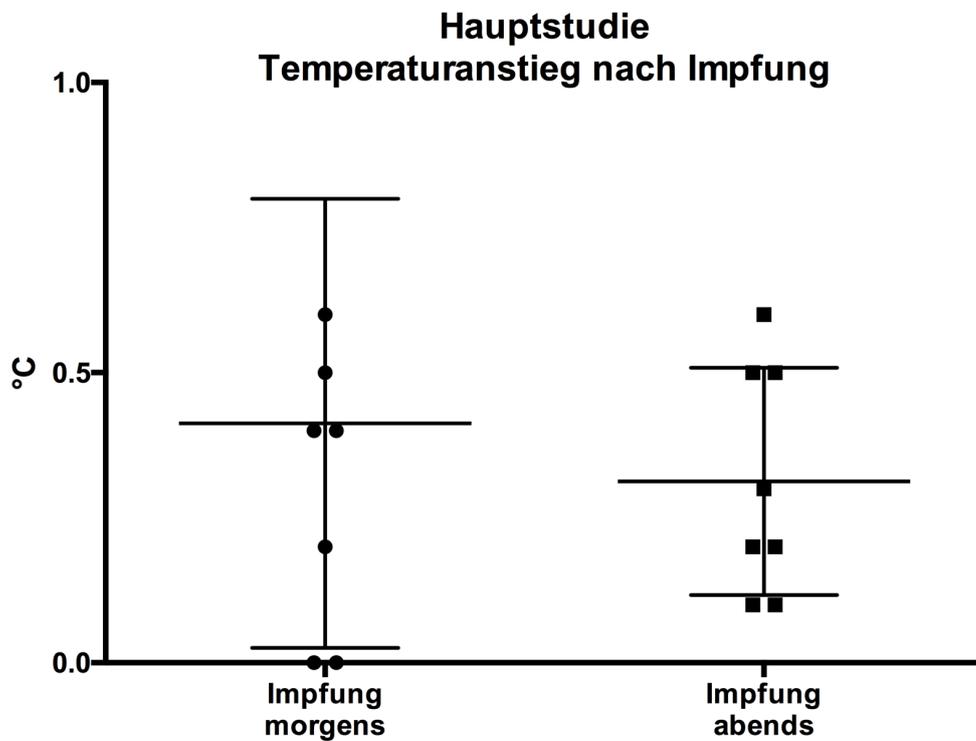


Abbildung 15: Temperaturanstieg nach Impfung (Hauptstudie)

3.2.2.3. Aktigraphie und Schlafdauer

Die Schlafdauer in der Abendgruppe war in der Hauptstudie ebenfalls erhöht, während die Morgengruppe keine Unterschiede aufwies (Abbildung 16). Die Kinder der Abendgruppe hatten eine zusätzliche Schlafdauer von im Mittel circa 60 Minuten mehr als die der Morgengruppe, welche vor und nach Impfung ungefähr gleich lange schliefen (Abbildung 17).

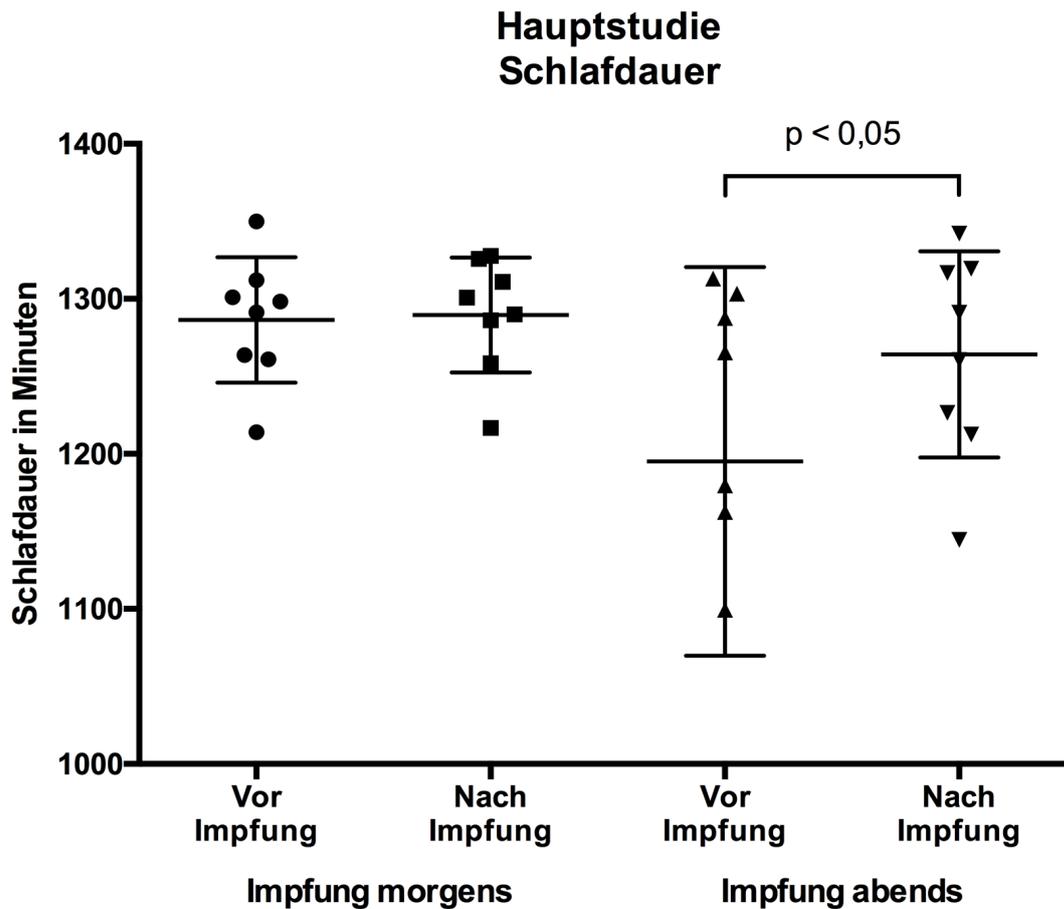


Abbildung 16: Schlafdauer vor und nach Impfung pro 24 Stunden (Hauptstudie)

Hauptstudie

Differenz der Schlafdauer 24 Stunden nach Impfung

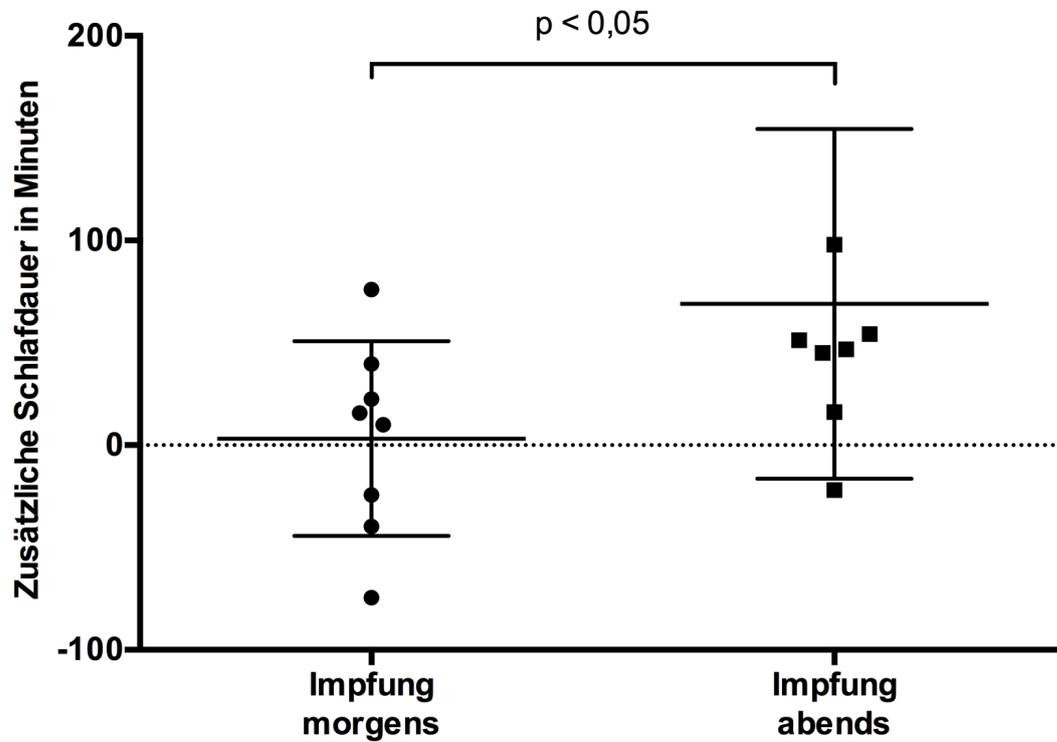


Abbildung 17: Zusätzliche Schlafdauer nach Impfung (Hauptstudie)

3.2.2.4. Impftiter

In der Hauptstudie zeigte sich in der Morgengruppe ein Anstieg der Impftiter für *Haemophilus influenzae* Typ B – IgG (Abbildung 18).

Hauptstudie *Haemophilus influenzae* Typ B - IgG

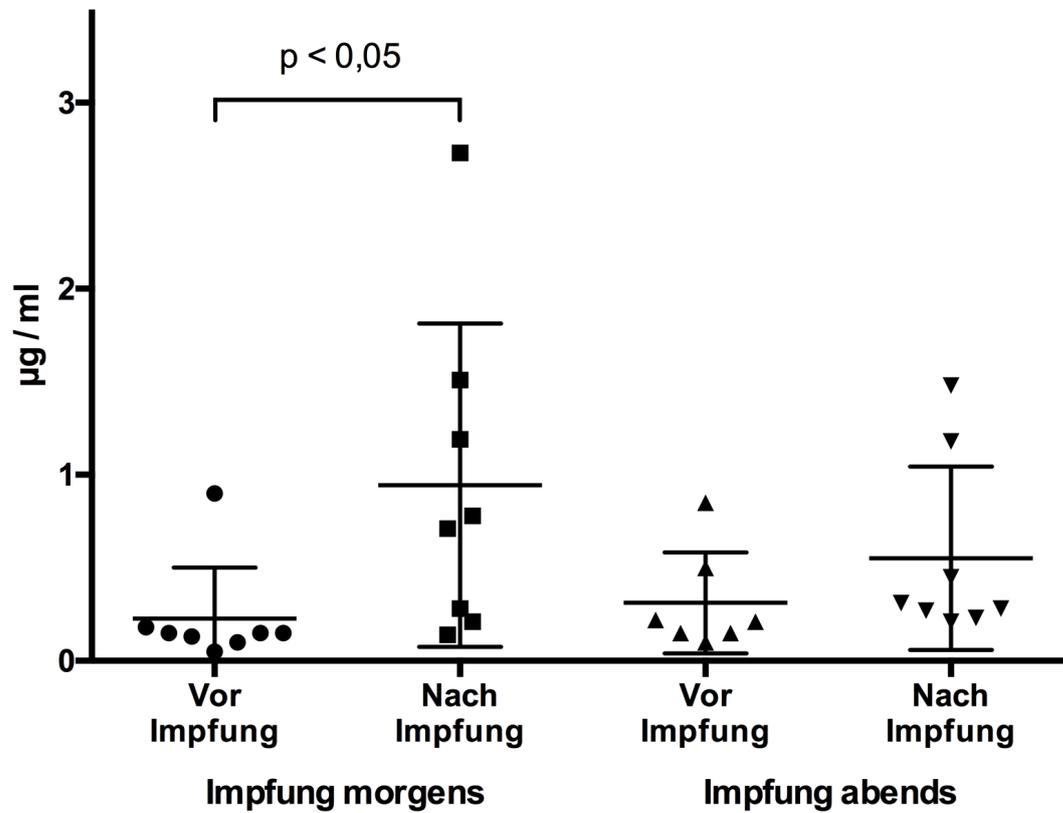


Abbildung 18: Vergleich der Impftiter für *Haemophilus influenzae* Typ B Immunglobulin G vor und nach Impfung (Hauptstudie)

Bei den Titern für *Bordetella pertussis* konnte in allen Gruppen ein Anstieg der IgG-Antikörper sowohl für das Filamentöse Hämagglutinin als auch für das Toxin gezeigt werden (Abbildung 19 und Abbildung 20).

