

SAMENVATTING

In dit proefschrift bestuderen wij de hypothese dat vroege omgevingsfactoren tijdens de zwangerschap en in de eerste jaren van het leven van een kind, in combinatie met genetische aanleg, een toename of afname van het aantal doorgemaakte oorontstekingen op kinderleeftijd teweeg kunnen brengen. Vervolgens bestuderen wij of er epigenetische mechanismen bestaan die tijdens de zwangerschap kunnen worden beïnvloed, en welke in de jaren na de geboorte van invloed zijn op de gevoeligheid voor het ontwikkelen van oorontstekingen van het kind. Tenslotte onderzoeken wij of perceptief gehoorverlies een langetermijneffect zou kunnen zijn van het hebben doorgemaakt van otitis media acuta episoden. Door de complexe pathogenese van oorontsteking verder te ontrafelen, hopen wij in de toekomst beter te begrijpen waarom het ene kind gevoelig wordt voor het ontwikkelen van oorontsteking, waar het andere er zelden last van heeft. Zo hopen wij in de toekomst vroegere behandeling beter toe te spitsen op de individuele patiënt, en het ontwikkelen van oorontstekingen te helpen voorkomen.

In **hoofdstuk 1** wordt de achtergrond en rationale van onze hypothese uiteengezet. Van de verschillende studies die samen dit proefschrift vormen worden doelen en de grote lijnen beschreven.

Deel I: Omgevingsfactoren geassocieerd met otitis media acuta op kinderleeftijd

In **hoofdstuk 2** beschrijven wij verschillende associaties tussen omgevingsfactoren en AOM tot 6-jarige leeftijd in een groep van 7863 kinderen in de Generation R Study. Door gebruik te maken van de vele meetmomenten, en te corrigeren voor mogelijke correlaties tussen deze tijdstippen, is het ook mogelijk om te kijken naar mogelijke associaties op specifieke leeftijden. We laten zien dat jongens een grotere kans hebben op het ontwikkelen van AOM tussen 2- en 4-jarige leeftijd, maar niet op andere leeftijden. Blootstelling aan sigarettenrook in de thuissituatie, het hebben van broers of zussen, en het bezitten van bepaalde huisdieren (vogels) vergroten de kans op het ontwikkelen van AOM tot 6 jaar. Borstvoeding verkleint deze kans juist, met het grootste effect in de eerste maanden van het leven. Hiermee tonen wij aan dat verschillende determinanten bestaan die van invloed zijn op de gevoeligheid voor het ontwikkelen van AOM op kinderleeftijd, en dat enkele determinanten die invloed alleen kennen in bepaalde fasen van de vroege jeugd.

In **hoofdstuk 3** kijken we op een nieuwe manier naar het Generation R cohort van 7863 kinderen betrekking tot onze uitkomst AOM. Door gebruik te maken van latent-class analyses is het mogelijk te zoeken naar verschillende banen (trajectories) die een kind kan volgen vanaf de geboorte tot aan 10-jarige leeftijd. Deze banen zijn volledig gebaseerd op het al dan niet doormaken van (enkele of meerdere) AOM-infecties. We ontdekken dat er 3 verschillende banen bestaan: kinderen die hun gehele jeugd gevoelig zijn en blijven voor AOM, kinderen die dat niet zijn, en kinderen die gevoelig zijn voor AOM tot 3-jarige leeftijd maar daarna niet meer. Mannelijk geslacht en dagverblijfbezoek zijn geassocieerd

met deze laatste groep. Borstvoeding is beschermend in zowel de AOM-gevoelige kinderen tot 3 jaar, als in de groep die AOM-gevoelig blijven. In welk seizoen een kind wordt geboren is geassocieerd met kinderen die AOM-gevoelig blijven. De helft van alle kinderen die gevoelig zijn voor AOM, zal volledig herstellen vanaf 3-jarige leeftijd. Dit beeld herkennen wij in onze KNO-kliniek. Dit onderzoek ondersteunt de hypothese dat kinderen die gevoelig zijn voor AOM-infecties niet toebehoren aan één homogene groep. Er lijkt daadwerkelijk een verschil te bestaan tussen kinderen die enkele jaren last hebben van AOM en nadien herstellen, en kinderen die kwetsbaar blijven voor AOM.

