

Aus dem  
CharitéCentrum für Audiologie / Phoniatrie, Augen- und HNO-  
Heilkunde

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde  
Direktorin: Prof. Dr. Heidi Olze

## Habilitationsschrift

„Klinische und experimentelle Aspekte bei der Diagnostik  
und Therapie der Schwerhörigkeit“

zur Erlangung der der Lehrbefähigung  
für das Fach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Mohamed Mokhtar Abdelkhalek Bassiouni

**Eingereicht: Oktober 2023**

**Dekan: Prof. Dr. med. Joachim Spranger**

**1. Gutachter/in:**

**2. Gutachter/in:**

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	<i>Pathophysiologie und Konsequenzen der Schwerhörigkeit.....</i>	1
1.2	<i>Klassifikation der Schwerhörigkeit.....</i>	2
1.2.1	<i>Nach Pathomechanismus.....</i>	2
1.2.2	<i>Nach Ausprägung.....</i>	2
1.2.3	<i>Nach Alter des Auftretens.....</i>	3
1.3	<i>Diagnostische Abklärung der Schwerhörigkeit.....</i>	3
1.3.1	<i>Klinische Beurteilung.....</i>	3
1.3.2	<i>Bildgebung.....</i>	4
1.3.3	<i>Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität.....</i>	4
1.4	<i>Therapie der Schwerhörigkeit.....</i>	5
1.4.1	<i>Chirurgie.....</i>	5
1.4.2	<i>Hörgeräte.....</i>	5
1.4.3	<i>Cochlea-Implantate.....</i>	5
1.5	<i>Die Rolle der Immunhistochemie in der Hörforschung.....</i>	6
1.6	<i>Herausforderungen bei der Erforschung und Behandlung der Schwerhörigkeit.....</i>	7
1.7	<i>Zielstellung.....</i>	8
<b>2</b>	<b>Eigene Arbeiten.....</b>	<b>10</b>
2.1	<i>„Tackling the mouse-on-mouse problem in cochlear immunofluorescence: a simple double-blocking protocol for immunofluorescent labeling of murine cochlear sections with primary mouse antibodies“.....</i>	10
2.2	<i>„Identification and Characterization of TMEM119-Positive Cells in the Postnatal and Adult Murine Cochlea“.....</i>	28
2.3	<i>„The Relationship between the M1/M2 Macrophage Polarization and the Degree of Ossicular Erosion in Human Acquired Cholesteatoma: An Immunohistochemical Study“.....</i>	44
2.4	<i>„Is routine preoperative computed tomography imaging justified in otosclerosis? A retrospective single-center analysis“.....</i>	57
2.5	<i>„Lateralization pattern of the Weber tuning fork test in longstanding unilateral profound hearing loss: implications for cochlear implantation“.....</i>	64
2.6	<i>„Prospektive Vergleichsanalyse von CI-Patienten mit einseitiger Taubheit und asymmetrischem Hörverlust hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Tinnitusbelastung und psychischen Komorbiditäten“.....</i>	76

<b>3</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>89</b>
3.1	„Tackling the mouse-on-mouse problem in cochlear immunofluorescence: a simple double-blocking protocol for immunofluorescent labeling of murine cochlear sections with primary mouse antibodies” .....	89
3.2	„Identification and Characterization of TMEM119-Positive Cells in the Postnatal and Adult Murine Cochlea” .....	90
3.3	„The Relationship between the M1/M2 Macrophage Polarization and the Degree of Ossicular Erosion in Human Acquired Cholesteatoma: An Immunohistochemical Study” .....	92
3.4	„Is routine preoperative computed tomography imaging justified in otosclerosis? A retrospective single-center analysis” .....	93
3.5	„Lateralization pattern of the Weber tuning fork test in longstanding unilateral profound hearing loss: implications for cochlear implantation” .....	94
3.6	„Prospektive Vergleichsanalyse von CI-Patienten mit einseitiger Taubheit und asymmetrischem Hörverlust hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Tinnitusbelastung und psychischen Komorbiditäten” .....	96
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>98</b>
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>102</b>
<b>6</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>120</b>
<b>7</b>	<b>Erklärung</b> .....	<b>121</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Pathophysiologie und Konsequenzen der Schwerhörigkeit

Der Hörapparat des Menschen besteht aus dem äußeren, Mittel- und Innenohr (1). Der Schall wird durch den äußeren Gehörgang auf das Trommelfell und dann auf das Mittelohr übertragen. Das Mittelohr enthält die drei Gehörknöchelchen bzw. Ossikel (Hammer, Amboss und Steigbügel), die die Schallschwingungen vom Trommelfell in die Cochlea übertragen (1). Das Sinnesepithel der Cochlea besteht aus sensorischen Haarzellen und nicht-sensorischen Stützzellen (1). Haarzellen sind die Rezeptorzellen, die Schallinformationen in elektrische Signale umwandeln. Sie sind in einer Reihe von inneren Haarzellen und drei Reihen von äußeren Haarzellen angeordnet (1). Im Laufe des Lebens kommt es zu einem Verlust der Haarzellen, was in einer dauerhaften Schwerhörigkeit resultiert (2).

Schwerhörigkeit stellt weltweit eine beträchtliche Belastung dar: 430 Millionen Menschen weltweit sind davon betroffen, die finanzielle Belastung beläuft sich auf 750 Milliarden internationale Dollar jährlich (3). Schwerhörigkeit führt zu Kommunikationsschwierigkeiten und sozialer Isolation (4, 5). Zahlreiche Studien haben den Einfluss des Hörens auf die Lebensqualität gezeigt (6-8). Ein möglicher begleitender Tinnitus wird mit Stress, Ängstlichkeit und Depression in Verbindung gebracht (9-13). Unbehandelt kann die Schwerhörigkeit zur kognitiven Verschlechterung und Demenz bei älteren Menschen führen (14-16). Als Hauptrisikofaktor für Demenz hat die Schwerhörigkeit erhebliche demographische Auswirkungen auf die Gesellschaft im Allgemeinen. Da die Prävalenz der Schwerhörigkeit mit der Alterung der Bevölkerung zunimmt, könnte die potenzielle Zunahme von Demenzfällen zu höheren Gesundheitskosten, geringerer Produktivität und einer Überlastung der Pflegeressourcen führen (14-16).

## **1.2 Klassifikation der Schwerhörigkeit**

### **1.2.1 Nach Pathomechanismus**

Eine Schallleitungsschwerhörigkeit entsteht durch die Unterbrechung der mechanischen Schallübertragung im äußeren Gehörgang oder Mittelohr, bevor der Schall die Cochlea erreicht (1). Häufige Ursachen sind die akute Otitis media, die im Allgemeinen konservativ behandelt wird, und andere Mittelohrerkrankungen wie die Otosklerose und das Cholesteatom, welche chirurgisch behandelt werden (1). Die Otosklerose entsteht durch nicht-infektiöse Knochenveränderungen, die die Beweglichkeit des Steigbügels mechanisch beeinträchtigen (1, 17), während das Cholesteatom durch eine invasive chronische Entzündung mit erheblicher Morbidität verursacht wird (1, 18-20).

Sensorineurale Schwerhörigkeit (Schallempfindungsschwerhörigkeit) entsteht durch eine Funktionsstörung des Innenohrs oder des Hörnervs (1, 2). Die häufigste Ursache für die Schallempfindungsschwerhörigkeit ist der altersbedingte Verlust der Haarzellen der Cochlea, die sogenannte Presbyakusis (21, 22). Andere Ursachen können Hörstürze, ototoxische Medikamente, Infektionen, Trauma, Lärmexposition, und genetische Mutationen sein (2). Der Haarzellverlust ist nach wie vor irreversibel (2).

### **1.2.2 Nach Ausprägung**

Die Schwerhörigkeit kann nach der Ausprägung der Beeinträchtigung, gemessen in Dezibel (dB) des Hörverlusts, bei den Testfrequenzen 500, 1000, 2000 und 4000 Hz, eingeteilt werden (23).

- Normakusis: Hörverlust  $\leq 25$  dB
- Leichtgradige Schwerhörigkeit: Hörverlust  $> 25$  dB und  $\leq 40$  dB
- Mittelgradige Schwerhörigkeit: Hörverlust  $> 40$  dB und  $\leq 60$  dB
- Hochgradige Schwerhörigkeit: Hörverlust  $> 60$  dB und  $\leq 80$  dB
- An Taubheit grenzende Schwerhörigkeit: Hörverlust  $> 80$  dB

Eine Schwerhörigkeit kann bilateral oder unilateral sein. Diese Einteilung ist für die Hörrehabilitation essenziell. Unilaterale, an Taubheit grenzende

Schwerhörigkeit kann je nach dem Hörstatus der kontralateralen Seite in „Single-sided deafness“ (SSD, einseitige Ertaubung) oder „Asymmetric hearing loss“ (AHL, asymmetrischer Hörverlust) eingeteilt werden:

- 1) SSD: sensorineurale Schwerhörigkeit von  $\leq 30$  dB im kontralateralen Ohr (24)
- 2) AHL: sensorineurale Schwerhörigkeit von  $> 30$  dB und  $\leq 70$  dB im kontralateralen Ohr (24).

### **1.2.3 Nach Alter des Auftretens**

Eine angeborene Schwerhörigkeit ist bereits bei der Geburt vorhanden (25), eine erworbene Schwerhörigkeit tritt nach der Geburt auf. Eine prälinguale Schwerhörigkeit bezieht sich auf eine Hörschädigung, die vor dem Spracherwerb auftritt, entweder von Geburt an oder im frühen Kindesalter. In solchen Fällen hat die betroffene Person erhebliche Schwierigkeiten, die Sprache zu erlernen (26, 27). Dagegen tritt eine postlinguale Schwerhörigkeit nach dem Spracherwerb auf (26, 27).

## **1.3 Diagnostische Abklärung der Schwerhörigkeit**

### **1.3.1 Klinische Beurteilung**

Die Abklärung der Schwerhörigkeit beginnt mit der klinischen Untersuchung der Ohren. Die Ohruntersuchung erfolgt in der Regel mit einem Hand-Otoskop, Mikroskop (28) oder in den letzten Jahrzehnten auch mit einem Endoskop (29). Zusätzlich werden Stimmgabeltests routinemäßig durchgeführt, insbesondere der Rinne- und Weber-Test (30-33). Der Weber-Stimmgabeltest wird insbesondere bei Patienten mit einseitiger Schwerhörigkeit eingesetzt, um zwischen Schallempfindungs- und Schalleitungsschwerhörigkeit zu unterscheiden (30-33). Bei Patienten mit Schalleitungsschwerhörigkeit sollte der Ton typischerweise zu der betroffenen Seite lateralisiert werden, während er bei Schallempfindungsschwerhörigkeit zu der kontralateralen Seite lateralisiert wird (30-33). Einige Patienten mit langjähriger einseitiger Taubheit zeigen beim Weber-Test keine Lateralisation, doch dieses Phänomen ist bisher nur unzureichend verstanden worden (31, 34, 35).

Die audiologische Untersuchung umfasst die subjektive Audiometrie (Tonaudiometrie und Sprachaudiometrie) und objektive Audiometrie (Hirnstammaudiometrie und otoakustische Emissionen) (36, 37). Die Sprachaudiometrie bewertet das Wort- oder Silbenverstehen unter Standardbedingungen und ist für die Entscheidungsfindung bei der Hörrehabilitation essentiell (38).

### **1.3.2 Bildgebung**

Die Computertomografie (CT) des Felsenbeins wird bei Schallleitungsschwerhörigkeit, insbesondere bei chronischer Otitis media und beim Cholesteatom routinemäßig eingesetzt, um die Ausdehnung der Pathologie zu beurteilen und das Ausmaß der Knochenarrosion festzustellen (39). Auch bei Otosklerose wird sie zunehmend eingesetzt, um die Diagnose zu bestätigen und Komplikationen zu vermeiden (40-44). Die routinemäßige CT-Bildgebung bei Otosklerose ist jedoch nach wie vor umstritten, da diese in einfachen Fällen wohl nur sehr wenige Informationen liefert und die Behandlungsergebnisse nicht signifikant verbessert (45, 46). Die Magnetresonanztomographie kommt bei Patienten mit Schallempfindungsschwerhörigkeit in Frage, um zentrale und retrocochleäre Pathologien, wie zum Beispiel ein Akustikusneurinom, auszuschließen (39, 47).

### **1.3.3 Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität**

Ein neuer Ansatz ist die Erhebung des psychologischen Profils der Patienten durch die Befragung mittels validierter Fragebögen, um den Leidensdruck zu quantifizieren und einen Maßstab für den Vergleich mit dem postoperativen Ergebnis zu etablieren (48). Schwerhörigkeit beeinflusst stark die subjektive Lebensqualität der Patienten (7). Die Hörrehabilitation mit Cochlea-Implantat (CI) führt zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (48-52). Des Weiteren wird die Schwerhörigkeit mit Angst (53) und Depression (54) assoziiert. Auch bei SSD- und AHL-Patienten konnte der positive Einfluss der CI-Versorgung auf diese psychosozialen Parameter gezeigt werden (50, 51).

## **1.4 Therapie der Schwerhörigkeit**

### **1.4.1 Chirurgie**

Die Rolle der hörverbessernden Ohrchirurgie beschränkt sich in der Regel auf Mittelohroperationen bei Schallleitungsschwerhörigkeit wie bei Otosklerose, chronischer Otitis media und beim Cholesteatom. Dabei wird der pathologische Teil der Ossikelkette entfernt und durch eine Prothese ersetzt, gegebenenfalls mit Rekonstruktion des Trommelfells.

### **1.4.2 Hörgeräte**

Hörgeräte sind kleine elektronische Geräte zur Schallverstärkung und Hörrehabilitation bei gering- und mittelgradiger Schwerhörigkeit (55). Die Indikation für Hörgeräteversorgung in Deutschland besteht bei einer Reintonschwelle von  $>30$  dB bei mindestens einer Testfrequenz zwischen 0,5 und 4 kHz sowie einem Einsilberverstehen von  $\leq 80\%$  bei 65 dB (56). Eine Cochrane-Analyse der Literatur zeigte, dass Hörgeräte die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Hörfähigkeit bei gering- bis mittelgradiger Schwerhörigkeit signifikant verbessern können (55).

### **1.4.3 Cochlea-Implantate**

Bei hochgradiger, an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit kann ein besseres Sprachverstehen mit CI erreicht werden als mit herkömmlichen Hörgeräten (57). Die S2k-Leitlinie der deutschen Gesellschaft der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde schlägt als Indikationsschwelle für die CI-Versorgung ein monaurales Sprachverständnis im Freiburger-Einsilbertest von  $\leq 60\%$  bei 65 dB mit Hörgerät vor (57). Das CI umgeht die Haarzellen des Innenohrs und stimuliert den Hörnerv direkt elektrisch. Durch die elektrische Stimulation mit CI können sehr gute Ergebnisse hinsichtlich des Sprachverstehens und der Tinnitus-suppression erreicht werden (48, 49, 52).

