

Aus der  
Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde mit  
Poliklinik Tübingen

**Einfluss von individueller Anatomie, Genetik und Anpassung  
eines Cochlea Implantats auf das Hörergebnis von Patienten  
mit Innenohrschwerhörigkeit**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Glang, Pia Stefanie**

**2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Löwenheim

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Hirt

Tag der Disputation: 12.12.2022

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Epidemiologie und Einteilung von Hörstörungen	5
1.2	Anatomie und Physiologie des Hörens	6
1.3	Ursachen und Formen von Hörstörungen	8
1.3.1	Prälinguale Hörstörungen	8
1.3.2	Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis)	9
1.3.3	Ototoxizität	10
1.3.4	Genetische Einflüsse	11
1.4	Audiologie	12
1.4.1	Tonschwellenaudiometrie	13
1.4.2	Freiburger Sprachverständlichkeitstest	13
1.5	Soziale und kognitive Folgen von Schwerhörigkeit - Komorbidität	14
1.5.1	Kommunikationsfähigkeit	15
1.5.2	Kognitive Beeinträchtigung	15
1.5.3	Depression	16
1.5.4	Gebrechlichkeit	17
1.6	Hörgeräte	17
1.6.1	Aufbau und Funktion des Cochlea-Implantats (CI)	18
1.6.2	Vor- und Nachuntersuchungen für ein CI	18
1.6.3	Erfolge und Unzulänglichkeiten des CI	18
1.7	Variabilität der Cochlea-Anatomie	19
1.7.1	Länge der Cochlea	19
1.7.2	A-Wert	22
1.7.3	B-Wert	23
1.7.4	Windungszahl	23
1.7.5	Zusammenhänge der Anatomie mit Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft	23
1.8	Individualisierung in der Cochlea Implantat Versorgung	24
1.8.1	Anpassung des Elektrodenträgers an die Cochlea	24
1.8.2	Resthören und Elektrisch-akustische Stimulation (EAS)	26

1.8.3	Ökonomie und Machbarkeit im Klinikalltag	26
1.9	Ziel dieser Arbeit	27
2	Material und Methoden	28
2.1	Verwendete Programme	28
2.2	CT-Daten	28
2.3	MRT-Daten	29
2.4	Messungen und Berechnungen	29
2.4.1	Bewertung der Bildqualität	30
2.4.2	Messung der Länge des Ductus Cochlearis (3D-Rekonstruktion)	36
2.4.3	Bestimmung des A-Werts	38
2.4.4	Bestimmung des B-Werts	39
2.4.5	Bestimmung des Gesamtwinkels der Cochlea	39
2.4.6	Bestimmung der Windungszahl der Cochlea	40
2.4.7	Berechnung der Länge des Ductus Cochlearis nach Escudé	40
2.4.8	Berechnung der Länge des Corti-Organ nach Alexiades	41
2.5	Datensammlung aus dem System	41
2.6	Verwendete CI-Elektroden-Modelle	41
2.7	Abdeckung der Länge der Cochlea (engl.: Cochlear Coverage, CC)	41
2.8	Sprachverständnistests (Erfassung des Hörergebnisses)	42
2.9	Genetische Daten	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Untersuchte Patienten	43
3.2	Verwendete CT-Studien	45
3.3	Durchgeführte Cochlea Implantationen	45
3.4	Verwendete CI-Modelle	46
3.5	Anatomische Daten der Cochlea	48
3.5.1	Länge des A-Werts	48
3.5.2	Länge des B-Werts	49
3.5.3	Länge des Ductus cochlearis (CDL-LW)	50
3.5.4	Länge der 1. Windung (1TL-LW)	51
3.5.5	Länge der ersten beiden Windungen (2TL-LW)	52
3.5.6	Gesamtwinkel der Cochlea	53

3.5.7	Windungszahl der Cochlea	53
3.5.8	Länge des Ductus Cochlearis nach Escudé	54
3.5.9	Länge des Corti-Organs nach Alexiades	56
3.5.10	Korrelation des A-Werts mit den Längenmessungen der 3D-Rekonstruktion	58
3.6	Ergebnisse im Freiburger Sprachtest	62
3.7	Gefundene genetische Mutationen	64
3.8	Zusammenhang Genetik und Anatomie	66
3.9	Verhältnis zwischen anatomischer Länge der Cochlea und Länge der Stimulationselektrode	66
3.9.1	Abdeckung der Länge der Cochlea durch die Länge der Elektrode (engl.: „Cochlear Coverage“)	68
3.10	Zusammenhang zwischen anatomischer Länge und Hörergebnis nach Cochlea Implantat Versorgung	69
3.11	Zusammenhang zwischen molekulargenetischer Diagnose und Hörergebnis nach Cochlea Implantat Versorgung	71
3.12	Zusammenhang zwischen Abdeckung der Länge der Cochlea und dem Hörergebnis nach Cochlea Implantation	73
4	Diskussion	75
4.1	Ausgewählte Stichprobe der Patienten	76
4.2	Anatomie der Cochlea	76
4.2.1	Mögliche methodische Unterschiede zwischen Studien	78
4.2.2	Einfluss des Geschlechts auf die Cochlea-Anatomie	81
4.2.3	Altersbedingte Veränderungen der Cochlea-Anatomie	81
4.3	Der A-Wert als prädiktiver Parameter für die Cochleallänge	82
4.3.1	Berechnungen der Länge der Cochlea	83
4.3.2	Vereinfachung der präoperativen Planung	85
4.4	Der B-Wert als prädiktiver Parameter für die Länge der Cochlea	85
4.5	Einschränkungen der Messmethode	86
4.6	Verwendete CI-Modelle und Korrelation zur Länge der Cochlea	88
4.6.1	Die optimale Abdeckung der Länge der Cochlea	89
4.7	Sprachverständlichkeit nach der Cochlea Implantat Versorgung	90
4.7.1	Unilateral versus bilateral versorgte Cochlea Implantat Patienten	90

4.7.2	Ausbleibendes Sprachverständnis nach CI-Implantation _____	91
4.8	Genetische Ursachen von Innenohrschwerhörigkeit _____	91
4.9	Einflüsse auf Ergebnis der Cochlea Implantat Versorgung _____	93
4.9.1	Anatomische Parameter und das Cochlea Implantat Ergebnis__	93
4.9.2	Genetische Einflüsse auf das Ergebnis nach Cochlea Implantation	95
4.9.3	Sonstige Einflüsse auf das Ergebnis nach Cochlea Implantation	95
5	Zusammenfassung _____	97
6	Literaturverzeichnis: _____	99
7	Erklärung zum Eigenanteil _____	108

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Übersicht zu bisherigen Studien .....	21
Tabelle 2:	Allgemeine Informationen über die Patientenstichprobe.....	44
Tabelle 3:	Übersicht Qualitätsbewertung der Bildgebungen.....	45
Tabelle 4:	Gesamtzahl der Implantate.....	46
Tabelle 5:	Übersicht Implantattypen .....	47
Tabelle 6:	Übersicht Elektrodentypen.....	47
Tabelle 7:	Anzahl an Patienten je ursächliches Gen .....	65
Tabelle 8:	Übersicht Genetik und Freiburger Sprachtest.....	72
Tabelle 9:	Mittelwerte ursprüngliche und korrigierte Messung.....	79
Tabelle 10:	Mittelwerte ursprüngliche und wiederholte Messung .....	80

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Übersicht Darstellung in OsiriX.....	30
Abbildung 2:	Bildqualität: „sehr gut“.....	31
Abbildung 3:	Bildqualität: „gut“.....	32
Abbildung 4:	Bildqualität: „mässig“ .....	33
Abbildung 5:	Bildqualität: „schlecht“ .....	34
Abbildung 6:	Bildqualität: „nicht messbar“ (Auflösung).....	35

Abbildung 7: Bildqualität: „nicht messbar“ (Gantry-Kippung).....	36
Abbildung 8: Bildqualität: „nicht messbar“ (uneinheitliche Schichtdicken) .....	36
Abbildung 9: Anpassung der Ebene zum Setzen der Messpunkte.....	37
Abbildung 10: Darstellung der „entrollten“ Cochlea .....	38
Abbildung 11: Darstellung des A-Werts.....	39
Abbildung 12: Darstellung des B-Werts.....	39
Abbildung 13: Darstellung des Restwinkels.....	40
Abbildung 14: Größenverteilung nach Geschlecht .....	44
Abbildung 15: A-Wert-Verteilung nach Geschlecht .....	49
Abbildung 16: CDL-LW-Verteilung nach Geschlecht.....	51
Abbildung 17: Windungsanzahl nach Geschlecht .....	54
Abbildung 18: Korrelation CDL-LW mit CDL-LW nach Escudé .....	56
Abbildung 19: Korrelation CDL-LW mit CDL-LW nach Alexiades.....	58
Abbildung 20: Korrelation A-Wert mit CDL-LW.....	59
Abbildung 21: Korrelation A-Wert mit 1TL-LW.....	60
Abbildung 22: Korrelation A-Wert mit 2TL-LW.....	61
Abbildung 23: Korrelation A-Wert mit Länge der Restwindung .....	62
Abbildung 24: Mittlere CDL-LW nach ursächlichem Gen .....	66
Abbildung 25: Mittlere CDL-LW nach Elektroden-träger-Modell .....	68
Abbildung 26: Zusammenhang CDL-LW und Freiburger Sprachtest .....	69
Abbildung 27: Zusammenhang A-Wert und Freiburger Sprachtest.....	70
Abbildung 28: Zusammenhang Gesamtwinkel und Freiburger Sprachtest.....	70
Abbildung 29: Mittleres Sprachverständnis nach ursächlichem Gen.....	73
Abbildung 30: Zusammenhang Abdeckung und Freiburger Sprachtest .....	74
Abbildung 31: Verteilung A-Wert verschiedener Studien.....	77
Abbildung 32: Verteilung CDL-LW verschiedener Studien .....	78
Abbildung 33: Korrelation CDL-LW mit CDL-LW nach Schurzig .....	84

# 1 Einleitung

„Das Ohr ist der Weg zum Herzen“

Madeleine de Scudéry (1607 - 1701), französische Schriftstellerin

Menschen, die an einer Innenohrschwerhörigkeit leiden, können mit einem Cochlea-Implantat die Funktion des Hörens weitgehend wiedererhalten (Boisvert, Reis, Au, Cowan, & Dowell, 2020). Denkbare Einflussfaktoren auf den Hörerfolg nach einer Implantation sind beispielsweise die individuelle Cochlea-Anatomie, die Ursache der Hörstörung und die Wahl des implantierten Geräts. Derartige Zusammenhänge sollen in dieser Arbeit näher untersucht werden.

Neben der Wahrnehmung von Umweltreizen spielt das Hören eine bedeutende Rolle in der Kommunikation. Sprache und Gehör sind untrennbar miteinander verbunden (Zenner, 2011). Dabei liegt ein Teil des kommunizierten Inhalts nicht in den Worten allein, sondern auch in Satzmelodie und Tonfall. Für ein gutes Sprachverständnis müssen neben Konsonanten und Vokalen auch Frequenzmodulationen des Gesprochenen korrekt erkannt werden (Leibold, 2017). Dies macht deutlich, wie wichtig eine intakte Hörfunktion für eine erfolgreiche Kommunikation und soziale Interaktion ist. Umgekehrt besteht bei schwerhörigen oder gehörlosen Menschen die Gefahr des sozialen Rückzugs bis hin zu völliger Isolation und als Folge davon psychische Beeinträchtigungen wie beispielsweise Depressionen (Mikkola et al., 2016).

## 1.1 Epidemiologie und Einteilung von Hörstörungen

Weltweit sind ca. 466 Millionen Menschen, das sind rund 5% der Weltbevölkerung, von einem versorgungspflichtigen Hörverlust betroffen. Davon sind 34 Mio. Kinder (World Health Organization, 2020). Allein in Deutschland leben etwa 13,5 Mio. hörgeschädigte Menschen. Davon sind 1,2 Mio. Menschen hochgradig schwerhörig oder gehörlos (Lohler et al., 2019).

Hörstörungen können eingeteilt werden anhand des im Tonaudiogramm messbaren Hörverlustes in Dezibel (dB HL, engl.: *Hearing Level*). Im deutschsprachigen Raum wird ein Verlust von bis zu 20 dB im Tonaudiogramm einer Normakusis zugeschrieben. 20-40 dB HL entsprechen einem

geringgradigen, 40-60 dB HL einem mittelgradigen und 60-90 dB HL einem hochgradigen Hörverlust. 90-110 dB HL stellt einen an Taubheit grenzenden Hörverlust dar, ein HL > 110 dB wird als Taubheit bezeichnet (Probst, Grevers, & Iro, 2008). Die WHO nutzt zur Einteilung leicht abweichende Werte. Hier wird ein Hörverlust von weniger als 25 dB im Tonaudiogramm als „keine“ Schwerhörigkeit (WHO 0, *no impairment*) bezeichnet, 26-40 dB HL entsprechen einer „leichten“ Schwerhörigkeit (WHO 1, *slight impairment*), 41-60 dB HL einer „mittelgradigen“ Schwerhörigkeit (WHO 2, *moderate impairment*), 61-80 dB HL einer „ernsthaften“ Schwerhörigkeit (WHO 3, *severe impairment*) und > 80 dB HL werden als „tiefgreifende Schwerhörigkeit einschließlich Taubheit“ (WHO 4, *profound impairment including deafness*) bezeichnet (Olusanya, Davis, & Hoffmann, 2019).

## **1.2 Anatomie und Physiologie des Hörens**

Die folgenden Inhalte zur Funktionsweise des Gehörs und den zugehörigen anatomischen und physiologischen Strukturen sind Lehrbüchern entnommen (Lenarz & Boenninghaus, 2012; Probst et al., 2008).

Das menschliche Ohr ist aus drei Teilen aufgebaut, die größtenteils im Schläfenbein (Os temporale) liegen: Außenohr, Mittelohr und Innenohr. Das Außenohr besteht aus der knorpeligen Ohrmuschel, die den Schall von der Außenwelt auffängt und dem äußeren Gehörgang, der ihn zum Trommelfell weiterleitet. Dieses stellt die Abgrenzung zum Mittelohr dar. Dahinter befinden sich in der Paukenhöhle die Gehörknöchelchen Hammer, Amboss und Steigbügel. Sie werden durch den Kontakt zum Trommelfell bei Eintreffen von Schallwellen in Schwingung versetzt. Bei der Weitergabe des Schalls über das ovale Fenster an das Innenohr findet eine Impedanzanpassung statt, um den Übergang von Luftschall zu Körperschall bzw. Wasserschall auszugleichen. Mechanismen sind hierbei die Hebelwirkung der Gehörknöchelchen sowie die Verkleinerung der Übertragungsfläche vom Trommelfell auf das ovale Fenster. Das Innenohr umfasst neben dem Gleichgewichtsorgan mit Bogengängen, Sacculus und Utriculus auch die Hörschnecke, die Cochlea. Sie besteht aus drei flüssigkeitsgefüllten membranösen Gängen (Scala vestibuli, Ductus cochlearis, Scala tympani), die

sich spiralförmig zweieinhalbmal um die Modiolusachse winden. Scala vestibuli und Scala tympani sind mit Perilymphe gefüllt und an der Spitze der Cochlea, dem Helicotrema, miteinander verbunden. Dazwischen liegt der mit Endolymphe gefüllte Ductus cochlearis, der am Helicotrema blind endet. Darin befindet sich das Corti'sche Organ mit den Hörsinneszellen: Drei Reihen äußere und eine Reihe innere Haarzellen sind in ein Gerüst aus verschiedenen Stützzellen eingebettet, die der Basilarmembran aufliegen. Für die Funktion der Haarzellen ist die spezielle Elektrolytzusammensetzung der Endolymphe mit viel Kalium und wenig Natrium entscheidend. Sie wird von der Stria Vascularis gebildet. Während die äußeren Haarzellen den Impuls, der von den Gehörknöchelchen auf die Flüssigkeit in der Cochlea und somit auf die Basilarmembran übertragen wurde, aufnehmen und im Rahmen der Impedanzanpassung verstärken bzw. abschwächen, leiten die inneren Haarzellen ihn über das Ganglion spirale im Modiolus an den Hörnerv (N. cochlearis) weiter. Über die Hörbahn gelangen die Informationen zur primären Hörrinde im Temporallappen, wo die Wahrnehmung stattfindet. Weitere Integration und Interpretation der Informationen finden in der sekundären Hörrinde und im Assoziationskortex statt (Milenkovic, Schiefer, Ebenhoch, & Ungewiss, 2020).

Die Cochlea besitzt eine tonotope Anordnung, was bedeutet, dass Töne bestimmter Frequenzen an bestimmten Stellen der Cochlea repräsentiert werden. Tiefere Frequenzen (ab ca. 20 Hz) werden in Richtung Apex der Schnecke abgebildet, hohe Frequenzen (bis ca. 20 000 Hz) in Richtung Basis.

Schwingungen des Steigbügels führen über das ovale Fenster zu Volumenverschiebungen der Perilymphe. Dadurch entsteht eine Wanderwelle entlang der Basilarmembran (zwischen Ductus cochlearis und Scala tympani). Aufgrund der in Richtung Apex zunehmenden Breite der Basilarmembran und der spezifischen Elastizitätsverhältnisse entsteht für jede Frequenz das Amplitudenmaximum der Wanderwelle an einer charakteristischen Stelle. Dies führt zu einer besonders intensiven Stimulation der dortigen Haarzellen und ist für die Frequenzdiskrimination entscheidend.

### **1.3 Ursachen und Formen von Hörstörungen**

Grundsätzlich werden Schallleitungs- und Schallempfindungsschwerhörigkeit unterschieden (Lasak, Allen, McVay, & Lewis, 2014).

Schallleitungsstörungen entstehen oft durch Veränderungen des Außenohrs oder des Mittelohrs, wie beispielsweise der Otosklerose mit einer Prävalenz von 0,3 - 0,4 % in der kaukasischen Bevölkerung (Ealy & Smith, 2011). Als weitere Ursachen konnten Steigbügelanomalien, Traumata, Cholesteatome mit Verlegung des Gehörgangs oder eine Ambossfixation ausgemacht werden (Silvola, 2020).

Schallempfindungsstörungen entstehen im Innenohr und umfassen verschiedene Ausprägungsformen. Der komplexe Aufbau der Cochlea aus verschiedenen Zelltypen und Flüssigkeitsräumen ist anfällig für Störungen. Eine Innenohrschwerhörigkeit oder sensorineurale Schwerhörigkeit kann verschiedene Ursachen haben und zeigt sich meist durch eine Degeneration der Strukturen des Innenohrs oder des Hörnervs (Paul et al., 2017). Neben der akuten Innenohrschwerhörigkeit (Hörsturz), deren Ursache noch nicht eindeutig geklärt ist (Kuhn, Heman-Ackah, Shaikh, & Roehm, 2011), können sowohl exogene Ursachen wie ototoxischen Medikamente oder Lärmtraumata als auch genetische Faktoren eine Innenohrschwerhörigkeit auslösen (Smith, Bale, & White, 2005). Bei der Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis) besteht otopathologisch eine Degeneration von Haarsinneszellen (Wu et al, 2020), die nach epidemiologischen Untersuchungen durch die chronische Lärmexposition in modernen Zivilisationen entsteht (Goycoolea et al., 1986; Rosen, Bergman, Plester, El-Mofty, & Satti, 1962).

#### **1.3.1 Prälinguale Hörstörungen**

Die hereditäre syndromale oder nicht-syndromale Innenohrschwerhörigkeit tritt häufig kongenital oder prälingual in den ersten Lebensjahren auf (Meena & Ayub, 2017). Die Prävalenz angeborener Hörstörungen liegt bei 0,1 - 0,3 % (Korver et al., 2017). Liegt eine hochgradige Schwerhörigkeit oder Gehörlosigkeit bereits im Kindesalter vor, verzögert oder verhindert dies die Sprachentwicklung. Bevor im Januar 2009 das Neugeborenen-Hörscreening durch einen Beschluss des

Gemeinsamen Bundesausschusses deutschlandweit eingeführt wurde (Bundesministerium für Gesundheit, 2008), fiel eine bestehende Schwerhörigkeit oft erst im Kleinkindalter durch die nicht einsetzende Sprachentwicklung auf. Kinder, bei denen eine Schwerhörigkeit bis zum 6. Lebensmonat erkannt und therapiert wurde, zeigten bessere rezeptive und expressive sprachliche Fähigkeiten als solche, bei denen die Schwerhörigkeit nach dem 6. Lebensmonat erkannt wurde (Yoshinaga-Itano, Sedey, Coulter, & Mehl, 1998). Kinder mit einer Hörstörung, die nicht frühzeitig erkannt und therapiert wurde, fallen im Vergleich mit normalhörenden Gleichaltrigen in Lesefähigkeiten, Kognition und sozio-emotionaler Entwicklung zurück (Holden-Pitt & Albertorio, 1998). Umso wichtiger ist es, Hörstörungen bei Kindern so früh wie möglich zu erkennen und nach Möglichkeit zu therapieren, um einen normalen Spracherwerb zu ermöglichen.

### **1.3.2 Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis)**

Viele Menschen sind insbesondere in einem späteren Lebensabschnitt von einer Innenohrschwerhörigkeit betroffen. 2019 litten weltweit etwa 1,57 Mrd. Menschen an einer Hörminderung, davon waren 62,1% älter als 50 Jahre (GBD Hearing Loss Collaborators, 2021). Laut der Weltgesundheitsorganisation werden bis 2050 etwa 2,5 Mrd. Menschen weltweit mit einer Hörminderung leben (World Health Organization, 2021). Die Prävalenz der Presbyakusis (Altersschwerhörigkeit) liegt in verschiedenen Studien und Schätzungen bei 20 - 60 % der über 70-Jährigen (Lin, 2012; Roth, 2015). Altersschwerhörigkeit ist definiert als „symmetrische Beeinträchtigung des Hörvermögens zunächst bei hohen, im weiteren Verlauf auch bei mittleren Frequenzen. Die Presbyakusis wird meist jenseits des 60. Lebensjahres klinisch relevant.“ (*Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch*, 2017).

Die Entstehung dieser Erkrankung gilt Studien zufolge als multifaktoriell, Ausprägung und Zeitpunkt des ersten Auftretens unterscheiden sich interindividuell (Keithley, 2019). Vor allem der Verlust von Haarsinneszellen, der mit dem Alter beim Menschen in der gesamten Cochlea, insbesondere aber in der basalen Windung, beobachtet wird, hat laut Studien einen negativen Einfluss auf das Hörvermögen (Keithley, 2019; Merchant & Nadol, 2010; Wu, O'Malley,

de Gruttola, & Liberman, 2020). Er führt zu stark eingeschränktem Sprachverständnis im Störgeräusch (Keithley, 2019). Eine Ursache für den Verlust der Haarsinneszellen besteht in der erhöhten Lärmexposition in industrialisierten Gesellschaften (Goycoolea et al., 1986; Rosen et al., 1962; Wu et al., 2020). Auch eine Abnahme der Zellen des Spiralganglions mit zunehmendem Alter konnte festgestellt werden, die ebenfalls zu einer Beeinträchtigung des Hörvermögens führen kann (Makary, Shin, Kujawa, Liberman, & Merchant, 2011). Die Degeneration der Stria Vascularis oder des Hörnervs spielen dagegen nach neuen otopathologischen Kriterien eine untergeordnete Rolle (Wu et al., 2020).

### **1.3.3 Ototoxizität**

Nicht nur eine hohe Lärmbelastung kann zu einer Beeinträchtigung der Hörfunktion führen. Inflammatorische Prozesse, beispielweise im Rahmen einer Röteln- oder Cytomegalievirusinfektion, können eine Schädigung des Hörorgans verursachen (Korver et al., 2017; Smith et al., 2005). Außerdem gibt es antibiotische und chemotherapeutische Substanzen, die ototoxische Nebenwirkungen haben können. Zu diesen zählen insbesondere Antibiotika der Gruppe der Aminoglykoside, wie z.B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, und Platin-basierte Chemotherapeutika, wie Cisplatin. Aminoglykoside werden als Breitband-Antibiotika häufig bei der Bekämpfung von Infektionen mit gramnegativen Erregern eingesetzt. Cisplatin kommt bei verschiedenen malignen soliden Tumorerkrankungen zum Einsatz, z.B. bei Hoden-, Ovarial-, Blasen- oder Lungenkrebs oder bei Kopf-Hals-Tumoren (Laurell, 2019).

In der humanen Otopathologie konnte im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der Hörfunktion der Verlust äußerer Haarzellen sowie eine Atrophie der Stria Vascularis nachgewiesen werden (Merchant & Nadol, 2010). Dieser Verlust von Haarzellen basiert vermutlich auf der Freisetzung von Sauerstoffradikalen im Innenohr, die durch Medikamente wie Aminoglykosid-Antibiotika oder Cisplatin induziert werden kann und zu einer Dysfunktion der Mitochondrien führt, worauf in den betroffenen Zellen eine Apoptose ausgelöst wird (Kusunoki et al., 2004; Laurell, 2019).

Es gibt verschiedene Methoden, Hörschäden aufgrund ototoxischer Medikamente vorzubeugen: Zum einen kann das Hörvermögen der Patienten überwacht werden und die Medikamentenspiegel im Blut bzw. Plasma streng kontrolliert werden, um Patienten mit hohem Risiko einer Hörminderung früh zu identifizieren, ggf. die Therapie umzustellen und falls nötig Dosisanpassungen vorzunehmen (Jenkins et al., 2016; Laurell, 2019). Zum anderen können otoprotektive Substanzen eingesetzt werden, die in den Mechanismus der Innenohrschädigung eingreifen und so einem Hörverlust vorbeugen. Hier stehen Antioxidantien wie ASS, N-Acetyl-Cystein und Thiosulfat im Vordergrund der Forschung (Gonçalves, Silveira, Murashima, Rossato, & Hippolito, 2020; Laurell, 2019). Da jedoch sichergestellt sein muss, dass die als otoprotektive Begleittherapie eingesetzten Substanzen keine schwerwiegenden Nebenwirkungen haben oder die primären antibiotischen oder chemotherapeutischen Wirkungen aufheben, sind bisher noch keine otoprotektiven Medikamente zugelassen (Laurell, 2019).

#### **1.3.4 Genetische Einflüsse**

Genetische Ursachen für Schwerhörigkeit finden sich in allen Altersgruppen und zählen zu den häufigen Ursachen (Shearer, Hildebrand, & Smith, 2017). Auf der „Hereditary Hearing Loss Homepage“ sind 123 Gene verzeichnet, die mit einer nicht-syndromalen Schwerhörigkeit bzw. Gehörlosigkeit in Verbindung stehen. Zusätzlich sind 11 Syndrome aufgeführt, die mit Schwerhörigkeit einhergehen (Van Camp G & Smith RJH, n.d.).

Nach den Richtlinien des American College of Medical Genetics and Genomics / und der Association of Molecular Pathology (ACMG/AMP) werden genetische Varianten in 5 Kategorien eingeteilt: “pathogenic” (P, *pathogen*), “likely pathogenic” (LP, *wahrscheinlich pathogen*), “variant of uncertain significance” (VUS, *Variante unklarer Signifikanz*), “likely benign” (LB, *vermutlich gutartig*) und “benign” (B, *gutartig*) (Richards et al., 2015).

In einer groß angelegten Datenbank (Deafness Variation Database; DVD) mit über 800 000 Varianten in 152 Genen und microRNAs wurden 97 007 Varianten identifiziert, die kodierende Regionen (Exons) oder Splicing-Regionen betreffen.

Davon wurden 6045 Varianten (6,2 %) als pathogen (P) und 445 (0,5 %) als wahrscheinlich pathogen (LP) klassifiziert. Der größte Teil von 72 066 Varianten (74,3 %) wurde mit unklarer Signifikanz bewertet (VUS) (Azaiez et al., 2018).

Bei etwa 40 % der Patienten mit klinischem Verdacht auf eine hereditäre Schwerhörigkeit kann eine molekulargenetische Diagnose für die hereditäre Schwerhörigkeit gefunden werden (Christina M. Sloan-Heggen et al., 2016). In einer großen deutschen Kohorte lag die Rate der molekulargenetisch diagnostizierten Fälle bei 25% (Tropitzsch et al, 2021). In einer amerikanischen Studie wurden hierbei Varianten in 49 verschiedenen Gene als ursächlich eingestuft. Die vier am häufigsten betroffenen Gene in dieser Studie waren GJB2 (22 %), STRC (16 %), SLC26A4 (7 %) und TECTA (5 %) (C. M. Sloan-Heggen et al., 2016).

Die meisten genetischen Varianten, die mit Schwerhörigkeit in Verbindung stehen, sind seltene Varianten und meist handelt es sich um Missense-Mutationen, also Veränderungen der DNA, die zum Einbau falscher Aminosäuren in ein Protein führen (Christina M. Sloan-Heggen et al., 2016). Weitere Forschung auf dem Gebiet sollte dazu beitragen, in den nächsten Jahren noch mehr genetische Varianten von „unklarer Signifikanz“ in Richtung pathogen oder benigne einzustufen und somit eine genauere Prognose für Patienten mit genetischem Befund zu ermöglichen (Azaiez et al., 2018).

#### **1.4 Audiologie**

Zur Feststellung der Hörfähigkeit bzw. der Beeinträchtigung des Hörvermögens eines Probanden verwendet man audiometrische Messverfahren. Man unterscheidet die Reintonaudiometrie von der Sprachaudiometrie. Bei ersterer wird die Hörschwelle für Töne verschiedener Frequenzen ermittelt. Diese Art von Test ist international standardisiert durchführbar.

Die Sprachaudiometrie überprüft das Sprachverständnis des Patienten. Da dieses stark von der Art der Schwerhörigkeit und dem generellen kognitiven Entwicklungsstand des Patienten abhängt, wurden verschiedene Tests entwickelt. Diese sind dabei häufig auf Patienten einer bestimmten Altersgruppe

ausgerichtet, wie z.B. der Mainzer Kindersprachtest oder der Freiburger Sprachverständlichkeitstest für Erwachsene.

Die folgenden Informationen sind Lehrbüchern entnommen (Lenarz & Boenninghaus, 2012; Probst et al., 2008).

#### **1.4.1 Tonschwellenaudiometrie**

Das Tonaudiometer erzeugt mit dem Tongenerator reine Töne, d.h. einzelne Sinusschwingungen einer bestimmten Frequenz. Diese werden dem Probanden über Kopfhörer dargeboten und der Schalldruckpegel wird in dB-Schritten so lange erhöht, bis der Proband den Ton wahrnimmt. Dies wird für verschiedene Frequenzen, in der klinischen Routine meist zwischen 125 Hz und 8 kHz, durchgeführt. Die Hörschwelle wird für jede Frequenz in Dezibel (dB HL; engl.: *Hearing Level*) von der x-Achse aus nach unten in ein Audiogramm eingetragen. Als Nulllinie gilt hierbei die normierte Hörschwelle eines gesunden Jugendlichen.

Der Test wird für jedes Ohr einzeln unter zwei Bedingungen durchgeführt. Einmal werden Schallwellen über Kopfhörer ausgesendet und durch die Luft in den Gehörgang bis zum Trommelfell geleitet (Luftleitung). Anschließend werden die Signale als mechanische Schwingungen über das Mastoid auf den Schädelknochen übertragen und so ans Innenohr geleitet (Knochenleitung) (Probst et al., 2008).

#### **1.4.2 Freiburger Sprachverständlichkeitstest**

Der Freiburger Sprachtest für Erwachsene ist im deutschsprachigen Raum der am weitesten verbreitete Sprachverständlichkeitstest. Er besteht aus einem Zahlentest für die Bestimmung der Sprachverständlichkeitsschwelle und einem Einsilbertest für die Bestimmung der Diskrimination, die jeweils normierte Wortlisten umfassen.

Im Zahlentest werden dem Probanden 10 viersilbige Zahlworte vorgespielt. Im Einsilbertest werden dem Probanden 20 einsilbige Worte aus dem Alltagswortschatz vorgespielt. Der Proband wird jeweils gebeten, die Worte nachzusprechen bzw. aufzuschreiben. Als Ergebnis gilt der Anteil der richtig verstandenen Worte in Prozent. Prinzipiell können die Worte bei beliebigem

Sprachschallpegel angeboten werden. Für die Zahlworte wird in der Regel die Sprachverständlichkeitsschwelle bestimmt. Für den Einsilbertest ist die Durchführung bei 65 dB bzw. 80 dB SPL (engl.: *Sound Pressure Level*) klinisch gebräuchlich. Dieser Sprachschallpegel stellt dabei das statistische Mittel über die Sprechzeit dar, da der Pegel im Gegensatz zur Reintonaudiometrie durch die Produktion verschiedener Klänge und Geräusche stark schwankt. Wird der Test mit verschiedenen Sprachschallpegeln durchgeführt und die prozentuale Verständlichkeit gegen den Sprachschallpegel aufgetragen, ergibt sich ein sogenanntes Sprachaudiogramm.

### **1.5 Soziale und kognitive Folgen von Schwerhörigkeit - Komorbidität**

Menschen, die an einer Gehörlosigkeit oder Schwerhörigkeit leiden, haben eine geringere Lebensqualität als Normalhörende (Tsimpida, Kaitelidou, & Galanis, 2018). Die Ausprägung sozialer sowie kognitiver Folgen einer Schwerhörigkeit ist von verschiedenen Faktoren wie Alter, sozioökonomischem Status oder Zugang zu spezialisierten Bildungseinrichtungen abhängig (Jaiyeola & Adeyemo, 2018).

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) sieht bei Betroffenen neben Einschränkungen der Gesundheit und des Wohlbefindens auch finanzielle Einbußen durch den Ausschluss von Kommunikation, Bildung und Beschäftigung (World Health Organization, 2021). Schwerhörigkeit führt zu sozialer Isolation, oft auch mit psychischen Folgen (Mikkola et al., 2016).

Der Deutsche Schwerhörigenbund vertritt die Auffassung, Personen, die von Geburt an gehörlos sind, würden sich meist ein Netzwerk mit anderen Gehörlosen aufbauen, in dem sie gut integriert seien. Sie würden Gebärdensprache lernen und seien in der Gehörlosenkultur verwurzelt. Trete die Schwerhörigkeit jedoch erst in höherem Alter ein oder komme es schleichend zur Ertaubung, befänden sich die Betroffenen in einem Umfeld hörender Menschen, in das sie durch ihre eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit immer weniger integriert wären. (Deutscher Schwerhörigenbund e.V., n.d.).

### **1.5.1 Kommunikationsfähigkeit**

Die Hörfunktion spielt für die Kommunikation eine entscheidende Rolle, das erfolgreiche Bewältigen von Alltagssituationen setzt eine gute Kommunikationsfähigkeit voraus (Bobsin & Houston, 2015). So seien laut Deutschem Schwerhörigenbund z.B. der Besuch einer Regelschule, die Aufnahme eines normalen Berufs, die Erledigung des Einkaufs oder Arztbesuche für Schwerhörige oder Gehörlose nur mit menschlicher oder technischer Hilfestellung möglich (Deutscher Schwerhörigenbund e.V., n.d.).

Die Kommunikation mit nahestehenden Personen ist durch eine Hörminderung beeinträchtigt. Eine explorative Studie mit 39 älteren, lange verheirateten Paaren verglich das Abschneiden in einer gemeinsamen Gedächtnisaufgabe von Paaren ohne Hörprobleme mit solchen, bei denen mindestens ein Partner subjektive Hörprobleme angab. Es zeigte sich, dass die hörbeeinträchtigten Paare deutlich schlechter abschnitten (Barnier, Harris, Morris, Strutt, & Savage, 2019). Dieser Studie zufolge gibt es Hinweise, dass die Verständigung der Partner durch Einschränkungen der Hörfähigkeit beeinträchtigt wird. Vermutet wird weiterhin, dass dies langfristig das Aufrechterhalten von sozialen Strukturen behindern kann.

### **1.5.2 Kognitive Beeinträchtigung**

Besonders Patienten mit Presbyakusis tragen ein hohes Risiko, an kognitivem Verlust mit Demenzsymptomatik zu erkranken. Mehrere Metaanalysen verschiedener Longitudinalstudien zeigten einen Zusammenhang von altersabhängiger Schwerhörigkeit und Demenz (Mosnier et al., 2015; Panza et al., 2019; Yuan, Sun, Sang, Pham, & Kong, 2018). Dabei waren verschiedene kognitive Bereiche, wie Sprachverarbeitung, Konzentrationsfähigkeit und Gedächtnis betroffen. Auch ein Zusammenhang mit der Alzheimerdemenz wurde diskutiert (Panza et al., 2019). Eine Metaanalyse zeigte für ältere Menschen mit 40 dB Hörverlust ein um 29 – 57 % (Follow-Up nach <6 bzw. >6 Jahren) höheres Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung verglichen mit Normalhörenden (Yuan et al., 2018). Mosnier et al. konnten zeigen, dass sich bei älteren Patienten durch ein Cochlea-Implantat sechs Monate nach der Operation neben dem

Sprachverständnis auch kognitive Fähigkeiten wie episodisches Gedächtnis, räumlich-visuelle Fähigkeiten, Aufmerksamkeitsspanne, Verarbeitungsgeschwindigkeit, mentale Flexibilität, Anpassungsfähigkeit und exekutive Funktionen verbessert hatten. Außerdem gaben in dieser Studie nach der Implantation viele Patienten eine höhere Lebensqualität an als zuvor (Mosnier et al., 2015).

### **1.5.3 Depression**

Zusammenhänge von Schwerhörigkeit im Alter und Altersdepression wurden in mehreren Studien untersucht (Mikkola et al., 2016; Rutherford, Brewster, Golub, Kim, & Roose, 2018; Taylor, Taylor, Nguyen, & Chatters, 2018). Die Ergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. Dies kann daran liegen, dass die Zuteilung von Probanden in die jeweiligen Gruppen schwerhörig/normalhörend und depressiv/nicht-depressiv nicht einheitlich bzw. unzuverlässig war. Oft wurde nur nach subjektiver Schwerhörigkeit gefragt, sodass manche Versuchspersonen eventuell aufgrund von Angst vor Stigmatisierung Hörprobleme verschwiegen. Eine Altersdepression dagegen zeigt sich häufig nicht mit klassischer Niedergeschlagenheit, sondern eher mit somatischen Symptomen wie Lethargie, Appetitlosigkeit oder Schlafstörungen, die eventuell mit den verwendeten Methoden nicht gut erfasst wurden (Rutherford et al., 2018).