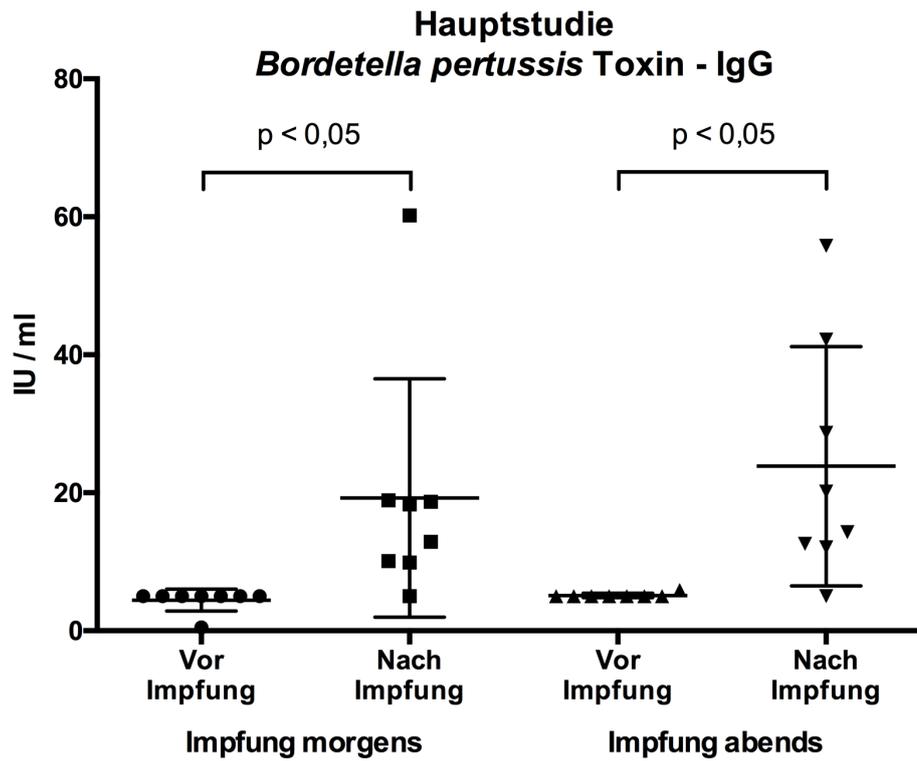


Abbildung 19: Vergleich der Impftiter für *Bordetella pertussis* Toxin Immunglobulin G vor und nach Impfung (Hauptstudie)

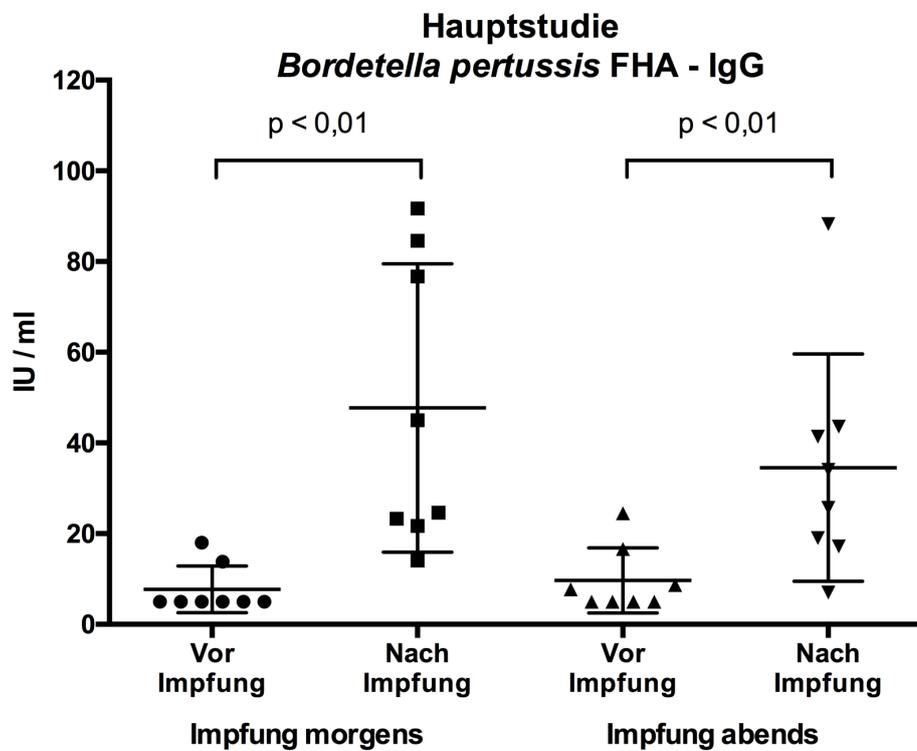


Abbildung 20: Vergleich der Impftiter für *Bordetella pertussis* Filamentöses Hämagglutinin Immunglobulin G vor und nach Impfung (Hauptstudie)

3.3. Ergebnisse beider Studien

Bei gleicher Methodik in beiden Untersuchungen bot sich eine gemeinsame Auswertung der beiden Studienteile an. Die folgenden Ergebnisse berücksichtigen die Daten von Pilot- und Hauptstudie.

3.3.1. Primärer Endpunkt

In der Zusammenschau der Ergebnisse bezüglich der zusätzlichen Episoden nach der Impfung im Vergleich zu den 24 Stunden vor Impfung war kein Unterschied zwischen einer Impfung morgens vs. abends zu finden (Abbildung 21).

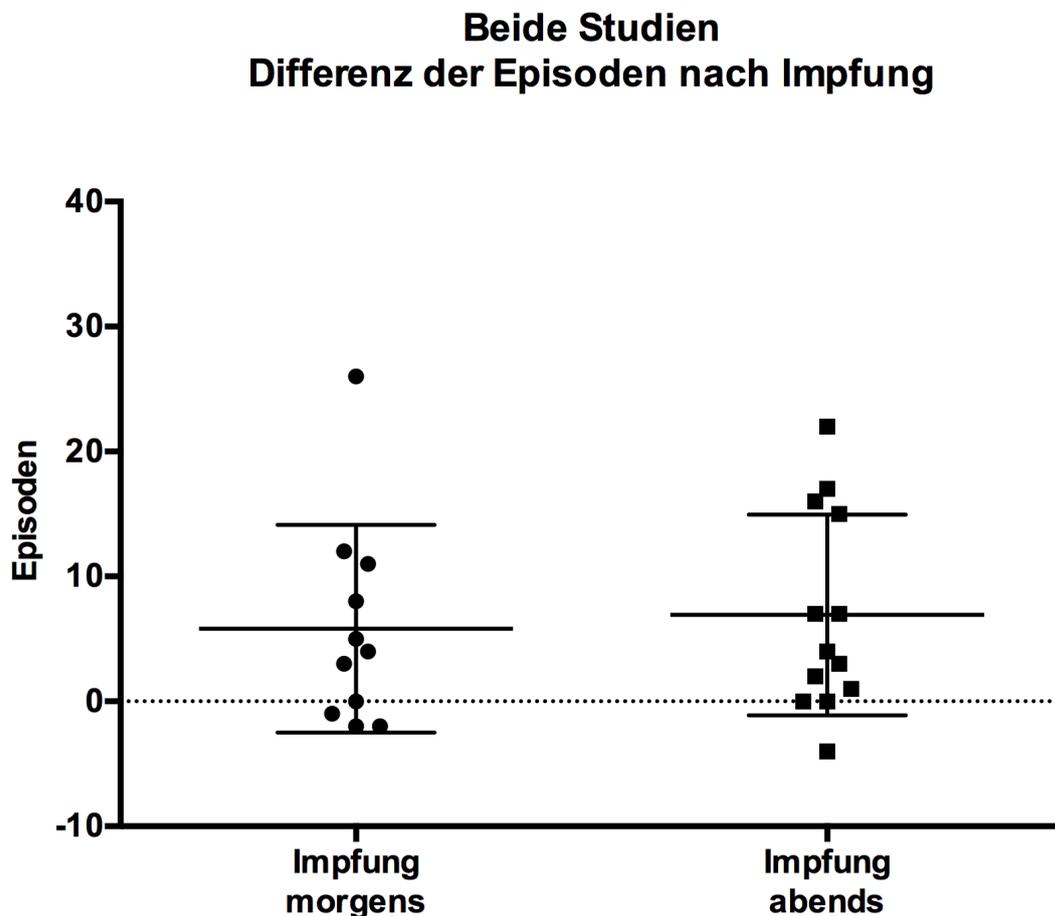


Abbildung 21: Zusätzliche Hypoxie-Bradykardie-Episoden in den 24 Stunden nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

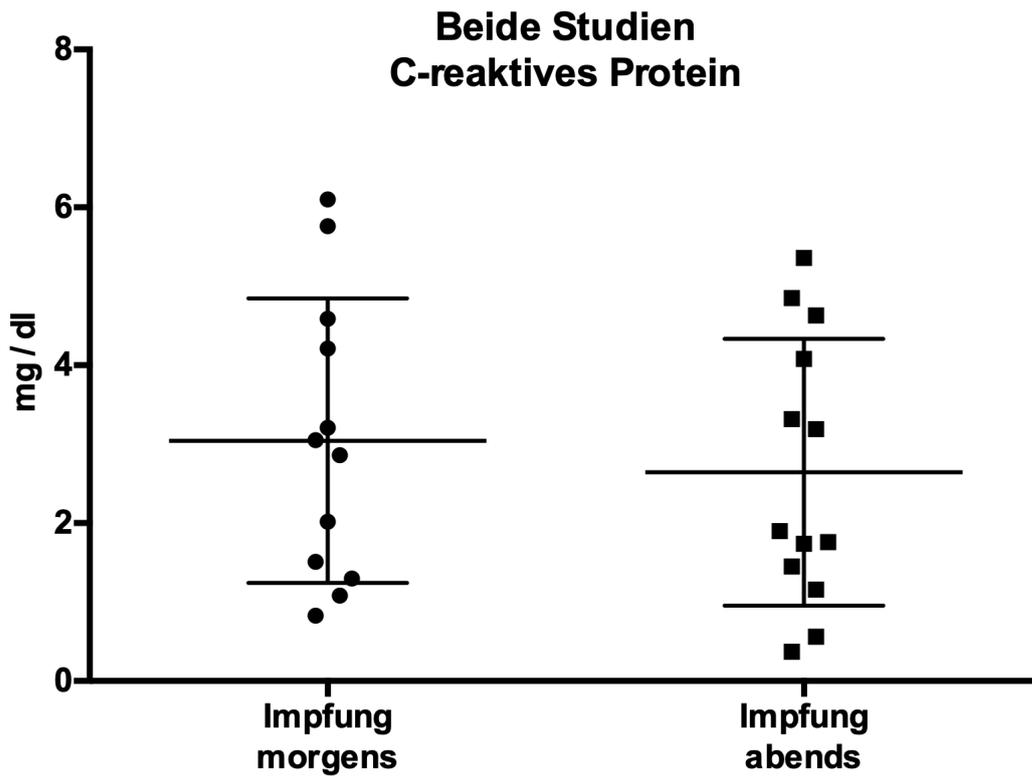


Abbildung 23: Bestimmung des CrP 24 nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

