

In 1977 werden de eerste botverankerde hoortoestellen ofwel *Bone Conduction Devices* (BCD) geïntroduceerd. Dit hoortoestel wordt achter het oor geïmplantéerd in de schedel. Bovenop het implantaat wordt een abutment geschroefd dat vervolgens door de huid komt. Op het abutment kan een processor worden geplaatst die geluid opvangt en dit in de vorm van trillingen doorgeeft aan het implantaat. Deze trillingen worden omgezet in geluidssensaties in de cochlea (het binnenoor). BCDs worden geïndiceerd bij mensen met een geleidingsverlies, een gemengd gehoorverlies en mensen die enkelzijdig doof zijn.

Deel I

Sinds de introductie van het BCD zijn er verschillende veranderingen geweest. De chirurgische technieken zijn aangepast waarbij de laatste jaren vooral gestreefd wordt naar een minimaal invasieve ingreep met zo min mogelijk weefselschade. In **hoofdstuk 2** is het ontwerp van een multicentrum gerandomiseerde studie beschreven. Deze studie vergelijkt de lineaire incisie techniek met weefselbehoud met een nieuwe punch-only techniek. Deze punch-only techniek is ontworpen door Oticon Medical AB (Askim, Zweden) als gestandaardiseerde techniek met daarbij een specifiek chirurgisch materiaal waaronder nieuw ontworpen boortjes. De studie is in 2013 begonnen met inclusie in Maastricht University Medical Center + (MUMC+) en vervolgens uitgebreid in 2014 in Medisch Centrum Leeuwarden en Ziekenhuis Groep Twente.

In totaal zijn er 64 patiënten geïnccludeerd voor deze studie. Na drie maanden follow-up zagen we geen verschillen in de mate van ontsteking (9.1% MIPS vs 16.7% lineaire incisie, $p=0.37$) of pijnklachten. Wel zagen we bij de MIPS techniek dat er minder gevoelloosheid naast het implantaat was, betere esthetische resultaten en kortere operatietijden. We vonden een trend voor verhoogd implantaat verlies in de MIPS-groep in vergelijking met de lineaire incisie groep. Resonantie Frequentie Analyse (RFA), een veronderstelde maat voor implantaat stabiliteit was lager in de MIPS-groep. Dit verschil was klein en de klinische relevantie hiervan is onbekend. Een uitgebreide rapportage van de resultaten staat beschreven in **hoofdstuk 3**. Hoewel een aantal uitkomsten bij MIPS beter zijn, is implantaat verlies een factor die verder onderzocht moet worden.

Sinds 1992 zijn er in het MUMC+ meer dan 550 eerste BCD-implantaten geplaatst. In **hoofdstuk 4** wordt de follow-up van deze implantaten beschreven. Een analyse toonde aan dat mannelijk geslacht, leeftijd onder de 18 en het hebben van een BCD-implantaat voor een tweede keer een risicofactor zijn voor implantaat verlies. In het gehele cohort werd gezien dat de kansen op implantaat verlies hoger waren voor kortere 3-mm implantaten. Aangezien deze implantaten voor het merendeel in jongere patiënten worden geplaatst, zou ook de jongere leeftijd en niet de implantaatlengte een verklaring hiervoor kunnen zijn. De laatste jaren zijn de implantaten aangepast waarbij bredere implantaten zijn geïntroduceerd. In het algemeen zagen we dat de overlevingscijfers na 1 en 5 jaar hoog waren. In overeenstemming met voorgaande literatuur kunnen bepaalde individuen een verhoogde

kans op verlies hebben. De biologische en gedragsmatige eigenschappen die hierbij een rol zouden kunnen spelen zouden verder onderzocht moeten worden.

Deel II

Zoals eerder beschreven werd er een trend naar verhoogd implantaat verliezen gezien in de MIPS-groep na 3 maanden opvolging. Bij het ontwerp van de MIPS-procedure zijn er een aantal wijzigingen doorgevoerd ten opzichte van de lineaire incisie techniek. Zo is de MIPS-procedure een punch-only procedure waarbij de chirurg niet ziet of het implantaat volledig geplaatst is. Daarbij kunnen de implantaten in een schedelnaad worden geplaatst. Beide factoren zouden mogelijkerwijs kunnen resulteren in een verhoogd implantaat verlies risico. In **hoofdstuk 5** is het gebruik van een Cone Beam CT (CBCT) beschreven. We hebben een aantal implantaten in kunstbot geplaatst om ze vervolgens te scannen. De resultaten van deze *in vitro* testen lieten zien dat we met hoge nauwkeurigheid een implantaat dat volledig in het bot zit kunnen onderscheiden van een implantaat dat niet volledig in het bot zit. Ter controle hebben wij dezelfde techniek toegepast op een aantal patiënten waarvan we twijfelden of het implantaat volledig in het bot zat. In één geval zagen we dat het implantaat schuin in het bot zat. Toevalligerwijze is dit implantaat tijdens follow-up verloren gegaan. Ook vonden we dat RFA-waardes in het bot werden beïnvloed door zowel implantatiediepte, abutment lengte en botdichtheid. Deze studie geeft aan dat we CBCT zouden kunnen gebruiken om de implantatiehoek en diepte van BCDs kunnen bepalen. Hoofdzakelijk zou dit een techniek zijn die geschikt is voor onderzoeksdoeleinden.