Es konnte gezeigt werden, dass die Hörfunktion mit der Zeit, die Personen außerhalb des Hauses verbringen, und mit der Fortführung von Freizeitaktivitäten korreliert. Personen mit eingeschränkter Hörfunktion verbrachten deutlich weniger Zeit außerhalb ihres Hauses und hatten in Nachuntersuchungen nach zwei Jahren ein dreifach erhöhtes Risiko, eine Freizeitaktivität aufzugeben, als Personen mit normaler Hörfunktion (Mikkola et al., 2016). Dieser soziale Rückzug kann eine Depression begünstigen (Taylor et al., 2018).

Gopinath et al. beschreiben, dass schwerhörige Frauen im Alter häufiger Symptome einer Depression zeigten, als schwerhörige Männer. Außerdem zeigten Personen, die regelmäßig Hörhilfen verwendeten, weniger Symptome einer Depression (Gopinath et al., 2009). Ein genereller Zusammenhang zwischen Schwerhörigkeit und Depression war in dieser Studie jedoch nur für die

Subgruppe von Patienten mit milder Schwerhörigkeit signifikant, nicht jedoch für moderat bis schwer betroffene Patienten.

Ein eventueller Mechanismus, der Schwerhörigkeit mit Depressionen verbindet, besteht in einer veränderten Verarbeitung von Signalen im Gehirn. Eine Hypothese von Rutherford et al. besagt, dass der eingeschränkte Eingang auditiver Signale eine aufwändigere zentrale Verarbeitung erfordert, was wiederum die verfügbare Kapazität überschreitet und so zu einer Dysfunktion neuronaler Strukturen führt, wie sie bei Depressionen häufig beobachtet wird (Rutherford et al., 2018).

#### **1.5.4 Gebrechlichkeit**

Sensorischer Funktionsverlust, wie bei der Presbyakusis, ist Bestandteil der meisten Modelle von „Gebrechlichkeit“ (engl.: *Frailty*). Diese geht häufig mit negativen Gesundheitsfolgen wie Fallneigung, vermehrten Aufenthalten im Krankenhaus oder ähnlichen Institutionen bis hin zum Tod einher (Panza et al., 2019). Presbyakusis kann als Indikator einer solchen Gebrechlichkeit fungieren, was für eine erhöhte Aufmerksamkeit diesbezüglich und für eine eventuelle Prävention ungünstiger Folgen nützlich sein kann.

#### **1.6 Hörgeräte**

Die Informationen dieses Kapitels sind Lehrbüchern entnommen (Lenarz & Boenninghaus, 2012; Probst et al., 2008).

Patienten mit audiologisch festgestelltem Hörverlust können mit technischen Hilfsmitteln versorgt werden, um ihre Schwerhörigkeit bzw. Gehörlosigkeit zu behandeln. Je nach Ursache und Schweregrad der Schwerhörigkeit werden verschiedene Hörgeräte verwendet: Luftleitungshörgeräte, die den Schall über ein Mikrofon aufnehmen und verstärkt in den Gehörgang abgeben, Knochenleitungsgeräte, die in der Kortikalis über dem Mastoid verankert werden und die Schwingungen so direkt auf das Os temporale und damit in Richtung Innenohr übertragen, implantierbare Hörgeräte, die die Gehörknöchelchen oder das Innenohr in Schwingung versetzen, bis hin zu Cochlea-Implantaten, die den Schall in elektrische Signale umwandeln und direkt den Hörnerv stimulieren.

### **1.6.1 Aufbau und Funktion des Cochlea Implantats (CI)**

Ein CI ist aus verschiedenen Teilen aufgebaut: Extern wird ein Mikrofon hinter dem Ohr platziert, um den Schall an der „natürlichen“ Position zu registrieren. Dort befinden sich außerdem eine Batterie sowie der Sprachprozessor, der die Informationen des Mikrofons verarbeitet und in elektrische Impulse umwandelt. Diese werden via Radiowellen transkutan auf die Empfangsspule des eigentlichen Implantats übertragen, das direkt unter der Haut sitzt. Die Energieübertragung funktioniert induktiv. Die Signale werden zum Elektrodenträger in der Cochlea weitergeleitet. Auf dem Träger sind mehrere Elektrodenkontakte verteilt, deren unterschiedliche Position in der Cochlea Tonotopie des normalen Innenohrs nachbildet.

### **1.6.2 Vor- und Nachuntersuchungen für ein CI**

Neben einer ausführlichen Anamnese zur Erfassung der Ursache der Schwerhörigkeit, der allgemeinen Entwicklungssituation des Patienten und der Prüfung der Funktionsfähigkeit des Hörnervs gehört zu den Routine-Untersuchungen vor einer CI-Implantation immer eine Bildgebung des Schädels, meist ein CT des Felsenbeins (oder ein MRT). So soll gegebenenfalls eine Dysplasie, Sklerosierung oder Verletzung der Cochlea ausgeschlossen bzw. erkannt und in die Planung mit einbezogen werden.

Postoperativ wird meist ein konventionelles Röntgenbild des Schädels aufgenommen, auf dem die korrekte Lage der Elektroden beurteilt wird. Das Gerät wird meist etwa zwei Wochen nach Operation eingeschaltet und individuelle Anpassungen des Sprachprozessors werden vorgenommen. Diese werden ebenso wie die technischen Funktionen regelmäßig kontrolliert.

Zur Evaluation des Hörvermögens vor und nach Implantation werden audiometrische Tests durchgeführt (s.u.). Der Umgang mit dem neuen bzw. veränderten Höreindruck durch das Implantat wird durch spezielles, individuelles Hör- und Sprachtraining erlernt bzw. verbessert.

### **1.6.3 Erfolge und Unzulänglichkeiten des CI**

Mit der Einführung des CI konnte auch tauben oder hochgradig schwerhörigen Menschen wieder ein Höreindruck ermöglicht werden (Erixon, Kobler, & Rask-

Andersen, 2012). Besonders Kindern, die schwerhörig oder taub geboren werden, kann sehr früh geholfen werden und ihnen somit oft ein annähernd normales Aufwachsen mit Spracherwerb und Besuch von normalen Kindergärten und Schulen ermöglicht werden (Korver et al., 2017). Andererseits gibt es auch immer wieder Patienten, die nur unzulänglich von einem CI profitieren, deren Sprachverständnis sich dadurch kaum verbessert oder die aus verschiedenen Gründen reimplantiert werden müssen (Boisvert et al., 2020). Es gilt daher, die Gründe für Erfolge und Misserfolge in der CI-Therapie näher zu untersuchen.

## **1.7 Variabilität der Cochlea-Anatomie**

Bisherige Studien zur Anatomie der menschlichen Cochlea haben gezeigt, dass diese einer beträchtlichen Variabilität unterliegt. Sowohl die Länge des Ductus Cochlearis als auch die Anzahl der Windungen und die Geometrie weisen große Unterschiede auf (Koch, Ladak, Elfarnawany, & Agrawal, 2017).

### **1.7.1 Länge der Cochlea**

Seit dem 19. Jahrhundert beschäftigen sich Studien näher mit der Anatomie der Cochlea. Insbesondere die Länge der Cochlea (engl.: *Cochlear Duct Length*, CDL), die Gesamtlänge des Ductus Cochlearis in „entrollter“ Form, wurde hierbei vielfach mit verschiedenen Methoden gemessen. Eine Übersicht dieser Arbeiten findet sich in Tabelle 1. Die Studien unterscheiden sich bereits in der Messung der Zielstrukturen, die teilweise auch durch die Methodik vorgegeben sind. Dabei kann prinzipiell zwischen zwei Studientypen unterschieden werden. Zum einen wird die Gesamtlänge des Ductus Cochlearis entlang der lateralen Wand (CDL-LW) der Cochlea gemessen (wobei nicht definiert ist, wo genau entlang der lateralen Wand (Koch et al., 2017)), und zum anderen wird das Corti'sche Organ (CDL-OC) als Leitstruktur zur Messung verwendet. Das Verhältnis CDL-OC zu CDL-LW beträgt etwa 0,9 (Dhanasingh, 2019).

Methodisch können hauptsächlich drei Kategorien unterschieden werden: (1) Histologisch wurden Felsenbeinpräparate aufbereitet, geschnitten, und zelluläre Strukturen (oft die Verbindungslinie zwischen speziellen Stützzellen, den Pfeilerzellen, zuerst eingeführt von (Guild, 1921)) identifiziert, entlang derer die Länge via 2D-Projektion oder 3D-Rekonstruktion gemessen wurde. (2) In einigen

Studien wurden zunächst Abgüsse von Felsenbeinpräparaten hergestellt, welche dann direkt oder anhand von Fotografien ausgemessen wurden (Erixon, Hogstorp, Wadin, & Rask-Andersen, 2009; Erixon & Rask-Andersen, 2013).

(3) Eine Messung der Gesamtlänge ist auch anhand medizinischer Bildgebung wie CT oder MRT möglich, meist mithilfe einer computerbasierten 3D-Rekonstruktion.

Zusammenfassungen der bisherigen Längenmessungen der Cochlea in wissenschaftlichen Publikationen gibt es bereits einige, die in Tabelle 1 übernommen bzw. ergänzt wurden (Koch et al., 2017; Sengebusch, 2018). Die Spannweite der gefundenen Längen ist mit 20,5 – 45,6 mm sehr groß. Die Mittelwerte liegen meist zwischen 32 mm und 37 mm, was einen Unterschied von bis zu 5 mm und somit ca. 15 % ausmacht (Tabelle 1).

Trotz einer mit der Länge der Cochlea leicht abnehmenden Dichte an äußeren und inneren Haarzellen ist die absolute Anzahl an Haarzellen umso größer, je länger die Cochlea ist (Ulehlova, Voldrich, & Janisch, 1987). Dies könnte laut der Studie von Ulehlova et al. auf eventuelle Unterschiede in der Hörfähigkeit von Personen mit unterschiedlich langen Cochleae hinweisen, wie beispielsweise einen größeren wahrnehmbaren Tonumfang und eine feinere Diskriminationsschwelle zweier Töne.

*Tabelle 1 Übersicht zu bisherigen Studien mit Erfassung der Länge der Cochlea durch unterschiedliche Methoden (CDL = Cochlear Duct Length, OC = Organ of Corti, LW = Lateral Wall, BM = Basalmembran, M = Mitte; G = nach Guild, G/S = nach Guild/Schuknecht, WM = Whole Mount, T/S = nach Takagi/Sando, AV = Abgussverfahren). Alle Längenangaben in mm*

Quelle	Zielstruktur	Methode	Mittelwert	SD	Min.	Max.	Anzahl
Hensen 1865 (nach (Hardy 1938))	CDL-OC	-	33.5	-	-	-	1
Waldeyer 1873 (nach (Hardy 1938))	CDL-OC	-	29.5	2.12	28	31	2
Krause 1876 (nach (Hardy 1938))	CDL-OC	-	33	-	-	-	1
Retzius 1884 (nach (Hardy 1938))	CDL-OC	Histologisch	33.5	0.8	32	34	5
(Hardy 1938)	CDL-OC	Histologisch – G	31.52	2.3	25.26	35.46	68
(Bredberg 1968)	CDL-OC	Histologisch – G/S	34.0	2.0	29.9	39.5	46
(Walby 1985)	CDL-OC	Histologisch – G/S	32.61	2.15	30.1	36.4	20
(Hinojosa 1985)	CDL-OC	Histologisch – G/S	32.88	2.17	30.42	37.52	16
(Pollak 1987)	CDL-OC	Histologisch – G/S	28.4	3.4	24	33.5	9
(Ulehlova, Voldrich, and Janisch 1987)	CDL-OC	Histologisch – WM	34.2	2.93	28	40.1	50
(Wright et al. 1987)	CDL-OC	Histologisch – WM	32.8	2.6	28.8	36.6	12
(Takagi and Sando 1989)	CDL-OC	Histologisch – T/S	36.4	-	-	-	1
(Sato 1991)	CDL-LW	Histologisch – T/S	38.64	3.19	32.7	43.2	18
(Kawano 1996)	CDL-OC	Histologisch – AV	35.58	1.41	34.15	37.9	8
	CDL-LW	Histologisch – AV	40.81	1.97	37.93	43.81	8
(Ketten et al. 1998)	CDL-BM	CT	33.01	2.31	29.07	37.45	20
(Skinner et al. 2002)	CDL-LW	CT	34.62	1.22	32.94	36.57	13
(Sridhar, Stakhovskaya, and Leake 2006)	CDL-OC	Histologisch – AV	33.31	2.38	30.5	36.87	7
(Stakhovskaya et al. 2007)	CDL-OC	Histologisch – AV	33.13	2.11	30.5	36.87	9
(Erixon et al. 2009)	CDL-LW	Plastic Casts	42	1.96	38.6	45.6	58
(Lee 2010)	CDL-LW	Histologisch – G/S	30.8	2.55	25.5	35.1	27
(Erixon and Rask-Andersen 2013)	CDL-LW	Plastic Casts	41.2	1.86	37.6	44.9	51
(Würfel et al. 2014)	CDL-LW	CT	37.9	1.98	30.8	43.2	436
(Meng et al. 2016)	CDL-LW	CT	35.8	2.0	30.7	42.2	310
(Koch, Elfarnawany, et al. 2017)	CDL-OC	CT	32.05	1.4	30.45	35.10	10
	CDL-LW	CT	39.04	2.1	33.58	41.68	16
(Kumar and Kavitha 2017)	CDL-M	MRT	27.52	1.18	25.36	29.4	28
(Alanazi and Alzhrani 2018)	CDL-OC	CT	31.88	2.64	20.45	37.72	882
(Timm et al. 2018)	CDL-LW	CT	37.9	2.44	29.9	44.8	272
(Zahara et al. 2019)	CDL	CT	32.45	1.31	30.01	34.83	36

### **1.7.2 A-Wert**

Nach der Definition von Escudé et al. ist der A-Wert die größte Distanz vom runden Fenster durch die Modiolusachse zur lateralen Wand der Gegenseite (Escude et al., 2006).

Dieser Wert als größter Durchmesser der basalen Cochleawindung ist relativ einfach zu bestimmen und wird daher in vielen Studien zur Beschreibung der Cochlea-Anatomie verwendet. Bisherige Studienergebnisse deuten interindividuell große Unterschiede an. Der Mittelwert für A-Werte variierte in verschiedenen Studien zwischen 7,91 mm und 9,7 mm (Erixon & Rask-Andersen, 2013; Escude et al., 2006; Ketten et al., 1998; Meng, Li, Zhang, Li, & Qin, 2016; Rivas et al., 2017; Shin et al., 2013; Timm et al., 2018; Zahara et al., 2019), entsprechend einer Abweichung von etwa 20 %.

Bei Patienten mit Malformationen oder ähnlichen Schädigungen des Innenohrs wurden insgesamt kleinere A-Werte festgestellt (Liu et al., 2017; Martinez-Monedero, Niparko, & Aygun, 2011).

Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass der A-Wert mit der Cochlealänge korreliert (Meng et al., 2016; Shin et al., 2013; Vu et al., 2019) und daher als prädiktiver Wert zur Schätzung der Cochlealänge verwendet werden kann. Escudé et al. stellten eine Formel auf, mit der sich die Cochlealänge (CDL-LW) aus dem A-Wert errechnen lässt (Escude et al., 2006). Vergleichbar damit entwickelten Alexiades et al. eine Formel zur Vorhersage von CDL-OC aus dem A-Wert (Alexiades, Dhanasingh, & Jolly, 2015). Koch et al. stellten fest, dass nach der direkten 3D-Vermessung der Cochlea die Berechnung über den A-Wert die zweitbeste Methode zur Ermittlung der Cochlealänge darstellt, besonders wenn man den deutlich geringeren Zeitaufwand im Vergleich zur dreidimensionalen Vermessung mit einbezieht (Koch et al., 2017).

### **1.7.3 B-Wert**

Escudé et al. führten außerdem den B-Wert als Durchmesser durch die basale Cochlea rechtwinklig zum A-Wert durch den Modiolus ein (Escude et al., 2006).

Auch der B-Wert unterliegt interindividuellen Variationen und verschiedene Studien geben einen Mittelwert von 6,3 – 7,0 mm an (Escude et al., 2006; Liu et al., 2017; Meng et al., 2016; Shin et al., 2013).

Es wurde gezeigt, dass der B-Wert sowohl mit dem A-Wert als auch mit der CDL gut korreliert und somit zur Beschreibung der Anatomie der Cochlea herangezogen werden kann (Avci, Nauwelaers, Lenarz, Hamacher, & Kral, 2014; Meng et al., 2016; Shin et al., 2013).

### **1.7.4 Windungszahl**

In Lehrbüchern wird meist eine Anzahl von zweieinhalb Windungen der humanen Cochlea genannt. Dies konnte in den meisten Studien bestätigt werden: Es wurden Windungszahlen zwischen 2,48 und 2,69 angegeben (Avci et al., 2014; Kawano, Seldon, & Clark, 1996; Shin et al., 2013; Timm et al., 2018). Verglichen mit Cochleallänge und A-Wert bleibt die Anzahl an Windungen verhältnismäßig konstant.

### **1.7.5 Zusammenhänge der Anatomie mit Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft**

Die Cochlea erreicht ihre endgültige Größe bereits pränatal, es lässt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und CDL erkennen (Sato, Sando, & Takahashi, 1991). Trotzdem fanden Martinez et al. in der Gruppe 0 – 2 Jähriger die größte Variabilität im Windungsmuster der Cochlea, was eventuell auf leichte Veränderungen der generellen Form in den ersten Lebensjahren hindeutet (Martinez-Monedero et al., 2011).

Außerdem fand sich in einigen Studien ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Der A-Wert unterschied sich dabei um 0,19 – 0,38 mm (2 – 4 %), die Cochleallänge um 0,8 – 4,9 mm (2 – 14 %) (Escude et al., 2006; Hardy, 1938; Meng et al., 2016; Sato et al., 1991; Thong et al., 2017; Vu et al., 2019; Wurfel, Lanfermann, Lenarz, & Majdani, 2014). Andere Studien wiederum

zeigten keinen signifikanten Geschlechterunterschied (Ketten et al., 1998; Stakhovskaya, Sridhar, Bonham, & Leake, 2007). Miller et al. vermuteten in einer Übersichtsarbeit maximal einen Unterschied in der Gesamtlänge der Cochlea von etwa 1 mm (ca. 33 mm bei Frauen vs. 34 mm bei Männern), dessen statistische Signifikanz allerdings verglichen mit der allgemeinen Schwankungsbreite fraglich sei (Miller, 2007).

Thong et al. konnten weiterhin einen signifikanten Unterschied bei unterschiedlicher ethnischer Herkunft zeigen, wobei Inder mit durchschnittlich 8,99 mm einen kleineren A-Wert aufwies als Chinesen und Malaien mit durchschnittlich 9,11 mm (Thong et al., 2017).

## **1.8 Individualisierung in der Cochlea Implantat Versorgung**

Die anatomische Variabilität der Cochlea wird bei der Cochlea Implantation zunehmend im Sinne der personalisierten Medizin berücksichtigt.

### **1.8.1 Anpassung des Elektroenträgers an die Cochlea**

Die Insertionstiefe eines Elektroenträgers in die Cochlea wird maßgeblich durch das Längenverhältnis von Elektroenträger zu Ductus Cochlearis bestimmt. Studien zum Zusammenhang von Insertionstiefe und Sprachverständnis der Patienten kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Lee et al. konnten keine signifikante Korrelation von Insertionstiefe und Sprachverständnis feststellen (Lee, Nadol, & Eddington, 2010). Skinner et al. fanden dagegen einen Zusammenhang von Insertionstiefe (sowohl absolut als auch prozentual zur gesamten Cochleallänge) und Sprachverständnis. Hierbei schnitten die Patienten mit der kleinsten Insertionstiefe am schlechtesten, die mit der größten Insertionstiefe am besten ab (Skinner et al., 2002).

Die Gegenüberstellung der Frequenzkarte der Cochlea nach Greenwood (Greenwood, 1990) und der Frequenzzuweisungskarte des jeweiligen Elektroenträgers zeigte, dass lediglich bei Verwendung eines 28 mm langen Elektroenträgers die Frequenzen örtlich gut übereinstimmten, also eine Frequenz über die Elektroden an dem Ort stimuliert wurde, an dem diese auch natürlicherweise repräsentiert werden würde. Die Implantation eines 31,5 mm langen Elektroenträgers führte zu einer größeren Verschiebung der Frequenzen

in beide Richtungen, wogegen bei einem 24 mm langen Elektroden-Träger die Elektrodenkontakte durchweg in Richtung höherer Frequenzen der dadurch stimulierten Nervenzellen verschoben waren. Ein größerer Mismatch (Fehlanpassung der Frequenzen) war hierbei mit einem schlechteren Sprachverständnis der Probanden verbunden. Außerdem schnitten Patienten mit einer tieferen Insertion etwas schlechter im Sprachverständnistest ab und benötigten mehr Zeit, um nach der OP ihr bestes Testergebnis zu erzielen (Venail et al., 2015).

In verschiedenen Studien wurden Vorschläge entwickelt, welcher Elektroden-Träger für welche Cochlealänge am besten geeignet ist bzw. wie dies bereits über den A-Wert entschieden werden kann. Alexiades et al. nahmen dabei eine optimale Insertionstiefe des Trägers von  $720^\circ$  (engl.: two-turn length, 2TL) an und führten auf, welche A-Werte zur Wahl einer Elektroden-Trägerlänge von 24, 28 oder 31 mm führen würden. (Alexiades et al., 2015). Auch Mistrik et al. hielten eine Insertionstiefe von 80 % (1,5 – 2 Windungen) der CDL für angebracht, um eine Fehlanpassung der Frequenzen zu vermeiden. Sie zeigten, dass demnach die überwiegende Anzahl der Patienten mit einer Elektrodenlänge von 28 mm versorgt sind, Patienten mit einer größeren Länge der Cochlea von einer längeren 31 mm langen Elektrode und Patienten mit Resthören von einer kürzeren 24 mm langen Elektrode profitieren (Mistrik & Jolly, 2016).

Dass die optimale Insertionstiefe nicht mit der vollständigen Länge der Cochlea übereinstimmt, hängt höchstwahrscheinlich damit zusammen, dass die Zellkörper der am weitesten apikal gelegenen Nervenfasern nicht in der obersten Windung im Apex, sondern anatomisch in der tiefer liegenden Windung der Cochlea liegen. Da mit dem CI die Nervenzellen direkt stimuliert werden, ist die Platzierung von Elektrodenkontakten in der apikalen Windung wahrscheinlich ohne zusätzlichen Nutzen. Besonders bei hohem Stimulationspegeln werden häufig auch „höher endende“ Nervenzellen stimuliert, da deren Axone im Modiolus eine Windung tiefer verlaufen als ihre Endigungen an den Haarzellen (Kalkman, Briaire, Dekker, & Frijns, 2014).

Eine gute Anpassung des Elektrodenträgers an die Anatomie der Cochlea und eine individuelle Einstellung der Frequenzzuweisungskarte zur Vermeidung einer falschen Frequenzzuordnung ist daher wichtig für das Sprachverständnis des Patienten.

### **1.8.2 Resthören und Elektrisch-akustische Stimulation (EAS)**

Von einem CI profitieren nicht nur völlig gehörlose oder über den gesamten Frequenzbereich hochgradig schwerhörige Patienten. Auch bei erhaltenem Restgehör kann ein CI in hörerhaltender Technik eingesetzt werden und zu einer deutlichen Verbesserung des Hörvermögens und der Lebensqualität führen (Adunka, Unkelbach, Mack, Radeloff, & Gstoettner, 2005).

Besonders bei Patienten mit partieller Hochtongehörlosigkeit, aber normalem Hörvermögen oder nur geringgradiger Schwerhörigkeit im tiefen Frequenzbereich (apikal in der Cochlea), kommt mittlerweile vermehrt die kombinierte elektrische und akustische Stimulation (EAS) zum Einsatz. Dabei wird ein CI mit einem Hörgerät kombiniert, sodass ein möglichst natürlicher Höreindruck entsteht. Höhere Frequenzen werden dabei über die elektrische Stimulation des CI an den Hörnerven weitergeleitet, tiefere Frequenzen werden durch das Hörgerät amplifiziert.

Hierfür ist es Voraussetzung, dass die erhaltenen Haarzellen im apikalen Bereich der Cochlea bei der Cochlea Implantation erhalten bleiben. Eine zu tiefe Insertion einer Elektrode erhöht das Risiko einer Schädigung des Restgehörs (Adunka et al., 2005).

### **1.8.3 Ökonomie und Machbarkeit im Klinikalltag**

Die 3D-Messung der Cochleallänge ist technisch und zeitlich aufwendig. Die Messung des A-Werts ist für den behandelnden Otologen oder den Radiologen mit deutlich reduziertem Zeitaufwand durchführbar. Die Verwendung des A-Werts für die Entscheidungsfindung, welcher CI-Elektrodenträger für einen Patienten am besten geeignet ist, liegt daher nahe. Es ist jedoch entscheidend zu zeigen, dass der A-Wert ein valides Maß für die Bestimmung der Länge der Cochlea ist.

Zur Bestimmung der Länge der Cochlea stehen verschiedene Anwendungen zur Verfügung. Der Cochlea Implantat Hersteller MED-EL hat in Kooperation mit dem Software-Entwickler CASCINATION eine Software namens „Otoplan“ entwickelt, die auf einem „Tablet“ die Darstellung von Computer-Tomographie Bildern, sowie 3D-Rekonstruktionen und Messungen in verschiedenen Dimensionen für das Innenohr erlaubt. Eine erste Studie zeigte reproduzierbare Daten sowohl zwischen zwei Messungen desselben Untersuchers als auch zwischen zwei verschiedenen Untersuchern (Canfarotta et al., 2019).

### **1.9 Ziel dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist, die Anatomie der Cochlea anhand von CT-Daten näher zu charakterisieren und bisherige Erkenntnisse zu überprüfen und zu ergänzen. Außerdem sollen Zusammenhänge von anatomischen mit biometrischen Daten wie Alter, Geschlecht und Körpergröße untersucht werden.

Auf der funktionellen Ebene sollen die nach Cochlea Implantation erzielten Hörergebnisse im Freiburger Sprachverständlichkeitstest mit dem jeweils verwendeten Elektrodenträger bzw. der individuellen Anpassung des Modells an die Cochlea-Anatomie korreliert werden.

Soweit genetische Untersuchungen der Patienten vorliegen, sollen diese ebenfalls in Bezug auf die Cochlea-Anatomie und das Hörvermögen analysiert werden.

Zusammengefasst soll die Frage behandelt werden, ob die individuelle Anpassung des CI an die Cochlea-Anatomie zu verbesserten Hörergebnissen führt und welche Informationen zu exakteren Prognosen und besseren Therapieentscheidungen beitragen können.

## **2 Material und Methoden**

Untersucht wurden Patienten, die an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universität Tübingen ein Cochlea-Implantat erhalten haben. Als präoperative Voruntersuchung war bei den Patienten unter anderem eine CT-Bildgebung des Felsenbeins, bei einigen eine MRT-Bildgebung des Schädels, durchgeführt worden. Einschluss in unsere Studie fanden nur Daten von Patienten, deren informiertes schriftliches Einverständnis für die pseudonymisierte Verwendung ihrer Daten für unsere retrospektive Studie vorlag. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät Tübingen hat dem Projekt unter der Nummer 016/2014BO1 am 07.03.2019 (eingegangen 26.02.2019, ursprüngliches Votum 05.02.2014) zugestimmt.

Einschlusskriterien:

- Geeignete CT- oder MRT-Studie sowie Daten zu Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht, Durchführung der operativen Versorgung, verwendeten CI-Modellen und postoperativen Hörprüfungen verfügbar

Ausschlusskriterien:

- Qualität der CT- oder MRT-Studien nicht ausreichend (z.B. Schichtdicke, Bewegungsartefakte)
- Keine Auswertung mit dem vorhandenen Computerprogramm möglich (Importfehler, Verrechnungs-/Darstellungsfehler)

### **2.1 Verwendete Programme**

Pixmeo OsiriX (Version 11.0), Microsoft Excel (Version 16.0, Office 365), SAS JMP (Version 16)

### **2.2 CT-Daten**

Geräte: SIEMENS SOMATOM PLUS 4, Sensation 4, Emotion 16, Sensation 16, SOMATOM Definition AS+

Schichtdicke: 0,4 – 1,0 mm

Dateiformat: DICOM

### **2.3 MRT-Daten**

Gerät: SIEMENS MAGNETOM Espree 1,5T

T2 nativ Sequenztyp TSE

Schichtdicke: 400 – 500 µm Dateiformat: DICOM

### **2.4 Messungen und Berechnungen**

Die Messungen wurden mit dem Programm OsiriX durchgeführt, in das die CT- oder MRT-Studien als DICOM-Dateien importiert wurden.

Der Modus „3D Curved MPR“ (Multiplanare Rekonstruktion) bietet eine in vier Fenster aufgeteilte Benutzeroberfläche. Drei der Fenster entsprechen dabei sich orthogonal schneidenden Ebenen, die Schnittachsen lassen sich farblich einblenden. Das vierte Fenster dient einer ins Zweidimensionale projizierten Darstellung der dreidimensionalen Messung („entrollte Darstellung“).

Die angezeigten Ebenen und der jeweilige Schnittpunkt lassen sich beliebig verschieben und der Bildausschnitt (Zoom) kann frei gewählt werden. Zu Beginn der Messung wurden die Ebenen so eingestellt, dass im rechten oberen Fenster die Ebene, in der die basale Windung der Cochlea liegt und das runde Fenster im größten Durchmesser erkennbar sind, angezeigt wurde („Cochlear View“ nach der Definition von Verbist et al. (2010)). Die beiden anderen Ebenen wurden so gewählt, dass ihre Schnittachse der Achse durch den Modiolus der Cochlea entspricht. Im rechten unteren Fenster erscheint dann die „entrollte“ Cochlea (s. Abbildung 1).

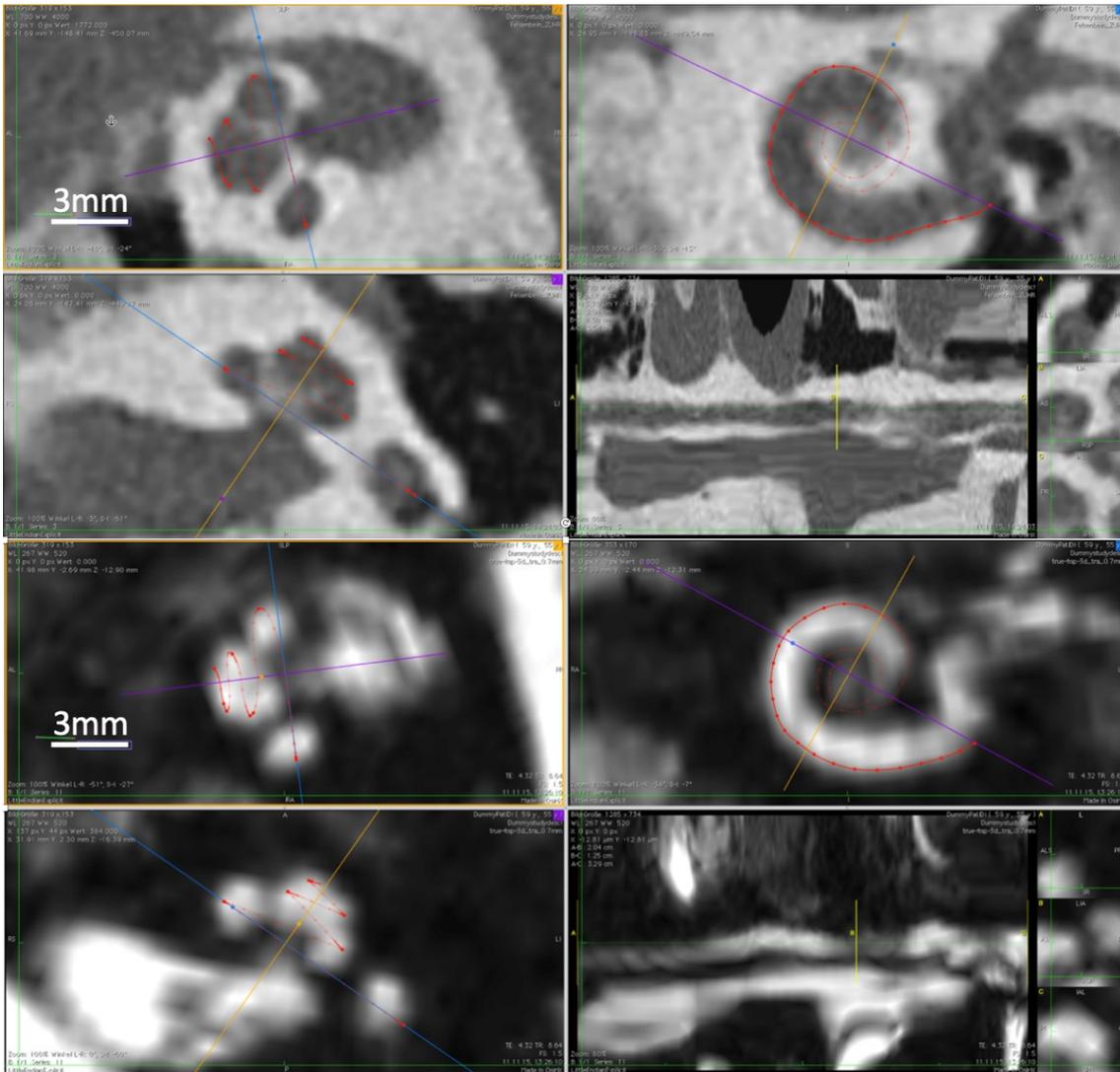


Abbildung 1: Übersichtsansicht in Osirix, im oberen Teil (obere vier Fenster) in einer CT-Studie, im unteren in einer MR-Studie desselben Patienten. Jeweils im rechten oberen Fenster ist der „Cochlear View“ erkennbar. Auf der linken Seite sind die beiden Ebenen senkrecht dazu durch den Modiolus zu sehen. Jeweils rechts unten wird die „entrollte“ Cochlea dargestellt.

Ergänzende Berechnungen und statistische Analysen sowie graphische Darstellungen wurden mit Microsoft Excel (Version 16.0 / Office 356) bzw. SAS JMP (Version 16) durchgeführt.

#### 2.4.1 Bewertung der Bildqualität

Im Rahmen dieser Arbeit wurde anhand der Bildqualität ein „Schulnotensystem“ entwickelt, nach dem jede CT-Studie bewertet wurde. Die jeweiligen Kriterien sowie beispielhafte Abbildungen sind im Folgenden aufgeführt.

### 2.4.1.1 „sehr gut“: 1

Die Abgrenzung der Cochlea ist klar erkennbar, die entrollte Darstellung ist durchgängig (s. Abbildung 2).

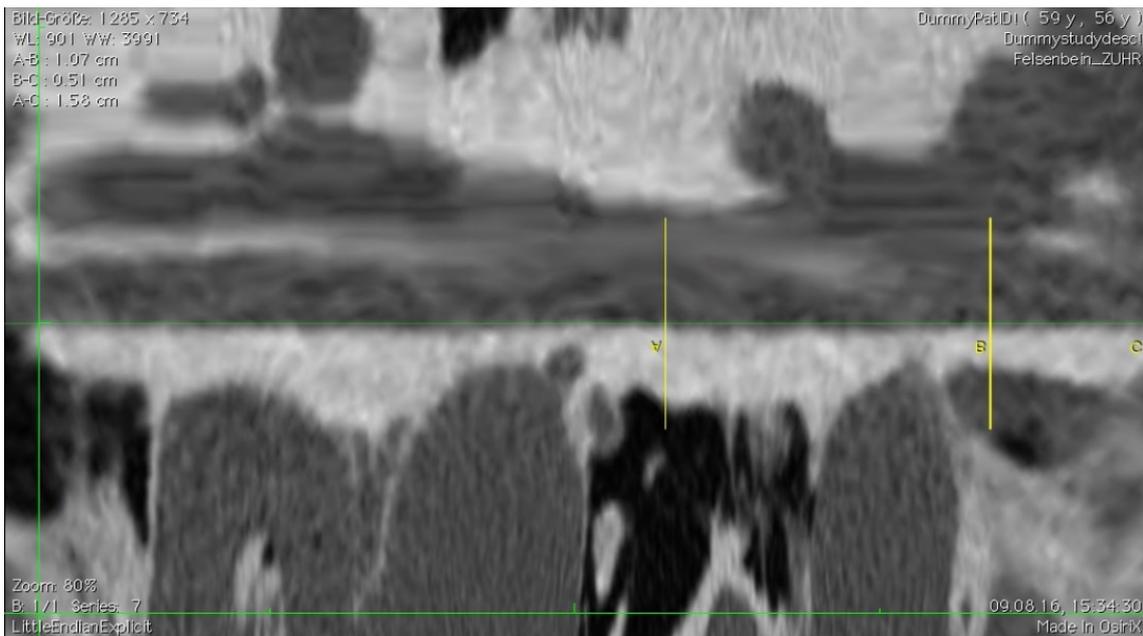
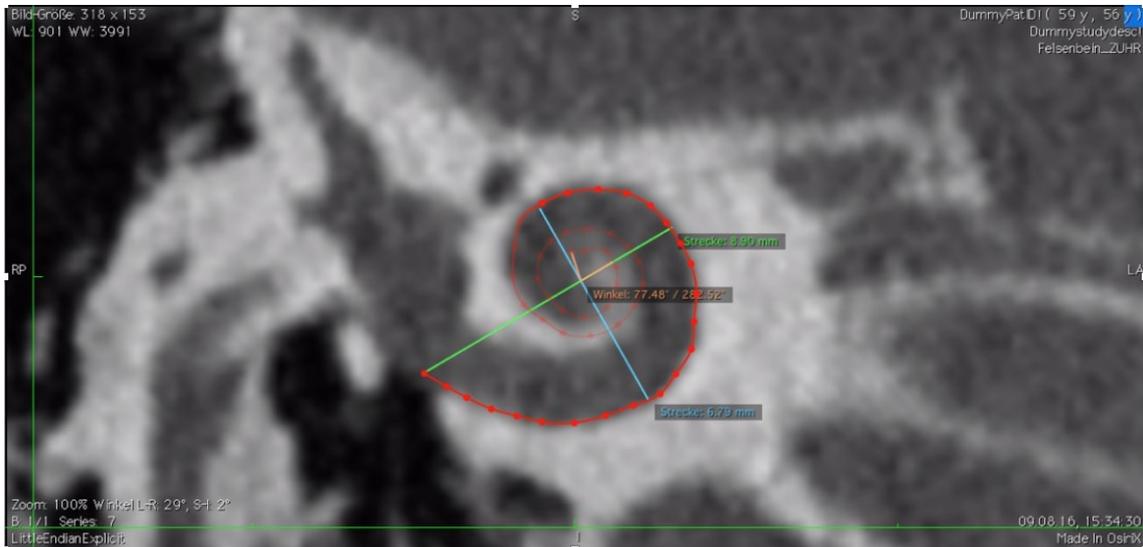


Abbildung 2: Cochlear View (oben) mit eingetragenen Messungen und entrollte Darstellung (unten) in einer CT-Studie mit sehr guter Bildqualität.