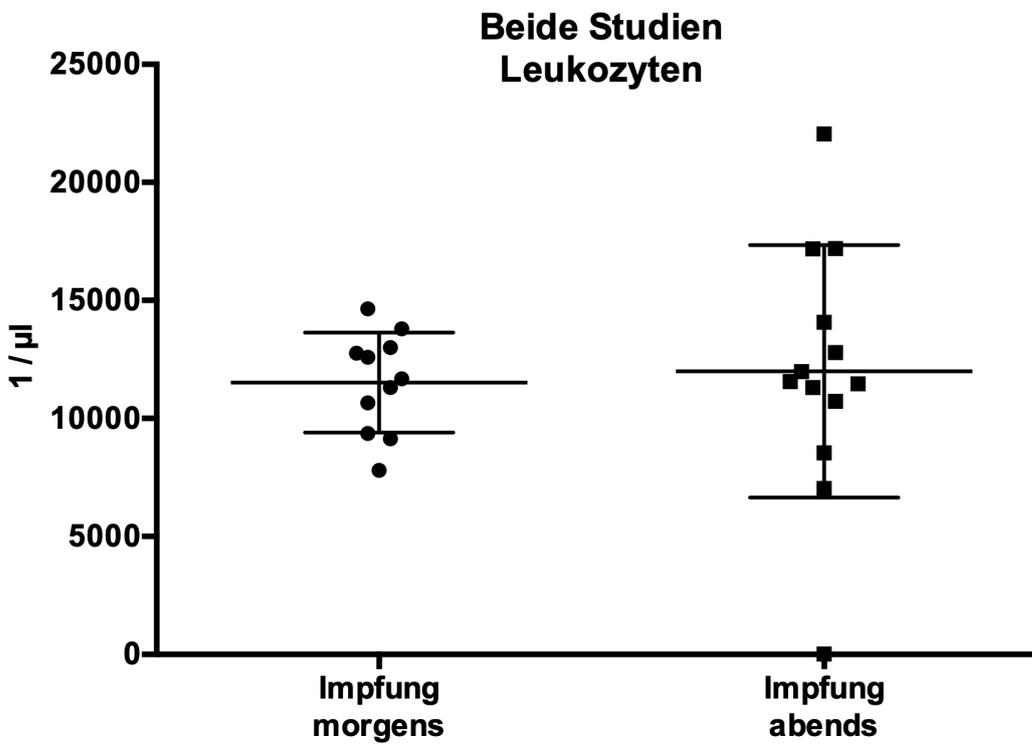


Abbildung 24: Bestimmung der Leukozyten 24 nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

3.3.2.2. Körpertemperatur

Es kam zu einem Temperaturanstieg von circa $0,3^{\circ}\text{C}$ in der Abend- und $0,5^{\circ}\text{C}$ in der Morgengruppe nach Impfung (Abbildung 25), dabei zeigte sich kein Unterschied zwischen Morgen- und Abendgruppe (Abbildung 26).

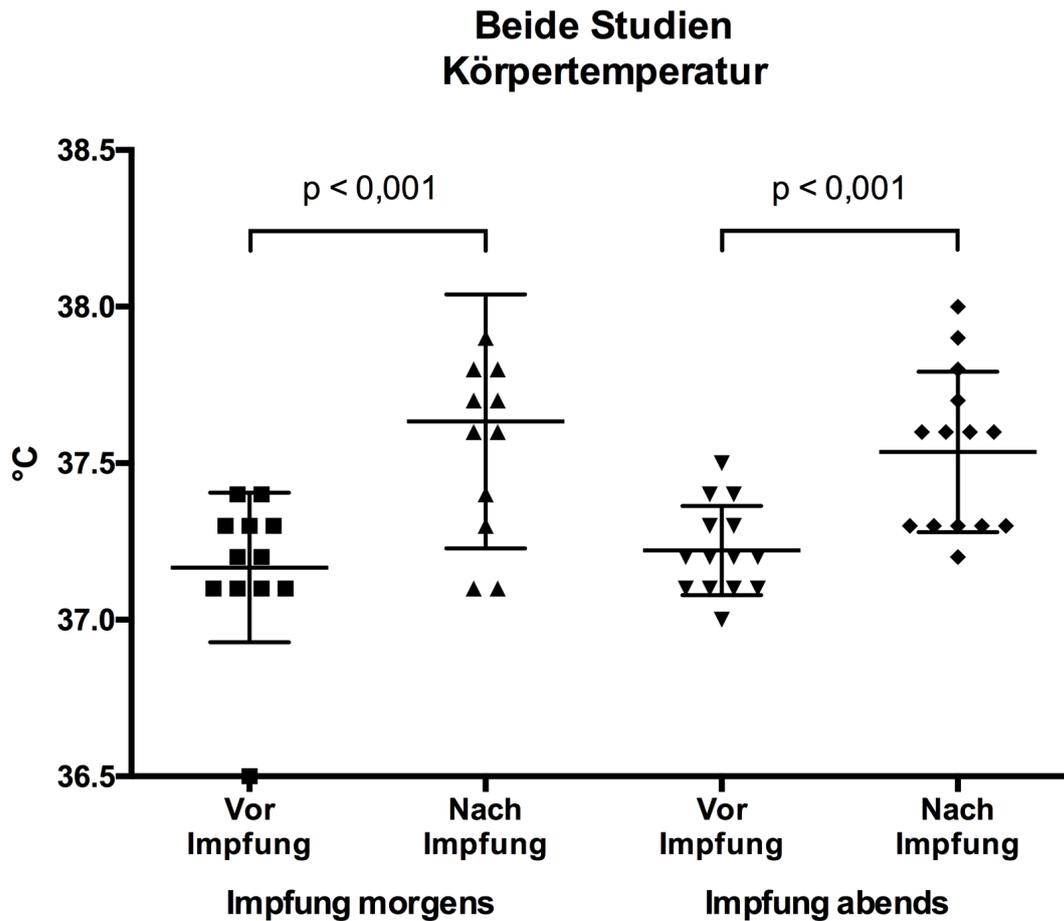


Abbildung 25: Anstieg der Körpertemperatur nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

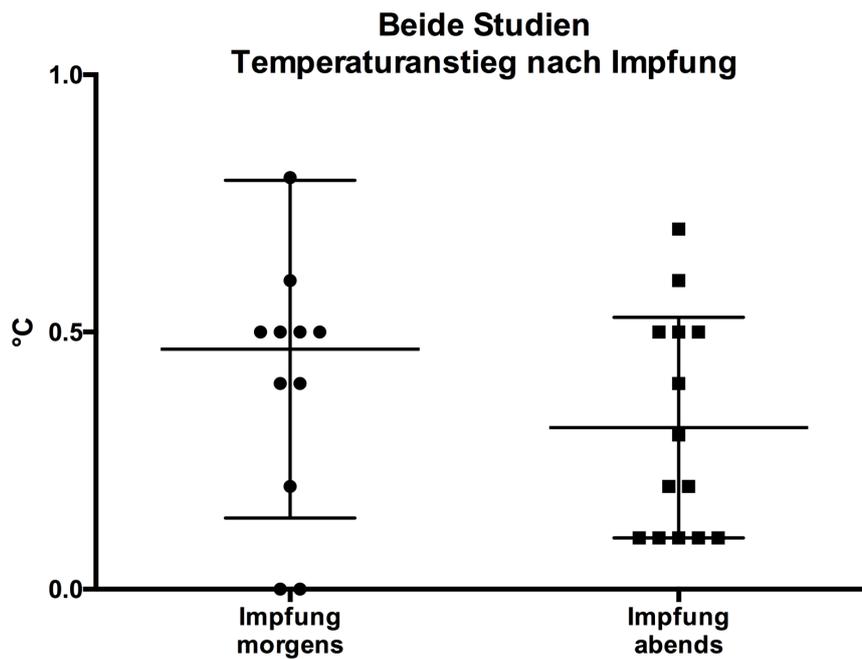


Abbildung 26: Temperaturanstieg nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

3.3.2.3. Aktigraphie und Schlafdauer

Die Ergebnisse entsprachen den in der Hauptstudie erhobenen Daten: Die abends geimpften Kinder schliefen in den 24 Stunden nach Impfung länger als im Vergleichszeitraum vor Impfung. Dieser Unterschied war bei den morgens geimpften Kindern nicht zu finden (Abbildung 27). Die zusätzliche Schlafdauer von circa 60 Minuten war in der Abendgruppe ausgeprägter als in der Morgengruppe (Abbildung 28).

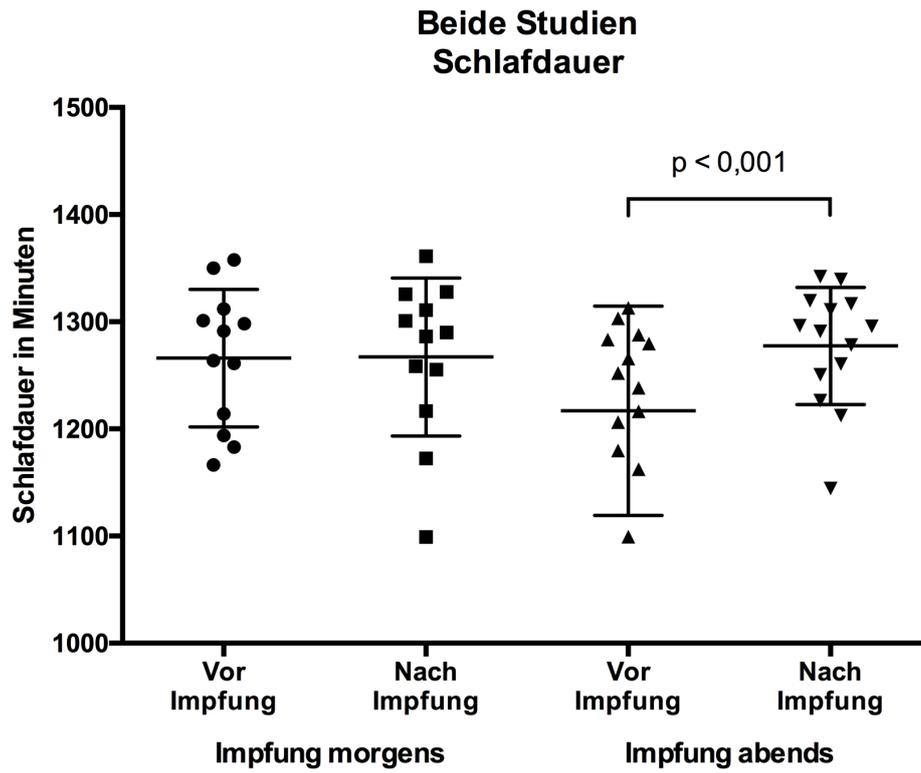


Abbildung 27: Schlafdauer vor und nach Impfung pro 24 Stunden (Ergebnisse beider Studien)

