

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

**Prävalenz von Seh- und Hörstörungen bei Kindern nach
intracytoplasmatischer Spermieninjektion und die
Inanspruchnahme und Qualität des
Früherkennungsprogramms für Kinder am Beispiel
dieser Störungen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Christiane Hansen

aus Bad Oldesloe

Lübeck 2009

- | | |
|--|---|
| 1. Berichterstatterin: | Prof. Dr. med. Ute Thyen |
| 2. Berichterstatter/ Berichterstatterin: | Priv.-Doz. Dr. med. Ingo Kausch-
Blecken von Schmeling |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 14.06.2010 |
| Zum Druck genehmigt. Lübeck, den | 14.06.2010 |

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung und Fragestellung	5
1.1 Sehstörungen und ihre Früherkennung bei Kindern im Vorschulalter	7
1.2 Hörstörungen und ihre Früherkennung bei Kindern im Vorschulalter	12
1.3 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)	17
1.4 Fragestellung	22
2. Material und Methode	23
2.1 Studiendesign, Planung und Durchführung	23
2.2 Kollektiv	24
2.3 Inanspruchnahme des Früherkennungsprogramms für Kinder	24
2.4 Sehstörungen und ihre Früherkennung	25
2.5 Hörstörungen und ihre Früherkennung	27
2.6 Statistik	29
2.7 Ethikvotum	30
3. Ergebnisse	31
3.1 Teilnahme am Kinderfrüherkennungsprogramm	36
3.2 Sehstörungen und ihre Früherkennung	38
3.2.1 Sehtest	38
3.2.2 Visusanamnese	40
3.2.3 Qualität des Früherkennungsprogramms bei der Erkennung von Sehstörungen	40
3.3 Hörstörungen und ihre Früherkennung	44
3.3.1 Siebttest	44
3.3.2 Otoskopie	46
3.3.3 Höranamnese	48
3.3.4 Qualität des Früherkennungsprogramms bei der Erkennung von Hörstörungen	50

4. Diskussion	54
4.1 Inanspruchnahme und Qualität des Früherkennungs- programms für Kinder.....	54
4.2 Früherkennung von Sehstörungen	57
4.3 Früherkennung von Hörstörungen.....	62
4.4 Spezielle ICSI-assoziierte Risiken.....	65
4.5 Ausblick und Forderungen für die Zukunft.....	70
5. Zusammenfassung	76
6. Literaturverzeichnis	77
7. Danksagungen	97
8. Lebenslauf.....	98
9. Publikationen.....	100

Abkürzungsverzeichnis

ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In-vitro Fertilisation
ART	Assisted Reproductive Technology
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
BAER	Brain-stem auditory evoked response
TEOAE	Transient evoked otoacoustic emissions
i.R.	im Ruhestand
z.B.	zum Beispiel
ppV	positiver prädiktiver Wert
npV	negativer prädiktiver Wert
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität

1. Einleitung und Fragestellung

Unsere wichtigsten Sinne sind das Sehen und das Hören. Beide Sinne tragen wesentlich zur Intelligenzbildung, zum Erlernen von Sprache, zur Bildungsfähigkeit, sozialen Integration, ökonomischer Stellung und psychischer Gesundheit bei. Diese beiden wichtigen Fähigkeiten befinden sich im Kindesalter noch in der Entwicklung – es können Störungen auftreten, die niemals wieder korrigierbar sind, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt werden. Deshalb ist ein Seh- und ein Hörscreening Teil der gesetzlichen Kinderfrüherkennungsuntersuchungen, an dem im Jahr 2001 über 2,6 Millionen Kinder bundesweit teilnahmen (Altenhofen 2002).

Nach ihrer Einführung durch das 2. Krankenversicherungsänderungsgesetz vom 4. November 1970 sind die Früherkennungsuntersuchungen im Kindesalter zu einem elementaren Bestandteil des Gesundheitssystems in Deutschland geworden. Ihre gesetzliche Grundlage ist § 26 des Sozialgesetzbuches. Sie dienen der frühzeitigen Erkennung von Erkrankungen und Entwicklungsstörungen, die – falls unerkannt – zur langfristigen, nur noch schwer zu korrigierenden Beeinträchtigung der Lebensqualität der Kinder und späteren Erwachsenen führen oder auch lebensbedrohlich sein können. Allen Eltern wird daher dringend geraten, diese Untersuchungen mit ihren Kindern wahrzunehmen.

Das Früherkennungsprogramm wird in festgelegten Lebensalterzeiträumen durchgeführt – die U1 direkt nach der Geburt, die U2 zwischen dem 1. und 3. Lebenstag und die U9 schließlich zwischen dem 60. und 64. Lebensmonat. Eine Übersicht über alle Untersuchungszeitpunkte nach den Hinweisen zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchungen im Kindesalter des Zentralinstituts für kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland gibt Tabelle 1:

Tabelle 1: Untersuchungszeitpunkte der Früherkennungsuntersuchungen

Untersuchung	Zeitpunkt
U1	erste 10 Lebensminuten
U2	3.- 10. Lebenstag
U3	4. - 6. Lebenswoche
U4	3. - 4. Lebensmonat
U5	6. - 7. Lebensmonat
U6	10. - 12. Lebensmonat
U7	21. - 24. Lebensmonat
U8	43. - 48. Lebensmonat
U9	60. - 64. Lebensmonat

Seit Juli 2008 ist eine weitere Untersuchung, die U7a im Alter von 3 Jahren hinzugekommen, welche von den gesetzlichen Krankenkassen mitgetragen werden muss. Viele Kinderärzte bieten zusätzlich eine U10 zwischen sieben und acht Jahren, eine U11 zwischen dem 9. und 10. Lebensjahr an. Zusätzlich werden 2 Vorsorgeuntersuchungen im Teenageralter, die J1 und die J2 angeboten.

Diese Leistungen werden aktuell jedoch noch nicht von allen Krankenkassen übernommen.

Die Kinderärzte erhalten für die durchgeführten Früherkennungsuntersuchungen eine Pauschale außerhalb der sonst üblichen Budgetierung. Dabei liegt der Lohn für beispielsweise die U8 und die U9 je nach Krankenkasse des Patienten zwischen 29,45 Euro und 35,00 Euro (Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein 2008)

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland publiziert die „Hinweise zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchungen im Kindesalter“ (Beraterkreis „Krankheitsfrüherkennung im Kindesalter“ des Zentralinstitutes 1991) mit wichtigen Aspekten, die es bei der jeweiligen Untersuchung zu berücksichtigen gilt: Diese Empfehlungen werden derzeit vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überarbeitet. In den Früherkennungsuntersuchungen werden Körpermaße, Skelettsystem, Haut, Brust-, Hals-, Bauch- und Geschlechtsorgane und auch die Sinnesorgane Augen und Ohren untersucht. In jeder Untersuchung wird dabei nicht nur auf die körperliche Gesundheit des Kindes geachtet, sondern auch auf die motorische Entwicklung und das emotionale und soziale Verhalten des Kindes.

1.1 Sehstörungen und ihre Früherkennung bei Kindern im Vorschulalter

Das Sehen ermöglicht uns die Orientierung im Raum, das Lesen, das Zurechtfinden im Straßenverkehr und vieles mehr. Die Menschen messen kaum einem anderen Sinn soviel Bedeutung bei. Einschränkungen des Sehvermögens durch Fehlbildungen oder Sehschwäche stellen eine erhebliche Einschränkung im Alltag dar. Oft handelt es sich um behandelbare Störungen, deren Prognose bei später Erkennung schlechter wird. Aus diesem Grund wird der Früherkennung von Sehstörungen bei Kindern bereits im Vorschulalter große Bedeutung beigemessen.

Zu den Ursachen kindlicher Sehstörungen gehören einige konnatale Anomalien und früh erworbene Erkrankungen der Augen wie beispielsweise kongenitale Katarakte, Infektionen mit Gonokokken (Ruprecht 2002) oder die Ptosis congenita (Wagner und Lang 2004). Diese sind möglichst frühzeitig zu therapierende ernsthafte Erkrankungen, die zu bleibenden Schäden und sogar Blindheit führen können (von Voss und von Kries 2004). Zumeist werden diese seltenen Erkrankungen und Anomalien im Neugeborenenalter erkannt und werden fortlaufend behandelt.

Die häufigste Störung bei Vorschulkindern überhaupt ist mit einer Prävalenz von über 20% die Herabsetzung der Sehschärfe (Käsmann-Kellner et al 1998, Kinder- und Jugendärztlicher Dienst Schleswig-Holstein 2005). Da sich die Sehfähigkeit vom Neugeborenenalter bis zum Schulalter jedoch noch entwickelt, ist die Festlegung einer Visusgrenze für eine Fehlsichtigkeit schwierig. Im Früherkennungsprogramm für Kinder entschied man sich ebenso wie bei den Einschulungsuntersuchungen in Schleswig-Holstein für eine Altersgrenze von 5 Jahren. Kinder ab der Vollendung des 5. Lebensjahres sollen die volle Sehschärfe von 1,0 aufweisen, für Kinder zwischen dem 4. und 5. Lebensjahr ist ein Visus von 0,8 als normal zu werten. Da die Entwicklung der Sehfähigkeit jedoch ein fließender Prozess ist, werden häufig Kinder als visusgemindert erfasst, bei denen es im Verlauf der nächsten Monate noch zu einer spontanen Normalisierung der Sehfähigkeit kommt. Es handelt sich also bei der Erfassung der Prävalenz von Visusminderungen bei der Einschulungsuntersuchung nicht um

definitive behandlungsbedürftige Störungen, jedoch immer um kontrollbedürftige Befunde.

Die Sehschärfe kann aus den unterschiedlichsten Gründen herabgesetzt sein. Die häufigsten Ursachen sind die Fehlsichtigkeit (Ametropie), die Schielkrankheit (Strabismus) oder auch die Sehschwäche (Amblyopie). Alle diese Augenerkrankungen weisen Zusammenhänge untereinander auf.

Es gibt unterschiedliche Arten der Fehlsichtigkeit wie die Myopie (Kurzsichtigkeit) oder die Hyperopie (Weitsichtigkeit). Beide beruhen auf einem Missverhältnis zwischen der Achsenlänge des Auges und seiner Brechkraft. Der Astigmatismus (Stabsichtigkeit) ist ebenfalls eine Fehlsichtigkeit und beruht auf einem Brechungsfehler der Hornhaut. Bei allen Fehlsichtigkeiten wird die Abbildung des entstehenden Bildes nicht exakt auf die Netzhaut projiziert, sondern etwas davor (Hyperopie) oder etwas dahinter (Myopie) (Spraul und Lang 2004). Dadurch kann ein Bild nicht oder nur unter vermehrter Anstrengung scharf gesehen werden, was – neben der Beeinträchtigung durch die ungenügende Sehschärfe - zu Kopf- und Nackenschmerzen führen kann.

Die Fehlsichtigkeit wird gefolgt vom Strabismus, der Schielkrankheit. Ihre Häufigkeit im Alter zwischen 4 und 6 Jahren liegt etwa bei 6%. Die Schielkrankheit kann angeboren sein, oder sich erst entwickeln – meist im Alter zwischen 1 und 3 Jahren (Recker und Lang 2004). Auch geringfügiges Einwärtsschielen bis 5°, sogenannter Mikrostrabismus, kommt vor. In 60% der Fälle findet sich eine familiäre Veranlagung zum Schielen, doch auch unbehandelte Ametropien, einseitige Sehschwäche oder Fusionsschwächen z.B. nach längerer Abdeckung eines Auges führen zum Schielen (Recker und Lang 2004).

Unbehandelte Refraktionsfehler und unbehandelter Strabismus können beide zu einer weiteren häufigen Störung des Sehens im Kindesalter führen, der Amblyopie, die mit ca. 4% die häufigste Ursache für eine Sehschwäche im Kindesalter darstellt (Wu und Hunter 2006). Treten in der sensiblen Entwicklungsphase des visuellen Systems Störungen auf, kann das Gehirn die Seheindrücke beider Augen nicht zu einem passenden Bild zusammenfügen. Um Doppelbilder zu vermeiden, kommt es zu einer zentralen Suppression der Seheindrücke eines Auges. Das betroffene Auge ist sowohl im Visus als auch in der Kontrastsensitivität beeinträchtigt und die Amblyopie führt in etwa 1% der

Fälle zu einem weiteren Verlust der Sehkraft (Webber und Wood 2004). Außerdem führt diese Einschränkung zu einer Unfähigkeit, dreidimensional zu sehen. Die Amblyopie ist nach dem 6.-8. Lebensjahr nicht mehr reversibel. Sie sollte möglichst vor dem 3. Lebensjahr erkannt und behandelt werden, um einen bestmöglichen Effekt zu erzielen (Webber und Wood 2004, Wu und Hunter 2006), jedoch ist auch das Outcome bei Erkennung der Amblyopie im Vorschulscreening noch gut (Newman et al 1996).

Kinder im Kindergartenalter sind auch mit eingeschränktem Visus noch vielen Anforderungen gewachsen. Um dies zu verstehen, muss man sich des Unterschiedes zwischen „Wahrnehmen“ und „Erkennen“ bewusst sein. Auch mit stark eingeschränktem Visus ist man noch fähig, Dinge wahrzunehmen, beispielsweise die Optotypen zu zählen, noch lange bevor man sie tatsächlich erkennen kann. In der Schule dagegen ist das genaue Erkennen z.B. beim Lesen von der Tafel wichtig. Dies ist mit einem eingeschränkten, unkorrigierten Visus kaum möglich. Daher fallen viele Sehstörungen erst in der Schule auf. Auch wenn viele Kinder mit eingeschränkter Sehfähigkeit oft eine normale Fähigkeiten beim Lesen und Schreiben erwerben, kommt es signifikant häufiger zu Schwierigkeiten bei diesen wichtigen Fertigkeiten. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Kinder mit Refraktionsfehlern beim Lesen Schwierigkeiten haben, etwas zu entziffern (Gompel et al 2002) und daher sowohl was Genauigkeit und Verständnis als auch die Lesegeschwindigkeit betrifft, einen immer größer werdenden Abstand zu ihren normalsichtigen Schulkameraden entwickeln (Douglas et al 2004). Auch die Amblyopie scheint sich im Kindesalter vor allem in einer Herabsetzung schulischer Leistungen bemerkbar zu machen (Snowdon und Stewart-Brown 1997, Webber und Wood 2004). Erwachsene fühlen sich in ihrem Lebensstil beeinträchtigt (Snowdon und Stewart-Brown 1997, Webber und Wood 2004). Hinzu kommt ein gegenüber Gesunden mit zwei gut funktionierenden Augen erhöhtes Risiko für Blindheit, da Menschen mit Amblyopie nur ein „gutes“ Auge haben (Snowdon und Stewart-Brown 1997). Es ist also wichtig, Sehstörungen so früh wie möglich zu entdecken und bestmöglich zu behandeln.

Früherkennung von Sehstörungen im Kindesalter

Für die Früherkennung des Strabismus stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung, wie der Cover-Test, bei der Einstellbewegungen des jeweils nicht

abgedeckten Auges beobachtet werden, oder der Brückner-Test, bei dem mit Hilfe eines Ophthalmoskops der Hornhautreflex beobachtet und auf Asymmetrie überprüft wird.

Bei der Diagnostik der Amblyopie kann auf unterschiedliche Methoden zurückgegriffen werden. Sinnvoll ist es, zunächst eine monokulare Sehschärfebestimmung sine correctione durchzuführen und bei Hinweisen auf eine Amblyopie weitere Untersuchungen einzuleiten (König und Barry 2002). Hinweise auf eine Amblyopie sind z.B. Sehschärfeunterschiede zwischen dem linken und rechten Auge (König und Barry 2002).

Das Früherkennungsprogramm für Kinder soll unter anderem der rechtzeitigen Entdeckung von Sehstörungen dienen. Eine Übersicht über die durchzuführenden Untersuchungen der Augen gibt Tabelle 2:

Tabelle 2: Augenuntersuchungen U1-9

U1 (1.-10. Lebensminute)	keine
U2 (3.-10. Lebenstag)	Inspektion der Augen (Fehlbildungen, Ptosis, Nystagmus, Pupillenreaktion)
U3 (4.-6. Lebenswoche)	Inspektion der Augen, Beobachtung (Fixieren, Pupillenreaktion, Nystagmus, Ptosis, Blickwendung)
U4 (3.-4. Lebensmonat)	Inspektion der Augen, Beobachtung (Fixieren, Nystagmus, Schielen, Kopfschiefhaltung, Ptosis)
U5 (6.-7. Lebensmonat)	Test in Anlehnung an Brückner-Test, Inspektion der Augen
U6 (10.-12. Lebensmonat)	Test in Anlehnung an Brückner-Test, Cover-Test, Inspektion der Augen
U7 (21.-24. Lebensmonat)	Test in Anlehnung an Brückner-Test, Cover-Test, Inspektion der Augen
U8 (43.-48. Lebensmonat)	Test in Anlehnung an Brückner-Test, monokulare Sehschärfeprüfung mit Hilfe von Sehtafeln oder Sehtestgerät, evtl. Stereo-Sehtest, Beobachtung (Kopfschiefhaltung, Strabismus)
U9 (60.-64. Lebensmonat)	Test in Anlehnung an Brückner-Test, Stereo-Sehtest, monokulare Sehschärfeprüfung mit Sehtafeln oder Sehtestgerät, Test auf Hyperopie mit Vorschaltlinse, Beobachtung (Mitarbeit des Kindes, Kopfschiefhaltung, Strabismus)

In der U1-4 wird das Auge zunächst nur inspiziert und das Sehverhalten des Kindes beobachtet. Ab der U5 kommt ein Test in Anlehnung an den Brückner-Test (Durchleuchtungstest mittels Ophthalmoskop) hinzu. Hierbei wird der Lichtkegel des Ophthalmoskops auf die Nasenwurzel des Kindes gerichtet. Das Kind fixiert die in ca. 1 m Entfernung angebotene Lichtquelle. Dabei werden die Hornhautreflexbilder, das Pupillenleuchten und eventuelle Einstellbewegungen beobachtet. Es ergeben sich Hinweise auf das eventuelle Vorliegen der Schielkrankheit. Ab der U6 werden die unterschiedlichen Cover-Tests zur Erfassung des Schielens durchgeführt. Eine Visusprüfung wird erst ab der U8 (43 – 48 Monate) durchgeführt. Auch ein Stereo-Sehtest, ein Test zur Prüfung des dreidimensionalen Sehens, wird erst ab der U8 durchgeführt. Für die Visusprüfung in der U8 ist noch kein einheitlicher Standard eingeführt worden. Es werden die Verwendung von Bildersehtafeln, Sehtestgeräten (z.B. Rodenstock-Geräten) oder auch der H-Test, einem Sehtest, der sowohl mit kindgerechten Symbolen als auch akustischer Rückmeldung arbeitet, empfohlen (Hinweise zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchungen im Kindesalter 1991).

Zusätzlich zu den Untersuchungen sollte eine Anamnese zu Risikofaktoren für Augenerkrankungen erhoben werden, z.B. wird nach einem Geburtsgewicht unter 1500 g oder positiver Familienanamnese bezüglich Schielen oder Sehschwäche gefragt.

Eventuelle Störungen können dann mit Hilfe eines Kennzifferkataloges dokumentiert werden (Tabelle 3). Zusätzlich bietet das Dokumentationsheft Raum für frei formulierte Bemerkungen der Kinderärzte.

Tabelle 3: Kennzifferkatalog Sehstörungen im Früherkennungsprogramm

Kennziffer	Bedeutung der Kennziffer
21	Hochgradige Sehbehinderung, Blindheit
22	Schielerkrankheit
23	Andere, die Entwicklung nicht in geringfügigem Maße gefährdende Fehlbildungen oder Erkrankungen der Augen

Trotz der enormen Bedeutung einer frühzeitigen Erfassung der Sehstörungen bei Kindern ist fast die Hälfte der Sehstörungen bei Kindern bis zur Einschulung unerkannt oder nur unzureichend behandelt (Untersuchungen des Kinder- und

Jugendärztlichen Dienstes 2005). Dies lässt sich auf mehrere Ursachen zurückführen. Eine Herabsetzung der Sehfähigkeit ist abgesehen vom auffälligen Strabismus nicht offensichtlich erkennbar. Durch reine Inspektion lässt sich ein Sehfehler wie die Myopie oder ein Mikrostrabismus nicht diagnostizieren. Zum anderen bemerken die betroffenen Kinder selbst ihre Fehlsichtigkeit nicht, bzw. erst in der Schule. Zusätzlich fehlt ein standardisierter vorschulgerechter Test durch geschultes Personal für Kinder im Vorschulalter. Hier werden unterschiedliche Sehtests mit größtenteils mangelhafter Sensitivität angeboten (The Vision in Preschoolers Study Group 2004). Die unterschiedlichen Methoden der Visusprüfung, die im Früherkennungsprogramm verwendet werden, haben ebenfalls unterschiedliche – und oft mangelhafte - Sensitivitäten und Spezifitäten (Hohmann et al 1998). Erst bei der Einschulungsuntersuchung des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes wird eine standardisierte Visusprüfung durchgeführt. Die Durchführung des Sehscreenings in den kinderärztlichen Praxen ist größtenteils mangelhaft oder fehlt sogar ganz (Rüssmann et al 1990, Hohmann et al 1997, Hohmann et al 1998, Barry et al 2004). Gleichzeitig führt eine mangelnde Aufklärung zu einer Unterschätzung des Problems durch die Eltern (Bode et al 1994, Käsmann-Kellner et al 1998, Barry et al 2004), die dann die nötigen augenärztlichen Untersuchungen nicht wahrnehmen. Ein Sehscreening mit sowohl einem Sehtest zur Visusüberprüfung als auch der Brückner- und Covertest zur Erfassung des Strabismus sind also zwar Teil des gesetzlichen Früherkennungsprogramms für Kinder, dennoch bleibt der Großteil der Sehstörungen unerkannt.

1.2 Hörstörungen und ihre Früherkennung bei Kindern im Vorschulalter

„Hören und Sprechen sind die wichtigsten Kommunikationsmittel des Menschen. (...) Das Gehör des Menschen erlaubt es, hochkomplexe, detaillierte Informationen aus der Umwelt zu extrahieren (...). Der Hörverlust des Erwachsenen oder die angeborene Taubheit des Säuglings bedeuten eine kommunikative Katastrophe für den Einzelnen.“ (Zenner 2005).

Das Hören ist ein hochkomplexer Vorgang, der aus unterschiedlichsten Ursachen und in verschiedenen Bereichen des Hörvorganges gestört sein kann. Im klinischen Alltag unterteilt man die Hörstörungen in Schalleitungsstörungen, Schallempfindungsstörungen und zentrale Hörstörungen.

Schalleitungsstörungen betreffen den Schalltransport vom äußeren Ohr über das Trommelfell, die Gehörknöchelchen des Mittelohrs bis zum ovalen Fenster. Eine Schallempfindungsstörung liegt vor, wenn die Umwandlung der mechanischen Energie des Schalls in einen Nervenimpuls im Bereich des Innenohres gestört ist. Bei der zentralen Hörstörung ist die Weiterverarbeitung der akustischen Signale im Stammhirn und/oder die Wahrnehmung der akustischen Signale im Großhirn gestört.

95% der Hörstörungen im Kindesalter beruhen auf einer Schalleitungsschwerhörigkeit (Schönweiler 1992), wie sie als Paukenergüsse oder Tubenventilationssstörungen (z.B. im Rahmen von Erkältungen oder chronisch entzündeten Rachenmandeln) vorkommt (Porcher-Spark 1998, Ptok und Ptok 2001). Auch Freizeitlärm spielt eine wichtige Rolle (Kolossa-Gehring et al 2006). Die konnatale CMV-Infektion ist daneben die häufigste Ursache erworbener kindlicher Hörstörungen, jedoch zählen auch Röteln und andere Infektionskrankheiten zu Ursachen einer frühkindlichen Hörstörung (Gross et al 2000). Auch Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht, bestimmte Medikamente und nicht selten auch genetische Ursachen im Rahmen verschiedener Syndrome können zu angeborener Schwerhörigkeit und Taubheit führen (Ptok und Ptok 2001). Manche hereditäre Arten der Schwerhörigkeit (z.B. autosomal dominant vererbte Formen) manifestieren sich erst im Verlauf des Kindes- oder Jugendalters.

Über 10% der Kinder und Jugendlichen zwischen 0 und 18 Jahren zeigen eine Einschränkung des Hörvermögens (Kolossa-Gehring et al 2006). Eine bleibende Hörbehinderung des Kindes, definiert als beidseitige bleibende Hörminderung von im Durchschnitt mindestens 40 dB bei den Frequenzen 500, 1.000, 2.000 und 4.000 Hz, tritt angeboren bei mindestens 1-3 von 1000 Neugeborenen auf (Grandori 1998). Eine einseitige Innenohrschwerhörigkeit von >26 dB kommt bei 13 von 1.000 Kindern im Schulalter vor (Rosanowski und Hoppe 2004).

Die Schallempfindungsschwerhörigkeit wird in etwa 50% der Fälle vererbt. Ein besonders hohes Risiko tragen jedoch auch Kinder, bei denen eine postpartale

intensivmedizinische Behandlung notwendig ist. Hier ist das Risiko für eine beidseitige Schwerhörigkeit 10fach erhöht (Ptok und Ptok 2001). Weitere Risikofaktoren für eine Schwerhörigkeit sind im Neugeborenenalter beispielsweise kraniofaziale Anomalien, eine bekannte familiäre Schwerhörigkeit, bestimmte Infektionen (Meyer et al 1999) oder die Einnahme ototoxischer Medikamente (Ptok und Ptok 2001). Liegt einer dieser Risikofaktoren vor, so ist das Risiko für eine Schwerhörigkeit sogar um das 14 – 20fache erhöht (Porcher-Spark 1998).

Die Einteilung des Schweregrades einer Hörstörung richtet sich bei der Erstellung von Gutachten nach dem mittleren Hörverlust im Hauptsprachbereich. Eine hochgradige Schwerhörigkeit liegt beispielsweise vor, wenn auf dem besser hörenden Ohr ein mittlerer Hörverlust für Töne zwischen 60 und 50dB besteht. Anschaulich bedeutet dies, dass ein sicheres Satzverständnis bei Umgangssprache nur noch in einer Entfernung zwischen 25 Zentimetern und 1 Meter möglich ist. Eine mittelgradige Schwerhörigkeit liegt vor, wenn der Hörverlust zwischen 50 – 40 dB liegt. Ein solcher Patient könnte Umgangssprache in einer Entfernung zwischen 1 und 4 Metern sicher verstehen (Ptok und Ptok 2001).