Deel II: Genetische en epigenetische gevoeligheid voor otitis media acuta op kinderleeftijd

Hoofdstuk 4 beschrijft de eerste GWAS over AOM en de grootste genetisch OM studie tot nu (N=11047). We ontdekken genomebrede significantie op locus 6q25.3 wat ligt in het *FNDC1* gen en we repliceren de associatie in een onafhankelijk pediatrisch cohort (N=2012). Daarnaast laten we zien dat het muis-analoge *Fndc1* gen tot expressie komt in het middenoor, en dat expressie toeneemt wanneer AOM wordt geïnduceerd bij deze muizen na inspuiten van lipopolysaccharide in het middenoor. Verder ondersteunt de eQTL en methylatiedata de associatie met het *FNDC1* gen. Aldus levert dit hoofdstuk bewijs voor een genetisch component die gevoeligheid voor AOM op kinderleeftijd mede bepaald.

In **hoofdstuk 5** onderzoeken wij of verschillen in DNA methylatie bij de geboorte geassocieerd zijn met gevoeligheid voor AOM in de eerste jaren van het leven. We verrichten een meta-analyse van alle beschikbare epigenetische data bestaande uit 6 internationale cohortstudies (N=2793). We vinden geen overtuigend bewijs om de hypothese te ondersteunen dat DNA methylatie patronen bij de geboorte invloed hebben op genexpressie en daaropvolgende AOM-gevoeligheid.

Deel III: Gehoorniveau van kinderen, en gehoorverlies in relatie tot otitis media acuta op kinderleeftijd

In **hoofdstuk 6** bestuderen wij eerst wat het gehoorniveau is op kinderleeftijd tot aan jonge volwassenheid. Een belangrijke factor die invloed kan hebben op vroeg perceptief gehoorverlies is (vroeg) blootstelling aan lawaai, zoals via luide muziek. We voeren een systematische review uit waarmee wij een overzicht geven van alle beschikbare literatuur met betrekking tot gehoorniveaus en lawaaiexpositie op jonge leeftijd. De prevalentie van licht tot matig perceptief gehoorverlies (>15dB) was 9,6% en van hoge frequentie gehoorverlies 9,3%. De gemiddelde gehoordrempel in de lagere frequenties was 4,8dB en in de hogere frequenties 9,5dB. Er werd geen associatie bewezen tussen de gemeten gehoorverliezen en blootstelling aan lawaai. Echter, significante veranderingen in gehoordrempels en in otoakoestische emissies, gecombineerd met de hoge tinnitus prevalentie na lawaaiexpositie, maken een associatie tussen gehoorverlies op kinderleeftijd en de toegenomen lawaaiexpositie wel waarschijnlijk.

Hoofdstuk 7 toont de gehoordrempels op 9 tot 11-jarige leeftijd van een groep van 5368 deelnemende kinderen in de Generation R Studie. We beschrijven welke factoren een vroeg perceptief gehoorverlies zouden kunnen verklaren. Het blijkt dat 7,8% van de kinderen laag- of hoogfrequent perceptief gehoorverlies heeft van minimaal 16dB in één of beide oren. Een voorgeschiedenis met meerdere AOM-episodes en lagere sociaaleconomische klasse zijn geassocieerd met vroeg perceptief gehoorverlies op kinderleeftijd. Mogelijk zou reductie van het aantal AOM-episodes kunnen leiden tot betere gehooruitkomsten in deze jonge populatie.

Deel IV: Nieuwe modellen

In **hoofdstuk 8** bespreken we belangrijke nieuwe ontwikkelingen op het vlak van biotechnologie en biomedische technologie in relatie tot AOM. We geven een overzicht over nieuwe diagnostische methoden, bespreken potentiële kandidaat vaccins en trans-tympanale medicatie toediening.

Deel V: Algemene discussie

Hoofdstuk 9 geeft een samenvatting en interpretatie van de resultaten van dit proefschrift. We belichten methodologische vraagstukken en causale verbanden van de gevonden associaties. Tenslotte geven wij suggesties voor toekomstig onderzoek op het vlak van AOM.