### 2.4.1.2 „gut“: 2

Die Abgrenzung der Cochlea ist leicht unscharf, die entrollte Darstellung ist weitgehend durchgängig (s. Abbildung 3).

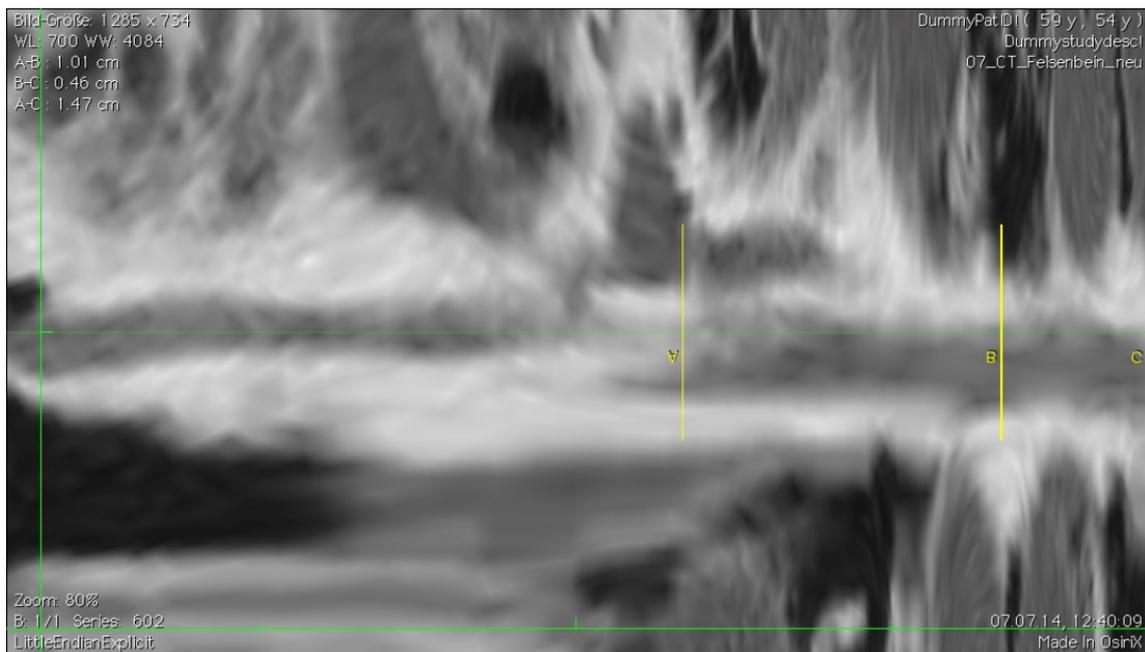
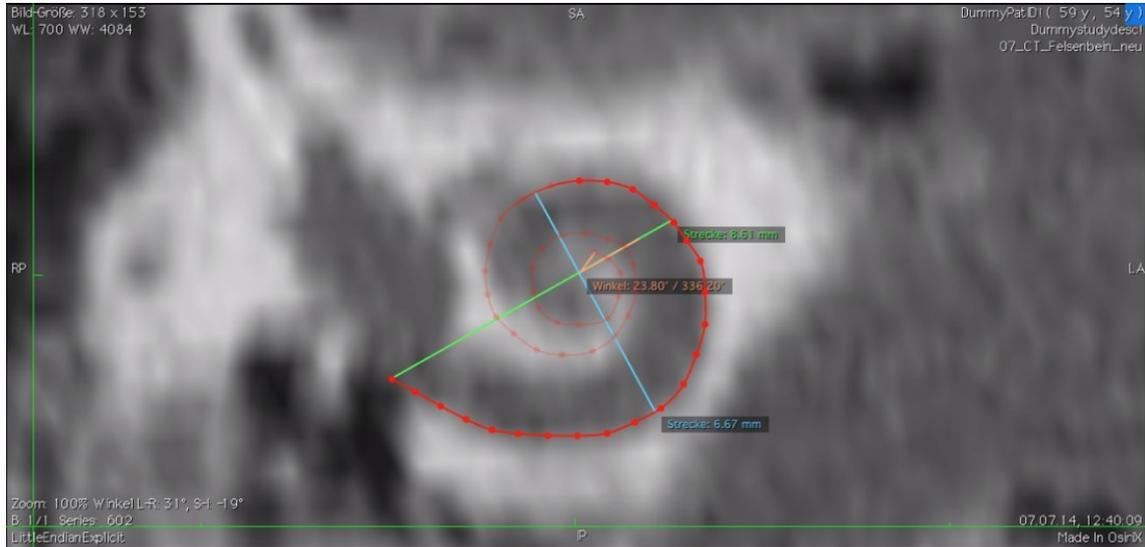


Abbildung 3: Cochlear View mit eingetragenen Messungen und entrollte Darstellung in einer CT-Studie mit guter Bildqualität.

### 2.4.1.3 „mäßig“: 3

Die Abgrenzung der Cochlea ist unscharf, die entrollte Darstellung weist Verzerrungen auf (s. Abbildung 4).

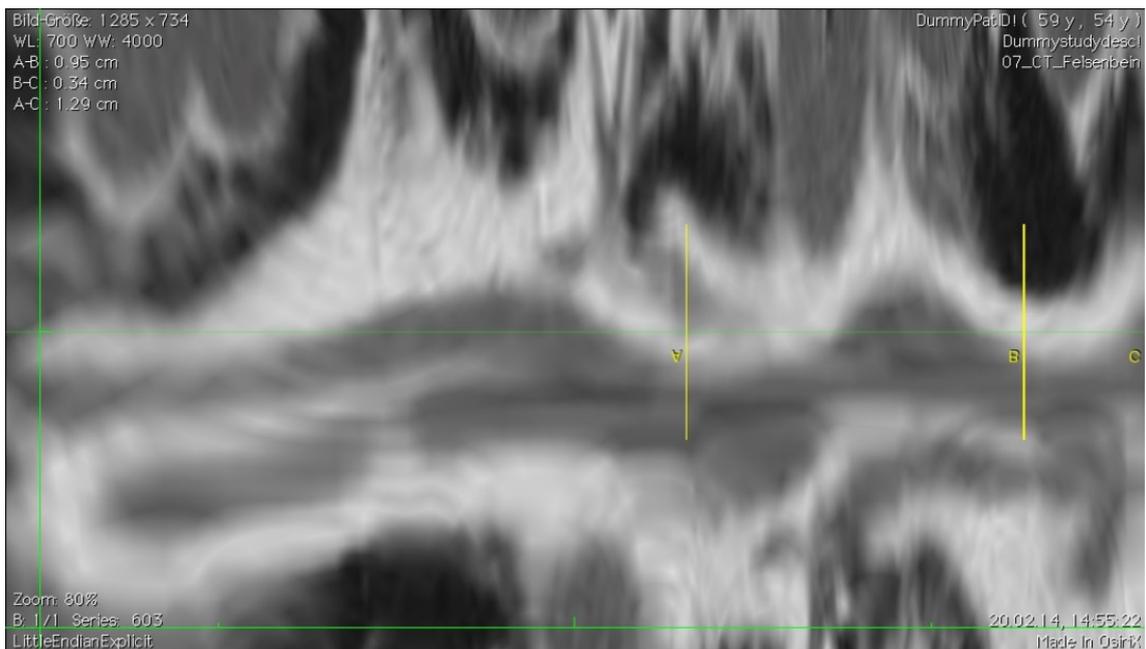
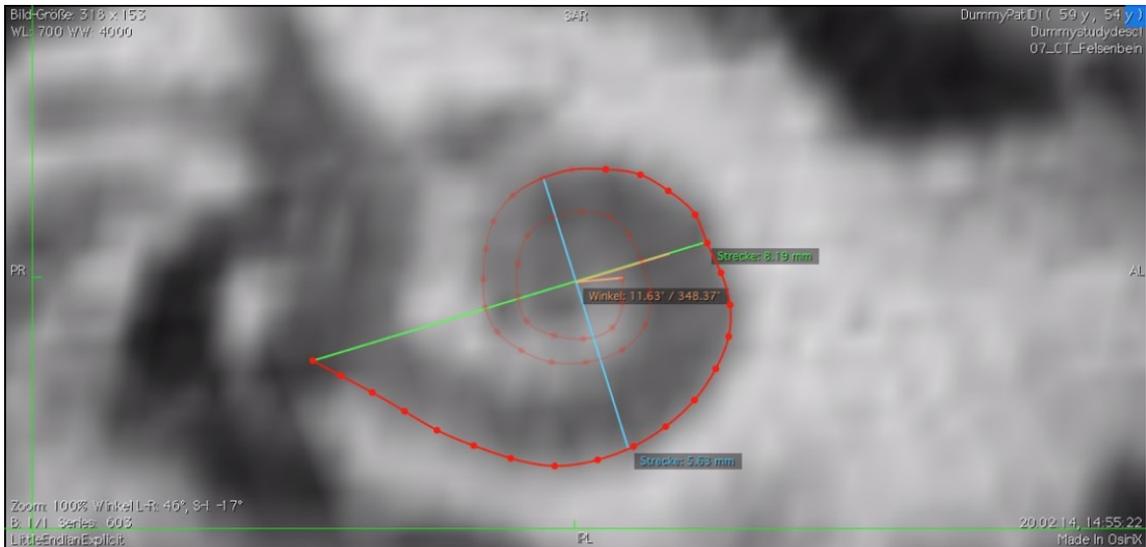


Abbildung 4: Cochlear View mit eingetragenen Messungen und entrollte Darstellung in einer CT-Studie mit mäßiger Bildqualität.

#### 2.4.1.4 „schlecht“: 4

Die Abgrenzung der Cochlea ist kaum erkennbar, entrollte Darstellung stark verzerrt (s. Abbildung 5).

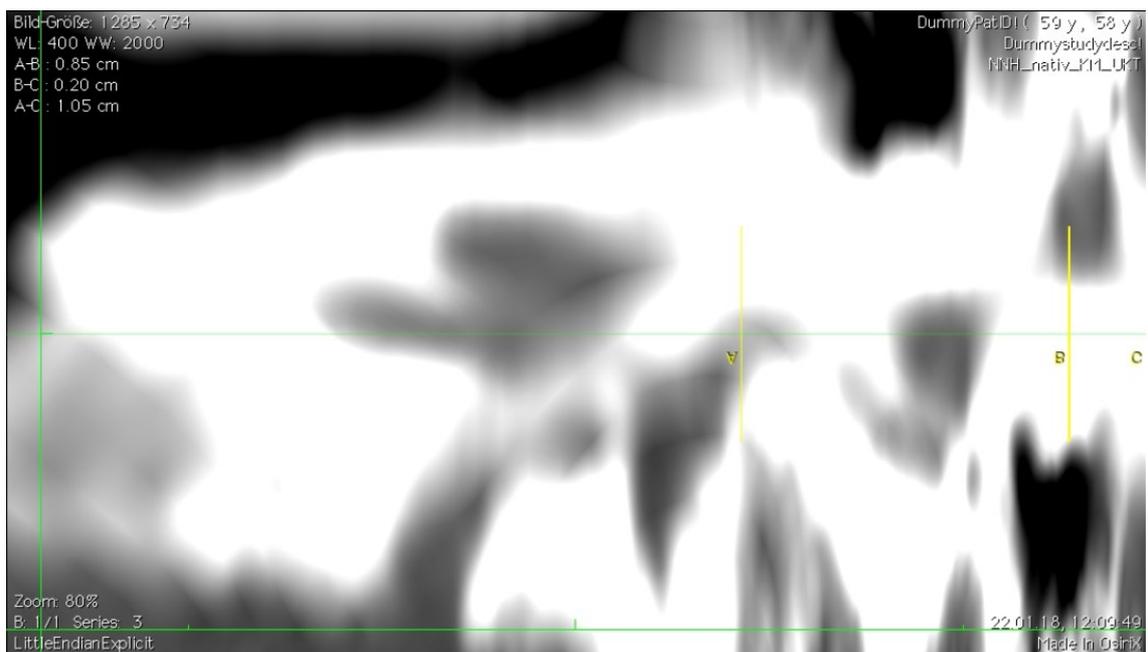
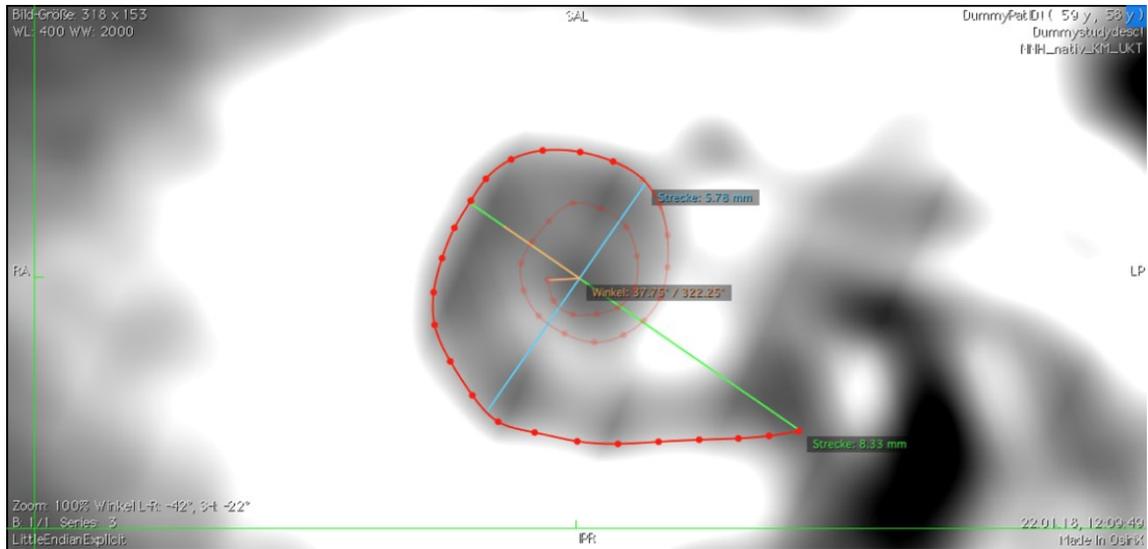


Abbildung 5: Cochlear View mit eingetragenen Messungen und entrollte Darstellung in einer CT-Studie mit schlechter Bildqualität.

#### 2.4.1.5 „nicht messbar“ (Auflösung): 5

Die Bildqualität erlaubt keine Abgrenzung der Cochlea und keine Identifizierung entscheidender Strukturen (s. Abbildung 6). Damit sind eine 3D-Rekonstruktion und sonstige Messungen nicht möglich. Gründe hierfür sind meist Bewegungsartefakte.

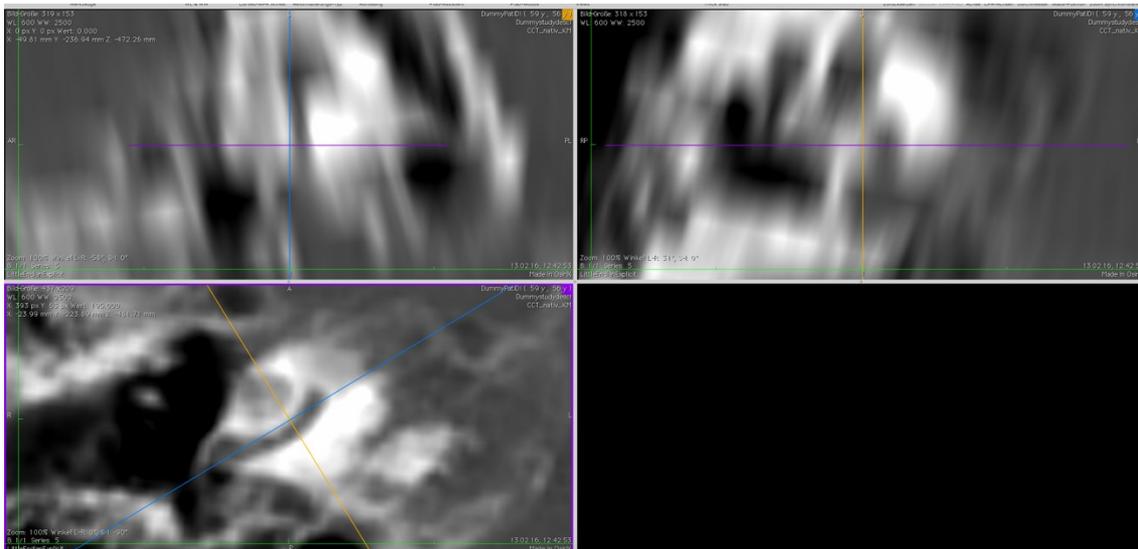


Abbildung 6: Gesamtansicht in einer CT-Studie mit sehr schlechter Bildqualität. Eine Identifizierung entscheidender Strukturen zur 3D-Rekonstruktion und sonstigen Messung ist hier nicht möglich.

#### 2.4.1.6 „nicht messbar“ (sonstige Gründe): 6

Die CT-Studie konnte nicht in OsiriX importiert bzw. nicht richtig dargestellt werden. Sowohl spezielle Gantry-Kippungen (s. Abbildung 7) als auch uneinheitliche Schichtdicken innerhalb der Studie (s. Abbildung 8) führten zu starken Verzerrungen und hätten Verfälschungen der Messwerte zur Folge gehabt.

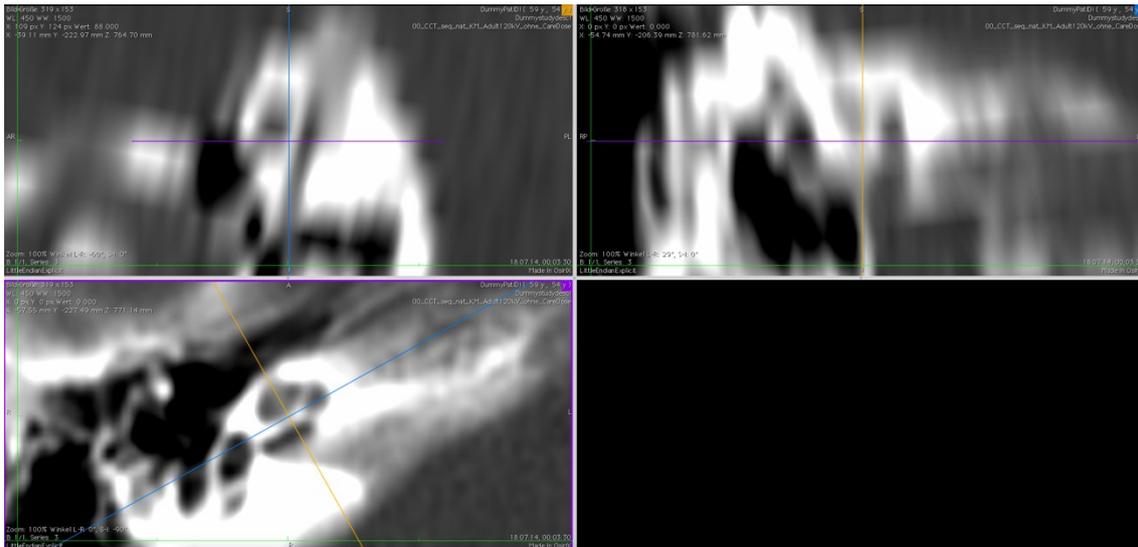


Abbildung 7: Beispielfhafte Gesamtansicht bei einer speziellen Gantry-Kippung der errechneten Darstellung.

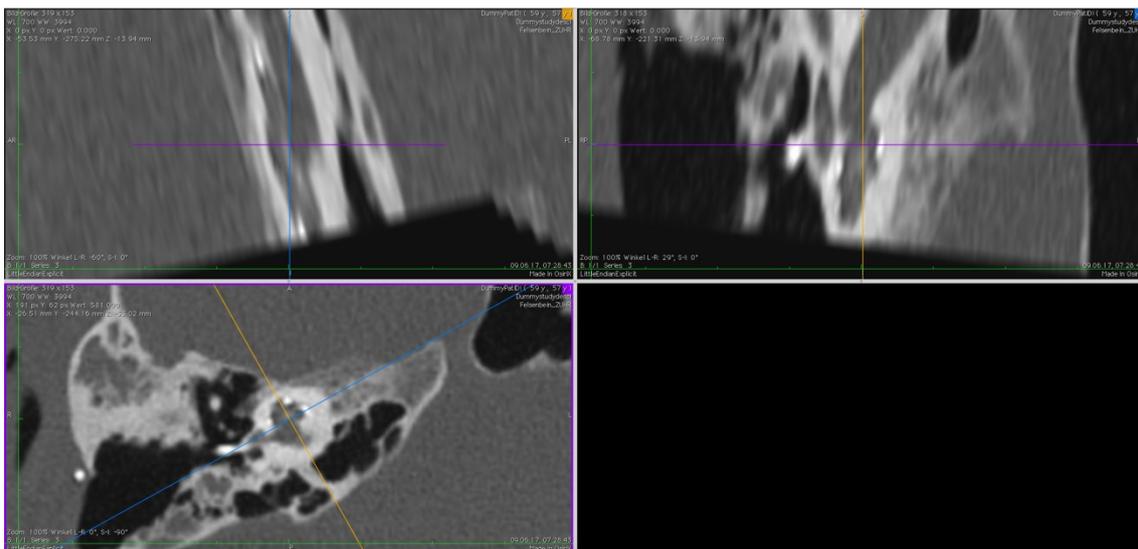


Abbildung 8: Beispielfhafte Gesamtansicht der errechneten Darstellung bei uneinheitlichen Schichtdicken.

#### 2.4.2 Messung der Länge des Ductus Cochlearis (3D-Rekonstruktion)

Der „3D Curved MPR“-Modus bietet verschiedene Werkzeuge. Unter anderem kann man mit dem Messwerkzeug „Curved-Path“ manuell durch Klicken an die gewünschte Stelle Messpunkte in die Bilder setzen, die automatisch über Berechnungen der jeweiligen Position mit gekrümmten Linien verbunden werden. Dieses Messwerkzeug wurde genutzt, um die Länge des Ductus Cochlearis (CDL) entlang der lateralen Wand der Cochlea zu bestimmen.

Der erste dieser Messpunkte wurde dabei jeweils in der Mitte des runden Fensters platziert. Die weiteren Messpunkte wurden entlang der lateralen Wand der Cochlea gesetzt, der letzte Punkt am Helicotrema. Um der dreidimensionalen Struktur der Cochlea folgen zu können, war im Verlauf der Messung mehrmalig eine Anpassung der dargestellten Ebenen nötig. Diese Anpassung erfolgte dabei aus Gründen der Praktikabilität je nach einer halben Windung (s. Abbildung 9).

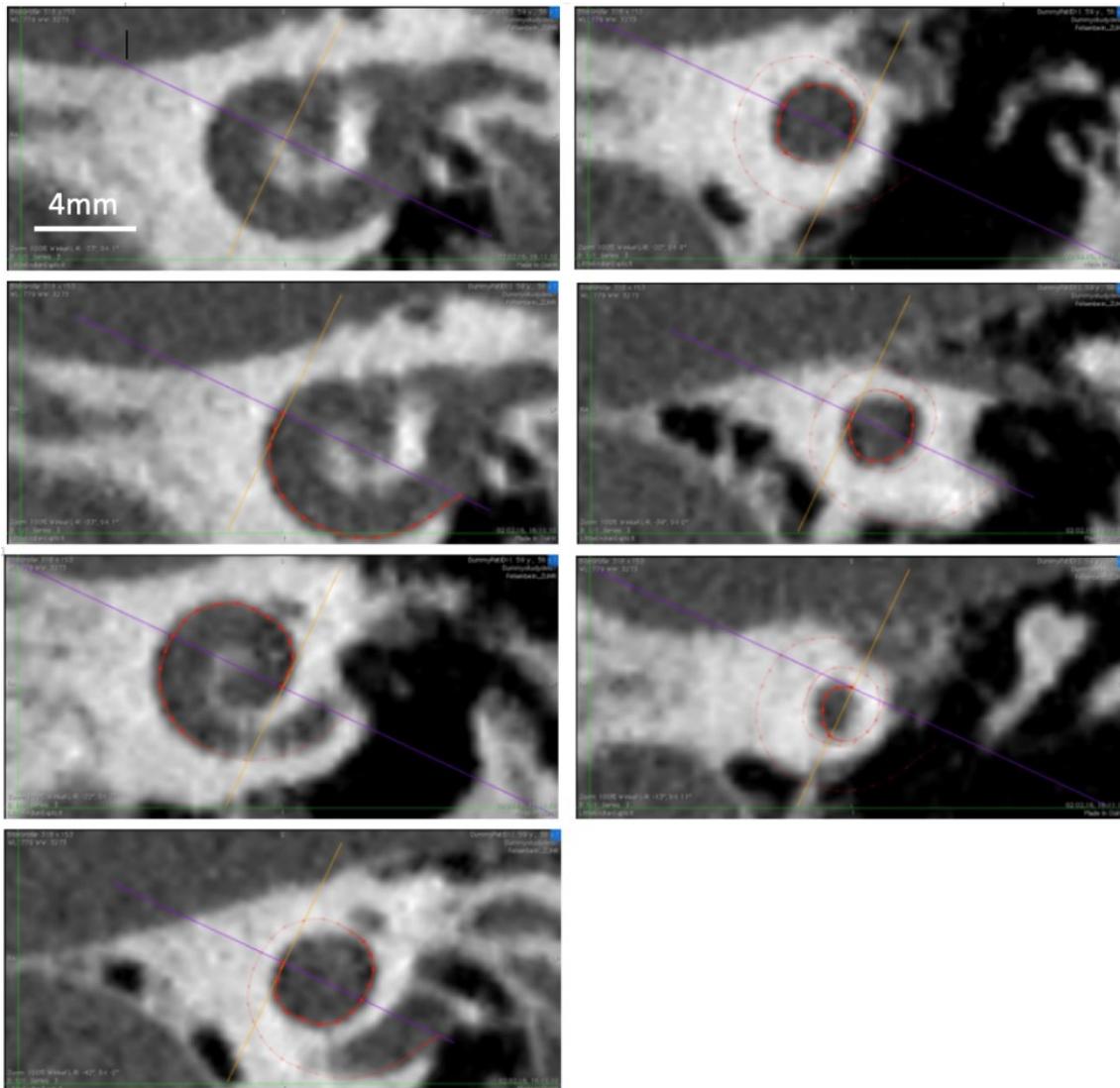


Abbildung 9: Schrittweise 3D-Rekonstruktion der Cochlea durch Setzen von Messpunkten entlang der lateralen Wand von der Mitte des runden Fensters bis zum Helicotrema. Jedes Bild stellt dabei das rechte obere Fenster der Gesamtansicht in OsiriX nach Anpassung der Ebenen jeweils nach einer halben Windung dar.

Im rechten unteren Fenster erfolgte gleichzeitig automatisch eine Darstellung der durch die Messpunkte festgelegten Kurve, verrechnet als Gerade („entrollt“, s. Abbildung 10). Dort wurde die Gesamtlänge der gemessenen Kurve und damit

die Länge der lateralen Wand der Cochlea (CDL-LW) automatisch angezeigt. Außerdem konnten in dieser Darstellung auch Abstände zwischen beliebigen zwei Punkten auf der Linie angezeigt werden. So wurden als Teilstrecken der Gesamtlänge der Cochlea auch die Länge der ersten Windung (engl.: one-turn-length, 1TL) und die Länge der zweiten Windung (engl.: two-turn-length, 2TL) gemessen. Die Länge der Restwindung wurde in Excel mittels Subtraktion der Teilstrecken von der Gesamtlänge berechnet.

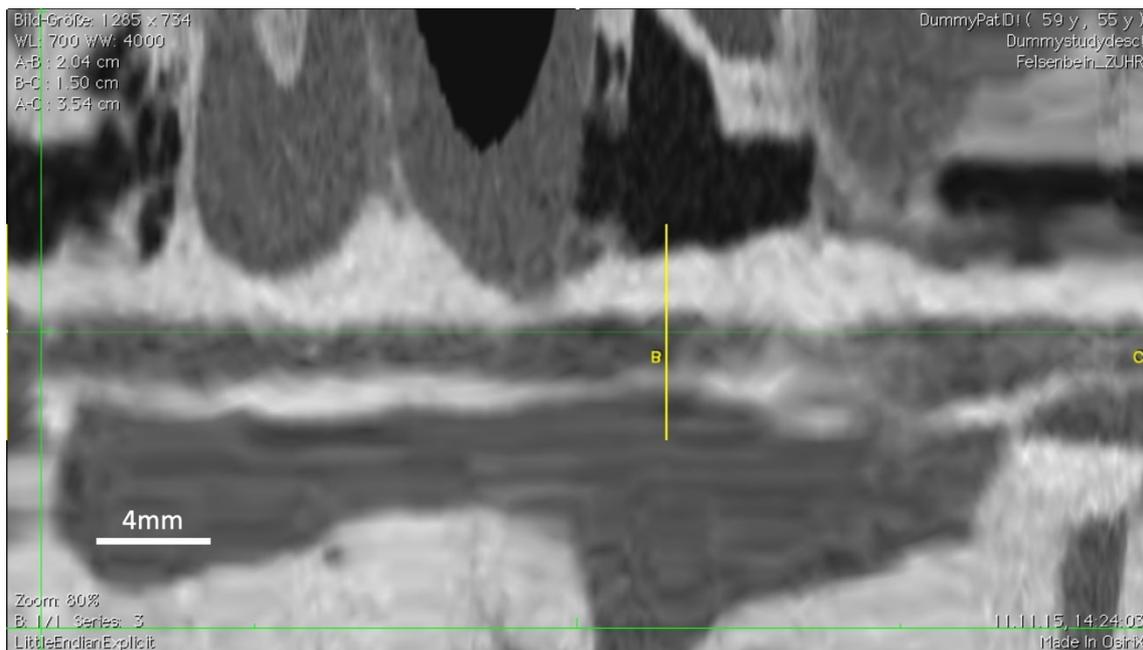


Abbildung 10: Darstellung der "entrollten" Cochlea im rechten unteren Fenster. Links oben wird die Gesamtlänge der gekrümmten Linie angezeigt (A-C, hier 3,54 cm). B wurde hier an den Punkt nach einer Windung (360°) gesetzt. So kann auch die Länge der 1. Windung abgelesen werden (A-B, hier 2,04 cm). Ebenso wurde für die Länge der 2. Windung verfahren (360° - 720°).

### 2.4.3 Bestimmung des A-Werts

Für die Bestimmung des A-Werts konnte ein lineares Messwerkzeug verwendet werden, da dieser in einer definierten Ebene liegt.

Der Mittelpunkt des runden Fensters wurde bereits für die 3D-Rekonstruktion markiert. Mit dem Messwerkzeug wurde von diesem Punkt ausgehend eine Gerade durch den Modiolus bis zur gegenüberliegenden Wand der Cochlea gezogen. Deren Länge wurde vom Programm automatisch angezeigt (s. Abbildung 11).

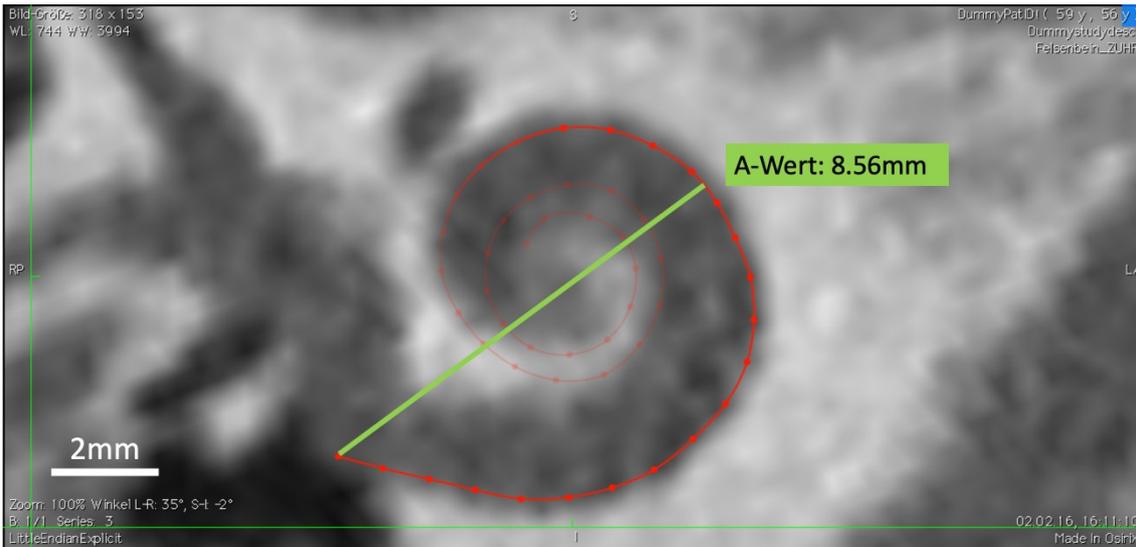


Abbildung 11: Messung des A-Werts als größter basaler Durchmesser der Cochlea vom runden Fenster durch den Modiolus zur gegenüberliegenden lateralen Wand.

#### 2.4.4 Bestimmung des B-Werts

Auf gleiche Weise wurde der B-Wert als basaler Durchmesser der Cochlea orthogonal zu A durch den Modiolus gemessen (s. Abbildung 12).

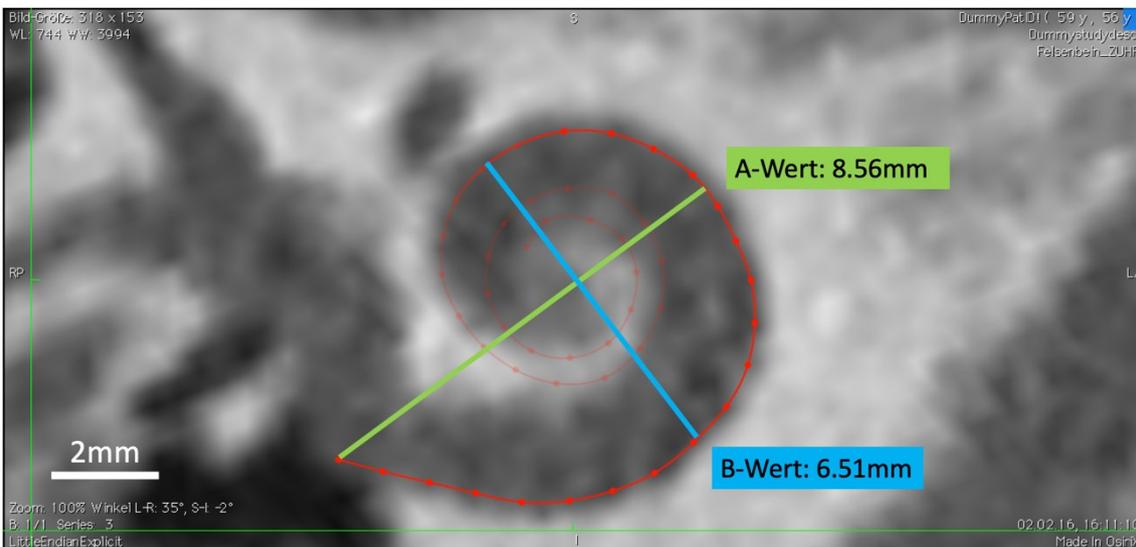


Abbildung 12: Messung des B-Werts orthogonal zu A mit Schnittpunkt im Modiolus.

#### 2.4.5 Bestimmung des Gesamtwinkels der Cochlea

Hierfür wurde die Verlängerung des A-Werts als Referenzgerade und der Modiolus als Kreismittelpunkt angenommen. Jede volle Umrundung des Modiolus entspricht somit  $360^\circ$ , jede halbe Umrundung  $180^\circ$ . Ausgehend von der Mitte des runden Fensters wurden alle vollständigen vollen (VU) und halben (HU)

Umrundungen gezählt und mit  $360^\circ$  bzw.  $180^\circ$  multipliziert. Zusätzlich wurde der verbleibende Winkel ( $W$ ) zwischen dem Helicotrema (Endpunkt der 3D-Messung) und der Referenzgerade mithilfe der Winkelmessfunktion bestimmt (s. Abbildung 13) und addiert.

$$VU \cdot 360^\circ + HU \cdot 180^\circ + W = \text{Gesamtwinkel des DC in Grad}$$

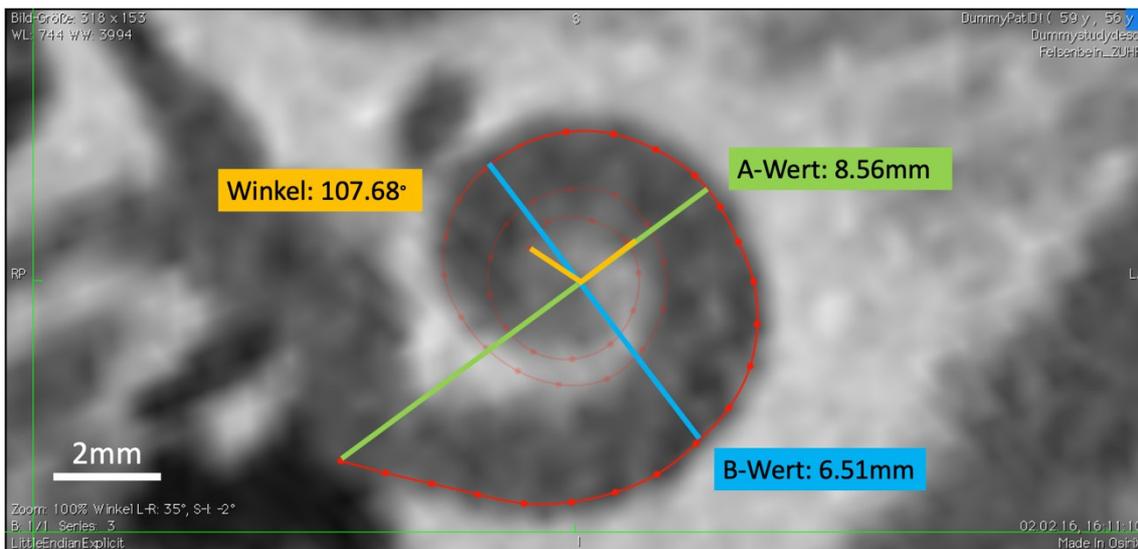


Abbildung 13: Bestimmung des Restwinkels zwischen Endpunkt der Messung und der Referenzgerade (A-Wert).