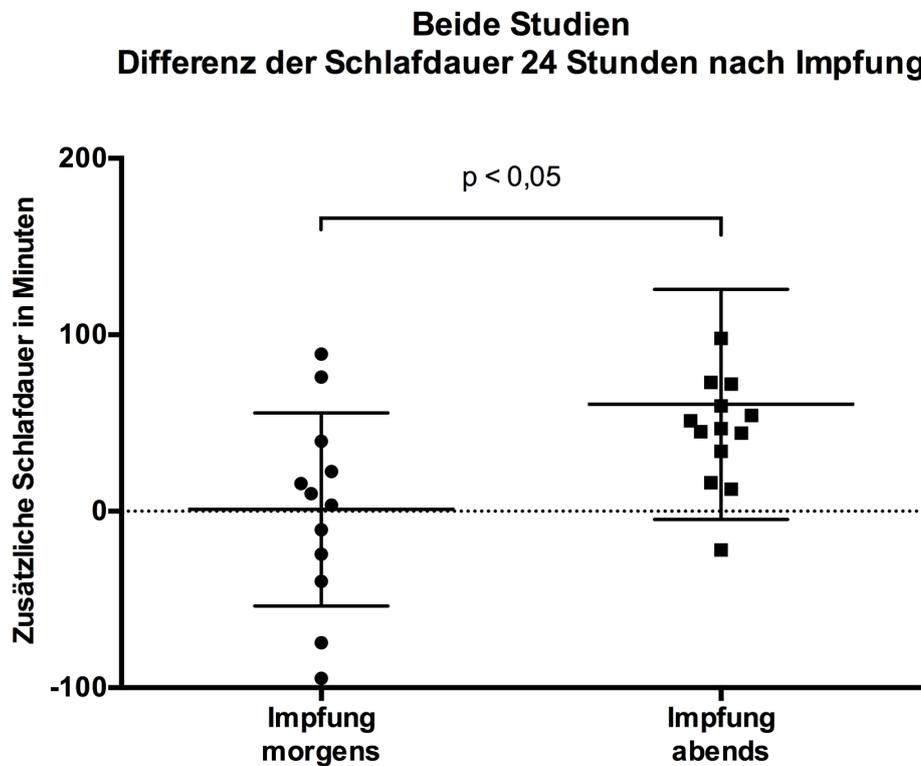


Abbildung 28: Zusätzliche Schlafdauer nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

3.3.2.4. Impftiter

Die Auswertung aller Studiendaten konnte für *Haemophilus influenzae Typ B* keinen Unterschied bei Impfung abends vs. morgens nachweisen (Abbildung 29).

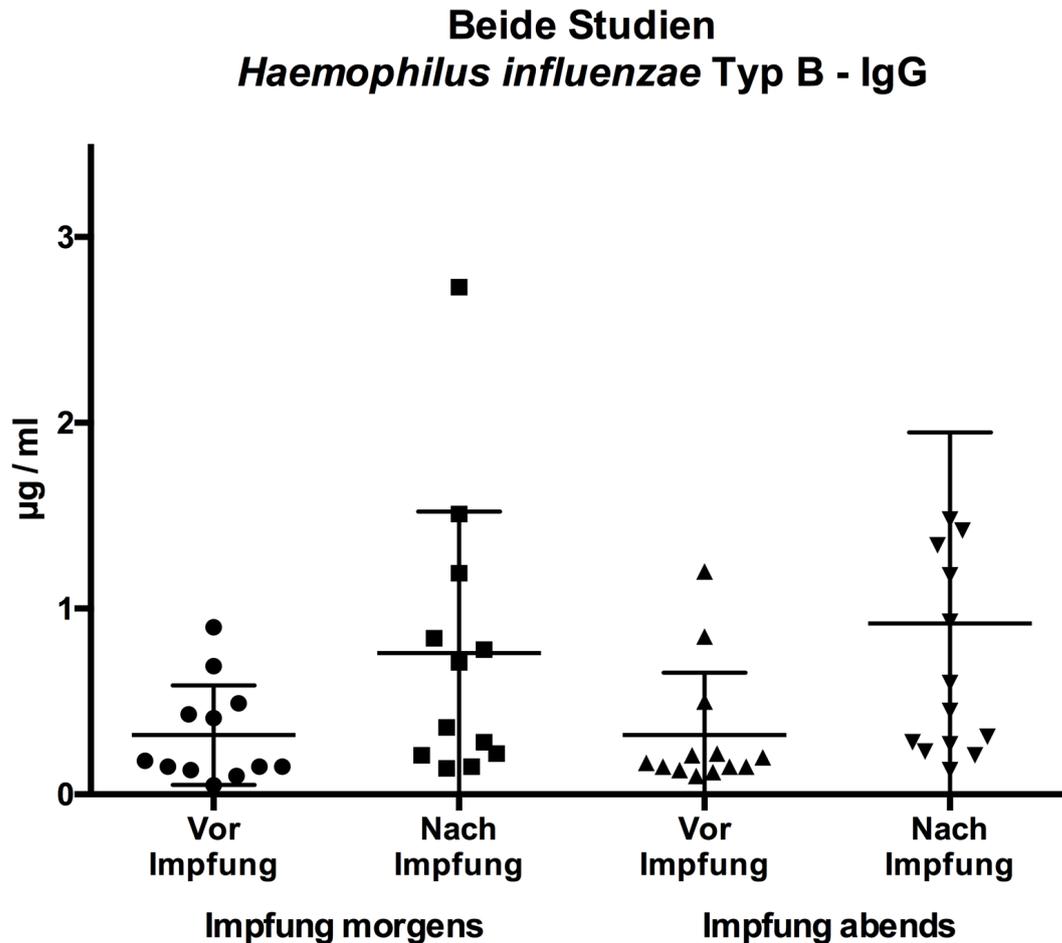


Abbildung 29: Vergleich der Impftiter für *Haemophilus influenzae Typ B* Immunglobulin G vor und nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

Beide für *Bordetella pertussis* untersuchte Titer zeigten in beiden Studiengruppen einen Anstieg (Abbildung 30 und Abbildung 31).

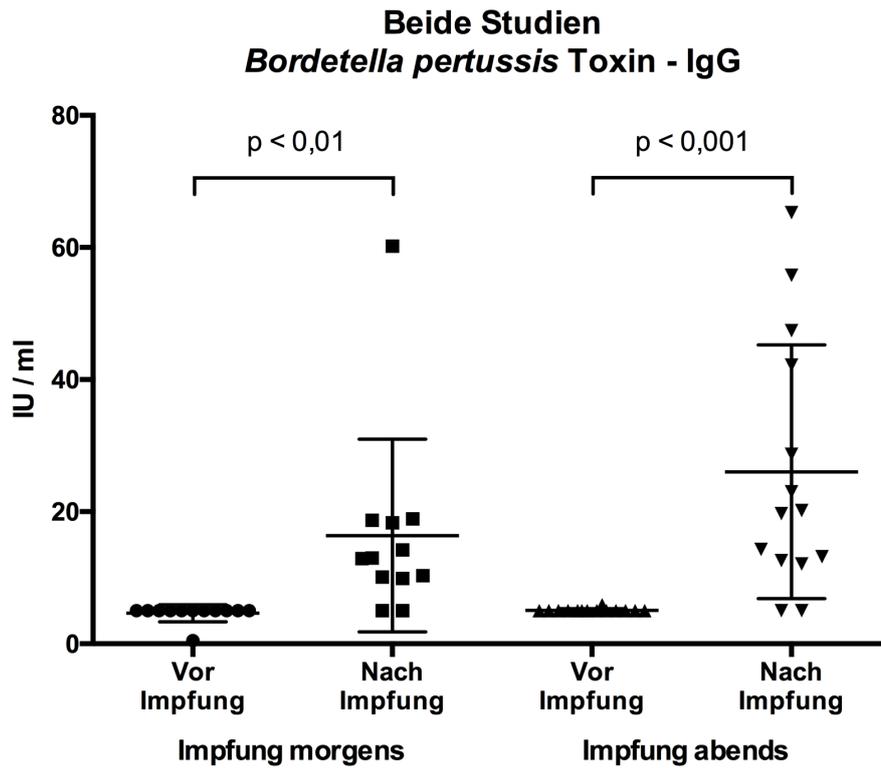


Abbildung 30: Vergleich der Impftiter für *Bordetella pertussis* Toxin Immunglobulin G vor und nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

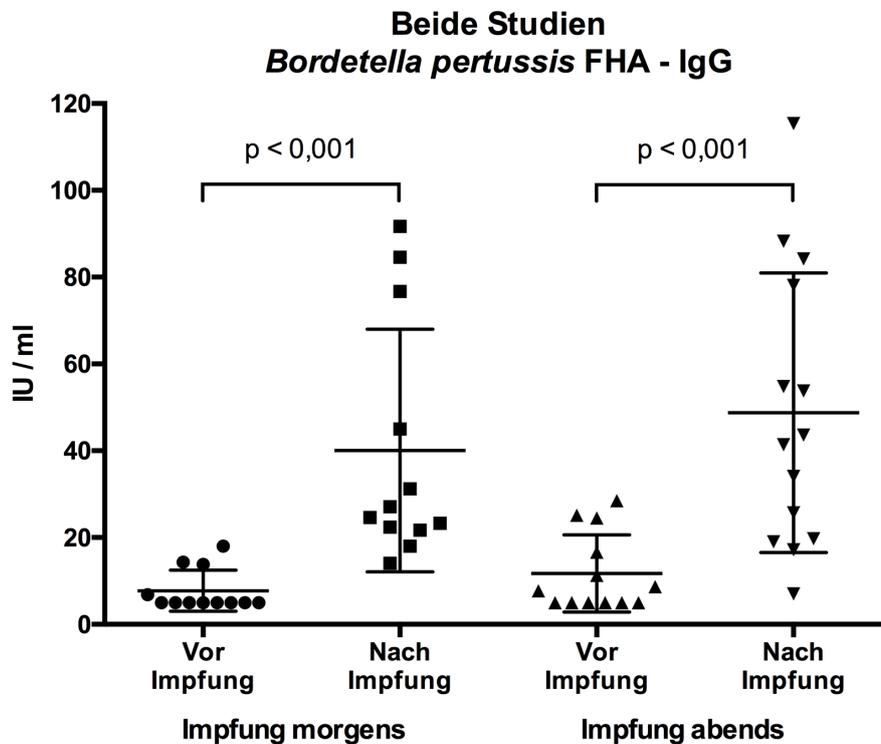


Abbildung 31: Vergleich der Impftiter für *Bordetella pertussis* Filamentöses Hämagglutinin Immunglobulin G vor und nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)

4. Diskussion

4.1. Wertung der Ergebnisse

Die vorliegende Untersuchung sollte evaluieren, inwieweit der Zeitpunkt der ersten Grundimmunisierung (abends vs. morgens) bei ehemals extrem Frühgeborenen einen Einfluss auf die Ausprägung ihrer Hypoxie-Bradykardie-Symptomatik hat. Aus Voruntersuchungen ist bekannt, dass es nach Impfung sowie auch im Rahmen eines Infekts zu einem Anstieg dieser Episoden kommt. Daraus leitete sich die Vermutung ab, dass es einen Mediator des aktivierten Immunsystems gibt, der Einfluss auf das noch unreife Atemzentrum des Frühgeborenen nimmt, wodurch es zu vermehrten Hypoxien kommt.

