

# Samenvatting \_\_\_\_\_

---

De behandeling van congenitale of verworven doofheid is de laatste decenia in een stroomversnelling gekomen. De ontwikkeling van elektrische binnenoor prothesen (cochleaire implantaten; CI) heeft geleid tot nieuwe behandelingsmogelijkheden voor patiënten met een ernstige perceptie slechthorendheid. Hoewel de directe elektrische prikkeling van de gehoorzenuw in het verleden onderwerp van discussie was, is cochleaire implantatie voor deze patiëntengroep op dit moment een algemeen geaccepteerde behandeling. Onder andere vanwege de komst van de meerkanaals implantaten, is het spraakverstaan met een CI de afgelopen jaren sterk verbeterd. Evaluatie van de effecten van de huidige generatie cochleaire implantaten bij slechthorende en dove volwassenen is van groot belang; niet alleen om inzicht te verkrijgen in de resultaten van deze medische interventie, maar ook om als uitgangspunt te dienen voor verdere verbeteringen. De doelstellingen van dit proefschrift zijn dan ook om 1) de effecten van moderne cochleaire implantaten bij slechthorende en dove volwassenen te bepalen met betrekking tot spraakverstaan, kwaliteit van leven en kosten-effectiviteit (**hoofdstuk 2, 3 en 4**) en, 2) om met behulp van objectieve methoden de voor een individuele patiënt optimale stimulatie strategie te bepalen (**hoofdstuk 5 en 6**). De resultaten van deze onderzoeken kunnen bijdragen tot een beter inzicht in de verworvenheden en mogelijkheden van de huidige generatie cochleaire implantaten.

**Hoofdstuk 1**, de introductie, beschrijft de ontwikkeling en de functie van de moderne, multi-electrode cochleaire implantaten. Hoewel de huidige meerkanaals implantaten gebruik maken van de tonotopische opbouw van de cochlea, zijn er wat de signaal transductie betreft nog veel verbeteringen mogelijk. Aandachtspunten hierbij zijn de kenmerkende pathofysiologische veranderingen in een dove cochlea, zoals de afname van de zenuwdichtheid. In de latere paragrafen van dit hoofdstuk wordt uitleg gegeven over de huidige stand van zaken met betrekking tot objectieve en subjectieve meetmethoden; de nadruk ligt hierbij op electrophysiologische metingen, spraak verstaan en kwaliteit van leven.

**Hoofdstuk 2** richt zich op de effecten van cochleaire implantatie in de groep van ernstig slechthorende en dove volwassenen. In een prospectieve evaluatie werden de effecten van cochleaire implantatie op het spraakverstaan, algemene

gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en kosten-effectiviteit gemeten. Het spraak verstaan werd gemeten aan de hand van de woordenlijst van de Nederlands Vereniging van Audiologie en kwaliteit van leven aan de hand van een tweetal vragenlijsten: een generieke vragenlijst, de “Health Utility Index Mark II (HUI2)” en een ziekte specifieke vragenlijst, de “Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire (NCIQ)”. Utiliteiten werden bepaald met behulp van de HUI2 en via de “Time Trade Off” methode. Verder werd gezocht naar factoren die tot een betere voorspelling van behandelingsuitkomsten leiden. Tenslotte werd de klinische relevantie van geconstateerde positieve effecten bepaald, en wel middels de “Effect Size” en de “Minimal Important Clinical Difference”.

De HRQoL en het spraakverstaan ( $p < 0.001$ ) bleken significant verbeterd. Deze verbeteringen waren niet alleen statistisch significant, maar ook klinisch relevant en kosten-effectief. In een multivariate analyse bleven uiteindelijk “duur van doofheid” en “opleidings niveau” significante factoren voor een beter spraakverstaan met CI.