#### 2.4.6 Bestimmung der Windungszahl der Cochlea

Um die Windungszahl der Cochlea zu bestimmen, wurde der Gesamtwinkel der Cochlea (Berechnung s.o.) durch  $360^\circ$  geteilt.

#### 2.4.7 Berechnung der Länge des Ductus Cochlearis nach Escudé

Escudé et al. stellten eine Formel auf, mit der sich die Länge des Ductus Cochlearis bis zu einem beliebigen Winkel anhand des A-Werts berechnen lässt (Escude et al., 2006):

$$L = 2,62 \cdot A \cdot \log_e\left(1,0 + \frac{\theta}{235}\right)$$

$L$  repräsentiert hierbei die Länge für einen bestimmten A-Wert  $A$  bei einem Winkel  $\theta$ .

Mit dieser Formel wurde die Gesamtlänge des Ductus Cochlearis für den jeweils gemessenen A-Wert und Gesamtwinkel zusätzlich zur 3D-Messung berechnet.

#### **2.4.8 Berechnung der Länge des Corti-Organs nach Alexiades**

Auch Alexiades et al. stellten eine Formel zur Berechnung der Cochlealänge auf, bezogen sich hierbei jedoch auf die Länge des Corti-Organs (Alexiades et al., 2015).

$$L(OC) = 4,16 \cdot A - 4$$

$L(OC)$  entspricht hierbei eben der Gesamtlänge des Corti-Organs für einen bekannten A-Wert A.

Aus den gemessenen A-Werten wurde auch auf diese Art die Cochlealänge errechnet.

#### **2.5 Datensammlung aus dem System**

Aus dem klinikeigenen Klinikinformationssystem (i.s.h.med; „i.s.“ für SAP-Branchenlösungen; engl.: *industry solution*) und „H“, für engl.: *healthcare*) und einer hieraus abgeleiteten Datenbank wurden retrospektive Informationen entnommen. Dazu gehören Geburtsdatum, Alter, Körpergröße und Gewicht, OP-Datum, verwendetes CI-Modell, ggf. Ergebnisse genetischer Untersuchungen sowie ggf. Ergebnisse durchgeführter Sprachverständnistests. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert.

#### **2.6 Verwendete CI-Elektroden-Modelle**

Informationen über die verwendeten CI-Elektroden-Modelle (Gesamtlänge, aktive Länge, Elektrodenzahl) wurden aus den jeweiligen Broschüren der Hersteller-Firmen entnommen.

#### **2.7 Abdeckung der Länge der Cochlea (engl.: Cochlear Coverage, CC)**

Ein Maß über das Verhältnis von Elektrodenlänge und Cochlealänge, stellt die Abdeckung der Länge der Cochlea durch den verwendeten Elektrodenlänge (engl.: *Cochlear Coverage*, CC) dar. Diese kann sowohl absolut entsprechend der Länge des Elektrodenlänge in mm als auch relativ auf die Gesamtlänge der Cochlea bezogen in % angegeben werden. Die relative CC ergibt sich als Anteil der Länge des verwendeten Elektrodenlänge an der gemessenen CDL-LW oder CDL-CD.

## **2.8 Sprachverständnistests (Erfassung des Hörergebnisses)**

Um das Hörergebnis, also die Hörfähigkeit der Patienten nach Versorgung mit einem Cochlea Implantat, zu messen, wurde der Freiburger Sprachverständlichkeitstest verwendet (DIN 45621-1, 1995; Hey et al., 2020; Hoppe, Hast, & Hocke, 2015; Hoppe, Hocke, Hast, & Iro, 2019). Dieser wurde von geschulten Audiometristen der HNO-Klinik im Rahmen von Routine-Untersuchungen durchgeführt und dokumentiert und die Ergebnisse wurden in der Studie über das klinikeigene SAP-System abgerufen. Dabei wurde das beste Ergebnis des jeweils mit einem CI versorgten Ohrs innerhalb eines Jahres nach der Operation verwendet. Standen nur Ergebnisse zur Verfügung, die später als ein Jahr nach der OP erhoben wurden, wurde das insgesamt beste Testergebnis verwendet.

## **2.9 Genetische Daten**

Bei einigen Patienten wurde eine genetische Panel-Untersuchung (Next-Generation-Sequencing) durch das Labor CeGaT (Center of Genomics and Transcriptomics) durchgeführt (Tropitzsch et al., 2021). Dabei wurde insbesondere nach genetischen Mutationen gesucht, die ursächlich für eine Schwerhörigkeit sein könnten.

Für diese Studie wurden die genetischen Ergebnisse einbezogen, die im molekulargenetischen Befund als ursächlich eingeschätzt wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Untersuchte Patienten

Von den initial 299 eingeschlossenen Patienten mit vorhandener Bildgebung war diese bei 33 Patienten nicht für die Messungen geeignet (entsprechend Qualitätsbewertung „5“ oder „6“), sodass diese Patienten aus den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen wurden. Entsprechend verblieben nach dieser Qualitätsanalyse 266 Patienten für die weitere Auswertung.

Es wurden die Daten von 135 Männern und 131 Frauen im Alter zwischen 0 und 83 Jahren ausgewertet. Das Alter der männlichen Patienten betrug zum Zeitpunkt der Bildgebung im Mittelwert 39,3 Jahre (SD  $\pm$  23,13 Jahre), zum Zeitpunkt der CI-Implantation 39,9 Jahre (SD  $\pm$  23,09 Jahre). Das Alter der weiblichen Patienten betrug zum Zeitpunkt der Bildgebung im Mittelwert 44,5 Jahre (SD  $\pm$  21,70 Jahre), zum Zeitpunkt der CI-Implantation 44,7 Jahre (SD  $\pm$  21,76 Jahre). Für die Angaben zu Körpergröße und Gewicht wurden alle Patienten unter 18 Jahren nicht berücksichtigt (31 Jungen, 21 Mädchen), da vor Erreichen des Erwachsenenalters nicht von einem vollständig beendeten Wachstum ausgegangen werden kann und eine Verfälschung der Daten so vermieden werden sollte; das gilt auch für alle nachfolgenden Auswertungen, die Körpergröße oder Gewicht mit einbeziehen. Für die erwachsenen männlichen Patienten betrug der Mittelwert für die Körpergröße 1,75 m (SD  $\pm$  0,08 m) und der Mittelwert für das Körpergewicht 83,6 kg (SD  $\pm$  14,47 kg). Für die erwachsenen weiblichen Patienten betrug der Mittelwert für die Körpergröße 1,64 m (SD  $\pm$  0,08 m) und der Mittelwert für das Körpergewicht 68,1 kg (SD  $\pm$  14,00 kg) (Tabelle 2).

Sowohl für das Alter als auch für das Gewicht zeigte sich weder bei Männern noch bei Frauen eine Normalverteilung (wie auch im Folgenden bei Normalverteilung überprüft mit dem Shapiro-Wilk-Test,  $p < 0,05$ ). Für die Körpergröße zeigte sich bei Männern und Frauen jeweils eine Normalverteilung ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 14).

Tabelle 2: Allgemeine Informationen über die Patientenstichprobe. Für die Angaben zu Größe und Gewicht wurden alle Patienten unter 18 Jahren nicht berücksichtigt (m=31, w=21).

	Männlich (n=135)		Weiblich (n=131)		Gesamt (n=266)	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Größe [m]	1.75	0.08	1.64	0.08	1.7	0.10
Gewicht [kg]	83.60	14.47	68.10	14.00	75.7	16.20
Alter bei Bildgebung [Jahre]	39.30	23.13	44.50	21.70	41.9	22.55
Alter bei OP [Jahre]	39.90	23.09	44.70	21.76	42.3	22.54

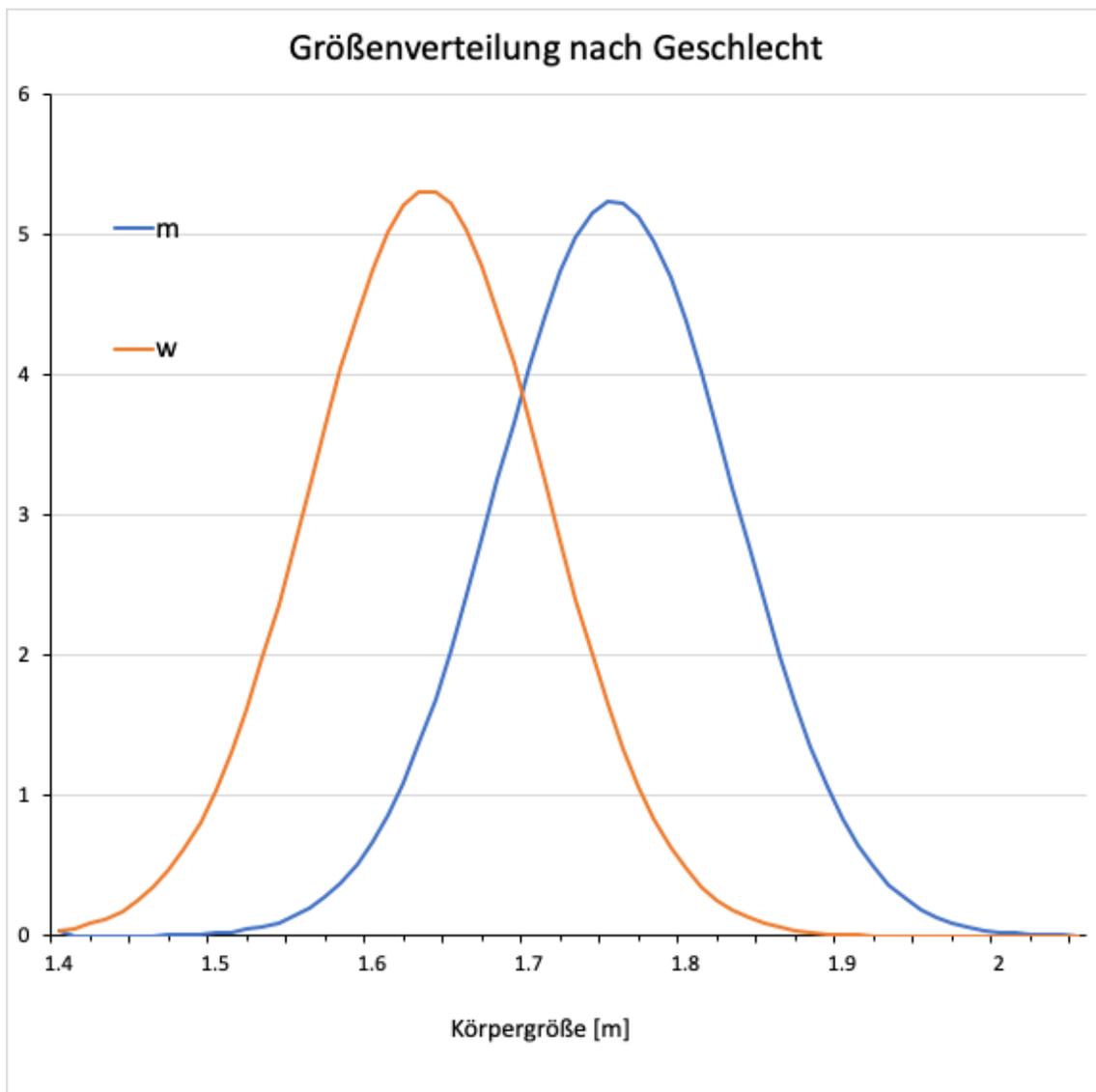


Abbildung 14: Verteilung der Körpergröße, getrennt nach Männern und Frauen.

### 3.2 Verwendete CT-Studien

Die Qualitätsbewertung aller Studien ist in Tabelle 3 dargestellt. Bei 258 Patienten lag ein präoperatives CT vor. Bei 19 Patienten lag nur ein MRT vor, bei 22 Patienten nur ein postoperatives CT.

33 Patienten mussten aufgrund der nicht ausreichenden Qualität zur Bewertung der Cochlea aus den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen werden. Es verblieben 266 auswertbare Datensätze.

Insgesamt wiesen die meisten Bilder der eingeschlossenen Datensätze eine mäßige Qualität (n = 108) auf, gefolgt von sehr guter (n = 86) oder guter Qualität (n = 52). Nur 20 Studien waren von schlechter Qualität. Die eingeschlossenen MRT-Studien zeigten größtenteils eine mäßige Qualität (77,8 %; gut und schlecht je 11,1 %); die eingeschlossenen CT-Studien wiesen verschiedene Qualitäten auf (sehr gut: 36,1 %; gut: 20,3 %; mäßig: 37,9 %; schlecht: 5,7 %).

Tabelle 3: Übersicht über die Qualitätsbewertung der verschiedenen Bildgebungen.

	gesamt	CT	MRT	post-OP CT
Zur Verfügung stehende Bildgebung	<b>299</b>	258	19	22
<b>messbar</b>	<b>266</b>	<b>227</b>	<b>18</b>	<b>21</b>
1 (sehr gut)	<b>86</b>	82	0	4
2 (gut)	<b>52</b>	46	2	4
3 (mäßig)	<b>108</b>	86	14	8
4 (schlecht)	<b>20</b>	13	2	5
<b>nicht messbar</b>	<b>33</b>	<b>31</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
5 (Qualität zu schlecht)	<b>15</b>	13	1	1
6 (Gantry/Schichtdicken verschieden)	<b>18</b>	18	0	0

### 3.3 Durchgeführte Cochlea Implantationen

Von den 266 untersuchten Patienten haben 98 Patienten auf der rechten Seite, 82 auf der linken Seite und 86 beidseitig ein Cochlea-Implantat erhalten. Von den insgesamt 532 untersuchten Ohren wurden 352 mit einem Cochlea Implantat versorgt (s. Tabelle 4).

Tabelle 4: Gesamtzahl der Implantate bei den untersuchten Patienten nach der operierten Seite.

Implantat	Anzahl
rechts	98
links	82
beidseitig	86 (x2)
	<b>352</b>

### 3.4 Verwendete CI-Modelle

Es wurden Cochlea Implantat Systeme von vier verschiedenen Herstellern verwendet. Die meisten Patienten (n=170) wurden dabei mit einem CI von MED-EL versorgt, gefolgt von Cochlear (n=79), Advanced Bionics (n=14) und Neurelec (n=3). Patienten mit beidseitiger Implantation wurden jeweils mit Systemen desselben Herstellers versorgt. Die jeweils verwendeten Implantattypen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Jeder Hersteller bietet neben verschiedenen Implantaten auch unterschiedliche Elektrodenmodelle an. Diese können sich in der Länge, der Form, der Flexibilität und der Anzahl der Elektrodenkontakte unterscheiden. Eine Übersicht über die verwendeten Elektrodentypen mit Informationen zu ihren jeweiligen Eigenschaften findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 5: Übersicht über die verwendeten Implantattypen unterschiedlicher Hersteller bei den untersuchten Patienten.

Hersteller	n	Gerät	n
Med-EI	170	SYNCHRONY	49
		CONCERTO	106
		C 40+	10
		Mi1200	20
		PulsarCI100	14
		SONATATI100	19
		Mi1000	10
Cochlear	79	CI422	33
		CI512	12
		CI522	28
		CI24RE (ST)	1
		CI24RE (CA)	19
		Nucleus	8
Advanced Bionics	14	HiRes 90K	10
		HiRes Ultra	4
		unbekannt	5
Neurelec	3	DIGISONIC	2
		DIGSONIC SP EVO	1
		unbekannt	1
<b>gesamt</b>	<b>266</b>		<b>352</b>

Tabelle 6: Übersicht über die verwendeten Elektrodentypen und ihre Eigenschaften.

Hersteller	Elektrode	n	Gesamtlänge [mm]	Aktive Länge [mm]
Med-EI	Standard	44	31.5	26.4
	FLEX24	2	24	20.9
	FLEX28	137	28	23.1
	FLEXsoft	32	31.5	26.4
	FLEXEAS	9	24	20.9
	+Form19	1	19	14.3
	+Form24	1	24	18.7
	unbekannt	2		
Cochlear	Contour Advance	32	19	14.25
	Slim Straight	22	25	19.1
	gerade Elektrode	12	23.9	16.4
	unbekannt	35		
Advanced Bionics	HiFocus MS	17	18.5	15
	HiFocus Slim J	1	23	20
	unbekannt	1		
Neurelec	unbekannt	4		
<b>gesamt</b>		<b>352</b>		

### **3.5 Anatomische Daten der Cochlea**

Verschiedene gängige anatomische Daten der Cochlea (wie Gesamtlänge, A-Wert, B-Wert, Anzahl der Windungen) wurden über computerbasierte Messungen an CT- und MRT-Daten erfasst.

#### **3.5.1 Länge des A-Werts**

In der untersuchten Patientienstichprobe wurden A-Werte zwischen 7,05 mm und 10,00 mm (MW:  $8,74 \pm 0,47$  mm) für die rechte Seite und zwischen 7,61 mm und 9,98 mm (MW:  $8,77 \pm 0,44$  mm) für die linke Seite gemessen. Die Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ). Es zeigte sich im Seitenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied im zweiseitigen t-Test für unabhängige Variablen ( $t = -0,884$ ;  $p = 0,812$ ).

Die Werte der rechten und linken Seite wurden für jeden Probanden gemittelt. Es ergaben sich A-Werte zwischen 7,36 mm und 9,86 mm. Der Mittelwert betrug 8,75 mm bei einer Standardabweichung von  $\pm 0,42$  mm. Die Werte zeigten eine Normalverteilung. In allen folgenden Untersuchungen und Berechnungen wurde der Mittelwert des A-Werts verwendet.

Für Frauen wurden A-Werte zwischen 7,61 mm und 9,65 mm gemessen (MW  $\pm$  SD:  $8,68 \pm 0,39$  mm), für Männer zwischen 7,36 mm und 9,86 mm (MW  $\pm$  SD:  $8,82 \pm 0,43$  mm). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $t = -2,648$ ;  $p = 0,996$  (Abbildung 15)).

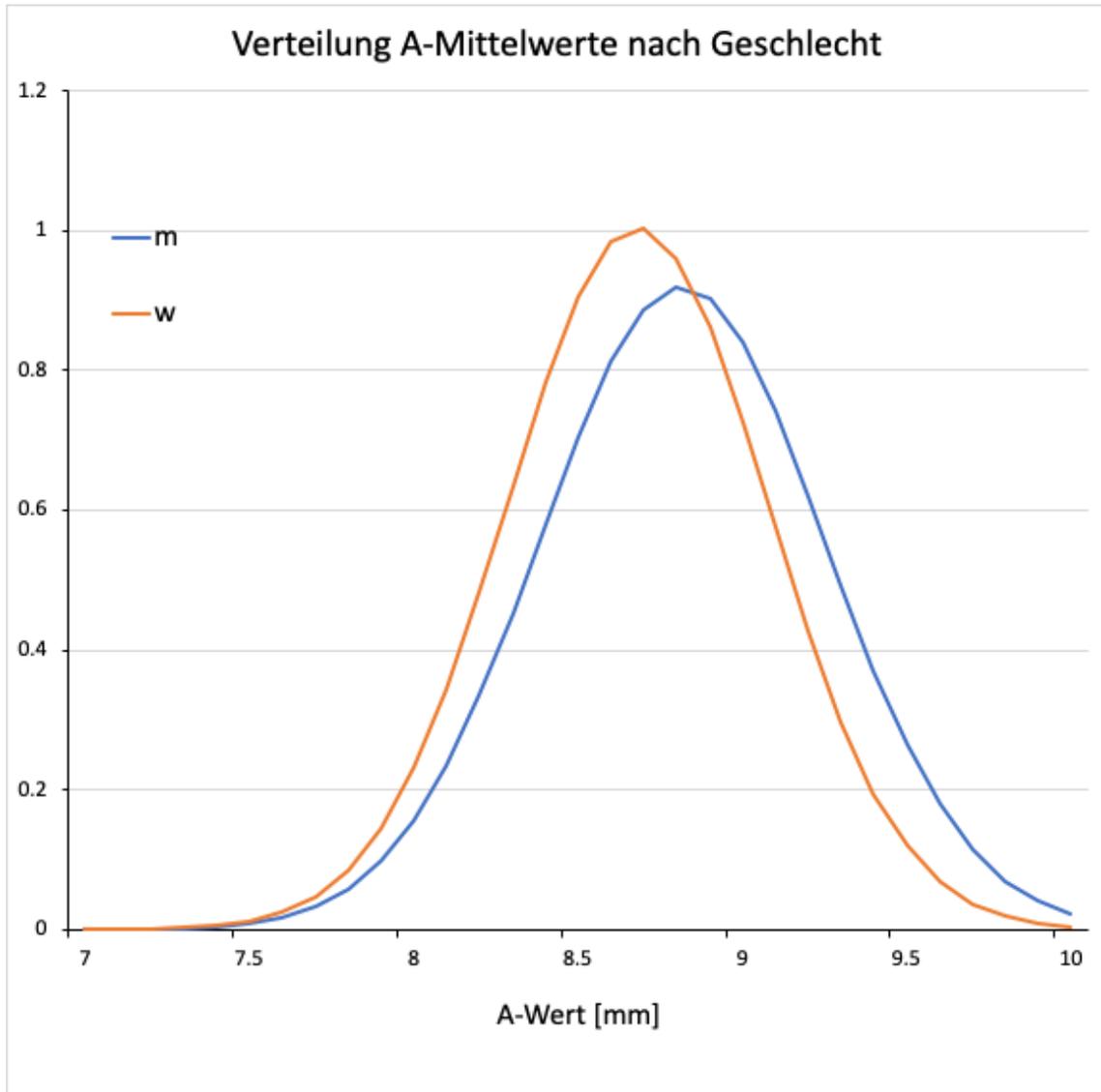


Abbildung 15: Verteilungskurven der jeweiligen A-Werte nach Geschlecht. Im Mittel sind die A-Werte bei Männern etwas größer als bei Frauen, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Mithilfe der Pearson-Korrelation konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang der gemittelten A-Werte mit dem Alter ( $r^2 = 0,022$ ;  $p = 0,0151$ ) und ein signifikanter positiver Zusammenhang mit der Körpergröße ( $r^2 = 0,087$ ;  $p < 0,0001$ ) nachgewiesen werden, nicht aber mit dem Gewicht ( $r^2 = 0,016$ ;  $p = 0,0621$ ).

### 3.5.2 Länge des B-Werts

In der untersuchten Patientenstichprobe wurden B-Werte zwischen 4,84 mm und 7,26 mm (MW  $\pm$  SD: 6,21  $\pm$  0,41 mm) für die rechte Seite und zwischen 4,85 mm und 7,44 mm (MW  $\pm$  SD: 6,18  $\pm$  0,43 mm) für die linke Seite gemessen. Die Werte

waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ). Es zeigte sich im Seitenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied im zweiseitigen t-Test für unabhängige Variablen ( $t = 0,802$ ;  $p = 0,212$ ).

Die Werte der rechten und linken Seite wurden für jeden Probanden gemittelt. Es ergaben sich B-Werte zwischen 4,85 mm und 7,35 mm. Der Mittelwert betrug 6,19 mm bei einer Standardabweichung von  $\pm 0,41$  mm. Die Werte zeigten eine Normalverteilung. In allen folgenden Untersuchungen und Berechnungen wurde der Mittelwert des B-Werts verwendet.

Für Frauen wurden B-Werte zwischen 4,95 mm und 7,09 mm gemessen (MW  $\pm$  SD:  $6,14 \pm 0,41$  mm), für Männer zwischen 4,85 mm und 7,35 mm (MW  $\pm$  SD:  $6,25 \pm 0,40$  mm). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $t = -2,110$ ;  $p = 0,982$ ).

Mithilfe der Pearson-Korrelation konnte ein signifikanter ( $p < 0,05$ ) positiver Zusammenhang der gemittelten B-Werte mit dem Alter ( $r^2 = 0,015$ ;  $p = 0,0490$ ) und ein signifikanter Zusammenhang mit der Körpergröße ( $r^2 = 0,050$ ;  $p = 0,0011$ ) nachgewiesen werden, nicht aber mit dem Gewicht ( $r^2 = 0,008$ ;  $p = 0,1847$ ).

### **3.5.3 Länge des Ductus cochlearis (CDL-LW)**

In der untersuchten Patientenstichprobe wurden in der 3D-Rekonstruktion Längen des Ductus Cochlearis rechtsseitig zwischen 29,2 mm und 42,9 mm (MW  $\pm$  SD:  $35,35 \pm 2,42$  mm) und linksseitig zwischen 25,0 mm und 41,1 mm (MW  $\pm$  SD:  $35,0 \pm 2,52$  mm) gemessen. Die Werte waren normalverteilt. Es zeigte sich im Seitenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) im zweiseitigen t-Test für unabhängige Variablen ( $t = 1,634$ ;  $p = 0,051$ ).

Die Werte der rechten und linken Seite wurden für jeden Probanden gemittelt. Es ergaben sich CDL-LW-Werte zwischen 25,0 mm und 42,9 mm. Der Mittelwert betrug 35,15 mm bei einer Standardabweichung von  $\pm 2,48$  mm. Die Werte zeigten eine Normalverteilung. In allen folgenden Untersuchungen und Berechnungen wurde der Mittelwert des CDL-LW-Werts verwendet.

Für Frauen wurden CDL-LW-Werte zwischen 25,0 mm und 42,9 mm gemessen (MW  $\pm$  SD:  $34,89 \pm 2,53$  mm), für Männer zwischen 29,4 mm und 40,9 mm (MW

$\pm$  SD:  $35,41 \pm 2,41$  mm). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $t = -1,712$ ;  $p = 0,956$ ) (Abbildung 16).

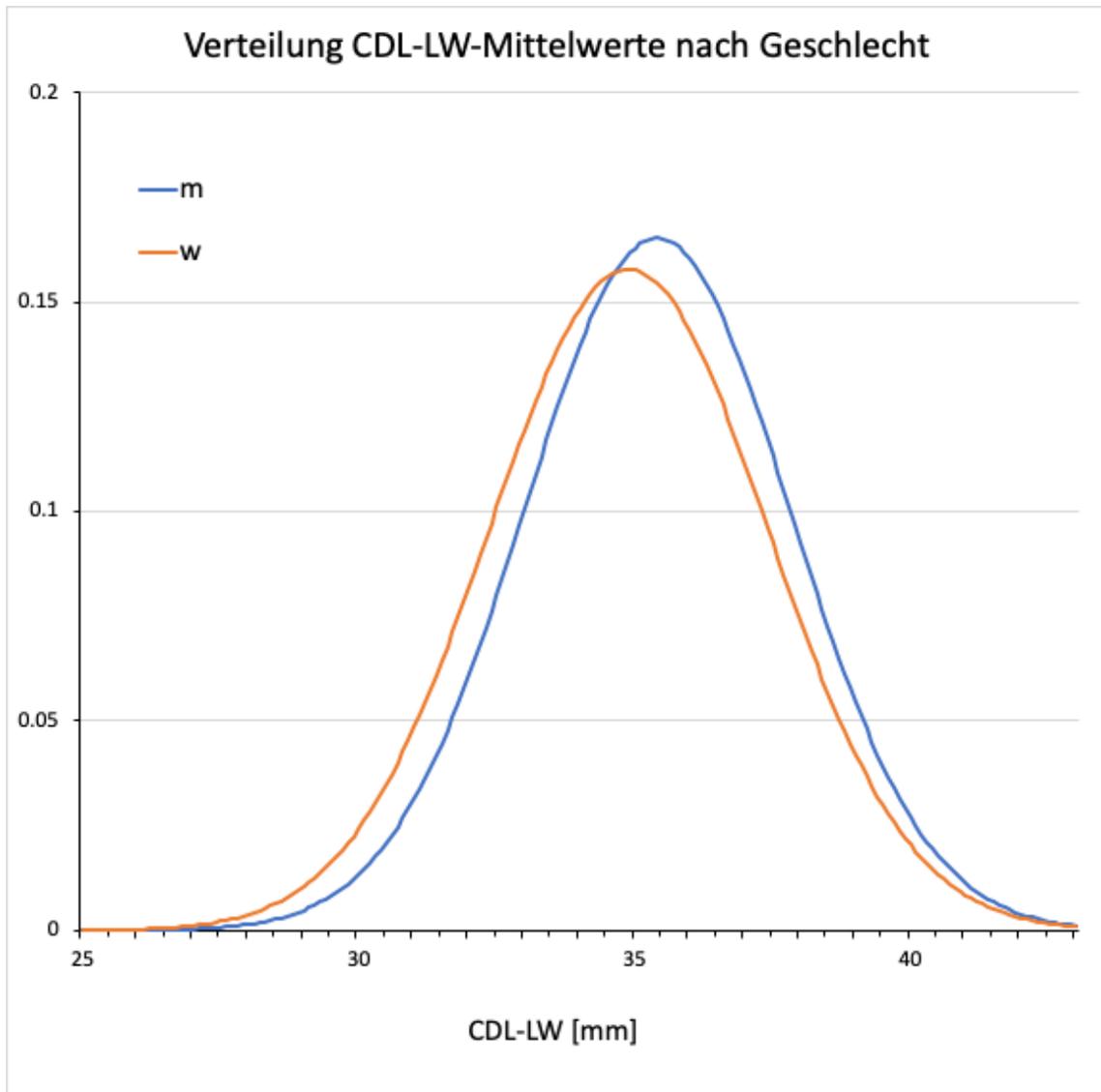


Abbildung 16: Verteilungskurven der gemessenen CDL-LW-Werte nach Geschlecht. Im Mittel waren die Werte bei Männern etwas größer als bei Frauen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Mithilfe der Pearson-Korrelation konnte kein signifikanter Zusammenhang der gemittelten CDL-LW mit dem Alter ( $r^2 = 0,009$ ;  $p = 0,1191$ ) oder dem Gewicht ( $r^2 = 0,005$ ;  $p = 0,3121$ ), dafür aber ein positiver Zusammenhang mit der Körpergröße ( $r^2 = 0,042$ ;  $p = 0,0028$ ) nachgewiesen werden.

#### **3.5.4 Länge der 1. Windung (1TL-LW)**

Außer der Gesamtlänge der Cochlea wurde bei der 3D-Rekonstruktion auch die Länge der 1. Windung (1TL-LW) einzeln erfasst. Hier fanden sich Werte zwischen

17,5 mm und 24,1 mm für die rechte Seite (MW:  $20,67 \pm 1,11$  mm) und zwischen 16,7 mm und 23,9 mm für die linke Seite (MW:  $20,61 \pm 0,91$  mm). Die Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ). Im Seitenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $t = 0,563$ ;  $p = 0,287$ ).

Die 1TL-LW-Werte wurden für jeden Patienten gemittelt. Es ergaben sich Werte zwischen 16,7 mm und 23,8 mm (MW  $\pm$  SD:  $20,63 \pm 1,10$  mm). Auch diese Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ). In allen folgenden Untersuchungen wurden die Mittelwerte verwendet.

Für Frauen wurden Werte zwischen 16,7 mm und 22,9 mm (MW  $\pm$  SD:  $20,50 \pm 1,08$  mm) gemessen, für Männer zwischen 17,7 mm und 23,8 mm (MW  $\pm$  SD:  $20,77 \pm 1,12$  mm). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $t = -2,011$ ;  $p = 0,977$ ).

Mithilfe der Pearson-Korrelation konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang mit dem Alter ( $r^2 = 0,015$ ;  $p = 0,0445$ ) und der Körpergröße ( $r^2 = 0,066$ ;  $p = 0,0002$ ) nachgewiesen werden, nicht aber mit dem Gewicht ( $r^2 = 0,008$ ;  $p = 0,1917$ ).

### **3.5.5 Länge der ersten beiden Windungen (2TL-LW)**

Auch die Länge der ersten beiden Windungen (2TL-LW) wurde einzeln erfasst. Hier fanden sich für die rechte Seite Werte zwischen 26,0 mm und 36,0 mm (MW  $\pm$  SD:  $30,90 \pm 1,81$  mm) und für die linke Seite zwischen 23,5 mm und 36,3 mm (MW  $\pm$  SD:  $30,81 \pm 1,89$  mm). Die Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ). Im Seitenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $t = 0,602$ ;  $p = 0,274$ ).

Die 2TL-LW-Werte wurden für jeden Patienten zwischen der linken und der rechten Seite gemittelt. Es ergaben sich Werte zwischen 23,5 mm und 36,1 mm (MW  $\pm$  SD:  $30,84 \pm 1,83$  mm). Auch diese Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ). In allen folgenden Untersuchungen wurden die gemittelten Werte verwendet.

Für Frauen wurden Werte zwischen 23,5 mm und 34,6 mm (MW  $\pm$  SD:  $30,61 \pm 1,80$  mm) gemessen, für Männer zwischen 26,0 mm und 36,1 mm (MW  $\pm$  SD:  $31,06 \pm 1,83$  mm). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $t = -2,047$ ;  $p = 0,979$ ).

Mithilfe der Pearson-Korrelation konnte ein signifikanter positiver Zusammenhang mit dem Alter ( $r^2 = 0,019$ ;  $p = 0,0232$ ) und der Körpergröße ( $r^2 = 0,054$ ;  $p = 0,0007$ ) nachgewiesen werden, nicht aber mit dem Gewicht ( $r^2 = 0,006$ ;  $p = 0,2626$ ).

### **3.5.6 Gesamtwinkel der Cochlea**

Der Gesamtwinkel der Cochlea wurde in Grad gemessen. Hier fanden sich Werte zwischen  $756,48^\circ$  und  $1111,46^\circ$  für die rechte Seite (MW  $\pm$  SD:  $924,67 \pm 54,47^\circ$ ) und zwischen  $773,51^\circ$  und  $1087,01^\circ$  für die linke Seite (MW  $\pm$  SD:  $923,60 \pm 56,24^\circ$ ). Die Werte waren nicht normalverteilt ( $p = 0,0101$  rechts;  $p = 0,0057$  links). Deshalb wurde der Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test zur Überprüfung signifikanter Unterschiede eingesetzt. Im Seitenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $S = 70496,5$ ;  $Z = 0,00339$ ;  $p = 0,9973$ ).

Die Gesamtwinkel-Werte wurden für jeden Patienten zwischen linker und rechter Seite gemittelt. Es ergaben sich Werte zwischen  $767,75^\circ$  und  $1067,20^\circ$  (MW:  $924,46 \pm 50,52^\circ$ ). Die gemittelten Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ). In allen folgenden Untersuchungen wurden die gemittelten Werte verwendet.

Für Frauen wurden Werte zwischen  $798,36^\circ$  und  $1044,58^\circ$  (MW  $\pm$  SD:  $924,51 \pm 49,22^\circ$ ) gemessen, für Männer zwischen  $767,75^\circ$  und  $1067,20^\circ$  (MW  $\pm$  SD:  $924,41 \pm 51,92^\circ$ ). Da diese Werte normalverteilt waren ( $p > 0,05$ ), wurde der t-Test zur Überprüfung auf Signifikanz angewendet. Der Unterschied zwischen Männern und Frauen war statistisch nicht signifikant ( $t = 0,017$ ;  $p = 0,493$ ).

Mithilfe der Pearson-Korrelation konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Alter ( $r^2 = 0,001$ ;  $p = 0,6431$ ), der Körpergröße ( $r^2 = 0,001$ ;  $p = 0,7154$ ) oder dem Gewicht ( $r^2 = 0,0002$ ;  $p = 0,8292$ ) nachgewiesen werden.

### **3.5.7 Windungszahl der Cochlea**

Aus den Gesamtwinkel-Werten wurde die Anzahl der Windungen der Cochlea errechnet. Für die von beiden Seiten jedes Patienten gemittelten Windungszahlen ergaben sich Werte zwischen 2,13 und 2,97 Windungen. Der Mittelwert betrug 2,57 Windungen bei einer Standardabweichung von  $\pm 0,14$ .

Abbildung 17 zeigt, dass sich Männer und Frauen in der Anzahl der Windungen der Cochlea nicht unterscheiden.