Die Hörfähigkeit ist für die Entwicklung eines Kindes von zentraler Wichtigkeit. Sie ist nicht nur elementarer Teil der sozialen Integration, sondern auch der Intelligenz- und Sprachbildung (Davis und Hind 1999, Kiese-Himmel 2005). Man spricht von einer „Schrittmacherfunktion für die Kognition und für die allgemeine Hirnentwicklung“ (Schönweiler 1992). Schon der Fetus nimmt Geräusche wahr und lernt bereits Melodik und Rhythmus der Sprache (Moon und Fifer 2000). Besonders das erste halbe Lebensjahr eines Kindes stellt die kritische Phase zum Spracherwerb dar (Davis et al 1997, Yoshinaga-Itano 2003). In dieser Phase scheint sensorischer Input zu einer Reifung der Hörbahn und einer Erhöhung der Plastizität, also der neuronalen Verknüpfung innerhalb des Gehirns, zu führen (Davis et al 1997).

Da das Hörvermögen diesen enormen Stellenwert bei dem Erwerb von Sprache und der Intelligenzbildung hat, gehen Hörstörungen beinahe immer auch mit einer Störung der Sprachentwicklung einher. Die Studienlage zeigt, dass kindliche Hörstörungen, ob angeboren oder frühkindlich erworben, bis zum 6. Lebensmonat diagnostiziert werden müssen und eine Behandlung eingeleitet werden muss, um eine normale Intelligenz- und Sprachentwicklung sicherzustellen (Yoshinaga-Itano 1999, Miyamoto et al 2003). Besonders das erste halbe Lebensjahr eines Kindes

stellt die kritische Phase zum Spracherwerb dar (Davis et al 1997, Yoshinaga-Itano et al 1998), die Sprachentwicklungsverzögerung ist dabei unabhängig von der Schwere der Hörstörung (Yoshinaga-Itano 1999, Mayne et al 2000). Schon ein geringgradiger Hörverlust führt zu Lernproblemen (Davis et al 1986) und ist eine häufige Ursache von Sprachstörungen im Kindesalter (Davis et al 1986, Schönweiler 1992). Obwohl auch frühzeitig therapierte Kinder oft nicht das Sprachentwicklungsniveau normal hörender Kinder erreichen (Kiese-Himmel 2005), ist die möglichst frühe Einleitung einer Therapie essentiell:

Eine frühzeitig eingeleitete Therapie führt zu einer Verbesserung von Sprachverständnis, Sprachfähigkeit (Calmels et al 2000) und sozioemotionaler Entwicklung (Harris et al 1995, Yoshinaga-Itano 1999, Mayne et al 2000, Ruben 2000, Yoshinaga-Itano 2003, Beadle et al 2005, Neumann et al 2006) sowie Situationsverständnis (Yoshinaga-Itano und Apuzzo 1998) und akademischer Leistung (Baille et al 1996). Die Anpassung einer Hörhilfe führt in allen Lebensphasen zu einer deutlichen Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit (Lehrl et al 2005). Es ist also von herausragender Bedeutung, Hörstörungen so früh wie möglich zu erkennen, und das nicht nur bei angeborenen oder frühkindlich erworbenen Hörstörungen, sondern in jedem Lebensalter. Denn je früher eine Hörstörung erkannt wird, desto besser sind die Behandlungsmöglichkeiten für die Patienten und desto besser ist das Outcome im Hinblick auf gesundheitliche, soziale und ökonomische Aspekte.

Früherkennung von Hörstörungen im Kindesalter

Ein Screening auf Hörstörungen ist sehr wichtig, da die Betroffenen ihre Hörminderung meist nicht selbst bemerken (Sohn und Jörgenshaus 2001). Die Diagnostik von Hörstörungen im Kindesalter beinhaltet ein komplexes Feld unterschiedlicher Untersuchungsmethoden. Es gibt für jedes Lebensalter adäquate Verfahren zur audiologischen Diagnostik. Im Allgemeinen unterscheidet man subjektive Verfahren von objektiven Verfahren. Während bei subjektiven Verfahren die aktive Mitarbeit des Patienten gefordert ist, beispielsweise Flüstersprache zu wiederholen oder eine Antworttaste bei gehörtem Ton zu drücken, verlangen objektive Verfahren wie die Messung von Hirnstammpotentialen (BERA) oder der otoakustischen Emissionen (TEOAE) keine Mitarbeit des Patienten. Die objektiven Verfahren sind daher besonders für

Kinder im Neugeborenenalter geeignet, während die subjektiven Verfahren ab einem Alter von etwa 3 Jahren zunehmend sicher verwendet werden können (Richter und Löhle 2001).

Man unterscheidet bei der Untersuchung der Hörfähigkeit zwei Zielsetzungen: Zum einen gibt es die sogenannten Screeninguntersuchungen, die dazu dienen, eine große Anzahl von Kindern zu testen, um dann diejenigen herauszufinden, die eine Hörstörung haben. Von den Screeninguntersuchungen unterschieden werden die sogenannten Bestimmungsuntersuchungen, die dann durchgeführt werden, wenn ein Verdacht auf eine vorliegende Hörstörung besteht, um die Art der Hörstörung zu eruieren. Doch nicht nur Screeninguntersuchungen sind zum Herausfiltern von hörgestörten Kindern geeignet. Auch der Verdacht der Eltern auf eine Hörstörung sollte berücksichtigt werden. Diese äußern den Verdacht auf eine geminderte Hörfähigkeit des Kindes bei Vorliegen einer Hörstörung durchschnittlich im 10. – 11. Lebensmonat des Kindes (Thompson und Thompson 1991). Die Zeit, die dann bis zur Diagnosestellung vergeht, ist jedoch alarmierend: Fast ein Jahr vergeht bis zur Diagnosestellung nach Äußerung des Verdachtes auf eine Hörstörung durch die Eltern (Thompson und Thompson 1991).

Zurzeit ist ein Screening auf Hörstörungen mit Hilfe subjektiver Methoden bei Kindern im Rahmen des gesetzlichen Kinderfrüherkennungsprogramms vorgesehen. Neben einer Otoskopie wird auch die Hörfähigkeit der Kinder überprüft. Ein standardisierter Hörtest findet erst ab der U4 in Form der Verhaltensaudiometrie statt. Hier wird die Reaktion des Kindes auf ein akustisches Signal beobachtet. Eine positive Reaktion liegt vor, wenn das Kind den Kopf oder die Augen in Richtung des akustischen Reizes wendet. Erst ab der U8 wird eine Screening-Audiometrie mit 5 Frequenzen (500, 1.000, 2.000, 4.000, 6.000 Hz) angewandt. Eine Übersicht über die durchzuführenden Untersuchungen der Ohren gibt Tabelle 4:

Tabelle 4: Ohruntersuchungen U1-9

U1 (1.-10. Lebensminute)	keine
U2 (3.-10. Lebenstag)	Inspektion der Ohren (Fehlbildungen)
U3 (4.-6. Lebenswoche)	Beobachtung (Reaktion auf laute Geräusche)
U4 (3.-4. Lebensmonat)	Verhaltensaudiometrie, Hörreaktion
U5 (6.-7. Lebensmonat)	Verhaltensaudiometrie, Hörreaktion
U6 (10.-12. Lebensmonat)	Verhaltensaudiometrie, Hörreaktion
U7 (21.-24. Lebensmonat)	Verhaltensaudiometrie / Screening-Audiometrie, Hörreaktion
U8 (43.-48. Lebensmonat)	Screening-Audiometrie
U9 (60.-64. Lebensmonat)	Screening-Audiometrie

Ähnlich wie bei den Sehstörungen kann eine Hörstörung mit Hilfe des Kennzifferkatalogs (Tabelle 5) oder auch im Bereich für freie Bemerkungen dokumentiert werden.

Tabelle 5: Kennzifferkatalog Hörstörungen im Früherkennungsprogramm

Kennziffer	Bedeutung der Kennziffer
24	hochgradige Hörbehinderung, Gehörlosigkeit
25	Andere, die Entwicklung in nicht geringfügigem Maße gefährdende Fehlbildungen oder Erkrankungen der Ohren

Zur Zeit liegt das durchschnittliche Diagnosealter bei leichtgradig schwerhörigen Kindern bei 36 Monaten, bei hochgradig schwerhörigen Kindern bei 24 Monaten und bei resthörigen Kindern bei 11 Monaten (Wendenburg 2005) – alle Diagnosezeitpunkte sind viel zu spät für eine suffiziente Therapie, wenn man von angeborenen Störungen ausgeht. Ein neonatales Neugeborenen-Hörscreening wird in zahlreichen Bundesländern oder Regionen derzeit noch auf freiwilliger Basis in den Geburtskliniken angeboten, würde aber das Diagnosealter für eine angeborene Hörstörung auf unter 4 Monate senken (Neumann et al 2006).

1.3 Intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Die intracytoplasmatische Spermieninjektion, kurz ICSI genannt, stellt ein Verfahren der künstlichen Befruchtung dar. Sie ist ein spezielle Art der

„Befruchtung im Reagenzglas“, der sogenannten In-vitro Fertilisation (IVF), und wurde erstmalig im Jahr 1992 (Palermo et al 1992) angewendet. Die ICSI ist ein „Verfahren, bei dem eine menschliche Samenzelle in eine menschliche Eizelle injiziert wird mit dem Ziel, eine Schwangerschaft bei der Frau herbeizuführen, von der die Eizelle stammt“ (Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer). Anschließend wird die befruchtete Eizelle in die Gebärmutter der Frau zurückgesetzt. Hierbei kommt es in etwa 25% der Fälle zur Einnistung der Eizelle und damit zur Schwangerschaft (Felberbaum et al 2004). Um die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit des Verfahrens zu erhöhen, werden daher meist 2-3 befruchtete Eizellen in die Gebärmutter zurückgesetzt, dabei kommt es in etwa 23% der erzielten Schwangerschaften zu einer Mehrlingsschwangerschaft, zumeist handelt es sich um Zwillinge (Deutsches IVR-Register), in 2% - 4% der Fälle kommt es sogar zu Drillingschwangerschaften (Ludwig und Katalinic 2002, Bonduelle et al 2002b).

Die ICSI findet meist Anwendung bei Paaren mit Kinderwunsch, die aufgrund der Subfertilität des Mannes keine Kinder auf natürlichem Weg bekommen können (Strowitzki 2000, Saito et al 2000). Aus den ersten Versuchen der Forschergruppe um G. Palermo resultierten im Jahr 1992 vier gesunde Kinder, darunter ein Zwillingsspaar. Bereits 1994 wurden 5856 intracytoplasmatische Spermieninjektionen beim Deutschen IFV-Register registriert, und in den nachfolgenden Jahren vervielfachte sich die Zahl auf über 30.000 Behandlungszyklen in Deutschland im Jahr 2003 (Deutsches IVR-Register). Die ICSI ist zu einem Standardverfahren geworden, welches es vielen Paaren erlaubt, ein Kind zu bekommen, denen es sonst nicht möglich wäre. Das Verfahren musste sich zunächst gegen Bedenken wegen möglicher Spätfolgen, erhöhter Fehlbildungsraten (Kurinczuk und Bower 1997, Berger 1999, Ludwig und Katalinic 2002, Lie et al 2005), erhöhter Gefahr des Auftretens von Schwangerschaftskomplikationen (Bergh et al 1999, Perri et al 2001, Sutcliffe et al 2001, Pandian et al 2001, Schieve et al 2002, Bonduelle et al 2002b, Ludwig und Katalinic 2003, Jackson et al 2004, Katalinic et al 2004) und die Gefahr erhöhter Raten von Mehrlingsschwangerschaften und damit verbundener Komplikationen durchsetzen. Größere, kontrollierte Langzeit-Follow-Up Studien waren erforderlich, um diese Einwände teilweise zu entkräften (Mitchell 1997, te Velde et al 1998, Hawkins et al 1999). Mehrere Studien gelangten zu dem Schluss, dass die

erhöhten Risiken nicht mit der Methode der ICSI assoziiert seien (Bergh et al 1999, Bonduelle et al 2002b, Govaerts et al 1998, Bonduelle et al 2002a, Sutcliffe und Ludwig 2007). Die neuesten Studien befassen sich mit der neurologischen (Belva et al 2006, Knoester et al 2007), motorischen (Ponjaert-Kristoffersen et al 2005, Leunens et al 2006, Belva et al 2006, Knoester et al 2007) und kognitiven (Leslie et al 2003, Ponjaert-Kristoffersen et al 2005, Leunens et al 2006) Entwicklung der Kinder bis zu einem Alter von 8 Jahren. Hier fanden sich in allen Bereichen vergleichbare Ergebnisse für ICSI-Kinder im Vergleich mit auf natürlichem Weg gezeugten Kindern. Und auch die weiteren erhobenen Untersuchungsergebnisse dieser Studie, auf die an anderen Stellen eingegangen wird, zeigen beruhigende Ergebnisse (Ludwig et al 2008, Ludwig et al 2009a, Ludwig et al 2009b). Die vorliegende Arbeit unterstützt die Gewinnung weiterer Erkenntnisse über mögliche Spätfolgen.

Die Mehrlingsschwangerschaft an sich birgt sowohl für die Mutter als auch für die Kinder höhere Risiken als eine Einlingsschwangerschaft. Die höhere Inzidenz von Schwangerschaftskomplikationen, wie Frühgeburtlichkeit oder geringes Geburtsgewicht bei Mehrlingsschwangerschaften können zu Unterschieden in der weiteren Entwicklung führen (Miceli et al 2000).

Zahlreiche Studien setzten sich mit dem Vorkommen von größeren und kleineren Fehlbildungen auseinander. Die Studienlage hierzu war zunächst widersprüchlich. Einige Studien konnten keine höhere Fehlbildungsrate als in der Allgemeinbevölkerung nachweisen (Bonduelle et al 1996, Bonduelle et al 1997 Palermo et al 1996, Sutcliffe et al 2003, Van Steirteghem 1998, Wennerholm et al 2000a). Andere Studien wiesen erhöhte Fehlbildungsraten nach (Kurinczuk und Bower 1997, Loft et al 1999, Hansen et al 2002, Place und Englert 2003, Ludwig und Katalinic 2002). In zwei aktuellen systematischen Reviews wurden um 29 % (Rimm et al 2004) bzw. 30 – 40% erhöhte Fehlbildungsraten bei Kindern nach ART bestätigt (Hansen et al 2005). Die gefundenen Fehlbildungen traten vor allem im Bereich des kardiovaskulären, gastrointestinalen und urogenitalen Systems auf (Silver et al 1999, Wennerholm et al 2000a).

Die Ursachen für das Fehlbildungsrisiko und die erhöhte Zahl an Schwangerschaftskomplikationen können vielfältig sein. Sicherlich spielt auch die aus dem Embryonentransfer resultierende Multiparität eine wichtige Rolle (Bergh et al 1999, Wennerholm et al 2000a, Wennerholm et al 2000b), doch traten die

Komplikationen auch bei Einlingsschwangerschaften auf. Unabhängig von der Art der Befruchtungsmethode kommt es zu mehr Komplikationen, wenn der Schwangerschaft eine längere Periode von unfreiwilliger Kinderlosigkeit vorausgeht (Ghazi et al 1991).

Die in ihrer Fertilität eingeschränkten Spermien unterliegen bei der ICSI keiner Selektion und standen daher in Verdacht, zu den erhöhten Fehlbildungsraten und Schwangerschaftskomplikationen zu führen. Dieser Verdacht war wissenschaftlich nicht haltbar (Engel et al 1996, Ludwig und Katalinic 2003, Wennerholm et al 2000b). Die Autoren führen dies auf die Tatsache zurück, dass eine Selektion gegen genetische Erkrankungen auch bei natürlich befruchteten Eizellen erst nach der Befruchtung der Eizelle im Embryonal- bzw. Fetalstadium stattfindet (Engel et al 1996).

Was sicherlich vorliegt, ist ein erhöhtes genetisches Hintergrundrisiko des Paares mit entsprechend weitergegebenen chromosomalen Veränderungen (In't Veld et al 1995, Liebaers et al 1995, Bonduelle et al 1996, Meschede et al 1998b, Meschede et al 2000a, Bonduelle et al 2002a, Palermo et al 2002, Ludwig und Katalinic 2003, Rimm et al 2004). Diese genetischen Faktoren, die eventuell auch die Ursache der männlichen Subfertilität darstellen und selbst erst zu der Anwendung der ICSI geführt haben (Palermo et al 2002), werden von den meisten Autoren in erster Linie als Ursache für die erhöhten Fehlbildungsraten diskutiert. Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstützt, dass auch die IVF mit einer ähnlich erhöhten Komplikationsrate einhergeht. Dass diese leicht erhöhten Komplikationsraten eher der Subfertilität des Paares an sich und nicht der Befruchtungsmethode ursächlich zuzuordnen ist, lässt sich auch vermuten, weil es bei Paaren, die nach einer längeren Zeit ungewollter Kinderlosigkeit (> 1 Jahr) doch spontan konzipieren, zu einer erhöhten Fehlbildungs- und Schwangerschaftskomplikationsrate kommt (Meschede et al 2000b)

Zusätzlich ist das Alter der Patientinnen im Durchschnitt gegenüber spontan konzipierenden Frauen erhöht, ca. 30% der Patientinnen sind 35 Jahre oder älter (Ludwig et al 2000, Bonduelle et al 1996). Dies trägt zu einem erhöhten Risiko für beispielsweise numerische Chromosomenaberrationen bei (Uhl 2001).

Eine weitere mögliche Ursache für das Auftreten von Fehlbildungen und Schwangerschaftskomplikationen könnten die erst seit wenigen Jahren untersuchten und auch erst teilweise verstandenen Imprinting-Fehler sein (Ludwig

und Diedrich 2002, Cox et al 2002, DeBaun et al 2003, Gicquel et al 2003, Orstavik et al 2003, Halliday et al 2004, Horsthemke und Ludwig 2005, Ludwig et al 2005). Imprinting-Fehler können zu unterschiedlichen Syndromen und Krankheiten führen, wie beispielsweise dem Angelman-Syndrom oder dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom. Da diese Erkrankung an sich eine so geringe Prävalenz haben, ist die Beweisführung noch nicht abgeschlossen (Manning et al 2000). Letztendlich ist die Untersuchung sehr großer Kohorten nötig, um einen Zusammenhang zwischen der Konzeptionsart und dem Auftreten dieser Syndrome zu beweisen.

Bei der Früherkennung von kindlichen Entwicklungsstörungen spielen auch psychologische Effekte eine Rolle. Die Eltern der ICSI-Kinder haben im Mittel etwa 5 Jahre des unerfüllten Kinderwunsches hinter sich, bevor sie sich der ICSI unterziehen (Meschede et al 1998a, Meschede et al 2000a). Ist endlich eine Schwangerschaft eingetreten, so gewinnt die kostbare Schwangerschaft noch an psychologischem Wert (Ludwig et al 1999b). Durch eine ICSI schwangere Frauen nehmen deutlich regelmäßiger an den Vorsorgeuntersuchungen teil als normale schwangere Frauen und nehmen deutlich mehr Medikamente während der Schwangerschaft ein (Ludwig et al 2006). Auch auf die Ärzte wirkt dieser Effekt: ICSI-Kinder werden im Vergleich zur Kontrollgruppe - selbst bei ausschließlicher Berücksichtigung von Einlingsschwangerschaften – etwa doppelt so häufig per Kaiserschnitt geboren wie auf natürlichem Weg gezeugte Kinder (Sutcliffe et al 2001, Pandian et al 2001, Katalinic et al 2004). Die Hospitalisierungsdauer der Mütter nach der Geburt ist deutlich länger als bei „normalen“ Einlingsschwangerschaften (Ludwig et al 1999b, Hansen et al 2002, Place und Englert 2003), was auf ein erhöhtes Sicherheitsbedürfnis der Eltern zurückgeführt wird (Ludwig et al 1999b). Bei den ICSI-Kindern werden deutlich häufiger Ultraschalluntersuchungen durchgeführt als bei Kontrollkindern (Ludwig und Katalinic 2005). In Studien über das Outcome von Einlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion wird sogar ausdrücklich dazu geraten, den Patienten eine besondere Aufmerksamkeit zu widmen – einerseits wegen der erhöhten Schwangerschaftsrisiken, andererseits auch wegen der besonderen Situation der wahrscheinlich einzigen Schwangerschaft dieser Frauen (Tanbo et al 1995).

All dies lässt vermuten, dass Eltern von Kindern, die in einer ICSI entstanden sind, auch die Möglichkeit des gesetzlichen Früherkennungsprogrammes im Kindesalter besonders gewissenhaft wahrnehmen. Auch könnte man schließen, dass Ärzte, die mit diesen besonderen Kindern in Kontakt kommen, den Kindern weiterhin eine besondere Aufmerksamkeit schenken würden, also beispielsweise Seh- und Hörtests gründlicher durchführen und häufiger eventuelle Störungen dokumentieren würden. Dies kann in dieser Studie ebenfalls überprüft werden.

1.4 Fragestellung

In dieser Studie werden Kinder nach assistierter Reproduktion, genauer der ICSI, im Kindergarten- und Vorschulalter auf Seh- und Hörstörungen untersucht und mit einer Kontrollkohorte verglichen. So können spezielle mit der assistierten Reproduktion verbundene Risiken anhand der Daten überprüft werden. Die standardisierte und genaue Untersuchung einer so großen Kohorte von Kindern bietet als sekundären Outcome-Parameter auch die Chance, mit Hilfe der gewonnenen Daten die Qualität des Seh- und Hörscreenings des Kinderfrüherkennungsprogramms zu überprüfen. Wurden Seh- und Hörstörungen im Vorsorgeheft dokumentiert? Sind die im Rahmen der Studie festgestellten Störungen bereits im Früherkennungsprogramm erfasst? Wie hoch ist die Inanspruchnahme dieses so wichtigen Programms in der Gruppe insgesamt und gibt es Unterschiede bei der Inanspruchnahme und Effizienz des Programms zwischen den beiden Gruppen?

Es ergeben sich also drei zentrale Fragestellungen:

- a. Wie hoch ist die Inanspruchnahme und Qualität der Kinderfrüherkennungsuntersuchungen im Hinblick auf Seh- und Hörstörungen insgesamt und auf die einzelnen Gruppen bezogen?
- b. Gibt es ein mit der ICSI assoziiertes Risiko für das Auftreten von Sehstörungen?
- c. Gibt es ein mit der ICSI assoziiertes Risiko für das Auftreten von Hörstörungen?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign, Planung und Durchführung

Bei der ICSI-follow-up-II Studie handelt es sich um eine kontrollierte Nachfolgestudie der deutschen ICSI-follow-up-Studie. Ziel der Studie ist der Vergleich von ICSI-Kindern mit einer Kontrollkohorte von spontan konzipierten Kindern im Alter von 4 bis 6 Jahren im Hinblick auf ihre motorische, körperliche, gesundheitliche und psychische Entwicklung. Gleichzeitig bietet sich die Möglichkeit der Überprüfung der Inanspruchnahme und Effizienz des Kinderfrüherkennungsprogramms in dieser Gesamtkohorte und natürlich auch innerhalb der beiden Gruppen. In dieser Arbeit soll besonders auf die Prävalenz von Seh- und Hörstörungen sowie die Inanspruchnahme und Effizienz des Kinderfrüherkennungsprogramms am Beispiel dieser Störungen untersucht werden.

Die ICSI-follow-up-II Studie wurde von einer Studiengruppe geplant, die sich aus einem Reproduktionsmediziner (Prof. Dr. med. Michael Ludwig), einer Kinder- und Jugendärztin (Prof. Dr. med. Ute Thyen) und einem Sozialmediziner (Prof. Dr. med. Alexander Katalinic) zusammensetzt. Die Funktion der Studiensekretärin mit Abstimmung mit den einzelnen Untersuchungszentren sowie den Kontakt mit den Eltern und die Terminvergabe übernahm eine Dokumentarin. Diese übernahm auch den Großteil der Dateneingabe. 4 Kinderärzte/innen und eine Psychologin führten die Untersuchungen an den Kindern durch. Der Durchführungszeitraum der Studie betrug zwei Jahre von September 2004 bis Oktober 2006. Die Untersucher waren bei der Durchführung der Studie hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit der Kinder verblindet. Ich untersuchte insgesamt 100 Kinder selbst, ohne dabei die Gruppenzugehörigkeit der Kinder zu kennen, und dokumentierte hierbei auch die Angaben aus den Untersuchungsheften des Früherkennungsprogramms. Die weiteren Seh- und Hörtests sowie die Dokumentation der Daten aus den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen wurden von den Kinderärzten/innen durchgeführt.

Die Untersuchungen wurden multizentrisch in Untersuchungszentren in Lübeck, Hamburg, Kiel, Münster, Hannover, Magdeburg, Berlin, Essen und Bremen durchgeführt.

2.2 Kollektiv

Es wurden Kinder im Alter zwischen 4 und 6 Jahren nach ICSI sowie eine Kontrollkohorte von Kindern nach spontaner Konzeption untersucht. Dabei wurden in der ICSI-Kohorte Eltern angeschrieben, die bereits einige Jahre zuvor an der bundesweiten ICSI-follow-up Studie teilgenommen hatten und sich damals schriftlich zu einer weiteren Teilnahme bereiterklärt hatten. Paare mit Früh- und Mehrlingsgeburten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Bei der Kontrollkohorte handelte es sich um Kinder nach spontaner Konzeption im gleichen Alter. Die Kontrollkohorte wurde aus Daten des Einwohnermelderegisters Lübeck, Hamburg und Kiel gewonnen. Dazu wurden die Eltern zunächst schriftlich kontaktiert. Bei Interesse erfolgte ein telefonisches Gespräch, bei dem Fragen nach möglichen Ausschlusskriterien wie Frühgeburtlichkeit, Mehrlingsstatus oder Z.n. Kinderwunschbehandlung gestellt wurden. Auch Fragen bezüglich der Matching-Kriterien wurden an dieser Stelle gestellt. Die Kohorten wurden hinsichtlich des Alters der Mutter bei der Entbindung (+/- 10 Jahre), Geschlecht des Kindes und Alter des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt (+/- 3 Monate) gematcht.