**Hoofdstuk 3** beschrijft het onderzoek naar de prestaties van geïmplanteerde prelinguaal dove volwassenen. Algemeen wordt aangenomen dat deze groep patiënten weinig of geen baat heeft bij een cochleaire implantatie, met name niet als het spraakverstaan (“open-set”) de uitkomstmaat is. In een prospectieve setting werd het effect van een CI gemeten in een kleine groep van 8 prelinguaal dove volwassenen aan de hand van het spraakverstaan en de kwaliteit van leven. Bij deze patiënten werden HUI2 en NCIQ vragenlijsten gebruikt; de utiliteiten werden bepaald met behulp van de HUI2 en middels een Visueel Analoge schaal (VAS) voor gehoor. De resultaten lieten een significante verbetering zien van de kwaliteit van leven en het spraakverstaan in een meerderheid van de patiënten, en individuele patiënten waren zelfs tot “open-set” spraakverstaan in staat. Verder werd geconstateerd dat de kwaliteit van de eigen spraak productie (QoSP) een postieve voorspeller zou kunnen zijn voor een beter spraakverstaan met CI in deze patiëntengroep, alhoewel dit door de beperkte groepsgrootte niet statistisch bevestigd kon worden. Het hoofdstuk eindigt met de discussie of de classificatie pre-, peri- en postlinguaal niet kan worden losgelaten ten faveure van de term “vroeg doof”. De term “vroeg doof” is minder stigmatiserend dan prelinguaal en voorkomt een termijndiscussie (bijvoorbeeld, wat is precies de prelinguale

---

periode?). Mede naar aanleiding van dit onderzoek lijkt het verstandiger QoSP te onderzoeken als factor voor een succesvol CI gebruik bij de vroeg dove patiënt, dan om iemand op basis van zijn “prelinguale” doofheid als een slechte CI-kandidaat te kwalificeren.

**Hoofdstuk 4** beschrijft een dubbelblinde cross-over studie naar het effect van het aantal electrodes van de Clarion CII in stilte en ruis bij snellere stimulatiestrategieën. De onderzochte groep bestond uit 9 ervaren postlinguaal dove CI gebruikers die tot dan toe gebruik maakten van een 8 kanaals CIS strategie (833 pulsen per seconde per electrodecontact). Gebruikmakend van snellere elektronica in het implantaat, werden in de studie stimulatiestrategieën toegepast met 1400 pulsen per seconde op elk van de 8-, 12- of 16-actieve elektrodecontacten gedurende één maand bij elke patiënt. Na een maand van exclusief gebruik van één van de strategieën werd het spraakverstaan in stilte en ruis getest. De resultaten toonden een significante verbetering van het spraakverstaan in ruis met de snellere stimulatiestrategie, onder de voorwaarde dat het optimale aantal actieve electrodes individueel werd bepaald. Patiënten met een stijlere leercurve voor het spraakverstaan leken beter te presteren met meer electrodes.

In hoofdstuk 4 werd aangetoond dat het spraakverstaan kan verbeteren als parameters (zoals aantal actieve electrodes, stimulatie snelheid, etc.) individueel worden aangepast. Het is echter zeer lastig om deze optimalisatie op subjectieve gronden te bewerkstelligen. Een mogelijk alternatief om spraakstrategieën te optimaliseren zijn objectieve metingen; dit objectieve alternatief geldt des te meer voor groepen patiënten van wie weinig *coöperatie* kan worden verwacht, zoals prelinguaal dove kinderen en meervoudig gehandicapte patiënten.

De nieuwste generatie cochleaire implantaten biedt de mogelijkheid om via directe stimulatie de zenuwrespons terug te meten in de vorm van Neural Response Imaging (NRI) of Neural Response Telemetry (NRT). Met deze techniek kunnen objectief de karakteristieken van de zenuwrespons worden bepaald. De zenuwrespons die met NRI of NRT wordt gemeten is de samengestelde actiepotentiaal en wordt ook wel eCAP genoemd. Het is lastig om deze eCAP nauwkeurig te bepalen vanwege een tweetal redenen: 1) de respons volgt zeer

kort op de stimulatie waardoor de respons meting binnen het stimulatie artefact valt en 2) het stimulatie signaal is vele malen groter dan het respons signaal.