Daraus ergäbe sich ein klinischer Vorteil, unter Nutzung der Zirkadianik des Immunsystems eine Verminderung der Immunreaktion und damit der Anzahl von Hypoxie-Bradykardie-Episoden zu erreichen. Die Grundannahme war zu Beginn, dass sich aufgrund einer morgendlichen Suppression des Immunsystems in der morgens geimpften Gruppe eine mildere Impfreaktion zeigt. Alternativ bestand auch die Möglichkeit einer gegenteiligen Reaktion bedingt durch eine verzögerte Reaktion des Immunsystems.

Verglichen mit den Ergebnissen von Lange et al. (25), ergab sich in der hier beschriebenen Studie eine längere Schlafdauer bei den abends geimpften Kindern, was zunächst einen Zusammenhang zwischen Schlaf und Immunreaktion bestätigt. Ein Unterschied in der Immunreaktion nach auf die Impfung folgender Wach- oder Schlafphase (Impfzeitpunkt morgens vs. abends) konnte hingegen nicht gezeigt werden, was jedoch auch an der geringen Fallzahl und der sehr viel detaillierter erfolgten zytologischen Untersuchung in der Arbeit von Lange et al. liegen kann.

Ein Unterschied in der Verteilung von Hypoxien und Bradykardien im Sinne sich widersprechender Ergebnisse konnte zwischen Pilot- und Hauptstudie gezeigt werden. In der Gesamtbetrachtung ist jedoch am ehesten davon auszugehen, dass es große interindividuelle Ausprägungen in der Anzahl der Episoden

zwischen den Kindern gibt, die beobachteten Unterschiede jedoch zufällig entstanden sind. Eine Vertauschung der Gruppen oder andere methodische Fehler konnte nach erneuter kritischer Überprüfung der Rohdaten ausgeschlossen werden.

Es konnten bereits aus Voruntersuchungen bekannte generelle Reaktionen im Rahmen der ersten Grundimmunisierung bei Frühgeborenen bestätigt werden. Nach Impfung kam es vermehrt zu Hypoxie-Bradykardie-Episoden und einem Anstieg sowohl der Körpertemperatur als auch von CrP und IL-6 leicht über die Normwerte.

Ein Ansprechen der meisten an der Studie teilnehmenden Kinder auf die Impfungen konnte durch Bestimmung der Impftiter und deren Anstieg bis nach der dritten Impfung ebenfalls bestätigt werden.

4.2. Methodische Aspekte

Die Aufzeichnung der Daten mittels programmierbarem auslesbarem Monitor ist eine zuverlässige Methode zur Erhebung von Hypoxien und Bradykardien, welche auch im klinischen Alltag und in früheren Untersuchungen zur Hypoxie-Bradykardie-Symptomatik eingesetzt wurde. Im Rahmen der Auswertung können anhand der vorgegebenen Kriterien die automatisch erkannten Alarme auf Artefakte und Fehlalarme validiert werden. Ein hierbei bekanntes Problem ist die manuelle Dokumentation der Schlaf- und Wachphasen sowie der Pflegerunden durch das Pflegepersonal, das diese Aufgaben neben den üblichen klinischen Aufgaben und der Betreuung von mehreren Kindern zu leisten hat (10). Trotz dieser Einschränkung erschien das gewählte Verfahren angesichts der begrenzten Ressourcen als adäquat.

Für die eigentliche Schlafbestimmung wurde auf die Bewegungsmessung mittels Aktimetrie zurückgegriffen. Die Bestimmung der Schlafzeit mittels Aktimetrie ist ein objektives Verfahren mit wenig Fehlerpotential. Insgesamt stimmt die Aktimetrie zu 89% mit der Bestimmung des Schlafverhaltens durch kontinuierliche Beobachtung überein (35).

Durch Untersuchung der Blutproben durch routiniertes Laborpersonal konnten Messfehler auf diesem Gebiet weitestgehend ausgeschlossen werden.

4.3. Probanden

Neben dem Ausschluss von 33% (Pilotstudie) beziehungsweise 30% (Hauptstudie) der bereits rekrutierten Probanden aufgrund vorzeitiger Verlegung oder Entlassung ergab sich in der Hauptstudie bei einem großen Teil der potenziellen Probanden das Problem einer generellen Ablehnung von Impfungen oder dem Wunsch nach einem abweichenden Impfschema durch die Eltern (Impfung zu einem späteren Zeitpunkt, Impfung nur eines Teils der Impfstoffe, z.B. ohne Hepatitis B, oder Verabreichung aller sieben Komponenten als Einzelimpfung). Eine Auswertung der Impfquoten bei Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland zeigte bereits, dass dies aktuell ein häufiges Problem darstellt (39).

Insgesamt führte diese Problematik zu einer deutlichen Verlängerung des geplanten Rekrutierungszeitraums der Hauptstudie auf knapp über ein Jahr.

Dies zeigt nochmals, dass bei einer nicht unerheblichen Anzahl von Eltern große Verunsicherung bezüglich der Notwendigkeit und Sicherheit von Impfungen im Allgemeinen besteht. Frühgeburtlichkeit wurde bereits in einigen Untersuchungen als Risikofaktor für verspätete oder inkomplette Impfungen im weiteren Verlauf beschrieben (22, 40, 41). Hier besteht noch Bedarf an besserer Aufklärung der Eltern, der sich auch in einer niederländischen Untersuchung zeigte (42) und laut einer Empfehlung von McClure et al. zu einer verstärkt evidenzbasierten Aufklärung der Eltern führen sollte (43).

4.4. Hypoxien und Bradykardien

Die Erwartung einer tageszeitabhängigen Reaktion konnte insgesamt nicht erfüllt werden, wohingegen ein Anstieg der Episodenzahl nach der Impfung bereits aus diversen Voruntersuchungen bekannt war (13, 17-20, 44-47). Es ergab sich jedoch eine sehr starke Variabilität in der Anzahl der Episoden, die nach der Impfung zwischen 1 und 119 Episoden lag. Probanden mit vielen

Episoden vor der Impfung hatten auch nach der Impfung eine deutlich höhere Anzahl an Episoden. Im Mittel verdoppelte bis verdreifachte sich die Anzahl der Episoden. Nur ein einziger Proband hatte nach der Impfung weniger Episoden als vorher (vor Impfung zwei Episoden, danach eine).

Vergleichsliteratur zur Anzahl von Hypoxien und Bradykardien bei extrem Frühgeborenen nach Impfungen existiert derzeit nicht. Die Untersuchungen bezogen sich zumeist auf interventionsbedürftige Vorkommnisse im Zusammenhang mit der Impfung.

Aus dem Ausprägungsgrad der Episoden vor der Impfung lässt sich zumindest eine Tendenz ableiten wie stark das Kind nach der Impfung reagieren wird. Dies kann auch im Rahmen der Kommunikation mit den Eltern eine wichtige Information bezüglich der zu erwartenden Verträglichkeit der Impfung sein.

Eine vermehrte Zahl zentraler Apnoen sowie eine längere und effektivere Schlafdauer fanden unabhängig von einer Impfung Bhat et al bei einer Positionierung der Frühgeborenen in Bauchlage im Vergleich zur Rückenlage (48), weshalb die Autoren daraus eine Empfehlung für eine Lagerung auf dem Rücken ableiteten. Hier betrug der Beobachtungszeitraum jedoch je Lagerungsart nur drei Stunden, sodass ein Einfluss der Tageszeit nicht beurteilt werden kann. Außerdem wurden keine Hypoxien oder Bradykardien erfasst.

4.5. Laborwerte

Der gezeigte Anstieg der Akutphaseproteine CrP und IL-6 im Rahmen der Immunantwort nach der Impfung bestätigt die Ergebnisse von Balkundi et al., die 1994 im Rahmen routinemäßiger wöchentlicher Blutentnahmen zufällig einen Anstieg des CrP im Rahmen der Grundimmunisierung fanden (49). Ein Anstieg der Werte nach Impfung ergab sich in beiden Studiengruppen in den hochnormalen bis gering erhöhten Bereich. Bei Balkundi et al. stiegen die CrP-Werte 24 Stunden nach Impfung im Median auf 10,3 mg/l (8 bis 47,1mg/l) und nach 48 Stunden im Median auf 18 mg/l (4,2 bis 48,6 mg/l). Aufgrund der geringen Fallzahl der vorliegenden Studie ließ sich jedoch eine Korrelation dieser Werte mit der Anzahl der Hypoxien und Bradykardien nicht überprüfen.

Dies kann bei routinemäßig durchgeführten Blutuntersuchungen nach der Impfung dazu führen, dass Ärzte falsche Schlüsse ziehen, d.h. irrtümlich eine Infektion annehmen und eine unnötige antibiotische Therapie einleiten.

Ein Einfluss von IL-1 β auf das Atemzentrum der Frühgeborenen über eine Produktion im peripheren Blut konnte hier nicht gezeigt werden, schließt jedoch eine Beteiligung dieses Proteins in den Regelmechanismen innerhalb des ZNS nicht aus und ist Gegenstand aktueller Hirnstammforschung.

Der Nachweis des im Mausmodell beschriebenen Mediators IL-1 β im peripheren Blut gelang vorliegend nicht (7). Da es hierzu nur wenige Untersuchungen gibt, bleibt offen, ob der Zeitpunkt der Bestimmung zu weit von der Impfung entfernt war. Kannan et al. beschreibt im Rahmen der neonatalen Sepsis ebenfalls am Mausmodell einen Einfluss des vegetativen Nervensystems, welcher zu einer Aktivierung der IL-1 β -Synthese in der Medulla oblongata resultiert (50). Die genaue Verkettung der Signalübermittlung vom Immunsystem zum Atemzentrum im Hirnstamm ist bisher unbekannt. Gut möglich ist eine Regulation über Prostaglandin E₂, welches neben einigen anderen Funktionen auch die Körpertemperatur und somit den Anstieg im Rahmen einer Immunreaktion beeinflusst (51).

4.6. Impftiter

Die Immunantwort nach Impfung Früh- und Reifgeborener wurde explizit bereits von Omenaca et al. (17) untersucht (mit Unterstützung von GlaxoSmithKline). Die Frühgeborenen zeigten nach der dritten Impfung eine suffiziente Immunantwort, wenn auch bei Frühgeborenen für *Haemophilus influenzae Typ B* und Hepatitis B geringfügig niedrigere Immunantworten gemessen wurden. In der vorliegenden Untersuchung konnte ein signifikanter Anstieg der Impftiter für *Bordetella pertussis* gezeigt werden, wohingegen für *Haemophilus influenzae Typ B* nur in der Morgengruppe der Hauptstudie ein Anstieg messbar war. Dies deckt sich soweit mit den bekannten Ergebnissen, dass die Titer für *Haemophilus influenzae Typ B* bei Frühgeborenen etwas schwächer ansteigen als bei Reifgeborenen. Ramsay et al. beschreiben, dass es im

Vergleich zu reifgeborenen Säuglingen keine signifikanten Unterschiede bezüglich unerwünschter Nebenwirkungen und protektiver Antikörper gibt (verglichen wurden die Impftiter für *Bordetella Pertussis* toxin, Tetanus und Diphtherie ebenfalls nach der dritten Impfung) (18).

Die in dieser Studie nach der dritten Impfung in der Frühgeborenenambulanz gemessenen Impftiter korrespondieren zu den Ergebnissen dieser beiden Untersuchungen. Darüber hinaus ist in den aktuellen Impfempfehlungen eine nochmalige Impfung im Alter von elf bis 14 Monaten eine weitere Impfung vorgesehen (52).