2.3 Inanspruchnahme des Früherkennungsprogramms für Kinder

Um die Inanspruchnahme des Kinderfrüherkennungsprogramms und seine Qualität im Hinblick auf die Früherkennung von Seh- oder Hörstörungen zu ermitteln, wurden die Eltern in einem Anschreiben gebeten, das Dokumentationsheft aus den Früherkennungsuntersuchungen am Untersuchungstag mitzubringen. Da dieses Heft auch Daten über eventuelle Risikofaktoren - und damit auch über die eventuelle künstliche Befruchtung - in der Schwangerschaft enthält, musste eine vorzeitige Entblindung der Untersucher vermieden werden. Dies wurde durch die strikte Einhaltung eines Übertragungszeitpunktes nach Abschluss der Untersuchung erreicht. So wurden die Daten aus den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen erst am Ende der Untersuchung in ein dafür

vorgesehenes Datenblatt übertragen. Zusätzlich wurden die Eltern in einem Anschreiben gebeten, während der Untersuchungen keinen Hinweis auf die Konzeptionsart des Kindes zu geben.

2.4 Sehstörungen und ihre Früherkennung

Wir entschieden uns für einen Sehtest mit kindgerechten Symbolen zur Bestimmung des Fernvisus, um die Kooperation zu erhöhen und Datenausfälle zu vermeiden. Hierbei wurde die Kinder-Sehtafel nach Prof. Rassow verwendet. Die Sehtafel enthält sieben unterschiedliche, kindgerechte Optotypen (Stern, Auto, Haus, Ente, Baum, Tasse, Mond). Die Tafel ist für eine Testdistanz von 5 bzw. 3 Meter hergestellt und enthält verschiedene Visusstufen von 1,2 bis 0,02. Das physikalische Auflösungsvermögen der Zeichen wird berücksichtigt. Die einzelnen Symbole haben in einer Reihe denselben Schwärzegrad und sind dadurch untereinander vergleichbar. Dies bedeutet ebenfalls, dass der Kontrast mit kontinuierlicher Entfernungszunahme kontinuierlich abnimmt (Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Rassow, Abteilungsdirektor i.R. der Abteilung für Medizinische Optik der Universitätsaugenklinik Hamburg, persönliche Mitteilung). Die Berücksichtigung des physikalischen Auflösungsvermögens ist ein Vorteil gegenüber den meisten anderen angebotenen Kinderbilder-Sehtafeln (Hohmann et al 1997).

Bestimmt wurde der monokulare Visus naturalis (sine correctione) aus einer Entfernung von 5 bzw. 3 Metern, wobei das jeweils nicht zu prüfende Auge mit Hilfe einer Klappe (Piratenspiel) abgedeckt wurde. Die Sehtafel wurde auf Augenhöhe der Kinder aufgehängt. Es wurde auf eine helle Beleuchtung des Raumes und Ruhe geachtet. Um die Kooperation der Kinder noch weiter zu erhöhen, wurden die einzelnen Symbole der Tafel noch einmal in großer Größe mit jeweils weißem, rechteckigem Hintergrund hinterlegt auf eine ca. 30x50 cm messende schwarze Karte aufgebracht. Diese Karte wurde zwecks Wiederverwendbarkeit laminiert. Mit Hilfe dieser Karte wurde das Kind vor Durchführung des Tests zunächst mit den einzelnen Optotypen vertraut gemacht. Der den Test Durchführende erklärte dabei dem Kind zunächst den Sehtest und ging anschließend gemeinsam mit dem Kind die einzelnen Symbole anhand

dieser Karte durch. Das Kind durfte die Karte während der Durchführung des Tests behalten und eventuell zum Benennen des gezeigten Symbols verwenden. Dies erleichtert die Situation für besonders scheue Kinder. Bei der Durchführung der Visusbestimmung zeigte der Untersucher mit einem Stift oder ähnlichem auf das Symbol. Es musste entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft jeweils ein Symbol mehr als die Hälfte der jeweiligen Optotypenreihe erkannt werden, damit der dazugehörige Fernvisus als erreicht galt (Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft). Obwohl sich das Sehvermögen zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr noch entwickelt, entschieden wir uns zwecks Vergleichbarkeit der erhobenen Daten für Kinder bis zum vollendeten 5. Lebensjahr einen Visus von 0,8 als normal zu werten, für Kinder ab dem 5.0 Lebensjahr einen Visus von 1,0 (Beraterkreis „Krankheitsfrüherkennung im Kindesalter“ des Zentralinstitutes 1991). Die ermittelten Daten wurden in ein dafür vorgesehenes Datenblatt notiert. Zusätzlich zum Sehtest wurde noch eine Visusanamnese erhoben, in der die Eltern nach eventuell bereits bekannten Sehfehlern des Kindes gefragt wurden. Außerdem wurde dokumentiert, ob das Kind zum Untersuchungszeitpunkt bereits Brillenträger war.

Um die Effektivität des Früherkennungsprogramms in Hinblick auf die Erkennung von Sehstörungen zu ermitteln, wurde ein besonderes Augenmerk auf Hinweise auf eine erkannte Sehstörung im Untersuchungsheft gelegt. Das Dokumentationsheft zum Kinderfrüherkennungsprogramm enthält einen Kennzifferkatalog für Erkrankungen der unterschiedlichen Organsysteme. Diese sollen dann eingetragen werden, wenn die Erkrankung die normale körperliche oder geistige Entwicklung des Kindes nicht in geringfügigem Maß beeinträchtigt (Kinderuntersuchungsheft des Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen). Gleichzeitig bietet das Heft Raum für frei formulierte Bemerkungen des Kinderarztes. Zur Überprüfung der Qualität des Sehscreenings im Rahmen des Kinderfrüherkennungsprogramms wird überprüft, ob im Kinder-Untersuchungsheft eine eventuelle Visusminderung dokumentiert ist und diese Informationen mit den in der Studie erhobenen Befunden des Sehtests verglichen. Als dokumentierte Visusminderung wurde jeder Hinweis auf eine Visusminderung in Bemerkungen oder Kennziffern im Untersuchungsheft gewertet. Diese Angaben wurden anschließend mit den in unserer Studie erhobenen Befunden abgeglichen und

daraus die Sensitivität und Spezifität des Früherkennungsprogramms errechnet. In dieser Auswertung wurden nur die Kinder eingeschlossen, bei denen sowohl die Durchführung des Sehtests im Rahmen unserer Studie möglich war als auch eine Teilnahme am Früherkennungsprogramm vorlag.

2.5 Hörstörungen und ihre Früherkennung

In unserer Studie sollte eine große Anzahl von Kindern auf Hörstörungen untersucht werden, so dass hier eine Methode zur Screeninguntersuchung ausgewählt wurde. Bei der Auswahl des Verfahrens musste ein Kompromiss aus wissenschaftlicher Genauigkeit, Praktikabilität und Zeitaufwand gefunden werden. Der beste Screeningtest ist die Ableitung der transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen oder die Aussonderungsuntersuchung mit Hirnstammpotentialen (Schorn 1997). Dies war jedoch wegen der Aufwändigkeit der Untersuchungen nicht möglich. Daher fiel die Wahl für die ICSI-follow-up-II Studie auf ein Schnelltestaudiometer zur Testung der Luftleitung (MA 12 der MAICO Diagnostic GmbH). Es handelt sich um ein mobiles Gerät von handlicher Größe, was das Gerät für die Studie sehr praktisch machte, da die Untersuchungsmaterialien in die unterschiedlichen Untersuchungszentren transportiert werden mussten. Zum Gerät gehört ein Kopfhörer (Holmco 8103 B26), der mit Schallschutzklappen ausgestattet ist, so dass eventuelle Umgebungsgeräusche dadurch gemildert werden. Außerdem kann am Gerät optional eine Patientenantworttaste angeschlossen werden, die bei der ICSI-follow-up-II Studie grundsätzlich verwendet wurde. Wenn ein Ton gehört wird, soll die Patientenantworttaste gedrückt werden. Auf dem Bildschirm des Gerätes erscheint dann ein optisches Signal für den Untersucher. Bei der Durchführung eines Hörtests bei Kindern im Vorschulalter ist es wichtig, als Tester bestimmte Verhaltensregeln zu beachten. Da Kinder oft nur bei guter Mitarbeit gelobt und damit belohnt werden, neigen Kinder zur Dissimulation, d.h. sie versuchen, eine eventuell geminderte Hörfähigkeit zu verbergen. Dies kann durch Nutzung der Patientenantworttaste und gleichzeitigem Verdecken des Gerätes vermieden werden, da die Kinder nicht sehen können, wann tatsächlich ein Ton gegeben

wird. Der Untersucher dagegen kann sicher ermitteln, ob die Antworttaste auf einen Ton hin sicher gedrückt wird. Auf jede richtige Angabe wurde das Kind von der Prüfperson mit einem positiven Feedback wie einem Lächeln belohnt, da dies die Zuverlässigkeit des Tests fördert (Schorn 1997). Es wurde ein Siebttest zum Screening auf Hörstörungen im Frequenzbereich von 500 – 6.000 Hz bei 500 Hz, 1kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz und 6 kHz durchgeführt. Dabei wurde wie beim Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KIGGS 2007) mit einem Schalldruckpegel von 20 dB getestet. Wurde eine Frequenz bei 20 dB nicht gehört, führte der Untersucher eine тонаudiometrische Untersuchung der betroffenen Frequenz durch. Anschließend wurde die betroffene Seite, die Frequenz sowie der Schalldruckpegel, bei der das Kind den Ton gerade hören konnte, in ein dafür vorgesehenes Datenblatt notiert. Waren alle Töne bei 20 dB hörbar, so war die Hörfähigkeit des Kindes gut. War mindestens ein Wert größer als 20 dB aber kleiner als 40 dB, so war die Hörfähigkeit des Kindes nicht optimal. War mindestens ein Wert größer oder gleich 40 dB, so war die Hörfähigkeit des Kindes auffällig. War die Hörfähigkeit des Kindes nicht optimal, empfahlen wir die Durchführung eines erneuten Tests z.B. beim nächsten Kinderarztbesuch in der Zukunft zur Überprüfung. War die Hörfähigkeit des Kindes auffällig, empfahlen wir das Aufsuchen eines HNO-Arztbesuch zur Überprüfung in den nächsten Wochen.

Im Rahmen der pädiatrischen körperlichen Untersuchung wurde eine Inspektion der Ohren mittels Otoskopie durchgeführt. Falls das Kind zum Untersuchungszeitpunkt ein Hörgerät trug, wurde dies ebenfalls dokumentiert. Zusätzlich wurden anamnestische Daten über eventuelle Ohrenerkrankungen erhoben, wie z.B. die Häufigkeit von Mittelohrentzündungen.

Zur Überprüfung der Qualität des Hörscreenings im Rahmen des Kinderfrüherkennungsprogramms wird überprüft, ob im Kinder-Untersuchungsheft eine eventuelle Hörstörung dokumentiert ist und diese Informationen mit den in der Studie erhobenen Befunden des Hörtests verglichen. Als dokumentierte Hörstörung wurde jeder Hinweis auf eine Hörstörung in Bemerkungen oder Kennziffern im Untersuchungsheft gewertet. Diese Angaben wurden anschließend mit den in unserer Studie erhobenen Befunden abgeglichen und daraus die Sensitivität und Spezifität des Früherkennungsprogramms errechnet. In diese Auswertung wurden nur die Kinder eingeschlossen, bei denen sowohl die

Durchführung des Hörtests im Rahmen unserer Studie möglich war als auch eine Teilnahme am Früherkennungsprogramm vorlag.

2.6 Statistik

Die Daten wurden anonymisiert in einer Microsoft-Access-Datenbank erfasst und anschließend mit SPSS Advanced Models TM 15.0 statistisch ausgewertet. Signifikanztests wurden mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Um die Richtigkeit der Dateneingabe zu überprüfen, wurden etwa 25% der Datensätze doppelt eingegeben. Zur Beurteilung der Qualität des Kinderfrüherkennungsprogramms wurden Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert des Programms bestimmt. Diese errechnen sich aus folgenden Formeln:

Formel 1: Sensitivität

$$\frac{\text{Zahl der richtig-positiven Kinder}}{(\text{Zahl der richtig-positiven Kinder} + \text{Zahl der falsch-negativen Kinder})}$$

Formel 2: Spezifität

$$\frac{\text{Zahl der richtig-negativen Kinder}}{(\text{Zahl der richtig-negativen Kinder} + \text{Zahl der falsch-positiven Kinder})}$$

Formel 3: positiver prädiktiver Wert

$$\frac{\text{Zahl der richtig-positiven Kinder}}{(\text{Zahl der richtig-positiven Kinder} + \text{Zahl der falsch-positiven Kinder})}$$

Formel 4: negativer prädiktiver Wert

$$\frac{\text{Zahl der richtig-negativen Kinder}}{(\text{Zahl der richtig-negativen Kinder} + \text{Zahl der falsch-negativen Kinder})}$$

Die primäre Datenerfassung wurde vorrangig von einer Dokumentarin durchgeführt, die Doppeleingabe wurde von mir durchgeführt. Die anschließende Datenauswertung führte ich ebenfalls vollständig selbst durch.

2.7 Ethikvotum

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Lübeck genehmigt. Auch die ursprüngliche ICSI-follow-up Studie, aus der die hier untersuchten Kinder hervorgegangen waren, wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Lübeck genehmigt. Es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung von allen Eltern eingeholt, in der die Eltern auch über eventuelle negative Folgen der Studie für sie aufgeklärt wurden.

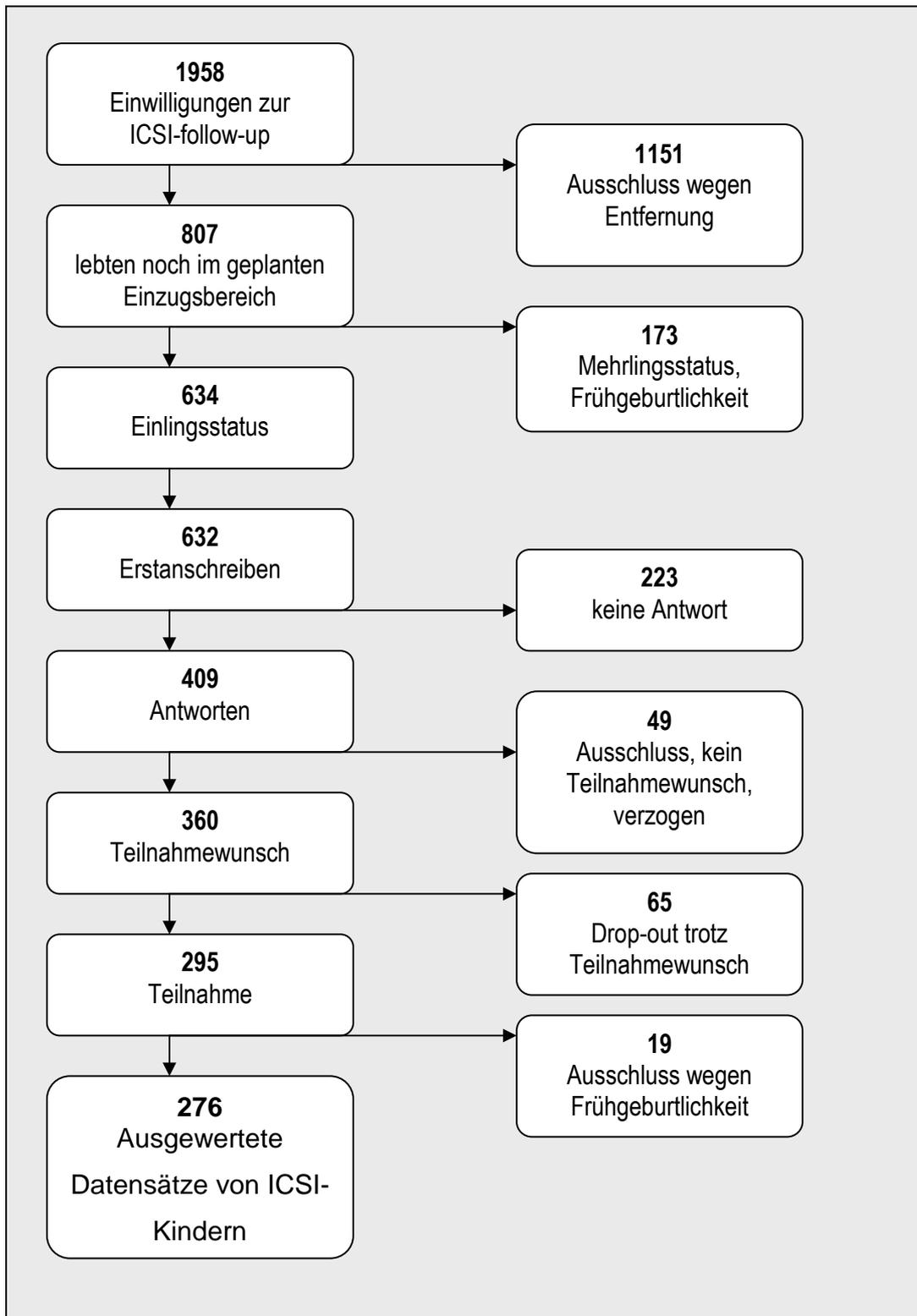
Die Studie wurde finanziert durch Mittel der DFG (DFG LU 801/2-1, 801/2-2), Teile auch durch die Endokrinologikum GEFEF e.V. und den Forschungsschwerpunkt Reproduktionsmedizin der Universität Lübeck.

3. Ergebnisse

Die Untersuchungen wurden multizentrisch in Untersuchungszentren in Lübeck (161 Kontroll-Kinder/23 ICSI-Kinder), Hamburg (58/51), Kiel (54/0), Münster (0/30), Hannover (0/57), Magdeburg (0/19), Berlin (0/29), Essen (0/46) und Bremen (0/21) durchgeführt.

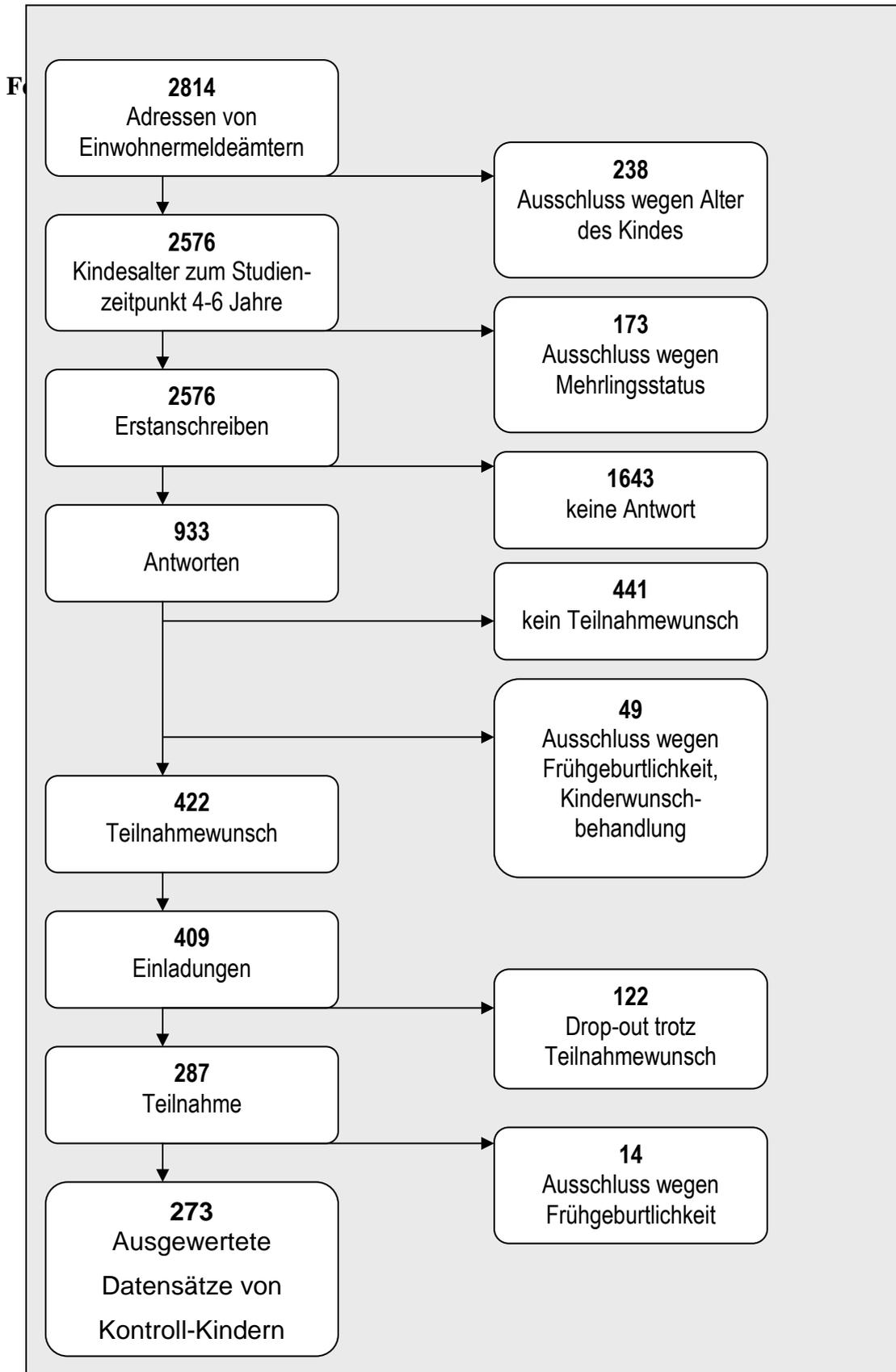
In der ursprünglichen ICSI-follow-up Studie waren 3.372 durch eine ICSI gezeugte Kinder und Feten aus 3.198 Schwangerschaften untersucht worden. Damals willigten 1.958 Elternpaare in eine erneute Kontaktaufnahme für die ICSI-follow-up-II Studie ein. Davon waren 1.151 Elternpaare mittlerweile verzogen und wurden wegen der Entfernung zur Untersuchungszentrale nicht mehr angeschrieben. Es war wichtig, den Vergleich zwischen reif geborenen Einlingen zu ziehen (Miceli et al 2000), um methodenassoziierte Risiken zu eruieren. Dies führte zum Ausschluss von weiteren 173 Paaren. Es blieben 632 Paare, die in einem Erstanschreiben um die erneute Teilnahme an der ICSI-Studie gebeten wurden. 354 Elternpaare stimmten der Teilnahme an der Studie zu oder ließen die Teilnahme offen, 49 Paare waren unbekannt verzogen oder wollten nicht an der Studie teilnehmen. Schließlich konnte 354 Paaren ein Terminvorschlag gemacht werden. Letztlich nahmen 295 Elternpaare tatsächlich mit ihrem Kind an der Studie teil. Bei der Auswertung der Daten aus den Kinderfrüherkennungsheften fielen 19 Kinder auf, bei denen entgegen den ursprünglichen Angaben der Eltern eine Frühgeburtlichkeit (Geburt > 3 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin) dokumentiert war. Die Daten dieser Kinder wurden nach der Untersuchung von der Auswertung ausgeschlossen. Eine Übersicht über die Studienkohorte an ICSI-Kindern gibt Abbildung 1:

Abb. 1: Studienkohorte Kinder nach ICSI



Für eine vergleichbare Kontrollkohorte wurden Daten aus dem Einwohnermelderegister der Einwohnermeldeämter Lübeck, Hamburg und Kiel verwendet. Eltern, die zu weit vom Untersuchungszentrum entfernt wohnten, deren Kind ein Mehrling war, die eine Kinderwunschbehandlung in der Anamnese hatten oder deren Kinder frühgeboren waren, wurden ausgeschlossen. 2576 Elternpaare wurden gebeten, an der Studie teilzunehmen. Davon erklärten sich 442 Elternpaare prinzipiell zur Teilnahme bereit. 395 Eltern wurden zu einem Untersuchungstermin eingeladen. Schließlich konnten insgesamt 287 Kontroll-Kinder untersucht werden (Abb. 2). Bei der Auswertung der Daten aus den Kinderfrüherkennungsheften fielen in dieser Kohorte 14 Kinder auf, bei denen entgegen den ursprünglichen Angaben der Eltern eine Frühgeburtlichkeit dokumentiert war. Die Daten dieser Kinder wurden nach der Untersuchung von der Auswertung ausgeschlossen.

Abb. 2: Kontrollkohorte



Das Alter der ICSI-Kinder variierte von 4,06 bis 6,88 Jahre, das der Kontroll-Kinder von 4,04 bis 6,98 Jahre. Es betrug im Durchschnitt 5,45 Jahre (SD = 0,56) bei den ICSI-Kindern und 5,50 Jahre (SD = 0,59) bei den Kontroll-Kindern. Es waren 132 Jungen und 144 Mädchen in der ICSI-Gruppe sowie 135 Jungen und 138 Mädchen in der Kontroll-Gruppe. Eine Übersicht über diese Verteilung innerhalb der Kohorten zeigt Tabelle 6:

Tabelle 6: Studienkohorten

	Alter (SD)	Geschlecht m/w	Gesamtzahl
ICSI-Kinder	5,45 (0,56)	132/144	276
Kontrollen	5,50 (0,59)	135/138	273

Der Anteil der nicht deutschen Kinder war in beiden Gruppen etwa gleich hoch (n=2 bei den ICSI-Kindern und n=3 bei den Kontrollen). Bei 22 ICSI-Kindern und 20 Kontroll-Kindern wurde keine Angabe zur Nationalität des Kindes gemacht. Alle übrigen Kinder waren deutsch. Die Kohorten waren auch hinsichtlich der sozialen Schicht vergleichbar. Hierfür wurde der Sozialschichtindex nach Deck und Röckelein, welcher Beruf, Einkommen und Schulabschluss der Eltern in die Berechnung einbezieht, verwendet (Deck und Röckelein 1999). Eine Übersicht über die Verteilung in den beiden Gruppen zeigt Tabelle 7:

Tabelle 7: Verteilung der Sozialen Schichten (Schichtindex nach Deck und Röckelein)

Schicht	ICSI-Kinder	Kontrollen
Unterschicht	1	1
Mittelschicht	99	121
Oberschicht	154	137
k.A.	22	14

Die beiden Kohorten waren einander sowohl in ihrer Größe als auch in ihrer Zusammensetzung bezüglich Geschlecht, Nationalität, Alter und sozialer Schicht sehr ähnlich. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Gruppen.

Im folgenden sollen die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen im Hinblick auf die Gesamtprävalenzen der untersuchten Störungen sowie die Prävalenz der Störungen innerhalb der beiden Gruppen dargestellt und eventuelle signifikante Unterschiede festgestellt werden. Auch die Qualität der Kinderfrüherkennungsuntersuchungen soll am Beispiel der Seh- und Hörstörungen der Gruppe insgesamt sowie auch innerhalb der beiden Kohorten gezeigt werden.

