

Aus der
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Retrospektive Auswertung von elektrisch evozierten
Hörnervenantworten bei Cochlea Implantat Nutzern**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Leonhard Schrank

aus
Peißenberg

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten:	Prof. Dr. Tobias Rader
Zweites Gutachten:	Prof. Dr. Andrea Szelényi
Drittes Gutachten:	Prof. Dr. Markus Suckfüll

Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
--------	---------------------------------

Tag der mündlichen Prüfung: 08.12.2025

Affidavit



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Schrank, Leonhard

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Retrospektive Auswertung von elektrisch evozierten Hörnervenantworten bei Cochlea Implantat Nutzern“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 21.12.2025

Ort, Datum

Leonhard Schrank

Unterschrift Doktorand

Übereinstimmungserklärung



Schrank, Leonhard

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

„Retrospektive Auswertung von elektrisch evozierten Hörnervenantworten bei Cochlea Implantat Nutzern“

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

Augsburg, 21.12.2025

Ort, Datum

Leonhard Schrank

Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit.....	3
Übereinstimmungserklärung.....	4
Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Publikationsliste.....	9
1. Einleitung.....	10
1.1 Übergeordnetes Forschungsziel.....	10
1.2 Cochlea Implantat.....	11
1.3 Sensorische Schwerhörigkeit.....	14
1.4 Electrically Evoked Compound Action Potentials.....	17
1.5 Balanced Steady-State Free Precession.....	21
2. Zusammenfassung der Publikationen.....	24
2.1 Zusammenfassung (Deutsch).....	24
2.2 Summary (English).....	25
3. Beitrag zu den Publikationen.....	27
3.1 Beitrag zur 1. Publikation.....	27
3.2 Beitrag zur 2. Publikation.....	27
4. Literaturverzeichnis.....	29
5. Originalpublikationen.....	42
5.1 1. Publikation.....	42
5.2 2. Publikation.....	43

Abkürzungsverzeichnis

3D CISS	<i>engl.</i> Three-Dimensional Constructive Interference in Steady State (Dreidimensionale konstruktive Interferenz im stationären Zustand)
ART	<i>engl.</i> Auditory Response Telemetry (Hörantwort-Telemetrie)
AutoART	<i>engl.</i> Automatic Auditory Response Telemetry (automatische Hörantwort-Telemetrie)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
b-FFE	<i>engl.</i> Balanced Fast Field Echo (ausgeglichenes schnelles Feld-Echo)
b-SSFP	<i>engl.</i> Balanced Steady-State Free Precession (ausgeglichene stationäre freie Präzession)
CI	<i>engl.</i> Cochlear Implant (Cochlea Implantat)
dB	Dezibel
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
DNA	<i>engl.</i> Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
e. V.	eingetragener Verein
ECAP	<i>engl.</i> electrically Evoked Compound Action Potential (elektrisch evoziertes zusammengesetztes Aktionspotential)
FA	<i>engl.</i> Flip Angle (Kippwinkel)
FID	<i>engl.</i> Free Induction Decay (freier Induktionszerfall)
gjb2	<i>engl.</i> Gap Junction Beta 2 (Lückenverbindungen Beta 2)
HF-Puls	Hochfrequenzpuls
HL	<i>engl.</i> Hearing Level (Hörpegel)
Hz/kHz	Hertz/Kilohertz
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie

N./Nn.	<i>lat.</i> Nervus/Nervi (Nerv/Nerven)
SNR	<i>engl.</i> Signal-Noise-Ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
SPL	<i>engl.</i> Sound Pressure Level (Schalldruckpegel)
TE	<i>engl.</i> Echo Time (Echozeit)
TR	<i>engl.</i> Repetition Time (Wiederholungszeit)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schematische Darstellung des Cochlea-Implantatsystems am rechten Ohr, einschließlich des Mikrofonsystems ❶, des Audioprozessors ❷, des Batterieteils ❸, des Kabels ❹, der Sendespule ❺, des *Receiver Stimulators* (Implantat) ❻, des Elektrodenträgers ❼ und des Hörnervs ❽ (Quelle: National Institutes of Health; Abbildung bearbeitet).....11
- Abbildung 2: Grafik A zeigt die typische biphasische Struktur eines elektrisch evozierten Summenaktionspotenzials (ECAP) mit negativer Amplitude (N) nach einer typischen Latenzzeit (L) von 0,2 bis 0,4 ms (hier: 0,25 bis 0,3 ms) und positiver Amplitude (P). Grafik B stellt die Amplitudendifferenz zwischen N und P in Abhängigkeit von verschiedenen Stromstärken als Amplitudenwachstumsfunktion (AGF) dar, mit dem *ECAP-AGF*-Schwellenwert (*threshold*) und der *ECAP-AGF*-Steigung (*slope*). (Quelle: MAESTRO Software; MED-EL (Innsbruck, Österreich), Abbildung bearbeitet).....18

Publikationsliste

Die vorliegende Dissertation wurde als kumulative Arbeit eingereicht. Grundlage dieser Arbeit sind die folgenden Publikationen:

Schrank L., Nachtigäller P., Müller J, Hempel J.-M., Canis M., Spiegel J. L., Rader T.:

Comparison of two measurement paradigms to determine electrically evoked auditory nerve responses and their correlation to auditory nerve cross-section in cochlear implant-supplied infants and young children.

Otol Neurotol, 2024; 45(3):3206-e2013. DOI: 10.1097/MAO.0000000000004040

und

Schrank L., Nachtigäller P., Müller J, Hempel J.-M., Canis M., Spiegel J. L., Rader T.:

ART and AutoART ECAP measurements and cochlear nerve anatomy as predictors in adult cochlear implant recipients.

Eur Arch Otorhinolaryngol., 2024; 281(7):3461-3473. DOI: 10.1007/s00405-023-08444-5

1. Einleitung

1.1 Übergeordnetes Forschungsziel

Beim physiologischen Vorgang des Hörens werden akustische Schallwellen im Innenohr in elektrische Impulse umgewandelt. Diese Impulse werden über die Hörbahn zur Hörrinde geleitet, wo der eigentliche Hörvorgang stattfindet. Bei Patienten mit hochgradiger Innenohrschwerhörigkeit oder Taubheit reicht dieser physiologische Hörvorgang nicht mehr aus, weshalb elektrische Hörprothesen, auch Cochlea-Implantate (CIs) genannt, operativ eingesetzt werden. Um die technische Funktionalität der CIs und ihre Verbindung mit den peripheren Hörnervenfaser zu überprüfen, werden Messungen durchgeführt. Diese Messungen erfolgen mit elektrisch evozierten Summenaktionspotentialen (*electrically Evoked Compound Action Potentials; ECAPs*). Die daraus resultierenden Hörnervenantworten bei pädiatrischen und erwachsenen CI-Trägern bilden einen zentralen Forschungsgegenstand der vorliegenden Dissertation und der damit verbundenen Publikationen. Dabei steht insbesondere die Vergleichbarkeit der neueren automatischen Hörnerventelemetrie (*Automatic Auditory Response Telemetry; AutoART*) mit der konventionellen Hörnerventelemetrie (*Auditory Response Telemetry; ART*) zur Messung der *ECAPs* im Vordergrund, wobei die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Messung im Mittelpunkt der Betrachtung liegen. Darüber hinaus wird bewertet, ob präoperative Untersuchungen des Hörnervens (*Nervus cochlearis*) bereits Rückschlüsse auf das intraoperative Ergebnis der *ECAPs* zulassen. Um weitere Einflüsse des *N. cochlearis* auf das gesamte elektrophysiologische Hörvermögen genauer zu analysieren, wurde dieses insbesondere bei erwachsenen CI-Trägern mit dem Sprachverstehen korreliert.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse haben das Potential, wichtige Erkenntnisse sowohl für die prädiktive Beurteilung des Erfolgs von Cochlea-Implantationen als auch für das Qualitätsmanagement dieser Eingriffe zu liefern. Die Untersuchung des Einflusses präoperativer *ECAP*-Messungen auf das Sprachverstehen und des Einflusses des Hörnervs auf die *ECAP*-Messungen und das Sprachverstehen kann dazu beitragen, diagnostische Verfahren und Behandlungsstrategien zu verbessern. Darüber hinaus kann eine bessere

Vorhersage des Implantationserfolges zu einer optimierten Rehabilitation und Versorgung von CI-Trägern und letztlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientengruppe führen.

Die folgenden Kapitel sollen einen Überblick über das CI, die Pathophysiologie der sensorineuralen Schwerhörigkeit, die elektrophysiologischen Merkmale von *ECAPs* sowie die physikalischen Eigenschaften der in dieser Studie verwendeten magnetresonanztomographischer Sequenz geben.

1.2 Cochlea Implantat

Ein CI ist ein teilimplantierbares, biomedizinisches Hörsystem, das als Innenohrhörprothese zur Behandlung von schwerem und hochgradigem Hörverlust bis hin zur Taubheit eingesetzt wird, wenn herkömmliche Hörgeräte keinen ausreichenden Nutzen mehr bieten.

Es besteht aus einem externen Audioprozessor und einem internen *Receiver-Stimulator* (Implantat), der chirurgisch in das Schläfenbein (*Os temporale*) eingesetzt wird. Der Audioprozessor kann entweder als retroaurikulärer *Ear Level Processor* oder als *Button Processor* direkt auf der Kopfhaut über dem Implantat getragen werden. Er ist mit einem Mikrofonsystem ausgestattet, das die akustischen Signale aufnimmt. Diese werden in elektrische Signale umgewandelt und in verschiedene Frequenzbänder gefiltert. Die elektrischen Signale werden transkutan auf das Implantat übertragen. Die Energieversorgung des Audioprozessors wird entweder direkt über Einwegbatterien oder Akkus bereitgestellt, während die des Implantats induktiv über die mit dem Audioprozessor verbundene Sendespule erfolgt. (Lenarz et al. 2022; Svirsky 2017)

Im Implantat werden die elektrischen Signale in elektrische Rechteckimpulse umgewandelt, die durch ihre wechselnde Polarität neuroprotektiv wirken (Svirsky 2017), und über einen mehrkanaligen Elektrodenträger in die Hörschnecke (*Cochlea*) geleitet werden. Der Elektrodenträger wird nach einer Mastoidektomie entweder durch das runde Fenster der *Cochlea* oder durch eine Cochleostomie in die *Scala tympani* eingeführt (Lenarz et al. 2022). Je nach Modell und Hersteller variiert die Länge des Elektrodenträgers zwischen 15 und 31,5 mm (Dhanasingh und Jolly 2017; MED-EL GmbH 2020), während die durchschnittliche Länge der *Cochlea* 35 mm beträgt (Aumüller et al. 2020). Der Elektrodenträger ist herstellerspezifisch mit 12 bis

24 Einzelelektroden bestückt, die gleichmäßig über eine Länge von ca. 13 bis 26,4 mm von apikal bis basal der *Cochlea* verteilt sind (Dhanasingh und Jolly 2017; MED-EL GmbH 2020). Diese Einzelelektroden dienen zur exakten Abdeckung der im Audioprozessor ausgewählten und modulierten Frequenzbänder, die je nach Hersteller den elektrischen Frequenzbereich zwischen 70 und 8500 Hz und damit den Hauptsprachbereich von 250 bis 4000 Hz abdecken (Behrends et al. 2021; Kurz et al. 2023).