4.7. Körpertemperatur

Wie bei reifgeborenen Kindern und später auch Erwachsenen zeigt sich die Immunreaktion auf die Impfung durch einen kurzfristigen Temperaturanstieg, welcher bereits zuvor, z.B. von Rawson et al. beschrieben wurde (53). In der Fachinformation der Impfstoffe wird ein Anstieg der Körpertemperatur über 38°C als „sehr häufig“, beschrieben, tritt also bei mehr als einem von zehn geimpften Kindern auf. Zur Überprüfung einer Korrelation mit den im Blut bestimmten Infektionsparametern war die vorliegende Stichprobe zu klein.

4.8. Schlafverhalten

Die Annahme einer längeren Schlafzeit nach Impfung reifer Säuglinge wurde bereits von Franck et al. bestätigt (54). Eine Untersuchung des Schlafverhaltens nach Impfungen zu verschiedenen Tageszeiten bei Frühgeborenen wurde bisher noch nicht untersucht, da die Problematik der Hypoxien und Bradykardien ausschließlich Frühgeborene betrifft. In Untersuchungen bei Erwachsenen gibt es sowohl Untersuchungen, die bei morgendlicher Impfung eine Verbesserung der Antikörperantwort zeigten (26), als auch Untersuchungen, die dem Schlafen kurz nach der Immunisierung, also bevorzugt nach einer abendlichen Impfung, eine bessere Ausbildung eines Immungedächtnisses zuschreiben, jedoch eine Intervention in Form von Schlafentzug vs. Schlaf bei jeweils abendlicher Impfung untersuchten (25).

Eine neue Erkenntnis aus der vorliegenden Studie ist ein Anstieg der Schlafdauer nach Impfung in der Abendgruppe, wohingegen die Morgengruppe annähernd gleiche Schlafdauern nach im Vergleich zu vor Impfung zeigte.

4.9. Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der Zeitpunkt der Impfung keinen Einfluss auf die Hypoxien und Bradykardien des Frühgeborenen hatte, diese jedoch nach der Impfung vermehrt auftreten. Der Tageszeitpunkt der Impfung spielt für diese Symptomatik keine klinisch relevante Rolle.

Die angestiegenen Impftiter nach der dritten Impfung deuten auf die Effektivität der Impfung bereits bei Frühgeborenen, unabhängig von der Tageszeit bei Impfung hin. Leicht erhöhte Entzündungswerte und ein Anstieg der Körpertemperatur nach Impfung zeigen eine Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Impfstoff.

Die Abendgruppe schlief in den 24 Stunden nach Impfung durchschnittlich circa eine Stunde mehr als in den der Impfung vorangegangenen 24 Stunden, während die Schlafdauer der Morgengruppe gleich blieb. Ob vermehrter Schlaf einen positiven Einfluss auf das Kind nach Impfung hat, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht klären und bedarf u.a. einer größeren Fallzahl.

5. Zusammenfassung

Kurzbeschreibung:

Die vorliegende Arbeit untersuchte Unterschiede in der Ausprägung von Hypoxien und Bradykardien ehemals extrem Frühgeborener (Gestationsalter 26+0 bis 30+6 SSW) in Abhängigkeit vom Tageszeitpunkt der ersten regulären Impfung im Alter von zwei Monaten.

Methoden:

Frühgeborene zeigen physiologisch in den ersten Lebenswochen Episoden mit Hypoxien und Bradykardien, welche zumeist einer Unreife des Atemzentrums zugeschrieben werden. Diese Episoden treten im Rahmen von Infekten und nach Impfungen, also im Rahmen der Aktivierung des Immunsystems, gehäuft auf. Aufgrund der Zirkadianik des Immunsystems wurden in Pilot- und Hauptstudie insgesamt 26 ehemals Frühgeborene in zwei Gruppen abends oder morgens geimpft und die Ausprägung der Hypoxien und Bradykardien sowie Körpertemperatur und Schlafverhalten mittels Aktimetrie jeweils 24 Stunden vor und nach Impfung aufgezeichnet. Zusätzlich wurden Infektparameter im Blut 24 Stunden nach Impfung sowie Impftiter vor der ersten und nach der dritten Impfung bestimmt.

Ergebnisse:

Die Pilotstudie zeigte vermehrte Hypoxie- und Bradykardie-Episoden in der Morgengruppe. Die Hauptstudie wies vermehrte Episoden bei den abends geimpften Kindern aus. Beide Studien zeigten jeweils einen Anstieg in der Anzahl der Episoden in den ersten 24 Stunden nach Impfung.

In beiden Gruppen konnte jeweils ein Temperaturanstieg nach Impfung sowie ein Anstieg der Impftiter bis nach der dritten Impfung nachgewiesen werden, eine Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Impfung zeigte sich nicht.

Es zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektparameter IL-6 und CrP, jedoch kein Unterschied zwischen den Interventionsgruppen. Für IL-1 β ließ sich kein Zusammenhang zur Stärke der Immunreaktion oder der Anzahl an Hypoxien und Bradykardien nachweisen.

Sowohl in der Pilot- als auch in der Hauptstudie ergab sich in der Abendgruppe eine verlängerte Schlafzeit in den 24 Stunden nach Impfung im Vergleich zum gleichen Zeitraum vor der Impfung. Die Morgengruppe zeigte hier keine Änderung nach Impfung.

Schlussfolgerung:

Die divergierenden Ergebnisse zur Zunahme von Hypoxien und Bradykardien zwischen Pilot- und Hauptstudie legen die Annahme nahe, dass es bezüglich der Häufigkeit von Hypoxien und Bradykardien nach Impfung bei Frühgeborenen keine Unterschiede in Abhängigkeit von der Tageszeit gibt.

Eine längere Schlafdauer bei den abends geimpften Kindern sollte in weiteren Untersuchungen genauer untersucht werden. Dieses Ergebnis spricht für eine Interaktion zwischen Immunreaktion und Schlafverhalten, wie sie bereits bei Erwachsenen beschrieben wurde.

Steigende Körpertemperatur und leicht erhöhte Entzündungswerte bestätigen entsprechende klinische Beobachtungen aus der klinischen Versorgung.

6. Literaturverzeichnis

1. Martin RJ, Wang K, Koroglu O, Di Fiore J, Kc P. Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? *Neonatology*. 2011;100(3):303-10.
2. Poets CF, Stebbens VA, Samuels MP, Southall DP. The relationship between bradycardia, apnea, and hypoxemia in preterm infants. *Pediatr Res*. 1993;34(2):144-7.
3. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-7.
4. Poets CF, Roberts RS, Schmidt B, Whyte RK, Asztalos EV, Bader D, et al. Association Between Intermittent Hypoxemia or Bradycardia and Late Death or Disability in Extremely Preterm Infants. *JAMA*. 2015;314(6):595-603.
5. Di Fiore JM, Poets CF, Gauda E, Martin RJ, MacFarlane P. Cardiorespiratory events in preterm infants: etiology and monitoring technologies. *J Perinatol*. 2016;36(3):165-71.
6. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr*. 2011;170(9):1097-105.
7. Hofstetter AO, Saha S, Siljehav V, Jakobsson PJ, Herlenius E. The induced prostaglandin E2 pathway is a key regulator of the respiratory response to infection and hypoxia in neonates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(23):9894-9.
8. Cernada M, Badia N, Modesto V, Alonso R, Mejias A, Golombek S, et al. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis. *Acta Paediatr*. 2012;101(5):e203-7.
9. Zarkesh M, Sedaghat F, Heidarzadeh A, Tabrizi M, Bolooki-Moghadam K, Ghesmati S. Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants. *Acta Med Iran*. 2015;53(7):408-11.
10. Brockmann PE, Wiechers C, Pantalitschka T, Diebold J, Vagedes J, Poets CF. Under-recognition of alarms in a neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6):F524-7.
11. Schmid MB, Hopfner RJ, Lenhof S, Hummler HD, Fuchs H. Cerebral oxygenation during intermittent hypoxemia and bradycardia in preterm infants. *Neonatology*. 2015;107(2):137-46.

12. Wilinska M, Warakomska M, Gluszczak-Idziakowska E, Jackowska T. Risk factors for adverse events after vaccinations performed during the initial hospitalization of infants born prematurely. *Dev Period Med.* 2016;20(4):296-305.
13. Heininger UB, P. et al. Überwachung der Atmung bei ehemaligen Frühgeborenen (<28 Schwangerschaftswochen) im Rahmen der Grundimmunisierung. *Monatsschrift Kinderheilkunde.* 2013;161(10).
14. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Erdev O, Dilmen U. Inflammatory responses to hepatitis B virus vaccine in healthy term infants. *Eur J Pediatr.* 2013;172(6):839-42.
15. Hacking DF, Davis PG, Wong E, Wheeler K, McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2010;46(12):742-8.
16. Montague EC, Hilinski JA, Williams HO, McCracken CE, Giannopoulos HT, Piazza AJ. Respiratory Decompensation and Immunization of Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(5).
17. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics.* 2005;116(6):1292-8.
18. Ramsay ME, Miller E, Ashworth LA, Coleman TJ, Rush M, Waight PA. Adverse events and antibody response to accelerated immunisation in term and preterm infants. *Arch Dis Child.* 1995;72(3):230-2.
19. Schulzke S, Heininger U, Lucking-Famira M, Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr.* 2005;164(7):432-5.
20. Furck AK, Richter JW, Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol.* 2010;30(2):118-21.
21. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, Stanberry LR, Hofstetter AM, Rosenthal SL, et al. Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. *Vaccine.* 2016;34(52):6681-90.
22. Navar-Boggan AM, Halsey NA, Escobar GJ, Golden WC, Klein NP. Underimmunization at discharge from the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2012;32(5):363-7.
23. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012;463(1):121-37.

24. Zielinski MR, Krueger JM. Sleep and innate immunity. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2011;3:632-42.
25. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, Diekelmann S, Born J. Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol*. 2011;187(1):283-90.
26. Long JE, Drayson MT, Taylor AE, Toellner KM, Lord JM, Phillips AC. Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2016;34(24):2679-85.
27. Karabay O, Temel A, Koker AG, Tokel M, Ceyhan M, Kocoglu E. Influence of circadian rhythm on the efficacy of the hepatitis B vaccination. *Vaccine*. 2008;26(9):1143-4.
28. Guyer C, Huber R, Fontijn J, Bucher HU, Nicolai H, Werner H, et al. Cycled light exposure reduces fussing and crying in very preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(1):e145-51.
29. Guyer C, Huber R, Fontijn J, Bucher HU, Nicolai H, Werner H, et al. Very preterm infants show earlier emergence of 24-hour sleep-wake rhythms compared to term infants. *Early Hum Dev*. 2015;91(1):37-42.
30. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin: Betreuung von gesunden reifen Neugeborenen in der Geburtsklinik. AWMF-Registernummer: 024/005: Online: <http://www.gnpi.de/cms2/index.php/leitlinien>, Stand: 13.09.2012.
31. getemed AG, Gebrauchsanweisung für Überwachungsmonitor VitaGuard VG 3100. 2011.
32. Urschitz MS, Von EV, Seyfang A, Poets CF. Use of pulse oximetry in automated oxygen delivery to ventilated infants. *Anesth Analg*. 2002;94(1 Suppl):S37-40.
33. Pantalitschka T, Sievers J, Urschitz MS, Herberts T, Reher C, Poets CF. Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(4):F245-8.
34. Reher C, Kuny KD, Pantalitschka T, Urschitz MS, Poets CF. Randomised crossover trial of different postural interventions on bradycardia and intermittent hypoxia in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(4):F289-91.
35. Sung M, Adamson TM, Horne RS. Validation of actigraphy for determining sleep and wake in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2009;98(1):52-7.

