

# Nederlandse samenvatting

De algemene inleiding in **Hoofdstuk 1** geeft een kort overzicht van de definitie van tinnitus, de gevolgen ervan en de huidige beperkingen voor het vinden van een behandeling. Het doel van dit proefschrift was op hoog niveau bewijs te leveren over het effect van elektrische stimulatie van de gehoorzenuw door middel van cochleaire implantaten op tinnitus. Drie belangrijke onderzoeksdoelstellingen werden gedefinieerd voor dit proefschrift:

1. het effect van elektrische stimulatie via cochleaire implantaten op tinnitus beoordelen,
  2. de invloed van cochleaire implantaatgerelateerde factoren op de resultaten van tinnitus te onderzoeken,
  3. de impact van tinnitus op ontvangers van cochleaire implantaten analyseren.
- Het laatste hoofdstuk, **Hoofdstuk 10**, vat de conclusie samen met betrekking tot elk van de doelstellingen, bespreekt enkele beperkingen, en geeft suggesties voor klinische implicaties en toekomstige richtingen.

## DEEL I: EFFECT VAN ELEKTRISCHE STIMULATIE VIA EEN COCHLEAIR IMPLANTAAT OP TINNITUS

Een cochleair implantaat is een standaardbehandeling voor mensen met ernstig tot zeer ernstig gehoorverlies die geen baat hebben bij hoortoestellen, met vermindering van de tinnitus-symptomen als secundair voordeel naast het herstel van de hoorfunctie. Het is nog onduidelijk wat het effect is van elektrische stimulatie met een cochleair implantaat voor patiënten die een cochleair implantaat krijgen voor hun tinnitus als primaire klacht en niet voor hun gehoorverlies. Om deze leemte op te vullen werd in het eerste deel van het proefschrift het effect van elektrische stimulatie door middel van cochleaire implantaten op tinnitus geëvalueerd met behulp van verschillende studieopzetten. In dit deel werden twee verschillende populaties bestudeerd: patiënten die een cochleair implantaat kregen voor tinnitus als primaire klacht (**Hoofdstuk 2-4**) en patiënten die een cochleair implantaat kregen voor gehoorverlies (**Hoofdstuk 5**).

In **Hoofdstuk 2** hebben we de literatuur over het effect van elektrische stimulatie via een cochleair implantaat op tinnitus als primaire klacht systematisch beoordeeld. De zeven geïncludeerde studies rapporteerden een statistisch significante en klinisch relevante vermindering van tinnitus na implantatie. Alle studies includeerden echter alleen patiënten met tinnitus als primaire klacht en

begeleidende enkelzijdige doofheid of asymmetrisch gehoorverlies. Bovendien hadden alle geïnccludeerde studies een kleine steekproefomvang en een aanzienlijk risico op vertekening. Er is meer bewijs nodig voordat cochleair implantaat wordt beschouwd als een effectieve behandeling voor tinnitus. Om de grote heterogeniteit in de studies te ondervangen, zal als vervolgproject op de systematische review, zoals beschreven in **Hoofdstuk 3**, een meta-analyse van individuele patiëntgegevens (IPD) worden uitgevoerd. De IPD meta-analyse zal een nauwkeuriger schatting opleveren van de effectiviteit van de behandeling voor tinnitus als primaire klacht en zal helpen bij het identificeren van individuele factoren die van invloed zijn op de uitkomsten van de behandeling.