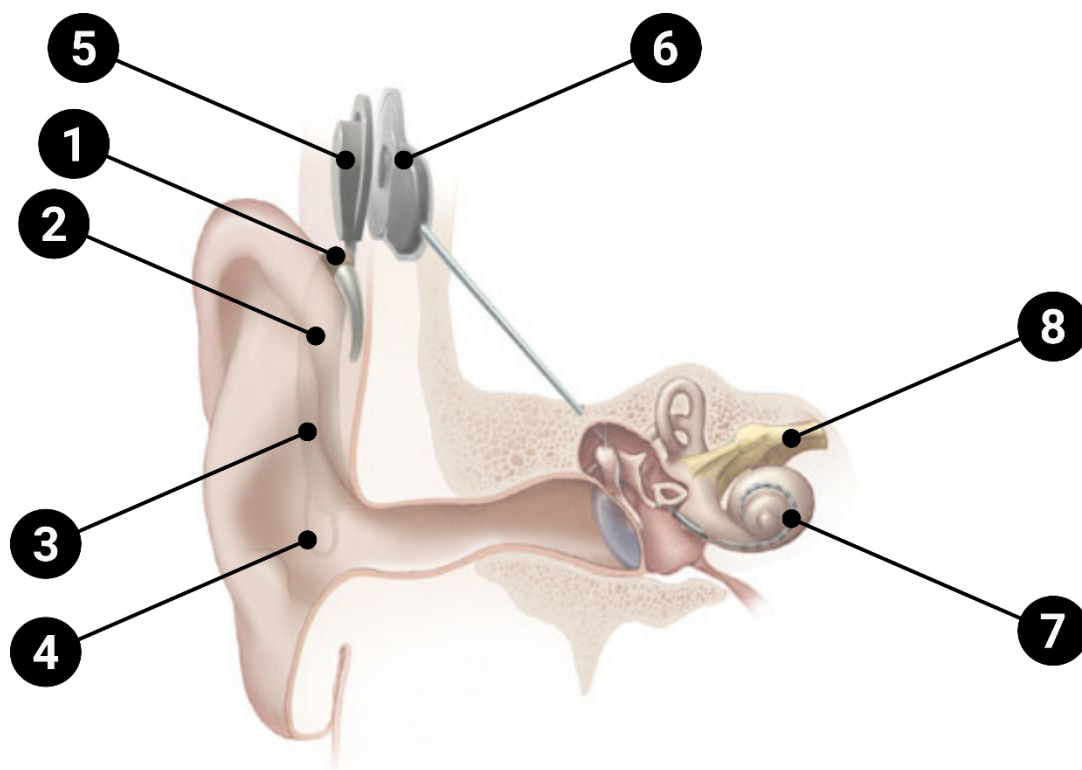


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Cochlea-Implantatsystems am rechten Ohr, einschließlich des Mikrofonsystems ❶, des Audioprozessors ❷, des Batterieteils ❸, des Kabels ❹, der Sendespule ❺, des *Receiver Stimulators* (Implantat) ❻, des Elektrodenträgers ❼ und des Hörnervs ❽ (Quelle: National Institutes of Health; Abbildung bearbeitet).

Die Elektroden stimulieren die Fasern der Spiralganglienzellen Typ I im *Ganglion spirale cochleae* (*Canalis spiralis modioli*) unter Umgehung der inneren und äußeren Haarzellen, welche aufgrund der bestehenden sensorineuralen Schwerhörigkeit weitgehend defekt sind. Spiralganglienzellen Typ I sind bipolare Neurone des *N. cochlearis*, eines Teils des VIII. Hirnnervens (*N. vestibulocochlearis*),

und besitzen bei einem gesunden Menschen zahlreiche afferente Fasern (ca. 20 pro Spiralganglienzelle) zu den inneren Haarzellen. Dadurch sind sie sehr empfindlich und können feine Details in Frequenz und Intensität des Schalls wahrnehmen. Die von den Elektroden ausgehenden elektrischen Felder erzeugen in den Spiralganglienzellen *ECAPs*, die gemeinsam die Information an den Hörnerv weiterleiten. Im auditorischen *Cortex* werden die elektrisch wahrgenommenen Töne und Geräusche wieder entschlüsselt. (Aumüller et al. 2020; Behrends et al. 2021; Svirsky 2017; Wilson und Dorman 2008)

Grundsätzlich ist die Indikation für ein CI nur bei Patienten mit vorhandenem, intaktem Hörnerv und funktionierender zentraler Hörbahn unter bestimmten Voraussetzungen gegeben (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) 2020). Entsprechend der aktuellen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) sind Patienten mit ein- oder beidseitiger Taubheit indiziert, die mit Hörgeräten ein Sprachverstehen von 65 dB Schalldruckpegel (Sound Pressure Level; *SPL*) $\leq 60\%$ und ohne Hörgeräte von 80 dB *SPL* $\leq 50\%$ erreichen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) 2020, 2021). Auch bei Kindern mit prälingualer Ertaubung bis zum 6. Lebensjahr und perilingualer Ertaubung zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr wird eine CI-Versorgung empfohlen, wenn die objektiv gemessene Hörschwelle bei einem Hörpegel (Hearing Level; *HL*) über 70 dB liegt und/oder eine verzögerte, stagnierende oder regressive Sprachentwicklung vorliegt (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) 2020; Hoff et al. 2019; Leigh et al. 2011). Bei prälingual hochgradig schwerhörigen Erwachsenen, die nicht in den ersten Lebensjahren zeitnah mit einem CI versorgt wurden, kann unter bestimmten audiolingualen und soziofamiliären Aspekten eine spätere CI-Versorgung indiziert sein (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) 2020; Lammers et al. 2018; Rousset et al. 2016). Auch bei Taubheit > 1 kHz mit Hörverlust > 80 dB HL bzw. ≤ 500 Hz mit < 50 dB HL kann eine Cochlea Implantation erwogen werden (Dazert et al. 2020; Rader et al. 2015; Rader et al. 2018). Darüber hinaus wird eine CI-Versorgung bei auditorischer Synaptopathie und Neuropathie mit entsprechendem Hörverlust empfohlen

(Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) 2020; Harrison et al. 2015).

Derzeit (Stand 2022) wird in Deutschland von ca. 60.000 CI-Trägern bei ca. 5.000 Cochlea-Implantationen pro Jahr ausgegangen (Lenarz et al. 2022; Welter 2023). Weltweit gibt es (Stand 2022) ca. 1 Million CI-Implantationen (Zeng 2022).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die CI-Versorgung die subjektive und objektive Sprachwahrnehmung, die Kommunikationsfähigkeit und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert (Gaylor et al. 2013; Häußler et al. 2019; McRackan et al. 2018; Mo et al. 2005; Rumeau et al. 2015). Es ermöglicht die aktive Teilnahme am gesellschaftlichen Leben, das Verstehen von Gesprächen und die Wahrnehmung einer Vielzahl von Geräuschen und Klängen. Insbesondere bei Kindern trägt die Cochlea-Implantation zur Entwicklung und Verbesserung der Sprache bei (Calmels et al. 2004; Laszig et al. 2009; O'Donoghue et al. 2000). Die Wirksamkeit des CIs und damit das Sprachverstehen werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie z. B. dem Schweregrad und der Dauer des Hörverlustes (Bernhard et al. 2021; Holden et al. 2013), dem Implantationsalter (Holden et al. 2013), aber auch von psychobehavioralen Einflüssen wie Motivation und Konzentration.

1.3 Sensorische Schwerhörigkeit

Die sensorineurale Schwerhörigkeit ist mit 90 % die häufigste Hörstörung bei Erwachsenen und umfasst sowohl eine sensorische Störung der Schallwahrnehmung in der *Cochlea* als auch eine neurale Störung der retrocochleären Signalübertragung im Hörnerv (Hopkins 2015; Zahnert 2011).

Sensorische Schwerhörigkeit, auch Schallempfindungs- oder Innenohrschwerhörigkeit genannt, wird durch Schädigungen oder Veränderungen der inneren und/oder äußeren Haarzellen der *Cochlea* verursacht. Diese Schädigungen betreffen verschiedene Bestandteile der Haarzellen. So können z. B. die Stereozilien, die auf den inneren und äußeren Haarzellen aufliegen, ihre Steifheit verlieren, sich spreizen, falten, ablösen, brechen, atrophieren oder mit benachbarten Stereozilien zu inaktiven und verklumpten Riesenhaarzellen fusionieren (Engström et al. 1983; Liberman und Beil 1979; Robertson et al. 1980; Saunders et al. 1985; Tilney et al. 1982; Wang et al. 2002). Darüber hinaus können die *Tip-Links*, die benachbarte Stereozilien apikal miteinander verbinden, abbrechen (Clark und Pickles

1996; Pickles et al. 1987). Ferner können die Zellkörper der Haarzellen anschwellen oder degenerieren (Bohne et al. 2007). Eine Schädigung der äußeren Haarzellen kann zu einer deutlichen Absenkung der Wahrnehmungsschwelle um 40-50 dB führen (Ryan und Dallos 1975; Zahnert 2011). Zudem kann der Funktionsverlust der äußeren Haarzellen zu einem Verlust der Schallverstärkung bis ca. 60 dB und zu einer eingeschränkten Frequenzselektivität führen (Patuzzi et al. 1989; Ruggero et al. 1991; Zahnert 2011). Dies führt schließlich zu einer Verminderung der Hörleistung. Bei einer Schädigung der inneren Haarzellen sind höhere Schwellen erforderlich, um ein physiologisches Aktionspotential auszulösen (Takeno et al. 1994; Wang et al. 1997).