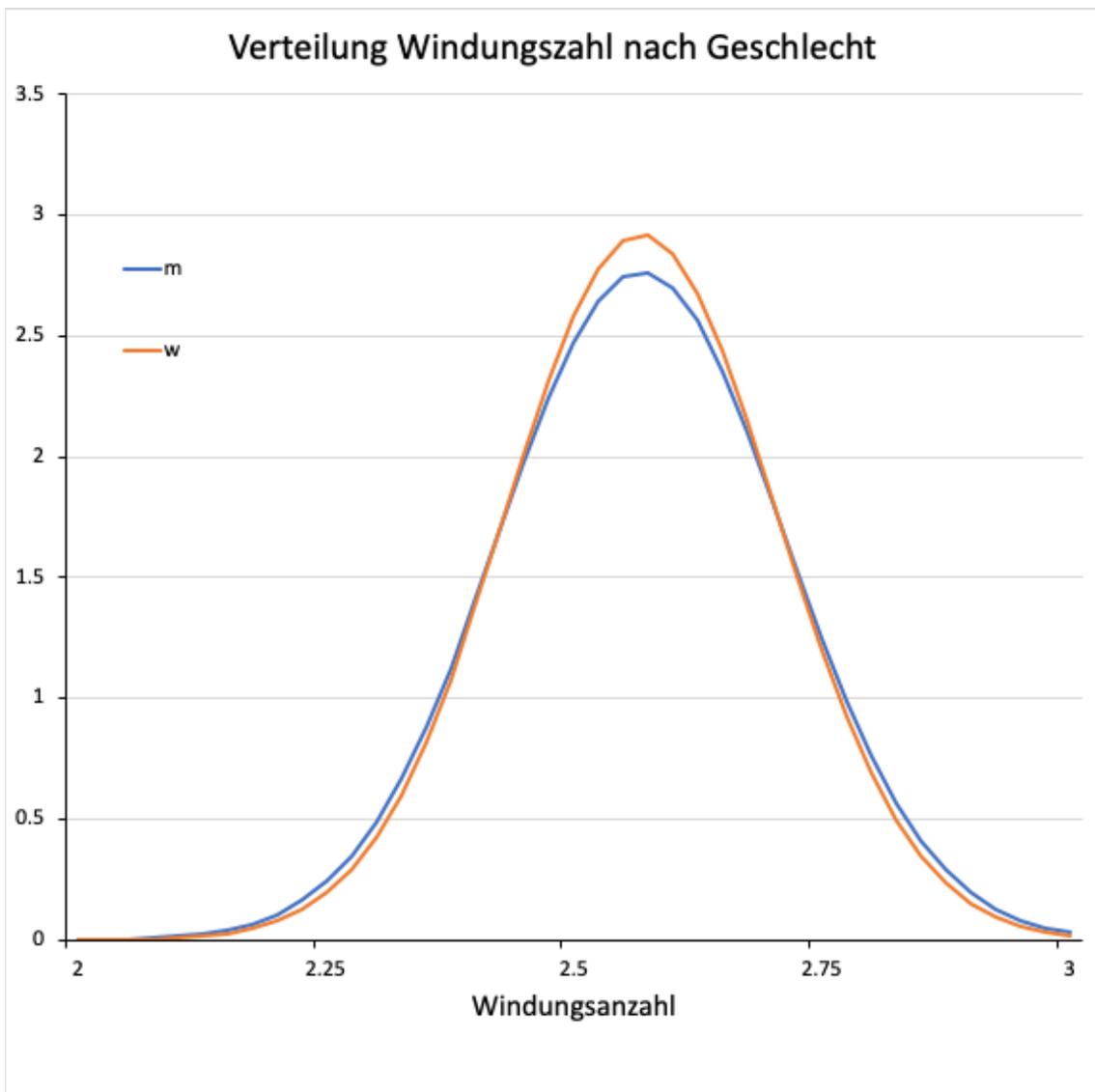


Abbildung 17: Verteilungskurven der Gesamtwindungszahl nach Geschlecht. Es ist kein Unterschied zwischen Männern und Frauen erkennbar.

### 3.5.8 Länge des Ductus Cochlearis nach Escudé

Aus den gemittelten A-Werten und den gemittelten Gesamtwinkeln wurde nach der Formel von Escudé et al. die Gesamtlänge des Ductus Cochlearis (CDL-LW nach Escudé) errechnet. Es ergaben sich Werte zwischen 31,09 mm und 41,49 mm (MW  $\pm$  SD: 36,57  $\pm$  2,02 mm). Die Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ).

### 3.5.8.1 Vergleich der gemessenen Gesamtlänge (CDL-LW) mit der errechneten Länge nach Escudé (CDL-LW nach Escudé)

Die Messungen der 3D-Rekonstruktion entlang der lateralen Wand ergaben eine Länge der Cochlea zwischen 25,0 mm und 42,9 mm (MW:  $35,15 \pm 2,48$  mm).

Die Differenz der beiden Methoden (CDL-LW - CDL-LW nach Escudé) schwankte zwischen -6,27 mm und 2,83 mm (MW  $\pm$  SD:  $-1,42 \pm 1,65$  mm). Die Berechnung nach Escudé ergab insgesamt einen Trend zu größeren Werten.

Der t-Test für unabhängige Variablen zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Methoden ( $t = -7,232$ ;  $p = 1,000$ ) und eine signifikante positive Korrelation zwischen den Werten ( $r^2 = 0,560$ ;  $p < 0,0001$ ; s. Abbildung 18).

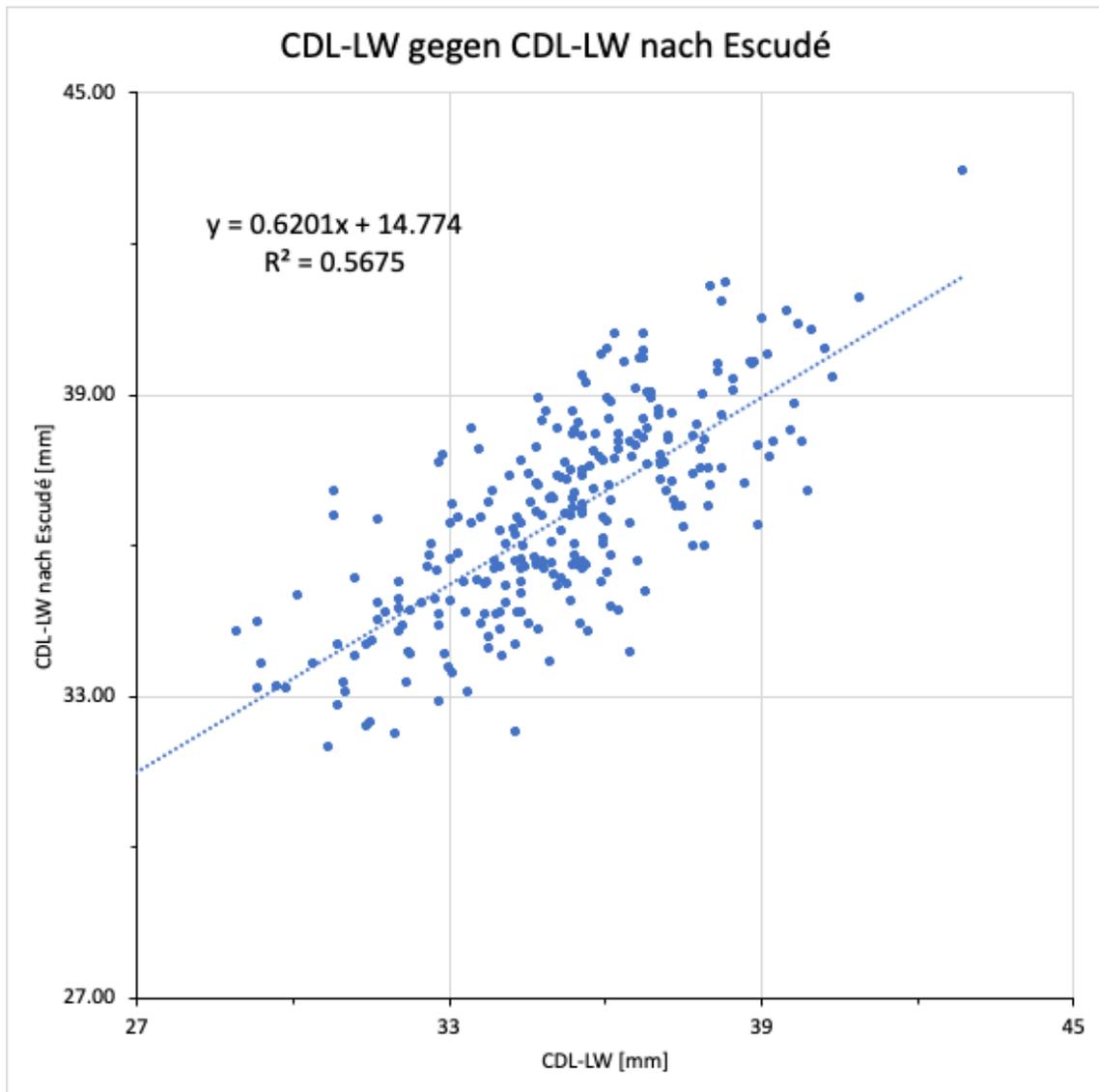


Abbildung 18: Darstellung der Korrelation von gemessener CDL-LW und nach Escudé errechneter CDL-LW mit linearer Anpassungsgerade. Es ist ein positiver Zusammenhang erkennbar.

### 3.5.9 Länge des Corti-Organs nach Alexiades

Aus den gemittelten A-Werten wurde nach der Formel von Alexiades et al. die Länge des Corti-Organs (CDL-OC nach Alexiades) errechnet. Es ergaben sich Werte zwischen 26,62 mm und 37,08 mm (MW  $\pm$  SD: 32,40  $\pm$  1,75 mm). Die Werte waren normalverteilt ( $p > 0,05$ ).

### 3.5.9.1 Vergleich der gemessenen Gesamtlänge (CDL-LW) mit errechneten Länge nach Alexiades (CDL-OC nach Alexiades)

Die Messungen der 3D-Rekonstruktion entlang der lateralen Wand ergaben eine Länge der Cochlea zwischen 25,0 mm und 42,9 mm (MW  $\pm$  SD: 35,15  $\pm$  2,48 mm).

Die Differenz der beiden Methoden (CDL-LW – CDL-OC nach Alexiades) schwankte zwischen -2,52 mm und 8,09 mm (MW  $\pm$  SD: 2,75  $\pm$  1,95 mm). Die Berechnung nach Alexiades ergab insgesamt deutlich kürzere Werte.

Rechnet man die mittlere gemessene Länge aus der 3D-Rekonstruktion unter Annahme eines Verhältnisses von CDL-OC/CDL-LW=0,9 um, so ergibt sich ein Mittelwert von 31,64 mm. Dieser unterscheidet sich lediglich um 0,76 mm von dem nach Alexiades berechneten Mittelwert (32,40mm). Der t-Test für unabhängige Variablen zeigte ohne Berücksichtigung des Verhältnisses einen signifikanten Unterschied zwischen den gemessenen und den errechneten Werten ( $t = 14,787$ ;  $p < 0,0001$ ). Auch nach Berücksichtigung des Verhältnisses zeigt der t-Test für unabhängige Variablen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Methoden ( $t = -4,389$ ;  $p < 0,0001$ ).

Eine signifikante positive Korrelation zwischen den Werten ( $r^2 = 0,386$ ;  $p < 0,0001$ ) ergab sich schon ohne Einbeziehung des Verhältnisses, wenn auch schwächer als zwischen den Werten der 3D-Rekonstruktion und denen der Berechnung nach Escudé (s. Abbildung 19). Nach Anpassung des Verhältnisses ergab sich eine signifikante, stärker positive Korrelation ( $r^2 = 0,622$ ;  $p < 0,0001$ ).

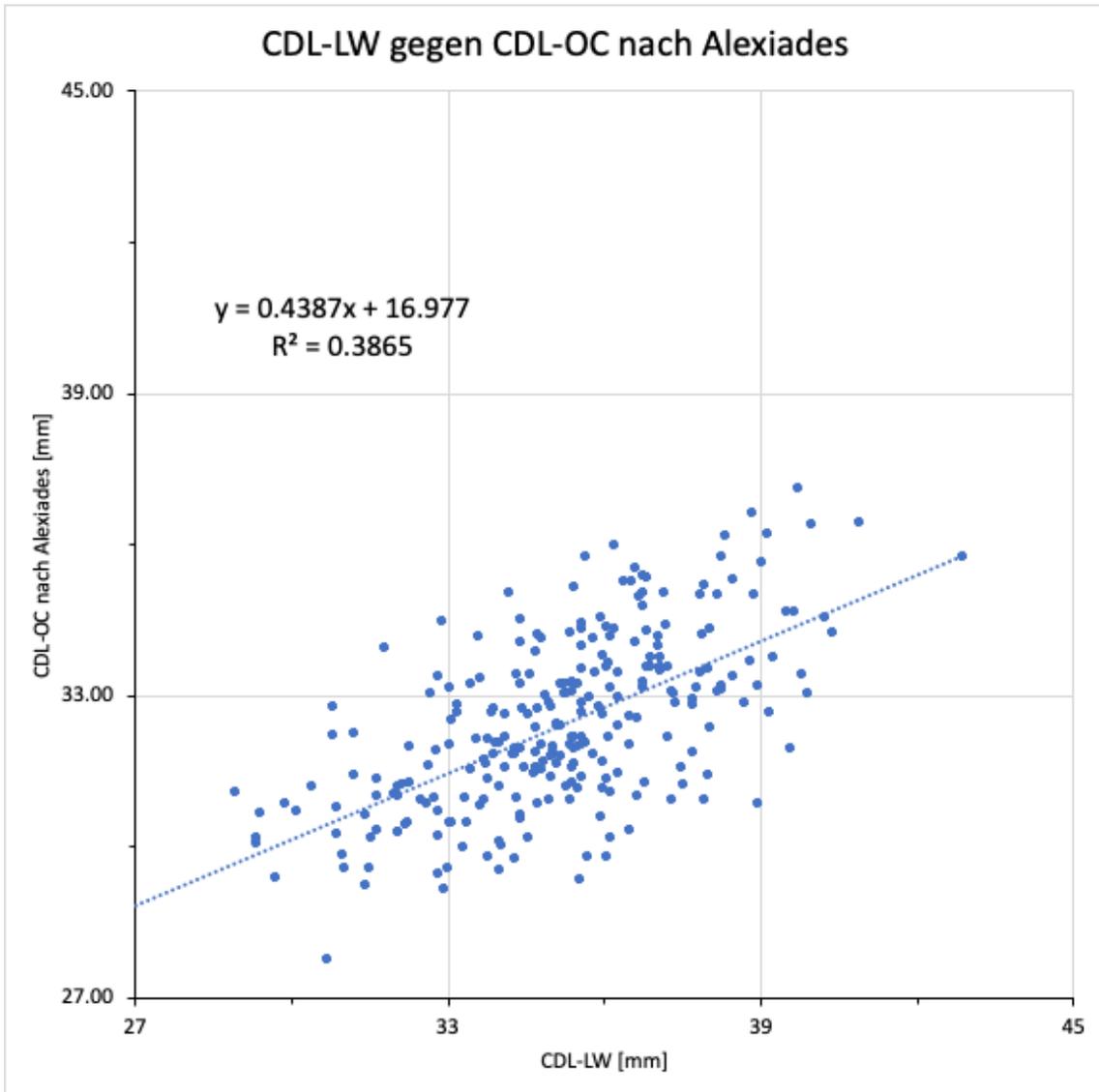


Abbildung 19: Darstellung der Korrelation von gemessener CDL-LW und nach Alexiades errechneter CDL-OC mit linearer Anpassungsgerade. Es ist ein positiver Zusammenhang erkennbar.

### 3.5.10 Korrelation des A-Werts mit den Längenmessungen der 3D-Rekonstruktion

Es konnte eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen dem A-Wert und der CDL-LW nachgewiesen werden (Pearson-Korrelation;  $r^2 = 0,386$ ;  $p < 0,0001$ ). Je größer der A-Wert, desto länger ist also die gesamte Cochlea (Abbildung 20).

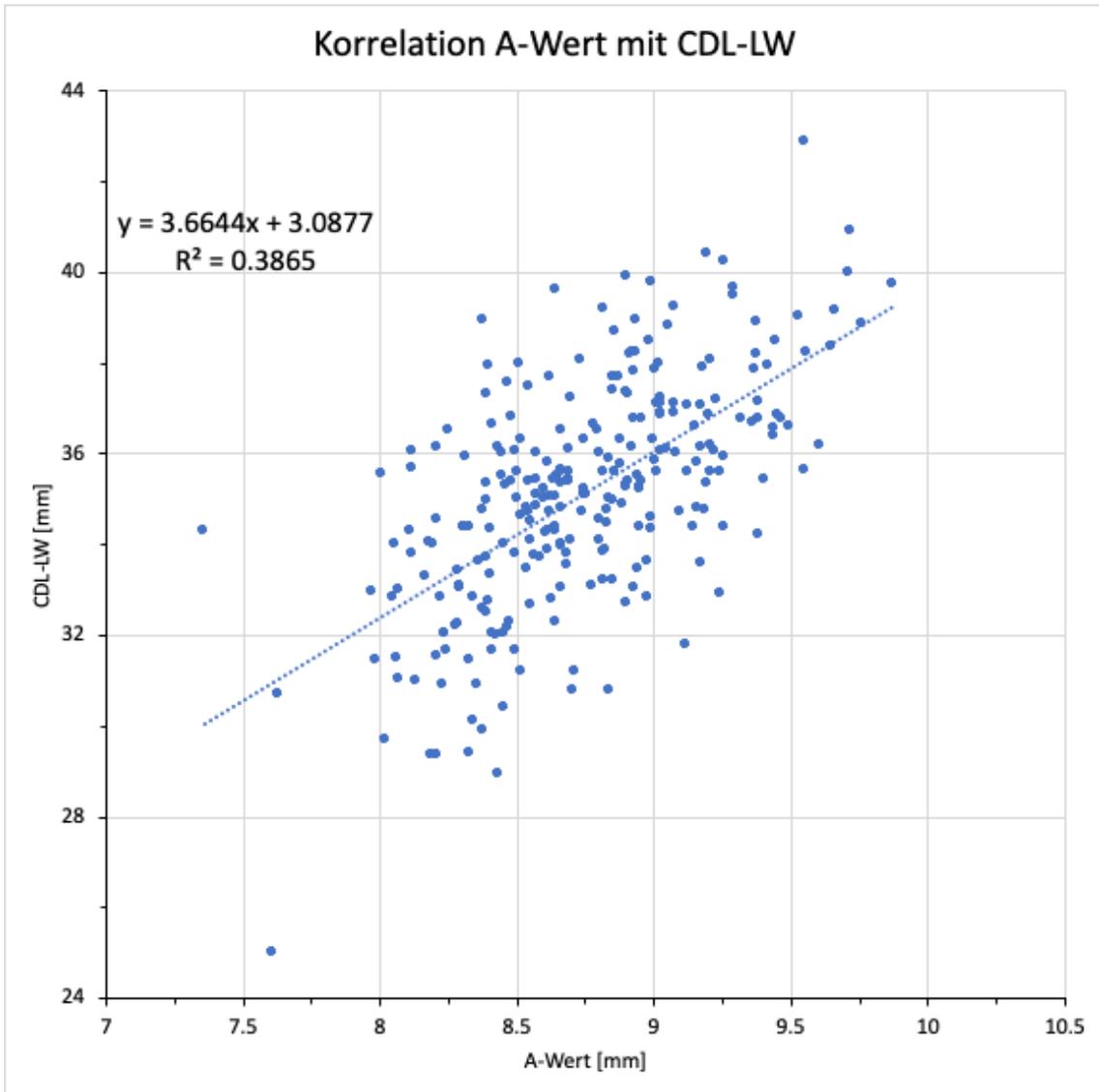


Abbildung 20: Darstellung der Korrelation von A-Wert und CDL-LW mit der linearen Anpassungsgerade. Es ist ein positiver Zusammenhang erkennbar.

Noch deutlicher fiel die positive Korrelation zwischen A-Wert und der Länge der 1. Windung (1TL-LW) aus ( $r^2 = 0,683$ ; Abbildung 21).

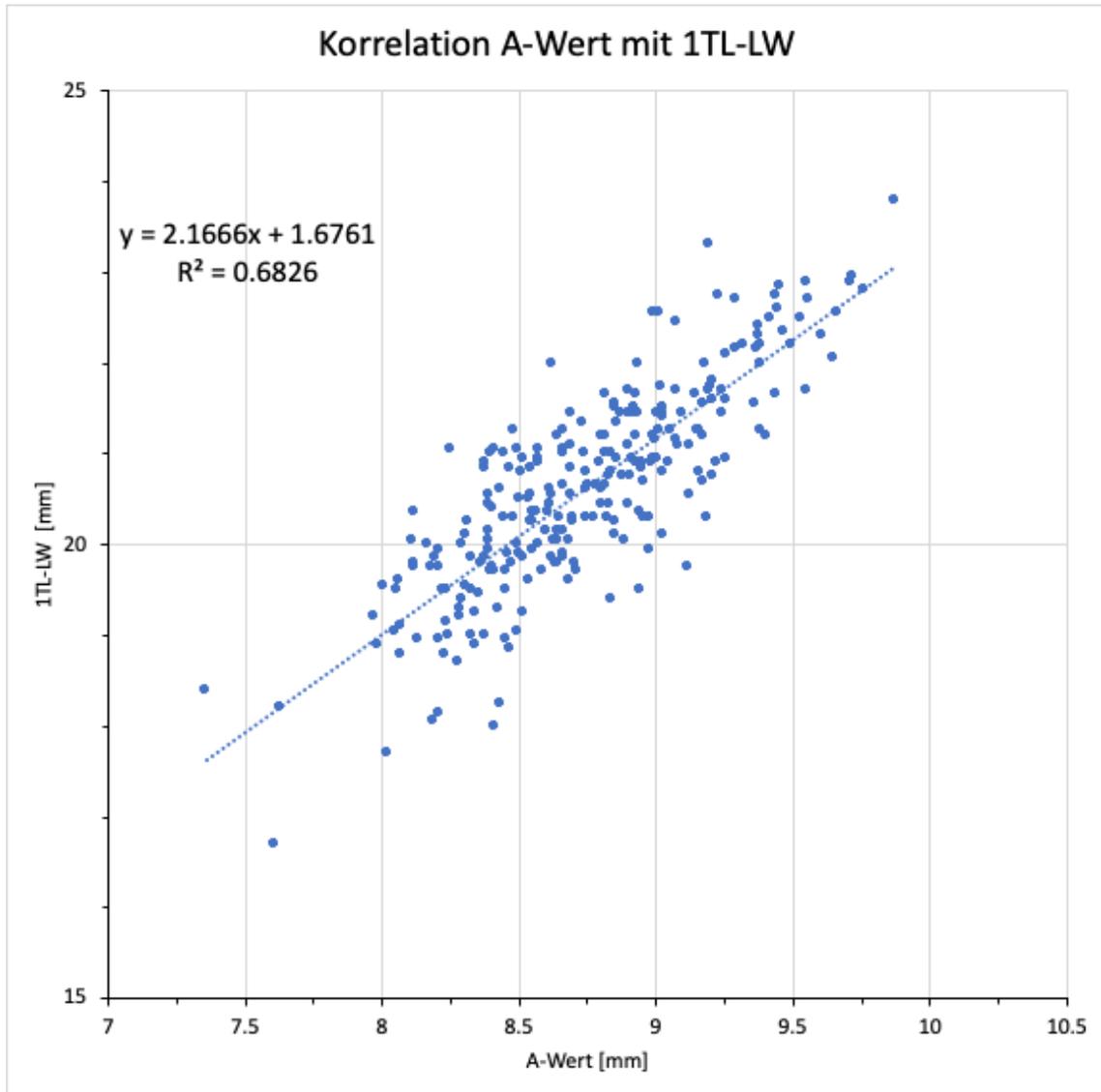


Abbildung 21: Darstellung der Korrelation von A-Wert und 1TL-LW mit linearer Anpassungsgerade. Es ist ein deutlich positiver Zusammenhang erkennbar, stärker ausgeprägt als mit der Gesamtlänge (CDL-LW).

Ein wenig schwächer war die positive Korrelation zwischen A-Wert und der Länge der ersten beiden Windungen (2TL-LW) ausgeprägt ( $r^2 = 0,369$ ; Abbildung 22).

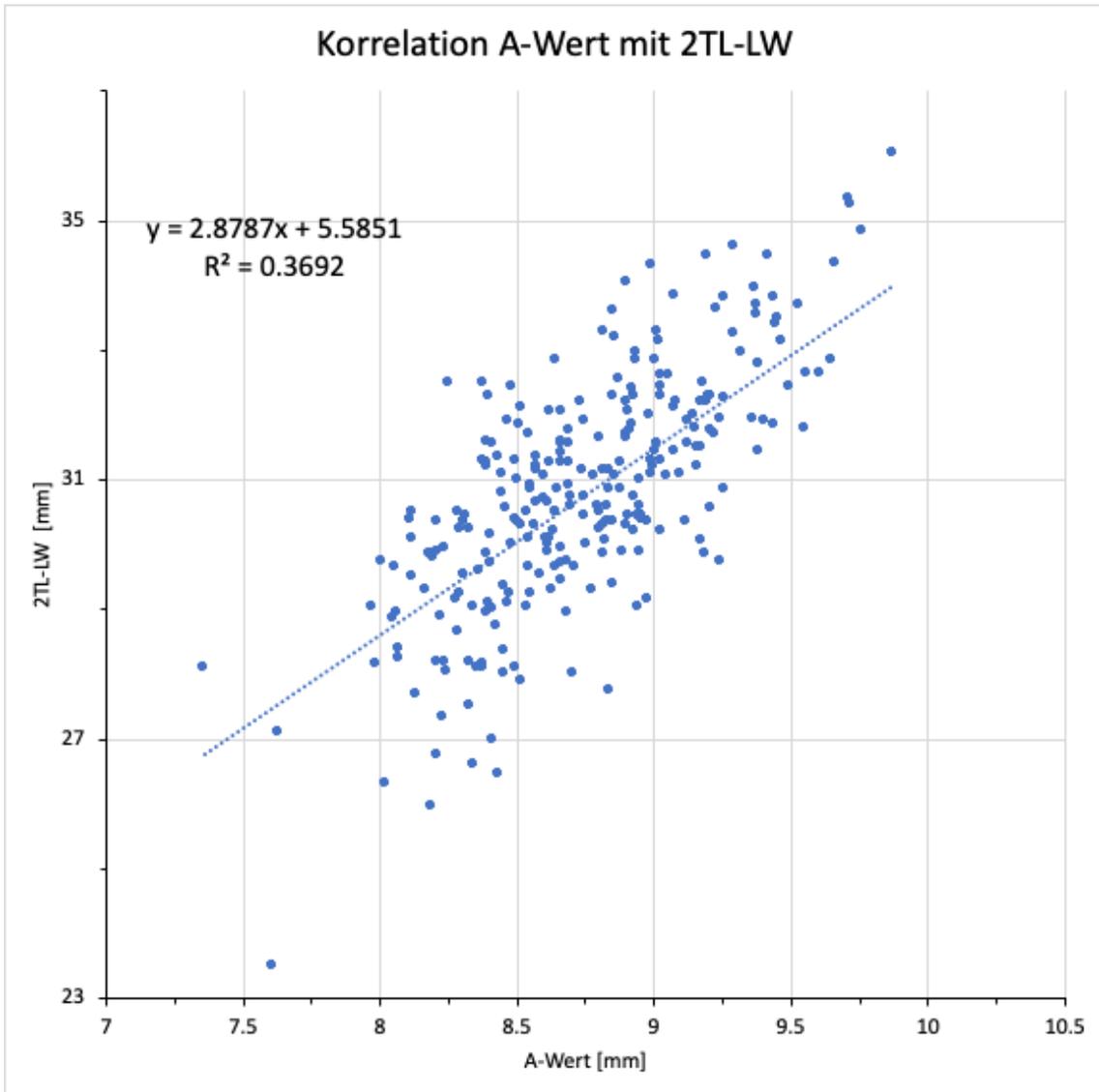


Abbildung 22: Darstellung der Korrelation von A-Wert und 2TL-LW mit linearer Anpassungsgerade. Es ist ein positiver Zusammenhang erkennbar.

Nur noch schwer erkennbar ( $r^2 = 0,037$ ), aber statistisch immer noch signifikant ( $p = 0,0017$ ) war die positive Korrelation von A-Wert und der Länge der Restwindung, also dem Abschnitt von der vollendeten zweiten Windung bis zum Helicotrema (Abbildung 23).

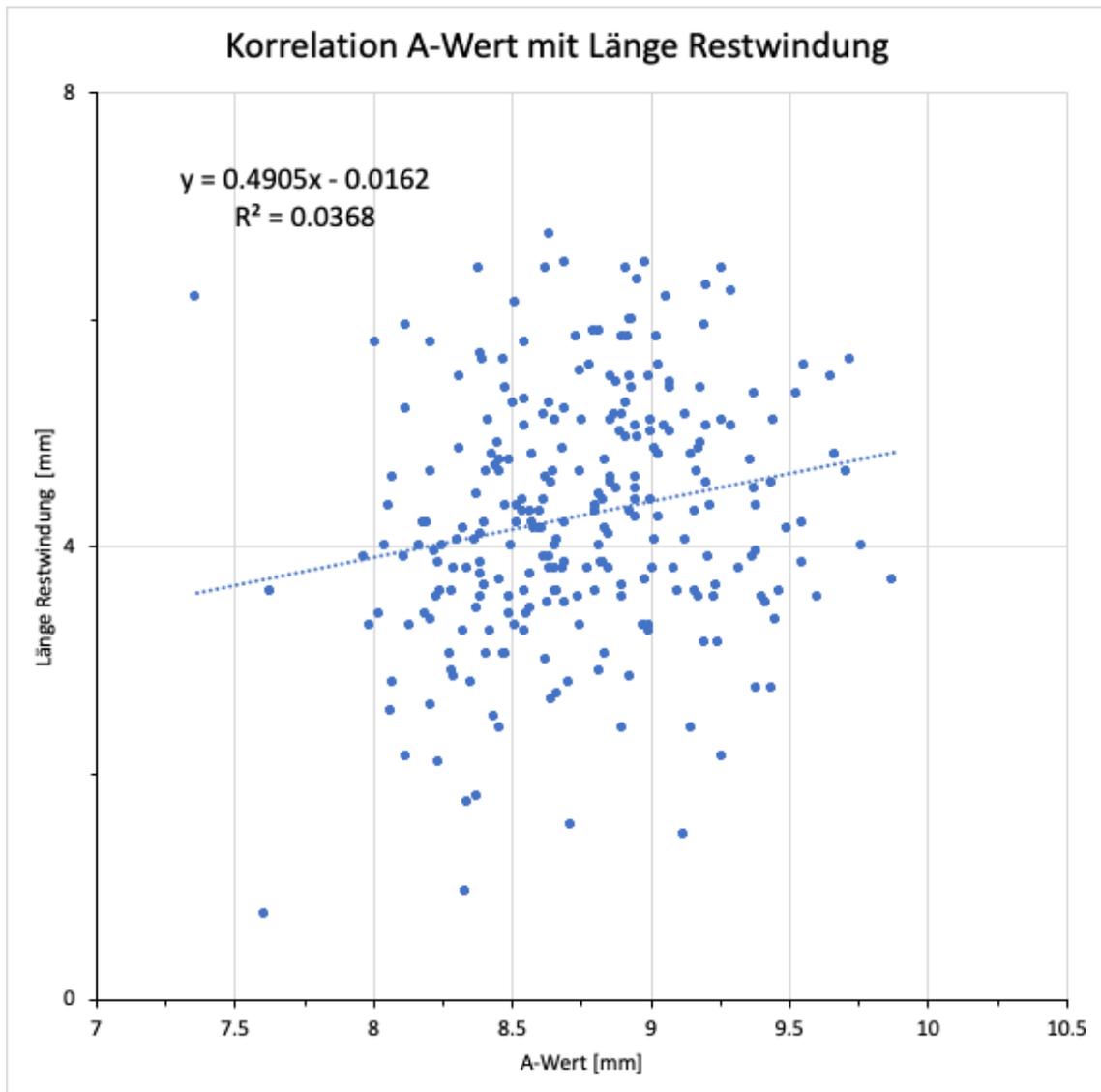


Abbildung 23: Darstellung der Korrelation von A-Wert und Länge der Restwindung. Auf den ersten Blick ist kein klarer Zusammenhang erkennbar, der Korrelationskoeffizient ist dementsprechend klein ( $r^2 = 0,037$ ).

### 3.6 Ergebnisse im Freiburger Sprachtest

Gesammelt wurden Ergebnisse des Freiburger Sprachtests in der Variante mit Einsilbern, durchgeführt bei einem Sprachpegel von 65 dB. Die Ergebnisse sind jeweils für das Diskriminationsvermögen mit dem Ohr, das mit einem CI versorgt wurde, angegeben. Das jeweils kontralaterale Ohr wurde, wenn erforderlich, vertäubt. 58 Patienten mussten aus den folgenden Untersuchungen ausgeschlossen werden, da keine Daten zum Freiburger Sprachtest vorlagen.

Von den übrigen 208 Patienten wurden 52 bilateral versorgt, sodass Ergebnisse sowohl für die rechte als auch für die linke Seite vorlagen. Dementsprechend

wurden insgesamt 131 rechtsseitige und 125 linksseitige Ergebnisse analysiert. Im Mittel wurde dabei ein Sprachverständnis von 33,81 % ( $\pm 27,92$  %) erreicht. Die Spannweite reichte von 0 % bis 95 % Sprachverständnis. Die Werte waren weder für die linke noch für die rechte Seite normalverteilt. Rechtsseitige Ergebnisse (Mittelwert: 37,48 %  $\pm 28,13$  %) waren nach dem Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test (Rangsummen) signifikant ( $p < 0,05$ ) besser als linksseitige Ergebnisse (Mittelwert: 29,96 %  $\pm 27,32$  %).

Die Ergebnisse wurden nicht nur einzeln, getrennt nach Seiten, analysiert, sondern auch bezogen auf den einzelnen Patienten. Bei Patienten, die bilateral mit einem CI versorgt wurden, wurde hierfür der Mittelwert der Ergebnisse für das rechte und das linke Ohr gebildet.

Im Mittel erreichten die 208 Patienten, deren Ergebnisse vorlagen, ein Sprachverständnis von 31,65 % bei einer Standardabweichung von 26,89 %. Die Werte sind nicht normalverteilt. Das schlechteste erzielte Ergebnis lag bei 0 % korrekt verstandenen einsilbigen Wörtern. Das war bei 52 Patienten der Fall. Das beste Ergebnis lag bei 95 % korrekt verstandenen Wörtern. Dieses Ergebnis erreichte nur ein Patient.

Männer erreichten im Schnitt ein Sprachverständnis von 30,12 % ( $\pm 26,84$  %), Frauen im Schnitt ein Sprachverständnis von 33,17 % ( $\pm 26,75$  %). In der Gruppe der Frauen wurde ein maximales Ergebnis von 90 % korrekt verstandenen Wörtern von zwei Patientinnen erzielt. 28 Männer und 24 Frauen zeigten 0 % Sprachverständnis.

Die Ergebnisse waren weder für Männer noch für Frauen normalverteilt. Der Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test (Rangsummen) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtergruppen.

Patienten, die bilateral mit einem CI versorgt wurden, schnitten mit durchschnittlich 43,51 % ( $\pm 23,53$  %) korrekt verstandenen Wörtern besser ab als unilateral versorgte Patienten mit 27,69 % ( $\pm 26,84$  %) korrekt verstandenen Wörtern. Dieser Unterschied war nach dem Wilcoxon/Kruskal-Wallis-Test (Rangsummen) signifikant ( $p < 0,0001$ ). Der Maximalwert lag bei den unilateral

versorgten Patienten bei 95 %, wogegen bei den bilateral versorgten Patienten ein maximales Ergebnis von 87,5 % erreicht wurde. Die Testergebnisse der bilateral versorgten Patienten zeigten im Gegensatz zu den unilateral versorgten eine Normalverteilung.

### **3.7 Gefundene genetische Mutationen**

Bei 110 der 266 Patienten (41 %) wurde eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. Bei 21 Patienten (19 %) wurde keine ursächliche Mutation auf einem Gen für Schwerhörigkeit gefunden. Die Veränderungen der übrigen 89 Patienten teilten sich auf 46 verschiedene als ursächlich eingestufte Gene auf. Das häufigste Gen war GJB2 mit 13 Patienten (14 %), gefolgt von SLC26A4, MYO7A und MYO15A mit jeweils 5 Patienten (5,6 %) und LOXHD1 mit 4 Patienten (4,5 %).

Eine zusammenfassende Übersicht findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Anzahl an Patienten je ursächliches Gen.

Betroffenes Gen	Anzahl an Patienten
<b>gesamt</b>	<b>110</b>
keines	21
GJB2	13
SLC26A4	5
MYO7A	5
MYO15A	5
LOXHD1	4
MYO6	3
WFS1	3
TMPRSS3	3
TECTA	2
USH2A	2
TJP2	2
COL11A2	2
COL2A1	2
BSND	2
PTPRQ	2
EYA4	2
MYH14	2
NLRP3	2
COL4A3	1
TFAP2A	1
CACNA1D	1
COCH	1
GPR98	1
MYH9	1
POU4F3	1
PDZD7	1
GJB6	1
SIX1	1
ACTG1	1
COL11A1	1
SMPX	1
SOX10	1
KCNQ4	1
DIAPH1	1
ILDR1	1
OTOGL	1
CLRN1	1
TRIOBP TRIOBP	1
PAX3	1
TYR	1
COL9A3	1
MARVELD2	1
MITF	1
TMIE	1
PCDH15	1
MYO1A	1

### 3.8 Zusammenhang Genetik und Anatomie

Die mittlere CDL-LW unterschied sich zwischen Patienten mit zugrunde liegender Mutation in verschiedenen Genen.

Die jeweiligen CDL-LW Mittelwerte für die verschiedenen Gene sind in Abbildung 24 dargestellt.

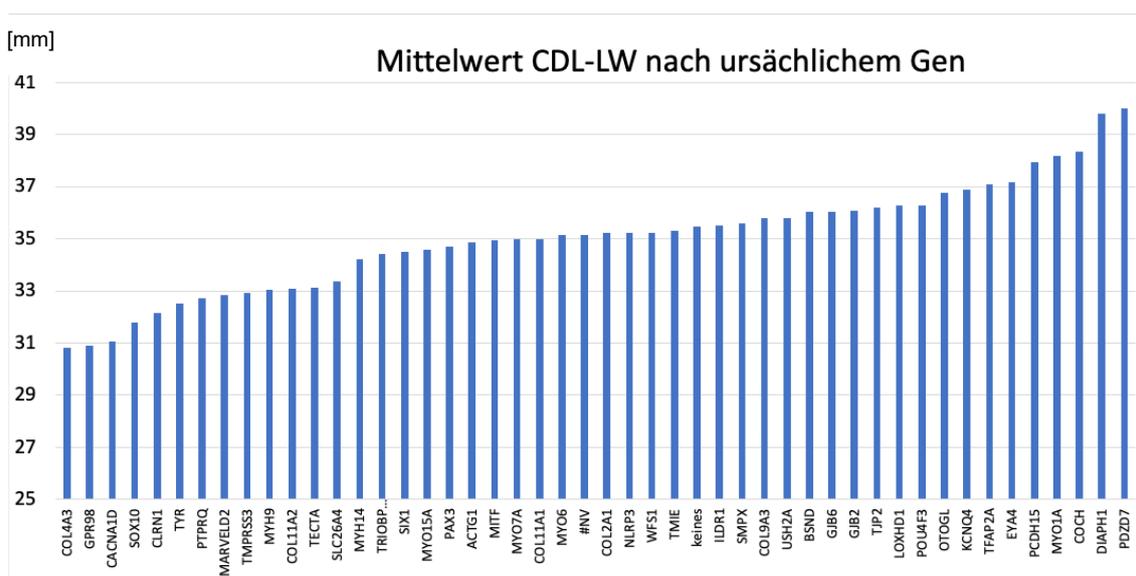


Abbildung 24: Mittlere CDL-LW nach ursächlichem Gen, aufsteigend nach CDL-LW geordnet.