Op basis van de systematische review was er geen hoog niveau van bewijs voor het effect van intracochleaire elektrische stimulatie als interventie voor primaire tinnitus symptomen bij bilateraal matig tot ernstig gehoorverlies. Daarom hebben wij getracht een hoogwaardige studie te ontwerpen om het effect van cochleaire implantatie bij patiënten met matige tot ernstige tinnitus en matig tot ernstig bilateraal gehoorverlies te beoordelen. Het hoogste bewijsniveau voor therapeutische studies is een gerandomiseerde gecontroleerde studie. In **Hoofdstuk 4** hebben wij het studieprotocol beschreven van de lopende gerandomiseerde gecontroleerde studie. Dit protocol werd gepubliceerd om de transparantie te verbeteren en publicatiebias te vermijden. Tot dusver is de werving voor het onderzoek beperkt door strikte inclusiecriteria op basis van gehoorverlies en mentale status, en het onderzoek loopt nog steeds in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. De toekomstige resultaten zullen na voltooiing van de studie toegankelijk worden gemaakt in een peer-review open access tijdschrift.

De in **Hoofdstuk 5** beschreven studie beoordeelde de verandering in prevalentie van tinnitus en ongemak na implantatie bij 300 patiënten die cochleaire implantaten kregen voor hun bilateraal ernstig tot zeer ernstig gehoorverlies. De prevalentie van tinnitus daalde van 55,8% pre-operatief tot 44,3% post-implantatie. De meeste deelnemers ervoeren echter weinig postoperatieve tinnitus: 93,7% ervoer geen tot weinig tinnitus en 6,3% ervoer veel tinnitus. Tinnitus geassocieerde last nam af na implantatie, met een cohort populatie die gemiddeld een "milde" tinnitus handicap rapporteerde voor en na implantatie.

Er werd geen verband gevonden tussen de gemeten tinnitusimpactscores op 12 maanden na implantatie en de in de studie beschikbare patiëntkenmerken. Verder onderzoek is nodig om de factoren te begrijpen die van invloed zijn op de veranderingen in tinnitus die worden ervaren door patiënten door cochleair implantatie.

## **DEEL II: INVLOED VAN COCHLEAIRE IMPLANTAAT-GERELATEERDE FACTOREN OP DE RESULTATEN VAN TINNITUS**

Zoals aangetoond in **Hoofdstuk 5**, zijn veranderingen in tinnitusuitkomsten bij patiënten die cochleaire implantaten krijgen voor hun gehoorverlies heterogeen en nauwelijks voorspelbaar. In dit tweede deel onderzochten we twee cochleaire implantaatgerelateerde factoren die de tinnitusuitkomsten zouden kunnen beïnvloeden: de positie van de elektrode array en het elektrische stimulatiepatroon. In de studie beschreven in **Hoofdstuk 6** vonden we geen invloed van elektrodeontwerp of -positie op de impact en kenmerken van tinnitus bij 25 enkelzijdig dove patiënten geïmplanteerd met een cochleair implantaat. Deze studie moet echter worden herhaald met een grotere steekproefgrootte voordat dit resultaat kan worden gegeneraliseerd. In **Hoofdstuk 7** hebben we het effect van intra- en extracochleaire elektrische stimulatie voor verlichting van tinnitus systematisch beoordeeld. Alle studies toonden subjectieve verbetering van de tinnitus tijdens of na elektrische stimulatie met verschillende stimulatiepatronen. Vanwege significante bias in de geïnccludeerde studies konden geen conclusies worden getrokken over de invloed van specifieke elektrische stimulatie parameters (elektrode locatie, stroom niveau, puls frequentie, polariteit) op tinnitus en hoe het stimulatie patroon geoptimaliseerd zou kunnen worden voor verlichting van tinnitus.

## **DEEL III: IMPACT VAN TINNITUS OP PATIËNTEN MET EEN COCHLEAIR IMPLANTAAT**

Volgens eerdere literatuur ervaart een klein deel van de ontvangers van cochleaire implantaten nog steeds matige tot ernstige tinnitus. In het derde deel van dit proefschrift gebruikten we twee verschillende benaderingen om de impact van tinnitus te onderzoeken op deze patiënten die nog steeds tinnitus ervaren. In de studie beschreven in Hoofdstuk 8, analyseerden we een cochleair implantaat database van 2322 geïmplanteerde patiënten om de relatie tussen tinnitus hinder en gehoorgerelateerde kwaliteit van leven bij cochleair implantaat ontvangers te beoordelen. In deze studie toonden we aan dat de gehoorgerelateerde levenskwaliteit significant varieerde met tinnitushinder,

leeftijd, en unilaterale versus bilaterale implantaten, waarbij tinnitus hinder de meest significante voorspeller was.