Es zeigt sich eine zunehmende Evidenz, dass der Benefit der CI-Versorgung über die Hörverbesserung hinausgeht und sich positiv auf die Lebensqualität und

psychischen Komorbiditäten auswirkt (48, 49, 52). Der Großteil der Literatur bezieht sich auf Patienten mit beidseitiger Schwerhörigkeit. Jedoch erfolgt zunehmend die CI-Versorgung von Patienten mit SSD und AHL, da dadurch eine Verbesserung der Lebensqualität, Tinnitusbelastung und psychischen Komorbiditäten nachgewiesen werden konnte (24, 58-65).

### **1.5 Die Rolle der Immunhistochemie in der Hörforschung**

Bei der Immunhistochemie handelt es sich um eine Labormethode zur Färbung von Proteinen in Gewebeschnitten, um deren Expression in diesen Geweben zu untersuchen und zu lokalisieren (66-70). Es wird zunächst ein Primärantikörper verwendet, der an das gewünschte Protein bindet. Im nächsten Schritt wird ein Sekundärantikörper verwendet, der an den primären Antikörper-Protein-Komplex bindet. Der Sekundärantikörper ist an ein Enzym oder einen Farbstoff gekoppelt, der nach der Bindung an das untersuchte Protein aktiviert werden kann und so die Lokalisation des Expressionsmusters dieses Proteins in diesem Gewebe ermöglicht (66-70). Ist der Sekundärantikörper an einen Fluoreszenzfarbstoff konjugiert, spricht man von Immunfluoreszenz (70).

Immunhistochemie und Immunfluoreszenz wurden verwendet, um die Entzündungsreaktion bei akuter und chronischer Mittelohrentzündung zu charakterisieren (71). Bisher beziehen sich die meisten Studien auf Mausmodelle und in geringerem Maße menschliche Gewebeschnitte (72). Durch immunhistochemische Analyse konnten entzündliche Zellen, Leukozyten, Monozyten und Makrophagen im menschlichen Cholesteatom nachgewiesen werden (73-76). Bezüglich der Innenohrforschung stellt die Maus das am häufigsten verwendete Tiermodell dar, hauptsächlich aufgrund der Verfügbarkeit der Genomsequenzdaten und der relativen Ähnlichkeit mit der menschlichen Cochlea (77). Die Untersuchung der Proteinexpression in cochleären Gewebeschnitten von Mäusen durch Immunhistochemie und Immunfluoreszenz ist daher eine wesentliche Technik in der Innenohrforschung.

## **1.6 Herausforderungen bei der Erforschung und Behandlung der Schwerhörigkeit**

Die Haarzellen hören während der embryonalen Entwicklung der Cochlea auf, sich zu vermehren (78-84). Daher ist der Haarzellverlust irreversibel und führt zu einer dauerhaften Schwerhörigkeit (2). Da es keine zugelassene medikamentöse Therapie für die Innenohrschwerhörigkeit gibt, bleibt die CI-Versorgung die Therapie der Wahl bei hochgradiger Schwerhörigkeit. Die CI-Versorgung ist zwar bei den meisten Patienten effektiv, die Hörergebnisse sind jedoch nach wie vor unterschiedlich, insbesondere bei langer Ertaubungsdauer und kongenitaler Ertaubung. Diese Einschränkung ist besonders bei Patienten mit unilateraler Ertaubung von Bedeutung. Das Fehlen zuverlässiger elektrophysiologischer oder radiologischer Prädiktoren für den Erfolg der CI bei SSD- und AHL-Patienten könnte auf das unvollständige Verständnis der assoziierten zentralen Veränderungen zurückzuführen sein. Außerdem kann die konventionelle audiologische Outcome-Messung, die sich ausschließlich auf die Hörfähigkeit stützt, den Leidensdruck der Patientengruppen nicht erfassen, die traditionell nicht als stark eingeschränkt wahrgenommen werden, wie SSD-Patienten.

Der Mangel an zugelassenen medikamentösen Behandlungen für chronische Mittelohrerkrankungen stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Bei der chirurgischen Therapie des Cholesteatoms sind die Behandlungsergebnisse aufgrund der hohen Rezidivrate häufig suboptimal, sodass oft mehrere Ohroperationen erforderlich sind und eine dauerhafte Schwerhörigkeit entsteht. Hier könnte die Entwicklung einer medikamentösen Therapie von großer Bedeutung sein. Darüber hinaus bleiben einige klinische Aspekte der Behandlung der Schalleitungsstörung bei Mittelohrpathologien umstritten. Die Rolle der CT-Bildgebung bei Otosklerose wird zunehmend größer, bleibt aber aufgrund der damit verbundenen Kosten und Strahlenbelastung kontrovers.

In den letzten Jahren wurde die Existenz von Immunzellen in der Cochlea von Säugetieren nachgewiesen (85-96). Obwohl es Unterschiede in der Morphologie und Funktion verschiedener Immunzelltypen im Innenohr gibt, ist es schwierig, sie anhand molekularer Marker zu unterscheiden. Das Fehlen optimaler Marker

zur Unterscheidung dieser beiden zellulären Einheiten ist nach wie vor eine Herausforderung für die neurowissenschaftliche Forschung. Obwohl die Maus das wichtigste Tiermodell in der Hörforschung ist, stellt sich die Untersuchung bestimmter Proteine in Cochlea-Schnitten von Mäusen durch Immunfluoreszenz besonders problematisch dar. Leider ergibt sich bei murin gezüchteten Primärantikörpern ein hoher Signalhintergrund. Dieses Phänomen wird als "Mouse-on-mouse"-Hintergrundfärbung bezeichnet. Es resultiert aus der Bindung der Anti-Maus-Sekundärantikörper durch die (Fc) und Antigenbindenden (Fab) Fragmente der nativen Maus-Gewebe-Immunglobuline (97-104). Bei der Immunfluoreszenz kann der Anti-Maus-Sekundärantikörper die exogenen Maus-Primärantikörper nicht von den nativen Maus-Immunglobulinen der Gewebeprobe unterscheiden. Diese unerwünschte Bindung führt zu einem hohen Hintergrundsignal, das die Antigenerkennung verdecken kann, insbesondere bei der Markierung von Proteinen in der Zellmembran oder der extrazellulären Matrix.

## **1.7 Zielstellung**

Die primäre Zielstellung dieser Arbeit war es, das Verständnis der Schwerhörigkeit zu vertiefen und erweitern, um die Behandlungsergebnisse zu optimieren. Angesichts der erheblichen Auswirkungen der Schwerhörigkeit auf die Patienten und die Gesellschaft lag das Ziel der vorliegenden Studien darin, ausgewählte experimentelle und klinische Strategien bei der Erforschung, Diagnostik und Therapie der Schwerhörigkeit zu evaluieren. Die folgenden Fragestellungen sollten adressiert werden:

1. Kann das unerwünschte „Mouse-on-mouse“-Hintergrundsignal bei der Immunfluoreszenzfärbung von Cochleaschnitten der Maus durch eine doppelte Blockierungstechnik reduziert werden?
2. Ist das Transmembranprotein 119 (TMEM119) als Makrophagen- bzw. Mikroglia marker in der Cochlea geeignet?
3. Besteht eine Korrelation zwischen der Makrophagenpolarisation im Mittelohrcholesteatom und der klinischen Aggressivität?

4. Ist der routinemäßige präoperative Einsatz der CT-Bildgebung bei Otosklerose aufgrund besserer postoperativer Ergebnisse gerechtfertigt?
5. Ist das Lateralisierungsmuster des Weber-Stimmgabeltests ein Hinweis auf einen zentralen Adaptationsprozess bei langjähriger einseitiger Ertaubung?
6. Unterscheiden sich SSD- und AHL-Patienten in Hinblick auf die subjektive Höreinschätzung, krankheitsspezifische Lebensqualität und psychosoziale Parameter?

## 2 Eigene Arbeiten

### 2.1 „Tackling the mouse-on-mouse problem in cochlear immunofluorescence: a simple double-blocking protocol for immunofluorescent labeling of murine cochlear sections with primary mouse antibodies”

Die Maus ist das in der Hörforschung am häufigsten verwendete Tiermodell (77). Die immunhistochemische und Immunfluoreszenz-Färbung von Maus-Cochlea-Schnitten ist daher nach wie vor ein Hauptbestandteil der Innenohrforschung. Da viele Primärantikörper in der Maus gezüchtet werden, ergibt sich das Problem der "Mouse-on-mouse"-Hintergrundfärbung aufgrund der Wechselwirkung zwischen dem Anti-Maus-Sekundärantikörper und den nativen Immunglobulinen der Maus (97-104). In der vorliegenden Arbeit wird das Muster der "Mouse-on-mouse"-Hintergrundfluoreszenz in Schnitten der postnatalen Maus-Cochlea untersucht und charakterisiert. Außerdem wird ein Doppelblockierungs-Immunfluoreszenzprotokoll zur Immunfärbung von Kryoschnitten der Maus-Cochlea beschrieben. Das Protokoll enthält einen herkömmlichen Blockierungsschritt mit Serum und einen zusätzlichen Blockierungsschritt mit einem Anti-Maus-IgG-Blockierungsreagenz.

In einem ersten Schritt wurden die Cochlea-Abschnitte mit dem sekundären Anti-Maus-Antikörper allein gefärbt, um das Ausmaß und das Muster des "Mouse-on-mouse"-Hintergrunds zu bestimmen. Die Blockierung erfolgte entweder mittels Serum allein oder mit dem entwickelten Doppelblockierungsprotokoll. Um das Muster einer unspezifischen "Mouse-on-mouse"-Hintergrundfärbung zu bestimmen, wurden beide Gruppen von Schnitten mit einem gegen den primären Antikörper gerichteten und mit Alexa-488 konjugierten sekundären Antikörper, aber ohne primären Antikörper inkubiert. Die mit Serum blockierten Schnitte zeigten ein starkes Fluoreszenzsignal im Spirallimbus, in der Basilarmembran und im Spiralligament sowie ein mäßiges Signal in der Lamina spiralis und den interzellulären Grenzen. Dieses Hintergrundsignal kann spezifische primäre Antikörpersignale, die sich im Zytoplasma oder in der Zellmembran befinden, maskieren oder vollständig verdecken und ist besonders problematisch für

Antikörper, die gegen extrazelluläre Matrixproteine und Kollagene gerichtet sind. Bei Schnitten, die nach dem Doppelblockierungsprotokoll gefärbt wurden, war die Hintergrundfluoreszenz in allen Regionen deutlich reduziert oder sogar ganz verschwunden.

Um die Anwendbarkeit des Doppelblockierungsprotokolls zu demonstrieren, wurde ein handelsüblicher Maus-Primärantikörper (TUJ1-Klon) zum Nachweis von dem neuronalen Marker  $\beta$ 3-Tubulin verwendet. Es wurden verschiedene Inkubationszeiten und Temperaturen angewandt. In allen Gruppen führte die  $\beta$ 3-Tubulin-Färbung zu einer zytoplasmatischen Markierung der Hörnervenfaser und der Spiralganglionneuronen, was mit dem bekannten Expressionsmuster übereinstimmt. Die Inkubation über Nacht bei 4°C und für eine Stunde bei Raumtemperatur ergab praktisch identische Signale. Ein ähnliches Färbungsmuster zeigte sich nach 30-minütiger Inkubation bei 37°C und sogar nach nur 15-minütiger Inkubation. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Doppelblockierungsprotokoll zuverlässig zur Lokalisation der Proteinexpression in Cochlea-Kryoschnitten von Mäusen mit Maus-Primärantikörpern verwendet werden kann. Das Protokoll ist flexibel und lässt sich in Bezug auf die Inkubationszeiten und -schritte individuell anpassen. So kann es erheblich verkürzt werden, um den Zeitaufwand für den zusätzlichen Blockierungsschritt zu berücksichtigen.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass das unerwünschte "Mouse-on-Mouse"-Hintergrundsignal in Maus-Cochlea-Schnitten mit dieser Blockierungstechnik praktisch eliminiert werden kann, während das Immunfärbungsprotokoll nur wenig zusätzliche Zeit in Anspruch nimmt. Weitere Protokolländerungen werden beschrieben, um die Dauer des Protokolls auf der Grundlage der Inkubationstemperatur der Antikörper zu verkürzen. Schließlich werden beispielhafte Ergebnisse der Immunfluoreszenzfärbung mit handelsüblichen monoklonalen Maus-Primärantikörper dargestellt.

(Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

Quelle: **Bassiouni M**, Stölzel K, Smorodchenko A, Olze, H, Szczepek, AJ. “Tackling the mouse-on-mouse problem in cochlear immunofluorescence: a simple double-blocking protocol for immunofluorescent labeling of murine cochlear sections with primary mouse antibodies”. *Current Protocols in Mouse Biology*. 2020. Dec;10(4):e84.  
<https://doi.org/10.1002/cpmo.84>

## **2.2 „Identification and Characterization of TMEM119-Positive Cells in the Postnatal and Adult Murine Cochlea”**

Das Transmembranprotein 119 (TMEM119) wird in einer Untergruppe der residenten Makrophagenzellen des Gehirns exprimiert und wurde als Marker für gewebeansässige Mikroglia im Gehirn vorgeschlagen. Die TMEM119-Expression in der Cochlea wurde bisher nicht beschrieben. Ziel der vorliegenden Studie war es, die TMEM119-exprimierenden Zellen der postnatalen und adulten Cochlea zu charakterisieren, letztere auch nach Lärmexposition.

Durch Immunfluoreszenzfärbung von Cochlea-Kryoschnitten wurde das TMEM119-Protein in den Fibrozyten des Spirallimbus und der sich entwickelnden Stria vascularis am dritten postnatalen Tag nachgewiesen. Die Anwendung des Makrophagenmarkers Iba1 zeigte, dass TMEM119 kein Marker für Cochlea-Makrophagen ist. In der adulten Cochlea der Maus wurde die Expression von TMEM119 in den Basalzellen der Stria vascularis und in den mesenchymalen Zellen der supralimbalen Zone nachgewiesen. Die Lärmexposition war nicht mit einer qualitativen Veränderung der Typen oder Verteilungen der TMEM119-exprimierenden Zellen der adulten Cochlea assoziiert. Western-Blot-Analysen zeigten eine ähnliche TMEM119-Protein-Expressionsmenge in der postnatalen Cochlea und im Gehirngewebe.

Die Ergebnisse sprechen nicht dafür, TMEM119 als spezifischen Mikroglia- oder Makrophagenmarker in der Cochlea zu verwenden. Die genaue Rolle von TMEM119 in der Cochlea muss noch durch funktionelle Experimente untersucht werden. Die Expression von TMEM119 in den Basalzellen der Stria vascularis deutet auf eine potenzielle Rolle im Gap-Junction-System der Blut-Labyrinth-Barriere hin und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

(Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

Quelle: **Bassiouni M**, Smorodchenko A, Olze, H, Szczepek, AJ. "Identification and characterization of TMEM119-positive cells in the postnatal and adult murine cochlea". Brain Sciences. 2023. Mar 20;13(3):516.