3.1 Teilnahme am Kinderfrüherkennungsprogramm

Bei der Auswertung der Teilnahme am Kinderfrüherkennungsprogramm muss ein wichtiger Punkt berücksichtigt werden. Da das Alter der Kinder zwischen 4 und 6 Jahren liegt, fällt eine der Untersuchungen für manche Kinder weg. Die U9, die erst frühestens ab dem 60. Lebensmonat bis spätestens zum 64. Lebensmonat durchgeführt werden soll, ist für Kinder vor dem 60. Lebensmonat noch nicht möglich. Die U9 ist auch für solche Kinder noch nicht als „verpasst“ zu werten, wenn das Kind zwar den 60. Lebensmonat, jedoch noch nicht den 64. Lebensmonat überschritten hat. Diese Besonderheit wird in den folgenden Analysen immer berücksichtigt.

Fast 99% der Kinder nahmen - mehr oder weniger regelmäßig - am Früherkennungsprogramm für Kinder teil.

Insgesamt 472 der 549 Kinder nahmen an allen bis zur jeweiligen Altersstufe vorgeschriebenen Früherkennungsuntersuchungen teil. Dies waren etwa 89% der ICSI-Kinder und 83% der Kontroll-Kinder. Daraus folgt im Umkehrschluss, dass etwa 11% der ICSI-Kinder und 17% der Kontroll-Kinder nicht regelmäßig an den Früherkennungsuntersuchungen teilnahmen. 3 ICSI-Kinder und 3 Kinder aus der Kontrollgruppe nahmen gar nicht am Kinderfrüherkennungsprogramm teil, bei 1 Kind, das am Programm teilnahm, konnte aufgrund mangelnder Datenübertragung nicht bestimmt werden, an wie vielen Früherkennungsuntersuchungen es teilnahm. Dieses Kontroll-Kind wird in manchen Ergebnisdarstellungen daher nicht mit in die Auswertung einbezogen.

Welche Untersuchungen besonders häufig ausgelassen wurden zeigt Tabelle 8:

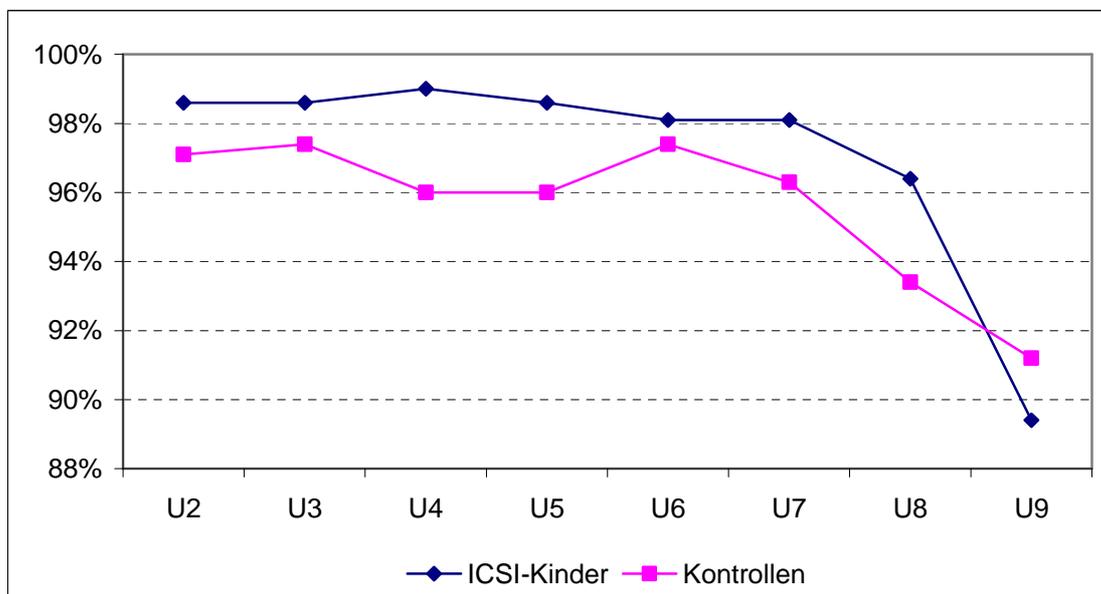
Tabelle 8: Ausgelassene U-Untersuchungen bei ICSI-Kindern und Kontroll-Kindern*

	ICSI	Kontrollen
Keine U2	14 (1,36%)	8 (2,45%)
Keine U3	4 (1,36%)	6 (2,1%)
Keine U4	3 (1,02%)	10 (3,5%)
Keine U5	4 (1,69%)	10 (3,5%)
Keine U6	5 (1,69%)	6 (2,1%)
Keine U7	5 (2,03%)	9 (3,15%)
Keine U8	10 (3,73%)	17 (6,4%)
Keine U9	20 (12,65%)	16 (10,47%)

* manche Kinder ließen mehr als eine Untersuchung aus. Das mangelhaft dokumentierte Kind ging nicht in die Auswertung ein

Aus der Zahl der ausgelassenen Früherkennungsuntersuchungen lässt sich eine Beteiligungsquote an den Untersuchungen errechnen. Eine Übersicht über den Verlauf der Beteiligungsquoten je nach Stufe des Früherkennungsprogramms gibt Abbildung 3.

Abb. 3: Beteiligungsquote an den Untersuchungen des Kinderfrüherkennungsprogramms



Aus der Graphik wird schnell deutlich, dass die Beteiligung an den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen in beiden Gruppen besonders zu den späteren Untersuchungen U8 und U9 deutlich abnimmt. Dabei liegt die Beteiligungsquote bis zur U8 unter den Kontroll-Kindern niedriger als bei den

ICSI-Kindern. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Dennoch scheint, dass Eltern, die ihr Kind durch eine ICSI konzipierten, regelmäßiger an den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen teilnehmen als Eltern in der Kontroll-Gruppe. Einige Kinder unserer Studienkohorte verpassten dabei nicht nur eine Früherkennungsuntersuchung, sondern zwei oder mehr. 3 ICSI-Kinder und 3 Kontroll-Kinder nahmen überhaupt nicht am Früherkennungsprogramm teil. Eine Übersicht über die Zahl der ausgelassenen Untersuchungen pro Kind zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Zahl der ausgelassenen Früherkennungsuntersuchungen pro Kind bei ICSI-Kindern und Kontroll-Kindern

	ICSI	Kontrollen
1 ausgelassen	24 (8,7%)	33 (12,1%)
2 ausgelassen	2 (0,7%)	7 (2,6%)
3 ausgelassen	1 (0,4%)	2 (0,7%)
4 ausgelassen	0 (0%)	1 (0,4%)
8 ausgelassen	3 (1%)	3 (1,1%)

Die Eltern waren in einem Anschreiben darauf aufmerksam gemacht worden, das Dokumentationsheft mit zur Untersuchung zu bringen. 543 der 549 Eltern brachten das U-Heft mit zur Studie, 6 Eltern nahmen mit ihren Kindern nicht am Kinderfrüherkennungsprogramm teil und brachten daher kein U-Heft zum Untersuchungstermin mit.

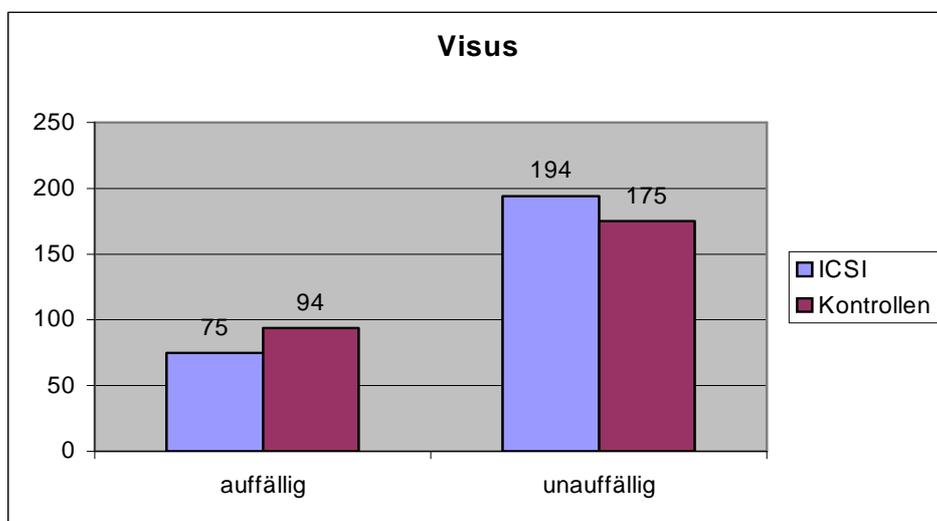
3.2 Sehstörungen und ihre Früherkennung

3.2.1 Sehtest

Der Sehtest konnte bei 269 der 276 ICSI-Kinder und bei 269 der 273 Kontroll-Kinder vollständig durchgeführt werden. Bei 4 Kontroll-Kindern und bei 7 ICSI-Kindern konnte eine Visusbestimmung wegen Verweigerung nicht durchgeführt werden, bei einem Kontroll-Kind war der Sehtest wegen Verweigerung nur für ein Auge durchführbar. Insgesamt fand sich bei 169 der 437 vollständig untersuchten Kinder eine mindestens einseitige Visusminderung, d.h. ein Visus kleiner 0,8 bei Kindern vor der Vollendung des 5. Lebensjahres bzw. kleiner 1,0 bei Kindern ab

der Vollendung des 5. Lebensjahres. Dies entspricht einer Prävalenz von fast 32%. Da sich die Sehfähigkeit der Kinder fließend entwickelt, haben wir zusätzlich die Sehtests der Kinder mit auffälligem Sehtests genauer analysiert. Dabei zeigt sich, dass sich etwa die Hälfte der Kinder mit laut Sehtest auffälligem Visus in dem Bereich zwischen 0,8 und 1,0 befinden. Eine Sehschärfe unter 0,8 wurde bei 38 ICSI-Kindern und 44 Kontroll-Kindern gesehen. Der Visus war bei 75 ICSI-Kindern und bei 94 Kontroll-Kindern auffällig, bei 194 der ICSI-Kinder sowie bei 175 der Kontroll-Kinder war der Sehtest unauffällig. Eine Übersicht über die Ergebnisse des Sehtests zeigt Abbildung 4:

Abb 4: Ergebnisse des Sehtests



Nicht alle sehschwachen Kinder waren auf beiden Augen fehlsichtig. Bei etwa einem Drittel der fehlsichtigen Kinder war der Visus nur einseitig auffällig. Die Unterschiede zwischen den beiden Kohorten waren nicht signifikant. Eine Gesamtübersicht der Ergebnisse des Sehtests kann aus Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Ergebnisse des Sehtests

		Visus					Gesamt
		bds. unauffällig	einseitig auffällig	bds. auffällig	einseitig unauffällig, einseitig nicht bestimmbar	bds. nicht bestimmbar	
Gruppe	Kontrolle	175	33	61	1	3	273
	ICSI	194	25	50	0	7	276
Gesamt		369	58	111	1	10	549

3.2.2 Visusanamnese

In den Untersuchungen wurde auch erhoben, ob die untersuchten Kinder zum Studienzeitpunkt bereits Brillenträger waren. 27 ICSI-Kinder und 42 Kontroll-Kinder trugen zum Untersuchungszeitpunkt eine Brille. Bei 14 ICSI-Kindern sowie 12 Kontroll-Kindern wurde die Dokumentation dieser Angabe vergessen, jedoch wurde zusätzlich noch anamnestisch nach einer Fehlsichtigkeit gefragt. Da in 25 der 26 undokumentierten Fälle keine Fehlsichtigkeit in der Anamnese vorlag, kann davon ausgegangen werden, dass diese 25 Kinder keine Brillenträger sind. Somit bleibt die Zahl der Brillenträger in beiden Gruppen konstant. Bei einem ICSI-Kind wurde weder ein Sehtest noch eine Visusanamnese durchgeführt.

Von den in der Sehschärfenbestimmung auffälligen Kindern trugen 34% der Kontrollen (n = 31) und 27% der ICSI-Kinder (n = 19) eine Brille. Dies bedeutet nicht, dass jedes Kind mit einer auffälligen Sehschärfe unbedingt eine Brille benötigt hätte, jedoch ist in jedem Fall eine Kontrolle nötig. Der Unterschied der jeweiligen Anteile der Brillenträger an den im Sehtest auffälligen Kindern in den beiden Gruppen war nicht signifikant.

3.2.3 Qualität des Früherkennungsprogramms bei der Erkennung von Sehstörungen

Zunächst soll der Kennzifferkatalog der Dokumentationshefte ausgewertet werden, hier im Bezug auf Seh- und Hörstörungen. Dies betrifft die Kennziffern 21 – 23.

Tabelle 11: Verwendung der Kennziffern bei Sehstörungen

Kennziffer	Bedeutung der Kennziffer	Häufigkeit
21	Hochgradige Sehbehinderung, Blindheit	1
22	Schielkrankheit	0
23	Andere, die Entwicklung nicht in geringfügigem Maße gefährdende Fehlbildungen oder Erkrankungen der Augen	2

Die angebotenen Kennziffern wurden insgesamt in nur 3 Fällen verwendet. Bei 13 Kindern lag ein in den Bemerkungen dokumentierter Strabismus vor, der jedoch in keinem Fall im Kennzifferkatalog mit der für die Schielkrankheit vorgesehenen Kennziffer kodiert wurde.

Die Möglichkeit, frei formulierte Bemerkungen in das Untersuchungsheft einzutragen, wurde von den Kinderärzten weitaus häufiger genutzt als der zur Verfügung stehende Kennzifferkatalog.

Es fanden sich bei 23 Kindern insgesamt 29 frei formulierte Bemerkungen zu einer Fehlsichtigkeit. Hierbei wurden alle Hinweise auf eine Fehlsichtigkeit in die Auswertung der Bemerkungen mit einbezogen, beispielsweise auch der Verweis „Augenarzt“ oder „Brille“ als dokumentierte Fehlsichtigkeit gewertet. Am häufigsten dokumentiert war eine nicht näher bestimmte Sehschwäche. Manche Kinderärzte dokumentierten auch die Art der Sehschwäche, z.B. Astigmatismus oder Weitsichtigkeit. Eine Übersicht über alle gefundenen Bemerkungen zur Fehlsichtigkeit und die absolute Häufigkeit ihres Auftretens gibt Tabelle 12 :

Tabelle 12: Dokumentierte Fehlsichtigkeit in den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen bei ICSI-Kindern und Kontroll-Kindern

	ICSI	Kontrollen	Gesamt
Sehschwäche (nicht näher bestimmt)	2	7	9
Weitsichtigkeit	1	3	4
Astigmatismus	2	3	5
Anisometropie	0	1	1
Amblyopie	0	1	1
Sehfehler (nicht näher bestimmt)	2	0	2
Brillenträger	3	4	7
Gesamt	10	19	29*

*bei 6 Kindern fanden sich jeweils 2 Bemerkungen zu einer Fehlsichtigkeit

Die zweithäufigste dokumentierte Augenerkrankung war mit 11 Fällen der Strabismus. Andere Bemerkungen zu Augenerkrankungen beinhalteten insgesamt 6 Kinder mit einer Tränengangsstenose, 3 Kinder mit einer Konjunktivitis, 1 Kind mit einer Farbsinnschwäche, 1 Kind mit einer angeborenen Anisocorie sowie 1 Fall einer skleralen Einblutung.

Es ergaben sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Bemerkenswert ist, dass selbst bei den Brillenträgern (n=69) nur in 12 Fällen ein Hinweis auf eine Visusminderung dokumentiert war. D.h. bei 83% der Brillen tragenden Kindern war im Früherkennungsheft weder dokumentiert, dass sie Brillenträger waren, noch dass eine Visusminderung vorlag.

Im folgenden soll zusätzlich noch auf den Entdeckungszeitpunkt der jeweiligen Störung eingegangen werden. Hierbei werden einige Arten der dokumentierten Fehlsichtigkeiten als Visusminderungen zusammengefasst (Sehchwäche nicht näher bestimmt, Weitsichtigkeit, Astigmatismus, Anisometropie, Amblyopie, Sehfehler nicht näher bestimmt, Brillenträger). Dies waren insgesamt 29 Bemerkungen. Der Strabismus wird nicht als Visusminderung bezeichnet und geht daher nicht in die Darstellung ein.

Tabelle 13: Zahl und Anteil der je U-Stufe dokumentierten Visusminderungen an allen dokumentierten Visusminderungen (absolute Zahlen und kumulierte Häufigkeiten) a) Gesamt; b) ICSI-Kinder; c) Kontroll-Kinder

	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9	Gesamt
a) Fälle Gesamt	0	0	0	0	0	2	3	17	7	29
kumulierte %	0%	0%	0%	0%	0%	7%	17%	76%	100%	100%
b) Fälle ICSI	0	0	0	0	0	0	1	7	4	12
kumulierte %	0%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	67%	100%	100%
c) Fälle Kontrollen	0	0	0	0	0	2	2	10	3	17
kumulierte %	0%	0%	0%	0%	0%	12%	24%	82%	100%	100%

Tabelle 13 zeigt, dass die späteren U-Stufen U7, U8 und U9 im besonderen Maße zur Erkennung von Sehstörungen beitragen. Während in früheren U-Stufen fast keine Sehstörung dokumentiert war, steigt die Zahl der erkannten Fälle besonders zur U8 hin sprunghaft an.

Insgesamt 531 Kinder, davon 266 ICSI-Kinder und 265 Kontroll-Kinder, erfüllten die Einschlussbedingungen zur Überprüfung der Qualität des Früherkennungsprogramms bei der Erkennung von Sehstörungen (Teilnahme am Früherkennungsprogramm und vollständige Durchführung des Sehtests am Untersuchungstag).

Es zeigte sich, dass die Zahl der falsch-positiven Fälle, d.h. der trotz normalem Visus als visusgemindert eingestuft Fälle, recht gering ist (n=7). Die Zahl der

richtig-negativen Fälle, d.h. der bei unauffälligem Visus tatsächlich als unauffällig eingestuft Fälle, ist sehr hoch (n=359). Jedoch ist auch die Zahl der falsch-negativen Fälle, d.h. der bei auffälligem Visus als unauffällig eingestuft Fälle, recht groß (n=151). Die Zahl der richtig-positiven Fälle, d.h. der bei auffälligem Visus als auffällig eingestuft Fälle, ist gering (n=13). Eine Übersicht über diese Angaben und ihre detailliertere Aufschlüsselung nach ICSI-Kindern und Kontroll-Kindern gibt Tabelle 14:

Tabelle 14: Ergebnisse des Sehtests und Hinweise auf eine Visusminderung im Kinderuntersuchungsheft a) Gesamt; b) ICSI-Kinder; c) Kontroll-Kinder

Befunde im Rahmen der Studie	Kein Hinweis im Kinderuntersuchungsheft	Visusminderung im Heft dokumentiert	Gesamt
a) Visus auffällig (Gesamt)	152	13	165
a) Visus unauffällig (Gesamt)	359	7	366
b) Visus auffällig (ICSI-Kinder)	69	4	73
b) Visus unauffällig (ICSI-Kinder)	191	2	193
c) Visus auffällig (Kontrollen)	83	9	92
c) Visus unauffällig (Kontrollen)	168	5	173

Aus den Daten lässt sich auch die Sensitivität und Spezifität des Kinderfrüherkennungsprogramms für die Ermittlung von Visusminderungen berechnen. Die Sensitivität ist der Anteil der tatsächlich sehgeschwachen Kinder, die auch im Früherkennungsprogramm als sehgeschwach erkannt werden, an allen sehgeschwachen Kindern. Sie drückt also aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein sehgemindertes Kind auch als ein solches im Früherkennungsprogramm erkannt wird. Die Sensitivität des Kinderfrüherkennungsprogramms für Visusminderungen liegt für ICSI-Kinder bei 5,5%, für die Kontroll-Gruppe bei 10,2% und für die Gesamtkohorte bei 8,5%. Dies bedeutet, dass ein sehgemindertes Kind nur eine etwa 8,5%ige Chance hat, im Früherkennungsprogramm auch als ein solches erkannt zu werden, bzw. dass dort entsprechende Befunde dokumentiert werden. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass über 90% der Visusminderungen im Früherkennungsprogramm nicht erkannt werden.

Die Spezifität ist der Anteil der tatsächlich sehgesunden Kinder an allen im Kinderfrüherkennungsprogramm als sehgesund eingestuft Kinder. Sie drückt also aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein normalsichtiges Kind auch als ein

solches eingestuft wird. Die Spezifität des Kinderfrüherkennungsprogramms für die Erkennung von Visusminderungen beträgt für ICSI-Kinder 99,0%, für die Kontroll-Gruppe 97,1% und für die Gesamtkohorte 98,1%. Dies bedeutet, dass ein sehgesundes Kind mit einer 98,1%igen Wahrscheinlichkeit im Kinderfrüherkennungsprogramm als sehgesund eingestuft wird.

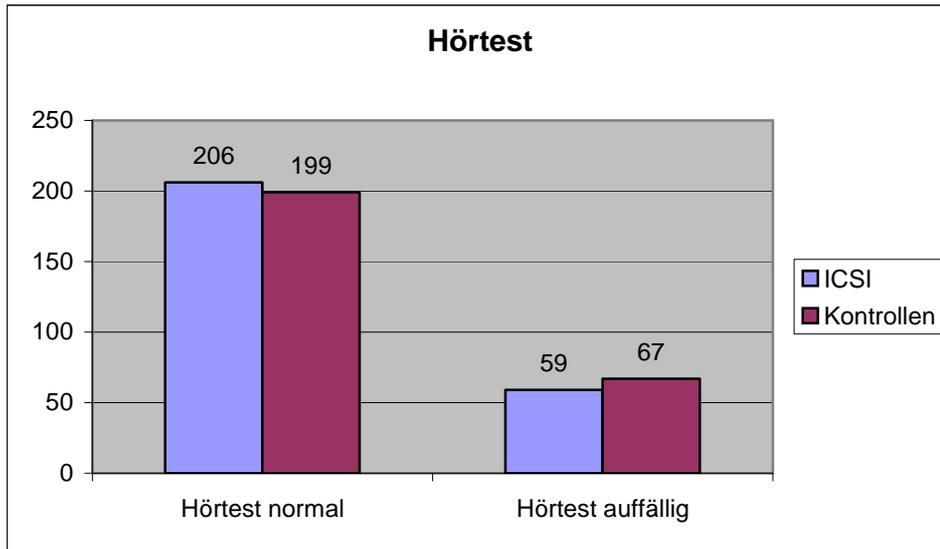
Da aber Sensitivität und Spezifität die Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung nicht berücksichtigt, sollen hier noch positive und negative prädiktive Werte (siehe Formeln 3 und 4) zur Beurteilung herangezogen werden. In diesem Fall sagt der ppV aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Kind bei einem positiven Testergebnis tatsächlich eine Sehstörung hat. Der npV sagt aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Kind bei negativem Testergebnis auch tatsächlich normalsichtig ist. Der ppV als Anteil der wahr positiv getesteten Kinder an allen Kindern, die ein positives Testergebnis hatten, liegt bei $13/20=65\%$. Das bedeutet für die Eltern, dass ein im Früherkennungsprogramm sehgemindert eingestuftes Kind eine 65%ige Wahrscheinlichkeit hat, tatsächlich auch sehgemindert zu sein. Der negative prädiktive Wert ist eine Angabe über die Wahrscheinlichkeit, dass eine Erkrankung bei einem negativen Testergebnis tatsächlich nicht vorliegt. In diesem Fall liegt damit der npV bei $359/511=70\%$. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein im Früherkennungsprogramm als sehgesund eingestuftes Kind tatsächlich auch sehgesund ist, liegt damit also bei 70%.

3.3 Hörstörungen und ihre Früherkennung

3.3.1 Siebttest

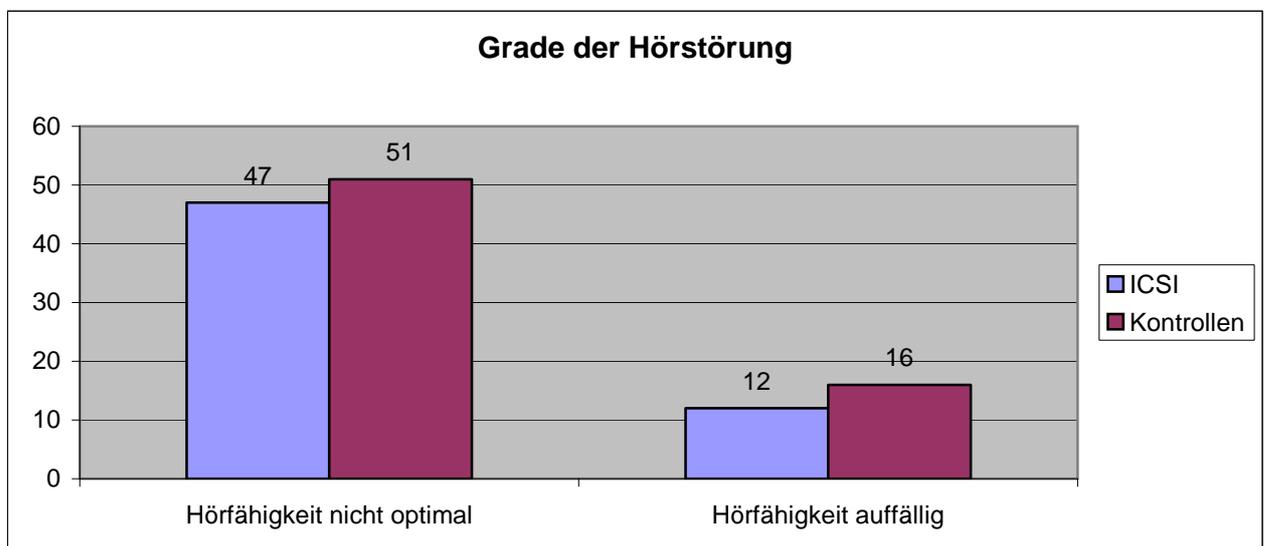
Der Test konnte an insgesamt 531 (96,7%) der 549 Kinder vollständig durchgeführt werden. Bei 126 (23,7%) der 531 vollständig getesteten Kinder war der Hörtest auffällig, d.h. mindestens ein Ton einer Frequenz konnte erst bei einer Lautstärke von über 20 dB gehört werden. Dies betraf 59 (22,3%) der 265 vollständig getesteten ICSI-Kinder und 67 (25,2%) der 266 vollständig getesteten Kontroll-Kinder. Dies ist in Abbildung 5 noch einmal dargestellt.