Auch eine metabolische Schädigung der *Stria vascularis*, die für die Aufrechterhaltung der Endolymphhomöostase und die Erzeugung des endocochleären Potentials für die Signaltransduktion essentiell ist, kann zu einer Schallempfindungsschwerhörigkeit führen (Thulasiram et al. 2022; Yu et al. 2021).

Weitere pathologische Ursachen einer Schallempfindungsstörung sind angeborene Fehlbildungen der *Cochlea* wie Dysplasie, Hypoplasie oder Aplasie (Sennaroglu 2010) sowie eine Perilymphfistel, bei der es zu einer Leckage zwischen der geschädigten Fenstermembran und der Paukenhöhle mit Verlust von Endolymphflüssigkeit kommt (Deveze et al. 2018; Maitland 2001).

Eine Schädigung des Hörnervs kann beispielsweise bei neuraler Schwerhörigkeit durch Degeneration und/oder Demyelinisierung auftreten. Der Verlust der inneren Haarzellen kann infolge einer unzureichenden Stimulation (Simpson 2009; Webster und Webster 1981) oder aufgrund einer primären Degeneration ohne Schädigung der *Cochlea* (Kujawa und Liberman 2009) hervorgerufen werden. Die Demyelinisierung wiederum führt zu einer Verzögerung der Signalübertragung zum zentralen Hörsystem (El-Badry et al. 2007).

Metaanalytische Studien zeigen, dass die mit Abstand häufigsten Ursachen für sensorineurale Hörstörungen im Kindesalter in 30,0 % bis 49,1 % der Fälle unbekannt und in 21,5 % bis 54,0 % der Fälle genetisch bedingt sind (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP) 2013; Morzaria et al. 2004; Petersen et al. 2015). Von den genetischen Ursachen entfallen etwa 70 % auf nicht-syndromale Hörstörungen, die autosomal rezessiv (75-85 %), autosomal

dominant (15-24 %) oder X-chromosomal (2-3 %) vererbt werden können (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP) 2013; Lang-Roth 2014).

Eine häufige Form von nicht-syndromaler, autosomal rezessiver Hörstörungen wird durch Mutationen im *Gap Junction Beta 2 (gjb2)*-Gen verursacht, das für das Protein Connexin 26 kodiert (Hesse 2015; Kenneson et al. 2002; Zahnert 2011). Connexin 26 ist ein Bestandteil der *Gap Junctions*, die den Transport von Ionen und anderen Molekülen zwischen benachbarten Zellen ermöglichen. Eine Mutation im *gjb2*-Gen beeinträchtigt die Produktion von Transmembranproteinen an den *Gap Junctions*, das wiederum die Kaliumaufnahme in die Haarzellen und damit die Reizweiterleitung einschränkt. Ein Beispiel für einen autosomal-dominanten Erbgang ist eine Mutation auf Chromosom 2, die zu einer Mitteltonschwerhörigkeit führt (van Beelen et al. 2013). Bei X-chromosomalem Erbgang führt beispielsweise eine Mutation des Transkriptionsfaktors *POU3F4* zu einer cochleären Dysplasie mit schwerer Schwerhörigkeit und dem sogenannten "Gusher-Phänomen", bei dem Liquor aus der *Cochlea* austritt (Schild et al. 2011).

Für die Schallempfindungsschwerhörigkeit bei Erwachsenen liegen keine Metaanalysen vor, jedoch wird als häufigste Ursache die Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis) genannt (Sprinzel und Riechelmann 2010; van Eyken et al. 2007; Zahnert 2011).

Die Altersschwerhörigkeit ist die häufigste Form der chronischen Innenohrschwerhörigkeit im Erwachsenenalter (Zahnert 2011). Ab dem 60. Lebensjahr nimmt das Hörvermögen auf beiden Ohren durchschnittlich um etwa 1 dB *HL* pro Jahr ab (Walling und Dickson 2012). Männer sind häufiger und früher betroffen als Frauen (Döge et al. 2023; Lee et al. 2005). Im europäischen Durchschnitt haben etwa 30 % der Männer und 20 % der Frauen im Alter von 70 Jahren einen Hörverlust von 30 dB *HL* oder mehr (Roth et al. 2011). Diese Zahl steigt auf etwa 55 % der Männer und 45 % der Frauen im Alter von 80 Jahren (Roth et al. 2011). Weltweit sind mehr als 300 Millionen Menschen von altersbedingtem Hörverlust betroffen, mehr als 60 % davon sind über 60 Jahre alt (World report on hearing 2021; World Health Organization 2018). Experten gehen davon aus, dass diese Zahl bis 2050 auf 900 Millionen ansteigen wird (World Health Organization 2018). Altersschwerhörigkeit ist ein komplexes Phänomen, das durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst wird. Zum einen ist sie auf die natürliche altersbedingte Degeneration der cochleären Strukturen zurückzuführen. Zum anderen spielen

verschiedene Umweltfaktoren wie Lärmbelastung in Beruf und Freizeit, ototoxische Medikamente und Chemikalien, Rauchen sowie der sozioökonomische Status eine Rolle (World report on hearing 2021; van Eyken et al. 2007; Yamasoba et al. 2013). Hinzu kommen genetische Prädispositionen wie Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und spezifische Genvarianten sowie Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes und Schlaganfall (World report on hearing 2021; van Eyken et al. 2007; Yamasoba et al. 2013). Diese Faktoren lösen im Innenohr eine Stressreaktion aus, die wiederum zur Bildung von freien Sauerstoffradikalen führt (Yamasoba et al. 2013). Diese freien Radikale verursachen Mutationen in der mitochondrialen DNA und schließlich Störungen der mitochondrialen Funktion (Lagouge und Larsson 2013; Yamasoba et al. 2013). Die Dysfunktion der Mitochondrien löst wiederum die Apoptose von Haarzellen, neuronalen Ganglienzellen oder der Stria vascularis im Innenohr aus (Yamasoba et al. 2013). Altersschwerhörigkeit tritt meist symmetrisch in beiden Ohren auf und betrifft zunächst vor allem die hohen Frequenzen (Gates und Mills 2005; van Eyken et al. 2007). Dies hat zur Folge, dass das Sprachverstehen in geräuschvoller Umgebung beeinträchtigt ist und hochfrequente, stimmlose Konsonanten wie t, p, k, f, s und ch nicht mehr wahrgenommen werden können (Gates und Mills 2005). Im weiteren Verlauf breitet sich der Hörverlust auch auf tiefere Frequenzen aus, wodurch sich das Sprachverstehen weiter verschlechtert (Gates und Mills 2005). Zusätzlich zur verminderten Hörempfindlichkeit verlangsamt sich die Verarbeitung akustischer Informationen in der zentralen Hörbahn, was die Fähigkeit zur Lokalisation von Schallquellen beeinträchtigen kann (Gates und Mills 2005).

1.4 Electrically Evoked Compound Action Potentials

Elektrisch evozierten Summenaktionspotentialen (*electrically Evoked Compound Action Potentials*; *ECAPs*) erfassen elektrisch induzierte Potentialänderungen. Sie dienen als elektrisches Äquivalent der ersten Welle der akustisch-physiologischen Hirnstammaudiometrie (Hughes 2010), die den *N. cochlearis* repräsentiert.

ECAPs werden durch elektrische Impulse unterschiedlicher Stromstärke über CI-Elektroden ausgelöst. Die Impulsstärke wird unter anderem in Stromeinheiten (*Current Units*; 1 cu $\approx$ 1 μ A) oder Ladungseinheiten (*Charge Units*; 1 qu $\approx$ 1 nC) angegeben (Kosaner et al. 2018). Sobald die individuelle Reizschwelle erreicht ist,

entsteht ein *ECAP* als kumulierte Aktivität mehrerer Hörnervenfaseren. Die Reizschwelle ist ein wichtiger Indikator für die Empfindlichkeit des Hörnervensystems.

ECAPs können unterschiedliche Morphologien aufweisen (Lai und Dillier 2000). Typischerweise zeigen sie jedoch eine biphasische Morphologie mit einer negativen Welle, die etwa 0,2 bis 0,4 ms nach der Stimulation auftritt und nach etwa 0,6 bis 0,8 ms in eine positive Welle übergeht (Abbas et al. 1999; Brown et al. 1990; Brown et al. 1998; Lai und Dillier 2000). Die negative Welle spiegelt die Depolarisation der Nervenfasern als Reaktion auf den elektrischen Reiz wider, während die positive Welle die anschließende Repolarisation darstellt (Behrends et al. 2021). Die *ECAP*-Amplitude, die der Differenz zwischen diesen beiden Wellen entspricht, liegt normalerweise zwischen 50 bis 1500 μV (Mens 2007). Die Zeit zwischen der Stimulation und dem Auftreten der negativen Welle wird als Latenzzeit bezeichnet.

Ein im Zusammenhang mit *ECAPs* wichtiger Parameter ist die Amplitudenwachstumsfunktion (*Amplitude Growth Function*; *AGF*). Diese Funktion zeigt, wie sich die *ECAP*-Amplituden innerhalb einer Elektrode in Abhängigkeit von der Stromstärke der elektrischen Impulse ändern. Die *ECAP*-Amplituden bei verschiedenen Stromstärken werden als sigmoidale Kurve in einem Diagramm dargestellt. Innerhalb dieser *AGF* können verschiedene Parameter wie die *ECAP*-Steigung und der *ECAP*-Schwellenwert abgelesen werden. Die *ECAP*-Steigung entspricht dem steilsten Abschnitt der sigmoiden Kurve, während der *ECAP*-Schwellenwert die minimale elektrische Ladung beschreibt, die eine erkennbare *ECAP*-Antwort hervorruft. (Gärtner et al. 2021)