In **hoofdstuk 5** wordt een methode geïntroduceerd en in een dierexperimenteel model getest, om het eerdergenoemde meetprobleem te ondervangen. Het blijkt namelijk dat het stimulus artefact uit twee componenten bestaat: enerzijds het stimulatie signaal, en anderzijds een verlengde potentiaal gegenereerd door resterende lading op de electrode-neurale overgang. Door middel van een extra compensatie circuit, die wordt geïmplementeerd in de versterker, kan deze verlengde potentiaal uit het stimulus artefact worden verwijderd. Gebruik makend van deze nieuwe methode, worden verscheidene traditionele artefact-onderdrukking methoden getest, zoals het “voorwaarts-maskeren” en de “alternerende-polariteit”. Hierdoor wordt aangetoond dat de nieuwe methode betrouwbare eCAP metingen kan verzorgen, met name bij het gebruik van hogere stimulatie nivo’s en bij respons metingen in de nabijheid van de stimulatie elektrode. Verder blijkt de methode latente verschillen te tonen in het geval van een kathodaal- danwel anodaal-eerst signaal; deze verschillen zijn ook aanwezig in geval van voorwaarts-maskeren voor een kathodaal- danwel anodaal-eerst signaal. Bij verdere analyse van deze latente verschillen blijkt, dat de gemiddelde eCAP van het voorwaarts-maskeren met een kathodaal- en anodaal-eerst signaal goed overeenkomt met het resultaat van de “alternerende-polariteit” methode. Dit onderzoek toont aan dat het implementeren van een compensatie circuit in de nieuwe generatie NRI/NRT systemen een waardevolle bijdrage kan leveren aan de betrouwbaarheid van eCAP metingen en het verbreden van de klinische toepasbaarheid. Om tot een heldere classificatie te komen voor de grote groep van voorwaarts-maskerings paradigma’s wordt aan het eind van hoofdstuk 5 een nieuwe nomenclatuur geïntroduceerd. Deze nomenclatuur benoemt de Maskeer-electrode (M), de Probe electrode (P) en het aantal stimulatiepatronen binnen het paradigma. De “standaard” voorwaarts-maskering die gebruik maakt van een Maskeer en Probe electrode, en drie stimulatie patronen, wordt op deze manier betiteld als MP3.

**Hoofdstuk 6** beschrijft een objectieve methode om de onafhankelijkheid van naast elkaar gelegen elektroden binnen een CI te bepalen met behulp van een nieuw artefact onderdrukkingstechniek. Deze techniek gebruikt de refractairiteit van de zenuwvezel om een stimulatie signaal te onderdrukken met behulp van

---

twee naastgelegen maskeer- electrodes. De methode werd in eerste instantie ontwikkeld om de individuele, optimale electrode dichtheid te kunnen bepalen. Daarnaast zou de techniek gebruikt kunnen worden om de effectiviteit van een zogenaamde stroom-sterkte gestuurde stimulatie strategie (current steering) te onderzoeken. In dat geval wordt de methode beschouwd als zijnde een opeenvolgende stimulatie van door stroomsterkte gedefinieerde maskeer electrodes. Het paradigma gebruikt 5 frames met twee maskeer elektroden en een probe electrode en wordt betiteld als “Apple Core” methode (MP5-AC). Bij iedere meting werden zowel de maskeer als de stimulatie amplitude gevarieerd, uiteindelijk resulterend in een 3-D figuur waarin de eCAP amplitude varieert voor verschillende, onafhankelijk maskeer en stimulatie nivo’s. Om tevoren inzicht te krijgen in de klinische resultaten werd de methode eerst getest in een eenvoudig mathematisch zenuwmodel; vervolgens werd de methode gebruikt in 14 klinisch patiënten. Op basis van het model konden 7 verschillende regio’s worden onderscheiden, elk met een unieke relatie tussen maskeer en stimulatie electrode. De model resultaten komen in grote lijnen overeen met de beste klinische metingen en voorspellen een toename van de electrode onafhankelijkheid bij lagere stroomsterktes en grotere elektroden afstand. De klinische resultaten wijzen uit dat de huidige electrode configuraties maar weinig selectief zijn in het aansturen van de zenuwvezels en dat de onafhankelijkheid van electrodes slechts bereikt wordt bij stroomsterktes lager dan  $600\mu\text{A}$ . Dit betekent weer dat “current steering” slechts toepasbaar is bij hogere stroomsterktes en kleinere afstanden tussen elektroden. We concludeerden dat de MP5-AC methode inzicht verstrekt in de onafhankelijkheid van electrodes (ten opzicht van aanpalende electrodes) en in de effectiviteit en toepasbaarheid van “current-steering”. Een belangrijke tekortkoming van de nieuwe methode is de beperkte toepasbaarheid in wakkere patiënten.

In **hoofdstuk 7**, de discussie, worden enkele algemene aspecten van de resultaten in dit proefschrift besproken met daarbij een aantal belangrijke implicaties voor de klinische praktijk. Het hoofdstuk wordt afgesloten met het benoemen van de belangrijkste conclusies en suggesties voor verder onderzoek.