Abb. 5: Ergebnisse des Hörtests



Die Unterschiede zwischen den beiden Kohorten waren nicht signifikant. In der Auswertung wird die festgestellte Fehlhörigkeit in zwei unterschiedliche Schweregrade eingeteilt. Bei 47 (17,7%) ICSI-Kindern und bei 51 (19,1%) Kontroll-Kindern war die Hörfähigkeit nicht optimal. Das bedeutet, dass mindestens ein Ton einer Frequenz erst bei einer Lautstärke über 20 dB jedoch unter 40 dB gehört werden konnte. Dies entspricht 18,5% der Gesamtkohorte. Bei 12 (4,5%) ICSI-Kindern und 16 (6,0%) Kontroll-Kindern war die Hörfähigkeit auffällig (siehe Abbildung 6). Das bedeutet, dass mindestens ein Ton einer Frequenz erst bei einer Lautstärke größer oder gleich 40 dB gehört werden konnte. Dies entspricht 5,3% der Gesamtkohorte.

Abb.6: Schweregrade der Hörstörung bei auffälligem Siebtest

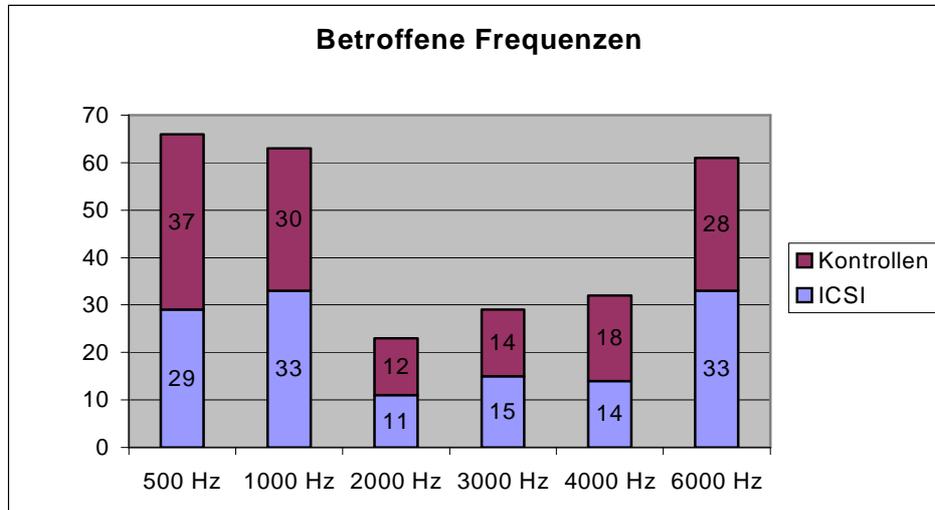


In 18 Fällen konnte der Siebtest aus folgenden Gründen nicht durchgeführt werden:

3 Kinder verweigerten die Mitarbeit vollständig, 1 Kind konnte sich nach der ersten Hälfte der Testung nicht mehr konzentrieren, so dass der Siebtest abgebrochen werden musste. Die Hörfähigkeit war bis zu diesem Zeitpunkt in allen Frequenzen unauffällig. In 4 Fällen war das Gerät zum Untersuchungszeitpunkt defekt, in 9 Fällen war der Grund für die fehlende Durchführung nicht dokumentiert. 1 Kind konnte die Aufgabenstellung auch nach längeren Erklärungsversuchen nicht umsetzen.

Wenn der Hörtest auffällig war, so waren davon besonders die tiefen und hohen Töne betroffen. Die Frequenzen des Sprachbereiches, die sich etwa zwischen 2000 und 4000 Hz befinden, waren nur etwa halb so oft von einer Hörminderung betroffen. Eine Übersicht über die Häufigkeit der von Hörminderungen betroffenen Frequenzen des Siebtests gibt Abbildung 7.

Abb. 7: Von Hörminderungen betroffene Frequenzen im auffälligen Hörtest



Insgesamt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Hörfähigkeit der beiden Kohorten.

3.2.2 Otoskopie

In der Ohruntersuchung aller Kinder mittels Otoskop fanden sich verschiedene Auffälligkeiten. Besonders häufig waren die Paukenröhrchen, aber auch

Trommelfellnarben vertreten. Eine detaillierte Auflistung der Befunde zeigt Tabelle 15. Bei manchen Kindern waren auch mehrere der genannten Befunde vorhanden. Bei insgesamt 9 Kindern war die Untersuchung der Ohren mittels Otoskop ohne Angabe von Gründen nicht oder nur teilweise möglich. Ein Kind konnte nicht untersucht werden, da das Otoskop zum Untersuchungszeitpunkt defekt war.

Tabelle 15: Befunde der Otoskopie

Ohruntersuchung	ICSI	N-ICSI	Gesamt
Paukenröhrchen mind. einseitig	9	8	17
Trommelfellnarbe mind. einseitig	9	7	16
Erguss mind. einseitig	5	5	10
Verlegung durch Cerumen mind. einseitig	6	12	18
Gefäßinjektion mind. einseitig	5	0	5
mattes Trommelfell mind. einseitig	1	9	11
Rötung des Trommelfells mind. einseitig	3	3	6
Trommelfell vorgewölbt mind. einseitig	0	3	3
Trommelfell retrahiert einseitig	1	0	1
Trommelfellperforation einseitig	1	1	2
Sekret mind. einseitig	0	3	3
Apostasis otum	2	1	3
dunkler Fleck im äußeren Gehörgang	0	1	1
Schleimhautpolyp im äußeren Gehörgang	0	1	1
schwarzer Limbus	0	1	1
nicht einsehbar mind. einseitig	12	4	16
Gesamt	54	59	113

Auffällige Befunde in der Untersuchung der Ohren können sich auf den Hörtest auswirken. Daher sollen die Befunde der Otoskopie zu den Ergebnissen des Hörtests in Bezug gesetzt werden. Der Anteil der Kinder mit einem auffälligen Otoskopiebefund unter den Kindern mit auffälligem Hörtest lag bei 33%, während er bei Kindern mit unauffälligem Otoskopiebefund nur 16% betrug. Eine positiver Otoskopiebefund geht also mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen Hörtest einher wie ein unauffälliges Otoskopieergebnis. Gleichzeitig war der Anteil der Kinder mit unauffälligem Otoskopiebefund unter

den im Hörtest unauffälligen Kindern deutlich höher als unter den im Hörtest auffälligen Kindern (86% vs. 67%). Eine Übersicht über diese Angaben zeigt Tabelle 16:

Tabelle 16: Otoskopiebefunde und Ergebnisse des Hörtests

	Hörtest auffällig	Hörtest unauffällig
Otoskopie auffällig	41	56
Otoskopie unauffällig	85	349

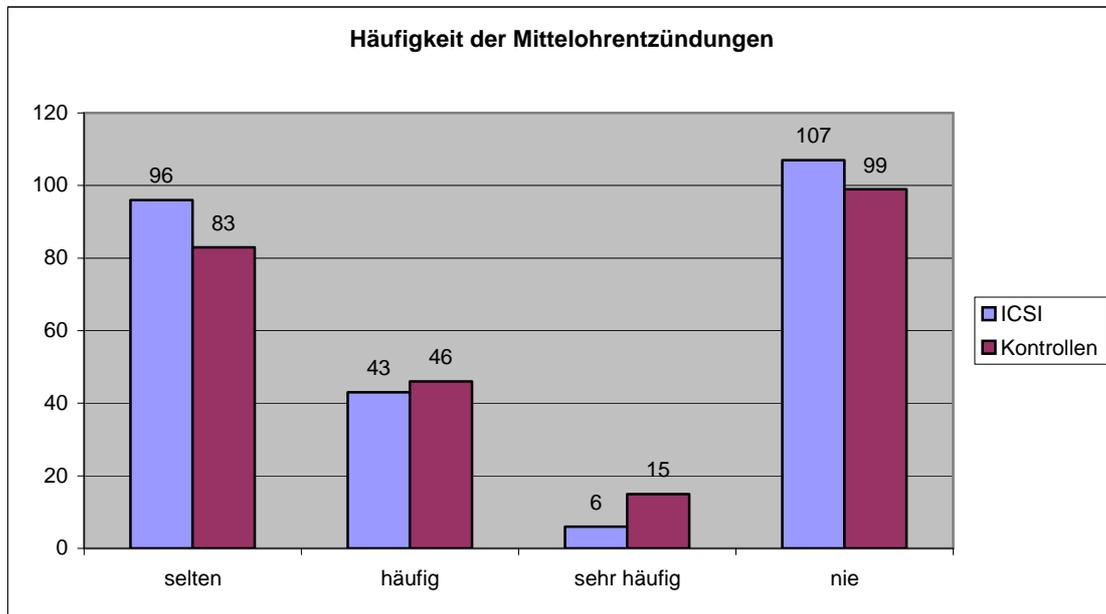
3.2.3 Höranamnese

Bei den Kindern, bei denen der Hörtest nicht optimal war, d.h. die mindestens einen Ton einer Frequenz erst bei einer Lautstärke von über 20 dB jedoch unter 40 dB hören konnten, war bei 10 von 51 (18%) der Kontroll-Kinder und bei 4 von 47 (9%) der ICSI-Kinder eine Hörstörung in der Anamnese bekannt. Bei den Kindern, bei denen der Hörtest auffällig war, d.h. die mindestens einen Ton einer Frequenz erst bei einer Lautstärke größer oder gleich 40 dB hören konnten, war bei 7 von 16 (70%) der Kontrollkinder und bei einem der 12 (<1%) ICSI-Kinder eine Hörstörung in der Anamnese bekannt. Der zunächst augenfällige Unterschied zwischen diesen Prozentzahlen ist in Anbetracht der insgesamt geringen absoluten Häufigkeit mit Vorsicht zu bewerten. Ein Kind trug zum Untersuchungszeitpunkt ein Hörgerät. Es handelte sich um ein ICSI-Kind.

Bei 63% der Kontroll-Kinder und bei 61% der ICSI-Kinder bestand eine mindestens einmalige Mittelohrentzündung in der Anamnese. Auch die Häufigkeit der Mittelohrentzündungen wurde in der Anamnese erfragt. Für die bessere Übersichtlichkeit habe ich diese Angaben in 4 Gruppen unterteilt mit nie (= 0 mal) selten (= 1-2 mal), häufig (3-5 mal) und sehr häufig (>5 mal) aufgetretenen Mittelohrentzündungen. 99 Kontroll-Kinder und 107 ICSI-Kinder litten zum Untersuchungszeitpunkt noch nie unter einer Mittelohrentzündung. Bei 83 Kontroll-Kindern und 96 ICSI-Kindern war es selten zu einer Mittelohrentzündung gekommen. 46 Kontroll-Kinder und 43 ICSI-Kinder litten häufig unter einer Mittelohrentzündung. 15 Kontroll-Kinder und 6 ICSI-Kinder litten sehr häufig unter Mittelohrentzündungen. Eine Übersicht über das Auftreten der Mittelohrentzündung gibt Abbildung 8. In 54 Fällen, davon 30 Kontroll-Kinder und 24 ICSI-

Kinder, konnte keine genaue Angabe zu der absoluten Häufigkeit der Mittelohrentzündungen gemacht werden.

Abb. 8: Häufigkeit von Mittelohrentzündungen



Interessant ist nun, ob die Häufigkeit einer Mittelohrentzündung in der Anamnese mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen Hörtest einhergeht. Für diese Auswertung können nur solche Kinder eingeschlossen werden, für die sowohl ein vollständiger Hörtest durchgeführt werden konnte als auch eine Angabe zur absoluten Häufigkeit des Auftretens von Mittelohrentzündungen durch die Eltern gemacht werden konnte. Dies traf für 480 Kinder zu. In Tabelle 17 ist das Auftreten von Mittelohrentzündungen den Hörtestergebnissen gegenüber gestellt. Da es keine signifikanten Unterschiede zwischen ICSI-Kindern und Kontroll-Kindern gab, wird auf eine getrennte Darstellung verzichtet.

Tabelle 17: Hörtestergebnisse und Häufigkeit von Mittelohrentzündungen

	Häufigkeit von Mittelohrentzündungen				Gesamt
	nie	selten	häufig	sehr häufig	
Hörfähigkeit normal	162 (44%)	128 (35%)	63 (17%)	13 (4%)	366
Hörfähigkeit nicht optimal	33 (36%)	36 (39%)	19 (21%)	4 (4%)	92
Hörfähigkeit auffällig	6 (27%)	8 (36%)	6 (27%)	2 (10%)	22
Gesamt	201	172	88	19	480

Ein signifikant erhöhtes Risiko für eine aktuelle Hörstörung bei häufigen und sehr häufigen Mittelohrentzündungen in der Vergangenheit besteht nicht.

3.2.4 Qualität des Früherkennungsprogramms bei der Erkennung von Hörstörungen

Der Kennzifferkatalog des Früherkennungsprogramms wurde im Dokumentationsheft in keinem Fall verwendet. Auch bei dem Kind, das ein Hörgerät trug, wurde kein Gebrauch vom Kennzifferkatalog gemacht (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Verwendung des Kennzifferkatalogs bei Hörstörungen

Kennziffer	Bedeutung der Kennziffer	Häufigkeit
24	hochgradige Hörbehinderung, Gehörlosigkeit	0
25	Andere, die Entwicklung in nicht geringfügigem Maße gefährdende Fehlbildungen oder Erkrankungen der Ohren	0

In den frei formulierten Bemerkungen fanden sich bei 33 Kindern Hinweise auf eine Erkrankung der Ohren, davon 15 Kinder mit Hinweisen auf eine Hörstörung. Die anderen Erkrankungen der Ohren waren hauptsächlich Paukenergüsse und Mittelohrentzündungen. Bei den Mädchen wurden Hörstörungen etwas früher entdeckt als bei den Jungen. So sind bei den Mädchen bis zur U7 mehr als die Hälfte der Fälle bereits dokumentiert, während bei Jungen erst bei der U8 knapp die Hälfte der Fälle erkannt ist. Eine Übersicht über die Zahl und die erstmalige Dokumentation je U-Stufe zeigt Tabelle 19:

Tabelle 19: Zahl der je U-Stufe neu dokumentierten Fälle und Anteil der je U-Stufe dokumentierten Hörstörungen an allen dokumentierten Hörstörungen (absolute Zahlen und kumulierte Häufigkeiten) a) Gesamt; b) ICSI-Kinder; c) Kontrollen

	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9	Gesamt
Fälle Gesamt	0	1	1	1	0	0	7	5	15
kumulierte %	0%	7%	13%	20%	20%	20%	67%	100%	100%
Fälle ICSI	0	1	0	1	0	0	3	1	6
kumulierte %	0%	17%	17%	33%	33%	33%	83%	100%	100%
Fälle Kontrollen	0	0	1	0	0	0	4	4	9
kumulierte %	0%	0%	11%	11%	11%	11%	56%	100%	100%

Ähnlich wie bei den Hörstörungen zeigt Tabelle 19 deutlich, dass Hörminderungen besonders in den späteren U-Stufen dokumentiert wurden. Der sprunghafte Anstieg der dokumentierten Fälle in der U8 und U9 zeigt deren besondere Bedeutung.

Unter den dokumentierten Ohrerkrankungen waren eine herabgesetzte Hörfähigkeit und Paukenergüsse besonders häufig dokumentiert. Unter den 33 Kindern mit einer Bemerkung zu einer Ohrenerkrankung waren bei 6 Kindern 2 Störungen dokumentiert. Dies war in 4 Fällen eine herabgesetzte Hörfähigkeit in Kombination mit einer Paukendrainage. Hier waren 2 Fälle ICSI-Kinder und 2 Fälle Kontroll-Kinder. In 1 Fall lag eine herabgesetzte Hörfähigkeit in Kombination mit einem Paukenerguss vor, in 1 Fall lag eine Otitis media in Kombination mit einer Paukendrainage vor. Bei beiden Fällen handelte es sich um ICSI-Kinder. Eine Übersicht über alle dokumentierten Ohrerkrankungen gibt Tabelle 20.

Tabelle 20: Übersicht aller in den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen dokumentierten Ohrerkrankungen (ICSI/Kontrollen)

	ICSI-Kinder	Kontrollen	Gesamt
Hörfähigkeit herabgesetzt	6	9	15
Otitis media	2	2	4
Paukenerguss	7	4	11
Paukendrainage	3	2	5
chron. rezidivierende Otitiden	1	0	1
Fehlbildung (Ohranhängsel)	1	1	2
Tubenkatarrh	0	1	1
Gesamt	20	19	39*

*Bei 6 Kindern waren 2 Störungen in ihrem Früherkennungsheft dokumentiert

Insgesamt 523 Kinder, davon 260 ICSI-Kinder und 263 Kontroll-Kinder, erfüllten die Einschlussbedingungen zur Überprüfung der Qualität des Früherkennungsprogramms bei der Erkennung von Hörstörungen (Teilnahme am Früherkennungsprogramm und vollständige Durchführung des Hörtests am Untersuchungstag).

In der Auswertung zeigte sich, dass die Zahl der richtig-positiven Fälle, d.h. der bei auffälligem Hörtest in der Studie bereits in U1-9 als auffällig eingestuft Kinder, gering ist (n=10). Die Zahl der richtig-negativen Fälle, d.h. der bei

unauffälligem Hörtest tatsächlich als unauffällig eingestuften Kinder, ist recht hoch (n=394). Die Zahl der falsch-negativen Fälle, d.h. der bei auffälligem Hörtest als unauffällig eingestuften Kinder, ist sehr hoch (n=113). Die Zahl der falsch-positiven Fälle, d.h. der bei unauffälligem Hörtest als auffällig eingestuften Fälle, ist dagegen gering (n=6). Eine Übersicht über diese Angaben sowie die Aufschlüsselung der Angaben nach den beiden Kohorten gibt Tabelle 21.

Tabelle 21: Ergebnisse des Hörtests und Hinweise auf eine Hörminderung im Kinderuntersuchungsheft a) Gesamt; b) ICSI-Kinder; c) Kontroll-Kinder

Befunde im Rahmen der Studie	Kein Hinweis im Kinderuntersuchungsheft	Hörminderung im Heft dokumentiert	Gesamt
a) Hörtest auffällig (Gesamt)	113	10	123
a) Hörtest unauffällig (Gesamt)	394	6	400
b) Hörtest auffällig (ICSI-Kinder)	53	3	56
b) Hörtest unauffällig (ICSI-Kinder)	199	5	204
c) Hörtest auffällig (Kontrollen)	60	7	67
c) Hörtest unauffällig (Kontrollen)	195	1	196

Auch für die Hörtests im Kinderfrüherkennungsprogramm lässt sich die Sensitivität und Spezifität bestimmen. Die Sensitivität ist in diesem Fall der Anteil der tatsächlich hörgeminderten Kinder, die im Früherkennungsprogramm auch als hörgemindert erkannt werden, an allen tatsächlich hörgeminderten Kindern. Sie drückt also aus, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein hörgemindertes Kind im Kinderfrüherkennungsprogramm auch als ein solches erkannt wird. Die Sensitivität wird nach obenstehender Formel (Formel 1) berechnet. Sie beträgt für die ICSI-Kinder 5,5%, für die Kontroll-Kinder 10,4% und für die Gesamtkohorte 8,1%. Dies bedeutet, dass eine vorliegende Hörminderung nur in etwa 8% der Fälle erkannt wird, bzw. als solche im Heft dokumentiert wird. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass über 90% der Kinder mit einer Hörminderung im Früherkennungsprogramm unerkannt bleiben.

Die Spezifität ist in diesem Fall der Anteil der hörgesunden Kinder, die im Früherkennungsprogramm auch als hörgesund erkannt werden, an allen tatsächlich hörgesunden Kindern. Sie drückt also aus, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein hörgesundes Kind im Kinderfrüherkennungs-

programm auch als ein solches erkannt wird. Die Spezifität wird nach obenstehender Formel (Formel 2) berechnet. Sie beträgt für die ICSI-Kinder 97,5%, für die Kontroll-Kinder 99,5% und für die Gesamtkohorte 98,5%. Dies bedeutet, dass ein normal hörendes Kind mit einer Wahrscheinlichkeit von 98,5% im Früherkennungsprogramm als gesund eingestuft wird. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass weniger als 2% der hörgesunden Kinder irrtümlicherweise als auffällig in der Hörfähigkeit eingestuft werden .

Der positive prädiktive Wert (siehe Formel 3) für die Erkennung von Hörstörungen im Früherkennungsprogramm, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass ein positiver Befund im Programm auch tatsächlich mit einer Hörstörung einhergeht, liegt bei $ppV = 10/16 = 62,5\%$. Der negative prädiktive Wert (siehe Formel 4), d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass ein negativer Befund im Programm auch eine normale Hörfähigkeit bedeutet, liegt bei $npV = 393/407 = 96,8\%$.

4. Diskussion

Diese Studie hatte das Ziel, die Effektivität und Qualität des Früherkennungsprogramms für Kinder am Beispiel von Seh- und Hörstörungen zu untersuchen. Gleichzeitig sollten spezielle mit der ICSI assoziierte Risiken im Hinblick auf diese Störungen untersucht werden. Dazu konnte ein Gesamtkollektiv von 549 Kindern, davon 276 Kinder nach ICSI und 273 Kontroll-Kinder, untersucht werden.

4.1 Inanspruchnahme des Früherkennungsprogramms für Kinder

Unsere Untersuchung zeigt, dass 99% der Studienkinder am Früherkennungsprogramm teilnahmen. Über 86% der insgesamt untersuchten Kinder nahmen sogar an allen bis zu ihrem Lebensalter vorgesehenen Untersuchungen teil. Damit war die Teilnahmeregelmäßigkeit in der von uns untersuchten Kohorte deutlich höher als die in der Literatur gefundenen Zahlen: Nur 50% der deutschen Kinder nahmen im Jahr 2002 alle Früherkennungsuntersuchungen von U3-U8 wahr (Altenhofen 2002). Bei den Einschulungsuntersuchungen zeigte sich eine zu den späteren Untersuchungen abnehmende Teilnahmequote von etwa 98% in der U1 auf 87% in der U9 (Untersuchungen des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes in Schleswig-Holstein von 2005). Die Beteiligung am Früherkennungsprogramm in unseren Studienkohorten verläuft auf den ersten Blick ähnlich wie im Schleswig-Holsteinischen Durchschnitt: Sie nimmt zu den späteren Untersuchungen hin von über 98% auf 90% ab. Dabei gibt es jedoch bei der Bewertung der Daten des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes Einschränkungen. Die Auswertung der Daten bezog sich nur auf die Kinder, die das Dokumentationsheft zur Einschulungsuntersuchung vorlegten. Dies war nur bei knapp 90% der Kinder der Fall. Der Anteil der Kinder, die das Heft nicht vorlegten, wurde nicht in die Beteiligungsquoten mit eingerechnet. Dabei ist der Anteil der Kinder, die beispielsweise überhaupt nicht am Früherkennungsprogramm teilnehmen, nur unter den Kindern ohne Dokumentationsheft zu finden. Daher ist die Einschätzung der Beteiligung am

Früherkennungsprogramm für Kinder in Schleswig-Holstein auf jeden Fall zu positiv. In beiden Studienkohorten ist die Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen zu den späteren Untersuchungen höher anzunehmen als im Schleswig-Holsteinischen Durchschnitt.

Während in unserer Kohorte etwa 10% der Kinder eine Untersuchung und knapp 2% der Kinder zwei Untersuchungen ausließen, lag die Zahl der ausgelassenen Untersuchungen auf alle deutschen Kinder bezogen deutlich höher: Hier ließen 30% eine und 12 % zwei Untersuchungen aus (Altenhofen 2002).

Die Beteiligung am Früherkennungsprogramm für Kinder in Deutschland ist insgesamt als akzeptabel zu werten, auch wenn im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen im Idealfall eigentlich alle Kinder gesehen werden sollten. Die Beteiligung am Programm hat sich in den letzten Jahren kaum verändert, sie entspricht in etwa der Beteiligung vor 20 Jahren (Weidman 1985).

Die Kinder unseres Studienprogramms nahmen im Vergleich insgesamt häufiger am Früherkennungsprogramm teil als der Schleswig-Holsteinische Durchschnitt. Diese höhere Beteiligung mag sicherlich auf einen Rekrutierungsbias zurückzuführen sein. Bei den an unserer Studie teilnehmenden Eltern handelte es sich ausschließlich um Eltern aus Ober- und Mittelschicht. Die unteren sozialen Schichten waren gänzlich unterrepräsentiert. Dabei haben Analysen gezeigt, dass die Beteiligung am Früherkennungsprogramm für Kinder in unteren sozialen Schichten sowie bei Migrantenkindern deutlich geringer ist als bei Kindern deutscher Eltern und bei mittlerer oder oberer sozialer Schicht (Bericht über die Untersuchungen des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes in Schleswig-Holstein im Jahr 2005). Es haben offensichtlich besonders solche Eltern mit ihren Kindern an unserer Studie teilgenommen, die besonderen Wert auf die medizinische Untersuchung ihrer Kinder im Rahmen der Früherkennung legen. Durch diese Überrepräsentation besonders interessierter Eltern kommt es eventuell zu einer Überschätzung der realen Teilnahmequoten in den beiden Kohorten, es führt jedoch auch zu deren Vergleichbarkeit, da die Schichtverteilung in beiden Kohorten ebenso wie die Beteiligung am Programm ähnlich war.

Sieht man sich die Teilnahmequoten in der ICSI-Gruppe im Vergleich mit anderen Kohorten an, fällt auf, dass ICSI-Eltern etwas häufiger und regelmäßiger mit ihren Kindern am Früherkennungsprogramm für Kinder teilnahmen als die Kontrollkohorte. Auch wenn dieser Unterschied keine Signifikanz erreicht, ist in

den Zahlen eine Tendenz erkennbar. Dies ist eventuell auf ein erhöhtes Sicherheitsbedürfnis der Eltern zurückzuführen, eventuell ist auch der Wille der Eltern, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, deutlicher ausgeprägt, wie sich schon dadurch annehmen lässt, dass diese Eltern sich bereits einer Kinderwunschbehandlung unterzogen.

In der Literatur zeigten sich viele Hinweise auf eine besondere Aufmerksamkeit den ICSI-Kindern gegenüber, wie regelmäßiger Teilnahme an Schwangerschaftsuntersuchungen, regelmäßiger und häufigerer Medikamenteneinnahme (Ludwig et al 2006), höhere Kaiserschnitttraten auch bei reif geborenen Einlingen (Sutcliffe et al 2001, Katalinic et al 2004), häufigere Ultraschalluntersuchungen (Ludwig et Katalinic 2005), längere Hospitalisierungsdauer der Mutter (Ludwig et al 1999a, Hansen et al 2002, Place und Englert 2003) und der ausdrückliche Rat an die Ärzte, den Eltern mit ihrer besonderen Schwangerschaft besonders hohe Aufmerksamkeit zu widmen (Tanbo et al 1995). All dies lässt vermuten, dass sich dieser Trend als eine Art „precious-child-Effekt“ auch in der weiteren Entwicklung der Kinder widerspiegeln würde.