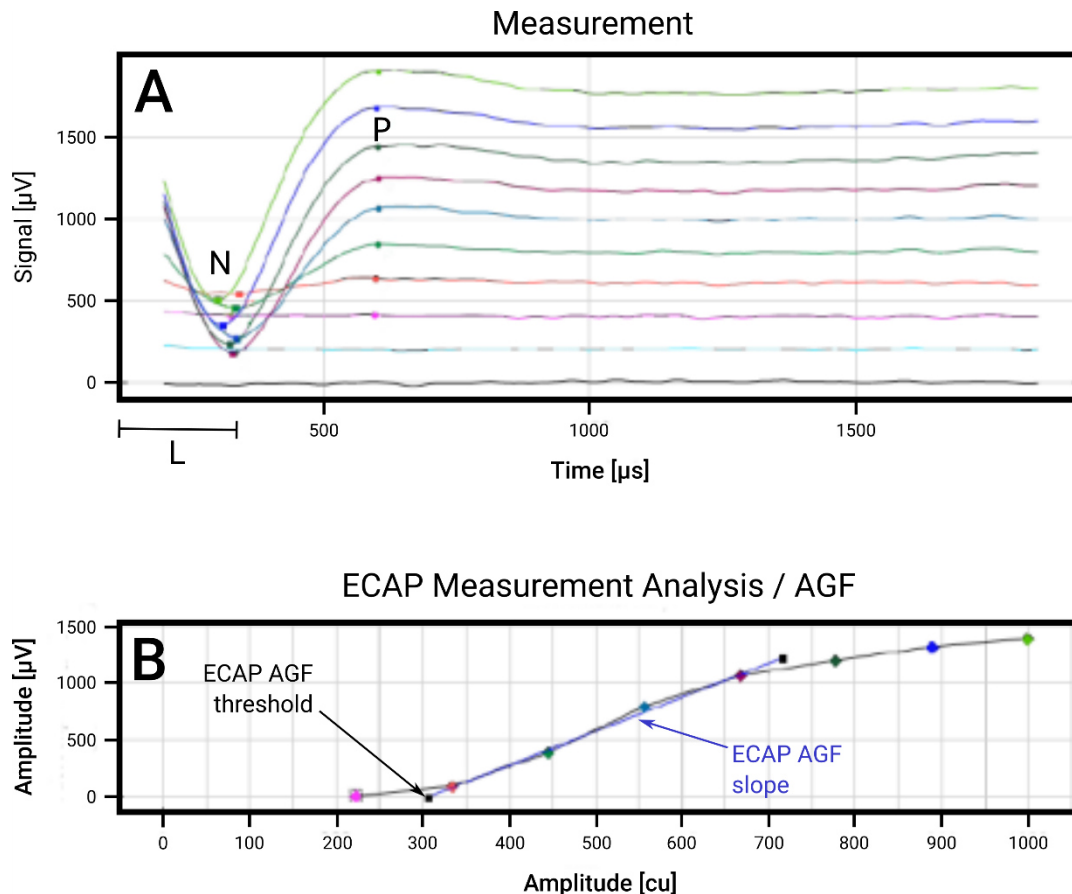


Abbildung 2: Grafik A zeigt die typische biphasische Struktur eines elektrisch evozierten Summenaktionspotenzials (ECAP) mit negativer Amplitude (N) nach einer typischen Latenzzeit (L) von 0,2 bis 0,4 ms (hier: 0,25 bis 0,3 ms) und positiver Amplitude (P). Grafik B stellt die Amplitudendifferenz zwischen N und P in Abhängigkeit von verschiedenen Stromstärken als Amplitudenwachstumsfunktion (AGF) dar, mit dem *ECAP-AGF-Schwellenwert* (*threshold*) und der *ECAP-AGF-Steigung* (*slope*). (Quelle: MAESTRO Software; MED-EL (Innsbruck, Österreich), Abbildung bearbeitet).

ECAPs sind aufgrund ihrer kurzen Latenzzeit und der örtlichen Nähe zur Stimulationselektrode anfällig für Stimulationsartefakte (Miller et al. 2000). Um die Auswirkungen dieser Artefakte zu reduzieren, werden Techniken wie „*Alternating Polarity*“ (wechselnde Polarität) verwendet (He et al. 2017). Dabei erfolgt abwechselnd eine negative (kathodische) und eine positive (anodische) Stimulation. Durch Mittelung über beide Polaritäten wird das Stimulusartefakt aus dem Signal entfernt und man erhält eine korrigierte neuronale *ECAP*-Antwort mit unveränderter Polarität (Baudhuin et al. 2016; He et al. 2017; Miller et al. 1998).

ECAPs können mittels bidirektionaler Hörnerventelemetrie (*Auditory Nerve Telemetry*; *ANT*) stimuliert und aufgezeichnet werden. Verschiedene Hersteller haben eigene Versionen der *ANT* entwickelt, wobei die Firma MED-EL GmbH (Innsbruck, Österreich) eine „*Auditory Response Telemetry*“ (*ART*) mit „*Alternating Polarity*“ zur Artefaktreduktion verwendet (He et al. 2017; Zierhofer 2003). Die Steuerung und Programmierung der *ART* erfolgt über die Software *MAESTRO* auf einem PC, der über eine Schnittstelle mit dem extern getragenen Audioprozessor verbunden ist (Kosaner et al. 2018). In den letzten Jahren wurden automatisierte *ANT*-Technologien auf den Markt gebracht, darunter *AutoART* von MED-EL (Strahl et al. 2018). *AutoART* erhöht die Stimulationsintensitäten in kleinen Schritten, was zu einer genauen Bestimmung der *ECAP*-Schwellenwerte führt. Sobald eine *ECAP*-Schwelle erkannt und definiert ist, beendet *AutoART* die Messung automatisch (Gärtner et al. 2018; Gärtner et al. 2021; Strahl et al. 2018). Ein weiterer Vorteil dieser automatisierten Messung ist die einfachere Handhabung und der damit verbundene schnellere Messablauf (Björnsne und Magnusson 2020; Estienne et al. 2022; Mens 2007).

Die Messung der *ECAPs* erfolgt nach der Implantation intraoperativ und kann auch zur Kontrolle der Anpassungen postoperativ erfolgen. Durch eine sorgfältige Analyse der *ECAPs* kann der Audiologe intraoperativ die Stimulationseffizienz, die Funktionalität und die korrekte Positionierung des CI-Elektrodenträgers beurteilen (van Dijk et al. 2007; Wesarg et al. 2017). Postoperativ ermöglichen die *ECAPs* dem Audiologen eine objektive Beurteilung des subjektiven Hörvermögens bei der Anpassung des Audioprozessors, insbesondere bei Säuglingen, Kleinkindern oder Erwachsenen, die ihr Hörvermögen nicht adäquat einschätzen können (Abbas et al. 2004; Gordon et al. 2004; Wesarg et al. 2017). Auf diese Weise tragen *ECAPs* dazu bei, die Anpassung zu optimieren und eine Überstimulation des CIs zu vermeiden, die zu Unbehagen oder Schmerzen beim Hören führen kann (Brown et al. 2000; Franck und Norton 2001; Hughes et al. 2000). *ECAPs* bieten weitere Vorteile gegenüber anderen objektiven Messmethoden. Es sind keine weiteren invasiven Eingriffe oder Medikamente erforderlich, um postoperativ die Hörnervenreaktion zu bestimmen (Chauhan et al. 2021). Dies ist möglich, da die Elektroden bereits intraoperativ in der Nähe der Hörnervenfasern platziert sind. Außerdem können *ECAP*-Messungen jederzeit und relativ schnell durchgeführt werden (Chauhan et al.

2021). Daher stellen sie eine praktikable Option während des Implantationsprozesses oder bei Nachuntersuchungen dar.

1.5 Balanced Steady-State Free Precession

In den beiden vorliegenden Publikationen wurden für die radiologische Untersuchung des Hörnervs (modifizierte) „*Balanced Steady-State Free Precession*“ (*b*-SSFP) Sequenzen gewählt. Diese Sequenzen stellen eine spezielle Methode innerhalb der Magnetresonanztomographie (MRT) dar, die im Rahmen des schnellen Gradientenechoverfahrens eingesetzt wird. Eine herausragende Eigenschaft dieser Technik ist ihre Fähigkeit, hochauflösende Bilder mit ausgezeichnetem Gewebekontrast zu erzeugen. (Cavallaro et al. 2022; Markl und Leupold 2012)

In der Anfangsphase der *b*-SSFP-Sequenz wird ein starkes externes Magnetfeld erzeugt, das die Ausrichtung der Wasserstoffatome bewirkt, die im Gewebe in Form von Wasser als Dipole vorliegen. Dabei werden die Kerne dieser Atome/Dipole in Richtung des Hauptmagnetfeldes ausgerichtet (longitudinale Magnetisierung). Das magnetische Dipolmoment kann nur zwei Vektorrichtungen annehmen und in diese mit einer bestimmten Frequenz (Lamorfrequenz) kippen (präzedieren). Die Kerne der Wasserstoffatome besitzen aufgrund eines einzelnen Protons einen hohen Eigendrehimpuls (Kernspin) und eine zufällige Ausrichtung ihrer Spins (zufällige Phase, „*out-of-phase*“). Durch Anlegen eines Hochfrequenzpulses (HF-Puls), welcher der Lamorfrequenz entspricht (Resonanzbedingung), werden die Wasserstoffatome mit ihren Kernen seitlich ausgelenkt, wobei sie sich in einem definierten Kippwinkel (*Flip Angle*; *FA*; α) zur Achse des Magnetfeldes positionieren (transversale Magnetisierung) und ihre Spins gleichsinnig ausrichten (Phasensynchronisation, „*in-phase*“). Nach Abschalten des HF-Pulses kehrt das Spinsystem in seine Ausgangslage zurück (Relaxation). Dabei nimmt allmählich die transversale Magnetisierung ab (T2-Relaxation, Dephasierung) und die longitudinale Magnetisierung zu (T1-Relaxation). Die T2-Relaxation hängt von der Art des Gewebes ab. Ein höherer Wassergehalt im Gewebe führt zu einer stärkeren Signalausprägung. Um Signale aus verschiedenen Körperregionen für die Bildgebung nutzbar zu machen, ist eine räumliche Kodierung erforderlich, die durch einen automatisch angelegten Magnetfeldgradienten erreicht wird. (Markl und Leupold 2012; Möller)