<https://doi.org/10.3390/brainsci13030516>

### **2.3 „The Relationship between the M1/M2 Macrophage Polarization and the Degree of Ossicular Erosion in Human Acquired Cholesteatoma: An Immunohistochemical Study”**

Das Cholesteatom ist eine destruktive chronische Mittelohrerkrankung mit tumorähnlichem Wachstum und potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen (18-20). Es ist eine häufige Ursache für Hörverlust bei Kindern und Erwachsenen (105-107). Der genaue Mechanismus der Cholesteatomentstehung bleibt unklar, wird aber mit bakterieller Superinfektion, Zellproliferation und Knochendestruktion assoziiert (19, 108-110). Unbehandelt kann das Cholesteatom zur Fazialisparese oder zu intrakraniellen Komplikationen wie Meningitis und Hirnabszessen führen (19, 111). Die einzige Therapie ist nach wie vor die chirurgische Entfernung (112-114). Jedoch hat das Cholesteatom eine hohe Rezidivrate (115) und erfordert häufig mehrere Ohroperationen (116). Der daraus resultierende Hörverlust ist leider häufig dauerhaft.

Die Beteiligung entzündlicher Zellen und Makrophagen an der Pathogenese der Cholesteatomentstehung wurde bereits gezeigt (109, 117-119). Makrophagen sind eine heterogene Immunzellpopulation, die als Reaktion auf extrazelluläre Stimuli (z.B. bakterielle Infektion) in den klassisch aktivierten (M1) oder alternativ aktivierten (M2) Phänotyp polarisiert werden (120-122). Der M1-Phänotyp ist das Ergebnis des klassischen Aktivierungsweges und ist mit Phagozytose und Produktion von Entzündungsmediatoren und Zytokinen verbunden, die bei dem Gewebeumbau und der Knochendestruktion essenziell sind. Andererseits sind M2-Makrophagen das Ergebnis des alternativen Aktivierungsweges und an der Modulation des Immunsystems und der Zellreparatur beteiligt. Insgesamt wird die M1-Aktivierung also als „pro-inflammatorisch“ betrachtet, während die M2-Aktivierung als anti-inflammatorisch betrachtet wird (120-124). Die M1/M2-Makrophagenpolarisation wurde mit der Schwere chronischer entzündlicher Erkrankungen in Verbindung gebracht (123, 124). Darüber hinaus hat die pharmakologische Beeinflussung der M1/M2-Makrophagenpolarisation therapeutisches Potenzial gezeigt (125, 126). Jedoch sind die Makrophagen-Immunprofile und ihre Assoziation mit der klinischen Präsentation des

Cholesteatoms unklar. In der vorliegenden Studie wurden menschliche Cholesteatom-Präparate, die während einer sanierenden Ohroperation gewonnen wurden, retrospektiv untersucht und immunhistochemisch gefärbt, wobei eine Antikörperkombination zur Markierung von M1-Makrophagen (CD80), M2-Makrophagen (CD163) und Gesamtmakrophagen (CD68) verwendet wurde.

Die Ergebnisse zeigten, dass Cholesteatome mit ausgedehnterer Ossikelarrosion eine signifikant höhere Anzahl von M1 (CD80+) Zellen und ein höheres M1/M2-Verhältnis aufwiesen als weniger destruktive Cholesteatome (Wilcoxon-Test,  $p < 0,05$ ). Die Ossikelarrosion korrelierte signifikant mit dem M1/M2-Verhältnis (Spearman-Korrelationskoeffizient  $\rho = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Somit scheint das Ausmaß der Ossikelarrosion beim erworbenen Cholesteatom mit der M1/M2-Makrophagenpolarisation zusammenzuhängen. Diese Ergebnisse sind vielversprechend für die Entwicklung medikamentöser Therapien in Zukunft.

(Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

Quelle: **Bassiouni M**, Arens P, Zabaneh SI, Olze H, Horst D, Roßner F. The Relationship between the M1/M2 Macrophage Polarization and the Degree of Ossicular Erosion in Human Acquired Cholesteatoma: An Immunohistochemical Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Aug 18;11(16):4826.

<https://doi.org/10.3390/jcm11164826>

#### **2.4 „Is routine preoperative computed tomography imaging justified in otosclerosis? A retrospective single-center analysis”**

Die Otosklerose ist einer der häufigsten Ursachen für die Schallleitungsschwerhörigkeit bei Erwachsenen und wird durch pathologische Knochenveränderungen der Labyrinthkapsel verursacht (17, 40, 127). Die Diagnose stützt sich in der Regel auf den klinischen Verdacht und die audiologische Diagnostik (128). In den letzten Jahren wurde die hochauflösende Computertomographie (CT) des Felsenbeins zunehmend zur präoperativen Diagnostik der Otosklerose eingesetzt (40-44). Der häufigste CT-Befund sind hypodense Läsionen anterior des ovalen Fensters an der Fissula ante fenestram (fenestrale Otosklerose). Andere betroffene Bereiche sind die Cochlea, das runde Fenster, der innere Gehörgang und das Labyrinth, die zusammen als retrofenestrale Otosklerose bezeichnet werden können. Jedoch ist die Otosklerose nicht immer durch die CT-Diagnostik erkennbar; die in der Literatur angegebene Detektionsrate variiert stark (42) und reicht von 47% (129) bis 95% (130).

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Rolle der CT-Diagnostik bei der Behandlung der Otosklerose zu evaluieren und festzustellen, ob eine routinemäßige präoperative CT-Bildgebung erforderlich ist. Hierbei wurden die CT-Datensätze sowie die klinischen und audiologischen Befunde von 47 Felsenbeinen bei 40 Patienten mit gesicherter Otosklerose analysiert. Die diagnostische Sensitivität der CT-Diagnostik wurde retrospektiv evaluiert und mit dem prä- und postoperativem Audiogramm sowie mit dem intraoperativen Befund korreliert.

Die Ergebnisse zeigten, dass bei 36 von 47 operierten Felsenbeinen (76,5 %) anhand der CT-Diagnostik eine fenestrale Otosklerose festgestellt wurde. Unter diesen "CT-positiven" Ohren wurden in fünf Ohren (13,8 %) zusätzliche Anzeichen einer retrofenestralen (cochleären) Otosklerose festgestellt. Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede in den präoperativen Audiogrammen zwischen der CT-positiven und der CT-negativen Gruppe. Die durchschnittliche

präoperative Schallleitungskomponente von 25,7 dB ( $\pm$  8,3 dB) verbesserte sich nach der Operation auf 12,9 dB ( $\pm$  8,2 dB), wobei kein signifikanter Unterschied zwischen der CT-positiven und der CT-negativen Gruppe festgestellt wurde.

Insgesamt korrelierte das Vorhandensein von otosklerotischen Herden bei der CT-Diagnostik nicht mit dem präoperativen Audiogramm oder dem Operationsergebnis. In der untersuchten Kohorte lieferten die CT-Bilder keine neuen Informationen, die die Entscheidung über die Durchführung der Operation oder die Wahl der zu operierenden Seite beeinflusst hätten. Daher sprechen die vorliegenden Ergebnisse nicht für den routinemäßigen Einsatz der präoperativen CT-Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Otosklerose.

(Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

Quelle: **Bassiouni M**, Bauknecht HC, Stölzel K, Dommerich S, Olze H. "Is routine preoperative computed tomography imaging justified in otosclerosis? A retrospective single-center analysis". *Hearing, Balance and Communication*. 2022. 20:1, 58-62.

<https://doi.org/10.1080/21695717.2021.1943780>

## **2.5 „Lateralization pattern of the Weber tuning fork test in longstanding unilateral profound hearing loss: implications for cochlear implantation”**

Der Weber-Stimmgabeltest ist ein Standardinstrument der Ohruntersuchung bei Patienten mit einseitiger Schwerhörigkeit. Bei einseitiger Ertaubung sollte der Schall normalerweise zur kontralateralen Seite lateralisieren (30-33). Die Beobachtung, dass der Weber-Test bei einigen Patienten mit langjähriger einseitiger Schwerhörigkeit nicht lateralisiert, wurde bereits früher beschrieben, wird aber nach wie vor nicht genug verstanden (31, 34, 35).

In der vorliegenden Studie wurde eine retrospektive Analyse der Krankenakten von Patienten mit einseitiger Taubheit bzw. an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit (SSD oder AHL) mit einer Ertaubungsdauer von mindestens zehn Jahren durchgeführt. In dieser Patientenkohorte korrelierte eine im Kindesalter einsetzende einseitige hochgradige Schwerhörigkeit signifikant mit der fehlenden Lateralisation des Weber-Stimmgabeltests und dem Fehlen von ipsilateralem Tinnitus. Die Ergebnisse deuten auf einen zentralen Anpassungsprozess durch chronische einseitige auditorische Deprivation hin, der vor der kritischen Periode der auditorischen Reifung beginnt. Diese Hypothese könnte teilweise das suboptimale Ergebnis von CI bei Erwachsenen mit langjähriger einseitiger Taubheit erklären.

Die Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass der Weber-Test als einfaches, schnelles und kostengünstiges Instrument für das Screening von CI-Kandidaten geeignet ist und somit die Entscheidungsfindung und Beratung von Patienten mit langjähriger einseitiger Taubheit unterstützen könnte.

(Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen, Übersetzung durch den Autor)

Quelle: **Bassiouni M**, Häußler SM, Gräbel S, Szczepek AJ, Olze H. Lateralization Pattern of the Weber Tuning Fork Test in Longstanding Unilateral Profound Hearing Loss: Implications for Cochlear Implantation. *Audiology Research*. 2022. Jun 21;12(4):347-356.

<https://doi.org/10.3390/audiolres12040036>

## **2.6 „Prospektive Vergleichsanalyse von CI-Patienten mit einseitiger Taubheit und asymmetrischem Hörverlust hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Tinnitusbelastung und psychischen Komorbiditäten“**

Die CI-Versorgung von Patienten mit SSD und AHL findet zunehmend Einzug in die Praxis. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die CI-Versorgung nicht nur das Sprachverstehen bei SSD- und AHL-Patienten verbessert, sondern auch die Lebensqualität und die psychosozialen Parameter (24, 58-65, 131). In vorangegangenen Publikationen wurde ein subjektiver Benefit bei diesen Patientengruppen nach CI-Versorgung hinsichtlich der Tinnitussuppression, Stressbelastung und krankheitsspezifischen Lebensqualität durch die standardisierte Charité-Testbatterie gezeigt (50, 51, 132-134). In der Literatur existieren jedoch nur wenige Studien, in denen beide Patientengruppen vergleichend untersucht werden (135). Darüber hinaus werden AHL- und SSD-Patienten in der Literatur häufig ohne Unterteilung zusammen gruppiert (136). Es bleibt also unklar, wie sich SSD- und AHL-Patienten präoperativ und postoperativ unterscheiden. Durch eine direkte Vergleichsanalyse beider Patientengruppen könnten die individuellen Bedürfnisse der Patienten besser charakterisiert und berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie werden die Parameter subjektive Höreinschätzung, Tinnitusbelastung, Lebensqualität und psychische Komorbiditäten (Stress, Ängstlichkeit, depressive Symptomatik) bei SSD- und AHL-Patienten direkt miteinander verglichen, um die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zu identifizieren und bei der Behandlung zu adressieren. Es wurden 66 Patienten prospektiv eingeschlossen, bei denen eine CI-Operation in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Campus Virchow Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde. Präoperativ erfolgten eine Reintonaudiometrie, die Sprachaudiometrie mittels des Freiburger Einsilbertests und eine Befragung mittels validierter Fragebögen entsprechend der Charité-Testbatterie (50, 51, 132, 134). Sechs Monate nach der Erstanpassung des Sprachprozessors wurde der Freiburger Einsilbertest mit CI zur postoperativen

Verlaufskontrolle durchgeführt. Die Fragebögen wurden postoperativ erneut von den Patienten ausgefüllt. Zur Einschätzung des subjektiven Hörvermögens wurde das Oldenburger Inventar (OI) verwendet (137). Der Tinnitusfragebogen (TF) nach Goebel und Hiller (138) untersucht die subjektive Tinnitusbelastung. Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels des Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire (NCIQ) (139). Der Perceived Stress Questionnaire (PSQ) (140) wurde angewandt, um das Stressempfinden abzufragen. Des Weiteren wurde die Angstsymptomatik mittels des Generalized Anxiety Disorder-Bogen (GAD-7) (141) und die depressive Symptomatik mittels Allgemeiner Depressionsskala (ADS-L) (142) erhoben.

Die Ergebnisse zeigten, dass die SSD-Gruppe signifikant höhere NCIQ-Werte in den Subdomänen „elementare und erweiterte Schallwahrnehmung“ als die AHL-Gruppe aufwies. Darüber hinaus war das Stressniveau (PSQ) und die Ängstlichkeit (GAD-7) präoperativ bei SSD-Patienten signifikant höher als bei AHL-Patienten. Diese Unterschiede verringerten sich jedoch sechs Monate nach der CI-Versorgung und waren bei einigen Parametern statistisch nicht mehr signifikant.

Insgesamt unterscheiden sich SSD- und AHL-Patienten präoperativ signifikant. Weitere Studien sollten klären, ob diese Unterschiede auch in größeren Patientengruppen erkennbar sind. Bei SSD-Patienten können psychosoziale Faktoren eine stärkere Auswirkung auf das subjektive Ergebnis der CI-Versorgung haben als bei AHL-Patienten. Diese Aspekte sollten sowohl in der präoperativen Beratung als auch in der postoperativen Rehabilitation Beachtung finden.

(Text teilweise aus der oben genannten Publikation übernommen)

Quelle: **Bassiouni M**, Häußler SM, Ketterer MC, Szczepek AJ, Vater J, Hildebrandt L, Gröschel M, Olze H. “Prospektive Vergleichsanalyse von CI-Patienten mit einseitiger Taubheit und asymmetrischem Hörverlust hinsichtlich

der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Tinnitusbelastung und psychischen Komorbiditäten." HNO. 2023. Aug;71(8):494-503.

<https://doi.org/10.1007/s00106-023-01318-6>

### 3 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift war es, ein besseres Verständnis von Pathomechanismen und Klinik der Schwerhörigkeit zu erlangen, um die Behandlungsergebnisse zu optimieren. Aufgrund der zahlreichen negativen Folgen der Schwerhörigkeit auf die Lebensqualität (6-8), psychische Gesundheit (9-13) und Kognition (14-16) ist dieses Thema für die Patienten und die Gesellschaft von großer Bedeutung. In den vorgestellten Studien wurden experimentelle und klinische Aspekte bei der Erforschung, Diagnostik und Therapie der Schwerhörigkeit evaluiert. Das folgende Kapitel ist eine überarbeitete Fassung der Diskussionsabschnitte der vorgestellten eigenen Arbeiten.

#### **3.1 „Tackling the mouse-on-mouse problem in cochlear immunofluorescence: a simple double-blocking protocol for immunofluorescent labeling of murine cochlear sections with primary mouse antibodies”**

Bereits seit den 1980er Jahren wurde das Problem der "Mouse-on-mouse"-Färbung erkannt und durch mehrere Techniken adressiert (97-104), zum Beispiel direkt markierte Primärantikörper, die als "konjugiert" bezeichnet werden (97, 98). Der Hauptnachteil der direkten Immunfärbung mit konjugierten Antikörpern ist die geringere Empfindlichkeit aufgrund der Größe der entstehenden Immunkomplexe (97-99). Alternativ kann die Bindung der Fab-Fragmente der Anti-Maus-Sekundärantikörper an die Gewebe-Immunglobuline blockiert werden (100, 101). Aufgrund des Beitrags der Fc-Fragmente führt dieser Ansatz jedoch nicht zur vollständigen Blockierung des "Mouse-on-mouse"-Hintergrundsignals (102).