Dieser Effekt ist nach Auswertung der Daten an der etwas häufigeren Teilnahme der ICSI-Kohorte am Früherkennungsprogramm für Kinder zwar teilweise noch erkennbar, jedoch zeigt die Auswertung weiterer Daten ein etwas entspannteres Bild der Eltern ihren Kindern gegenüber als angenommen. So zeigte sich bei der Datenerhebung auch, dass in 68 Fällen, davon 36 Kontroll-Kinder und 32 ICSI-Kinder, keine genaue Angabe zu der absoluten Häufigkeit der Mittelohrentzündungen gemacht werden konnte. Eine ärztlich erhöhte Aufmerksamkeit spiegelt sich in der Dokumentation in den Untersuchungsheften, der therapeutischen Versorgung oder der eventuell früheren Erkennung von Gesundheitsstörungen nicht wider.

4.2 Früherkennung von Sehstörungen

Snowdon und Stewart-Brown bezweifelten in ihrem systematischen Review noch vor 10 Jahren den Nutzen eines Vorschulscreenings, da nicht erwiesen sei, ob die Behandlung von Amblyopie, Brechungsfehlern oder Strabismus effektiv und für die

Kinder überhaupt von Wichtigkeit sei (Snowdon und Stewart-Brown 1997). Sie wurden von Wissenschaftlern unterstützt, die meinten, dass größere Störungen auch ohne Screening identifiziert werden würden (Bamford et al 1998, Robinson 1998). Obwohl also Zweifel bestanden, ob ein Vorschulscreening auf Störungen der Sehfähigkeit und geminderte Formen des Strabismus aufgrund der Geringfügigkeit dieser Störungen überhaupt Vorteile brächte, ist ein Sehscreening bereits seit 30 Jahren Teil des gesetzlichen Früherkennungsprogramms für Kinder. Dass es sich hierbei um die richtige Entscheidung gehandelt hat, wird von Ergebnissen vieler Forschergruppen unterstützt. Die vulnerable Phase der Entwicklung der Sehfähigkeit erstreckt sich bis in die ersten Lebensjahre (Blakemore 1991). Die Plastizität des visuellen Systems scheint auch während der Adoleszenz erhalten zu bleiben – der Status eines unbehandelten amblyopen Auges verschlechtert sich daher weiter (Wenzel 1998). Da auch das „gute“ Auge eines amblyopen Patienten meist keinen normalen Visus erreicht (Wenzel 1998), ist es besonders wichtig, durch eine frühzeitige Therapie möglichst schon im Kindesalter eine gute Funktionalität der Augen zu erreichen (Barry et al 2004).

In unserer Studie beschränkte sich das Screening auf Sehstörungen ausschließlich auf die Bestimmung des Fernvisus, der gleichzeitig auch das wichtigste Instrument zur Diagnostik der Amblyopie darstellt (König und Barry 2002, Hartmann et al 2000, Käsmann-Kellner et al 1998). Weitere Untersuchungsmethoden wie Cover-Tests und Augenmotilitätstests erbringen nur wenige zusätzlich erkannte Fälle (König und Barry 2002). Daher wurde in unserer Studie auf zusätzliche Tests verzichtet. Es handelte sich also um eine reine Screeninguntersuchung, deren Ergebnisse lediglich als Hinweise auf eventuell vorliegende Störungen und nicht als Diagnose gewertet werden dürfen.

In Schleswig-Holstein liegt der im Rahmen der Einschulungsuntersuchungen gefundene Anteil von Kindern, bei denen sich im dort durchgeführten Sehtest ein Hinweis auf eine Visusminderung ergab, bei etwa 19% (Bericht über die Untersuchungen des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes in Schleswig-Holstein im Jahr 2005). Unter Verwendung der Kindersehtafel nach Prof. Rassow fanden sich 169 Kinder mit einem ein- oder beidseitig auffälligen Visus. Das Sehscreening zeigte somit eine Visusminderung bei über 30% der Kinder. Geht man davon aus, dass sich die Sehschärfe noch entwickelt, ergibt sich innerhalb der als „Visus auffällig“ gewerteten Kohorte eine „Übergangsgruppe“ von Kindern mit nur

geringer Visusminderung. Dies betrifft insbesondere solche Kinder, die gerade erst das 5. Lebensjahr vollendet haben und für die mit dem Tag ihres 5. Geburtstags eine strengere Visusgrenze gilt. Etwa die Hälfte der in unserem Sehtest als auffällig gewerteten Kinder befinden sich in ebendiesem Übergangsbereich. Hier ist eine erneute Testung in einigen Monaten sinnvoll, da eine Entwicklung der Sehfähigkeit mit Erreichen von normalem Visus innerhalb weniger Monate nicht unwahrscheinlich ist. Berücksichtigt man in der Gruppe der Kinder mit auffälligem Visus nur jene mit einem Visus kleiner als 0,8, so halbiert sich die Prävalenz von Sehstörungen in unserer Kohorte. Dies entspricht etwa der vom Kinder- und Jugendärztlichen Dienst gefundenen Prävalenz.

Unsere Untersuchungsergebnisse wurden nicht in einer augenärztlichen Nachuntersuchung der Kinder validiert. Die sehr hohe gefundene Zahl lässt aber eher auf eine Überschätzung der tatsächlichen Prävalenz schließen. Dies ist für eine Screeninguntersuchung auf Sehschärfenminderungen nicht ungewöhnlich (Hard et al 1995, Käsmann-Kellner et al 1998). Bei einer Sehscreeninguntersuchung mit einem so hohen Anteil auffälliger Kinder ist jedoch von einer hohen Quote falsch-positiver Ergebnisse auszugehen. In einer englischen Studie, in der über 6700 Vorschulkinder ein Sehscreening unterliefen und dort positiv getestete Kinder anschließend von Augenärzten professionell nachuntersucht wurden, wurde von falsch-positiven Raten von 20% berichtet (Newman et al 1996). Auch Simons berichtet von ähnlich hohen Raten falsch-positiv getesteter Kinder bei Sehscreeninguntersuchungen (Simons 1996). Einerseits kann ein Anteil falsch-positiver Ergebnisse in Kauf genommen werden, da es sich um eine Screeninguntersuchung handelt, die zum Ziel hat, möglichst alle Kinder zu erkennen, die eine Sehschwäche haben. Gleichzeitig birgt eine so große Zahl an falsch-positiven Ergebnissen unnötige hohe Folgekosten für zusätzliche augenärztliche Nachuntersuchungen an eigentlich normalsichtigen Kindern.

Die meisten der bei uns untersuchten Kinder mit einer Sehschärfenreduktion zeigten nur eine geringe Visusminderung. Dies entspricht den Ergebnissen eines groß angelegten Screenings an 1080 Kindergartenkindern (Käsmann-Kellner et al 1998), in dem ebenfalls hauptsächlich geringe Visusminderungen bei Kindern im Kindergarten- und Vorschulalter festgestellt wurden. Ein Unterschied zwischen Mädchen und Jungen wie bei Allhoff dokumentiert (Allhoff 1988) zeigte sich dabei

konsistent mit den Ergebnissen der Einschulungsuntersuchung 2005 des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes Schleswig-Holstein nicht.

Insgesamt 10 Kinder, entsprechend 1,8% der Gesamtkohorte, verweigerten den Sehtest. Unsere Methode mit laminierten Handkarte und gründlichem Vertrautmachen mit den Symbolen war damit sehr effektiv und entspricht der Verweigerungsquote bei Durchführung von Sehtests durch geschulte Orthoptisten (Käsmann-Kellner et al 1998). Beim Kinderarzt kam es bei Verwendung von Kindersehtafeln zu einer Verweigerungsquote von 10% (Hohmann et al 1997).

Den größten Beitrag zur Erkennung von Sehstörungen im Kindesalter liefern die späteren Früherkennungsuntersuchungen U8 und die U9. Während bei der U7 erst 17% aller im Programm entdeckten Fälle an Sehminderungen dokumentiert sind, zeigt sich bei der U8 ein sprunghafter Anstieg auf 76%. Leider darf diese Zahl nicht fehlgedeutet werden. Die Sensitivität des Kinderfrüherkennungsprogramms für Sehstörungen ist mit 8,5% sehr schlecht. Und auch die hohe die Spezifität von über 98% darf nicht zu einer positiven Bewertung des Programms führen. Ziel ist schließlich die Identifikation möglichst aller Fälle mit einer Sehstörung. Dies ist bei einer geringen Sensitivität nicht gewährleistet. Bei der Auswertung der Bemerkungen in den Dokumentationsheften aus dem Früherkennungsprogramm wurden alle Hinweise auf eine Fehlsichtigkeit in die Auswertung der Bemerkungen mit einbezogen. Jeder Verweis auf eine Fehlsichtigkeit, wie beispielsweise auch die Notiz „Brille“, wurde als im Früherkennungsprogramm erkannte Fehlsichtigkeit gewertet. Damit war die Einschätzung sehr großzügig, denn besonders die speziellen Befunde wurden sicherlich von einem Augenarzt gestellt. Daher wird die Sensitivität des Früherkennungsprogramms für Sehstörungen in der vorliegenden Arbeit noch eher zu hoch eingeschätzt.

Die gefundenen Ergebnisse sind konsistent mit früheren Studien: Die Sensitivität zur Erkennung von Refraktionsanomalien im Früherkennungsprogramm beträgt in der Literatur für die U7 8%, die Spezifität 93% (Bode et al 1994). Diese Daten wurden 4 Jahre später erneut bestätigt: Sehfehler wurden im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen nur in 10% der Fälle erkannt (Hohmann et al 1998), und eine jüngere Studie zeigte, dass vorhandene Sehstörungen selbst in auffälligen Fällen (Kopfschiefhaltung, vermehrtes einseitiges Augenblinzeln) meist nicht im Rahmen von U4 bis U8 erkannt werden (Barry et al 2004).

Was sind die Ursachen für die niedrige Sensitivität der Untersuchungen? Unsere Daten und der Stand der Literatur erbrachten einige Hinweise:

Die meisten existierenden Sehtests für Kinder sind bei meist hoher Spezifität nicht ausreichend sensitiv (The Vision in Preschoolers Study Group 2004). Zur Visusprüfung in der U8 ist noch kein einheitlicher Standard eingeführt worden. Es werden die Verwendung von Bildersehtafeln, Sehtestgeräten (z.B. Rodenstock-Geräte) oder auch der H-Test, ein Sehtest, der sowohl mit kindgerechten Symbolen als auch akustischer Rückmeldung arbeitet, empfohlen (Beraterkreis "Krankheitsfrüherkennung im Kindesalter" des Zentralinstitutes 1991). Es gibt zur Zeit keine statistische Erhebung, welcher Test vornehmlich von den Kinderärzten verwendet wird. Die Anschaffungskosten für diese Tests rangieren jedoch von ca. 1000 Euro für ein Rodenstock-Gerät über ca. 400 Euro für den H-Test zu etwa 30 Euro für eine Sehtafel. Für die Durchführung des Tests fallen schließlich weitere Kosten an – vor allem für den personellen Aufwand. Die Kosten für die Durchführung eines Sehtests in der Kinderärztlichen Praxis betragen 11,79 Euro (König und Barry 2002). Angesichts der pauschalen Bezahlung der U8 bzw. U9 mit etwa 30 Euro für die gesamte Untersuchung wird klar, dass der Kinderarzt hier keine kostendeckende Bezahlung für die Durchführung des Tests erhält. Die Anschaffung eines teuren Sehtestgerätes ist nicht kosteneffizient.

Überraschenderweise sagen die Anschaffungskosten für die Sehtests jedoch auch nur wenig über die Qualität des Untersuchungsergebnisses aus.

So erreichten die Kinderärzte mit dem R5-Gerät eine Sensitivität von 20% und mit dem H-Test 54% (Hohmann et al 1997). In einer Studie wurden die verschiedenen für die in der Früherkennungsuntersuchung U8 empfohlenen Sehtests – also mittels Testgerät, Sehtafel und H-Test - evaluiert. Von diesen drei Tests kann nur einer der drei Tests empfohlen werden: der H-Test. Dieser Test wurde für Vorschulkinder auch im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey verwendet (Dippelhofer et al 2002), einer in ihrer Größe und Komplexität beispielhaften Studie an 18.000 Kindern und Jugendlichen in Deutschland zwischen 0 und 18 Jahren. Jedoch ist auch beim H-Test ein im Vergleich zur einfachen Sehtafel etwas aufwändigeres Material nötig, und eine genaue Anleitung und Schulung der Kinderärzte zur Erhöhung der Sensitivität ebenfalls unerlässlich (Hohmann et al 1998).

Die Qualität des Sehscreenings hängt nicht allein von der Qualität des Sehtests ab, sondern auch von der exakten Durchführung des Tests. Dies ergab eine deutsche Studie über die Qualität des Sehscreenings der Kinderärzte, wie es im Rahmen der U8 und U9 Vorsorgeuntersuchungen empfohlen wird. Hier zeigte sich, dass die Kinderärzte mit dem einzig validen der drei empfohlenen Sehtests eine Sensitivität von nur 54% erreichen. Ursprünglich kann mit dem Test eine Sensitivität von mehr als 90% erreicht werden (Hohmann et al 1998). Typische Fehler bei der Verwendung von Sehtafeln sind unzureichende Beleuchtung, Verwendung in unruhigen Räumen, falsche Testhöhe oder die Nicht-Einhaltung der empfohlenen Testdistanz (Hohmann et al 1997), was zum Teil am Nichtwissen der durchführenden Ärzte, jedoch auch an den zur Verfügung stehenden Möglichkeiten zur Testdurchführung liegt. Die Testdistanz von 5 Metern, wie sie häufig für Bildersehtafeln empfohlen wird, ist in Arztpraxen oft nur in Fluren vorhanden, die meist unruhig und nicht ausreichend beleuchtet sind. Neben den vielen gefundenen Fehlern bei der Durchführung in Kinderarztpraxen zeigte sich, dass nur bei 65% der Kinder, die bei der U8 gewesen waren, überhaupt ein Sehtest durchgeführt worden war (Rüssmann et al 1990). Ein Sehscreening gemäß den Empfehlungen wurde sogar nur in 4% der Fälle durchgeführt (Bode et al 1994). Diese Hinweise konnten nicht anhand des Dokumentationshefts erhoben werden, so dass eine Ursachensuche speziell für unsere Studienkohorte nicht möglich war. Die Ähnlichkeit der damals gefundenen Sensitivitäten im Vergleich mit unseren Ergebnissen lässt aber vermuten, dass die Fehler noch nicht behoben wurden.

69 Kinder waren Brillenträger. Ein Hinweis auf diese Tatsache fand sich nur bei insgesamt 12 Kindern im Dokumentationsheft. Auch der Kennzifferkatalog ist für die Dokumentation von Sehstörungen beinahe bedeutungslos, da er nur in 3 Fällen verwendet wurde. Bemerkenswert ist dabei, dass bei 13 Kindern ein Strabismus in den Bemerkungen dokumentiert war, die dazugehörige Kennziffer jedoch nie verwendet wurde. Dies deutet auf eine mangelhafte Dokumentation im Untersuchungsheft hin. Die Ursachen für diese zögerliche Verwendung des Kennzifferkatalogs sind noch nicht untersucht, möglicherweise zögert der Kinderarzt, dem Kind den Stempel einer schweren, die Entwicklung im erheblichen Maß beeinflussenden Erkrankung aufzudrücken.

Die Elternbeteiligung an den nötigen Nachuntersuchungen zeigte sich als gering: Weniger als die Hälfte der Eltern von im Screening auffälligen Kindern nehmen dann die nötige augenärztliche Nachuntersuchung wahr (Bode et al 1994). Auch wenn Eltern selbst den Verdacht auf das Vorliegen einer Sehschärfenminderung oder der Schielkrankheit haben, so stellen sie ihr Kind in nur 29% der Fälle einem Arzt vor (Käsmann-Kellner et al 1998). Dies deutet nicht nur auf die Unterschätzung des Problems durch die Eltern hin, sondern auch auf eine mangelnde Aufklärung über die dringende Notwendigkeit der möglichst baldigen augenärztlichen Versorgung. Diese Daten wurden im Rahmen einer neueren Studie erneut bestätigt: Eltern von Kindergartenkindern besaßen nur ungenügendes Wissen über die Amblyopie und andere Sehstörungen (Barry et al 2004).

In der Zusammenschau der Ergebnisse ist die Qualität und Effizienz des Früherkennungsprogramms im Bezug auf die Erkennung von Sehstörungen als mangelhaft zu bezeichnen. Es müssen erhebliche Anstrengungen unternommen werden, um die Qualität der Früherkennung von Sehstörungen in der kinderärztlichen Praxis zu verbessern.

4.3 Früherkennung von Hörstörungen

Angeborene kindliche Hörstörungen treten mit einer Prävalenz von 1-3/1.000 Geburten auf. Im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys zeigte sich bei etwa 13% der Kinder bundesweit bei wenigstens einer Testfrequenz ein Hörverlust von mehr als 20 dB und bei 2,4% von mehr als 30 dB (Kolossa-Gehring et al 2006). In Schleswig-Holstein zeigte sich im Rahmen der Einschulungsuntersuchungen eine Prävalenz von 6,5% für Hörminderungen von mehr als 30 dB. Konsistent mit unseren Daten wurden keine Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen gefunden (Untersuchungen des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes in Schleswig-Holstein 2005). Der in unserer Untersuchung gefundene Anteil an hörgeminderten Kindern ist mit insgesamt 23,7% deutlich höher, jedoch ist auch unsere „Cut-off“-Grenze mit 20 dB niedriger. Auch die Prävalenz von Hörminderungen über 40 dB lag mit 5,3%

deutlich höher als im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey. Ein Kind - entsprechend 1,8‰ - trug zum Untersuchungszeitpunkt ein Hörgerät. Es handelte sich um ein ICSI-Kind. Die deutlich höheren Zahlen in unserer Studienkohorte lassen sich sicherlich durch die Auswahl der Studienkohorte erklären. Während im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey die Ergebnisse aller teilnehmenden Kinder zwischen 0 und 18 Jahren gemittelt wurden, wurden in unserer Studie ausschließlich Vorschulkinder zwischen 4 und 6 Jahren untersucht. In diesem Alter kommt es deutlich häufiger zum Auftreten von Paukenergüssen und Ventilationsstörungen als im Schul- und Teenageralter, was unsere Zahlen in die Höhe treibt.

Bei den betroffenen Frequenzen handelte es sich insbesondere um die niedrigen (500 – 1.000 Hz) und hohen (über 4.000 Hz) Töne. Die Frequenzen des Sprachbereichs, die hauptsächlich zwischen 2.000 und 4.000 Hz liegen, waren deutlich weniger betroffen. Dies ist positiv zu werten, der wichtigste Frequenzbereich des Hörens ist schließlich der Sprachbereich, der für Intelligenzbildung und Kommunikation entscheidend ist.

Die häufigsten Ursachen für eine Beeinträchtigung des Hörvermögens im Vorschulalter sind rezidivierende Paukenergüsse und Tubenventilationsstörungen (Schönweiler 1992, Porcher-Spark 1998, Ptok und Ptok 2001). Die Befunde der Otoskopie spielen also eine wichtige Rolle bei der Auswertung des Hörtests – ein gefäßinjiziertes Trommelfell führt zu einem Hörverlust um 23 dB, sichtbares Sekret zu einem Hörverlust um 31 dB (Schönweiler 1992). Daher ergeben sich schon in der Otoskopie Hinweise auf einen eventuellen Hörverlust. Der Anteil der Kinder mit einem auffälligen Otoskopiebefund unter den Kindern mit auffälligem Hörtest lag doppelt so hoch wie unter den Kindern mit unauffälligem Hörtest (33% vs. 16%). Dies bedeutet, dass hier vermutlich nur eine passagere Hörstörung vorliegt und keine anhaltende.

Ein auffälliger Otoskopiebefund geht also mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit für einen auffälligen Hörtest einher wie ein unauffälliges Otoskopieergebnis. Die Otoskopie liefert damit erste Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung des Hörvermögens der Kinder, jedoch darf ein unauffälliger Otoskopiebefund keinesfalls dazu verleiten, den Hörtest wegzulassen

Trotz der empfohlenen Früherkennungsuntersuchungen werden Hörstörungen nur in etwa einem Drittel der Fälle im ersten Lebensjahr erkannt (von Voss und

von Kries 2004). Das durchschnittliche Alter der Diagnosestellung einer Gehörlosigkeit liegt in Deutschland bei 16,4 Monaten (Kiese-Himmel und Kruse 2005). Ist ein Kind nicht vollkommen gehörlos, liegt das Verdachtsalter auf eine Hörstörung bei einem Alter von drei Jahren, bis dann die Diagnose gestellt wird, vergeht im Schnitt ein weiteres Jahr (Kiese-Himmel und Kruse 2005, Neumann et al 2006). Der Verdacht auf die Hörstörung, der letztlich zu der Diagnosestellung führt, wird in 46% der Fälle durch die Eltern geäußert. Der Kinderarzt findet nur in 25% der Fälle die Hörfähigkeit eines hörgeminderten Kindes auffällig (Kiese-Himmel und Kruse 2005). Jedoch zeigten bereits frühere Analysen, dass beispielsweise der Zeitpunkt der Erkennung hochgradiger Hörbehinderungen im Kinderfrüherkennungsprogramm erst im 4. Lebensjahr lag (Weidtmann 1985). All diese alarmierenden Daten lassen nach Ursachen für die späte Erkennung von Hörstörungen fragen. Die Studienlage und auch unsere Studie liefert einige Hinweise:

Im gesetzlichen Kinderfrüherkennungsprogramm ist eine systematische Untersuchung der Hörfähigkeit erst ab dem 3.-4. Lebensmonat (U3) vorgesehen. Hier wird die Reaktion des Kindes auf ein Geräusch beobachtet. Dabei wird das Kind mit einem Spielzeug abgelenkt und genau beobachtet. Ein zweiter Untersucher gibt ein Geräusch außerhalb des Sichtfeldes des Kindes. Reagiert das Kind auf das Geräusch z.B. mit einer Blickwendung, gilt die Hörfähigkeit des Kindes als unauffällig. Jedoch haben Untersuchungen gezeigt, dass die Sensitivität dieser Methode insbesondere bei untrainierten Untersuchern gering ist (Sheldon et al 1998, Robinson 1998). Kinder mit angeborener Hörstörung werden mit dieser Methode je nach Erfahrung des Untersuchers erst im Alter zwischen 12 und 20 Monaten als hörgestört erkannt (Davis et al 1997).

Erst die Tonaudiometrie, wie sie ab der U8, also ab dem 4. Lebensjahr, empfohlen wird, ist in geringerem Maß von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Den größten Beitrag zur Entdeckung von Hörstörungen leisten daher die U8 und die U9. Liegt der Anteil der entdeckten Fälle an allen im Programm dokumentierten Fällen mit einer Hörstörung bei der U7 noch bei 20%, so steigt er bei der U8 sprunghaft auf 67% an. Jedoch muss die Bedeutung des Programms für die Erkennung von Hörstörungen insgesamt in Frage gestellt werden. Die erhobene Sensitivität beträgt bei zwar gleichzeitig sehr hoher Spezifität (98,5%) nur 8,1%. Hier gilt wie auch bei der Früherkennung der Sehstörungen, dass man

sich durch die hohe Effizienz von 77,2% nicht täuschen lassen darf. Bei der in dieser Population ebenfalls niedrigen Prävalenz von Hörstörungen tendiert die Effizienz wieder zu der extrem hohen Spezifität. Damit verfehlt die Früherkennungsuntersuchung ihre Funktion im Bezug auf die Erkennung von möglichst allen Hörminderungen in der Gruppe der teilnehmenden Kinder. Das Früherkennungsprogramm für Kinder ist daher für die Erkennung von Hörstörungen als ungenügend zu bezeichnen. Deutschland liegt bei der Früherkennung von Hörstörungen im internationalen Vergleich weit zurück. In Ländern wie Israel oder England wird eine Gehörlosigkeit im Durchschnitt in einem Alter von 6-8 Monaten diagnostiziert (Lentze 2001). In diesen Ländern wurde ein generelles Screening auf Hörstörungen bei Neugeborenen eingeführt, verwendet wird beispielsweise die Hirnstammmessung akustisch evozierter Potenziale (BERA).

In der Literatur hat sich gezeigt, dass solche Tests objektiv und zügig an Neugeborenen sowie auch an Kleinkindern durchführbar sind. Daher sollten in Hinblick auf die Studienlage und auf die mangelhafte Sensitivität der zur Zeit im Früherkennungsprogramm verwendeten Methoden auf bessere Screeningmethoden zurückgegriffen werden, um Hörstörungen möglichst früh zu erkennen.

4.4 Spezielle ICSI-assoziierte Risiken

Nach der Geburt ist die weitere körperliche, aber auch mentale und seelische Entwicklung der durch ICSI gezeugten Kinder von zentralem Interesse.

Berichte über eine leicht verzögerte Entwicklung der ICSI-Kinder im Vergleich zu den IVF- und Kontrollkindern (Bowen et al 1998) wurden mehrfach sowohl hinsichtlich Entwicklung als auch Gesundheit der Kinder widerlegt (Sutcliffe et al 2003, Sutcliffe et al 2001, Bonduelle et al 1998a, Bonduelle et al 1998b, Place und Englert 2003). Nur wenige Studien beschäftigten sich bis heute mit dem Outcome der Kinder im Vorschulalter. Die neuesten Studien befassten sich mit der neurologischen (Belva et al 2006, Knoester et al 2007), motorischen (Leunens et al 2006, Belva et al 2006, Knoester et al 2007) und kognitiven (Leunens et al 2006) Entwicklung der Kinder bis zu einem Alter von 8 Jahren. Hier fanden sich in

allen Bereichen vergleichbare Ergebnisse für ICSI-Kinder im Vergleich mit auf natürlichem Weg gezeugten Kindern.

Eine systematische Untersuchung der doch so wichtigen Sinnesorgane Augen und Ohren wurde bisher kaum durchgeführt.

Eine Studie an 5-8-jährigen ICSI-Kindern schloss ebenfalls die Untersuchung von Hörfähigkeit und Visus (Knoester et al 2007) nicht ein, wie auch eine weitere Studie an 8-jährigen ICSI-Kindern (Leunens et al 2006).