In **hoofdstuk 6** is de invloed van implantatie op cytokine expressie beschreven. Expressie van interleukine (IL)-1 β , IL-6, IL-8, Tumor Necrosis Factor (TNF)- α , IL-17, IL-10, Transforming Growth Factor Bèta (TGF- β), Macrophage Inflammatory Protein (MIP)-1 α , Matrix Metalloprotease (MMP)-9, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)-1, Collagen type 1 (COL1 α 1), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A, basic fibroblast growth factor (FGF-2), Toll Like Receptor (TLR)-2 and TLR-4 is gemeten voor implantatie (baseline) en na 12 weken follow-up middels qRT-PCR. 12 weken na implantatie zagen we dat expressie van IL-1 β , IL-8, MMP-9, TIMP-1 en COL1 α 1 significant hoger was. IL-6 en FGF-2 waren significant verminderd. Binnen patiënten vonden we geen significante verschillen tijdens ontsteking. Een exploratieve analyse toonde aan dat tussen patiënten IL-1 β en IL-17 significant hoger was tijdens ontsteking. Bovendien zagen we dat TNF- α significant lager was bij Holgers 1 scores in vergelijking met Holgers 0 scores, een klinische maatstaaf voor ontstekingen. De resultaten van dit hoofdstuk laten zien dat er een verhoogde expressie is van enkele ontstekingsfactoren. Verrassend was de expressie van de ontstekingsfactor IL-6 en vasculaire marker FGF-2 verminderd. De resultaten van deze studie geven aanwijzingen dat na implantatie er een continue activatie is van cytokines in de huid rondom een BCD. Patiëntgebonden factoren als roken en diabetes lijken een rol te spelen in de expressie van enkele van deze cytokines.

In **hoofdstuk 7** zijn de veranderingen in bacteriën op de huid en het botverankerde hoortoestel onderzocht. Middels IS-pro™, een moleculaire techniek, is gekeken naar de aanwezigheid van bacteriën op de huid voor implantatie, na 12 weken follow-up en tijdens ontsteking. De bacteriële profielen van patiënten na implantatie meer op het eigen bacteriële profiel voorafgaande aan de implantatie dan op bacteriële profielen van andere patiënten na implantatie. We vonden geen specifiek abutment profiel. De diversiteit van bacteriën was geen voorspellende maat voor patiënten die een ontsteking hadden of een ontsteking zouden krijgen. Door middel van een model konden patiënten die in de toekomst een ontsteking zouden krijgen worden voorspeld en konden niet ontstoken huid rondom abutments worden onderscheiden van ontstoken huid rondom abutments. *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae/mitis* en *Haemophilus parainflenzae* werden veelal gevonden op de huid naast het abutment. Daarnaast werd *Staphylococcus aureus* vaker gevonden tijdens ontsteking van de huid naast het implantaat. In de huidige praktijk wordt vaak Terra-Cortril voorgeschreven. Hoewel dit middel klinisch effectief is, is dit minder effectief tegen de gevonden bacteriën. In de behandeling van patiënten met ontsteking kan hier rekening mee gehouden worden.

Electieve verwijdering van een implantaat is relatief zeldzaam. Bij herhaalde ontstekingsklachten kan het abutment verwijderd worden waarna de huid rustig dicht groeit. In sommige gevallen werkt dit niet en willen patiënten het implantaat volledig verwijderd hebben. In **hoofdstuk 8** beschrijven we een patiënt die persisterende pijnklachten had na abutment verwijdering. Bij deze patiënt was data beschikbaar van micro-CT, histologie, IS-pro™ (bacteriële flora) en klinische data. Histologisch en op micro-CT zagen we een hoge mate van osseointegratie. De IS-pro™ analyse toonde voor abutment verwijdering een grote diversiteit aan bacteriën waaronder *Finegoldia magna*, *Fusobacterium nucleatum*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* en *Streptococcus sanguinis*. Dezelfde bacteriën werden 10 maanden later op het implantaat gevonden. *Staphylococcus aureus*, een veelvoorkomende bacterie bij huidontstekingen, was de meest voorkomende bacterie op het implantaat. *Staphylococcus epidermidis* en *Staphylococcus aureus* werden ook in de huid rondom het implantaat gevonden. Daarnaast vonden we aanwijzingen voor bacteriën in het bot rondom het implantaat. Dit case-report toont aan dat de chronische pijn mogelijk veroorzaakt kan worden door een geïnfecteerd implantaat zonder dat er klinisch duidelijke tekenen van ontsteking zijn. Het gaat hier om een enkele waarneming die bevestigd zou moeten worden in toekomstig onderzoek.