Bisher hat sich keine Blockierungsmethode allgemein durchgesetzt, da das Blockierungsprotokoll für jede Anwendung angepasst werden muss. Frühere Studien haben nämlich gezeigt, dass der "Mouse-on-mouse"-Hintergrund gewebespezifisch ist (102). Daher sind die Immunfärbungsprotokolle, die für andere Gewebetypen entwickelt wurden, nicht immer für Cochleaschnitte

geeignet, da ein erheblicher Teil der Cochlea aus extrazellulären Matrixproteinen besteht (143, 144). Daher wird das Problem des "Mouse-on-mouse"-Hintergrunds bei der Immunfärbung von Schnitten aus der Cochlea der Maus zu einer besonderen Herausforderung.

In der vorliegenden Studie konnte das "Mouse-on-mouse"-Hintergrundsignal durch ein Doppelblockierungsprotokoll zur Immunfluoreszenzfärbung von Cochlea-Kryoschnitten von Mäusen drastisch reduziert werden. Diese Technik verlängert die Dauer der Färbung nur geringfügig. Das Protokoll ist relativ einfach und flexibel. Daher wird dieses kostengünstige und unkomplizierte Protokoll für künftige Studien vorgeschlagen, bei denen ein Maus-Primärantikörper für die Immunfärbung der Cochlea der Maus verwendet werden soll.

### **3.2 „Identification and Characterization of TMEM119-Positive Cells in the Postnatal and Adult Murine Cochlea”**

In zahlreichen Studien wurden Makrophagen in der Cochlea der Maus (86, 88, 94, 145) und des Menschen (85, 87, 89, 146) nachgewiesen. Darüber hinaus wurde die Aktivierung der Makrophagen der Cochlea mit Lärmtrauma (95, 147-150), Ototoxizität (151) und Presbyakusis (146) in Verbindung gebracht.

In der Literatur ist die Nomenklatur der Immunzellen des auditorischen Systems umstritten. Makrophagen, die klassische Makrophagenmarker exprimieren, wurden in früheren Studien (91, 145, 152-155) als "mikrogliaähnliche Zellen" bezeichnet. Jedoch handelt es sich bei den mikrogliaähnlichen Zellen des auditorischen Systems wahrscheinlich nicht um echte Mikroglia (154). In der neurowissenschaftlichen Literatur hingegen werden diese beiden Populationen eindeutig als getrennte Zellpopulationen anerkannt. Diese Diskrepanz war der Grund für die Entwicklung von TMEM119-transgenen Mäusen: Ziel war es, zwischen Makrophagen, die aus Monozyten stammen, und echten Mikroglia im Gehirn zu unterscheiden (156-158).

Im Gehirn sind gewebeansässige Mikroglia durch TMEM119 markiert und stellen eine Untergruppe der Iba1-positiven Makrophagen dar (156, 158). Es wird also

vermutet, dass TMEM119 ein wertvoller Marker für gewebeansässige Mikroglia (TMEM119-positiv) ist, der sie von rekrutierten Makrophagen (TMEM119-negativ) unterscheidet (156-158). In der vorliegenden Studie wurde das Expressionsmuster von TMEM119 zum ersten Mal in der postnatalen und adulten Cochlea der Maus beschrieben. Es wurde gezeigt, dass TMEM119-Expression mit Iba1-positiven Makrophagen nicht übereinstimmt. Stattdessen wurde TMEM119 in bestimmten Zelltypen in der Stria vascularis und dem Spirallimbus nachgewiesen. Diese Ergebnisse entkoppeln TMEM119 von Iba1-exprimierenden Makrophagen in der Cochlea. In der Retina wurde gezeigt, dass die TMEM119-Expression die Mikrogliazellen der Retina nicht spezifisch markiert (159). Daraus lässt sich schließen, dass TMEM119 zwar ein spezifischer Marker für Mikroglia im Gehirn ist, scheint jedoch in der Retina kein sinnvoller Mikroglia-Marker zu sein (159). In der vorliegenden Studie sprechen die Ergebnisse ebenfalls nicht für die Verwendung von TMEM119 als Mikroglia-Marker in der Cochlea. Es bleibt also unklar, ob es echte Mikroglia in der Cochlea gibt.

In der vorliegenden Studie zeigte ein Lärmtrauma keine wesentliche Auswirkung auf das qualitative Expressionsmuster von TMEM119 in der Cochlea. Daher bleibt es herausfordernd, über die Funktion von TMEM119 in der Cochlea zu spekulieren. Das Expressionsmuster kann jedoch Aufschluss über die Funktion geben. Die Stria vascularis hat sich als bekannter Ort von lärm- und altersbedingten inflammatorischen Schäden erwiesen und ist daher ein potenzielles therapeutisches Ziel (160). Insbesondere in den Basalzellen der Stria vascularis befinden sich die "Tight junctions", die die Blut-Labyrinth-Barriere bilden (161, 162). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse auf eine mögliche Rolle von TMEM119 bei der cochleären Entzündungsreaktion in der Stria vascularis hinweisen. Weitere Studien sind erforderlich, um die Funktion von TMEM119 in der Cochlea mit Hilfe von transgenen Mausmodellen besser zu charakterisieren und seine potenzielle Rolle in der Pathophysiologie der Cochlea zu klären.

### **3.3 „The Relationship between the M1/M2 Macrophage Polarization and the Degree of Ossicular Erosion in Human Acquired Cholesteatoma: An Immunohistochemical Study”**

Der Nachweis von entzündlichen Zellen im Cholesteatom wurde in mehreren früheren Studien berichtet (109, 117-119). Die M1/M2-Makrophagenpolarisation im menschlichen Cholesteatom wurde jedoch bis zur vorliegenden Studie nicht untersucht. Es ist gezeigt worden, dass die Makrophagenpolarisation bei chronisch entzündlichen Erkrankungen (123, 124) wie Morbus Crohn (125, 163, 164) und rheumatoider Arthritis (126) die Ausprägung der Erkrankung beeinflusst. Darüber hinaus hat die pharmakologische Beeinflussung der M1/M2-Polarisation bei diesen Erkrankungen therapeutisches Potenzial gezeigt (125, 126). In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Makrophagenpolarisation und dem Ausmaß der Ossikularrosion festgestellt. Hier korrelierte eine höhere Anzahl von M1-Zellen (und damit ein höheres M1/M2-Verhältnis) signifikant mit einer fortgeschrittenen Ossikularrosion.

Ziel der vorliegenden Studie war es, ein besseres Verständnis der Immunregulation im Cholesteatom zu erlangen. Die Entwicklung eines biologischen Mittels zur Vorhersage und Quantifizierung der klinischen Aggressivität des Cholesteatoms ist von großem Interesse, da diese Vorhersage Auswirkungen auf die Behandlung haben kann. Eine weitere Motivation war die Erforschung der Möglichkeit einer medikamentösen Therapie für das Cholesteatom. Ein vielversprechendes therapeutisches Target könnte hier TNF $\alpha$  sein. In früheren Studien korrelierte der TNF $\alpha$ -Spiegel bei Cholesteatompatienten mit der Knochenerosion (165, 166). Darüber hinaus reduziert der Einsatz von TNF $\alpha$ -Inhibitoren wie Infliximab die Knochenresorption bei rheumatoider Arthritis (167). Diese therapeutische Wirkung von Infliximab wird auf eine Verschiebung der Makrophagen vom M1- zum M2-Phänotyp zurückgeführt (125, 126). Eine ähnliche potenzielle therapeutische Anwendung von Infliximab könnte beim Cholesteatom vermutet werden. In der Literatur gibt es nur einen Fallbericht über eine Spontanremission eines erworbenen Cholesteatoms, hier wurde eine klinische Remission unter systemischer Infliximab-Therapie berichtet (168). Daher wird die Hypothese aufgestellt, dass die Verlagerung vom destruktiven

M1-Signalweg auf den homöostatischen M2-Signalweg durch TNF $\alpha$ -Hemmung ein medikamentöser Therapieansatz für das Cholesteatom sein könnte.

Insgesamt unterstützt die vorliegende Studie zukünftige therapeutische Strategien und trägt zum aktuellen Verständnis der Immunregulation im Cholesteatom bei. Künftige Studien sollten die mögliche therapeutische Anwendung lokaler oder systemischer TNF $\alpha$ -Inhibitoren untersuchen, gegebenenfalls in Kombination mit einer sanierenden Ohroperation. Dieses Therapiekonzept sollte an menschlichen Gewebeproben in vitro oder an Tiermodellen in vivo getestet werden.

### **3.4 „Is routine preoperative computed tomography imaging justified in otosclerosis? A retrospective single-center analysis”**

In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen fortgeschrittener cochleärer Otosklerose und Knochenleitungsabfall beschrieben (130, 169-172). Bei isolierter fenestraler Otosklerose scheint es jedoch keine eindeutige Korrelation mit dem präoperativen oder postoperativen Audiogramm zu geben (41, 130, 169, 173, 174). Daher korreliert die CT-Bildgebung bei den meisten Patienten nicht zwingend mit der Klinik.

Die stetige Verbesserung der Qualität der CT-Bildgebung hat dazu geführt, dass sie vor der Operation immer häufiger eingesetzt wird (40-44) und in einigen Ländern inzwischen medikolegal verpflichtend ist (45). Die routinemäßige Anwendung der CT-Bildgebung bleibt jedoch umstritten (45, 46), da die Behandlungsergebnisse dadurch nicht nachweislich verbessert werden. Die routinemäßige CT-Bildgebung vor einer CI-Operation bei Erwachsenen wird ebenfalls zunehmend in Frage gestellt und in einigen Kliniken nur bei Verdacht auf Verknöcherung oder Deformität der Cochlea eingesetzt (175, 176). Bei der Otosklerose kann ein ähnlich zurückhaltender Ansatz vorgeschlagen werden, sodass die präoperative CT-Bildgebung nur bei atypischen Präsentationen oder zweifelhafter Diagnose empfohlen wird, z.B. bei Verdacht auf traumatische oder angeborene Ossikelpathologie.

Dennoch kann die präoperative CT-Bildgebung dazu beitragen, Komplikationen zu vermeiden, da seltene anatomische Varianten präoperativ erkannt werden können (171). Die Hauptfrage ist hier jedoch, ob der Wert der CT-Bildgebung in diesen seltenen Fällen eine routinemäßige präoperative Anwendung mit ihren verbundenen Strahlenrisiken rechtfertigt. In der vorliegenden Studie gab es keinen Unterschied zwischen den CT-positiven und CT-negativen Ohren in Bezug auf den präoperativen oder postoperativen Befund. Daher wird die präoperative Bildgebung nicht routinemäßig für jeden Fall empfohlen, sondern eher selektiv eingesetzt. Nach Aufklärung über die Strahlenrisiken kann eine präoperative CT-Bildgebung auf Patientenwunsch trotzdem angeboten werden, um den Patienten die bestmögliche präoperative Beratung zukommen zu lassen.

### **3.5 „Lateralization pattern of the Weber tuning fork test in longstanding unilateral profound hearing loss: implications for cochlear implantation”**

In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse des Weber-Stimmgabeltests bei einer kleinen Kohorte von SSD- und AHL-Patienten retrospektiv analysiert. In der untersuchten Kohorte gaben 61,5% der Patienten an, den Ton auf beiden Seiten gleich zu hören (keine Lateralisation). Hier kann vermutet werden, dass die langjährige einseitige auditorische Deprivation zu einem zentralen Anpassungsprozess führen könnte, ähnlich wie bei der zentralen Kompensation nach einem einseitigen Vestibularisausfall (177-179). Bei SSD- und AHL-Patienten könnte diese zentrale Adaptation zum Verlust der Lateralisation des Weber-Tests führen. Zukünftige Studien sollten eruieren, ob ein solcher Anpassungsprozess im zentralen auditorischen System das CI-Ergebnis bei SSD- und AHL-Patienten beeinflusst.

Die Auswirkungen der einseitigen Taubheit auf den auditorischen Kortex wurden in früheren Studien untersucht (180, 181). Aufgrund der Neuroplastizität sind diese zentralen Veränderungen bei Kindern durch eine CI-Versorgung reversibel (181-184). Die Reifung des auditorischen Kortex setzt sich bis ins Jugendalter hinein fort (185). Danach nimmt die Neuroplastizität des auditorischen Kortex deutlich ab. Diese kortikalen Veränderungen, die mit langjähriger auditorischer

Deprivation einhergehen, können das schlechtere Ergebnis der CI-Versorgung bei prälingualer SSD im Vergleich zu postlingualer SSD erklären. Es bleibt also herausfordernd, spezifische elektrophysiologische oder radiologische Marker als Prädiktoren für das CI-Ergebnis bei Patienten mit langjähriger SSD einzusetzen. Diese Herausforderung könnte auf das unvollständige Verständnis der mit SSD verbundenen zentralen Veränderungen zurückgeführt werden. Diese zentralen Veränderungen können möglicherweise durch die Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht werden (186, 187).

Eine weitere Herausforderung liegt darin, dass das Ergebnis der CI-Versorgung bei SSD variabel ist und von mehreren Faktoren abhängt, insbesondere von der Ertaubungsdauer (188-191). Die Korrelation zwischen der SSD-Dauer und dem postoperativen Sprachverstehen ist in der Literatur gut belegt (188). Allerdings können einige Patienten auch nach langer Ertaubungsdauer noch einen gewissen Nutzen erzielen (192). Daher kann keine Empfehlung für die längste akzeptierte SSD-Dauer für eine CI-Indikation gegeben werden, insbesondere in Anbetracht der zahlreichen anderen Störfaktoren, die das CI-Ergebnis beeinflussen.

SSD wird häufig von Tinnitus begleitet (180). Tinnitus kann als eine zentrale Reaktion auf eine periphere auditorische Deafferenzierung betrachtet werden (181, 193). Das Fehlen von Tinnitus bei angeborener SSD wurde bei experimentellen (193, 194) und klinischen (195) Studien gezeigt, was darauf hindeutet, dass Hörerfahrung für die Entwicklung eines Tinnitus essentiell ist. Außerdem muss die Dauer der Hörerfahrung für die Entwicklung eines Tinnitus ausreichend lang sein (196). Das Fehlen von Tinnitus bei erwachsenen Patienten, die seit der Kindheit an SSD leiden, kann somit auf irreversible zentrale Veränderungen hinweisen. Dieses Phänomen scheint mit der fehlenden Lateralisation des Weber-Stimmgabeltests zu korrelieren.

Insgesamt stellen die CI-Ergebnisse bei angeborener und langjähriger SSD nach wie vor eine Herausforderung dar, was die primäre Motivation für die vorliegende Studie war. Ziel der Studie war es, klinische Prädiktoren für das Ergebnis der Hörrehabilitation bei langjähriger SSD zu ermitteln. Basierend auf den

Ergebnissen der vorliegenden Studie kann vorgeschlagen werden, den Weber-Stimmgabeltest in die Standard-Testbatterie zur CI-Indikationsstellung bei SSD-Patienten aufzunehmen.