Sehtests in anderen ICSI-Studien

Bonduelle et al führten wenige systematische Sehtests im Rahmen einer multizentrischen Studie bei ICSI-Kindern und einer Kontrollkohorte durch (Bonduelle et al 2004). Ein Sehtest wurde nur in einem der drei Untersuchungszentren durchgeführt, d.h. an 98 ICSI-Kindern und 111 Kontroll-Kindern. Der Sehtest wurde monokular mit einer Symboltafel (Lea Symbols) mit Erhebung des Fernvisus als visus cum correctione durchgeführt. Es wurden in der Studie keine differenzierten Normwerte verwendet. Bei der Durchführung des Sehtests galt jeder Visus größer gleich 0,8 als normal. Eine Altersanpassung des Normwertes wurde nicht vorgenommen. Obwohl die Wahl der kindgerechten Symboltafel für den Sehtest durchdacht war, fehlt jedoch die Überlegung, eine Testung sine correctione durchzuführen, um den echten Visus zu erfassen. So können die Ergebnisse von Bonduelle et al nicht mit den Ergebnissen unserer Studie verglichen werden (Bonduelle et al 2004), jedoch zeigten sich konsistent mit unseren Ergebnissen keine Unterschiede in der Prävalenz von Sehstörungen oder anderen Augenerkrankungen.

In einer im Jahr 2007 veröffentlichten Studie wurde ein Sehscreening auf Fernvisus cum correctione durchgeführt. Die Methode wird nicht genannt (Belva et al 2006). Der im Rahmen der Belva-Studie durchgeführte Sehtest an 8-jährigen Kindern wurde ebenfalls unverblindet und mit eventuell vorhandener Brille durchgeführt. Als normaler Visus wurde hier ein Wert von $\geq 0,8$ im besseren Auge gewählt. Dies ist keine sinnvolle Bewertung des erreichten Visus der Kinder, da eine einseitige Sehschwäche damit nicht als Visusminderung gewertet wird. Da aber die Amblyopie meist nur mit einer einseitigen Herabsetzung der Sehschärfe einhergeht, bliebe sie mit dieser Bewertung unerkannt. Zusätzlich war der gewählte Cut-off von 0,8 für jüngere Kinder sicherlich angemessen, jedoch für

Kinder ab dem vollendeten fünften Lebensjahr zu niedrig gewählt. Beide Fehler führen damit zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz von Sehstörungen. Die von Belva et al gefundene Prävalenz von Visusminderungen lag bei etwa 18% und war damit deutlich niedriger als die bei uns gefundene Prävalenz von knapp 32%. Es ergaben sich keine Hinweise auf Unterschiede zu einer Kontrollgruppe natürlich gezeugter Kinder.

Die deutsche Studie fand bei ICSI-Kindern ein insgesamt 1,65fach erhöhtes Risiko (RR = 1,65), eine größere Fehlbildung von Augen oder Ohren zu erleiden als die Kontrollgruppe, diese Daten erreichten aber keine Signifikanz (Katalinic et al 2004). Diese Daten wurden von geschulten Neonatologen in den ersten Lebenswochen der geborenen Kinder nach einem standardisierten Untersuchungsschema (sog. Mainzer-Modell) erhoben. .

Die in dieser Studie gefundenen Ergebnisse im Vergleich der beiden Gruppen sind beruhigend und machen ein speziell ICSI-assoziiertes Risiko für eine Sehstörung unwahrscheinlich. Jedoch geht die ICSI mit einem erhöhten Risiko für Mehr- und Frühgeburtlichkeit einher. Da Mehr- und Frühgeburtlichkeit mit einem erhöhten Risiko für Amblyopie und andere Sehstörungen verbunden sind (Webber und Wood 2004), kommt es durch die Auswahl der Studienkohorte mit nur reif geborenen Einlingen zu einer Unterschätzung der Prävalenz von Sehstörungen bei der Gesamtkohorte an ICSI-Kindern. Mit Hilfe des Studiendesigns konnte ein speziell ICSI-assoziiertes Risiko quasi ausgeschlossen werden, dennoch findet sich durch die erhöhte Mehrlingsrate nach ICSI gegenüber spontaner Konzeption eine indirekte Erhöhung der Sehstörungen, die mit diesem Studiendesign nicht erfasst wurde.

Hörtests in anderen ICSI-Studien

Bonduelle et al fanden eine signifikant erhöhte Rate von chirurgischen Interventionen in der ICSI-Gruppe, die hauptsächlich auf einer erhöhten Rate von kleineren Ohrproblemen beruhte. Dabei wurden insbesondere die Implantation von Paukenröhrchen und Adenoidektomien genannt (Bonduelle et al 2004). In keiner Studie gab es Angaben über die Häufigkeit von Mittelohrentzündungen oder Auffälligkeiten in der Otoskopie. Bei uns bestand bei 63% der Kontroll-Kinder und bei 61% der ICSI-Kinder eine mindestens einmalige Mittelohrentzündung in

der Anamnese, und auch die Häufigkeit auffälliger Otoskopiebefunde ist für beide Gruppen gleich. Dies bestätigen auch die Befunde der Audiometrie.

Nur in vier Studien wurde ein Hörtest durchgeführt (Sutcliffe et al 1999, Sutcliffe et al 2003, Bonduelle et al 2004, Belva et al 2006.), lediglich Sutcliffe et al führten ein systematisches Hörscreening durch (Sutcliffe et al 1999).

Sutcliffe et al untersuchten zunächst 123 ICSI-Kinder und 123 Kontroll-Kinder im Alter zwischen 12 Monaten und 2 Jahren hinsichtlich ihrer mentalen Entwicklung (Sutcliffe et al 1999). Das von ihnen verwendete Instrumentarium (Griffiths scales of mental development) beinhaltet eine Subscala zur Bewertung von Hören und Sprache. In der Veröffentlichung wurden keine detaillierten Ergebnisse zu den einzelnen Subscalen angegeben, jedoch ergaben sich keine Unterschiede zu spontan konzipierten Kindern. Genauere Angaben zur Durchführung der Untersuchung wurden nicht gemacht. Angaben über eine körperliche Untersuchung der Ohren oder eine Otoskopie fanden sich nicht. Mangel der Untersuchung ist sicherlich die fehlende Verblindung des Untersuchers, ein herausragender Vorteil jedoch die Durchführung aller Untersuchungen durch lediglich einen einzigen Untersucher.

In einer kooperativen internationalen Studie untersuchten Sutcliffe et al insgesamt 266 ICSI-Kinder und 259 Kontroll-Kinder im Alter von etwa 1 Jahr (Sutcliffe et al 2003). Auch hier wurde erneut die Griffiths scales of mental development verwendet. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Entwicklung von Hören und Sprache. Erneut waren die Untersucher nicht verblindet, auch die körperliche Untersuchung oder eine Otoskopie fehlten.

Bonduelle et al wählten in ihrer internationalen Studie ähnliche Kohortengrößen wie in unserer Studie (300 ICSI-Kinder, 266 Kontrollen). Die Kinder waren ebenfalls im Alter zwischen 4 und 6 Jahren alt. Der internationale Ansatz mit Durchführung der Untersuchungen in New York, Göteborg und Brüssel ist eine der größten Stärken dieser Studie, da die Ergebnisse dadurch verallgemeinert werden können. Ebendieser Ansatz brachte jedoch auch einige Probleme mit sich. Das Hauptproblem stellt sicherlich die Gewährleistung einheitlicher Untersuchungsprotokolle dar. Während in jedem Zentrum etwa 100 ICSI-Kinder untersucht wurden, wich die Zahl der Kontroll-Kinder davon ab, insbesondere in dem New Yorker Untersuchungszentrum, in dem nur 55 Kontroll-Kinder untersucht wurden. Zusätzlich waren die Methoden der Rekrutierung der

Kontrollkohorte sehr unterschiedlich. So wurde in Brüssel in Schulen rekrutiert, in Göteborg wurde eine Stichprobe aus dem Geburtenregister gezogen und in New York wurden Kontrollkinder über Werbung in Elternzeitschriften rekrutiert. Da die Kontrollkohorte sowohl in New York als auch in Brüssel in Schulen untersucht wurde, während die ICSI-Kinder in speziellen Untersuchungszentren untersucht wurden, war hier eine Verblindung der Untersucher nicht gegeben. Ein Hörtest fand in nur einem der drei Untersuchungszentren (Brüssel) statt und damit nur an 100 ICSI-Kindern und 100 Kontroll-Kindern. Der Hörtest wurde in Tonaudiometrie durchgeführt. Dabei wurde ein Hörverlust von mehr als 30 dB als nicht normal eingestuft. Eine Angabe zur Prävalenz von Hörminderungen in den Kohorten fand sich nicht, es ergaben sich jedoch keine Unterschiede zur Kontrollkohorte. (Bonduelle et al 2004).

Ähnlich gingen Belva et al bei der Untersuchung der Hörfähigkeit von 8-jährigen ICSI-Kindern und einer Kontrollkohorte vor. Auch hier wurde eine Tonaudiometrie mit einem Cut-off Wert von 30 dB durchgeführt. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied der ICSI-Kinder zu Kindern nach spontaner Konzeption, die erhobene Prävalenz war in der Gruppe der ICSI-Kinder gleich null (Belva et al 2006). Nachteil war erneut die fehlende Verblindung des Untersuchers.

In unserer systematischen Untersuchung der Hörfähigkeit der ICSI-Kinder konnte bestätigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von Hörstörungen bei ICSI-Kindern im Vergleich mit einer spontan konzipierten Kontrollkohorte gibt. Die Prävalenz war bei den Kontroll-Kindern etwas höher als bei den ICSI-Kindern, sowohl für einen Hörverlust von 20 dB bis 40dB (19,1% vs. 17,7%) als auch für einen Hörverlust über 40 dB (6,0% vs. 4,5%), der Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz.

Ergebnisse aus Langzeitstudien zum Outcome von Kindern nach ICSI sind allesamt sehr beruhigend (Ludwig 2004). Die neuesten Studien befassten sich mit der neurologischen (Belva et al 2006, Knoester et al 2007), motorischen (Leunens et al 2006, Belva et al 2006, Knoester et al 2007) und kognitiven (Leunens et al 2006) Entwicklung der Kinder bis zu einem Alter von 8 Jahren. Hier fanden sich in allen Bereichen ähnliche Ergebnisse für ICSI-Kinder im Vergleich mit auf natürlichem Weg gezeugten Kindern, diese Ergebnisse werden von der ICSI-follow-up-II Studie bestätigt (Ludwig et al 2008, Ludwig et al 2009a, Ludwig et al

2009b). Die bisher erhobenen Daten können durch die vorliegende Arbeit ergänzt werden. Da es bisher kaum Arbeiten zur der doch so wichtigen Entwicklung des visuellen und auditiven Systems bei ICSI-Kindern gab, sind die Ergebnisse dieser Studie von besonderer Bedeutung. Die positiven Ergebnisse können die Sicherheit dieser innovativen Methode der künstlichen Befruchtung bestätigen. Neben der neurologischen, motorischen und kognitiven Entwicklung der Kinder ist im Speziellen die pubertäre Entwicklung und vor allem die zukünftige Fertilität der Kinder von Interesse. Es wurden Überlegungen angestellt, ob genetische Erkrankungen und die Anlage zur Subfertilität an die Kinder weitergegeben werden könnten (Engel et al 1996, Berger 1999, Aytoz et al 1998, Bonduelle et al 2002a). Schließlich seien in 10% der Fälle eindeutig genetische Ursachen für die Infertilität zu finden (Berger 1999). Dies bleibt noch in der Zukunft zu klären.

4.5 Ausblick und Forderungen für die Zukunft

Früherkennung von Sehstörungen

Dem niedergelassenen Pädiater steht zur Zeit noch kein geeignetes Instrumentarium zur Früherkennung von Brechungsfehlern im Alter von 3-4 Jahren zur Verfügung.

Bisher noch wenig in den Kinderarztpraxen durchgeführt ist das sogenannte Photoscreening, das nur wenig Compliance von den Kindern verlangt. Hierbei wird mit Hilfe eines Kamera- oder Videosystems die Aufnahme von Pupillenreflex und der Brücknertest durchgeführt. Die damit gewonnenen Daten können vom Kinderarzt selbst, von einem Computersystem oder auch in einem speziellen Auswertungszentrum ausgewertet und auf amblyogene Risikofaktoren untersucht werden (Committee on Practice and Ambulatory Medicine and Section on Ophthalmology 2002). Es fehlen noch Studien zur Kosteneffektivität der Methode. In manchen Studien wird gefordert, das Sehscreening aus dem Früherkennungsprogramm zu nehmen und es in die Hände von Orthoptisten im Rahmen ophthalmologischer Siebuntersuchungen zu legen (Käsmann-Kellner et al 1998). Die Effektivität eines Sehscreenings durch Orthoptisten konnte bereits deutlich gezeigt werden (Bolder et al 1991, Newman et al 1996, Käsmann-Kellner et al

1998): Die durch die speziell geschulten Orthoptisten durchgeführten Sehtests zeigten sich nicht nur hochsensitiv und spezifisch, sondern waren auch deutlich kosteneffektiver als augenärztliche Untersuchungen allein (König et al 2000, Bolger et al 1991). Manche Autoren schlagen die Durchführung von Screening-Untersuchungen der Augen durch Orthoptisten im Kindergarten vor (König et al 2002). Dies würde nur etwa 12,50 Euro pro untersuchtes Kind bzw. 924 Euro pro neu gefundenem Fall kosten (König et al 2002). Die Beteiligungsquote an Sehtests im Kindergarten erreicht schon auf freiwilliger Basis fast 90% (Rüssmann et al 1990). Da in Deutschland jedoch keine Kindergartenpflicht besteht, gehen nur 85% der Kinder im 5. Lebensjahr in den Kindergarten (Mikrozensus 2005), 15% der deutschen Kinder würden mit einem reinen Kindergartenscreening nicht erfasst werden.

Alle Diagnostik bringt jedoch nur dann Erfolg, wenn nach der Diagnose auch eine entsprechende Therapie angewendet werden kann. Wie neuere Studien zeigten, kann die überlicherweise angewendete stigmatisierende Okklusionstherapie der Amblyopie auch negative Effekte auf die psychosoziale Gesundheit der Kinder (Pediatric Eye Disease Investigator Group 2003, Koklanis et al 2006) mit sich bringen. Auch wenn diese Effekte nicht als signifikant gewertet wurden (Hrisos et al 2004), sollten die betroffenen Kinder von Eltern und Geschwistern besonders unterstützt werden, um sowohl die Compliance als auch das Selbstbewusstsein der Kinder zu fördern (Dixon-Woods et al 2006). Alternative Therapie der Amblyopie ist die Atropinanwendung, die weniger stigmatisierend als eine Okklusionstherapie ist und gleichzeitig bei zwar längerer Therapiedauer vergleichbare Ergebnisse erzielt (Wu und Hunter 2006).

Ob man sich letztlich für die Durchführung des Sehscreenings durch Orthoptisten im Kindergarten entscheidet oder das Sehscreening in den Händen der Kinderärzte belässt, ist jedoch eines gewiss: Die vielen Durchführungsmängel haben gezeigt, dass eine genauere Schulung zur Durchführung der Untersuchungen unerlässlich ist (Simons 1996). Und auch die Zusammenarbeit mit den Eltern muss verbessert werden. Eltern benötigen eine gute Aufklärung über die Erkrankung der Kinder, sie müssen auf die Wichtigkeit der augenärztlichen Nachuntersuchungen aufmerksam gemacht werden. Die Therapie muss so weit wie möglich auf die individuelle Situation von Eltern und Kind angepasst werden, um eine hohe Compliance zu erzielen.

Früherkennung von Hörstörungen

Da Kinder wie Erwachsene ihre Hörminderung meist nicht selbst bemerken, sind die Screeninguntersuchungen von großer Bedeutung (Sohn und Jörgenshaus 2001). Die diagnostischen Verfahren zur Ermittlung einer Hörstörung sind vielfältig und können je nach Altersstufe ausgewählt werden. Hörtests, die im Erwachsenenalter valide Ergebnisse erbringen, sind nicht immer für Kinder verwendbar. Insbesondere die subjektiven Verfahren, die eine aktive Mitarbeit der Patienten verlangen, sind für Neugeborene und Kleinkinder oft nicht geeignet.

Auf der Europäischen Consensus Development Conference on Neonatal Hearing Screening wurden 1998 wichtige Forderungen zur Sekundärprävention der bleibenden frühkindlichen Hörstörung verfasst. Eine der zentralen Forderungen war die Einführung eines Neugeborenen-Hörscreenings bei allen im Krankenhaus geborenen Kindern. Hierbei würden mindestens 80 Prozent dieser Hörstörungen erkannt werden, so die Kommission (Grandori 1998). Eine amerikanische Studie zeigte, dass - wie auch von der Kommission gefordert - dieses Screening nicht nur Kinder mit bestehenden Risiken für eine Hörstörung, sondern alle Kinder erfassen sollte, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen. 50% der angeborenen Hörstörungen betreffen Kinder ohne klassische Risikofaktoren (Mehl und Thomson 1998, Baille et al 1996, Arnold et al 1995). Zwar sind die für das Screening entstehenden Kosten dabei deutlich (2,5x) höher, jedoch werden diese Kosten in der Langzeitfolge durch geringeren Einkommensausfall und geringere Mehraufwände wie Sprachtraining, spezielle Schulen etc. mehrfach wieder eingespart (Keren et al 2002), und dies bereits innerhalb von 10 Jahren (Mehl und Thomson 1998). Ein generelles Neugeborenen-Hörscreening führt zu einer hochsignifikanten Verbesserung der Sprache bei tauben oder schwerhörig geborenen Kindern (Yoshinaga-Itano et al 2000). Bei der Etablierung eines generellen Neugeborenen-Hörscreenings müssen viele Faktoren berücksichtigt werden. Neben finanziellem und personellem Aufwand müssen auch negative Auswirkungen durch hohe Anspannung der Eltern berücksichtigt werden. Natürlich würden bei einer generellen Screening-Untersuchung alle Neugeborenen untersucht werden, auch solche, die gesund sind. Die frisch gewordenen Eltern könnten durch die Durchführung einer Untersuchung an ihrem neugeborenen Kind in Sorge versetzt werden, „dass etwas nicht stimmt“. Davis et

al untersuchten ebendiesen Zusammenhang. Hier zeigte sich, dass im Fall des Neugeborenen-Hörscreenings etwa 15% der Eltern unter einer erhöhten Anspannung leiden würden, jedoch nur 1% der Eltern berichten von einer sehr großen Sorge (Davis et al 1997). Die Sorge der Eltern kann durch die beruhigenden Testergebnisse zerstreut werden. Hörscreening-Untersuchungen erbringen je nach Spezifität auch einige Fälle falsch-positiver Testresultate (Gorga et al 2001). Jedoch hat sich gezeigt, dass die falsch-positiven Testresultate nur selten zu einer sehr hohen Anspannung der Eltern führen (Clemens et al 2000). Diese Anspannung kann auch durch eine gute Kommunikation mit den Eltern verringert werden (Weichbold und Welzl-Mueller 2001).

Empfohlen wird seit über 15 Jahren (McClelland et al 1992) ein Screening mit anschließendem Re-Screening bei im ersten Test positiven Kindern mit BAER, TEOAE oder einer Kombination aus beiden (Gorga et al 2001, Kezirian et al 2001, Dort et al 2000, Neumann et al 2006). So ein Screening erreicht eine Sensitivität von fast 100% (Mehl und Thomson 1998, Neumann et al 2006). Während man vor 10 Jahren noch ein Screening nur eines Ohres für ausreichend hielt, da man nur binaurale Hörstörungen auch für sprachrelevant hielt (Welzl-Müller et al 1997), ist nach neueren Empfehlungen die binaurale Testung wichtig, weil auch Kinder mit einseitiger Hörstörung Nachteile haben. Es ist beispielsweise kaum möglich, ein Gespräch zu verfolgen, wenn gleichzeitig Störgeräusche vorhanden sind, und etwa 30 – 40% der Kinder mit Lernproblemen besonders im Schriftspracherwerb leiden unter einer einseitigen Hörminderung (Rosanowski und Hoppe 2004).

Schon vor 25 Jahren wurde die Wichtigkeit der Einführung funktioneller Früherkennungsprogramme auch aus ökonomischer Sicht deutlich. J. Bagus aus der Abteilung für Wirtschaftspolitik der Universität Marburg kam damals bereits zu dem Schluss, dass Investitionen in ein Präventions- und Früherkennungsprogramm für Hörstörungen den 18fachen Betrag durch Einsparung von Reha-Maßnahmen erwirtschaften (Bagus 1984)

Dabei würde das Neugeborenen screening pro Kind einen zeitlichen Arbeitsaufwand von weniger als 10 Minuten und finanzielle Kosten nach der Einführungsphase von 7,40 Euro bedeuten (Buser et al 2003). Das Screening könnte das Feststellungsalter für angeborene Schwerhörigkeiten auf unter 4 Monate senken (Buser et al 2003, Neumann et al 2006). Pädaudiologen fordern

deshalb mit wachsender Vehemenz ein generelles Neugeborenen-Screening, wie es im Ausland bereits üblich ist. Gleichzeitig wird empfohlen, bei Verdacht auf eine Hörstörung unbedingt eine Nachuntersuchung in einem pädaudiologischen Zentrum zur weiteren Abklärung durchführen zu lassen (Richter und Löhle 2001). Natürlich ist es nicht nur wichtig, die Kinder mit Hörverlust so früh wie möglich zu erkennen. Auch das follow-up dieser Kinder bis zu Diagnosestellung sowie die Einleitung einer adäquaten Behandlung gehören zu den wichtigen Stufen der Verbesserung der Möglichkeiten der neugeborenen Kinder. Dies ist logistisch aufwändig und benötigt auch Erfahrung (Finitzo et al 1998, Kezirian et al 2001). Jedoch trägt auch die Involvierung der Familie in die Therapie des Kindes wesentlich zu einer Verbesserung der Sprachentwicklung der betroffenen Kinder bei (Moeller 2000). Gleichzeitig bedeutet ein normales Ergebnis im Neugeborenen-Hörscreening nicht, dass nicht später ein Hörverlust auftreten kann. Daher sollten auch im Neugeborenen-Hörscreening als normal getestete Kinder im Verlauf der Kindheit weiter getestet werden (Welzl-Müller et al 1997, Mehl und Thomson 1998). Ein Hörscreening als Teil des Kinderfrüherkennungsprogramms ist also immer noch sehr sinnvoll, jedoch ohne genaue Hinweise zur Durchführung und bessere Schulung übereinstimmend mit unseren Daten zu uneinheitlich und ineffizient (Wall et al 2006). Da auch typische „Kinderkrankheiten“ wie Windpocken, Mumps, Masern und Röteln zu einer Hörstörung führen können (Davis und Hind 1999), ist der Impfschutz von besonderer präventiver Bedeutung. Dennoch muss die Impfquote für gerade diese Erkrankungen in Deutschland noch verbessert werden (Kalies et al 2006). Ziel des Kinderfrüherkennungsprogramms ist nicht nur die Früherkennung von Erkrankungen. Die regelmäßigen Untersuchungstermine geben auch Raum für Vorsorgemaßnahmen, beispielsweise zur Impfberatung und -durchführung. Daher spielen sie eine wichtige Rolle auch im Rahmen der Prävention.

Kinderärzte und Wissenschaftler forderten die Verbesserung der Früherkennung von Seh- und Hörstörungen (Weidtman 1985, Rüssmann et al 1990, Bode et al 1994, Hohmann et al 1997, Porcher-Spark 1998, Hohmann et al 1998, Altenhofen et al 2002, Barry et al 2004, Kanders 2005), jedoch hat sich im Manual zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchungen noch nichts geändert. Zur Zeit befinden sich die Hinweise zur Durchführung des Kinderfrüherkennungsprogramms in Überarbeitung. Es bleibt zu hoffen, dass mit der Einführung

höherer Standards eine höhere Qualität des Screenings für Seh- und Hörstörungen erreicht werden kann. Ohne die Einführung besserer Untersuchungsmethoden und Verbesserung der Schulung der Ärzte für ihre Durchführung ist voraussichtlich keine Verbesserung des Programms zu erreichen.

5. Zusammenfassung

Das Früherkennungsprogramm für Kinder dient seit über 30 Jahren der rechtzeitigen Erkennung von Störungen, die unbehandelt zu schweren und teilweise irreversiblen gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen können. Die Qualität und Effizienz des Programms wurde am Beispiel von Seh- und Hörstörungen als zwei der wichtigsten Sinne des Menschen an einer über 500 Kinder erfassenden Kohorte überprüft. Die Kinder wurden im Zusammenhang einer kontrollierten Studie zur Entwicklung von Kindern nach intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) im Vergleich zu Kindern nach spontaner Konzeption untersucht. Dieser Studienaufbau ermöglichte es, auch speziell ICSI-assoziierte Risiken für Seh- und Hörstörungen zu untersuchen.

Bei den Untersuchungen wurden Daten von 287 ICSI-Kindern und 286 Kindern nach spontaner Konzeption erhoben. Zwischen den beiden Kohorten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prävalenz von Seh- und Hörstörungen. Dieses positive Ergebnis führte gleichzeitig dazu, dass die beiden Gruppen bei der Bewertung der Früherkennung von Seh- und Hörstörungen im Früherkennungsprogramm für Kinder als eine große Kohorte ausgewertet werden konnte. Zur Beurteilung des Früherkennungsprogramms für Kinder wurden ein Sehtest und ein Hörtest ausgewählt, welche auch Teil des Programms sind. Auch die Cut-off-Werte wurden aus dem Programm übernommen. Nach standardisierter Durchführung des Seh- und Hörtests sowie nach der körperlichen Untersuchung wurden die Daten aus den Dokumentationsheften des Früherkennungsprogramms festgehalten. Jeder dokumentierte Hinweis auf eine Seh- oder Hörstörung wurde als erkannte Störung gewertet. Als Qualitätsmaß wurden Sensitivität und Spezifität des Früherkennungsprogramms berechnet. Die Ergebnisse waren ernüchternd: Während die Spezifität des Früherkennungsprogramms für beide Störungen weit über 90% lag, war die Sensitivität zur Erkennung von Sehstörungen bei nur 8,5%, für Hörstörungen nur bei 8,1%. Dies bedeutet, dass ein Großteil der Seh- und Hörstörungen nicht im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen erkannt werden.

Es müssen erhebliche Anstrengungen unternommen werden, um die Qualität des Früherkennungsprogramms für Kinder zu verbessern.