Die durchschnittlich kürzeste Cochlea mit 30,8 mm CDL-LW hatten dabei Patienten mit einer Veränderung des Gens COL4A3. Die durchschnittlich längste Cochlea mit 40 mm hatten Patienten mit einer genetischen Ursache im PDZD7-Gen.

Die Mittelwerte der Länge der Cochlea von Patienten mit den fünf am häufigsten betroffenen Gene ergaben sich wie folgt: 36,06 mm (GJB2), 33,37 mm (SLC26A4), 34,98 mm (MYO7A), 34,58 (MYO15A) und 36,29 mm (LOXHD).

### 3.9 Verhältnis zwischen anatomischer Länge der Cochlea und Länge der Stimulationselektrode

In der folgenden Analyse wurde die gemessene anatomische Länge der Cochlea mit der Länge der verwendeten Stimulationselektrode korreliert (s. Abbildung 25).

Patienten, die den kürzesten Elektrodenträger (Advanced Bionics, HiFocus MS, 18,5 mm Länge) erhielten (n = 17), hatten eine mittlere CDL von 35,36 mm.

Patienten mit den längsten Elektrodenträgern (MED-EL, Standard (n = 44) bzw. FlexSoft (n = 32); beide haben eine Länge von 31,5 mm; gesamt n = 76) hatten eine mittlere CDL von 35,85 mm bzw. 35,83 mm. Dies entspricht einer Differenz der Länge der Cochlea von 0,49 mm (etwa 1,4%). Die Differenz der Länge der Elektroden beträgt 13 mm (41,3%).

Das Elektrodenträger-Modell HiFocus Slim J von Advanced Bionics (23 mm Länge) erhielt nur ein Patient mit einer CDL-LW von 35,9 mm.

Nach diesem Patienten wiesen den größten mittleren CDL-LW-Wert die Patientengruppen mit der Standardelektrode (MED-EL) mit 35,85 mm und mit der FlexSoft-Elektrode (MED-EL) mit 35,83 mm auf. Diese beiden Elektrodenträger sind mit 31,5 mm Länge die längsten verwendeten Modelle.

Die Elektrodenträger +Form19 und +Form24 wurden einmalig als Sondermodelle für das linke und rechte Ohr desselben Patienten mit einer durchschnittlichen CDL-LW von 32,2 mm verwendet.

Den kleinsten mittleren CDL-LW-Wert mit 33,02 mm wies die Patientengruppe mit der geraden Elektrode (Cochlear, 23,9 mm Länge, n=12) auf. Dieses Modell ist nicht das kürzeste, sondern befindet sich eher im mittleren Bereich der Spannweite von 18,5 bis 31,5 mm Länge.

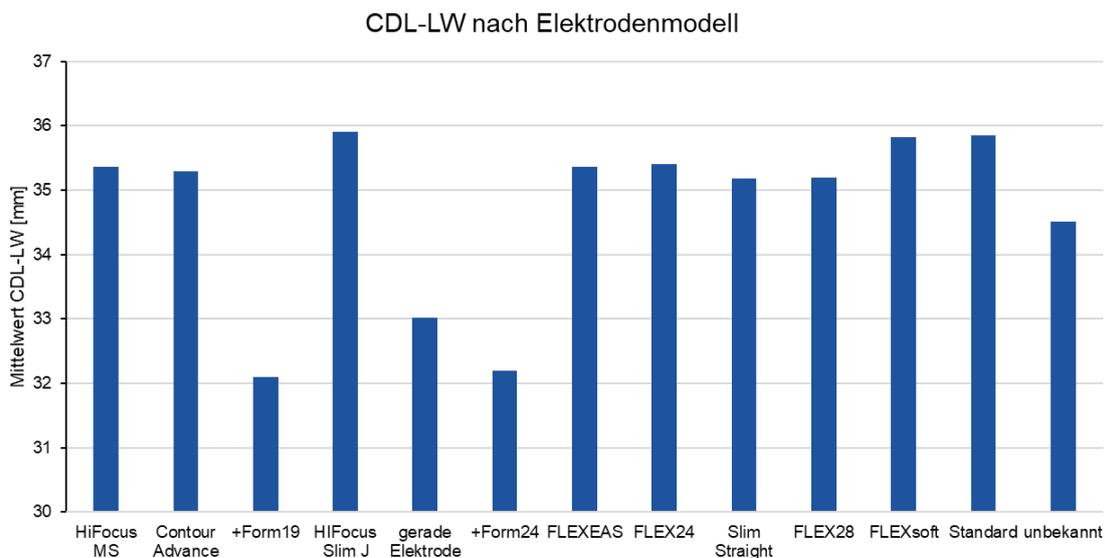


Abbildung 25: Mittlere CDL-LW nach verwendetem Elektrodenträger-Modell. Die Modelle sind dabei aufsteigend nach Länge geordnet.

### 3.9.1 Abdeckung der Länge der Cochlea durch die Länge der Elektrode (engl.: „Cochlear Coverage“)

Die absolute Abdeckung der Länge der Cochlea entspricht der Länge des Elektrodenträgers und wird daher nicht erneut aufgeführt. Die relative Abdeckung der Länge der Cochlea konnte für 37 Patienten nicht angegeben werden, da das verwendete Elektrodenträger-Modell nicht bekannt war. Von den 229 verbliebenen Patienten wurden 79 Patienten bilateral mit einem CI versorgt. Von diesen konnte die relative Abdeckung der Cochlea bei 3 Patienten nur für eine von beiden Seiten bestimmt werden.

Wenn die Werte der relativen Abdeckung von bilateral versorgten Patienten zwischen rechter und linker Seite gemittelt wurden, ergaben sich insgesamt Werte zwischen 46,91 % und 112,00 % (MW  $\pm$  SD: 76,27 %  $\pm$  12,39 %). Diese zeigten eine Normalverteilung.

Bei einer gesonderten Betrachtung aller Einzelwerte für rechte und linke Ohren änderten sich lediglich Mittelwert und Standardabweichung minimal auf 76,31 %  $\pm$  12,66 %. Der Mittelwert der relativen Abdeckung der Länge der Cochlea für rechte Ohren betrug 76,29 %  $\pm$  12,61 %, für linke Ohren 76,33 %  $\pm$  12,77 %. Die Werte waren jeweils normalverteilt. Sie unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Seiten (t-Test,  $p > 0,05$ ).

Bei einer relativen Abdeckung der Cochlea von > 100 % ist davon auszugehen, dass der Elektrodenträger nicht vollständig in die Cochlea inseriert werden konnte.

### 3.10 Zusammenhang zwischen anatomischer Länge und Hörergebnis nach Cochlea Implantat Versorgung

Es ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen der individuellen Cochlea-Anatomie und dem Hörergebnis nach einer CI-Operation. Weder CDL-LW noch A-Wert noch Windungszahl korrelierten mit den Ergebnissen des Freiburger Sprachtests bei 65 dB Sprachpegel, wie in Abbildung 26, Abbildung 27 und Abbildung 28 dargestellt. Eine leichte Tendenz zu schlechteren Ergebnissen zeigte sich für Patienten mit einer besonders kleinen Cochlea. Patienten mit einer CDL-LW < 30 mm erreichten dabei ein maximales Sprachverständnis von < 30%. Patienten mit einem A-Wert < 8 mm kamen auf ein maximales Sprachverständnis von 60 %.

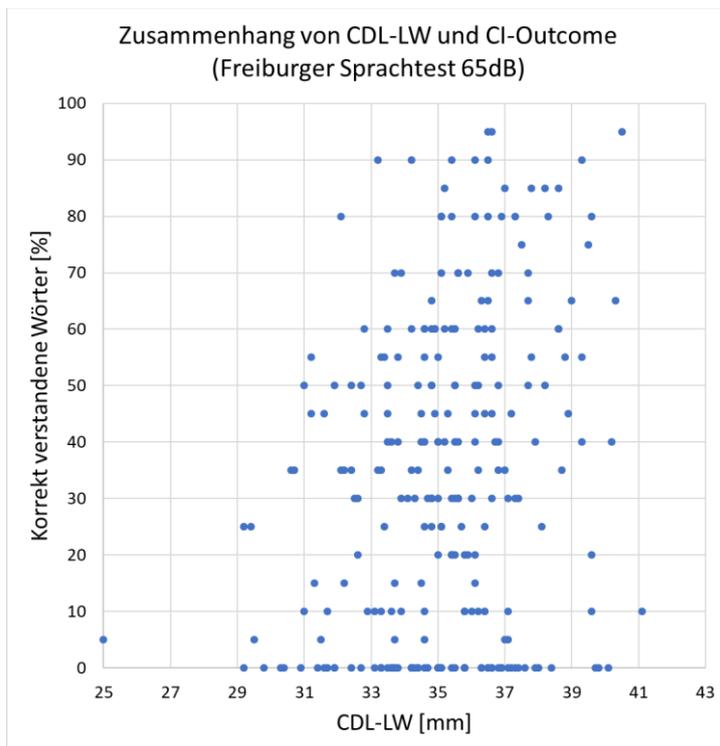


Abbildung 26: Es ist kein Zusammenhang zwischen der Gesamtlänge der Cochlea und dem Ergebnis im Freiburger Sprachtest bei 65 dB erkennbar.

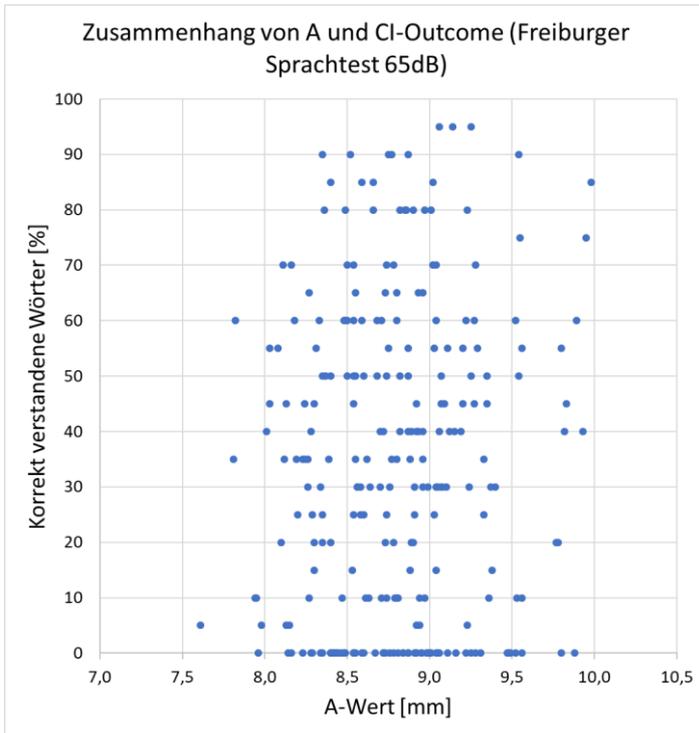


Abbildung 27: Es ist kein Zusammenhang zwischen dem A-Wert und dem Ergebnis im Freiburger Sprachtest erkennbar.

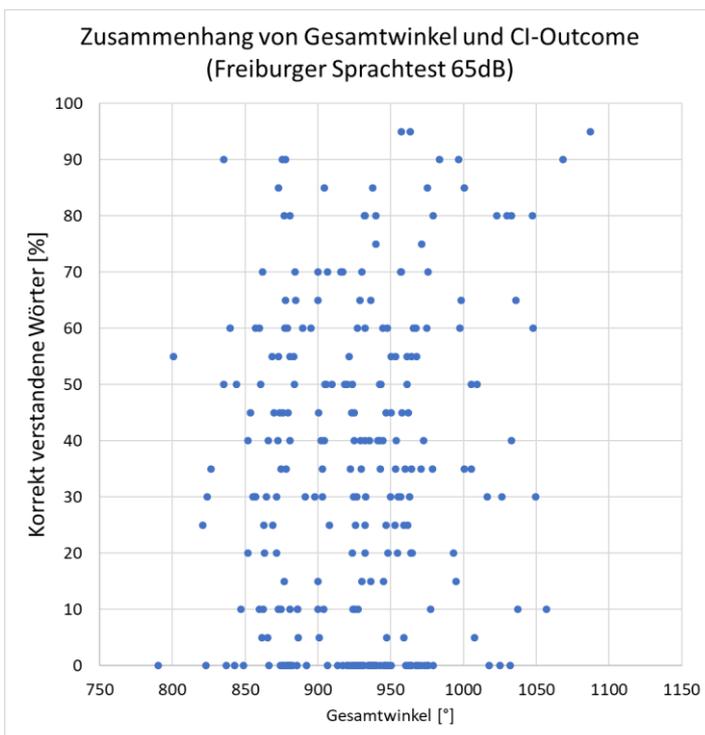


Abbildung 28: Es ist kein Zusammenhang zwischen dem Gesamtwinkel der Cochlea und dem Ergebnis im Freiburger Sprachtest erkennbar.

### **3.11 Zusammenhang zwischen molekulargenetischer Diagnose und Hörergebnis nach Cochlea Implantat Versorgung**

Von den 208 Patienten mit bekannten Ergebnissen aus dem Freiburger Sprachtest wurden 81 auf genetische Ursachen untersucht. Bei 67 wurde ein als ursächlich eingestuftes Gen gefunden, bei 14 wurde kein ursächliches Gen gefunden. Bei den übrigen 127 Patienten lag keine molekulargenetische Untersuchung vor. Die Verteilung der Patienten auf die ursächlichen Gene und das jeweilige mittlere Abschneiden im Freiburger Sprachtest finden sich in Tabelle 8. Alle Patienten mit einer gefundenen ursächlichen Mutation erreichten zusammengenommen im Mittel ein Sprachverständnis von 36,32 %. Alle Patienten, die nicht untersucht wurden oder bei denen keine ursächliche Mutation festgestellt wurde, erreichten zusammengenommen im Mittel ein Sprachverständnis von 34,22 %.

Tabelle 8: Übersicht über Patienten mit genetischer Ursache und das durchschnittliche Ergebnis des Freiburger Sprachtests. #NV = Patienten ohne genetische Untersuchung.

Gen	n	Sprachverständnis [%]
GJB6	1	0,00
GPR98	1	0,00
ILDR1	1	0,00
SIX1	1	0,00
TFAP2A	1	0,00
TRIOBP	1	0,00
TMPRSS3	2	3,75
COL11A2	2	7,50
SLC26A4	4	15,63
COL9A3	1	17,50
COL2A1	2	20,00
MYO15A	4	20,00
PDZD7	1	20,00
WFS1	3	21,67
MYO6	2	22,50
PTPRQ	2	22,50
TJP2	2	25,00
TYR	1	25,00
BSND	2	27,50
#NV	127	29,69
TECTA	2	30,00
keines	14	38,75
EYA4	2	40,00
MYH14	2	40,00
LOXHD1	4	43,13
CACNA1D	1	45,00
MYO7A	4	45,00
NLRP3	2	50,00
GJB2	2	53,75
COL4A3	1	55,00
COL11A1	1	57,50
COCH	1	60,00
DIAPH1	1	60,00
MYH9	1	60,00
PAX3	1	60,00
USH2A	2	60,00
SMPX	1	62,50
ACTG1	1	70,00
MYO1A	1	70,00
POU4F3	1	70,00
KCNQ4	1	85,00
OTOGL	1	87,50
alle mit	67	36,32
keine/NV	141	34,22

Die grafische Darstellung in Abbildung 29 zeigt große Unterschiede im mittleren Sprachverständnis zwischen Patienten mit unterschiedlichen ursächlichen Genen. Am schlechtesten schnitten hierbei Patienten mit GJB6, GPR98, ILDR1, SIX1 und TFAP2A mit 0 % Sprachverständnis ab. Das beste Ergebnis mit 87,5 % korrekt verstandenen Wörtern zeigte sich bei OTOGL als ursächlichem Gen. Patienten mit der häufigsten Mutation im GJB2-Gen schnitten mit einem Sprachverständnis von > 50 % überdurchschnittlich gut ab.

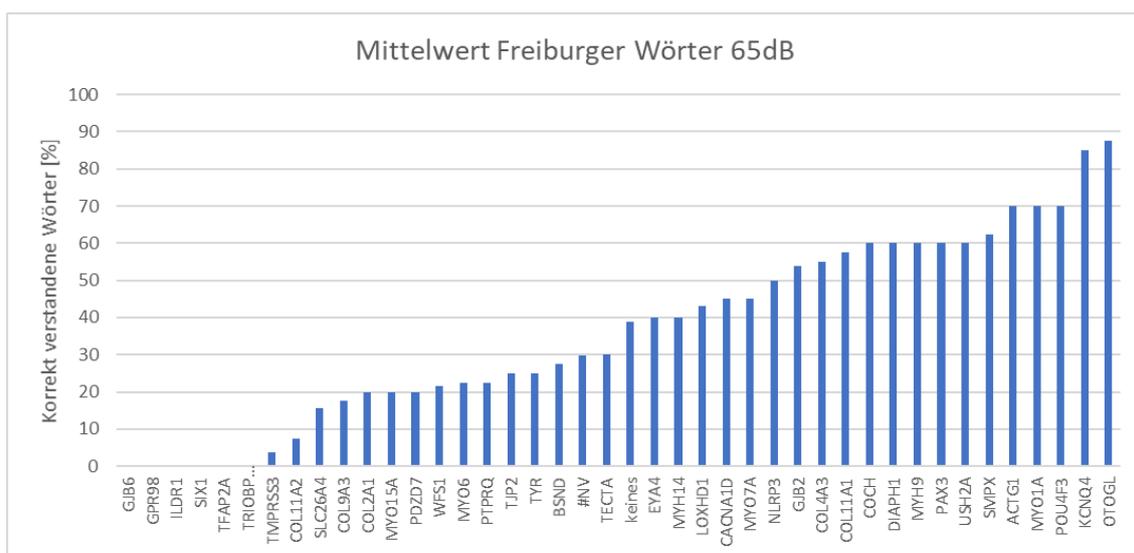


Abbildung 29: Mittleres Sprachverständnis im Freiburger Test nach ursächlichem Gen.

### 3.12 Zusammenhang zwischen Abdeckung der Länge der Cochlea und dem Hörergebnis nach Cochlea Implantation

Es zeigte sich weder ein linearer Zusammenhang zwischen relativer Abdeckung der Länge der Cochlea und dem Hörergebnis nach Cochlea Implantation noch ein Bezug der Sprachverständlichkeit zu einer bestimmten relativen Abdeckung der Länge der Cochlea. Sowohl Patienten mit einer relativen Abdeckung der Länge der Cochlea von nur etwa 35 % als auch Patienten mit einer relativen Abdeckung von etwa 65 % erreichten exzellente Ergebnisse von 95 % Sprachverständlichkeit. Zwischen einer relativen Abdeckung von etwa 40 % und etwa 55 % erreichte kein Patient ein besseres Ergebnis als 75 % Sprachverständnis. Bei einer relativen Abdeckung von > 75 % wurden maximal 50 % der dargebotenen Wörter korrekt verstanden, mit einer Abdeckung > 80 % maximal 35 % (s. Abbildung 30).

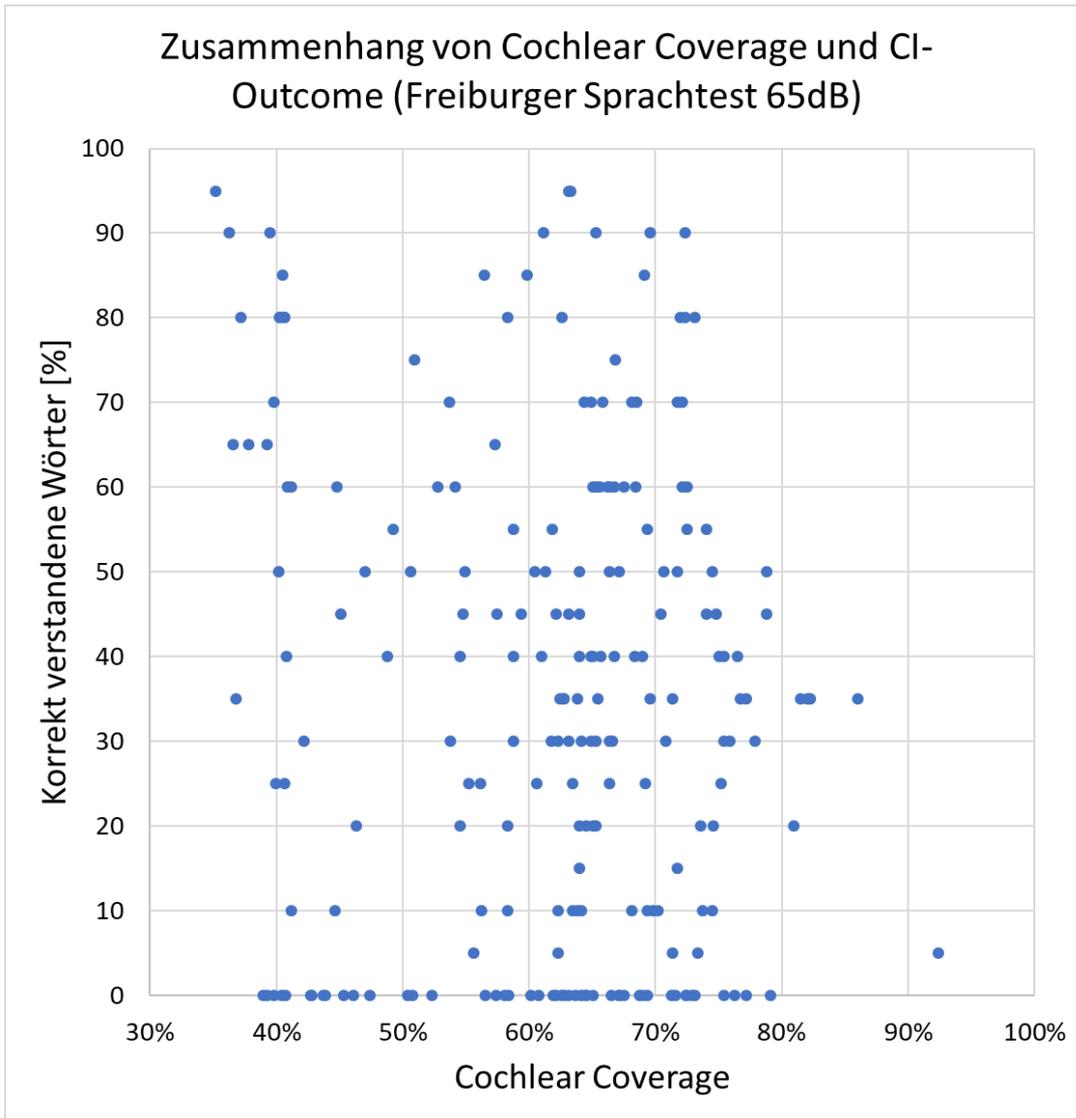


Abbildung 30: Die Abdeckung der Gesamtlänge durch den verwendeten Elektrodenträger hängt nicht eindeutig mit dem Ergebnis im Freiburger Sprachtest zusammen. Bei einer Abdeckung über 80 % werden maximal Testergebnisse von 35 % Sprachverständnis erzielt.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 532 Cochleae von 266 Patienten anhand von CT- und MRT-Bildern des Felsenbeins untersucht und die anatomischen Daten wurden mit genetischen und audiologischen Daten korreliert. Es wurden der A-Wert (Spannweite: 7,36 mm – 9,86 mm; MW  $\pm$  SD: 8,75 mm  $\pm$  0,42 mm), der B-Wert (Spannweite: 4,85 mm – 7,35 mm; MW  $\pm$  SD: 6,19 mm  $\pm$  0,41 mm), die Gesamtlänge der knöchernen lateralen Wand der Cochlea (CDL-LW; Spannweite: 25,0 mm – 42,9 mm; MW  $\pm$  SD: 35,15 mm  $\pm$  2,48 mm) und die Länge der ersten beiden Windungen entlang der lateralen Wand der Cochlea (2TL; Spannweite: 23,5 mm – 36,1 mm; MW  $\pm$  SD: 30,84 mm  $\pm$  1,83 mm), sowie die Anzahl der Windungen gemessen.

Für keinen der ermittelten Werte ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der rechten und der linken Seite, sodass die Werte jeweils gemittelt werden konnten.

Weiterhin wurde die Gesamtlänge der knöchernen lateralen Wand (Spannweite: 31,09 mm – 41,49 mm; MW  $\pm$  SD: 36,57 mm  $\pm$  2,02 mm) mithilfe der Formel von Escudé et al. (Escude et al., 2006) sowie die Gesamtlänge des Corti'schen Organs (Spannweite: 26,62 mm – 37,08 mm; MW  $\pm$  SD: 32,40 mm  $\pm$  1,75 mm) nach Alexiades et al. (Alexiades et al., 2015) berechnet. Die gemessenen und errechneten Werte wurden verglichen. Die Mittelwerte der 3D-Rekonstruktion und der nach Escudé et al. und Alexiades et al. errechneten CDL-LW zeigten eine deutliche positive Korrelation.

Bei den untersuchten Patienten kamen insgesamt 13 verschiedene Elektrodenträger von vier verschiedenen Herstellern (MED-EL, Cochlear, Advanced Bionics, Neurelec) zum Einsatz. Die relative Abdeckung der Länge der Cochlea durch die Länge des Elektrodenträgers war uneinheitlich (Spannweite: 46,91 % - 112,00 %, MW  $\pm$  SD: 76,31 %  $\pm$  12,66 %).

Die Ergebnisse im Freiburger Sprachtest (Einsilber bei 65 dB Sprachpegel) wurden einzeln für jedes mit einem CI versorgte Ohr erfasst (Spannweite: 0 % - 95 %, MW  $\pm$  SD: 33,81 %  $\pm$  27,92 %). Auch die genetischen Hintergründe der Schwerhörigkeit wurden, soweit bekannt, erfasst. Dabei wurden 46 verschiedene

als ursächlich eingestufte Gene gefunden. Die fünf häufigsten waren hierbei GJB2, SLC26A4, MYO7A, MYO15A und LOXHD1.

Es konnte weder ein Zusammenhang des Hörergebnisses mit der primären cochleären Anatomie noch mit der Genetik oder der relativen Abdeckung erkannt werden. Lediglich eine zu hohe relative Abdeckung, also eine zu tiefe Insertion des Elektrodenträgers, ging mit schlechteren Sprachverständnis-Ergebnissen einher.

#### **4.1 Ausgewählte Stichprobe der Patienten**

Die männlichen Probanden in der vorliegenden Studie hatten eine Körpergröße im Mittelwert von 1,75 m und ein Körpergewicht im Mittelwert von 83,6 kg, während weiblichen Probanden 1,64 m groß waren und 68,1 kg wogen. Das Geschlechterverhältnis war ausgewogen (50,75 % waren männlich).

Laut dem Mikrozensus von 2017 (Statistisches Bundesamt, 2018) betragen die Mittelwerte für die männliche Bevölkerung in Bezug auf die Körpergröße 1,79 m und auf das Körpergewicht 85,0 kg. Die weibliche Bevölkerung hat im Mittelwert eine Körpergröße von 1,66 m und ein Körpergewicht von 68,7 kg. Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen (49,18 % sind männlich).

Damit bildet die Stichprobe der Cochlea Implantat Patienten diese demographischen Daten der deutschen Bevölkerung sehr gut ab und kann als repräsentativ betrachtet werden.

#### **4.2 Anatomie der Cochlea**

In der vorliegenden Studie lag die CDL-LW zwischen 25,0 mm und 42,9 mm (MW: 35,15 mm  $\pm$  2,48 mm), der A-Wert zwischen 7,36 mm und 9,86 mm (MW: 8,75 mm  $\pm$  0,42 mm) und die Anzahl der Windungen zwischen 2,13 und 2,97 (MW: 2,57  $\pm$  0,14).

Dies entspricht mit hoher Übereinstimmung den aus der Literatur bekannten Daten. Hier werden für die CDL-LW Werte zwischen 20,5 mm und 45,6 mm angegeben werden (MW: 27,5 mm – 42,0 mm; s. Tabelle 1), für den A-Wert 6,8 mm – 11,5 mm (MW: 7,9 mm - 9,7mm) und für die Windungszahl 2,0 – 3,0 (MW: 2,48 – 2,69) (Avci et al., 2014; Erixon et al., 2009; Kawano et al., 1996; Ketten et

al., 1998; Martinez-Monedero et al., 2011; Rivas et al., 2017; Shin et al., 2013; Timm et al., 2018).

In der folgenden Grafik wird sichtbar, dass die gemessenen A-Werte der vorliegenden Studie sich im Rahmen bisheriger Forschungsergebnisse, die mit gleicher bzw. sehr ähnlicher Methodik erhoben wurden, bewegen (Abbildung 31). Zahara et al. geben mit 8,75 mm den gleichen Mittelwert für den A-Wert an wie die vorliegende Studie („Glang“). Am weitesten weicht Sengebusch mit 9,09 mm im Mittel um 0,34 mm ab, was bei einer Standardabweichung von 0,31 mm bis 0,48 mm wenig ist. (Meng et al., 2016; Sengebusch, 2018; Timm et al., 2018; Zahara et al., 2019).

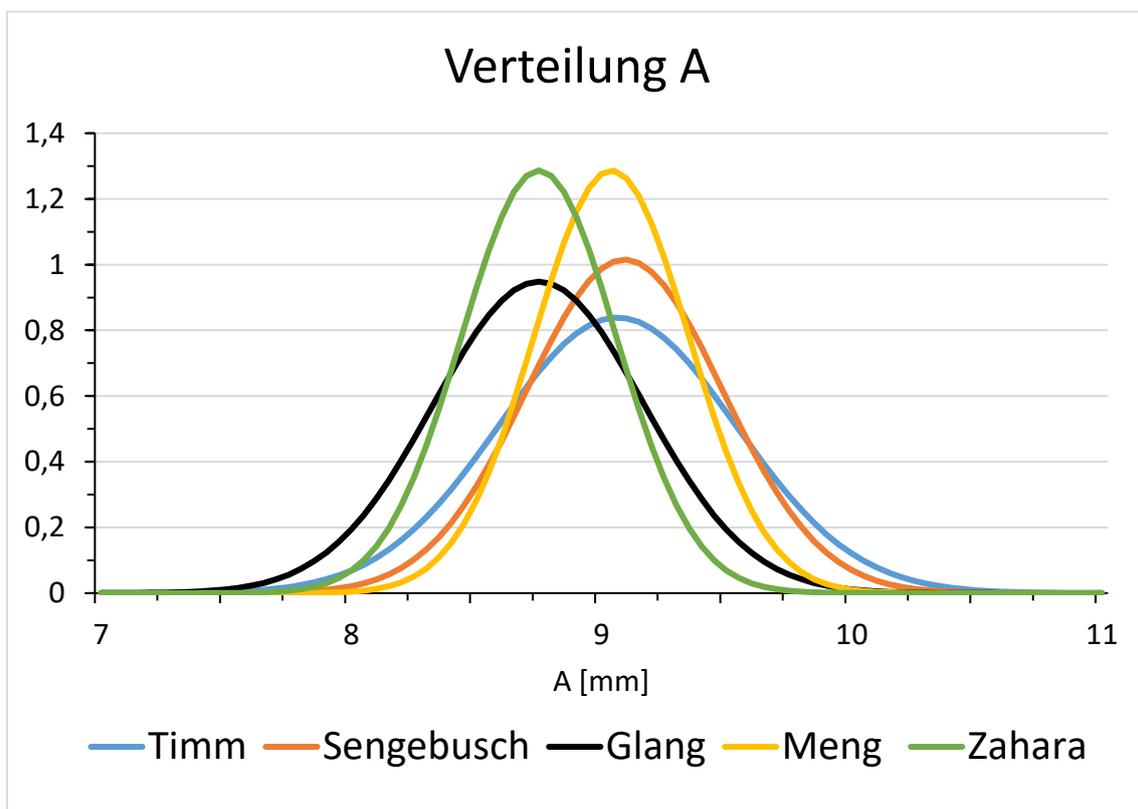


Abbildung 31: Verteilungen der A-Werte verschiedener Studien mit vergleichbarer Methodik. Die Legende gibt den jeweiligen Hauptautor an, die in dieser Arbeit vorliegenden Daten sind mit „Glang“ bezeichnet. Mittelwerte: Zahara: 8,75mm; Glang: 8,75mm; Meng: 9,04mm; Timm: 9,06mm; Sengebusch: 9,09mm.

Für die CDL-LW in ebendiesen Studien ergibt sich eine größere Spreizung der Ergebnisse in der Verteilungsgrafik (Abbildung 32). Zahara et al. kommen mit einer mittleren CDL-LW von 32,45 mm zum Ergebnis einer um 2,6 mm kürzeren

Länge, und Timm et al. mit einem Mittelwert von 37,9 mm zu einem um 2,75 mm längeren Ergebnis als die vorliegende Studie („Glang“).

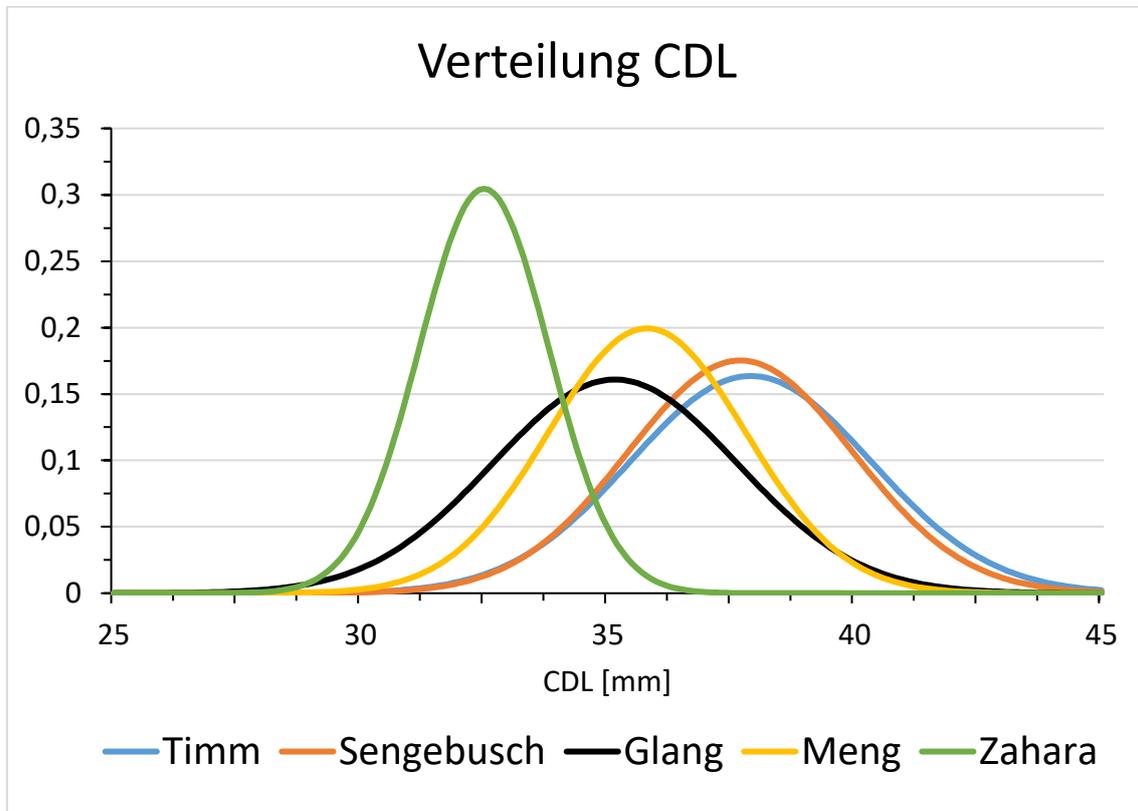


Abbildung 32: Verteilung der CDL-LW verschiedener Studien mit vergleichbarer Methodik. Die Legende gibt den jeweiligen Hauptautor an, die in dieser Arbeit vorliegenden Daten sind mit „Glang“ bezeichnet. Mittelwerte: Zahara: 32,45mm; Glang: 35,15mm; Meng: 35,8mm; Sengebusch: 37,69mm; Timm: 37,9mm.

Der deutliche Abstand der Werte von Zahara et al. zu anderen Studien erklärt sich vermutlich aus der Personenstichprobe, die ausschließlich aus indonesischen CI-Kandidaten bestand. Es wird davon ausgegangen, dass die CDL-LW in der asiatischen Bevölkerung generell kleiner ist als in der europäischen oder nordamerikanischen Bevölkerung (Alanazi & Alzhrani, 2018; Kumar & Kavitha, 2017; Zahara et al., 2019). Ethnische Hintergründe der einbezogenen Personen könnten eine Rolle spielen, wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht erfasst und können daher nicht berücksichtigt werden.

#### 4.2.1 Mögliche methodische Unterschiede zwischen Studien

In Zusammenschau fallen die anhand von CT-Datensätzen erhobenen anatomischen Abmessungen der Cochlea in der vorliegenden Studie im Vergleich mit aktuellen Studienergebnissen mit vergleichbarer Bevölkerung (s.

insbesondere Sengebusch und Timm in Abbildung 32) insgesamt kleiner (A-Wert um bis zu 0,34mm; CDL-LW um bis zu 2,75mm) aus (Koch et al., 2017; Timm et al., 2018; Wurfel et al., 2014). Dies bedarf der näheren Betrachtung, da prinzipiell die gleiche Methodik angewendet wurde. Bei genauem Vergleich mit den Einzelmessungen von Timm et al. besteht die Möglichkeit, dass die Messung in der vorliegenden Studie abweichend von Timm et al. durchgeführt wurde. Im Rahmen der Messung wurden wie beschrieben Messpunkte entlang der lateralen Wand der Cochlea manuell in die Bilddaten des Felsenbeins gesetzt. Dies stellt ein subjektives Verfahren dar und ist damit vom Untersucher abhängig. Die genaue Position kann dabei in Abhängigkeit vom Untersucher weiter lateral (mit größerem Abstand von der Modiolusachse) oder weiter medial (mit geringerem Abstand zur Modiolusachse) erfolgen. Auch wenn diese radialen Unterschiede nur minimal sind, können sie sich in Bezug auf die Länge auswirken. Im Vergleich zu den Einzelabbildungen von Timm et al. kann vermutet werden, dass die Setzung der Messpunkte in der vorliegenden Studie etwas weiter medial, also mit einem geringeren Radius erfolgte (Timm et al., 2018). Dies würde sich in einer geringeren Länge widerspiegeln und dadurch die unterschiedlichen Längen erklären. Diese Hypothese wurde bereits einmal zur Erklärung vergleichsweise kleinerer Messwerte aufgestellt (Wurfel et al., 2014), zumal in der Literatur keine Übereinkunft darüber besteht, wo genau die CDL-LW gemessen werden soll (Koch et al., 2017). Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde an 10 zufällig ausgewählten Patienten-CTs aus der Gruppe derer, die zuvor mit der Bildqualität „sehr gut“ bewertet wurden, eine erneute Messung durchgeführt. Hierbei wurde explizit darauf geachtet, die Messpunkte so lateral wie möglich zu setzen. Im Vergleich zur jeweils ersten Messung an denselben CTs ergab sich ein durchschnittlich um 2,26 mm längerer Wert für die CDL-LW und ein durchschnittlich um 0,23 mm längerer Wert für A (Tabelle 9).

*Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte von der ersten Messung und von der wiederholten, bewusst lateralen Messung bei 10 zufällig ausgewählten Datensätzen, deren Bildqualität der CT-Daten mit „sehr gut“ bewertet wurde.*

	CDL-LW [mm]	A-Wert [mm]
Ursprüngliche Messung	36,11	8,76
Neumessung möglichst lateral	38,37	8,99
<b>Differenz</b>	<b>2,26</b>	0,23

Diese Unterschiede entsprechen sehr genau den Mittelwertunterschieden der jeweiligen Parameter aus den beiden Studien. Der mittlere A-Wert bei Timm et al. von 9,06 mm ist um 0,31 mm länger als die 8,75 mm aus den vorliegenden Daten. Die durch die angepasste Messung erhaltenen Daten sind im Mittel 0,23 mm länger. Die mittlere CDL-LW ist bei Timm et al. mit 37,9 mm um 2,75 mm länger als die 35,15 mm, wobei die angepasste Messung zu um 2,26 mm längeren Ergebnissen geführt hat.

Die beobachtete Differenz zwischen der vorliegenden Studie und den Daten von Timm et al lässt sich durch die verschieden gewählte Position der Messpunkte gut erklären.

Um auszuschließen, dass die Differenz zufällig durch eine Variabilität der Messung bei mehrfacher Durchführung zustande gekommen ist, wurde an denselben 10 Patienten auch eine zweite Messung durchgeführt, bei der die Position der Messpunkte nicht bewusst anders gesetzt wurde als bei der ursprünglichen Messung. Im Vergleich zur jeweils ersten Messung an denselben CTs ergab sich ein durchschnittlich um 0,13 mm längerer Wert für die CDL-LW und ein durchschnittlich um 0,01 mm längerer Wert für A (Tabelle 10).

*Tabelle 10: Vergleich der Mittelwerte von der ersten Messung und von einer wiederholten, möglichst gleichen Messung bei denselben 10 Datensätzen wie in Tabelle 9.*

	CDL-LW [mm]	A-Wert [mm]
Ursprüngliche Messung	36,11	8,76
Zweite Messung möglichst gleich	36,24	8,77
<b>Differenz</b>	<b>0,13</b>	0,01

Die sehr kleine Differenz zwischen der ursprünglichen und der zweiten Messung spricht für eine gute Verlässlichkeit der Messergebnisse bei Durchführung durch dieselbe Person. Dies passt zu Erkenntnissen aus bisherigen Studien, die bei gleicher Methodik eine sehr gute intrapersonelle Verlässlichkeit zeigen konnten (Canfarotta et al., 2019).

Da in der vorliegenden Studie alle Messungen auf die gleiche Art von einer Person vorgenommen wurden, hat die oben beschriebene Differenz zu anderen Studien keinen Einfluss auf die hier durchgeführten Untersuchungen und

Berechnungen, deutet aber auf eine eingeschränkte Vergleichbarkeit verschiedener Studien hin.

#### **4.2.2 Einfluss des Geschlechts auf die Cochlea-Anatomie**

Die anatomischen Daten von männlichen und weiblichen Probanden unterschieden sich in der vorliegenden Studie nicht signifikant. Ob tatsächlich ein vom Geschlecht abhängiger Unterschied in Bezug auf die Länge der Cochlea vorliegt, lässt sich bisher nicht abschließend beantworten. Einige Studien stellten signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern fest. Andere Studien wiederum konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden finden (s. 1.7.5 Zusammenhänge der Anatomie mit Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft). Eine Übersichtsarbeit zu dieser Frage kam zu dem Schluss, dass in jeder einzelnen Studie ein Unterschied zwischen Männern und Frauen erkennbar war, die Signifikanz des Unterschieds besonders in Hinblick auf die vergleichsweise großen Standardabweichungen aber fraglich sei (Miller, 2007).

Eine Rolle bei der Erklärung dieser mangelnden Eindeutigkeit spielt möglicherweise die Körpergröße. In der vorliegenden Studie korrelierte die Körpergröße signifikant positiv mit A-Wert, B-Wert, CDL-LW sowie den Einzelwindungslängen. Derartige Zusammenhänge zwischen der Länge der Cochlea und anderen Körpermaßen sind bisher in der Literatur selten erforscht worden, lediglich Sengebusch konnte in seiner Stichprobe keine derartige Korrelation feststellen (Sengebusch, 2018). Da Männer im Mittel größer sind als Frauen, könnte dies je nach konkreter, zufälliger Verteilung der Körpergröße auf die verschiedengeschlechtlichen Teilnehmer einer Studienstichprobe einen signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschied vortäuschen, der in Wirklichkeit auf der unterschiedlichen Körpergröße zwischen männlichen und weiblichen Probanden beruht.

#### **4.2.3 Altersbedingte Veränderungen der Cochlea-Anatomie**

Bisher nicht in der Literatur bekannt ist ein Zusammenhang des Alters mit der Cochlea-Anatomie. In der vorliegenden Studie korrelierten die beiden basalen Durchmesser der Cochlea, A-Wert und B-Wert, überraschend signifikant mit dem

Alter. Die CDL-LW korrelierte nicht signifikant mit dem Alter. In der Literatur wird überwiegend kein Wachstum der Cochlea nach der Geburt angenommen (Kumar & Kavitha, 2017; Sato et al., 1991; Sengebusch, 2018) und somit auch keine Korrelation von Alter und A-Wert oder CDL-LW. Hardy stellte in ihrer Studie einen Trend zu zunehmender CDL bei steigendem Alter fest. Sie räumte jedoch selbst die geringe Zahl der untersuchten Kinder und die mangelnde Verallgemeinerbarkeit dieser Ergebnisse ein (Hardy, 1938). Martinez-Monedero et al. fanden in Weite und Länge der basalen Cochleawindung in der Gruppe der 0-2-Jährigen die größte Variabilität, außerdem eine leicht veränderte Lage bzw. Ausrichtung der Cochlea zur mittleren Sagittalachse des Schädels in dieser Altersgruppe (Martinez-Monedero et al., 2011). Denkbar wäre also eine leichte Veränderung der Proportionen der Cochlea mit zunehmendem Alter. Dies könnte die Unterschiede der Korrelation mit A- und B-Wert im Vergleich zu der Gesamtlänge CDL-LW in der vorliegenden Studie möglicherweise erklären. Dies stellt einen interessanten Befund der vorliegenden Studie dar und sollte in zukünftigen Studien mit hoher Fallzahl und präzisen Messverfahren weiter untersucht werden.

#### **4.3 Der A-Wert als prädiktiver Parameter für die Cochlealänge**

Der A-Wert korreliert sehr stark positiv mit der CDL-LW. Bei Betrachtung der Einzelwindungen der Cochlea findet sich eine signifikante positive Korrelation mit dem A-Wert, wobei diese mit jeder Windung in Richtung Helicotrema abnimmt. Diese Ergebnisse befinden sich in Übereinstimmung mit Erkenntnissen anderer Studien (Alexiades et al., 2015; Erixon & Rask-Andersen, 2013; Meng et al., 2016; Shin et al., 2013). Die Ergebnisse dieser Arbeit sowie rezente Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Variabilität der Cochlea-Anatomie in Richtung Helicotrema im Apex der Cochlea zunimmt. Dies führt folglich zu einer Abnahme der Korrelation mit dem A-Wert als Messparameter der basalen Windung. Außerdem stellt die korrekte Identifikation des Helicotremas und damit dem Ende der Länge der Cochlea bei der hier durchgeführten Messung an CT-Daten eine große Schwierigkeit und damit eine potenzielle subjektive Fehlerquelle dar, die zu einer Variabilität der Messergebnisse führen kann (Alexiades et al., 2015).

### 4.3.1 Berechnungen der Länge der Cochlea

Die Berechnungen der Länge der Cochlea nach Escudé und Alexiades et al. anhand des A-Werts lieferten Ergebnisse, die sehr gut zu den direkt gemessenen CDL-LW-Werten passten. Die etwas geringere Übereinstimmung der direkten CT-Messung mit der Berechnung nach Alexiades et al. ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass sich die betreffenden Zielstrukturen unterscheiden: gemessen wurde die CDL-LW, die Berechnung soll die CDL-OC ermitteln. Mit Einbeziehung des Korrekturfaktors, der von der gemessenen CDL-LW auf die CDL-OC schließen lässt, ergab sich kaum noch ein Unterschied.

Bei einer präzisen Vorhersage der CDL-LW durch die Formeln von Escudé et al. und Alexiades et al. wäre ein linearer Zusammenhang zwischen den gemessenen und errechneten CDL-LW mit einer Steigung von 1 zu erwarten. Dies ist für die Messwerte dieser Studie nicht der Fall (s. Kapitel 3.5.8 und 3.5.9). Überlegungen zur Geometrie der Cochlea und der Vorhersagbarkeit der Spirallänge anhand basaler Durchmesser wurden von Schurzig et al. angeführt (Schurzig et al., 2018). Dabei wurde die Länge der basalen Windung ( $BTL_{LW}$ ) über eine halbe Ellipse und einen Halbkreis mit Bruchteilen von A und B als Radien nach folgender Formel angenähert:

$$BTL_{LW} = 1,18A + 2,69B - \sqrt{0,72AB}$$

Außerdem wurde der prozentuale Anteil dieser basalen Windungslänge an der Gesamtlänge bei einem beliebigen Winkel  $\theta$  anhand empirischer Daten mittels eines Polynoms 3. Grades angenähert:

$$p_{BTL}(\theta) = 8,3 \cdot 10^{-8} \cdot \theta^3 - 2,4 \cdot 10^{-4} \cdot \theta^2 + 3,4 \cdot 10^{-1} \cdot \theta + 3,7$$

Die Gesamtlänge des Ductus Cochlearis lässt sich dann für einen beliebigen Winkel  $\theta$  wie folgt berechnen:

$$CDL_{LW}(\theta) = p_{BTL}(\theta) \cdot BTL_{LW}$$

(Schurzig et al., 2018)

Führt man diese Berechnung mit den in der vorliegenden Studie erhobenen Gesamtwinkeln, A- und B-Werten durch, ergibt sich im Diagramm gegen die

gemessenen CDL-LW-Werte eine lineare Annäherungsgerade mit der Steigung 0,87 (s. Abbildung 33).

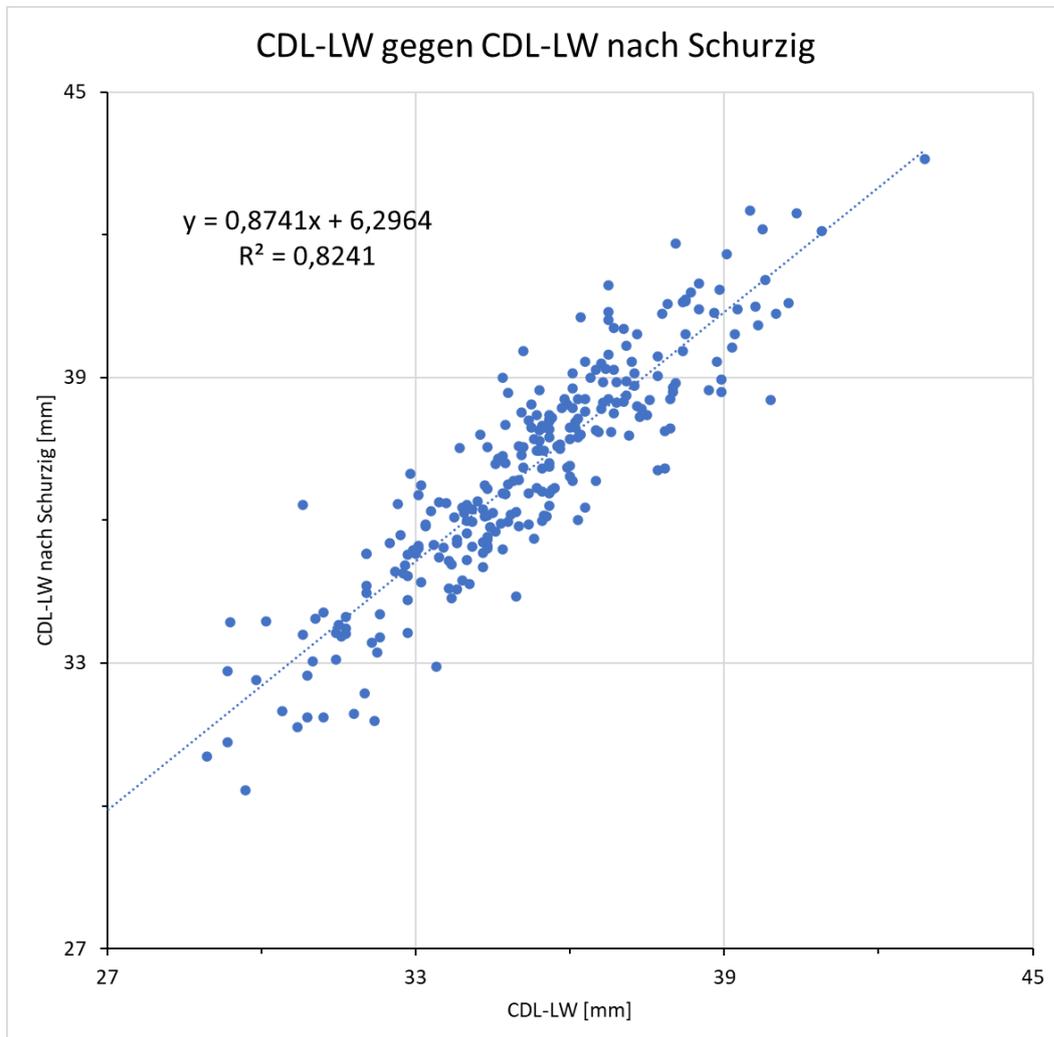


Abbildung 33: Darstellung der Korrelation von gemessener CDL-LW und nach Schurzig errechneter CDL-LW mit linearer Anpassungsgerade. Es ist ein positiver Zusammenhang erkennbar.

Diese Steigung kommt dem Erwartungswert von 1 für eine perfekte Vorhersage der Cochlealänge bereits etwas näher als beim Zusammenhang der nach Escudé et al. (Steigung 0,62; s. Abbildung 18) und Alexiades et al. (Steigung 0,44; s. Abbildung 19) errechneten Längen.

Durch Einbeziehung theoretischer Überlegungen zur zugrundeliegenden Spiralförmigkeit der Cochlea sowie weiterer Parameter (B-Wert zusätzlich zum A-Wert) lassen sich also noch präzisere Vorhersagen der Cochlealänge treffen (Schurzig et al., 2018).

Trotzdem führt auch die Abschätzung bzw. Berechnung der CDL-LW anhand des A-Werts nach den gängigen Formeln zu plausiblen Ergebnissen. Der A-Wert ist als leicht erfassbarer prädiktiver Wert für die Gesamtlänge der Cochlea gut geeignet.

#### **4.3.2 Vereinfachung der präoperativen Planung**

Aktuelle Entwicklungen auf diesem Gebiet, wie z.B. die „Tablet“-basierte Planungssoftware „Otoplan“ des Cochlea Implantat-Herstellers MED-EL, versprechen in dieser Hinsicht Verbesserungen für einen erleichterten Einsatz im Klinikalltag. So können bei diesem Ansatz die CT-Bilddaten auf das Tablet geladen werden, dort direkt der A-Wert gemessen und die Cochlealänge berechnet werden. Das Programm schlägt dann einen geeigneten Elektrodenträger vor (Canfarotta et al., 2019). Da das „Tablet“ portabel ist, kann die Planung immer und überall beispielsweise auch partizipativ mit dem Patienten besprochen werden, oder, wenn erforderlich, auch intraoperativ wiederholt werden. Nachteilig ist jedoch, dass diese Anwendung auf das Elektrodenportfolio eines einzelnen Herstellers abgestimmt ist und lediglich die CI-Modelle von MED-EL berücksichtigt werden. Aufgrund verschiedener medizinischer Parameter ist die Empfehlung für ein bestimmtes Implantat, Elektrodenlänge oder Elektrodenform nicht allein von der Länge der Cochlea abhängig. Daher müssen alle Hersteller in die Beratung des Patienten einbezogen werden.

#### **4.4 Der B-Wert als prädiktiver Parameter für die Länge der Cochlea**

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich neben der eindeutigen Korrelation von A-Wert und CDL-LW auch eine signifikante positive Korrelation von B-Wert und CDL-LW, die sogar generell etwas stärker ausgeprägt ist (Bestimmtheitsmaß der linearen Anpassung  $r^2 = 0,687$  im Vergleich zu  $r^2 = 0,386$ ). Der B-Wert wurde im Vergleich zum A-Wert bisher in der Literatur nur selten genauer untersucht. Bei Meng et al. korrelierte der B-Wert ebenfalls stärker mit der CDL-LW als der A-Wert (Meng et al., 2016).

Das könnte ein Indiz dafür sein, dass die Variabilität der Gesamtform der Cochlea für den Querdurchmesser der basalen Windung nicht ganz so stark ausgeprägt

ist wie für den Längsdurchmesser. Der A-Wert unterläge dadurch größeren individuellen Schwankungen als der B-Wert, unabhängig von der Gesamtlänge der Cochlea. Berechnungen der Länge der Cochlea, die auch den B-Wert mit einbeziehen, wurden daher in Studien bereits angestellt und führten zu präzisen Vorhersagen (s. Kapitel 4.3; (Schurzig et al., 2018)).

Der B-Wert ist jedoch über den A-Wert definiert und kann somit stets nur durch einen zusätzlichen Schritt erfasst werden. Obwohl die Daten nahelegen, dass sich der B-Wert als prädiktiver Parameter für die Länge der Cochlea eignet, ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft der A-Wert bevorzugt werden wird. Die Korrelation von B-Wert und CDL-LW ist nicht entscheidend besser als diejenige von A-Wert und CDL-LW, die wie oben gezeigt gute Ergebnisse liefert und einen Arbeitsschritt einspart.

#### **4.5 Einschränkungen der Messmethode**

Die Methoden zur Erhebung anatomischer Daten der Cochlea haben sich historisch seit weit mehr als einem Jahrhundert hinweg immer wieder verändert. Von direkten Messungen an histologischen Schnitten oder Ausgusspräparaten bis hin zur modernen Bildgebung existieren vielfältige verschiedene Ansätze. Eine Vergleichbarkeit dieser unterschiedlichen methodischen Ansätze ist nur teilweise gegeben, da sich durch die verschiedenen Methoden zum Teil Vorteile, aber auch Ungenauigkeiten, an jeweils unterschiedlichen Stellen ergeben (Koch et al., 2017).

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Methode, die anatomischen Maße der Cochlea von CT-Daten abzuleiten, bietet den Vorteil, dass sie nicht-invasiv und präoperativ bei Patienten durchgeführt werden kann, die für eine C Implantation in Frage kommen. Die CT-Bildgebung gehört für die OP-Planung zur Routine. Die anatomische Messung auf der Basis von Bilddaten erfordert im Vergleich zur Bearbeitung histologischer Präparate oder zur Herstellung von Abgüssen relativ wenig Aufwand und Zeit.

Die Messung in CT- und MRT-Daten bringt aber auch Einschränkungen mit sich:

Die genaue Position der gesetzten Messpunkte, also die Festlegung der Linie, entlang der eine Länge gemessen wird, ist individuell vom Untersucher abhängig und nur schwer zu definieren und zu vereinheitlichen. Bisher herrscht über die Auswahl der Position kein einheitlicher Konsens (Koch et al., 2017). Die Knochengrenze ist in der CT-Bildgebung zwar vergleichsweise kontrastreich, eine gewisse Abstufung in verschiedenen Grautönen lässt aber eine subjektive Variabilität in der Auswahl der Knochengrenze zu. In der MRT-Bildgebung ist die Darstellung der Knochengrenze noch weniger gut abgrenzbar. Wie oben erläutert können unterschiedliche Entscheidungen, wo genau die Grenze festzulegen ist, über die gesamte Länge der Cochlea hinweg zu deutlichen Unterschieden führen (siehe 4.2.1).

Darüber hinaus stellt die Identifikation des Helicotremas eine Schwierigkeit dar. Durch die nicht ausreichende Auflösung der Bilddaten und die Partialeffekte in der Führung der Schnittbildebene ist die direkte Abbildung des Helicotremas in den CT- oder MRT-Daten eingeschränkt. Insbesondere in diesen Fällen, in denen kein klarer Abbruch des Ductus Cochlearis erkennbar ist, ist die Festlegung des Helicotremas kaum möglich und kann nur geschätzt werden. Dies führt zu Schwankungen der Messergebnisse, vor allem in der Länge der Restwindung oberhalb der zweiten Windung. Eine Beschränkung auf die Messung der ersten beiden Teilwindungen der Cochlea, wie z.B. bei Jagt et al., ist zur Beseitigung dieser Fehlerquelle naheliegend und ggf. sinnvoll (Jagt, Kalkman, Briaire, Verbist, & Frijns, 2017).

Gut geeignet für zuverlässige Ergebnisse zur Bestimmung der Länge der Cochlea sind nur präoperative CT-Studien ohne anatomische Auffälligkeiten. Cochleäre Malformationen, Otosklerose oder andere Besonderheiten machen die Durchführung der Messung teils unmöglich oder führen zu verfälschten Ergebnissen. Messungen der Länge der Cochlea an postoperativ erstellten CT-Studien stellten sich als schwierig und weniger akkurat heraus. Dies liegt hauptsächlich an den Artefakten, die durch den Elektrodenträger entstehen (Skinner et al., 2002). Sie überlagern die Darstellung der knöchernen Begrenzung der Cochlea und verhindern dadurch die Bestimmung der korrekten Position zur Setzung der Messpunkte.

#### **4.6 Verwendete CI-Modelle und Korrelation zur Länge der Cochlea**

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten kamen 13 verschiedene Elektrodenträger von vier Herstellern zum Einsatz, mit Längen von 18,5 mm bis 31,5 mm. Patienten, die als einzige aus der gesamten Stichprobe mit einem speziellen Elektrodenträger-Modell versorgt wurden, können als Ausreißer bzw. Ausnahmen angesehen werden. Es zeigte sich trotzdem kein klarer Zusammenhang von gemessener CDL-LW und Länge des verwendeten Elektrodenträgers.

In den Patientengruppen, die mit den beiden längsten Modellen „Standard“ und „FlexSoft“ von MED-EL versorgt wurden, fanden sich die durchschnittlich größten Werte für die CDL-LW (35,85 mm bzw. 35,83 mm). Die Patientengruppe, die mit dem kürzesten Modell HiFocus MS von Advanced Bionics versorgt wurde, wies mit 35,36 mm jedoch nicht den kleinsten Wert für die durchschnittliche CDL-LW auf. Dieser fand sich mit 33,02 mm in der Patientengruppe, denen die gerade Elektrode von Cochlear (23,9 mm Länge) implantiert wurde.

Dies macht deutlich, dass die individuelle Anpassung des Elektrodenträgers an die Anatomie des jeweiligen Patienten während des retrospektiv betrachteten Untersuchungszeitraums noch keine Selbstverständlichkeit war.

Entsprechend ist eine mögliche Erklärung für die mangelnde Korrelation von Länge der Cochlea zur Länge des Implantats der lange Untersuchungszeitraum (2003 – 2018), in dem die Patienten mit einem Cochlea Implantat versorgt wurden. Währenddessen haben sich die präoperativen Untersuchungsmöglichkeiten und damit die Qualität der Bilddaten erheblich verändert. Darüber hinaus haben sich auch die zur Verfügung stehenden Längen für die Stimulationselektroden verändert. Es wurde nicht erfasst, ob und ab wann eine Bestimmung der CDL-LW vor der Operation zur Wahl eines geeigneten Elektrodenträgers überhaupt durchgeführt wurde. Ein Portfolio gleichwertiger Elektroden unterschiedlicher Länge steht nur für einen Hersteller seit etwa 10 Jahren zur Verfügung. Die präoperative Bestimmung der Länge der Cochlea ist erst seit wenigen Jahren Teil der präoperativen Planung in der Cochlea Implantat

Versorgung und noch nicht Teil von nationalen Leitlinien-Empfehlungen (Dazert, Thomas, Loth, Zahnert, & Stover, 2020; Zahnert et al., 2020).

Die Verwendung von außergewöhnlichen (HiFocus Slim J, 2016) oder sogar speziell angefertigten Modellen (+Form 19, +Form 24, 2015/2016) in Einzelfällen weist darauf hin, dass die individuelle Anatomie für die Elektroden-Auswahl mitbestimmend war. Es sind jedoch auch weitere beeinflussende Faktoren wie medizinische Parameter oder der Wunsch des Patienten für einen bestimmten Hersteller zu berücksichtigen, die in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurden.

#### **4.6.1 Die optimale Abdeckung der Länge der Cochlea**

Als direkter Parameter für die Beurteilung der Anpassungsgüte bei jedem einzelnen Patienten wurde die Abdeckung der Cochlea eingeführt, welche zwischen 46,91 % und 112,00 % (MW: 76,27 %  $\pm$  12,39 %) lag. Dabei ist der Literatur zufolge nicht unbedingt eine Abdeckung der Länge der Cochlea von 100 % als optimal anzusehen. Als Zielwert wird etwa 80 % Abdeckung der Länge der Cochlea angegeben. Diese Abdeckung soll eine Verletzung cochleärer Strukturen im Apex in Folge überlanger Elektrodenträger vermeiden (Mistik & Jolly, 2016). Bei einer konsequenten Abstimmung der CDL-LW auf die Elektrodenträgerlänge sollte die Abdeckung der Cochlea bei allen Patienten einheitlich groß sein. Die erhobene große Spannweite und die relativ große Standardabweichung verdeutlichen, dass eine Anpassung der Elektrodenträger an die vorgegebene cochleäre Anatomie im Untersuchungszeitraum noch nicht erfolgte. Zu bedenken ist, dass die Abdeckung der Länge der Cochlea in der vorliegenden Studie aus der Berechnung des Anteils der Elektrodenträgerlänge an der gemessenen CDL-LW ermittelt wurde. Es wurde nicht erhoben, wie tief der Elektrodenträger tatsächlich inseriert wurde. Die endgültige Lage im Ductus Cochlearis wurde aufgrund der Artefakte in postoperativen CTs nicht überprüft (s.o.), sondern es wurde stets eine vollständige Insertion des Elektrodenträgers angenommen, was in der klinischen Praxis vermutlich nicht immer gegeben war.

#### **4.7 Sprachverständlichkeit nach der Cochlea Implantat Versorgung**

Das postoperative Sprachverständnis der Patienten wurde mit dem Freiburger Einsilbertest geprüft und zeigte eine hohe Variabilität. Im Mittel wurde ein Verständnis von 31,65 % ( $\pm 26,89$  %) erreicht, was eine deutliche Verbesserung gegenüber einer präoperativen Gehörlosigkeit darstellt, jedoch nicht in allen Fällen für ein freies Sprachverständnis im Alltag ausreicht. Die Spannweite reichte von 0 % bis 95 % Sprachverständnis. Dieses Ergebnis zeigt eine große Variabilität in Bezug auf das Hörergebnis der mit Cochlea Implantaten versorgten Patienten. Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien mit CI-Patienten ist eingeschränkt, da international verschiedene – nur eingeschränkt vergleichbare – Tests zur postoperativen Sprachverständlichkeit in verschiedenen Sprachen durchgeführt werden. Eine Studie mit dem englischen NU-6 word score zeigte eine große Streuung der korrekt verstandenen Worte (Spannweite: 0 – 90 %, MW: 26,6 %) (Lee et al., 2010), während die Patienten in einer Studie mit der französischen Version des „Phonetically Balanced Kindergarten test“ eine geringere Spannweite im Sprachverständnis zwischen 54 % und 98 % (MW: 75,54 %) erreichten (Venail et al., 2015).

Überraschenderweise ergaben sich bei einer einzelnen Betrachtung nach Seiten getrennt (statt der Mittelung der Ergebnisse eines einzigen Patienten) rechtsseitig etwas bessere Testergebnisse (Mittelwert: 37,48 %  $\pm 28,13$  %) als linksseitig (Mittelwert: 29,96 %  $\pm 27,32$  %). Da anatomische Seitenunterschiede nicht festgestellt wurden und die Elektrodenträger bilateral die gleichen sind, findet sich dadurch keine Erklärung. Denkbar wäre, dass weitere, nicht erfasste Komponenten eine entscheidende Rolle spielen und ungleich auf rechts- bzw. linksseitig mit einem CI versorgte Patienten verteilt waren. Dazu gehört beispielsweise die Reihenfolge der Cochlea Implantat Versorgung.

##### **4.7.1 Unilateral versus bilateral versorgte Cochlea Implantat Patienten**

Patienten, die bilateral mit einem CI versorgt wurden, schnitten mit durchschnittlich 43,51 % ( $\pm 23,53$  %) korrekt verstandenen Wörtern besser ab als unilateral versorgte Patienten mit 27,69 % ( $\pm 26,84$  %) korrekt verstandenen Wörtern.

Für eine einseitige Versorgung mit einem CI sprechen hauptsächlich folgende Gründe: Es besteht keine Indikation zur CI-Implantation bei unzureichender Hörminderung bzw. ausreichendem Resthörvermögen des nicht implantierten Ohres, zum Beispiel bei einseitiger Gehörlosigkeit (engl.: „single sided deafness“; SSD) oder asymmetrischem Hörverlust mit bimodaler Versorgung (Cochlea Implantat auf einer Seite und Hörgerät auf der Gegenseite). Beide Fälle bringen eine „Überlegenheit“ des nicht implantierten Ohres mit sich. Die „unterdurchschnittlichen“ Cochlea Implantat Ergebnisse bei Patienten mit SSD sind in der Literatur beschrieben (Dirks, Nelson, Winn, & Oxenham, 2020; Marozeau, Gnansia, Ardoint, Poncet-Wallet, & Lazard, 2020; Tavora-Vieira, Rajan, Van de Heyning, & Mertens, 2019; Van de Heyning et al., 2016). In Alltagssituationen, in denen sich die Höreindrücke beider Seiten ergänzen, kann jedoch trotzdem ein sehr gutes Sprachverständnis erreicht werden.

#### **4.7.2 Ausbleibendes Sprachverständnis nach CI-Implantation**

Die hohe Anzahl an Patienten, die trotz CI kein Sprachverständnis im Freiburger Sprachtest für Einsilber erreichen konnten (52 Personen), verdeutlicht, wie wichtig weitere Forschung auf diesem Gebiet ist. Welche Faktoren ausschlaggebend dafür sind, wie sehr ein Patient von einem CI profitiert, bleibt auch in der aktuellen Literatur unklar und wird daher auch als „enigma of poor performance“ bezeichnet (Moberly, Bates, Harris, & Pisoni, 2016). Tatsächlich kann durch bisher bekannte klinische Faktoren nur 10-22% der Variabilität der Cochlea Implantat Ergebnisse erklärt werden (Blamey et al., 2013; Lazard et al., 2012).

#### **4.8 Genetische Ursachen von Innenohrschwerhörigkeit**

In der vorliegenden Patientenstichprobe wurde bei 110 Patienten mit Verdacht auf hereditäre Schwerhörigkeit eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt und bei 89 Patienten (81 %) eine genetische Ursache für Innenohrschwerhörigkeit festgestellt. In einer groß angelegten Studie von Sloan-Heggen et al. zur Erforschung genetischer Ursachen von Hörverlust wurde dagegen nur bei etwa 40 % der getesteten Patienten eine als ursächliche eingestufte genetische Veränderung gefunden. Dabei wurden die

Veränderungen in 49 verschiedenen Genen lokalisiert, während in der vorliegenden Studie 46 verschiedene Gene als ursächlich identifiziert wurden. Die hochselektive Auswahl von Patienten mit hochgradiger Schwerhörigkeit oder Gehörlosigkeit mit Indikation zur Cochlea Implantation stellt in der vorliegenden Studie eine Bevorzugung eines Phänotyps dar, der eine höhere Lösungsrate für genetische Ursachen hat (C. M. Sloan-Heggen et al., 2016; Tropitzsch et al., 2021).

Das häufigste Gen war in beiden Untersuchungen GJB2 mit 22 % bzw. 14 %. Auch SLC26A4 war mit 7 % bzw. 5,6 % jeweils unter den fünf häufigsten Genen.TECTA war mit 5 % bei Sloan-Heggen et al. unter den häufigsten vier Genen, wogegen es in der vorliegenden Studie mit 2,2 % die neunthäufigste Lokalisation darstellte. Die anderen ursächlichen Gene waren unterschiedlich verteilt. Einige genetische Mutationen, die mit Hörstörungen einhergehen, scheinen in der Bevölkerung besonders häufig zu sein. Trotzdem können viele andere Gene bei Veränderungen einen Hörverlust bedingen (Christina M. Sloan-Heggen et al., 2016). Zurzeit sind über 200 Gene allein für nicht-syndromale Schwerhörigkeit bekannt (Thorpe & Smith, 2020; Van Camp & Smith, 2021). Dies führt auch in der vorliegenden Studie dazu, dass die Anzahl der Patienten, bei denen Veränderungen im gleichen Gen gefunden werden, sehr klein ist. Die meisten Gene, deren Veränderung als ursächlich eingestuft wurde, finden sich in der Stichprobe nur bei einem Patienten. Auf dieser Basis kann keine Korrelation zwischen dem Ergebnis der Cochlea Implantat Versorgung in Bezug auf das betroffene Gen oder die zugrundeliegende Mutation hergestellt werden.

Sowohl kongenitale und prä-/perilingual auftretende Schwerhörigkeit bei Kindern als auch postlinguale Schwerhörigkeit bei Erwachsenen können im Zusammenhang mit einer genetischen Ursache stehen (Azaiez et al., 2018). Für die im späten Erwachsenenalter auftretende Presbyakusis wird eine multifaktorielle Genese von exogenen und endogenen Ursachen angenommen (Keithley, 2019; Rosen et al., 1962; Vuckovic et al., 2018). Bisher ging man davon aus, dass die hereditären Einflüsse bei Presbyakusis polygenetisch sind (Fransen et al., 2015). Aktuelle Forschungen deuten darauf hin, dass auch bei

der Presbyakusis monogenetische Ursachen vorliegen können (Boucher et al., 2020; Lewis et al., 2018).

Da in der aktuellen Forschung immer wieder neue Mutationen und Genlokalisierungen identifiziert werden, die im Zusammenhang mit Hörstörungen stehen (Van Camp G & Smith RJH, n.d.), ist von einem großen Wissensfortschritt auf diesem Bereich in der Zukunft auszugehen. Um wissenschaftlich fundierte Aussagen über die Bedeutung der genetischen Veränderungen für die individuelle Cochlea-Anatomie, den Zeitpunkt einer Hörstörung oder die Erfolgsaussichten eines CIs treffen zu können, sind groß angelegte Studien mit hohen Fallzahlen nötig. Dafür wäre eine multizentrische Zusammenarbeit mehrerer großer Kliniken/Forschungszentren über einen längeren Zeitraum erforderlich.

#### **4.9 Einflüsse auf Ergebnis der Cochlea Implantat Versorgung**

Das Ergebnis einer Cochlea Implantat Versorgung wird in der Regel durch das erzielte Sprachverständnis definiert. Hierzu wird im deutschsprachigen Raum der Freiburger Sprachtest herangezogen (Dazert et al., 2020; Zahnert et al., 2020). In der vorliegenden Arbeit wurden Korrelationen mit dem A-Wert, der CDL-LW, der Windungszahl, der Abdeckung der Länge der Cochlea und der genetischen Ursache untersucht. Für keinen dieser Parameter ergab sich eine signifikante Korrelation.

##### **4.9.1 Anatomische Parameter und das Cochlea Implantat Ergebnis**

Ob anatomische Parameter einen Bezug zum Cochlea Implantat Ergebnis haben, ist aus der Literatur bisher kaum bekannt. Es liegen nur wenige Studien zum Vergleich vor. Bisherige Studien haben den Zusammenhang der Insertionstiefe des Elektrodenträgers mit dem Cochlea Implantat Ergebnis untersucht. Wenn die Frequenzkarte der Cochlea nicht mit der bei der elektrischen Stimulation an das CI vermittelten Frequenz übereinstimmt, kann dies das Sprachverständnis negativ beeinflussen (Venail et al., 2015). Je kürzer die Insertionslänge ist, desto ausgeprägter kann die Frequenz-Orts-Beziehung zwischen Cochlea und Stimulationselektrode nicht übereinstimmen (Skinner et al., 2002). Diese fehlende Übereinstimmung wurde in der vorliegenden Studie

jedoch nicht direkt gemessen, sondern kann lediglich vermutet werden, wenn die Länge der Cochlea und die Abdeckung durch die Stimulationselektrode nicht übereinstimmen. Andere Studien haben keinen Zusammenhang zwischen Insertionstiefe und Ergebnissen in Sprachtests gefunden (Erixon et al., 2012; Lee et al., 2010).

Bei der näheren Betrachtung der Cochlea-Anatomie in Bezug auf die Sprachverständnis-Ergebnisse fiel auf, dass Personen mit einer sehr kleinen Cochlea (CDL-LW < 30 mm, A-Wert < 8 mm) relativ schlechtere Ergebnisse erzielten (maximal 25% bzw. maximal 60% Sprachverständnis). Bei Patienten mit einer kleinen Windungszahl der Cochlea war dies nicht der Fall. Auf der anderen Seite führten sehr große Werte für die Abdeckung der Cochlea zu schlechten Ergebnissen. Beides zusammengenommen lässt vermuten, dass eine zu tiefe Insertion des Elektrodenträgers in den Ductus Cochlearis nachteilhaft für das Hörergebnis nach Cochlea Implantation ist.