### **3.6 „Prospektive Vergleichsanalyse von CI-Patienten mit einseitiger Taubheit und asymmetrischem Hörverlust hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Tinnitusbelastung und psychischen Komorbiditäten“**

In der vorliegenden Studie zeigten sich bereits präoperativ signifikante Unterschiede zwischen SSD- und AHL-Patienten. Diese Unterschiede waren nach einem sechsmonatigen Beobachtungszeitraum nach der CI-Versorgung verringert oder sogar nicht mehr signifikant.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigte die SSD-Gruppe präoperativ signifikant höhere NCIQ-Werte in den Subdomänen „elementare und erweiterte Schallwahrnehmung“ als die AHL-Gruppe. Interessanterweise konnten die vergleichbaren präoperativen Ergebnisse des Freiburger Einsilbertests und des Oldenburger Inventars bei SSD- und AHL-Patienten die signifikanten Unterschiede im Stress- und Angstniveau zwischen den beiden Gruppen nicht ausreichend erklären. Diese Unterschiede könnten auf das jüngere Alter und die kürzere Ertaubungsdauer in der SSD-Gruppe zurückzuführen sein. Die kürzere Ertaubungsdauer der SSD-Gruppe könnte ihre Fähigkeit einschränken, sich anzupassen und die einseitige Ertaubung zu kompensieren. Darüber hinaus handelt es sich bei SSD-Patienten häufig um einen akuten Hörsturz, während AHL-Patienten eher einen schleichenden Hörverlust entwickeln. Der Altersunterschied zwischen beiden Gruppen (52 Jahre vs. 62 Jahre) könnte ebenfalls kausal relevant sein, da das Stressniveau in der Altersgruppe der 35- bis 54-Jährigen seinen Höhepunkt erreicht und danach mit dem Alter stetig abnimmt (197).

In einer systematischen Übersicht der Literatur (131) wurde die Verbesserung der Lebensqualität durch CI bei SSD-Patienten belegt. Frühere Studien haben zwar eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl bei SSD- (51, 134) als auch bei AHL-Patienten (50, 132) nach CI gezeigt, aber sie haben

diese beiden Gruppen nicht direkt miteinander verglichen. SSD-Patienten werden in der Regel als weniger beeinträchtigt wahrgenommen als AHL-Patienten, die ein Hörgerät tragen. Jedoch zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie, dass AHL- und SSD-Patienten über ähnliche subjektive Einschränkungen des Hörvermögens berichten, obwohl psychologische Komorbiditäten dabei nicht analysiert wurden (135). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten darauf hin, dass die Unterschiede bei den psychischen Komorbiditäten zwischen der SSD- und der AHL-Gruppe zum Teil auch auf die unterschiedliche Altersverteilung und Ertaubungsdauer in den beiden Gruppen zurückzuführen sind. Künftige Studien sollten durch ein Kohorten-Matching die soziodemografischen Störfaktoren berücksichtigen und kontrollieren.

Schlussendlich profitierten SSD- und AHL-Patienten von einem CI; die Wiederherstellung des binauralen Hörens ist somit bei allen schwerhörigen Patienten erstrebenswert. Der Mehrwert der vorliegenden Analyse liegt jedoch in der komplexen Outcome-Messung mittels validierter Fragebögen, da die individuellen Bedürfnisse der Patienten dadurch charakterisiert und berücksichtigt werden können. Vor allem bei SSD könnte die engmaschige Betreuung der Patienten insbesondere hinsichtlich der psychischen Komorbiditäten im Rahmen der CI-Rehabilitation die gesamte subjektive Erfahrung der Hörrehabilitation verbessern. Die Verwendung validierter Fragebögen ermöglicht eine umfassende Messung des psychosozialen Profils, um die besonders gefährdeten Patienten präoperativ besser zu identifizieren und postoperativ engmaschiger betreuen zu können.

## 4 Zusammenfassung

Schwerhörigkeit ist ein globales Gesundheitsproblem mit zahlreichen negativen Folgen für die betroffenen Patienten und die Gesellschaft im Allgemeinen. Als Hauptrisikofaktor für Demenz spielt die Schwerhörigkeit eine zentrale Rolle und hat demnach Auswirkungen, die weit über das individuelle Wohlbefinden hinausgehen und das sozioökonomische Gefüge der Gesellschaft beeinflussen. Die Patienten leiden unter sozialer Isolation und eingeschränkter Lebensqualität. Der begleitende Tinnitus wird mit Stress, Angst und Depression in Verbindung gebracht. Die übergreifende Motivation für die vorliegende Habilitationsschrift war es, das derzeitige Verständnis der Schwerhörigkeit zu erweitern, um die Behandlungsergebnisse zu optimieren.

In den letzten Jahren wurde die Existenz von Immunzellen in der Cochlea nachgewiesen. Es ist jedoch nach wie vor schwierig, die verschiedenen Immunzelltypen der Cochlea anhand molekularer Marker zu unterscheiden. Obwohl die Maus das wichtigste Tiermodell in der Hörforschung ist, scheint die Immunfärbung bestimmter Proteine in der Cochlea von Mäusen aufgrund der „Mouse-on-mouse“-Hintergrundfärbung besonders problematisch zu sein.

Der Mangel an zugelassenen medikamentösen Behandlungen für die Schwerhörigkeit stellt nach wie vor eine weitere Herausforderung dar. Bei der chirurgischen Therapie des Cholesteatoms sind die Behandlungsergebnisse aufgrund der hohen Rezidivrate oft suboptimal, sodass häufig mehrere Ohroperationen erforderlich sind und eine permanente Schwerhörigkeit resultiert. Hier könnte die Entwicklung einer medikamentösen Therapie von großer Bedeutung sein. Darüber hinaus bleiben einige klinische Aspekte der Behandlung der Schalleitungsschwerhörigkeit bei Mittelohrpathologien umstritten. Die Computertomografie erhält bei Verdacht auf Otosklerose zunehmend Einzug in die klinische Routine, bleibt aber aufgrund der damit verbundenen Kosten und Strahlenbelastung kontrovers.

Bei hochgradiger, an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit bleibt die Cochlea-Implantation (CI) die Behandlung der Wahl. Die Hörergebnisse sind aber nach wie vor unterschiedlich, insbesondere bei langer Ertaubungsdauer und angeborener Ertaubung. Diese Einschränkung ist besonders bei Patienten mit einseitiger Ertaubung (SSD) und asymmetrischem Hörverlust (AHL) von Bedeutung. Das Fehlen zuverlässiger elektrophysiologischer oder radiologischer Prädiktoren für den Erfolg der CI bei SSD- und AHL-Patienten könnte auf das unvollständige Verständnis der assoziierten zentralen Veränderungen zurückzuführen sein. Außerdem kann die konventionelle Outcome-Messung, die sich ausschließlich auf die Hörfähigkeit stützt, den Leidensdruck der Patienten nicht adäquat erfassen.

Angesichts der erheblichen Auswirkungen der Schwerhörigkeit lag das Ziel der vorliegenden Studien darin, ausgewählte experimentelle und klinische Strategien bei der Diagnostik und Therapie der Schwerhörigkeit zu evaluieren. In den vorgestellten Studien wurden verschiedene Aspekte der Pathophysiologie, der diagnostischen Ansätze und der potenziellen therapeutischen Interventionen für verschiedene Hörstörungen untersucht.

Die erste Studie zielte darauf ab, ein Immunfluoreszenzprotokoll mit einer doppelten Blockierungstechnik zu entwickeln und optimieren, um das Problem des unerwünschten "Mouse-on-mouse"-Hintergrundsignals zu lösen. Hierbei wurde das Muster der "Mouse-on-mouse"-Hintergrundfluoreszenz in der Cochlea zum ersten Mal beschrieben. Dieses doppelte Blockierungsprotokoll ermöglichte die präzise Visualisierung spezifischer Proteinexpression in der Cochlea der Maus durch die Immunfluoreszenzfärbung.

Die zweite Studie konzentrierte sich auf die Charakterisierung der Expression von dem Mikroglia-Marker, TMEM119, in der Cochlea. Hierbei zeigte sich, dass TMEM119-Expression nicht in den Iba1-positiven Makrophagen exprimiert wurde. Stattdessen wurde TMEM119 in bestimmten Zelltypen in der Stria vascularis und dem Spirallimbus nachgewiesen. Die Ergebnisse sprechen nicht für die Verwendung von TMEM119 als Marker für Mikroglia in der Cochlea. Die Einführung von Lärmtrauma wirkte sich nicht auf das qualitative

Expressionsmuster von TMEM119 in der Cochlea aus. Weitere Studien sind erforderlich, um die Funktion von TMEM119 in der Cochlea besser zu charakterisieren und seine potenzielle Rolle in der Pathophysiologie der Cochlea zu klären.

In der dritten Studie wurde eine immunhistochemische Analyse zur Charakterisierung der M1/M2-Makrophagenpolarisation in menschlichen Cholesteatompräparaten eingesetzt. Hierbei korrelierte eine höhere Anzahl von M1-Makrophagen (und damit ein höheres M1/M2-Verhältnis) signifikant mit einer fortgeschrittenen Ossikelarrosion. Es ist zu erwarten, dass die Ergebnisse zur Entwicklung medikamentöser Therapie beitragen, da die pharmakologische Beeinflussung der Makrophagenpolarisation sich bei anderen entzündlichen Erkrankungen therapeutisch sinnvoll erwies.

Die vierte Studie untersuchte den Nutzen der routinemäßigen CT-Bildgebung bei der Otosklerose. In der untersuchten Kohorte korrelierte das Vorhandensein von otosklerotischen Herden bei der CT-Diagnostik nicht mit dem präoperativen Audiogramm oder dem Operationsergebnis. In der untersuchten Kohorte lieferten die CT-Bilder keine neuen Erkenntnisse, die die Entscheidung über die Durchführung der Operation oder die Wahl der zu operierenden Seite beeinflusst hätten. Daher sprechen die vorliegenden Ergebnisse nicht für den routinemäßigen Einsatz der präoperativen CT-Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Otosklerose.

Die fünfte Studie untersuchte die Lateralisation des Weber-Stimmgabeltests bei Patienten mit langjähriger SSD oder AHL. In dieser Patientenkohorte korrelierte eine im Kindesalter einsetzende einseitige Taubheit signifikant mit der fehlenden Lateralisation des Weber-Stimmgabeltests und dem Fehlen von ipsilateralem Tinnitus. Die Ergebnisse deuten auf einen zentralen Anpassungsprozess durch chronische einseitige auditorische Deprivation hin, der vor der kritischen Periode der auditorischen Reifung beginnt. Diese Hypothese könnte teilweise das suboptimale CI-Ergebnis bei langjähriger SSD erklären. Die Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass der Weber-Test als einfaches, schnelles und kostengünstiges Instrument für das Screening von CI-Kandidaten geeignet ist

und somit die Beratung von Patienten mit langjähriger einseitiger Taubheit verbessern könnte.

Die sechste Studie befasste sich schließlich mit einer Vergleichsanalyse von CI-Patienten mit SSD und AHL in Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Tinnitusbelastung und psychischen Komorbiditäten. Die präoperative Stressbelastung und Angstsymptomatik waren bei SSD-Patienten signifikant höher als bei AHL-Patienten. Diese Unterschiede verringerten sich jedoch sechs Monate nach der CI-Versorgung und waren teilweise nicht mehr statistisch signifikant. Die Ergebnisse zeigten, dass SSD- und AHL-Patienten sich präoperativ signifikant unterscheiden. Bei SSD-Patienten können psychosoziale Faktoren eine stärkere Auswirkung auf das subjektive Ergebnis der CI-Versorgung haben als bei AHL-Patienten. Diese Aspekte sollten sowohl in der präoperativen Beratung als auch in der postoperativen Rehabilitation Beachtung finden.

Zusammengenommen sollen die vorgestellten Studien einen umfassenden Überblick über die Schwerhörigkeit bieten, der von der Grundlagenforschung bis hin zur klinischen Evaluation der Diagnostik und Therapie reicht. Durch die Verknüpfung dieser Studien in einem gemeinsamen Kontext trägt diese kumulative Habilitationsschrift zu einem breiteren Verständnis der Schwerhörigkeit bei und unterstützt die Entwicklung verbesserter diagnostischer und therapeutischer Ansätze in Zukunft.

## 5 Literatur

1. Schuknecht HF. Pathology of the Ear. 1974. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts.
2. Nadol JB, Jr. Hearing loss. The New England journal of medicine. 1993;329(15):1092-102. doi: 10.1056/nejm199310073291507.
3. WHO - World Health Organization. Fact sheet on deafness and hearing loss. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>. Zugegriffen am 21.08.2023.
4. Mick P, Kawachi I, Lin FR. The association between hearing loss and social isolation in older adults. Otolaryngology-head and neck surgery. 2014;150(3):378-84. doi: 10.1177/0194599813518021.
5. Shukla A, Harper M, Pedersen E, Goman A, Suen JJ, Price C, et al. Hearing Loss, Loneliness, and Social Isolation: A Systematic Review. Otolaryngology-head and neck surgery. 2020;162(5):622-33. doi: 10.1177/0194599820910377.
6. Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Wiley TL, Nondahl DM. The impact of hearing loss on quality of life in older adults. The Gerontologist. 2003;43(5):661-8. doi: 10.1093/geront/43.5.661.
7. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. Clinical interventions in aging. 2012;7:159-63. doi: 10.2147/cia.s26059.
8. Nordvik Ø, Laugen Heggdal PO, Brännström J, Vassbotn F, Aarstad AK, Aarstad HJ. Generic quality of life in persons with hearing loss: a systematic literature review. BMC ear, nose, and throat disorders. 2018;18:1. doi: 10.1186/s12901-018-0051-6.
9. Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. Relationship between tinnitus severity and psychiatric disorders. Psychosomatics. 2006;47(4):282-8. doi: 10.1176/appi.psy.47.4.282.
10. Goma MA, Elmagd MH, Elbadry MM, Kader RM. Depression, Anxiety and Stress Scale in patients with tinnitus and hearing loss. European archives of oto-rhino-laryngology. 2014;271(8):2177-84. doi: 10.1007/s00405-013-2715-6.
11. McCormack A, Edmondson-Jones M, Fortnum H, Dawes PD, Middleton H, Munro KJ, et al. Investigating the association between tinnitus severity and symptoms of depression and anxiety, while controlling for neuroticism, in a large middle-aged UK population. International journal of audiology. 2015;54(9):599-604. doi: 10.3109/14992027.2015.1014577.