36. Kimura A, Mountzouros KT, Relman DA, Falkow S, Cowell JL. Bordetella pertussis filamentous hemagglutinin: evaluation as a protective antigen and colonization factor in a mouse respiratory infection model. *Infect Immun.* 1990;58(1):7-16.
37. Lee AD, Cassiday PK, Pawloski LC, Tatti KM, Martin MD, Briere EC, et al. Clinical evaluation and validation of laboratory methods for the diagnosis of Bordetella pertussis infection: Culture, polymerase chain reaction (PCR) and anti-pertussis toxin IgG serology (IgG-PT). *PLoS One.* 2018;13(4):e0195979.
38. Gottlob S, Gille C, Poets CF. Randomized controlled trial on the effects of morning vs. evening primary vaccination on episodes of hypoxemia and bradycardia in very preterm infants. *Neonatology* DOI: 10.1159/000501338 (in press).
39. *Epidemiologisches Bulletin* 16/2018. Robert-Koch-Institut.151.
40. Davis RL, Rubanowice D, Shinefield HR, Lewis N, Gu D, Black SB, et al. Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Group. *JAMA.* 1999;282(6):547-53.
41. Ochoa TJ, Zea-Vera A, Bautista R, Davila C, Salazar JA, Bazan C, et al. Vaccine schedule compliance among very low birth weight infants in Lima, Peru. *Vaccine.* 2015;33(2):354-8.
42. Harmsen IA, Mollema L, Ruiter RA, Paulussen TG, de Melker HE, Kok G. Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups. *BMC Public Health.* 2013;13:1183.
43. McClure CC, Cataldi JR, O'Leary ST. Vaccine Hesitancy: Where We Are and Where We Are Going. *Clin Ther.* 2017;39(8):1550-62.
44. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandroni R. Safety of DTaP-IPV-HIb-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine.* 2007;25(6):1036-42.
45. Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr.* 2008;153(3):429-31.
46. Gagneur A, Pinquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(11):2556-63.

47. Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr.* 2006;6:20.
48. Bhat RY, Hannam S, Pressler R, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Effect of prone and supine position on sleep, apneas, and arousal in preterm infants. *Pediatrics.* 2006;118(1):101-7.
49. Balkundi DR, Nycyk JA, Cooke RW. Immunisation and C reactive protein in infants on neonatal intensive care units. *Arch Dis Child.* 1994;71(2):F149.
50. Balan KV, Kc P, Hoxha Z, Mayer CA, Wilson CG, Martin RJ. Vagal afferents modulate cytokine-mediated respiratory control at the neonatal medulla oblongata. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;178(3):458-64.
51. Morimoto A, Long NC, Nakamori T, Murakami N. The effect of prostaglandin E2 on the body temperature of restrained rats. *Physiol Behav.* 1991;50(1):249-53.
52. *Epidemiologisches Bulletin* 34/2017. Robert-Koch-Institut.336.
53. Rawson D, Petersen SA, Wailoo MP. Rectal temperature of normal babies the night after first diphtheria, pertussis, and tetanus immunisation. *Arch Dis Child.* 1990;65(12):1305-7.
54. Franck L, Gay CL, Lynch M, Lee KA. Infant sleep after immunization: randomized controlled trial of prophylactic acetaminophen. *Pediatrics.* 2011;128(6):1100-8.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Studien.....	7
Abbildung 2: Abdecken der Zeitangaben zur Verblindung während der Auswertung der Pulsoxymetrie.....	8
Abbildung 3: Hypoxie-Episode in VitaWin 3	10
Abbildung 4: Bradykardie-Episode in VitaWin 3	11
Abbildung 5: Zusätzliche Hypoxie-Bradykardie-Episoden in den 24 Stunden nach Impfung (Pilotstudie).....	16
Abbildung 6: Absolute Anzahl der Episoden von Hypoxien und Bradykardien je 24 Stunden (Pilotstudie)	17
Abbildung 7: Anstieg der Körpertemperatur nach Impfung (Pilotstudie).....	18
Abbildung 8: Temperaturanstieg nach Impfung (Pilotstudie).....	18
Abbildung 9: Schlafdauer vor und nach Impfung pro 24 Stunden (Pilotstudie) .	19
Abbildung 10: Zusätzliche Schlafdauer nach Impfung (Pilotstudie).....	20
Abbildung 11: Zusätzliche Hypoxie-Bradykardie-Episoden in den 24 Stunden nach Impfung (Hauptstudie)	21
Abbildung 12: Absolute Anzahl der Episoden von Hypoxien und Bradykardien je 24 Stunden (Hauptstudie).....	22
Abbildung 13: Vergleich der Konzentration von IL-1 β vor und 24 Stunden nach der Impfung (Hauptstudie).....	23
Abbildung 14: Anstieg der Körpertemperatur nach Impfung (Hauptstudie).....	24
Abbildung 15: Temperaturanstieg nach Impfung (Hauptstudie)	24
Abbildung 16: Schlafdauer vor und nach Impfung pro 24 Stunden (Hauptstudie)	25
Abbildung 17: Zusätzliche Schlafdauer nach Impfung (Hauptstudie).....	26
Abbildung 18: Vergleich der Impftiter für <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B Immunglobulin G vor und nach Impfung (Hauptstudie).....	27
Abbildung 19: Vergleich der Impftiter für <i>Bordetella pertussis</i> Toxin Immunglobulin G vor und nach Impfung (Hauptstudie).....	28
Abbildung 20: Vergleich der Impftiter für <i>Bordetella pertussis</i> Filamentöses Hämagglutinin Immunglobulin G vor und nach Impfung (Hauptstudie).....	28

Abbildung 21: Zusätzliche Hypoxie-Bradykardie-Episoden in den 24 Stunden nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	29
Abbildung 22: Absolute Anzahl der Episoden von Hypoxien und Bradykardien je 24 Stunden (Ergebnisse beider Studien)	30
Abbildung 23: Bestimmung des CrP 24 nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	31
Abbildung 24: Bestimmung der Leukozyten 24 nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	31
Abbildung 25: Anstieg der Körpertemperatur nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	32
Abbildung 26: Temperaturanstieg nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	33
Abbildung 27: Schlafdauer vor und nach Impfung pro 24 Stunden (Ergebnisse beider Studien)	34
Abbildung 28: Zusätzliche Schlafdauer nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	34
Abbildung 29: Vergleich der Impftiter für <i>Haemophilus influenzae Typ B</i> Immunglobulin G vor und nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	35
Abbildung 30: Vergleich der Impftiter für <i>Bordetella pertussis</i> Toxin Immunglobulin G vor und nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	36
Abbildung 31: Vergleich der Impftiter für <i>Bordetella pertussis</i> Filamentöses Hämagglutinin Immunglobulin G vor und nach Impfung (Ergebnisse beider Studien)	36

8. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Neonatologie unter Betreuung von Herrn Professor Dr. Christian F. Poets durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Dr. Christian F. Poets, Ärztlicher Direktor der Abteilung für Neonatologie und Dr. Anja Leiber, Weiterbildungsassistentin der Abteilung für Neonatologie.

Die Datenerhebung wurde von mir eigenständig mit Unterstützung der Mitarbeiter der Abteilung für Neonatologie bei Blutentnahmen und Dokumentation des Schlafverhaltens durchgeführt. Die Aufklärung der Eltern wurde jeweils zusammen mit Frau Dr. Leiber oder Herr PD Dr. Gille als Prüfarzten durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Die Berechnung der Fallzahl für die Hauptstudie erfolgte nach Beratung durch Professor Dr. M. S. Urschitz, Leiter des Bereichs „Pädiatrische Epidemiologie“ des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz. Eine statistische Beratung zu den Ergebnissen der Hauptstudie erfolgte durch Frau Dr. C. Engel vom Center for Pediatric Clinical Studies der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 17. Oktober 2018

9. Publikationen und Vorträge

9.1. Publikationen

- **Gottlob S**, Gille C, Poets CF: Randomized controlled trial on the effects of morning vs. evening primary vaccination on episodes of hypoxemia and bradycardia in very preterm infants. Neonatology DOI:10.1159/000501338 (zur Veröffentlichung angenommen)
- **Gottlob S**, Gille C, Quante M, Büchner K, Gründler K, Poets CF. Hypoxien, Bradykardien und Impfantwort bei Frühgeborenen nach 6 + 1-fach-Impfung. Monatsschr Kinderheilkd 2017,165 [Suppl 1] 70–71
- Vogel S, Leiber A, Gille C, Bialkowski A, Büchner K, Poets CF. Hypoxien, Bradykardien und Impfantwort bei Frühgeborenen nach 6+1-fach-Impfung. Monatsschr Kinderheilkd 2015, 163 [Suppl 1] 34–35

9.2. Vorträge

- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)
Jahrestagung 2017, Dresden am 09.06.2017
- Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin (GNPI)
Jahrestagung 2015, Stuttgart am 22.05.2015
- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)
Jahrestagung 2015, Freiburg am 23.04.2015
- Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 654
SFB-Meeting, Tübingen am 24.03.2015

Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas mit anhaltend schnellen und hilfreichen Rückmeldungen sowie die fachlichen Begleitung gilt mein Dank an erster Stelle meinem Betreuer Professor Dr. Christian F. Poets.

Ein großer Dank gilt auch der Arbeitsgruppe Neonatale Immunologie um PD Dr. Christian Gille, die mir neben dem fachlichem Austausch auch bei kurzfristigen logistischen Problemen beratend und helfend zur Seite stand.

Besonders herzlich möchte ich mich bei den Mitarbeitern neonatologischen Stationen und der Frühgeborenenambulanz bedanken, ohne deren Hilfe ein großer Teil der Datenerhebung und Blutentnahmen nicht möglich gewesen wäre.

Überdies danke ich besonders meiner Frau und meiner Familie für die Aufmunterung und Unterstützung während des Studiums und der Anfertigung sowie Korrektur dieser Dissertation.

Anhang

Elterninformation



Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Abt. Neonatologie • Calwerstraße 7 • 72076 Tübingen

Universitätsklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin



Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. R. Handgretinger
Stephanie Rich, MBA

Abteilung Neonatologie
Prof. Dr. med. Christian F. Poets
Ärztlicher Direktor

**Labor für Neonatale
Immunologie**
Dr. med. Christian Gille
Facharzt für Kinderheilkunde

Datum: 10.01.2014

Elternaufklärung/ Einwilligung

Studie:

Apnoe-Bradykardie-Symptomatik des Frühgeborenen nach 6+1-fach Impfung - Pilotstudie

Liebe Eltern,

die Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen möchte eine medizinische Versorgung auf hohem Niveau bieten und dieses Niveau konsequent verbessern. Daher ist zusätzlich zur Patientenversorgung die klinische Forschung eine wichtige Aufgabe in unserer Klinik. Hierzu erbitten wir Ihre Unterstützung für eine Studie zur Erforschung der „Apnoe-Bradykardie-Symptomatik des Frühgeborenen nach 6+1-fach Impfung“.