Eine plausible Begründung für schlechtere Sprachverständnis-Ergebnisse bei (zu) tiefer Elektrodenträger-Insertion bietet die Hypothese, dass empfindliche Strukturen am Apex der Cochlea durch den Elektrodenträger verletzt werden können. Je weiter apikal, desto enger und schmaler wird der Ductus Cochlearis. Das Risiko, funktionskritische anatomische Strukturen zu verletzen, steigt. Insbesondere wenn noch ein Resthörvermögen im Tieftonbereich besteht, kann sich eine Schädigung der apikalen Haarzellen negativ auf den Erhalt des Resthörvermögens und möglicherweise auch auf das Ergebnis der Versorgung mit dem Cochlea Implantat auswirken (Adunka et al., 2005). Ketten et al. stellten fest, dass ein Knicken, Verdrehen oder Verkanten des Elektrodenträgers vorkommen kann, ohne intraoperativ bemerkt zu werden (Ketten et al., 1998). Es wird allgemein eine optimale Insertionstiefe von 80 % empfohlen (Mistrik & Jolly, 2016). Legt man die Ergebnisse der vorliegenden Studie zugrunde, sollte ebenfalls eine Insertion tiefer als 75 – 80 % der Gesamtlänge der Cochlea vermieden werden.

#### **4.9.2 Genetische Einflüsse auf das Ergebnis nach Cochlea Implantation**

Einflüsse der genetischen Ursachen auf das Ergebnis nach Cochlea Implantat Versorgung blieben in dieser Studie unklar. Gesamt gesehen unterschieden sich alle Patienten, bei denen eine genetische Mutation als ursächlich für die Hörstörung angesehen wird, im Sprachverständnis kaum von denen, bei denen kein ursächliches Gen gefunden oder die nicht genetisch untersucht wurden (36,32 % bzw. 34,22 % mittleres Sprachverständnis). Patienten mit verschiedenen ursächlichen Genen schnitten im Freiburger Sprachtest unterschiedlich gut ab. Da die Anzahl genetisch untersuchter Patienten bzw. derer mit dem gleichen ursächlichen Gen jedoch gering war, lässt sich hieraus keine Aussage treffen. Die meisten als ursächlich eingestuften Gene wurden jeweils nur bei einem einzigen Patienten der Stichprobe gefunden, weshalb von deren Ergebnis jeweils nicht auf die Allgemeinheit geschlossen werden kann. Selbst die häufigste genetische Veränderung im GJB2-Gen wurde lediglich bei 13 Patienten gefunden. Diese schnitten mit einem Sprachverständnis von > 50 % im Mittel überdurchschnittlich gut ab – jedoch ist auch diese Gruppe zu klein, um daraus verlässlich eine Prognose für Patienten mit dieser genetischen Ursache ableiten zu können. Hierfür sind weitere Studien nötig, die sich auf den Zusammenhang von genetischen Ursachen mit dem Sprachverständnis konzentrieren und größere Stichproben liefern können.

#### **4.9.3 Sonstige Einflüsse auf das Ergebnis nach Cochlea Implantation**

Nicht berücksichtigt wurde in der vorliegenden Studie die Einstellung des Sprachprozessors (Frequenztafel). Normalerweise wird eine Standard-Frequenztafel verwendet, die aufschlüsselt, welche Frequenzen über welche Elektrodenkontakte an den Hörnerv weitergegeben werden. Diese Tafel lässt sich jedoch anpassen, die Frequenzen lassen sich somit an ihrem Repräsentationsort in der Cochlea verschieben oder die Frequenzbreite gesamt komprimieren. In einer Untersuchung, in der die Patienten selbst verschiedene Frequenztafeln mit Hörbeispielen ausprobieren und bewerten konnten, wählten einige (etwa die Hälfte) nicht die Standard-Frequenztafel als die beste aus (Jethanamest, Tan, Fitzgerald, & Svirsky, 2010). Das zeigt, dass nicht nur Länge und Position des Elektrodenträgers für ein gutes Hörverstehen

entscheidend sind, sondern auch die nachträglichen Einstellungen am CI das Ergebnis verbessern oder verschlechtern können und hier ebenfalls individuelle Lösungen gefragt sind.

Das Ergebnis nach Cochlea Implantation lässt sich nicht anhand eines bestimmten Parameters voraussagen. Die Vermutung liegt nahe, dass auch Faktoren, die in dieser Studie nicht miteinbezogen wurden, einen Einfluss darauf haben. Hierzu gehören beispielsweise Zeitpunkt und Ursache (auch nicht genetische) der Hörstörung/Ertaubung, Alter bei Implantation, Eigenschaften des CI-Modells und Einstellung des Sprachprozessors, Compliance des Patienten und viele mehr. Deren einzelner Einfluss auf den Erfolg einer Therapie mit CI, aber auch ihre gegenseitige Beeinflussung, ist bisher nur eingeschränkt untersucht (Blamey et al., 2013; Lazard et al., 2012). Weitere Studien, die solche Faktoren isoliert, aber auch konkret im Zusammenspiel untersuchen, sind daher zur weiteren Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit erforderlich.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Studie sollte die Frage behandelt werden, ob die Länge der Cochlea über die Bestimmung des A-Werts zuverlässig abgeschätzt werden kann. Darüber hinaus wurden die im Rahmen der Arbeit bestimmten anatomischen Parameter mit audiologischen Ergebnissen nach Cochlea Implantat Versorgung korreliert.

Es wurden 532 Cochleae von 266 Patienten anhand von CT- und MRT-Bildern des Felsenbeins untersucht und die anatomischen Daten wurden mit genetischen und audiologischen Daten korreliert. Es wurden der A-Wert (Range: 7,36 mm – 9,86 mm; MW  $\pm$  SD: 8,75 mm  $\pm$  0,42 mm), der B-Wert (Range: 4,85 mm – 7,35 mm. MW  $\pm$  SD: 6,19 mm  $\pm$  0,41 mm), die Gesamtlänge der knöchernen lateralen Wand der Cochlea (CDL-LW; Range: 25,0 mm – 42,9 mm; MW  $\pm$  SD: 35,15 mm  $\pm$  2,48 mm) und die Länge der ersten beiden Windungen entlang der lateralen Wand der Cochlea (2TL; Range: 23,5 mm – 36,1 mm; MW  $\pm$  SD: 30,84 mm  $\pm$  1,83 mm), sowie die Anzahl der Windungen gemessen.

Berechnungen der Cochleallänge nach Escudé et al., Alexiades et al. und Schurzig et al. legten nahe, dass sich mithilfe der basalen Durchmesser A und B die Gesamtlänge der Cochlea gut abschätzen lässt. Insbesondere der A-Wert ist gut als prädiktiver Parameter geeignet (Alexiades et al., 2015; Escude et al., 2006; Schurzig et al., 2018).

Die Verlässlichkeit der gemessenen Werte stellte sich intrapersonell als sehr gut heraus, Abweichungen der Methodik führen jedoch zu Unterschieden der Messergebnisse, weshalb die Vergleichbarkeit mit anderen Studien nur bedingt gegeben ist.

Bei den untersuchten Patienten kamen insgesamt 13 verschiedene Elektrodenträger von vier verschiedenen Herstellern (MED-EL, Cochlear, Advanced Bionics, Neurelec) zum Einsatz. Die relative Abdeckung der Cochleallänge durch die Länge des Elektrodenträgers war uneinheitlich (Range: 46,91 % - 112,00 %, MW  $\pm$  SD: 76,31 %  $\pm$  12,66 %). Der Mittelwert für die Abdeckung der Länge der Cochlea steht in Übereinstimmung mit aktuellen Empfehlungen. Die hohe Variabilität der Abdeckung steht in Zusammenhang mit

der im Erhebungszeitraum vor Durchführung dieser Studie fehlenden Kenntnis der Länge der Cochlea.

Auch die genetischen Hintergründe der Schwerhörigkeit wurden, soweit bekannt, erfasst. Dabei wurden 46 verschiedene als ursächlich eingestufte Gene gefunden. Die fünf häufigsten waren hierbei GJB2, SLC26A4, MYO7A, MYO15A und LOXHD1.

Die Ergebnisse im Freiburger Sprachtest (Einsilber, 65 dB Sprachpegel) wurden einzeln für jedes mit einem CI versorgte Ohr erfasst und wiesen eine große Heterogenität auf (Spannweite: 0 % - 95 %, MW: 33,81 %  $\pm$  27,92 %).

Es konnte weder ein Zusammenhang des Ergebnisses der Cochlea Implantat Versorgung mit der Anatomie noch mit der Genetik oder der Abdeckung der Cochlea erkannt werden. Dies weist darauf hin, dass der Hörerfolg mit einem CI von vielen Faktoren abhängt, die komplex zusammenhängen. Lediglich eine sehr hohe Abdeckung, also eine sehr tiefe Insertion des Elektrodensträgers, ging mit schlechteren Sprachverständnis-Ergebnissen einher. Dies beruht vermutlich auf Mechanismen wie der Verletzung von Strukturen im Innenohr oder dem Abknicken des Elektrodensträgers, welche mit zunehmender Insertionstiefe wahrscheinlicher werden (Adunka et al., 2005).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bestimmung des A-Werts geeignet ist, die Länge der Cochlea abzuschätzen und damit die Länge der Cochlea Implantat Elektrode individuell auszuwählen. Eine zu tiefe Insertion des Elektrodensträgers sollte vermieden werden, um unterdurchschnittliche Hörergebnisse nach der Implantation zu vermeiden. Um die Einflussfaktoren auf den Hörerfolg mit einem CI besser zu verstehen sind weitere Untersuchungen nötig.

## 6 Literaturverzeichnis:

- Adunka, O., Unkelbach, M. H., Mack, M. G., Radeloff, A., & Gstoettner, W. (2005). Predicting basal cochlear length for electric-acoustic stimulation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *131*(6), 488-492. doi:10.1001/archotol.131.6.488
- Alanazi, A., & Alzhrani, F. (2018). Comparison of cochlear duct length between the Saudi and non-Saudi populations. *Ann Saudi Med*, *38*(2), 125-129. doi:10.5144/0256-4947.2018.125
- Alexiades, G., Dhanasingh, A., & Jolly, C. (2015). Method to estimate the complete and two-turn cochlear duct length. *Otol Neurotol*, *36*(5), 904-907. doi:10.1097/mao.0000000000000620
- Avcı, E., Nauwelaers, T., Lenarz, T., Hamacher, V., & Kral, A. (2014). Variations in microanatomy of the human cochlea. *J Comp Neurol*, *522*(14), 3245-3261. doi:10.1002/cne.23594
- Azaiez, H., Booth, K. T., Ephraim, S. S., Crone, B., Black-Ziegelbein, E. A., Marini, R. J., . . . Smith, R. J. H. (2018). Genomic Landscape and Mutational Signatures of Deafness-Associated Genes. *Am J Hum Genet*, *103*(4), 484-497. doi:10.1016/j.ajhg.2018.08.006
- Barnier, A. J., Harris, C. B., Morris, T., Strutt, P., & Savage, G. (2019). The Impact of Self-Reported Hearing Difficulties on Memory Collaboration in Older Adults. *Front Neurosci*, *13*, 870. doi:10.3389/fnins.2019.00870
- Blamey, P. J., Artieres, F., Baskent, D., Bergeron, F., Beynon, A., Burke, E., . . . Lazard, D. S. (2013). Factors affecting auditory performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants: an update with 2251 patients. *Audiol Neurootol*, *18*(1), 36-47. doi:10.1159/000343189
- Bobsin, L. L., & Houston, K. T. (2015). Communication Assessment and Intervention: Implications for Pediatric Hearing Loss. *Otolaryngol Clin North Am*, *48*(6), 1081-1095. doi:10.1016/j.otc.2015.06.003
- Boisvert, I., Reis, M., Au, A., Cowan, R., & Dowell, R. C. (2020). Cochlear implantation outcomes in adults: A scoping review. *PLoS One*, *15*(5), e0232421. doi:10.1371/journal.pone.0232421
- Boucher, S., Tai, F. W. J., Delmaghani, S., Lelli, A., Singh-Estivalet, A., Dupont, T., . . . Petit, C. (2020). Ultrarare heterozygous pathogenic variants of genes causing dominant forms of early-onset deafness underlie severe presbycusis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *117*(49), 31278-31289. doi:10.1073/pnas.2010782117
- Bundesministerium für Gesundheit, B. (2008). *Kinderrichtlinie Hörscreening <2008-06-19-Kinder-Hörscreening\_BAnz.pdf>*.
- Canfarotta, M. W., Dillon, M. T., Buss, E., Pillsbury, H. C., Brown, K. D., & O'Connell, B. P. (2019). Validating a New Tablet-Based Tool in the Determination of Cochlear Implant Angular Insertion Depth. *Otol Neurotol*. doi:10.1097/MAO.0000000000002296
- Dazert, S., Thomas, J. P., Loth, A., Zahnert, T., & Stover, T. (2020). Cochlear Implantation. *Dtsch Arztebl Int*, *117*(41), 690-700. doi:10.3238/arztebl.2020.0690

- Deutscher Schwerhörigenbund e.V. (n.d.). Hintergründe einer Hörschädigung. Retrieved from <https://www.schwerhoerigen-netz.de/informationen/wir-ueber-uns/wir-ueber-uns/?L=0>
- Dhanasingh, A. (2019). Cochlear duct length along the outer wall vs organ of corti: Which one is relevant for the electrode array length selection and frequency mapping using Greenwood function? *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 5(2), 117-121. doi:10.1016/j.wjorl.2018.09.004
- Word lists for recognition tests - Part 1: Monosyllabic and polysyllabic words
- [Title (German) Sprache für Gehörprüfung - Teil 1: Ein- und mehrsilbige Wörter], (1995).
- Dirks, C. E., Nelson, P. B., Winn, M. B., & Oxenham, A. J. (2020). Sensitivity to binaural temporal-envelope beats with single-sided deafness and a cochlear implant as a measure of tonotopic match (L). *J Acoust Soc Am*, 147(5), 3626. doi:10.1121/10.0001305
- Ealy, M., & Smith, R. J. H. (2011). Otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol*, 70, 122-129. doi:10.1159/000322488
- Erixon, E., Hogstorp, H., Wadin, K., & Rask-Andersen, H. (2009). Variational anatomy of the human cochlea: implications for cochlear implantation. *Otol Neurotol*, 30(1), 14-22. doi:10.1097/MAO.0b013e31818a08e8
- Erixon, E., Kobler, S., & Rask-Andersen, H. (2012). Cochlear implantation and hearing preservation: Results in 21 consecutively operated patients using the round window approach. *Acta Otolaryngol*, 132(9), 923-931. doi:10.3109/00016489.2012.680198
- Erixon, E., & Rask-Andersen, H. (2013). How to predict cochlear length before cochlear implantation surgery. *Acta Otolaryngol*, 133(12), 1258-1265. doi:10.3109/00016489.2013.831475
- Escude, B., James, C., Deguine, O., Cochard, N., Eter, E., & Fraysse, B. (2006). The size of the cochlea and predictions of insertion depth angles for cochlear implant electrodes. *Audiol Neurootol*, 11 Suppl 1, 27-33. doi:10.1159/000095611
- Fransen, E., Bonneux, S., Corneveaux, J. J., Schrauwen, I., Di Bernardino, F., White, C. H., . . . Friedman, R. A. (2015). Genome-wide association analysis demonstrates the highly polygenic character of age-related hearing impairment. *Eur J Hum Genet*, 23(1), 110-115. doi:10.1038/ejhg.2014.56
- GBD Hearing Loss Collaborators. (2021). Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 397(10278), 996-1009. doi:10.1016/S0140-6736(21)00516-X
- Gonçalves, M. S., Silveira, A. F. D., Murashima, A. A. B., Rossato, M., & Hippolito, M. A. (2020). Otoprotection Mechanisms Against Oxidative Stress Caused by Cisplatin. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 24(1), e47-e52. doi:10.1055/s-0039-1698782
- Gopinath, B., Wang, J. J., Schneider, J., Burlutsky, G., Snowdon, J., McMahon, C. M., . . . Mitchell, P. (2009). Depressive symptoms in older adults with hearing impairments: the Blue Mountains Study. *J Am Geriatr Soc*, 57(7), 1306-1308. doi:10.1111/j.1532-5415.2009.02317.x

- Goycoolea, M. V., Goycoolea, H. G., Farfan, C. R., Rodriguez, L. G., Martinez, G. C., & Vidal, R. (1986). Effect of life in industrialized societies on hearing in natives of Easter Island. *Laryngoscope*, *96*(12), 1391-1396. doi:10.1288/00005537-198612000-00015
- Greenwood, D. D. (1990). A cochlear frequency-position function for several species--29 years later. *J Acoust Soc Am*, *87*(6), 2592-2605. doi:10.1121/1.399052
- Guild, S. (1921). A Graphic Reconstruction Method for the Study of the Organ of Corti. *The Anatomical Record*, *22*. doi:10.1002/ar.1090220205
- Hardy, M. (1938). The length of the organ of Corti in man. *American Journal of Anatomy*, *62*(2), 291-311. doi:10.1002/aja.1000620204
- Hey, M., Neben, N., Stover, T., Baumann, U., Mewes, A., Liebscher, T., . . . Hoppe, U. (2020). Outcomes for a clinically representative cohort of hearing-impaired adults using the Nucleus(R) CI532 cochlear implant. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, *277*(6), 1625-1635. doi:10.1007/s00405-020-05893-0
- Holden-Pitt, L., & Albertorio, J. (1998). Thirty years of the Annual Survey of Deaf and Hard-of-Hearing Children & Youth: a glance over the decades. *Am Ann Deaf*, *143*(2), 72-76.
- Hoppe, U., Hast, A., & Hocke, T. (2015). Audiometry-Based Screening Procedure for Cochlear Implant Candidacy. *Otol Neurotol*, *36*(6), 1001-1005. doi:10.1097/MAO.0000000000000730
- Hoppe, U., Hocke, T., Hast, A., & Iro, H. (2019). Maximum preimplantation monosyllabic score as predictor of cochlear implant outcome. *Hno*, *67*(Suppl 2), 62-68. doi:10.1007/s00106-019-0648-0
- Jagt, A., Kalkman, R. K., Briaire, J. J., Verbist, B. M., & Frijns, J. H. M. (2017). Variations in cochlear duct shape revealed on clinical CT images with an automatic tracing method. *Sci Rep*, *7*(1), 17566. doi:10.1038/s41598-017-16126-6
- Jaiyeola, M. T., & Adeyemo, A. A. (2018). Quality of life of deaf and hard of hearing students in Ibadan metropolis, Nigeria. *PLoS One*, *13*(1), e0190130. doi:10.1371/journal.pone.0190130
- Jenkins, A., Thomson, A. H., Brown, N. M., Semple, Y., Sluman, C., MacGowan, A., . . . Wiffen, P. J. (2016). Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review. *J Antimicrob Chemother*, *71*(10), 2754-2759. doi:10.1093/jac/dkw250
- Jethanamest, D., Tan, C. T., Fitzgerald, M. B., & Svirsky, M. A. (2010). A new software tool to optimize frequency table selection for cochlear implants. *Otol Neurotol*, *31*(8), 1242-1247. doi:10.1097/MAO.0b013e3181f2063e
- Kalkman, R. K., Briaire, J. J., Dekker, D. M., & Frijns, J. H. (2014). Place pitch versus electrode location in a realistic computational model of the implanted human cochlea. *Hear Res*, *315*, 10-24. doi:10.1016/j.heares.2014.06.003
- Kawano, A., Seldon, H. L., & Clark, G. M. (1996). Computer-aided three-dimensional reconstruction in human cochlear maps: measurement of the lengths of organ of Corti, outer wall, inner wall, and Rosenthal's canal. *Ann*

- Otol Rhinol Laryngol*, 105(9), 701-709.  
doi:10.1177/000348949610500906
- Keithley, E. M. (2019). Pathology and mechanisms of cochlear aging. *J Neurosci Res*. doi:10.1002/jnr.24439
- Ketten, D. R., Skinner, M. W., Wang, G., Vannier, M. W., Gates, G. A., & Neely, J. G. (1998). In vivo measures of cochlear length and insertion depth of nucleus cochlear implant electrode arrays. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 175, 1-16.
- Koch, R. W., Ladak, H. M., Elfarnawany, M., & Agrawal, S. K. (2017). Measuring Cochlear Duct Length - a historical analysis of methods and results. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 46(1), 19. doi:10.1186/s40463-017-0194-2
- Korver, A. M., Smith, R. J., Van Camp, G., Schleiss, M. R., Bitner-Glindzicz, M. A., Lustig, L. R., . . . Boudewyns, A. N. (2017). Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 16094. doi:10.1038/nrdp.2016.94
- Kuhn, M., Heman-Ackah, S. E., Shaikh, J. A., & Roehm, P. C. (2011). Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif*, 15(3), 91-105. doi:10.1177/1084713811408349
- Kumar, J. U., & Kavitha, Y. (2017). Application of Curved MPR Algorithm to High Resolution 3 Dimensional T2 Weighted CISS Images for Virtual Uncoiling of Membranous Cochlea as an Aid for Cochlear Morphometry. *J Clin Diagn Res*, 11(2), TC12-TC14. doi:10.7860/JCDR/2017/23206.9456
- Kusunoki, T., Cureoglu, S., Schachern, P. A., Sampaio, A., Fukushima, H., Oktay, M. F., & Paparella, M. M. (2004). Effects of aminoglycoside administration on cochlear elements in human temporal bones. *Auris Nasus Larynx*, 31(4), 383-388. doi:10.1016/j.anl.2004.09.011
- Lasak, J. M., Allen, P., McVay, T., & Lewis, D. (2014). Hearing loss: diagnosis and management. *Prim Care*, 41(1), 19-31. doi:10.1016/j.pop.2013.10.003
- Laurell, G. (2019). Pharmacological intervention in the field of ototoxicity. *Hno*, 67(6), 434-439. doi:10.1007/s00106-019-0663-1
- Lazard, D. S., Vincent, C., Venail, F., Van de Heyning, P., Truy, E., Sterkers, O., . . . Blamey, P. J. (2012). Pre-, per- and postoperative factors affecting performance of postlinguistically deaf adults using cochlear implants: a new conceptual model over time. *PLoS One*, 7(11), e48739. doi:10.1371/journal.pone.0048739
- Lee, J., Nadol, J. B., Jr., & Eddington, D. K. (2010). Depth of electrode insertion and postoperative performance in humans with cochlear implants: a histopathologic study. *Audiol Neurootol*, 15(5), 323-331. doi:10.1159/000289571
- Leibold, L. J. (2017). Speech Perception in Complex Acoustic Environments: Developmental Effects. *J Speech Lang Hear Res*, 60(10), 3001-3008. doi:10.1044/2017\_jslhr-h-17-0070
- Lenarz, T., & Boenninghaus, H.-G. (2012). *HNO*: Springer-Verlag.
- Lewis, M. A., Nolan, L. S., Cadge, B. A., Matthews, L. J., Schulte, B. A., Dubno, J. R., . . . Dawson, S. J. (2018). Whole exome sequencing in adult-onset hearing loss reveals a high load of predicted pathogenic variants in known deafness-associated genes and identifies new candidate genes. *BMC Med Genomics*, 11(1), 77. doi:10.1186/s12920-018-0395-1

- Lin, F. R. (2012). Hearing loss in older adults: who's listening? *Jama*, 307(11), 1147-1148. doi:10.1001/jama.2012.321
- Liu, Y. K., Qi, C. L., Tang, J., Jiang, M. L., Du, L., Li, Z. H., . . . Tang, A. Z. (2017). The diagnostic value of measurement of cochlear length and height in temporal bone CT multiplanar reconstruction of inner ear malformation. *Acta Otolaryngol*, 137(2), 119-126. doi:10.1080/00016489.2016.1221132
- Lohler, J., Walther, L. E., Hansen, F., Kapp, P., Meerpohl, J., Wollenberg, B., . . . Schmucker, C. (2019). The prevalence of hearing loss and use of hearing aids among adults in Germany: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(4), 945-956. doi:10.1007/s00405-019-05312-z
- Makary, C. A., Shin, J., Kujawa, S. G., Liberman, M. C., & Merchant, S. N. (2011). Age-related primary cochlear neuronal degeneration in human temporal bones. *J Assoc Res Otolaryngol*, 12(6), 711-717. doi:10.1007/s10162-011-0283-2
- Marozeau, J., Gnansia, D., Ardoint, M., Poncet-Wallet, C., & Lazard, D. S. (2020). The sound sensation of a pure tone in cochlear implant recipients with single-sided deafness. *PLoS One*, 15(7), e0235504. doi:10.1371/journal.pone.0235504
- Martinez-Monedero, R., Niparko, J. K., & Aygun, N. (2011). Cochlear coiling pattern and orientation differences in cochlear implant candidates. *Otol Neurotol*, 32(7), 1086-1093. doi:10.1097/MAO.0b013e31822a1ee2
- Meena, R., & Ayub, M. (2017). Genetics Of Human Hereditary Hearing Impairment. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 29(4), 671-676.
- Meng, J., Li, S., Zhang, F., Li, Q., & Qin, Z. (2016). Cochlear Size and Shape Variability and Implications in Cochlear Implantation Surgery. *Otol Neurotol*, 37(9), 1307-1313. doi:10.1097/mao.0000000000001189
- Merchant, S. N., & Nadol, J. B. (2010). *Schuknecht's Pathology of the Ear, 3rd Edition*
- Mikkola, T. M., Polku, H., Portegijs, E., Rantakokko, M., Tsai, L. T., Rantanen, T., & Viljanen, A. (2016). Self-reported hearing is associated with time spent out-of-home and withdrawal from leisure activities in older community-dwelling adults. *Aging Clin Exp Res*, 28(2), 297-302. doi:10.1007/s40520-015-0389-1
- Milenkovic, I., Schiefer, U., Ebenhoch, R., & Ungewiss, J. (2020). [Anatomy and physiology of the auditory pathway]. *Ophthalmologe*, 117(11), 1068-1073. doi:10.1007/s00347-020-01070-0
- Miller, J. D. (2007). Sex differences in the length of the organ of Corti in humans. *J Acoust Soc Am*, 121(4), EL151-155. doi:10.1121/1.2710746
- Mistik, P., & Jolly, C. (2016). Optimal electrode length to match patient specific cochlear anatomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 133 Suppl 1, S68-71. doi:10.1016/j.anorl.2016.05.001
- Moberly, A. C., Bates, C., Harris, M. S., & Pisoni, D. B. (2016). The Enigma of Poor Performance by Adults With Cochlear Implants. *Otol Neurotol*, 37(10), 1522-1528. doi:10.1097/MAO.0000000000001211
- Mosnier, I., Bebear, J. P., Marx, M., Fraysse, B., Truy, E., Lina-Granade, G., . . . Sterkers, O. (2015). Improvement of cognitive function after cochlear implantation in elderly patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 141(5), 442-450. doi:10.1001/jamaoto.2015.129

- Olusanya, B. O., Davis, A. C., & Hoffmann, H. J. (2019). Hearing loss grades and the International classification of functioning, disability and health. *Bull World Health Organ*.
- Panza, F., Lozupone, M., Sardone, R., Battista, P., Piccininni, M., Dibello, V., . . . Logroscino, G. (2019). Sensorial frailty: age-related hearing loss and the risk of cognitive impairment and dementia in later life. *Ther Adv Chronic Dis*, 10, 2040622318811000. doi:10.1177/2040622318811000
- Paul, A., Marlin, S., Parodi, M., Rouillon, I., Guerlain, J., Pingault, V., . . . Loundon, N. (2017). Unilateral Sensorineural Hearing Loss: Medical Context and Etiology. *Audiol Neurootol*, 22(2), 83-88. doi:10.1159/000474928
- Probst, R., Grevers, G., & Iro, H. (2008). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*: Georg Thieme Verlag KG.
- Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch*. (2017). Walter de Gruyter GmbH.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., . . . Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 17(5), 405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
- Rivas, A., Cakir, A., Hunter, J. B., Labadie, R. F., Zuniga, M. G., Wanna, G. B., . . . Noble, J. H. (2017). Automatic Cochlear Duct Length Estimation for Selection of Cochlear Implant Electrode Arrays. *Otol Neurotol*, 38(3), 339-346. doi:10.1097/mao.0000000000001329
- Rosen, S., Bergman, M., Plester, D., El-Mofty, A., & Satti, M. H. (1962). Presbycusis study of a relatively noise-free population in the Sudan. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 71, 727-743. doi:10.1177/000348946207100313
- Roth, T. N. (2015). Aging of the auditory system. *Handb Clin Neurol*, 129, 357-373. doi:10.1016/b978-0-444-62630-1.00020-2
- Rutherford, B. R., Brewster, K., Golub, J. S., Kim, A. H., & Roose, S. P. (2018). Sensation and Psychiatry: Linking Age-Related Hearing Loss to Late-Life Depression and Cognitive Decline. *Am J Psychiatry*, 175(3), 215-224. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17040423
- Sato, H., Sando, I., & Takahashi, H. (1991). Sexual dimorphism and development of the human cochlea. Computer 3-D measurement. *Acta Otolaryngol*, 111(6), 1037-1040. doi:10.3109/00016489109100753
- Schurzig, D., Timm, M. E., Batsoulis, C., Salcher, R., Sieber, D., Jolly, C., . . . Zoka-Assadi, M. (2018). A Novel Method for Clinical Cochlear Duct Length Estimation toward Patient-Specific Cochlear Implant Selection. *OTO Open*, 2(4), 2473974X18800238. doi:10.1177/2473974X18800238
- Sengebusch, T. (2018). *Der A-Wert als Prädiktor für die Cochlea-Länge: Korrelation mit der 3D-Rekonstruktion*. Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Shearer, A. E., Hildebrand, M. S., & Smith, R. J. H. (2017). Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews((R))*. Seattle (WA).
- Shin, K. J., Lee, J. Y., Kim, J. N., Yoo, J. Y., Shin, C., Song, W. C., & Koh, K. S. (2013). Quantitative analysis of the cochlea using three-dimensional reconstruction based on microcomputed tomographic images. *Anat Rec (Hoboken)*, 296(7), 1083-1088. doi:10.1002/ar.22714

- Silvola, J. T. (2020). Endoscopic findings and long-term hearing results for pediatric unilateral conductive hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 133, 109983. doi:10.1016/j.ijporl.2020.109983
- Skinner, M. W., Ketten, D. R., Holden, L. K., Harding, G. W., Smith, P. G., Gates, G. A., . . . Blocker, B. (2002). CT-derived estimation of cochlear morphology and electrode array position in relation to word recognition in Nucleus-22 recipients. *J Assoc Res Otolaryngol*, 3(3), 332-350. doi:10.1007/s101620020013
- Sloan-Heggen, C. M., Bierer, A. O., Shearer, A. E., Kolbe, D. L., Nishimura, C. J., Frees, K. L., . . . Smith, R. J. H. (2016). Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet*, 135(4), 441-450. doi:10.1007/s00439-016-1648-8
- Sloan-Heggen, C. M., Bierer, A. O., Shearer, A. E., Kolbe, D. L., Nishimura, C. J., Frees, K. L., . . . Smith, R. J. H. (2016). Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Human Genetics*, 135(4), 441-450. doi:10.1007/s00439-016-1648-8
- Smith, R. J., Bale, J. F., Jr., & White, K. R. (2005). Sensorineural hearing loss in children. *Lancet*, 365(9462), 879-890. doi:10.1016/s0140-6736(05)71047-3
- Stakhovskaya, O., Sridhar, D., Bonham, B. H., & Leake, P. A. (2007). Frequency map for the human cochlear spiral ganglion: implications for cochlear implants. *J Assoc Res Otolaryngol*, 8(2), 220-233. doi:10.1007/s10162-007-0076-9
- Statistisches Bundesamt, D. (2018). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung.
- Tavora-Vieira, D., Rajan, G. P., Van de Heyning, P., & Mertens, G. (2019). Evaluating the Long-Term Hearing Outcomes of Cochlear Implant Users With Single-Sided Deafness. *Otol Neurotol*, 40(6), e575-e580. doi:10.1097/MAO.0000000000002235
- Taylor, H. O., Taylor, R. J., Nguyen, A. W., & Chatters, L. (2018). Social Isolation, Depression, and Psychological Distress Among Older Adults. *J Aging Health*, 30(2), 229-246. doi:10.1177/0898264316673511
- Thong, J. F., Low, D., Tham, A., Liew, C., Tan, T. Y., & Yuen, H. W. (2017). Cochlear duct length-one size fits all? *Am J Otolaryngol*, 38(2), 218-221. doi:10.1016/j.amjoto.2017.01.015
- Thorpe, R. K., & Smith, R. J. H. (2020). Future directions for screening and treatment in congenital hearing loss. *Precis Clin Med*, 3(3), 175-186. doi:10.1093/pcmedi/pbaa025
- Timm, M. E., Majdani, O., Weller, T., Windeler, M., Lenarz, T., Buchner, A., & Salcher, R. B. (2018). Patient specific selection of lateral wall cochlear implant electrodes based on anatomical indication ranges. *PLoS One*, 13(10), e0206435. doi:10.1371/journal.pone.0206435
- Tropitzsch, A., Schade-Mann, T., Gamerainger, P., Dofek, S., Schulte, B., Schulze, M., . . . Holderried, M. (2021). Diagnostic Yield of Targeted Hearing Loss Gene Panel Sequencing in a Large German Cohort With a Balanced Age Distribution from a Single Diagnostic Center: An Eight-year Study. *Ear Hear*. doi:10.1097/aud.0000000000001159

- Tsimpida, D., Kaitelidou, D., & Galanis, P. (2018). Determinants of health-related quality of life (HRQoL) among deaf and hard of hearing adults in Greece: a cross-sectional study. *Arch Public Health*, 76, 55. doi:10.1186/s13690-018-0304-2
- Ulehlova, L., Voldrich, L., & Janisch, R. (1987). Correlative study of sensory cell density and cochlear length in humans. *Hear Res*, 28(2-3), 149-151.
- Van Camp G, & Smith RJH. (n.d.). Hereditary Hearing Loss Homepage. Retrieved from <https://hereditaryhearingloss.org>
- Van Camp, G., & Smith, R. J. H. (2021). Hereditary Hearing Loss Homepage. Retrieved from <https://hereditaryhearingloss.org>
- Van de Heyning, P., Tavora-Vieira, D., Mertens, G., Van Rompaey, V., Rajan, G. P., Muller, J., . . . Zernotti, M. E. (2016). Towards a Unified Testing Framework for Single-Sided Deafness Studies: A Consensus Paper. *Audiol Neurootol*, 21(6), 391-398. doi:10.1159/000455058
- Venail, F., Mathiolon, C., Menjot de Champfleury, S., Piron, J. P., Sicard, M., Villemus, F., . . . Uziel, A. (2015). Effects of electrode array length on frequency-place mismatch and speech perception with cochlear implants. *Audiol Neurootol*, 20(2), 102-111. doi:10.1159/000369333
- Verbist, B. M., Skinner, M. W., Cohen, L. T., Leake, P. A., James, C., Boex, C., . . . Frijns, J. H. (2010). Consensus panel on a cochlear coordinate system applicable in histologic, physiologic, and radiologic studies of the human cochlea. *Otol Neurotol*, 31(5), 722-730. doi:10.1097/MAO.0b013e3181d279e0
- Vu, T. H., Perazzini, C., Puechmaille, M., Bachy, A., Mulliez, A., Boyer, L., . . . Gabrillargues, J. (2019). CT-scan contouring technique allows for direct and reliable measurements of the cochlear duct length: implication in cochlear implantation with straight electrode-arrays. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 276(8), 2135-2140. doi:10.1007/s00405-019-05432-6
- Vuckovic, D., Mezzavilla, M., Cocca, M., Morgan, A., Brumat, M., Catamo, E., . . . Giroto, G. (2018). Whole-genome sequencing reveals new insights into age-related hearing loss: cumulative effects, pleiotropy and the role of selection. *Eur J Hum Genet*, 26(8), 1167-1179. doi:10.1038/s41431-018-0126-2
- World Health Organization. (2020). Deafness and Hearing Loss [Fact sheet]. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
- World Health Organization. (2021). *World report on hearing*. Retrieved from Geneva, 2021:
- Wu, P. Z., O'Malley, J. T., de Gruttola, V., & Liberman, M. C. (2020). Age-Related Hearing Loss Is Dominated by Damage to Inner Ear Sensory Cells, Not the Cellular Battery That Powers Them. *J Neurosci*, 40(33), 6357-6366. doi:10.1523/jneurosci.0937-20.2020
- Wurfel, W., Lanfermann, H., Lenarz, T., & Majdani, O. (2014). Cochlear length determination using Cone Beam Computed Tomography in a clinical setting. *Hear Res*, 316, 65-72. doi:10.1016/j.heares.2014.07.013
- Yoshinaga-Itano, C., Sedey, A. L., Coulter, D. K., & Mehl, A. L. (1998). Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics*, 102(5), 1161-1171. doi:10.1542/peds.102.5.1161

- Yuan, J., Sun, Y., Sang, S., Pham, J. H., & Kong, W. J. (2018). The risk of cognitive impairment associated with hearing function in older adults: a pooled analysis of data from eleven studies. *Sci Rep*, 8(1), 2137. doi:10.1038/s41598-018-20496-w
- Zahara, D., Dewi, R. D., Aboet, A., Putranto, F. M., Lubis, N. D., & Ashar, T. (2019). Variations in Cochlear Size of Cochlear Implant Candidates. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 23(2), 184-190. doi:10.1055/s-0038-1661360
- Zahnert et al. (2020, 10/2020). Cochlea Implantat Versorgung AWMF-Register-Nr. 017/071. Register-Nr. 017-071. Retrieved from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-071l\\_S2k\\_Cochlea-Implantat-Versorgung-zentral-auditorische-Implantate\\_2020-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-071l_S2k_Cochlea-Implantat-Versorgung-zentral-auditorische-Implantate_2020-12.pdf)
- Zenner, H. P. (2011). Hearing--the gateway to speech and cognition. *Dtsch Arztebl Int*, 108(25), 425. doi:10.3238/arztebl.2011.0425

## **7 Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde unter Betreuung von Prof. Dr. Hubert Löwenheim durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Marcus Müller, Arbeitsgruppenleiter im Hörforschungszentrum Tübingen.

Die Versuche wurden nach Einarbeitung durch die Labormitglieder Marcus Müller, Felix Everinghoff und Thore Schade-Mann von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Marcus Müller durch mich.

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

Tübingen, den 20.06.2023

Pia Glang