6. Literaturverzeichnis

Allhoff PG. Krankheitsfrüherkennungsprogramm für Kinder. Aufbereitung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse aus den gesetzlichen Früherkennungsmaßnahmen 1978 - 1985. Wissenschaftliche Reihe - Band 34, Deutscher Ärzte-Verlag GmbH Köln 1988

Altenhofen L. Gesundheitsförderung durch Vorsorge. Zur Bedeutung von U1-J1. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2002; 45: 960 - 961

Arnold B, Schorn K, Stecker M. Screeningprogramm zur Selektierung von Hörstörungen Neugeborener im Rahmen der Europäischen Gemeinschaft. Laryngo-Rhino-Otol. 1995; 74: 172 – 178

Aytoz A, Camus M, Tournaye H, Bonduelle M, Van Steirteghem A, Devroey P. Outcome of pregnancies after intracytoplasmic sperm injection and the effect of sperm origin and quality on this outcome. Fertil Steril 1998; 70: 500 – 505

Bagus J. Pädaudiologie, Prävention und Ökonomie. Öff. Gesundh-Wes. 1984; 46: 564 – 569

Baille MF, Arnaud C, Cans C, Grandjean H, du Mazaubrun C, Rumeau-Rouquette C. Prevalence, aetiology, and care of severe and profound hearing loss. Arch Dis Child 1996; 75: 129 – 132

Bamford J, Davis A, Boyle J, Law J, Chapman S, Brown SS, Sheldon TA. Pre-school hearing, speech, language and vision screening. Qual Health Care 1998; 7: 240-247

Barry JC, Reher C, König HH. Factors influencing the detection of visual developmental deficits in 3-year-old kindergarten children. *Strabismus* 2004; 12: 211-219

Beadle EAR, McKinley DJ, Nikolopoulos TP, Brough J, O'Donoghue GM, Archbold SM. Long-term functional outcomes and academic occupational status in implanted children after 10 to 14 years of cochlear implant use. *Otol Neurotol* 2005; 26:1152-60

Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born \geq 32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod advance access* 2006; 22: 1-10

Beraterkreis "Krankheitsfrüherkennungs im Kindesalter" des Zentralinstitutes (Allhoff P, Bachmann KD, Collatz J, Flatten G, Gey W, Irle U, Karch D, Klebe D, Lajosi F, Seimer S, Schirm H, Weidtmann V): Hinweise zur Durchführung der Früherkennungsuntersuchungen im Kindesalter. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Köln 1991. Publikationsreihe "Diagnose-Therapie", Band 10

Berger A. Science commentary: what is involved in intracytoplasmic sperm injection? *BMJ* 1999; 318: 705

Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-1995: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1579-1585

Blakemore C. Sensitive and vulnerable periods in the development of the visual system. *Ciba Found Symp* 1991; 156: 129-147

Bode CP, von Kries R, Gröning A, Straaten S, Schmidt E. Welchen Beitrag zur Auffindung von Sehstörungen leistet die Früherkennungsuntersuchung U7. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994; 142: 901-904

Bolger PG, Stewart-Brown SL, Newcombe E, Starbuck A. Vision screening in preschool children: comparison of orthoptists and clinical medical officers as primary screeners. *BMJ* 1991; 303: 1291–1294

Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Van Assche E, Devroey P, Van Steirteghem AC, Liebaers L. Prospective follow-up study of 877 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with ejaculated epididymal and testicular spermatozoa and after replacement of cryopreserved embryos obtained after ICSI. *Hum Reprod* 1996; 11 Suppl 4: 131-155

Bonduelle M, Legein J, Buysse A, Van Assche E, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC, Liebaers I. Prospective follow-up study of 423 children born after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11: 1558 – 1564

Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I, Van Steirteghem A. Commentary: Major defects are overestimated. *BMJ* 1997; 315: 1265 – 1266

Bonduelle M, Joris H, Hofmans K, Liebaers I, Van Steirteghem A. Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet* 1998; 351:1553

Bonduelle M, Liebaers L, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991 - 1999) and of 2995 infants born after IVF (1983 - 1999). *Hum Reprod* 2002; 17: 671 – 694

Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002; 17: 2600 – 2614

Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB. Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2004;.9: 91–101

Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351: 1529-1534

Buser K, Bietendüwel A, Krauth C, Jalilvand N, Meyer S, Reuter G, Stolle S, Altenhofen L, Lenarz T. Modellprojekt Neugeborenen-Hörscreening in Hannover (Zwischenergebnisse). *Gesundheitswesen* 2003; 65: 200 – 203

Calmels MN, Saliba I, Wanna G, Cochard N, Fillaux J, Deguine O, Fraysse B. Speech perception and speech intelligibility in children after cochlear implantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 347 – 351

Clemens CJ, Davis SA, Bailey AR. The false-positive in universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2000; 106: e7

Committee on practice and ambulatory medicine and section on ophthalmology. Use of photoscreening for children's vision screening. *Pediatrics* 2002; 109: 524-525

Cox GF, Bürger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 162-164

Deutsches IVF-Register - Jahrbuch. www.deutsches-ivf-register.de. (Tag des Zugriffs 20.02.2009)

Davis JM, Elfenbein J, Schum R, Bentler RA. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. *J Speech Hear Disord* 1986; 51: 53– 62

Davis A, Bamford J, Wilson I, Ramkalawan T, Forshaw M, Wright S. A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. *Health Technol Assessment* 1997; 1: 1-177

Davis A, Hind S. The impact of hearing impairment: a global health problem. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49 suppl 1: S51–S54

DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 156-160

Deck R, Röckelein E. Zur Erhebung soziodemographischer und sozialmedizinischer Indikatoren in den rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbänden. In: Verband Deutscher Rentenversicherungsträger [ed.] DRV-Schriften Band 16: Förderschwerpunkt "Rehabilitationswissenschaften" Empfehlungen der Arbeitsgruppen "Generische Methoden", "Routinedaten" und "Reha-Ökonomie". Heusenstamm 1999

Dippelhofer A, Bergmann KE, Kahl H, Lange M. Die körperliche Untersuchung im Rahmen des Kinder- und Jugendsurveys. *Gesundheitswesen* 2002; 64 Sonderheft 1: S12-S16

Dixon-Woods M, Awan M, Gottlob I. Why is compliance with occlusion therapy for amblyopia so hard? A qualitative study. *Arch Dis Child* 2006; 91: 491-494

Dort JC, Tobolski C, Brown D. Screening strategies for neonatal hearing loss: which test is best? *J Otolaryngol* 2000; 29: 206–210

Douglas G, Grimley M, McLinden M, Watson L. Reading errors made by children with low vision. *Ophthal Physiol Opt* 2004; 24: 319-322

Empfehlungen der deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft zur Qualitätssicherung bei sinnesphysiologischen Untersuchungen und Geräten. Erhältlich unter www.dog.org. (Tag des Zugriffs 20.02.2009)

Engel W, Murphy D, Schmid M. Are there genetic risks associated with microassisted reproduction? *Hum Reprod* 1996; 11: 2359–2370

Felberbaum RE, Küpker W, Diedrich K. Methoden der assistierten Reproduktion werden sicherer. Deutsches  rzteblatt 2004; 3: 82–88

Finitzo T, Albright K, O`Neil J. The newborn with hearing loss: detection in the nursery. Pediatrics 1998; 102: 1452–1460

Ghazi HA, Spielberger C, Källén B. Delivery outcome after infertility - a registry study. Fertil Steril 1991; 55: 726-732

Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCNQ1OT gene. Am J Hum Genet 2003; 72: 1338-1341

Gompel M, van Bon WHJ, Schreuder R, Andriaansen JJM. Reading and spelling competence of Dutch children with low vision. J Vis Impair Blind 2002; 96: 435-447

Gorga MP, Preissler K, Simmons J, Walker L, Hoover B. Some issues relevant to establishing a universal newborn hearing screening program. J Am Acad Audiol 2001; 12: 101–112

Govaerts I, Devreker F, Koenig I, Place I, Van den Bergh M, Englert Y. Comparison of pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection and in-vitro fertilization. Hum Reprod 1998; 13: 1514–1518

Grandori F. European consensus statement on neonatal hearing screening. J Laryngol Otol 1998; 112: 1219

Gross M, Finckh-Kr mer U, Spormann-Lagodzinski M. Angeborene Erkrankungen des Hörvermögens bei Kindern. HNO 2000; 48: 879–886

Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E and Amor DJ. Beckwith-.Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. Am J Hum Genet 2004; 75: 526-528

Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C and Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725–730

Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20: 328–338

Harris JP, Anderson JP, Novak R. An outcomes study of cochlear implants in deaf patients: Audiologic, economic, and quality-of-life changes. Abstract . *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 1995; 12: 398–404

Hartmann EE, Dobson V, Hainline L, Marsh-Tootle W, Quinn GE, Ruttum MS, Schmidt PP, Simons K. Preschool vision screening: summary of a task force report. *Pediatrics* 2000; 106: 1105–1116

Hohmann A, Rüssmann W, Kaszli FA. Qualität des Sehscreenings im Kindesalter. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211: 41–47

Hohmann A, Rüssmann W, Kaszli FA. Qualität des Sehscreenings der Kinderärzte. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146: 247–251

Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 473-482

Hrisos S, Clarke MP, Wright CM. The emotional impact of amblyopia treatment in preschool children: randomized controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 1550-1556

In't Veld P, Brandenburg H, Verhoeff A, Dhont M, Los F. Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1995; 346: 773

Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551-563

Kalies H, Grote V, Schmitt HJ, von Kries R. Immunisation status of children in Germany. Temporal trends and regional differences. *Eur J Pediatr* 2006;165: 30 - 36

Kanders J: Kinderärzte: Früherkennung ausweiten. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102: A-1850

Käsmann-Kellner B, Heine M, Pfau B, Singer A, Ruprecht KW. Screening-Untersuchung auf Amblyopie, Strabismus und Refraktionsanomalie bei 1030 Kindergartenkindern. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998; 213: 166–173

Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. www.kvsh.de (Tag des Zugriffs 25.04.2008)

Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604–1616

Keren R, Helfand M, Homer C, McPhillips H, Lieu TA. Projected Cost-Effectiveness of Statewide Universal Newborn Hearing Screening. *Pediatrics* 2002; 110; 855-864

Kezirian EJ, White KR, Yueh B, Sullivan SD. Cost and cost-effectiveness of universal screening for hearing loss in newborn. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 359–367

Kiese-Himmel C. Sprachverstehen und Sprachgebrauch hörgestörter Kleinkinder – eine empirische Entwicklungsskizze. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 781–787

Kiese-Himmel C, Kruse E. Hörstörung im Kindesalter - Wer hat als Erster den Verdacht? Deskriptive Analysen. HNO 2005; 53: 810–816

Knoester M, Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LAJ, Walther FJ, Veen S. Matched follow-up study of 5 - 8 year old ICSI-singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons. Hum Reprod 2007; 22: 1638-1646.

Koklanis K, Abel LA, Aroni R. Psychosocial impact of amblyopia and its treatment: a multidisciplinary study. Clin Experiment Ophthalmol 2006; 34: 743 – 750

Kolossa-Gehring M, Babisch W, Szewzyk R, Ullrich D. Kinder-Umwelt-Survey (KUS). Tagungsbericht vom Symposium zur Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland vom 25.09.2006. www.rki.de. (Tag des Zugriffs 21.09.2008)

König HH, Barry JC, Leidl R, Zrenner E. Cost effectiveness of orthoptic mass screening in kindergarten for early detection of visual development disorders. Gesundheitswesen 2000; 62: 196-206

König HH, Barry JC, Leidl R, Zrenner E. Economic Evaluation of Orthoptic Screening: Results of a Field Study in 121 German Kindergartens. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 3209–3215

König HH, Barry JC. Economic Evaluation of Different Methods of Screening for Amblyopia in Kindergarten. Pediatrics 2002; 109; e59

Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. BMJ 1997; 315: 1260 –1265

Lehl S, Funk R, Seifert K. Erste Hörhilfe erhöht die geistige Leistungsfähigkeit. HNO 2005; 53: 852-862

Lentze MJ. Hörstörungen. Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149: 869

Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. Hum Reprod 2003; 18: 2067- 2072

Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. Human Reprod 2006; 21: 2922-2929

Lie RT, Lyngstadass A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. Int J Epidemiol 2005; 34: 696-701

Liebaers I, Bonduelle M, Van Assche E, Devroey P, Van Steirteghem A. Sex chromosome abnormalities after intracytoplasmic sperm injection. Lancet 1995; 346: 1095

Loft A, Petersen K, Erb K, Mikkelsen AL, Grinsted J, Hald F, Hindkjaer J, Nielsen KM, Lundstrom P, Gabrielsen A, Lenz S, Hornnes P, Ziebe S, Ejdrup HB, Lindhard A, Zhou Y, Nyboe Andersen A. A Danish national cohort of 730 infants born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) 1994 - 1997. Hum Reprod 1999; 14: 2143-2148

Ludwig M, Geipel A, Mennicke K, Küpker W, Al-Hasani S, Ghasemi M, Gizycki U, Gembruch U, Diedrich K. Intrazytoplasmatische Spermieninjektion - ICSI (I): Verlauf von 310 Schwangerschaften, Ergebnisse der Pränataldiagnostik und Diskussion eines non-invasiven Konzepts zur Pränataldiagnostik. Geburtsh Frauenheilkd 1999; 59: 387–394

Ludwig M, Al-Hasani S, Ghasemi M, Gizycki U, Küpker W, Diedrich K. Intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion - ICSI (II): Geburt und Gesundheit von 267 Kindern. *Geburtsh Frauenheilkd* 1999; 59: 395–401

Ludwig M, Geipel A, Diedrich K. Aufklärung und Beratung von Paaren zu Schwangerschaft und Geburt nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion. *Gynäkologe* 2000; 22: 788–794

Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 171–178

Ludwig M, Katalinic A. Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. *Hum Reprod* 2003;18: 351–357

Ludwig M. Development of children born after IVF and ICSI. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 10–12

Ludwig M, Katalinic A, Groß S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005; 42: 289-291

Ludwig M, Katalinic A. Die deutsche ICSI-follow-up-Studie - Zusammenfassung publizierter Arbeiten und Einordnung in die aktuelle Studienlage. *J Reprod Endokr* 2005; 2: 151-162

Ludwig AK, Katalinic A, Steinbicker V, Diedrich K, Ludwig M. Antenatal care in singleton pregnancies after ICSI as compared to spontaneous conception: data from a prospective controlled cohort study in Germany. *Hum Reprod* 2006; 21: 713-720

Ludwig AK, Diedrich K, Ludwig M. Deutsche ICSI-Follow-up-Studie II. Die Entwicklung der Kinder nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) im Alter von vier bis sechs Jahren. *Frauenarzt* 2008; 49: 306-313

Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Neuromotor development and health at 5.5 years of age of singletons born at term after intracytoplasmatic sperm injection ICSI: results of a prospective controlled single-blinded study in Germany. *Fertil Steril* 2009; 91:125-132

Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril* 2009;91: 115-124

Manning M, Lissens W, Bonduelle M, Camus M, De Rijcke M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11 - q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 1049–1053

Mayne AM, Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Carey A. Expressive vocabulary development of infants and toddlers who are deaf or hard of hearing. *Volta Rev* 2000; 100: 1–28

McClelland RJ, Watson DR, Lawless V, Houston HG, Adams D. Reliability and effectiveness of screening for hearing loss in high risk neonates. *BMJ* 1992; 304: 806–809

Mehl AL, Thomson V. Newborn hearing screening: the great omission. *Pediatrics* 1998; 101: e4

Meschede D, Lemcke B, Stüssel J, Louwen F, Horst J. Strong preference for non-invasive prenatal diagnosis in women pregnant through intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Prenat Diagn* 1998; 18; 700–705

Meschede D, Lemcke B, Exeler JR, De Geyter C, Behre HM, Nieschlag E, Horst J. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection - prevalence, types, sex-distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod* 1998; 13: 576–582

Meschede D, Lemcke B, Behre HM, De Geyter C, Nieschlag E, Horst J. Clustering of male infertility in the families of couples treated with intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15: 1604–1608

Meschede D, Lemcke B, Behre HM, De Geyter C, Nieschlag E, Horst J. Non-reproductive heritable disorders in infertile couples and their first degree relatives. *Hum Reprod* 2000; 15: 1609-1612

Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke KH, Schunck KU, Maul K, Franke U, Fahnenstich H, Rabe H, Rossi R, Hartmann S, Gortner L. Neonatal Screening for Hearing Disorders in Infants at Risk: Incidence, Risk Factors, and Follow-up. *Pediatrics* 1999; 104: 900-904

Mikrozensus 2005 des Bundesamt für Statistik. www-ec.destatis.de (Tag des Zugriffs 21.04.2009)

Mitchell AA. Intracytoplasmic sperm injection: offering hope for a term pregnancy and a healthy child? *BMJ* 1997; 315: 1245–1246

Miyamoto RT, Houston DM, Kirk KI, Perdew AE, Svirsky MA. Language Development in deaf infants following cochlear implantation. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 241–244

Moeller MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics* 2000; 106: e43

Moon CM, Fifer WP. Evidence of transnatal Auditory Learning. *J Perinatol* 2000; 20: S36-S43

Neumann K, Gross M, Böttcher P, Euler HA, Spormann-Lagodzinski M, Polzer M. Effectiveness and efficiency of a universal newborn hearing screening in Germany. *Folia Phoniatr Logop* 2006; 58: 440-455

Newman DK, Hitchcock A, McCarthy H, Keast-Butler J, Moore AT. Preschool vision screening: outcome of children referred to the hospital eye service. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 1077-1082

Orstavik KH, Eiklid K, van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O, Buiting K. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman syndrome who was conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 218-219

Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17–18

Palermo GD, Colombero LT, Hariprashad JJ, Schlegel PN, Rosenwaks Z. Chromosome analysis of epididymal and testicular sperm in azoospermic patients undergoing ICSI. *Hum Reprod* 2002; 17: 570-575

Pediatric Eye Disease Investigator Group. Impact of patching and atropine treatment on the child and family in the amblyopia treatment study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1625-1632

Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Ben-Rafael Z, Bar-Hava I. Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 245–249

Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 80: 1388-1397

Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm UB, Tarlatzis C, Peters C, Hagberg BS, Berner A, Sutcliffe AG. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in-vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics* 2005; 115: 283–289

Ptok M, Ptok A. Formen kindlicher Schwerhörigkeit. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 870–876

Recker D, Lang GK. Bulbusmotilität und Schielen. In: Lang GK, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P: *Augenheilkunde. Verstehen - Lernen - Anwenden*. 3 Aufl., 495, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004

Richter B, Löhle E. Audiologische Diagnostik bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001;149: 877–882

Richtlinien zur Durchführung der künstlichen Befruchtung erhältlich unter www.bundesaerztekammer.de (Tag des Zugriffs 02.12.2005)

Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 437–443

Robinson R. Effective screening in child health. *BMJ* 1998; 316: 1-2

Rosanowski F, Hoppe U. Einseitige Innenohrschwerhörigkeit bei Kindern und Jugendlichen: Diagnostik und Intervention. *Sprache Stimme Gehör* 2004; 28: 60–69

Ruben RJ. Redefining the survival of the fittest: communication disorders in the 21st century. *Laryngoscope* 2000; 111: 241-245

Ruprecht KW: Kinderophthalmologie. In: Sitzmann CF, Bob A, Bob K: Pädiatrie. 2. Aufl., 933, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2002

Rüssmann W, König U, Schlimbach K, Pawlowska-Seyda D, Wirbatz B. Brechungsfehler, Schielen und Schwachsichtigkeit im Vorschulscreening - Erfahrungen mit Sehtests im Kindergarten. *Öff Gesundh Wes* 1990; 52: 77-84

Saito H, Saito T, Kaneko T, Sasagawa I, Kaneko T, Sasagawa I, Kuramoto T, Hiroi M. Relatively poor oocyte quality is an indication for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2000; 73: 465–469

Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox L. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346: 731-737

Schönweiler R. Eine Untersuchung an 1300 Kindern zur Inzidenz und Therapie von Hörstörungen bei kindlichen Sprachstörungen. *Laryngol Rhinol Otol* 1992, 71: 637-643

Silver RI, Rodriguez R, Chang TSK, Gearhart JP. In vitro fertilisation is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol* 1999; 161: 1954–1957

Simons K. Preschool vision screening: rationale, methodology and outcome. *Surv Ophthalmol* 1996; 41: 3-30

Snowdon SK, Stewart-Brown SL. Preschool vision screening. *Health Technol Assess* 1997; 1: 8

Sohn W, Jörgenshaus W. Schwerhörigkeit in Deutschland - Repräsentative Hörscreening-Untersuchung bei 2000 Probanden in 11 Allgemeinpraxen. *Z Allg Med* 2001; 77: 143-147

Spraul CW, Lang GK. Optik und Refraktionsfehler. In: Lang GK, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P: Augenheilkunde. Verstehen - Lernen - Anwenden. 3 Aufl., 457, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004

Strowitzki T. Indikationsbereiche IVF vs. ICSI. Gynäkologe 2000; 33: 777–781

Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. Lancet 2007; 370: 351–359

Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, Taylor B, Edwards P, Grudzinskas G, Lieberman B, Thornton S. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. Fertil Steril 2003; 79: 512-516

Sutcliffe AG, Taylor B, Li J, Thornton S, Grudzinskas JG, Lieberman BA. Children born after intracytoplasmic sperm injection: population control study. BMJ 1999; 318: 704–705

Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton s, Lieberman BA, Grudzinskas JG. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. Lancet 2001; 357: 2080–2084

Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Moe N, Abyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. Obstet Gynecol 1995; 86: 188-192

te Velde ER, van Baar AL, van Kooij RJ. Concerns about assisted reproduction. Lancet 1998; 351: 1524–1525

The Vision in Preschoolers Study Group. Comparison of Preschool Vision Screening Tests as Administered by Licensed Eye Care Professionals in the Vision in Preschoolers Study. Ophthalmology 2004; 111: 637-649

Thompson MD, Thompson G. Early identification of hearing loss: Listen to parents. Clin Pediatr 1991; 30: 77–80

Uhl, B, Kapitel 1, Gynäkologie und Geburtshilfe-compact: Alles für Station und Facharztprüfung, Auflage 2001, S. 3 (1. Seite des Kapitels, Info auf S. 13), Thieme, Stuttgart. 2. Auflage

Untersuchungen des Kinder- und Jugendärztlichen Dienstes in Schleswig-Holstein 2005. Erhältlich unter www.schleswig-holstein.de (Tag des Zugriffs 18.04.2009)

Van Steirteghem A. Outcome of assisted reproductive technology. N Engl J Med 1998; 338: 194–195

von Voss H, von Kries R: Sozialpädiatrie. In: Koletzko B: Kinderheilkunde und Jugendmedizin. 12. Aufl., 653, Springer-Verlag, Berlin, 2004

von Voss H, von Kries R: Sozialpädiatrie. In: Koletzko B: Kinderheilkunde und Jugendmedizin. 12. Aufl., 653, Springer-Verlag, Berlin, 2004

Wagner P, Lang K: Lider (Palpebrae). In: Lang GK, Gareis O, Lang GE, Recker D, Spraul CW, Wagner P: Augenheilkunde. Verstehen - Lernen - Anwenden. 3 Aufl., 19, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004

Wall TC, Senicz E, Evans HH, Woolley A, Hardin JM. Hearing screening practices among a national sample of primary care pediatricians. Clin Pediatr 2006; 45: 559–566

Webber AL, Wood J. Amblyopia: prevalence, natural history, functional effects and treatment. Clin Exp Optom 2004; 88: 365-375

Weichbold V, Welzl-Mueller K. Maternal concern about positive test results in universal newborn hearing screening. Pediatrics 2001; 108: 1111–1116

Weidtmann V. Das Früherkennungsprogramm für Kinder in der Bundesrepublik Deutschland. Sozial- und Präventivmedizin 1985; 30: 322-329

Welzl-Müller K, Böheim K, Stephan K, Schlägel H, Stadlmann A, Nekahm D. Optimierung des Hörscreenings mittels Transient evozierter otoakustischer Emissionen (TEOAE) bei Neugeborenen. HNO 1997; 45: 227–232

Wendenburg C. Das schwerhörige Kind. Früherkennung, Frühförderung, Syndromerkrankungen im Zusammenhang mit kindlicher Schwerhörigkeit. Inauguraldissertation aus der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br. 2005

Wennerholm U-B, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Källén B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. Hum Reprod 2000; 15: 944-948

Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Westlander G, Wikland M, Wood M. Obstetric outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality. Hum Reprod 2000;15: 1189–1194

Wu C, Hunter DG. Amblyopia: diagnostic and therapeutic options. Am J Ophthalmol 2006; 141: 175-184

Yoshinaga-Itano C, Apuzzo ML. The development of deaf and hard of hearing children identified early through the high-risk registry. Am Ann Deaf 1998; 143: 416–424

Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss. Pediatrics 1998; 102: 1161-1171

Yoshinaga-Itano C. Benefits of early intervention for children with hearing loss. Otolaryngol Clin N Am 1999; 32: 1089–1102

Yoshinaga-Itano C, Coulter D, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project: effects on speech and language development for children with hearing loss. *J Perinatol* 2000; 20: S132-S137

Yoshinaga-Itano C. Early intervention after universal neonatal hearing screening: Impact on outcomes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003; 9: 252-266

Zenner HP. Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 29. Aufl., 334, Springer, Berlin 2005

7. Danksagungen

Frau Prof. Dr. med. U. Thyen für die Vergabe des Themas zu dieser Arbeit sowie für die stets freundliche Unterstützung und Beratung.

Herrn Prof. Dr. med. M. Ludwig für einen kritischen abschließenden Blick.

Prof. Dr. rer. nat. P. Rassow für ein ausführliches persönliches Gespräch über die Kindersiehtafel mit Erlaubnis zum Zitat.

Kerstin Greulich für die Einarbeitung in das SPSS-Programm.

Michael Anton für lebhafte Diskussionen

Tanja Siemers und Manuela Hansen fürs Korrekturlesen.

Meinen Eltern Sönke und Manuela Hansen für die stetige Unterstützung.

.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christiane Hansen

Studium

10/2000 - 11/2007 Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck Lübeck

Abschluss: Staatsexamen (2,0)

09/2004 – 10/2006 Dissertation – Durchführung des praktischen Teils der Arbeit Lübeck

Beruflicher Werdegang

seit 01/2008 Assistenzärztin in Facharztweiterbildung für Chirurgie Neustadt i.H.

9. Publikationen

Die Arbeit wurde in Auszügen in Reproductive BioMedicine Online (2010) 20, 391 – 397 veröffentlicht.