12. Boecking B, Biehl R, Brueggemann P, Mazurek B. Health-Related Quality of Life, Depressive Symptoms, Anxiety, and Somatization Symptoms in Male and Female Patients with Chronic Tinnitus. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(13). doi: 10.3390/jcm10132798.
13. Hackenberg B, Döge J, O'Brien K, Bohnert A, Lackner KJ, Beutel ME, et al. Tinnitus and Its Relation to Depression, Anxiety, and Stress-A Population-Based Cohort Study. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(3). doi: 10.3390/jcm12031169.
14. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Archives of neurology*. 2011;68(2):214-20. doi: 10.1001/archneurol.2010.362.
15. Lin FR. Hearing loss and cognition among older adults in the United States. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2011;66(10):1131-6. doi: 10.1093/gerona/qlr115.
16. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA otolaryngology- head & neck surgery*. 2018;144(2):115-26. doi: 10.1001/jamaoto.2017.2513.
17. Schuknecht HF, Barber W. Histologic variants in otosclerosis. *Laryngoscope*. 1985;95(11):1307-17. doi: 10.1288/00005537-198511000-00003.
18. Maksimovic Z, Rukovanjski M. Intracranial complications of cholesteatoma. *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*. 1993;47(1):33-6.
19. Kuo CL, Shiao AS, Yung M, Sakagami M, Sudhoff H, Wang CH, et al. Updates and knowledge gaps in cholesteatoma research. *BioMed Research International*. 2015;2015:854024. doi: 10.1155/2015/854024.
20. Lee JA, Fuller SR, Nguyen SA, Meyer TA. Factors affecting complications and comorbidities in children with cholesteatoma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020;135:110080. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110080.
21. Schuknecht HF, Gacek MR. Cochlear pathology in presbycusis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1993;102(1 Pt 2):1-16. doi: 10.1177/00034894931020s101.
22. Wu PZ, O'Malley JT, de Gruttola V, Liberman MC. Age-Related Hearing Loss Is Dominated by Damage to Inner Ear Sensory Cells, Not the Cellular Battery That Powers Them. *Journal of neuroscience*. 2020;40(33):6357-66. doi: 10.1523/jneurosci.0937-20.2020.
23. WHO - World Health Organization. Report of the Informal Working Group on Prevention of Deafness and Hearing Impairment Programme Planning,

Geneva, 18-21 June 1991. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/58839>. Zugegriffen am 21.08.2023.

24. Arndt S, Laszig R, Aschendorff A, Hassepas F, Beck R, Wesarg T. Cochlea-Implantat-Versorgung von Patienten mit einseitiger Taubheit oder asymmetrischem Hörverlust. *HNO*. 2017;65(7):586-98. doi: 10.1007/s00106-016-0294-8.

25. Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MA, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:16094. doi: 10.1038/nrdp.2016.94.

26. de Graaf R, Bijl RV. Determinants of mental distress in adults with a severe auditory impairment: differences between prelingual and postlingual deafness. *Psychosomatic medicine*. 2002;64(1):61-70. doi: 10.1097/00006842-200201000-00009.

27. Rotteveel LJ, Snik AF, Vermeulen AM, Cremers CW, Mylanus EA. Speech perception in congenitally, pre-lingually and post-lingually deaf children expressed in an equivalent hearing loss value. *Clinical otolaryngology*. 2008;33(6):560-9. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01833.x.

28. Burns JL. Ear examination: the otoscope. *The Journal of otolaryngology*. 1993;22(1):3.

29. Bassiouni M, Ahmed DG, Zabaneh SI, Dommerich S, Olze H, Arens P, et al. Endoscopic ear examination improves self-reported confidence in ear examination skills among undergraduate medical students compared with handheld otoscopy. *GMS journal for medical education*. 2022;39(1):Doc3. doi: 10.3205/zma001524.

30. Huizing EH. Lateralization of bone conduction into the better ear in conductive deafness. Paradoxical Weber test in unilaterally operated otosclerosis. *Acta oto-laryngologica*. 1970;69(6):395-401. doi: 10.3109/00016487009123384.

31. Guindi GM. Lateralization of the Weber response after stapedectomy. *British journal of audiology*. 1981;15(2):97-100. doi: 10.3109/03005368109081421.

32. Blakley BW, Siddique S. A qualitative explanation of the Weber test. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 1999;120(1):1-4. doi: 10.1016/S0194-5998(99)70361-X.

33. Sichel JY, Freeman S, Sohmer H. Lateralization during the Weber test: animal experiments. *Laryngoscope*. 2002;112(3):542-6. doi: 10.1097/00005537-200203000-00024.

34. Scott-Brown WG, Ballantyne J, Groves J. *Scott-Brown's diseases of the ear, nose and throat: The ear*. 1979. Butterworth's, Woburn, Massachusetts.

35. Ghosh P. Weber-QUO vedis? *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 1995;47(2):140-1. doi: 10.1007/bf03047946.
36. Hoth S, Steffens T. Audiometrie - Die Untersuchung des Gehörs und seine technische Versorgung. In: Kramme R, editor. *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. Springer, Heidelberg; 2016. p. 1-61.
37. Davies RA. Audiometry and other hearing tests. *Handbook of clinical neurology*. 2016;137:157-76. doi: 10.1016/b978-0-444-63437-5.00011-x.
38. Hoppe U, Hast A. Sprachaudiometrie bei der Indikation von Hörhilfen und Hörimplantaten. *HNO*. 2017;65(3):195-202. doi: 10.1007/s00106-016-0291-y.
39. St Martin MB, Hirsch BE. Imaging of hearing loss. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2008;41(1):157-78, vi-vii. doi: 10.1016/j.otc.2007.10.007.
40. Quesnel AM, Moonis G, Appel J, O'Malley JT, McKenna MJ, Curtin HD, et al. Correlation of computed tomography with histopathology in otosclerosis. *Otology & neurotology*. 2013;34(1):22-8. doi: 10.1097/MAO.0b013e318277a1f7.
41. Yagi C, Morita Y, Takahashi K, Ogi M, Oshima S, Yamamoto Y, et al. Otosclerosis: anatomical distribution of otosclerotic loci analyzed by high-resolution computed tomography. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2019;276(5):1335-40. doi: 10.1007/s00405-019-05385-w.
42. Kanzara T, Virk JS. Diagnostic performance of high resolution computed tomography in otosclerosis. *World journal of clinical cases*. 2017;5(7):286-91. doi: 10.12998/wjcc.v5.i7.286.
43. Lee TC, Aviv RI, Chen JM, Nedzelski JM, Fox AJ, Symons SP. CT grading of otosclerosis. *American journal of neuroradiology*. 2009;30(7):1435-9. doi: 10.3174/ajnr.A1558.
44. Purohit B, Hermans R, De Beeck KO. Imaging in otosclerosis: a pictorial review. *Insights into imaging*. 2014;5(2):245-52. doi: 10.1007/s13244-014-0313-9.
45. Aldren CP, Bibas T, Bittermann AJN, Browning GG, Grolman W, Rea PA, et al. Otosclerosis. In: Watkinson JC, Clarke RW, editors. *Scott-Brown's otorhinolaryngology and head and neck surgery*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2018. p. 1061-92.
46. McElveen JT, Jr., Kutz JW, Jr. Controversies in the Evaluation and Management of Otosclerosis. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2018;51(2):487-99. doi: 10.1016/j.otc.2017.11.017.
47. Verbist BM. Imaging of sensorineural hearing loss: a pattern-based approach to diseases of the inner ear and cerebellopontine angle. *Insights into imaging*. 2012;3(2):139-53. doi: 10.1007/s13244-011-0134-z.

48. Olze H, Szczepek AJ, Haupt H, Förster U, Zirke N, Gräbel S, et al. Cochlear implantation has a positive influence on quality of life, tinnitus, and psychological comorbidity. *Laryngoscope*. 2011;121(10):2220-7. doi: 10.1002/lary.22145.
49. Hirschfelder A, Gräbel S, Olze H. The impact of cochlear implantation on quality of life: the role of audiologic performance and variables. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2008;138(3):357-62. doi: 10.1016/j.otohns.2007.10.019.
50. Ketterer MC, Knopke S, Häußler SM, Hildenbrand T, Becker C, Gräbel S, et al. Asymmetric hearing loss and the benefit of cochlear implantation regarding speech perception, tinnitus burden and psychological comorbidities: a prospective follow-up study. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2018;275(11):2683-93. doi: 10.1007/s00405-018-5135-9.
51. Häußler SM, Köpke V, Knopke S, Gräbel S, Olze H. Multifactorial positive influence of cochlear implantation on patients with single-sided deafness. *Laryngoscope*. 2020;130(2):500-6. doi: 10.1002/lary.28007.
52. Plath M, Marienfeld T, Sand M, van de Weyer PS, Praetorius M, Plinkert PK, et al. Prospective study on health-related quality of life in patients before and after cochlear implantation. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2022;279(1):115-25. doi: 10.1007/s00405-021-06631-w.
53. Cosh S, Naël V, Carrière I, Daien V, Amieva H, Delcourt C, et al. Bidirectional associations of vision and hearing loss with anxiety: prospective findings from the Three-City Study. *Age and ageing*. 2018;47(4):582-9. doi: 10.1093/ageing/afy062.
54. Li CM, Zhang X, Hoffman HJ, Cotch MF, Themann CL, Wilson MR. Hearing impairment associated with depression in US adults, National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2010. *JAMA otolaryngology - head & neck surgery*. 2014;140(4):293-302. doi: 10.1001/jamaoto.2014.42.
55. Ferguson MA, Kitterick PT, Chong LY, Edmondson-Jones M, Barker F, Hoare DJ. Hearing aids for mild to moderate hearing loss in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9(9):Cd012023. doi: 10.1002/14651858.
56. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Hilfsmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Hilfsmittel-Richtlinie/HilfsM-RL). 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2467/HilfsM-RL\\_2021-03-18\\_iK-2021-04-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2467/HilfsM-RL_2021-03-18_iK-2021-04-01.pdf). Zugegriffen am 21.08.2023.
57. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. S2k-Leitlinie Cochlea-Implantat Versorgung. 2020. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-071I\\_S2k\\_Cochlea-Implantat-Versorgung-zentral-auditorische-Implantate\\_2020-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-071I_S2k_Cochlea-Implantat-Versorgung-zentral-auditorische-Implantate_2020-12.pdf). Zugegriffen am 21.08.2023

58. Arndt S, Laszig R, Aschendorff A, Beck R, Schild C, Hassepas F, et al. Einseitige Taubheit und Cochlear-implant-Versorgung: Audiologische Diagnostik und Ergebnisse. *HNO*. 2011;59(5):437-46. doi: 10.1007/s00106-011-2318-8.
59. Arndt S, Aschendorff A, Laszig R, Beck R, Schild C, Kroeger S, et al. Comparison of pseudobinaural hearing to real binaural hearing rehabilitation after cochlear implantation in patients with unilateral deafness and tinnitus. *Otology & Neurotology*. 2011;32(1):39-47. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181fcf271.
60. Vermeire K, Van de Heyning P. Binaural hearing after cochlear implantation in subjects with unilateral sensorineural deafness and tinnitus. *Audiology and Neurotology*. 2009;14(3):163-71. doi: 10.1159/000171478.
61. Van de Heyning P, Vermeire K, Diebl M, Nopp P, Anderson I, De Ridder D. Incapacitating unilateral tinnitus in single-sided deafness treated by cochlear implantation. *The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2008;117(9):645-52. doi: 10.1177/000348940811700903.
62. Dillon MT, Buss E, Rooth MA, King ER, Deres EJ, Buchman CA, et al. Effect of Cochlear Implantation on Quality of Life in Adults with Unilateral Hearing Loss. *Audiology and Neurotology*. 2017;22(4-5):259-71. doi: 10.1159/000484079.
63. Finke M, Strauß-Schier A, Kludt E, Büchner A, Illg A. Speech intelligibility and subjective benefit in single-sided deaf adults after cochlear implantation. *Hearing Research*. 2017;348:112-9. doi: 10.1016/j.heares.2017.03.002.
64. Punte AK, Vermeire K, Hofkens A, De Bodt M, De Ridder D, Van de Heyning P. Cochlear implantation as a durable tinnitus treatment in single-sided deafness. *Cochlear Implants International*. 2011;12 Suppl 1:S26-9. doi: 10.1179/146701011x13001035752336.
65. Sladen DP, Frisch CD, Carlson ML, Driscoll CL, Torres JH, Zeitler DM. Cochlear implantation for single-sided deafness: A multicenter study. *Laryngoscope*. 2017;127(1):223-8. doi: 10.1002/lary.26102.
66. Swanson PE. Foundations of immunohistochemistry. A practical review. *American journal of clinical pathology*. 1988;90(3):333-9. doi: 10.1093/ajcp/90.3.333.
67. Matos LL, Trufelli DC, de Matos MG, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an important tool in biomarkers detection and clinical practice. *Biomarker insights*. 2010;5:9-20. doi: 10.4137/bmi.s2185.
68. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *Journal of pathology and translational medicine*. 2016;50(6):411-8. doi: 10.4132/jptm.2016.08.08.

69. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2019;1897:289-98. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5\_25.
70. Im K, Mareninov S, Diaz MFP, Yong WH. An Introduction to Performing Immunofluorescence Staining. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2019;1897:299-311. doi: 10.1007/978-1-4939-8935-5\_26.
71. Melhus A, Ryan AF. Effects of amoxicillin on cytokine and osteocalcin expression in bone tissue during experimental acute otitis media. *Cytokine*. 2004;25(6):254-9. doi: 10.1016/j.cyto.2003.11.009.
72. Ganbo T, Sando I, Balaban CD, Suzuki C, Sudo M. Immunohistochemistry of lymphocytes and macrophages in human celloidin-embedded temporal bone sections with acute otitis media. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1997;106(8):662-8. doi: 10.1177/000348949710600809.
73. Schilling V, Bujía J, Negri B, Schulz P, Kastenbauer E. Immunologically activated cells in aural cholesteatoma. *American journal of otolaryngology*. 1991;12(5):249-53. doi: 10.1016/0196-0709(91)90001-v.
74. Negri B, Schilling V, Bujia J, Schulz P, Kastenbauer E. Immunotype findings in macrophages in aural cholesteatomas. *European archives of otorhino-laryngology*. 1992;249(2):87-90. doi: 10.1007/bf00186453.
75. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *European archives of otorhino-laryngology*. 2004;261(1):6-24. doi: 10.1007/s00405-003-0623-x.
76. Hussein MR, Sayed RH, Abu-Dief EE. Immune cell profile in invasive cholesteatomas: preliminary findings. *Experimental and molecular pathology*. 2010;88(2):316-23. doi: 10.1016/j.yexmp.2009.12.006.
77. Santi PA, Rapson I, Voie A. Development of the mouse cochlea database (MCD). *Hearing Research*. 2008;243(1-2):11-7. doi: 10.1016/j.heares.2008.04.014.
78. Ruben RJ. Development of the inner ear of the mouse: a radioautographic study of terminal mitoses. *Acta oto-laryngologica*. 1967:Suppl 220:1-44.
79. Roberson DW, Rubel EW. Cell division in the gerbil cochlea after acoustic trauma. *The American journal of otology*. 1994;15(1):28-34.
80. Chen P, Segil N. p27(Kip1) links cell proliferation to morphogenesis in the developing organ of Corti. *Development*. 1999;126(8):1581-90.
81. Löwenheim H, Furness DN, Kil J, Zinn C, Gültig K, Fero ML, et al. Gene disruption of p27(Kip1) allows cell proliferation in the postnatal and adult organ of corti. *PNAS*. 1999;96(7):4084-8.