1) Apnoe-Bradykardie-Symptomatik

Frühgeborene entwickeln in den ersten Lebenswochen meist eine sogenannte Apnoe-Bradykardie-Symptomatik, d.h. Sauerstoffsättigungs- und Pulsschwankungen, die durch eine unreife Atemregulation entstehen. Die Schwere dieser Symptomatik wird über die Häufigkeit, Tiefe und Dauer der Sättigungs- und Pulsabfälle definiert. Behandlungsmöglichkeiten hierfür sind Bauchlagerung, Coffein oder Atemhilfen (CPAP). Mit zunehmendem Alter der Frühgeborenen werden

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 • 72076 Tübingen
Tel. 07071/29-0
www.medicin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
USt.-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Dr. Simone Schwanitz (Vorsitzende)
Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Jana Luntz

Baden-Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 600 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 641 500 20 Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

Seite 1 von 5



Universitätsklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin

die Sättigungs- und Pulsschwankungen seltener und verschwinden bis zur Entlassung in den allermeisten Fällen vollständig.

2) Impfungen und Apnoe-Bradykardie-Symptomatik

Frühgeborene erhalten, wie auch Reifgeborene, im Alter von ca. 60 Lebenstagen die erste Regelimpfung (6+1-fach Impfung). Im Anschluss an diese Impfung kommt es in vielen Fällen zu einer (erneut) verstärkten Apnoe-Bradykardie-Symptomatik. Wissenschaftliche Arbeiten deuten darauf hin, dass der Tageszeitpunkt der Impfung für die Häufigkeit der impfbedingten Apnoe-Bradykardie-Symptomatik eine Rolle spielen könnte. Dies soll in der hier vorgestellten Studie untersucht werden, indem ein Teil der Frühgeborenen morgens (zwischen 8 und 11 Uhr) und ein anderer Teil gegen Abend (zwischen 17 und 20 Uhr) geimpft wird. Welche Frühgeborenen wann geimpft werden wird durch einen Computer per Zufall entschieden.

3) Ablauf der Studie

Wenn Ihr Kind während des stationären Aufenthaltes die erste 6+1-fach Impfung erhält und Sie der Teilnahme an der Studie zugestimmt haben werden bei Ihrem Kind 24 Stunden vor und nach der Impfung die Sauerstoffsättigungsabfälle und die Herzfrequenzabfälle im Rahmen dieser Studie durch Aufzeichnung der Daten mittels eines Pulsoximeters mit Speicher erfasst. Ein Pulsoximeter ist ein Gerät, das Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung kontinuierlich misst. Hierfür wird ein Sensor an der Hand oder am Fuß des Kindes befestigt. Die Schwere der Sättigungs- und Pulsschwankungen wird durch die minimale Sauerstoffsättigung und die minimale Herzfrequenz während des Beobachtungszeitraumes bestimmt. Ebenfalls 24 Stunden vor und nach der Impfung wird das Schlafverhalten Ihres Kindes erfasst. Hierzu wird am Unterschenkel Ihres Kindes über der Kleidung mit einer nur an sich selbst haftenden Binde ein Bewegungssensor befestigt, der die Bewegungen Ihres Kindes aufzeichnet. Aus diesen Daten wird mittels einer Computer-Software die Zeit ermittelt, in der Ihr Kind geschlafen hat. Ihr Kind wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt. Um die Daten möglichst genau auswerten zu können soll während der Bewegungsmessung durch die Pflegenden und durch Sie ein Schlaf-Tagebuch geführt werden, in dem Schlaf- und Wachphasen sowie Pflege- und Fütterungszeiten festgehalten werden. Ein Studienassistent wird Sie und die Pflegenden hierbei unterstützen.

Um den Erfolg der Impfung zu kontrollieren sind verschiedene Messungen im Blut Ihres Kindes notwendig. Zu drei Zeitpunkten (Im Alter von 14 Tagen, bei Entlassung und beim Nachsorge-Termin mit korrigiert 4 Monaten in der Frühgeborenenambulanz) werden Ihrem Kind jeweils 0,5 ml Blut zusätzlich entnommen. Es ist hierfür kein zusätzlicher Stich für Ihr Kind notwendig, da zu allen diesen Zeitpunkten Routineblutentnahmen stattfinden. Die Menge des zusätzlich entnommenen Blutes ist für Ihr Kind nicht beeinträchtigend. Aus den Blutproben werden die Höhe der durch die Impfung gebildeten Antikörper im Vergleich zu den vor der Impfung vorhandenen Antikörpern sowie Entzündungswerte bestimmt.

An der Studie werden insgesamt 10 Frühgeborene teilnehmen.

4) Risiken

Durch die Teilnahme an der Studie entstehen für Ihr Kind keine nennenswerten Risiken.

5) Datenspeicherung

Einige Daten (Diagnose, Krankheitsverlauf, Behandlung, Laborergebnisse, Körpertemperatur u.ä.) aus der Krankenakte Ihres Kindes werden in eine elektronische Datenbank eingetragen. Diese elektronische Datenbank ist durch einen Schutzwall („firewall“) vor einem Zugriff „von außen“



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Universitätsklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin

geschützt. Es werden nur solche Daten gesammelt, die ohnehin während der medizinisch notwendigen Behandlung Ihres Kindes erhoben werden.

Des Weiteren werden die Ergebnisse der Bewegungsmessung, des Schlaftagebuchs sowie der Sauerstoffsättigungsmessung und der Herzfrequenzmessung ebenfalls in die Datenbank eingetragen. Die Daten werden mithilfe von mehrstelligen Identifikationsnummern verschlüsselt (pseudonymisiert). Dies bedeutet, dass Wissenschaftler oder Personen, die mit den Daten Ihres Kindes arbeiten, nicht wissen, von wem diese Daten stammen. Sie werden keine Möglichkeit erhalten, diese Daten bis zu Ihrem Kind zurückzuverfolgen.

Nur die für die Studie verantwortlichen Ärzte können anhand einer Namensliste die Herkunft der Daten ermitteln. Die Namensliste und Ihre Einverständniserklärung werden in einem verschlossenen Raum verwahrt, der wiederum nur den oben erwähnten Verantwortlichen zugänglich ist. Die Daten werden über einen Zeitraum von 8 Jahren gespeichert und dann gelöscht.

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen werden im klinikinternen Laborberichtsprogramm unter dem Namen Ihres Kindes gespeichert, wie die Ergebnisse aller während des stationären Aufenthaltes gemessenen Blutwerte.

6) Nutzen

Auch wenn von den wissenschaftlichen Untersuchungen kein direkter Einfluss auf den Krankheitsverlauf oder die Behandlung Ihres Kindes erwartet werden kann, können Sie durch Ihre Bereitschaft, Ihr Kind an der Studie teilnehmen zu lassen, einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Apnoe-Bradykardie-Symptomatik von Frühgeborenen nach Impfung leisten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können in Zukunft für andere kleine Patientinnen oder Patienten von Bedeutung sein und Klinikaufenthalte verkürzen bzw. Folgeaufenthalte bei weiteren Impfungen verhindern helfen.

7) Entscheidungsfreiheit

Ihre Einwilligung zur Studie in der beschriebenen Form ist vollkommen freiwillig. Ihre Zustimmung oder Ablehnung hat keine Auswirkungen auf die weitere Behandlung und Betreuung Ihres Kindes in unserer Klinik.

Sie können jederzeit (auch nach Abschluss der Behandlung) eine gegebene Einwilligung zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen bei der unten angegebenen Kontaktstelle mündlich oder schriftlich widerrufen, ohne dass dies nachteilige Folgen für Ihr Kind oder dessen weitere medizinische Behandlung hat.

Kontaktstelle Datenbank:

Labor für Neonatale Immunologie

Dr. Leiber

Abteilung für Neonatologie, Calwerstrasse 7, 72076 Tübingen

Telefonnummer:

Das wissenschaftliche Projekt, für das die Daten und das Blut Ihres Kindes verwendet werden, wurde berufsrechtlich und berufsethisch beraten.

Abhängig von der Erkrankung Ihres Kindes und der dazu notwendigen medizinischen Behandlung wird Sie der behandelnde Arzt oder die behandelnde Ärztin fragen, ob Sie bereit wären, an der Studie teilzunehmen.



Universitätsklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Abt. Neonatologie • Calwerstraße 7 • 72076 Tübingen



Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. R. Handgretinger
Stephanie Rich, MBA
Stephanie Rich, MBA

Abteilung Neonatologie
Prof. Dr. med. Christian F. Poets
Ärztlicher Direktor

**Labor für Neonatale
Immunologie**
Dr. med. Christian Gille
Facharzt für Kinderheilkunde

Datum: 10.01.2014

Einwilligungserklärung für die Studie zur Apnoe-Bradykardie-Symptomatik nach 6+1-fach Impfung - Pilotstudie

bitte Name und Geburtsdatum eintragen

Erklärung der Eltern der Patientin, des Patienten nach dem Aufklärungsgespräch mit dem Arzt / der Ärztin

Herr/Frau Dr. hat mir/uns anhand der Hinweise im Merkblatt den Zweck und die Vorgehensweise der Studie für wissenschaftliche Untersuchungen ausführlich dargelegt. Ich wurde ebenfalls über den Umgang mit den erhobenen Daten und das Vorgehen bei der Verschlüsselung der Daten informiert:

Daten (Diagnose, Krankheitsverlauf, Behandlung, Laborergebnisse, Körpertemperatur u.ä.) aus der Krankenakte der teilnehmenden Frühgeborenen werden in eine elektronische Datenbank eingetragen. Diese elektronische Datenbank ist durch einen Schutzwall („firewall“) vor einem Zugriff „von außen“ geschützt. Es werden nur solche Daten gesammelt, die ohnehin während der medizinisch notwendigen Behandlung der Kinder erhoben werden.

Des Weiteren werden die Ergebnisse der Bewegungsmessung, des Schlafstagebuchs sowie der Sauerstoffsättigungsmessung und der Herzfrequenzmessung, wie auch die laborchemischen Ergebnisse ebenfalls in die Datenbank eingetragen.

Die Daten werden mithilfe von mehrstelligen Identifikationsnummern verschlüsselt (pseudonymisiert). Dies bedeutet, dass Wissenschaftler oder Personen, die mit den Daten arbeiten, nicht wissen, von wem diese Daten stammen. Sie werden keine Möglichkeit erhalten, diese Daten bis zu den Kindern zurückzuerfolgen.



Universitätsklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin

**Nur die für die Studie verantwortlichen Ärzte können anhand einer Namensliste die Herkunft der Daten ermitteln. Die Namensliste und die Einverständniserklärungen werden in einem verschlossenen Raum verwahrt, der wiederum nur für die Studien- Verantwortlichen (Prof. Poets, Dr. Leiber, Dr. Gille) zugänglich ist. Die Daten werden über einen Zeitraum von 8 Jahren gespeichert und dann gelöscht.
Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen werden im klinikinternen Laborberichtsprogramm unter dem Namen des Kindes gespeichert, wie die Ergebnisse aller während des stationären Aufenthaltes gemessenen Blutwerte.**

Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Das **Aufklärungsblatt** habe ich erhalten.

Hiermit erkläre ich mich **einverstanden**, dass mein Kind an der Studie zur Apnoe-Bradykardie-Symptomatik nach 6+1-fach Impfung teilnimmt.

Die unterschriebene Einwilligungserklärung wurde mir in Kopie ausgehändigt.

Tübingen, den

.....

.....
Name/Unterschrift eines
Elternteils

(Name in Blockbuchstaben)

.....
Name/Unterschrift Arzt

(Name in Blockbuchstaben)

Die gegebene Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit ohne die Angabe von Gründen mündlich oder schriftlich bei: Dr. Leiber, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin IV, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen, Tel. widerrufen werden, ohne dass dies nachteilige Folgen für die weitere medizinische Behandlung hat.