Die *b*-SSFP-Technologie zeichnet sich durch die Aufrechterhaltung der transversalen Magnetisierung aus, um ein optimales Signal-Rausch-Verhältnis (*Signal-Noise-Ratio*; *SNR*), einen hohen Bildkontrast und ein verstärktes Magnetresonanzsignal zu erzielen. Dies wird durch die Verwendung eines niedrigen *FA*, typischerweise weniger als 90°, den Verzicht auf einen 180°-HF-Repetitionsimpuls, kürzere Repetitionszeiten (*Repetition Time*; *TR*) im Vergleich zu den T2-Relaxationszeiten, kürzere Echozeiten (*Echo Time*; *TE*) und die Verwendung schneller HF-Pulse erreicht. Durch die Kombination einer niedrigen *FA* mit kurzen *TR* und *TE* können Bilder in schneller Folge aufgenommen werden. Ein kleiner *FA* ermöglicht auch eine schnellere Erholung der longitudinalen Magnetisierung. Dadurch wird weniger Magnetisierung in die transversale Ebene gekippt, was zu kürzeren *TR/TE*-Zeiten und damit zu kürzeren Scan-Zeiten führt. Dies wiederum hat einen erheblichen Einfluss auf den Kontrast und die Helligkeit der MRT-Bilder. Die *TR* ist die Zeit zwischen aufeinander folgenden kurzen HF-Pulsen und beeinflusst das *SNR*. Die *TE* hingegen gibt die Zeit zwischen dem HF-Puls und dem Empfang des Echosignals an und liefert Informationen über Art und Struktur des Gewebes. Nach einer kurzen Einschwingphase erreicht die *b*-SSFP-Sequenz einen stabilen stationären Gleichgewichtszustand, in dem zwei Arten von Signalen detektiert werden können. Zum einen das „*Free Induction Decay*-Signal“ (*FID*), das durch den letzten HF-Puls erzeugt wird, und zum anderen das *Spin-Echo*-Signal (*ECHO*), das entsteht, wenn das verbleibende Echo des vorherigen HF-Impulses durch die aktuelle HF-Welle refokussiert wird. Der *FID* erzeugt T1- und T2*-gewichtete Bilder, während das *ECHO* hauptsächlich T2-gewichtete Bilder erzeugt. Die T2*-Relaxationszeit berücksichtigt Effekte von Magnetfeldinhomogenitäten und Gewebewebewegungen, die zu einer beschleunigten Dephasierung führen, und ist in der Regel kürzer als die konventionelle T2-Relaxationszeit. (Cavallaro et al. 2022; Gonçalves und Amaral 2011; Markl und Leupold 2012; Möller)

In der *b*-SSFP-Sequenz können verschiedene Einflussfaktoren, wie z. B. lokale Feldinhomogenitäten aufgrund unterschiedlicher Empfindlichkeit des Gewebes gegenüber Magnetfeldern (Suszeptibilität) zu „*Banding*-Artefakten“ führen (Casselmann et al. 1993; Markl und Leupold 2012). Sie erscheinen als helle oder dunkle horizontale Streifen im Bild. Diese Feldinhomogenitäten können zu unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen der transversalen Magnetisierung führen, was wiederum die Signalintensität beeinflusst (Casselmann et al. 1993; Markl und

Leupold 2012). Um das Auftreten dieser Banding-Artefakte zu reduzieren, werden gezielte Feldhomogenitätstechniken (*Shim*-Techniken) eingesetzt. Diese *Shim*-Techniken variieren je nach MRT-Hersteller, der modifizierte Versionen der *b*-SSFP-Sequenzen unter eigenem Namen vermarktet. In dieser Studie wurde für die Untersuchung des Hörnervs die modifizierte Version, die „*Three-Dimensional Constructive Interference in Steady State*“ (3D CISS) Sequenz der Siemens AG (München, Deutschland) angewandt. Die zusätzlich in dieser Studie genutzte Sequenz „*Balanced Fast Field Echo*“ (*b*-FFE) der Philips N.V. (Amsterdam, Niederlande) ist dagegen keine modifizierte Variante. Sie wird jedoch als Alternative zur 3D-CISS-Sequenz für die Untersuchung von Hirnnerven empfohlen (Vargas et al. 2010).

Die 3D-CISS-Bildgebungstechnik nutzt eine Abfolge von zwei aufeinanderfolgenden Durchläufen des „*True Fast Imaging with Steady State Precession*“ (*TrueFISP*), eine *b*-SSFP-Sequenz von Siemens. Im ersten Durchgang werden die Kernspins durch alternierende HF-Pulse mit wechselndem Vorzeichen angeregt, während im zweiten Durchgang konstante HF-Pulse mit gleicher Polarität verwendet werden. Die „*Shim*-Technik“ wird eingesetzt, um Regionen niedriger Intensität (dunkle Bereiche) im zweiten Datensatz so zu verschieben, dass sie mit Regionen höherer Intensität (helle Bereiche) im ersten Datensatz zusammenfallen. Eine zusätzliche einfache Nachbearbeitung, die sogenannte „*Maximum Intensity Projection*“, nutzt Informationen aus jedem Bildpaar der beiden 3D-Datensätze, um ein Bild zu erzeugen, das eine gleichmäßige Intensitätsverteilung über das gesamte Bild aufweist und gleichzeitig einen ausgezeichneten Kontrast zwischen Liquor und Nervengewebe gewährleistet. (Casselmann et al. 1993; Hingwala et al. 2011)

2. Zusammenfassung der Publikationen

2.1 Zusammenfassung (Deutsch)

Die veröffentlichten Studien konzentrieren sich auf die Durchführung einer umfassenden Untersuchung der Hörnervenreaktionen bei Cochlea-Implantat-Trägern (CI-Trägern), sowohl bei Säuglingen und Kleinkindern als auch bei Erwachsenen, die durch elektrische Stimulation ausgelöst werden. Besonderes Augenmerk wird auf den Vergleich der Genauigkeit und Zuverlässigkeit von elektrisch evozierten Summenaktionspotentialen (*electrically Evoked Compound Action Potentials; ECAPs*) zwischen der automatischen Hörnerventelemetrie (*Automatic Auditory Response Telemetry; AutoART*) und der konventionellen Hörnerventelemetrie (*Auditory Response Telemetry; ART*) gelegt. Darüber hinaus wird analysiert, ob Untersuchungen des Hörnervs vor der Implantation Rückschlüsse auf spätere *ECAP*-Ergebnisse zulassen. Bei erwachsenen CI-Trägern wird zudem der Einfluss des Hörnervenstatus auf das Sprachverstehen genauer untersucht.

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen signifikante Korrelationen zwischen den *ECAP*-Schwellen- und Steigungsparametern, die sowohl bei Säuglingen/Kleinkindern als auch bei Erwachsenen mit der *AutoART* und *ART* ermittelt wurden. Es ist jedoch anzumerken, dass die Gesamterfolgsrate der *ECAP*-Reaktionen, die mit dem *AutoART*-Paradigma an allen 12 Elektroden erzeugt wurden, niedriger war als bei Verwendung der *ART*-Methode. Hinsichtlich der biphasischen Morphologie der *ECAP*-Antworten wurden sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit beiden Messmethoden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Die Untersuchung der *ECAP*-Antworten im Zusammenhang mit dem Sprachverständnis und dem Hörerfolg nach sechs Monaten ergab jedoch keine signifikante Korrelation zwischen den *ECAP*-Werten der beiden Messmethoden. Darüber hinaus zeigte die Analyse der Querschnittsfläche des Hörnervs, dass diese bei Kindern signifikant kleiner war als bei Erwachsenen. Die Größe des Hörnervs hatte jedoch in beiden Altersgruppen keinen signifikanten Einfluss auf die *ECAP*-Reaktionen. Auch bei Erwachsenen hatte der Zustand des Hörnervs keinen signifikanten Einfluss auf das Sprachverstehen.

Die Erkenntnisse aus diesen Studien können wertvolle Informationen liefern, die einerseits die Vorhersage des Erfolgs von Cochlea-Implantationen präzisieren und

andererseits die Behandlungsstrategien verbessern können. Dadurch besteht das Potenzial, sowohl diagnostische Verfahren, als auch die Behandlung von CI-Patienten zu optimieren.

2.2 Summary (English)

The published studies focus on conducting a comprehensive investigation of auditory nerve responses in Cochlear Implant (CI) recipients, encompassing both infants and toddlers as well as adults, elicited through electrical stimulation. A particular emphasis is placed on comparing the accuracy and reliability of electrically Evoked Compound Action Potential (ECAP) measurements between Automatic Auditory Response Telemetry (AutoART) and conventional Auditory Response Telemetry (ART). Furthermore, an analysis is carried out to determine if pre-implantation assessments of the auditory nerve provide insights into subsequent ECAP outcomes. Additionally, among adult CI recipients, there is a more detailed examination of how the condition of the cochlear nerve influences speech comprehension.

The results of these studies reveal significant correlations between ECAP threshold and slope parameters obtained using both AutoART and ART methods, for both infants/toddlers and adults. However, it is worth noting that the overall success rate of ECAP responses generated using the AutoART paradigm across all 12 electrodes was lower compared to the use of the ART method. Regarding the biphasic morphology of ECAP responses, comparable results were obtained for both adults and children using both measurement methods. Nevertheless, when examining the ECAP responses in relation to speech comprehension and auditory success after six months, no significant correlation was found between the ECAP values obtained through the two measurement methods. Additionally, an analysis of the cross-sectional area of the auditory nerve revealed that it was significantly smaller in children compared to adults. However, the size of the auditory nerve did not have a significant impact on ECAP responses in both age groups. Furthermore, among adults, the condition of the auditory nerve did not significantly affect speech comprehension.

The insights gained from these studies can provide valuable information that can enhance the precision of predicting the success of cochlear implantations and

improve treatment strategies. This has the potential to optimize both diagnostic procedures and the management of CI patients.

3. Beitrag zu den Publikationen

3.1 Beitrag zur 1. Publikation

Die Publikation mit dem Titel "Comparison of Two Measurement Paradigms to Determine Electrically Evoked Cochlear Nerve Responses and Their Correlation to Cochlear Nerve Cross-section in Infants and Young Children With Cochlear Implant" wurde unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. Tobias Rader betreut. Im Rahmen dieser Arbeit bestand der eigene Beitrag in einer retrospektiven Analyse von Patientendaten aus der elektronischen Patientenakte. Diese enthielten Informationen zum Alter der Patienten, zum Zeitpunkt der Operation sowie zur Ursache und Dauer der Schwerhörigkeit. Zusätzlich wurden eigenständig retrospektiv intraoperativ erhobene *ECAP*-Messwerte systematisch erfasst und ausgewertet. Retrospektiv wurden die präoperativ aufgenommenen MRT-Sequenzen selbstständig extrahiert und in *DICOM*-Daten konvertiert, um die Querschnittsfläche des *N. cochlearis* und des *N. facialis* mit Hilfe einer tabletgesteuerten Software selbst zu vermessen und zu analysieren. Die Ergebnisse wurden selbstständig dokumentiert und in einer Datentabelle zusammengefasst. Die statistische Auswertung einschließlich der Korrelationen erfolgte selbstständig mit dem Programm *SPSS*. Das Manuskript und der Gestaltung der Abbildungen wurde unter der Erstautorenschaft und Betreuung von Prof. Dr. Tobias Rader erstellt.