82. Yamasoba T, Kondo K, Miyajima C, Suzuki M. Changes in cell proliferation in rat and guinea pig cochlea after aminoglycoside-induced damage. *Neuroscience letters*. 2003;347(3):171-4.
83. Feghali JG, Lefebvre PP, Staecker H, Kopke R, Frenz DA, Malgrange B, et al. Mammalian auditory hair cell regeneration/repair and protection: a review and future directions. *Ear, nose, & throat journal*. 1998;77(4):276, 80, 82-5.
84. Oshima K, Grimm CM, Corrales CE, Senn P, Martinez Monedero R, Géléoc GS, et al. Differential distribution of stem cells in the auditory and vestibular organs of the inner ear. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2007;8(1):18-31. doi: 10.1007/s10162-006-0058-3.
85. Liu W, Molnar M, Garnham C, Benav H, Rask-Andersen H. Macrophages in the human cochlea: Saviors or predators-a study using super-resolution immunohistochemistry. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:223. doi: 10.3389/fimmu.2018.00223.
86. Kishimoto I, Okano T, Nishimura K, Motohashi T, Omori K. Early development of resident macrophages in the mouse cochlea depends on yolk sac hematopoiesis. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:1115. doi: 10.3389/fneur.2019.01115.
87. O'Malley JT, Nadol JB, McKenna MJ. Anti CD163<sup>+</sup>, Iba1<sup>+</sup>, and CD68<sup>+</sup> cells in the adult human inner ear: Normal distribution of an unappreciated class of macrophages/microglia and implications for inflammatory otopathology in humans. *Otology & Neurotology*. 2016;37(1):99–108. doi: 10.1097/mao.0000000000000879.
88. Okano T, Nakagawa T, Kita T, Kada S, Yoshimoto M, Nakahata T, et al. Bone marrow-derived cells expressing Iba1 are constitutively present as resident tissue macrophages in the mouse cochlea. *Journal of Neuroscience Research*. 2008;86(8):1758–67. doi: 10.1002/jnr.21625.
89. Okayasu T, Quesnel AM, O'Malley JT, Kamakura T, Nadol JB. The distribution and prevalence of macrophages in the cochlea following cochlear implantation in the human: An immunohistochemical study using anti-Iba1 antibody. *Otology & Neurotology*. 2019;41(3):e304–e16. doi: 10.1097/mao.0000000000002495.
90. Kaur T, Zamani D, Tong L, Rubel EW, Ohlemiller KK, Hirose K, et al. Fractalkine signaling regulates macrophage recruitment into the cochlea and promotes the survival of spiral ganglion neurons after selective hair cell lesion. *Journal of Neuroscience*. 2015;35(45):15050–61. doi: 10.1523/jneurosci.2325-15.2015.
91. Sun S, Yu H, Yu H, Honglin M, Ni W, Zhang Y, et al. Inhibition of the activation and recruitment of microglia-like cells protects against neomycin-

induced ototoxicity. *Molecular Neurobiology*. 2015;51(1):252–67. doi: 10.1007/s12035-014-8712-y.

92. Frye MD, Yang W, Zhang C, Xiong B, Hu BH. Dynamic activation of basilar membrane macrophages in response to chronic sensory cell degeneration in aging mouse cochleae. *Hearing Research*. 2017;344:125–34. doi: 10.1016/j.heares.2016.11.003.

93. Brown LN, Xing Y, Noble KV, Barth JL, Panganiban CH, Smythe NM, et al. Macrophage-mediated glial cell elimination in the postnatal mouse cochlea. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10:407. doi: 10.3389/fnmol.2017.00407.

94. Dong Y, Zhang C, Frye M, Yang W, Ding D, Sharma A, et al. Differential fates of tissue macrophages in the cochlea during postnatal development. *Hearing Research*. 2018;365:110–26. doi: 10.1016/j.heares.2018.05.010.

95. He W, Yu J, Sun Y, Kong W. Macrophages in noise-exposed cochlea: Changes, regulation and the potential role. *Aging and Disease*. 2020;11(1):191–9. doi: 10.14336/ad.2019.0723.

96. Bae SH, Kwak SH, Yoo JE, Kim KM, Hyun YM, Choi JY, et al. 3D distribution of cochlear macrophages in the lateral wall of cleared cochlea. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2020;14(2):179–84. doi: 10.21053/ceo.2020.00395.

97. Tse J, Goldfarb S. Immunohistochemical demonstration of estrophilin in mouse tissues using a biotinylated monoclonal antibody. *The journal of histochemistry and cytochemistry*. 1988;36(12):1527-31. doi: 10.1177/36.12.3057073.

98. Hierck BP, Iperen LV, Gittenberger-De Groot AC, Poelmann RE. Modified indirect immunodetection allows study of murine tissue with mouse monoclonal antibodies. *The journal of histochemistry and cytochemistry*. 1994;42(11):1499-502. doi: 10.1177/42.11.7930532.

99. Goodpaster T, Randolph-Habecker J. A flexible mouse-on-mouse immunohistochemical staining technique adaptable to biotin-free reagents, immunofluorescence, and multiple antibody staining. *The journal of histochemistry and cytochemistry*. 2014;62(3):197-204. doi: 10.1369/0022155413511620.

100. Nielsen B, Borup-Christensen P, Erb K, Jensenius JC, Husby S. A method for the blocking of endogenous immunoglobulin on frozen tissue sections in the screening of human hybridoma antibody in culture supernatants. *Hybridoma*. 1987;6(1):103-9. doi: 10.1089/hyb.1987.6.103.

101. Yamashita S, Korach KS. A modified immunohistochemical procedure for the detection of estrogen receptor in mouse tissues. *Histochemistry*. 1989;90(5):325-30. doi: 10.1007/bf00508308.
102. Lu QL, Partridge TA. A new blocking method for application of murine monoclonal antibody to mouse tissue sections. *The journal of histochemistry and cytochemistry*. 1998;46(8):977-84. doi: 10.1177/002215549804600813.
103. Mascadri F, Ciccimarra R, Bolognesi MM, Stellari F, Ravanetti F, Cattoretti G. Background-free Detection of Mouse Antibodies on Mouse Tissue by Anti-isotype Secondary Antibodies. *The journal of histochemistry and cytochemistry*. 2021;69(8):535-41. doi: 10.1369/00221554211033239.
104. Moein S, Adibi R, Amouheidari A, Gheisari Y. Optimization of Mouse-on-Mouse Immunohistochemistry by Utilizing Fluorescent-dye Conjugated Secondary Anti-Mouse Antibody. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*. 2021;29(6):473-7. doi: 10.1097/pai.0000000000000912.
105. Stankovic MD. Audiologic results of surgery for cholesteatoma: Short- and long-term follow-up of influential factors. *Otology & Neurotology*. 2008;29(7):933–40. doi: 10.1097/MAO.0b013e31818201af.
106. Martins O, Victor J, Selesnick S. The relationship between individual ossicular status and conductive hearing loss in cholesteatoma. *Otology & Neurotology*. 2012;33(3):387–92. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182487fb0.
107. Blom EF, Gunning MN, Kleinrensink NJ, Lokin AS, Bruijnzeel H, Smit AL, et al. Influence of ossicular chain damage on hearing after chronic otitis media and cholesteatoma surgery: A systematic review and meta-analysis. *JAMA otolaryngology - head & neck surgery*. 2015;141(11):974–82. doi: 10.1001/jamaoto.2015.2269.
108. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: Clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. *American Journal of Otology*. 2000;21(6):786–92.
109. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2004;261(1):6–24. doi: 10.1007/s00405-003-0623-x.
110. Semaan MT, Megerian CA. The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39(6):1143–59. doi: 10.1016/j.otc.2006.08.003.
111. Vikram BK, Udayashankar SG, Naseeruddin K, Venkatesha BK, Manjunath D, Savantrewwa IR. Complications in primary and secondary acquired cholesteatoma: A prospective comparative study of 62 ears. *American Journal of Otolaryngology*. 2008;29(1):1–6. doi: 10.1016/j.amjoto.2006.11.014.

112. Toner JG, Smyth GD. Surgical treatment of cholesteatoma: A comparison of three techniques. *American Journal of Otolaryngology*. 1990;11(4):247–9.
113. Ajalloueyan M. Experience with surgical management of cholesteatomas. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2006;132(9):931–3. doi: 10.1001/archotol.132.9.931.
114. Kuo CL, Liao WH, Shiao AS. A review of current progress in acquired cholesteatoma management. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2015;272(12):3601–9. doi: 10.1007/s00405-014-3291-0.
115. Moller PR, Pedersen CN, Grosfeld LR, Faber CE, Djurhuus BD. Recurrence of cholesteatoma - a retrospective study including 1,006 patients for more than 33 years. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2020;24(1):e18–e23. doi: 10.1055/s-0039-1697989.
116. Hermann R, Blanc J, Fieux M, Desternes G, Coudert A, Truy E. Multi-operated cholesteatoma: When two surgeries are not enough. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2021;278(3):665–73. doi: 10.1007/s00405-020-06104-6.
117. Schilling V, Bujia J, Negri B, Schulz P, Kastenbauer E. Immunologically activated cells in aural cholesteatoma. *American Journal of Otolaryngology*. 1991;12(5):249–53. doi: 10.1016/0196-0709(91)90001-v.
118. Negri B, Schilling V, Bujia J, Schulz P, Kastenbauer E. Immunotype findings in macrophages in aural cholesteatomas. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 1992;249(2):87–90. doi: 10.1007/BF00186453.
119. Hussein MR, Sayed RH, Abu-Dief EE. Immune cell profile in invasive cholesteatomas: Preliminary findings. *Experimental and Molecular Pathology*. 2010;88(2):316–23. doi: 10.1016/j.yexmp.2009.12.006.
120. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(12):958–69. doi: 10.1038/nri2448.
121. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010;32(5):593–604. doi: 10.1016/j.immuni.2010.05.007.
122. Hume DA. The many alternative faces of macrophage activation. *Front Immunol*. 2015;6:370. doi: 10.3389/fimmu.2015.00370.
123. Bashir S, Sharma Y, Elahi A, Khan F. Macrophage polarization: The link between inflammation and related diseases. *Inflamm Res*. 2016;65(1):1–11. doi: 10.1007/s00011-015-0874-1.
124. Parisi L, Gini E, Baci D, Tremolati M, Fanuli M, Bassani B, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: Killers or builders?

Journal of Immunology Research. 2018;2018:8917804. doi: 10.1155/2018/8917804.

125. Nazareth N, Magro F, Silva J, Duro M, Gracio D, Coelho R, et al. Infliximab therapy increases the frequency of circulating CD16(+) monocytes and modifies macrophage cytokine response to bacterial infection. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014;177(3):703–11. doi: 10.1111/cei.12375.

126. Degboe Y, Rauwel B, Baron M, Boyer JF, Ruysen-Witrand A, Constantin A, et al. Polarization of rheumatoid macrophages by TNF targeting through an IL-10/STAT3 mechanism. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:3. doi: 10.3389/fimmu.2019.00003.

127. Hueb MM, Goycoolea MV, Paparella MM, Oliveira JA. Otosclerosis: the University of Minnesota temporal bone collection. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 1991;105(3):396-405. doi: 10.1177/019459989110500308.

128. Wegner I, Bittermann AJ, Hentschel MA, Van Der Heijden GJ, Grolman W. Pure-tone audiometry in otosclerosis: insufficient evidence for the diagnostic value of the Carhart notch. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2013;149(4):528–32. doi: 10.1177/0194599813495661.

129. Maxwell AK, Shokry MH, Master A, Slattery WH, 3rd. Sensitivity of High-Resolution Computed Tomography in Otosclerosis Patients undergoing Primary Stapedotomy. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2020;129(9):918-23. doi: 10.1177/0003489420921420.

130. Lagleyre S, Sorrentino T, Calmels MN, Shin YJ, Escude B, Deguine O, et al. Reliability of high-resolution CT scan in diagnosis of otosclerosis. *Otology & Neurotology*. 2009;30(8):1152-9. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181c2a084.

131. Dillon MT, Kocharyan A, Daher GS, Carlson ML, Shapiro WH, Snapp HA, et al. American Cochlear Implant Alliance Task Force Guidelines for Clinical Assessment and Management of Adult Cochlear Implantation for Single-Sided Deafness. *Ear and hearing*. 2022;43(6):1605-19. doi: 10.1097/aud.0000000000001260.

132. Ketterer MC, Häußler SM, Hildenbrand T, Speck I, Peus D, Rosner B, et al. Binaural Hearing Rehabilitation Improves Speech Perception, Quality of Life, Tinnitus Distress, and Psychological Comorbidities. *Otology & Neurotology*. 2020;41(5):e563-e74. doi: 10.1097/mao.0000000000002590.

133. Olze H. New Perspectives on Implanted Patients with Unilateral Hearing Loss. *Virtual Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. 2020;Sep 13 - Oct 25, 2020.

134. Häußler SM, Knopke S, Dudka S, Gräbel S, Ketterer MC, Battmer RD, et al. Verbesserung von Tinnitusdistress, Lebensqualität und psychologischen

Komorbiditäten durch Cochleaimplantation einseitig ertaubter Patienten. HNO. 2019;67(11):863-73. doi: 10.1007/s00106-019-0706-7.

135. Sydlowski SA, Farrokhian N, Carrozza M, Jamis C, Woodson E. (Even Off-Label) Cochlear Implantation in Single-Sided Deafness and Asymmetric Hearing Loss Results in Measurable Objective and Subjective Benefit. *Otology & Neurotology*. doi: 10.1097/mao.0000000000003623.

136. Ramos Macías A, Falcón-González JC, Manrique Rodríguez M, Morera Pérez C, García-Ibáñez L, Cenjor Español C, et al. One-Year Results for Patients with Unilateral Hearing Loss and Accompanying Severe Tinnitus and Hyperacusis Treated with a Cochlear Implant. *Audiology and Neurotology*. 2018;23(1):8-19. doi: 10.1159/000488755.

137. Paul CR, Keeley MG, Rebella G, Frohna JG. Standardized Checklist for Otoscopy Performance Evaluation: A Validation Study of a Tool to Assess Pediatric Otoscopy Skills. *MedEdPORTAL : the journal of teaching and learning resources*. 2016;12:10432. doi: 10.15766/mep\_2374-8265.10432.

138. Goebel G, Hiller W. Psychische Beschwerden bei chronischem Tinnitus: Erprobung und Evaluation des Tinnitus-Fragebogens (TF). *Verhaltenstherapie*. 1992;2 (1):13-22.

139. Hinderink JB, Krabbe PF, Van Den Broek P. Development and application of a health-related quality-of-life instrument for adults with cochlear implants: the Nijmegen cochlear implant questionnaire. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2000;123(6):756-65. doi: 10.1067/mhn.2000.108203.

140. Fliege H, Rose M, Arck P, Levenstein S, Klapp B. Validierung des "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. *Diagnostica*. 2001;47:142-52. doi: 10.1026//0012-1924.47.3.142.

141. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine*. 2006;166(10):1092-7. doi: 10.1001/archinte.166.10.1092.