Om de impact van tinnitus op ontvangers van cochleaire implantaten beter te begrijpen, gebruikten we in Hoofdstuk 9 een gemengde methode om de impact van tinnitus te onderzoeken vanuit het standpunt van de patiënt. De mixed-method approach bestond uit twee delen: (1) een exploratief sequentieel design dat kwalitatieve verkennende gegevens verzamelde en (2) een hieruit ontwikkelde enquête voor kwantitatieve analyse. Voor de kwalitatieve studie werd een webgebaseerde forumdiscussie gebruikt om kwalitatief rijke gegevens te verzamelen van een grote en diverse groep gebruikers van cochleaire implantaten. Uit de thematische analyse van de forumdiscussie kwamen vier thema's naar voren: tinnituservaring, situaties die tinnitus beïnvloeden, moeilijkheden in verband met tinnitus, en strategieën voor tinnitusbeheer. Vervolgens ontwikkelden we een enquête om de thema's die uit de kwalitatieve studie naar voren kwamen kwantitatief te meten in een grote groep gebruikers van cochleaire implantaten die tinnitus ervaren. Vierhonderdveertien deelnemers namen deel aan de ontwikkelde enquête. Dankzij de enquête toonden we aan dat de aanwezigheid en de impact van tinnitus in verband kunnen worden gebracht met het gebruik van de geluidsprocessor. Voor de meeste CI-gebruikers leek de tinnitus toe te nemen bij het uitvoeren van een hoortest of CI-programmeersessie en bij vermoeidheid, stress of ziekte. Moeilijkheden zoals vermoeidheid, stress, concentratie, groepsgesprekken en gehoorproblemen werden vaak gemeld en namen meestal toe wanneer de geluidsprocessor niet werd gedragen. Verder onderzoek is nodig om de complexe interactie tussen het gebruik van de geluidsprocessor en veranderingen in de aanwezigheid en de impact van tinnitus te begrijpen. Deze bevindingen leiden tot het advies voor klinici en industriële partners om zich meer te richten op de verschillende behoeften van patiënten die in het onderzoek naar voren kwamen, om de conditie te verbeteren van huidige en nieuwe CI-ontvangers die na implantatie tinnitus ervaren.

## CONCLUSION

Dit proefschrift heeft bijgedragen aan een hoger bewijsniveau en een beter begrip van het effect van elektrische stimulatie van de gehoorzenuw als behandelingsoptie voor tinnitus. We hebben aangetoond dat elektrische stimulatie via cochleaire implantaten over het algemeen een positief effect heeft op tinnitus bij patiënten met tinnitus als primaire klacht. Er zijn echter verschillende overwegingen voordat conclusies worden getrokken over het potentieel van elektrische stimulatie door middel van cochleaire implantaten

als een levensvatbare behandeling van tinnitus voor patiënten met bijbehorend gehoorverlies. Dit proefschrift onderstreept het belang van patiëntselectie en passende tinnitusevaluatie na cochleaire implantatie in onderzoeksstudies en klinische praktijken. Daarnaast heeft het bijgedragen aan een beter begrip van de impact van tinnitus op dragers van cochleaire implantaten, welke bevindingen kunnen worden gebruikt om een patiëntgerichte benadering verder te promoten. Verder onderzoek is nodig om tinnitusresultaten na implantatie te voorspellen en idealiter om de werkingsmechanismen van elektrische stimulatie beter te begrijpen. Door samenwerking tussen clinici, wetenschappers en industriële partners zou een genezende behandeling voor tinnitus kunnen worden ontwikkeld door middel van elektrische stimulatie van de gehoorzenuw.