3.2 Beitrag zur 2. Publikation

Die vorliegende Publikation mit dem Titel "ART and AutoART *ECAP* measurements and cochlear nerve anatomy as predictors in adult cochlear implant recipients" basiert auf einer eigenständigen Datenerhebung und -auswertung, die weitgehend dem Vorgehen in der Arbeit "Comparison of Two Measurement Paradigms to Determine Electrically Evoked Cochlear Nerve Responses and Their Correlation to Cochlear Nerve Cross-section in Infants and Young Children With Cochlear Implant" folgt. Unter der Leitung von Prof. Dr. Tobias Rader umfasste die selbstständige Datenerhebung die retrospektive Sammlung und Auswertung von Patientendaten aus der elektronischen Patientenakte, die Analyse von intraoperativ gemessenen *ECAP*-Werten sowie die Extraktion und Konvertierung von

präoperativen MRT-Sequenzen in *DICOM*-Daten zur Messung der Querschnittsfläche des *N. cochlearis* und *N. facialis*. Zusätzlich wurden retrospektiv postoperativ erhobene sprachaudiometrische Daten erfasst und ausgewertet. Die Ergebnisse wurden eigenständig sorgfältig dokumentiert, in einer Datentabelle zusammengefasst und die Daten mittels *SPSS* statistisch aufbereitet, analysiert und miteinander korreliert. Die Erstellung des Manuskripts in Erstautorenschaft und die eigenständige Gestaltung einiger Grafiken und Abbildungen unter Anleitung von Prof. Dr. Tobias Rader unterstreichen die Eigenleistung in dieser Arbeit.

4. Literaturverzeichnis

Abbas, P. J.; Brown, C. J.; Shallop, J. K.; Firszt, J. B.; Hughes, M. L.; Hong, S. H.; Staller, S. J. (1999): Summary of results using the nucleus CI24M implant to record the electrically evoked compound action potential. In: *Ear and hearing* 20 (1), S. 45–59. DOI: 10.1097/00003446-199902000-00005.

Abbas, Paul J.; Hughes, Michelle L.; Brown, Carolyn J.; Miller, Charles A.; South, Heather (2004): Channel interaction in cochlear implant users evaluated using the electrically evoked compound action potential. In: *Audiology & neuro-otology* 9 (4), S. 203–213. DOI: 10.1159/000078390.

Aumüller, Gerhard; Aust, Gabriela; Conrad, Arne; Engele, Jürgen; Kirsch, Joachim; Maio, Giovanni et al. (2020): Duale Reihe Anatomie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG (Duale Reihe).

Baudhuin, Jacquelyn L.; Hughes, Michelle L.; Goehring, Jenny L. (2016): A Comparison of Alternating Polarity and Forward Masking Artifact-Reduction Methods to Resolve the Electrically Evoked Compound Action Potential. In: *Ear and hearing* 37 (4), e247-55. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000288.

Behrends, Jan C.; Bischofberger, Josef; Deutzmann, Rainer; Ehmke, Heimo; Frings, Stephan; Grissmer, Stephan et al. (2021): Duale Reihe Physiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG (Duale Reihe).

Bernhard, Nikolai; Gauger, Ulrich; Romo Ventura, Eugenia; Uecker, Florian C.; Olze, Heidi; Knopke, Steffen et al. (2021): Duration of deafness impacts auditory performance after cochlear implantation: A meta-analysis. In: *Laryngoscope investigative otolaryngology* 6 (2), S. 291–301. DOI: 10.1002/lio2.528.

Björnsne, Andreas; Magnusson, Lennart (2020): When Can Stable AutoNRT Thresholds be Expected? A Clinical Implication When Fitting Young Children. In: *Journal of the American Academy of Audiology* 31 (1), S. 69–75. DOI: 10.3766/jaaa.18077.

Bohne, Barbara A.; Harding, Gary W.; Lee, Steve C. (2007): Death pathways in noise-damaged outer hair cells. In: *Hearing research* 223 (1-2), S. 61–70. DOI: 10.1016/j.heares.2006.10.004.

- Brown, C. J.; Abbas, P. J.; Gantz, B. (1990): Electrically evoked whole-nerve action potentials: data from human cochlear implant users. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 88 (3), S. 1385–1391. DOI: 10.1121/1.399716.
- Brown, C. J.; Hughes, M. L.; Luk, B.; Abbas, P. J.; Wolaver, A.; Gervais, J. (2000): The relationship between EAP and EABR thresholds and levels used to program the nucleus 24 speech processor: data from adults. In: *Ear and hearing* 21 (2), S. 151–163. DOI: 10.1097/00003446-200004000-00009.
- Brown, Carolyn J.; Abbas, Paul J.; Gantz, Bruce J. (1998): Preliminary experience with neural response telemetry in the nucleus CI24M cochlear implant. In: *The American journal of otology* 19 (3), S. 320–327.
- Calmels, Marie-Noëlle; Saliba, Issam; Wanna, Georges; Cochard, Nadine; Fillaux, Judith; Deguine, Olivier; Frayssé, Bernard (2004): Speech perception and speech intelligibility in children after cochlear implantation. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 68 (3), S. 347–351. DOI: 10.1016/j.ijporl.2003.11.006.
- Casselmann, Jan W.; Kuhweide, Rudolf; Deimling, Michael; Ampe, Willy; Dehaene, Ides; Meeus, Ludo (1993): Constructive interference in steady state-3DFT MR imaging of the inner ear and cerebellopontine angle. In: *American journal of neuroradiology* 14 (1), S. 47–57.
- Cavallaro, Marco; Coglitore, Alessandra; Tessitore, Agostino; Galletta, Karol; Frosina, Luciano; Cuffari, Antonino et al. (2022): Three-Dimensional Constructive Interference in Steady State (3D CISS) Imaging and Clinical Applications in Brain Pathology. In: *Biomedicines* 10 (11). DOI: 10.3390/biomedicines10112997.
- Chauhan, Indrajeet; Swami, Himanshu; Natraj, Rashmi (2021): A study on relationship between Neural Response Telemetry and behavioural Threshold/Comfort levels in children with cochlear implant. In: *Medical journal, Armed Forces India* 77 (2), S. 224–229. DOI: 10.1016/j.mjafi.2020.10.011.
- Clark, J. A.; Pickles, J. O. (1996): The effects of moderate and low levels of acoustic overstimulation on stereocilia and their tip links in the guinea pig. In: *Hearing research* 99 (1-2), S. 119–128. DOI: 10.1016/S0378-5955(96)00092-5.
- Dazert, Stefan; Thomas, Jan Peter; Loth, Andreas; Zahnert, Thomas; Stöver, Timo (2020): Cochlear Implantation. In: *Deutsches Arzteblatt international* 117 (41), S. 690–700. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0690.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) (2020): Cochlea-Implantat Versorgung. S2k-Leitlinie. Unter Mitarbeit von A. Aschendorff, U. Baumann, K.-W. Delank, A. Ernst, U. Hoppe, O. Hupka et al. (AWMF-Register-Nr.: 017/071). Online verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-071l_S2k_Cochlea-Implantat-Versorgung-zentral-auditorische-Implantate_2020-12.pdf, zuletzt geprüft am 27.04.2024.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) (2021): Weißbuch Cochlea-Implantat(CI)-Versorgung. Bonn. Online verfügbar unter <https://cdn.hno.org/media/2021/ci-weissbuch-20-inkl-anlagen-datenblocke-und-zeitpunkte-datenerhebung-mit-logo-05-05-21.pdf>, zuletzt geprüft am 27.04.2024.

Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP) (2013): Periphere Hörstörungen im Kindesalter. S2k - Leitlinie. Unter Mitarbeit von S. Brosch, W. Delb, A. Keilmann, Kummer P., Tigges M., am Zehnhoff-Dinnessen A. und Knief A. (AWMF-Register-Nr.: 049/010). Online verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-010l_S2k_Periphere_H%C3%B6rst%C3%B6rungen_im_Kindesalter_2013-09_abgelaufen.pdf, zuletzt aktualisiert am 22.11.2017, zuletzt geprüft am 27.04.2024.

Deveze, Arnaud; Matsuda, Han; Elziere, Maya; Ikezono, Tetsuo (2018): Diagnosis and Treatment of Perilymphatic Fistula. In: *Advances in oto-rhino-laryngology* 81, S. 133–145. DOI: 10.1159/000485579.

Dhanasingh, Anandhan; Jolly, Claude (2017): An overview of cochlear implant electrode array designs. In: *Hearing research* 356, S. 93–103. DOI: 10.1016/j.heares.2017.10.005.

Döge, Julia; Hackenberg, Berit; O'Brien, Karoline; Bohnert, Andrea; Rader, Tobias; Beutel, Manfred E. et al. (2023): The Prevalence of Hearing Loss and Provision With Hearing Aids in the Gutenberg Health Study. In: *Deutsches Arzteblatt international* 120 (Forthcoming), S. 99–106. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0385.

El-Badry, Mohamed M.; Ding, Da-lian; McFadden, Sandra L.; Eddins, Ann C. (2007): Physiological effects of auditory nerve myelinopathy in chinchillas. In: *The European*

journal of neuroscience 25 (5), S. 1437–1446. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05401.x.

Engström, B.; Flock, A.; Borg, E. (1983): Ultrastructural studies of stereocilia in noise-exposed rabbits. In: *Hearing research* 12 (2), S. 251–264. DOI: 10.1016/0378-5955(83)90110-7.

Estienne, Patricia; Scaglia, Ana; Kontides, Alejandra; Lauss, Kathrin; Schwarz, Konrad; Arauz, Santiago L. (2022): Comparison of automated and traditional ECAP recording approaches in clinical practice. In: *International journal of audiology* 61 (7), S. 583–591. DOI: 10.1080/14992027.2021.1928302.

Franck, K. H.; Norton, S. J. (2001): Estimation of psychophysical levels using the electrically evoked compound action potential measured with the neural response telemetry capabilities of Cochlear Corporation's CI24M device. In: *Ear and hearing* 22 (4), S. 289–299. DOI: 10.1097/00003446-200108000-00004.

Gärtner, Lutz; Lenarz, Thomas; Büchner, Andreas (2018): Fine-grain recordings of the electrically evoked compound action potential amplitude growth function in cochlear implant recipients. In: *Biomedical engineering online* 17 (1), S. 140. DOI: 10.1186/s12938-018-0588-z.

Gärtner, Lutz; Spitzer, Philipp; Lauss, Kathrin; Takanen, Marko; Lenarz, Thomas; Hoth, Sebastian (2021): Optimized SNR-based ECAP threshold determination is comparable to the judgement of human evaluators. In: *PloS one* 16 (11), e0259347. DOI: 10.1371/journal.pone.0259347.