142. Hautzinger M, Bailer M. Allgemeine Depressions-Skala. Manual. 1993. Beltz Test GmbH, Göttingen.

143. Santi PA, Johnson SB. Decellularized ear tissues as scaffolds for stem cell differentiation. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2013;14(1):3-15. doi: 10.1007/s10162-012-0355-y.

144. Santi PA, Aldaya R, Brown A, Johnson S, Stromback T, Cureoglu S, et al. Scanning Electron Microscopic Examination of the Extracellular Matrix in the Decellularized Mouse and Human Cochlea. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2016;17(3):159-71. doi: 10.1007/s10162-016-0562-z.

145. Chen P, Chai Y, Liu H, Li G, Wang L, Yang T, et al. Postnatal development of microglia-like cells in mouse cochlea. *Neural Plasticity*. 2018;2018:1970150. doi: 10.1155/2018/1970150.
146. Noble KV, Liu T, Matthews LJ, Schulte BA, Lang H. Age-related changes in immune cells of the human cochlea. *Frontiers in Neurology*. 2019;10:895. doi: 10.3389/fneur.2019.00895.
147. Hirose K, Discolo CM, Keasler JR, Ransohoff R. Mononuclear phagocytes migrate into the murine cochlea after acoustic trauma. *Journal of Comparative Neurology*. 2005;489(2):180–94. doi: 10.1002/cne.20619.
148. Yang W, Vethanayagam RR, Dong Y, Cai Q, Hu BH. Activation of the antigen presentation function of mononuclear phagocyte populations associated with the basilar membrane of the cochlea after acoustic overstimulation. *Neuroscience*. 2015;303:1-15. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.081.
149. Frye MD, Zhang C, Hu BH. Lower level noise exposure that produces only TTS modulates the immune homeostasis of cochlear macrophages. *Journal of Neuroimmunology*. 2018;323:152–66. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.06.019.
150. Frye MD, Ryan AF, Kurabi A. Inflammation associated with noise-induced hearing loss. *Journal of the Acoustical Society of America*. 2019;146(5):4020. doi: 10.1121/1.5132545.
151. Wood MB, Zuo J. The contribution of immune infiltrates to ototoxicity and cochlear hair cell loss. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11:106. doi: 10.3389/fncel.2017.00106.
152. Bhave SA, Oesterle EC, Coltrera MD. Macrophage and microglia-like cells in the avian inner ear. *Journal of Comparative Neurology*. 1998;398(2):241–56. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19980824)398:2<241::aid-cne6>3.0.co;2-0.
153. Wang Z, Li H. Microglia-like cells in rat organ of Corti following aminoglycoside ototoxicity. *Neuroreport*. 2000;11(7):1389-93. doi: 10.1097/00001756-200005150-00008.
154. Wang Y, Wei W. Microglia-like or microglia: Results of the weak silver carbonate staining method of del Rio-Hortega. *Biotechnic & Histochemistry*. 2012;87(5):346–9. doi: 10.3109/10520295.2012.661461.
155. Seigel GM, Manohar S, Bai YY, Ding D, Salvi R. An immortalized microglial cell line (Mocha) derived from rat cochlea. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2017;85:202–10. doi: 10.1016/j.mcn.2017.11.001.
156. Bennett ML, Bennett FC, Liddel SA, Ajami B, Zamanian JL, Fernhoff NB, et al. New tools for studying microglia in the mouse and human CNS. *PNAS*. 2016;113(12):E1738–E46. doi: 10.1073/pnas.1525528113.

157. Kaiser T, Feng G. Tmem119-EGFP and Tmem119-CreERT2 transgenic mice for labeling and manipulating microglia. *eNeuro*. 2019;6(4):ENEURO.0448–18.2019. doi: 10.1523/eneuro.0448-18.2019.
158. Satoh J, Kino Y, Asahina N, Takitani M, Miyoshi J, Ishida T, et al. TMEM119 marks a subset of microglia in the human brain. *Neuropathology*. doi: 10.1111/neup.12235.
159. Su N, März S, Plagemann T, Cao J, Schnittler HJ, Eter N, et al. Occurrence of transmembrane protein 119 in the retina is not restricted to the microglia: An immunohistochemical study. *Translational Vision Science & Technology*. 2019;8(6):29. doi: 10.1167/tvst.8.6.29.
160. Fujioka M, Okano H, Ogawa K. Inflammatory and immune responses in the cochlea: Potential therapeutic targets for sensorineural hearing loss. *Frontiers in Pharmacology*. 2014;5:287. doi: 10.3389/fphar.2014.00287.
161. Kitajiri S, Miyamoto T, Mineharu A, Sonoda N, Furuse K, Hata M, et al. Compartmentalization established by claudin-11-based tight junctions in stria vascularis is required for hearing through generation of endocochlear potential. *Journal of Cell Science*. 2004;117(Pt 21):5087–96. doi: 10.1242/jcs.01393.
162. Gow A, Davies C, Southwood CM, Frolenkov G, Chrustowski M, Ng L, et al. Deafness in Claudin 11-null mice reveals the critical contribution of basal cell tight junctions to stria vascularis function. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(32):7051–62. doi: 10.1523/jneurosci.1640-04.2004.
163. Zhou X, Li W, Wang S, Zhang P, Wang Q, Xiao J, et al. YAP aggravates inflammatory bowel disease by regulating M1/M2 macrophage polarization and gut microbial homeostasis. *Cell Reports*. 2019 Apr 23; 27(4). doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.028.
164. Han X, Ding S, Jiang H, Liu G. Roles of macrophages in the development and treatment of gut inflammation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:625423. doi: 10.3389/fcell.2021.625423.
165. Sastry KV, Sharma SC, Mann SB, Ganguly NK, Panda NK. Aural cholesteatoma: Role of tumor necrosis factor-alpha in bone destruction. *American Journal of Otology*. 1999;20(2):158–61.
166. Vitale RF, Fde AR. The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in bone resorption present in middle ear cholesteatoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2007;73(1):117–21. doi: 10.1016/s1808-8694(15)31133-2.
167. Gengenbacher M, Sebald HJ, Villiger PM, Hofstetter W, Seitz M. Infliximab inhibits bone resorption by circulating osteoclast precursor cells in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(5):620–4. doi: 10.1136/ard.2007.076711.

168. Chao J, Dewyer N, McKenna MJ. Spontaneous resolution of cholesteatoma in a patient on long-term infliximab. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2019;128(4):365–8. doi: 10.1177/0003489418823790.
169. Kutlar G, Koyuncu M, Elmali M, Basar F, Atmaca S. Are computed tomography and densitometric measurements useful in otosclerosis with mixed hearing loss? A retrospective clinical study. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2014;271(9):2421-5. doi: 10.1007/s00405-013-2729-0.
170. Marx M, Lagleyre S, Escude B, Demeslay J, Elhadi T, Deguine O, et al. Correlations between CT scan findings and hearing thresholds in otosclerosis. *Acta oto-laryngologica*. 2011;131(4):351-7. doi: 10.3109/00016489.2010.549841.
171. Virk JS, Singh A, Lingam RK. The role of imaging in the diagnosis and management of otosclerosis. *Otology & Neurotology*. 2013;34(7):e55–e60. doi: 10.1097/MAO.0b013e318298ac96.
172. Shin YJ, Fraysse B, Deguine O, Cognard C, Charlet JP, Sévely A. Sensorineural hearing loss and otosclerosis: a clinical and radiologic survey of 437 cases. *Acta oto-laryngologica*. 2001;121(2):200-4. doi: 10.1080/000164801300043505.
173. Png LH, Pang JY, Karandikar A, Goh JP, Yeo SB, Yuen HW. Otosclerosis in a nonendemic population: Utility of CT scan and correlation with audiometry and surgical outcome. *Ear, nose, & throat journal*. 2018;97(6):156-62. doi: 10.1177/014556131809700612.
174. Naumann IC, Porcellini B, Fisch U. Otosclerosis: incidence of positive findings on high-resolution computed tomography and their correlation to audiological test data. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2005;114(9):709-16. doi: 10.1177/000348940511400910.
175. Roberts DM, Bush ML, Jones RO. Adult progressive sensorineural hearing loss: is preoperative imaging necessary before cochlear implantation? *Otology & Neurotology*. 2014;35(2):241-5. doi: 10.1097/MAO.0b013e3182a437b3.
176. Kenway B, Vlastarakos PV, Kasbekar AV, Axon PR, Donnelly N. Are routine preoperative CT scans necessary in adult cochlear implantation? Implications for the allocation of resources in cochlear implant programs. *Ear, nose, & throat journal*. 2016;95(8):318–22.
177. Curthoys IS, Halmagyi GM. Vestibular compensation: A review of the oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation*. 1995;5(2):67–107. doi: 10.3233/VES-1995-5201.

178. Strupp M, Arbusow V, Maag KP, Gall C, Brandt T. Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology*. 1998;51(3):838-44. doi: 10.1212/wnl.51.3.838.
179. Dutia MB. Mechanisms of vestibular compensation: Recent advances. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2010;18(5):420-4. doi: 10.1097/MOO.0b013e32833de71f.
180. Gordon K, Kral A. Animal and human studies on developmental monaural hearing loss. *Hearing Research*. 2019;380:60-74. doi: 10.1016/j.heares.2019.05.011.
181. Liu J, Zhou M, He X, Wang N. Single-sided deafness and unilateral auditory deprivation in children: current challenge of improving sound localization ability. *The Journal of international medical research*. 2020;48(1):300060519896912. doi: 10.1177/0300060519896912.
182. Sharma A, Glick H, Campbell J, Torres J, Dorman M, Zeitler DM. Cortical plasticity and reorganization in pediatric single-sided deafness pre- and postcochlear implantation: A case study. *Otology & Neurotology*. 2016;37(2):e26-e34. doi: 10.1097/MAO.0000000000000904.
183. Polonenko MJ, Gordon KA, Cushing SL, Papsin BC. Cortical organization restored by cochlear implantation in young children with single sided deafness. *Scientific reports*. 2017;7(1):16900. doi: 10.1038/s41598-017-17129-z.
184. Lee HJ, Smieja D, Polonenko MJ, Cushing SL, Papsin BC, Gordon KA. Consistent and chronic cochlear implant use partially reverses cortical effects of single sided deafness in children. *Scientific reports*. 2020;10(1):21526. doi: 10.1038/s41598-020-78371-6.
185. Yamazaki H, Easwar V, Polonenko MJ, Jiwani S, Wong DDE, Papsin BC, et al. Cortical hemispheric asymmetries are present at young ages and further develop into adolescence. *Human brain mapping*. 2018;39(2):941-54. doi: 10.1002/hbm.23893.
186. Scheffler K, Bilecen D, Schmid N, Tschopp K, Seelig J. Auditory cortical responses in hearing subjects and unilateral deaf patients as detected by functional magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex*. 1998;8(2):156-63. doi: 10.1093/cercor/8.2.156.
187. Bilecen D, Seifritz E, Radü EW, Schmid N, Wetzel S, Probst R, et al. Cortical reorganization after acute unilateral hearing loss traced by fMRI. *Neurology*. 2000;54(3):765-7. doi: 10.1212/wnl.54.3.765.
188. Cohen SM, Svirsky MA. Duration of unilateral auditory deprivation is associated with reduced speech perception after cochlear implantation: A single-sided deafness study. *Cochlear implants international*. 2019;20(2):51-6. doi: 10.1080/14670100.2018.1550469.

189. Kurz A, Grubenbecher M, Rak K, Hagen R, Kuhn H. The impact of etiology and duration of deafness on speech perception outcomes in SSD patients. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2019;276(12):3317–25. doi: 10.1007/s00405-019-05644-w.
190. van Zon A, Peters JP, Stegeman I, Smit AL, Grolman W. Cochlear implantation for patients with single-sided deafness or asymmetrical hearing loss: A systematic review of the evidence. *Otology & Neurotology*. 2015;36(2):209–19. doi: 10.1097/MAO.0000000000000681.
191. Blasco MA, Redleaf MI. Cochlear implantation in unilateral sudden deafness improves tinnitus and speech comprehension: Meta-analysis and systematic review. *Otology & Neurotology*. 2014;35(8):1426–32. doi: 10.1097/MAO.0000000000000431.
192. Nassiri AM, Wallerius KP, Saoji AA, Neff BA, Driscoll CLW, Carlson ML. Impact of duration of deafness on speech perception in single-sided deafness cochlear implantation in adults. *Otology & Neurotology*. 2022;43(1):e45–e9. doi: 10.1097/MAO.0000000000003357.
193. Knipper M, van Dijk P, Schulze H, Mazurek B, Krauss P, Scheper V, et al. The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants. *Journal of neuroscience*. 2020;40(38):7190-202. doi: 10.1523/jneurosci.1314-19.2020.
194. Eggermont JJ, Kral A. Somatic memory and gain increase as preconditions for tinnitus: Insights from congenital deafness. *Hearing Research*. 2016;333:37–48. doi: 10.1016/j.heares.2015.12.018.
195. Lee SY, Nam DW, Koo JW, De Ridder D, Vanneste S, Song JJ. No auditory experience, no tinnitus: Lessons from subjects with congenital- and acquired single-sided deafness. *Hearing Research*. 2017;354:9–15. doi: 10.1016/j.heares.2017.08.002.
196. Lee JM, Kim Y, Ji JY, Koo JW, Song JJ. Auditory experience, for a certain duration, is a prerequisite for tinnitus: Lessons from subjects with unilateral tinnitus in the better-hearing ear. *Progress in brain research*. 2021;260:223–33. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.07.013.
197. Kocalevent RD, Levenstein S, Fliege H, Schmid G, Hinz A, Brähler E, et al. Contribution to the construct validity of the Perceived Stress Questionnaire from a population-based survey. *Journal of psychosomatic research*. 2007;63(1):71-81. doi: 10.1016/j.jpsychores.2007.02.010.

## 6 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meine aufrichtige Dankbarkeit und Wertschätzung für die Unterstützung ausdrücken, die ich während meiner Arbeit erfahren durfte.

In erster Linie möchte ich Frau Prof. Dr. Heidi Olze herzlichen Dank aussprechen, die meine klinische und wissenschaftliche Entwicklung ermöglicht und unterstützt hat. Ohne ihre unermüdliche Betreuung und Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Danken möchte ich auch Frau Prof. Dr. Agnieszka Szczepek. Ihre wissenschaftliche Expertise und ihre inspirierenden Ratschläge haben mein Forschungsvorhaben stets vorangebracht und mich dazu motiviert, mein Bestes zu geben.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Marlies Knipper für die stetige Unterstützung und Inspiration herzlich bedanken.

Ich danke meinen Kolleginnen und Kollegen der HNO-Klinik der Charité für die kollegiale Zusammenarbeit, welche meine klinische und wissenschaftliche Arbeit bereichert hat. Ein besonderer Dank gilt meiner Kollegin Frau Dr. Samira Ira Zabaneh für den konstruktiven Austausch, der zur Verbesserung dieser Arbeit beigetragen hat.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, gebührt ein besonderer Dank für ihre bedingungslose Unterstützung.

## 7 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

23.10.2023

.....  
Datum

.....  
Unterschrift