Gates, George A.; Mills, John H. (2005): Presbycusis. In: *Lancet (London, England)* 366 (9491), S. 1111–1120. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67423-5.

Gaylor, James M.; Raman, Gowri; Chung, Mei; Lee, Jounghee; Rao, Madhumathi; Lau, Joseph; Poe, Dennis S. (2013): Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. In: *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 139 (3), S. 265–272. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.1744.

Gonçalves, Fabrício Guimarães; Amaral, Lázaro Luis Faria do (2011): Constructive Interference in Steady State Imaging in the Central Nervous System. In: *European Neurological Review* 6 (2), S. 138. DOI: 10.17925/ENR.2011.06.02.138.

Gordon, Karen A.; Papsin, Blake C.; Harrison, Robert V. (2004): Toward a battery of behavioral and objective measures to achieve optimal cochlear implant stimulation levels in children. In: *Ear and hearing* 25 (5), S. 447–463. DOI: 10.1097/01.aud.0000146178.84065.b3.

Harrison, Robert V.; Gordon, Karen A.; Papsin, Blake C.; Negandhi, Jaina; James, Adrian L. (2015): Auditory neuropathy spectrum disorder (ANSD) and cochlear implantation. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 79 (12), S. 1980–1987. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.10.006.

Häußler, Sophia M.; Knopke, Steffen; Wiltner, Philipp; Ketterer, Manuel; Gräbel, Stefan; Olze, Heidi (2019): Long-term Benefit of Unilateral Cochlear Implantation on Quality of Life and Speech Perception in Bilaterally Deafened Patients. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 40 (4), e430-e440. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002008.

He, Shuman; Teagle, Holly F. B.; Buchman, Craig A. (2017): The Electrically Evoked Compound Action Potential: From Laboratory to Clinic. In: *Frontiers in neuroscience* 11, S. 339. DOI: 10.3389/fnins.2017.00339.

Hesse, Gerhard (Hg.) (2015): Innenohrschwerhörigkeit. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, zuletzt geprüft am 27.04.2024.

Hingwala, Divyata; Chatterjee, Somnath; Kesavadas, Chandrasekharan; Thomas, Bejoy; Kapilamoorthy, Tirur Raman (2011): Applications of 3D CISS sequence for problem solving in neuroimaging. In: *The Indian journal of radiology & imaging* 21 (2), S. 90–97. DOI: 10.4103/0971-3026.82283.

Hoff, Stephen; Ryan, Maura; Thomas, Denise; Tournis, Elizabeth; Kenny, Hannah; Hajduk, John; Young, Nancy M. (2019): Safety and Effectiveness of Cochlear Implantation of Young Children, Including Those With Complicating Conditions. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 40 (4), S. 454–463. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002156.

Holden, Laura K.; Finley, Charles C.; Firszt, Jill B.; Holden, Timothy A.; Brenner, Christine; Potts, Lisa G. et al. (2013): Factors affecting open-set word recognition in

adults with cochlear implants. In: *Ear and hearing* 34 (3), S. 342–360. DOI: 10.1097/AUD.0b013e3182741aa7.

Hopkins, Kathryn (2015): Deafness in cochlear and auditory nerve disorders. In: *Handbook of clinical neurology* 129, S. 479–494. DOI: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00027-5.

Hughes, M. L. (2010): Fundamentals of Clinical ECAP Measures in Cochlear Implants: Part 1: Use of the ECAP in Speech Processor Programming (2nd Ed.). Online verfügbar unter <https://www.audiologyonline.com/articles/fundamentals-clinical-ecap-measures-in-846>, zuletzt geprüft am 27.04.2024.

Hughes, M. L.; Brown, C. J.; Abbas, P. J.; Wolaver, A. A.; Gervais, J. P. (2000): Comparison of EAP thresholds with MAP levels in the nucleus 24 cochlear implant: data from children. In: *Ear and hearing* 21 (2), S. 164–174. DOI: 10.1097/00003446-200004000-00010.

Kenneson, Aileen; van Naarden Braun, Kim; Boyle, Coleen (2002): GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. In: *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 4 (4), S. 258–274. DOI: 10.1097/00125817-200207000-00004.

Kosaner, Julie; Spitzer, Philipp; Bayguzina, Svetlana; Gultekin, Muammer; Behar, Laurie Arum (2018): Comparing eSRT and eCAP measurements in pediatric MED-EL cochlear implant users. In: *Cochlear implants international* 19 (3), S. 153–161. DOI: 10.1080/14670100.2017.1416759.

Kujawa, Sharon G.; Liberman, M. Charles (2009): Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. In: *J Neurosci* 29 (45), S. 14077–14085. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2845-09.2009.

Kurz, Anja; Herrmann, David; Hagen, Rudolf; Rak, Kristen (2023): Using Anatomy-Based Fitting to Reduce Frequency-to-Place Mismatch in Experienced Bilateral Cochlear Implant Users: A Promising Concept. In: *Journal of personalized medicine* 13 (7). DOI: 10.3390/jpm13071109.

Lagouge, M.; Larsson, N-G (2013): The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. In: *Journal of internal medicine* 273 (6), S. 529–543. DOI: 10.1111/joim.12055.

- Lai, W. K.; Dillier, N. (2000): A simple two-component model of the electrically evoked compound action potential in the human cochlea. In: *Audiology & neurotology* 5 (6), S. 333–345. DOI: 10.1159/000013899.
- Lammers, Marc J. W.; Versnel, Huib; Topsakal, Vedat; van Zanten, Gijsbert A.; Grolman, Wilko (2018): Predicting Performance and Non-Use in Prelingually Deaf and Late-Implanted Cochlear Implant Users. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 39 (6), e436-e442. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001828.
- Lang-Roth, Ruth (2014): Hearing impairment and language delay in infants: Diagnostics and genetics. In: *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery* 13, Doc05. DOI: 10.3205/cto000108.
- Laszig, R.; Aschendorff, A.; Beck, R.; Schild, C.; Kröger, S.; Wesarg, T.; Arndt, S. (2009): Langzeitergebnisse nach Kochleaimplantatversorgung bei Kindern. In: *HNO* 57 (7), S. 657–662. DOI: 10.1007/s00106-009-1939-7.
- Lee, Fu-Shing; Matthews, Lois J.; Dubno, Judy R.; Mills, John H. (2005): Longitudinal study of pure-tone thresholds in older persons. In: *Ear and hearing* 26 (1), S. 1–11. DOI: 10.1097/00003446-200502000-00001.
- Leigh, Jaime; Dettman, Shani; Dowell, Richard; Sarant, Julia (2011): Evidence-based approach for making cochlear implant recommendations for infants with residual hearing. In: *Ear and hearing* 32 (3), S. 313–322. DOI: 10.1097/aud.0b013e3182008b1c.
- Lenarz, T.; Büchner, A.; Illg, A. (2022): Cochlea-Implantation: Konzept, Therapieergebnisse und Lebensqualität. In: *Laryngo-Rhino-Otologie* 101 (S 01), S36–S78. DOI: 10.1055/a-1731-9321.
- Liberman, M. C.; Beil, D. G. (1979): Hair cell condition and auditory nerve response in normal and noise-damaged cochleas. In: *Acta Oto-Laryngologica* 88 (3-4), S. 161–176. DOI: 10.3109/00016487909137156.
- Maitland, C. G. (2001): Perilymphatic fistula. In: *Current neurology and neuroscience reports* 1 (5), S. 486–491. DOI: 10.1007/s11910-001-0111-x.

Markl, Michael; Leupold, Jochen (2012): Gradient echo imaging. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 35 (6), S. 1274–1289. DOI: 10.1002/jmri.23638.

McRackan, Theodore R.; Bauschard, Michael; Hatch, Jonathan L.; Franko-Tobin, Emily; Droghini, H. Richard; Nguyen, Shaun A.; Dubno, Judy R. (2018): Meta-analysis of quality-of-life improvement after cochlear implantation and associations with speech recognition abilities. In: *The Laryngoscope* 128 (4), S. 982–990. DOI: 10.1002/lary.26738.

MED-EL GmbH (2020): Electrode Arrays Designed for Atraumatic Implantation Providing Superior Hearing Performance. Online verfügbar unter <https://s3.medel.com/pdf/21617.pdf>, zuletzt geprüft am 27.04.2024.

Mens, Lucas H. M. (2007): Advances in cochlear implant telemetry: evoked neural responses, electrical field imaging, and technical integrity. In: *Trends in amplification* 11 (3), S. 143–159. DOI: 10.1177/1084713807304362.

Miller, C. A.; Abbas, P. J.; Brown, C. J. (2000): An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential. In: *Ear and hearing* 21 (4), S. 280–290. DOI: 10.1097/00003446-200008000-00003.

Miller, C. A.; Abbas, P. J.; Rubinstein, J. T.; Robinson, B. K.; Matsuoka, A. J.; Woodworth, G. (1998): Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. In: *Hearing research* 119 (1-2), S. 142–154. DOI: 10.1016/s0378-5955(98)00046-x.

Mo, Birger; Lindbaek, Morten; Harris, Sten (2005): Cochlear implants and quality of life: a prospective study. In: *Ear and hearing* 26 (2), S. 186–194. DOI: 10.1097/00003446-200504000-00006.

Möller, Harald E.: Grundlagen der MRT. In: *Ganzkörper-MR-Tomographie 2006*, S. 2–23, zuletzt geprüft am 27.04.2024.

Morzaria, Sanjay; Westerberg, Brian D.; Kozak, Frederick K. (2004): Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 68 (9), S. 1193–1198. DOI: 10.1016/j.ijporl.2004.04.013.

O'Donoghue, G. M.; Nikolopoulos, T. P.; Archbold, S. M. (2000): Determinants of speech perception in children after cochlear implantation. In: *Lancet (London, England)* 356 (9228), S. 466–468. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02555-1.

Patuzzi, R. B.; Yates, G. K.; Johnstone, B. M. (1989): Outer hair cell receptor current and sensorineural hearing loss. In: *Hearing research* 42 (1), S. 47–72. DOI: 10.1016/0378-5955(89)90117-2.

Petersen, Niels Krintel; Jørgensen, Anders W.; Ovesen, Therese (2015): Prevalence of various etiologies of hearing loss among cochlear implant recipients: Systematic review and meta-analysis. In: *International journal of audiology* 54 (12), S. 924–932. DOI: 10.3109/14992027.2015.1091094.

Pickles, J. O.; Osborne, M. P.; Comis, S. D. (1987): Vulnerability of tip links between stereocilia to acoustic trauma in the guinea pig. In: *Hearing research* 25 (2-3), S. 173–183. DOI: 10.1016/0378-5955(87)90089-X.

Rader, T.; Bohnert, A.; Matthias, C.; Koutsimpelas, D.; Kainz, M-A; Strieth, S. (2018): Hearing preservation in children with electric-acoustic stimulation after cochlear implantation : Outcome after electrode insertion with minimal insertion trauma. In: *HNO* 66 (Suppl 2), S. 56–62. DOI: 10.1007/s00106-018-0532-3.

Rader, Tobias; Adel, Youssef; Fastl, Hugo; Baumann, Uwe (2015): Speech Perception With Combined Electric-Acoustic Stimulation: A Simulation and Model Comparison. In: *Ear and hearing* 36 (6), e314-25. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000178.

Robertson, D.; Johnstone, B. M.; McGill, T. J. (1980): Effects of loud tones on the inner ear: a combined electrophysiological and ultrastructural study. In: *Hearing research* 2 (1), S. 39–43. DOI: 10.1016/0378-5955(80)90015-5.

Roth, Thomas Niklaus; Hanebuth, Dirk; Probst, Rudolf (2011): Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 268 (8), S. 1101–1107. DOI: 10.1007/s00405-011-1597-8.

Rousset, Alexandra; Dowell, Richard; Leigh, Jaime (2016): Receptive language as a predictor of cochlear implant outcome for prelingually deaf adults. In: *International journal of audiology* 55 Suppl 2, S24-30. DOI: 10.3109/14992027.2016.1157269.

Ruggero, Mario A.; Rich, Nola C.; Ruggero, M. A.; Rich, N. C. (1991): Furosemide alters organ of corti mechanics: evidence for feedback of outer hair cells upon the basilar membrane. In: *J Neurosci* 11 (4), S. 1057–1067. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.11-04-01057.1991.

Rumeau, Cécile; Frère, Julien; Montaut-Verient, Bettina; Lion, Alexis; Gauchard, Gérome; Parietti-Winkler, Cécile (2015): Quality of life and audiology performance through the ability to phone of cochlear implant users. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 272 (12), S. 3685–3692. DOI: 10.1007/s00405-014-3448-x.

Ryan, A.; Dallos, P. (1975): Effect of absence of cochlear outer hair cells on behavioural auditory threshold. In: *Nature* 253 (5486), S. 44–46. DOI: 10.1038/253044a0.

Saunders, J. C.; Dear, S. P.; Schneider, M. E. (1985): The anatomical consequences of acoustic injury: A review and tutorial. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 78 (3), S. 833–860. DOI: 10.1121/1.392915.

Schild, Christian; Prera, Erick; Lüblinghoff, Nicola; Arndt, Susan; Aschendorff, Antje; Birkenhäger, Ralf (2011): Novel mutation in the homeobox domain of transcription factor POU3F4 associated with profound sensorineural hearing loss. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 32 (4), S. 690–694. DOI: 10.1097/MAO.0b013e318210b749.

Sennaroglu, Levent (2010): Cochlear implantation in inner ear malformations--a review article. In: *Cochlear implants international* 11 (1), S. 4–41. DOI: 10.1002/cii.416.

Simpson, Andrea (2009): Frequency-lowering devices for managing high-frequency hearing loss: a review. In: *Trends in amplification* 13 (2), S. 87–106. DOI: 10.1177/1084713809336421.

Sprinzi, G. M.; Riechelmann, H. (2010): Current trends in treating hearing loss in elderly people: a review of the technology and treatment options - a mini-review. In: *Gerontology* 56 (3), S. 351–358. DOI: 10.1159/000275062.

Strahl, Stefan; Dierker, Angelika; Spitzer, Philipp; Schwarz, Konrad (Hg.) (2018): AutoART-A system for automatic determination of eCAP thresholds. Rahne T, editor Proceedings of the 21. Annual Meeting of the German Audiological Society. Halle (Saale), 28.02. - 03.03. Deutsche Gesellschaft für Audiologie (DGA), zuletzt geprüft am 27.04.2024.

Svirsky, Mario (2017): Cochlear implants and electronic hearing. In: *Physics Today* 70 (8), S. 52–58. DOI: 10.1063/PT.3.3661.

Takeno, S.; Harrison, R. V.; Ibrahim, D.; Wake, M.; Mount, R. J. (1994): Cochlear function after selective inner hair cell degeneration induced by carboplatin. In: *Hearing research* 75 (1-2), S. 93–102. DOI: 10.1016/0378-5955(94)90060-4.

Thulasiram, Matsya R.; Ogier, Jacqueline M.; Dabdoub, Alain (2022): Hearing Function, Degeneration, and Disease: Spotlight on the Stria Vascularis. In: *Frontiers in cell and developmental biology* 10, S. 841708. DOI: 10.3389/fcell.2022.841708.

Tilney, L. G.; Saunders, J. C.; Egelman, E.; DeRosier, D. J. (1982): Changes in the organization of actin filaments in the stereocilia of noise-damaged lizard cochleae. In: *Hearing research* 7 (2), S. 181–197. DOI: 10.1016/0378-5955(82)90013-2.

van Beelen, E.; Schraders, M.; Huygen, P. L. M.; Oostrik, J.; Plantinga, R. F.; van Drunen, W. et al. (2013): Clinical aspects of an autosomal dominantly inherited hearing impairment linked to the DFNA60 locus on chromosome 2q23.1-2q23.3. In: *Hearing research* 300, S. 10–17. DOI: 10.1016/j.heares.2013.03.007.

van Dijk, Bas; Botros, Andrew M.; Battmer, Rolf-Dieter; Begall, Klaus; Dillier, Norbert; Hey, Matthias et al. (2007): Clinical results of AutoNRT, a completely automatic ECAP recording system for cochlear implants. In: *Ear and hearing* 28 (4), S. 558–570. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31806dc1d1.

van Eyken, E.; van Camp, G.; van Laer, L. (2007): The complexity of age-related hearing impairment: contributing environmental and genetic factors. In: *Audiology & neuro-otology* 12 (6), S. 345–358. DOI: 10.1159/000106478.

Vargas, M. I.; Viallon, M.; Nguyen, D.; Beaulieu, J. Y.; Delavelle, J.; Becker, M. (2010): New approaches in imaging of the brachial plexus. In: *European journal of radiology* 74 (2), S. 403–410. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.01.024.

- Walling, Anne D.; Dickson, Gretchen M. (2012): Hearing loss in older adults. In: *American family physician* 85 (12), S. 1150–1156.
- Wang, J.; Powers, N. L.; Hofstetter, P.; Trautwein, P.; Ding, D.; Salvi, R. (1997): Effects of selective inner hair cell loss on auditory nerve fiber threshold, tuning and spontaneous and driven discharge rate. In: *Hearing research* 107 (1-2), S. 67–82. DOI: 10.1016/S0378-5955(97)00020-8.
- Wang, Yong; Hirose, Keiko; Liberman, M. Charles (2002): Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea. In: *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* 3 (3), S. 248–268. DOI: 10.1007/s101620020028.
- Webster, M.; Webster, D. B. (1981): Spiral ganglion neuron loss following organ of Corti loss: a quantitative study. In: *Brain research* 212 (1), S. 17–30. DOI: 10.1016/0006-8993(81)90028-7.
- Welter, Renate (2023): Stand der CI-Versorgung in Deutschland. Unter Mitarbeit von Deutscher Schwerhörigenbund (DSB). Deutscher Schwerhörigenbund (DSB). Online verfügbar unter <https://www.schwerhoerigen-netz.de/ci-versorgung-stand-deutschland/?L=0>, zuletzt geprüft am 27.04.2024.
- Wesarg, T.; Arndt, S.; Aschendorff, A.; Laszig, R.; Beck, R.; Jung, L.; Zirn, S. (2017): Intra- und postoperative elektrophysiologische Diagnostik. In: *HNO* 65 (4), S. 308–320. DOI: 10.1007/s00106-016-0195-x.
- Wilson, Blake S.; Dorman, Michael F. (2008): Cochlear implants: current designs and future possibilities. In: *J Rehabil Res Dev* 45 (5), S. 695–730. DOI: 10.1682/jrrd.2007.10.0173.
- World Health Organization (2018): Addressing the rising prevalence of hearing loss: World Health Organization. Online verfügbar unter <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260336>, zuletzt geprüft am 27.04.2024.
- World report on hearing (2021). Geneva: World Health Organization, zuletzt geprüft am 27.04.2024.
- Yamasoba, Tatsuya; Lin, Frank R.; Someya, Shinichi; Kashio, Akinori; Sakamoto, Takashi; Kondo, Kenji (2013): Current concepts in age-related hearing loss:

epidemiology and mechanistic pathways. In: *Hearing research* 303, S. 30–38. DOI: 10.1016/j.heares.2013.01.021.

Yu, Wenting; Zong, Shimin; Du, Peiyu; Zhou, Peng; Li, Hejie; Wang, Enhao; Xiao, Hongjun (2021): Role of the Stria Vascularis in the Pathogenesis of Sensorineural Hearing Loss: A Narrative Review. In: *Frontiers in neuroscience* 15, S. 774585. DOI: 10.3389/fnins.2021.774585.

Zahnert, Thomas (2011): The differential diagnosis of hearing loss. In: *Deutsches Arzteblatt international* 108 (25), 433-43; quiz 444. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0433.

Zeng, Fan-Gang (2022): Celebrating the one millionth cochlear implant. In: *JASA express letters* 2 (7), S. 77201. DOI: 10.1121/10.0012825.

Zierhofer, Clemens M. (2003): Multichannel cochlear implant with neural response telemetry. Angemeldet durch Zierhofer, Clemens M. Veröffentlichungsnr: US 6,600,955 B1.

5. Originalpublikationen

5.1 1. Publikation

Schrank L., Nachtigäller P., Müller J, Hempel J.-M., Canis M., Spiegel J. L., Rader T.: Comparison of two measurement paradigms to determine electrically evoked auditory nerve responses and their correlation to auditory nerve cross-section in cochlear implant-supplied infants and young children.

Otol Neurotol, 2024; 45(3):3206-e2013. DOI: 10.1097/MAO.0000000000004040

5.2 2. Publikation

Schrank L., Nachtigäller P., Müller J, Hempel J.-M., Canis M., Spiegel J. L., Rader T.:
ART and AutoART ECAP measurements and cochlear nerve anatomy as predictors
in adult cochlear implant recipients.

Eur Arch Otorhinolaryngol., 2024; 281(7):3461-3473. DOI: 10.1007/s00405-023-
08444-5