



In deze nieuwsbrief



NMS jeugddag zeer geslaagd

In de Beekse Bergen te Hilvarenbeek was het een feest op 23 september. Een NMS feest voor de jeugd. Voor de ouders een feest met soms een heftige lading. Want de achtergrond die ons allen bindt op de jeugddag is een zware: meningitis en of sepsis.

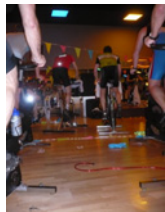
Meer over de jeugddag op bladzijde 2.



Volwassen bijeenkomst 2009

Een feest zoals de jeugddag was het niet, de volwassenbijeenkomst van de NMS. Maar wel een waardevolle bijeenkomst met verhelderende informatie.

Meer over de volwassenbijeenkomst op bladzijde 3.



Spinningmarathon St. Oedenrode

Door zwoegen en zweeten kreeg de NMS € 1600 voor de jeugddag in 2010 dankzij donateur Peter van Dijk.

Meer over deze bijdrage op pagina 5.

Inhoudsopgave

Van de voorzitter	2
NMS jeugddag	2
Volwassenbijeenkomst	3
Mini symposium NMS	4
Symposiumhulp gezocht	4
Pneumokokkenvaccinatie	6
Pneumokokken aantallen	6
Vraag en antwoord	6
Spinningmarathon St. Oedenrode	5
Zo lang geleden	7
Rogier	8
Van het bestuur deel 5	8
Digitale nieuwsbrief	9
Post	9
Colofon	9
Betalingen en adresgegevens	9
Samenvatting proefschrift Marieke Emonts	10

Van de voorzitter

Beste lezer,

Velen van u ontvangen deze nieuwsbrief digitaal. Dit exemplaar, echter, is een uitzondering. Alle donateurs krijgen die op papier. Tezamen met een lichtje in de duisternis in de donkere decembermaand. Omdat wij van u elk jaar donaties mogen ontvangen, wilden wij dit keer ú iets geven als blijk van dank. Want wij zijn heel blij met uw steun!

Het afgelopen jaar zijn we, het bestuur, opgekrabbeld uit een dal en de NMS begint weer gestalte te krijgen. Hopelijk kunnen we deze opgaande lijn voort blijven zetten.

Vanaf deze plaats wens ik u allen mooie dagen toe en het allerbeste voor 2010.

Met vriendelijke groet,

Wilma Witkamp
Voorzitter

NMS jeugddag 2009 zeer geslaagd!



Op 23 september vond de NMS jeugddag plaats bij de Beekse Bergen in Hilvarensbeek. Meer dan 50 kinderen genoten samen met hun ouders en met 35 vrijwilligers van een ontspannen dag tussen de wilde dieren.

Bij de ingang vingen An, Bobbie en Willeke de deelnemers al op en mochten ze na een korte ondervraging (ben jij een jongen of een meisje?) het park in. Veel deelnemers kwamen van ver, de koffie, thee en limonade gingen er dan ook goed in.

Met een vrolijke opening als vanouds, met muziek, Bobbie An en dit jaar ook Willeke op het podium was de 5e NMS jeugddag een feit.

De rest van de dag waren de kinderen en hun vrijwilligers druk in het park met dieren kijken, knutselen, zingen, djembeën, een videoclip opnemen en nog veel meer. Ondertussen werd er gepraat en gelachen. En er werd ernstig gepraat, over meningitis en sepsis. Wat dat met je doet, wat voor last je er van kunt blijven houden. Hoe gek het eigenlijk is dat je op deze dag bent omdat je broertje of zusje overleden is en dat je dan toch nog lol hebt.

De ouders gingen hun eigen gang. Na de lunchpauze was er voor hen een praat sessie, waar ze met elkaar (lotgenoten) in gesprek konden. De mannen en de vrouwen werden daarvoor gescheiden. Meningitis/sepsis zijn en blijven onderwerpen die veel naar boven kunnen brengen. Dat kwam in beide groepen naar voren. Of je er nu recent of langer geleden mee te maken hebt gehad, tijdens een bijeenkomst als deze lijkt het voor iedereen weer of het gisteren was en zitten de emoties vaak hoog.



Na de indringende gesprekken gingen de ouders naar buiten op zoek naar An en Willeke. Die stonden op het podium klaar in hun wilde dierenkledij. Klaar om de ouders te laten ontspannen. En dat is beide dames goed gelukt. Met een schattig dansje op lekkere muziek gingen ze allemaal los! Dat beloofde wat voor de eindshow.

Aan het einde van de middag kwamen alle groepen weer tevoorschijn met hun

begeleiders. "Moe maar voldaan" was van een aantal gezichten al af te lezen. Gelukkig waren ze allemaal wel in staat de eindshow tot een mooi spektakel te maken. Met luid getrommel, muziek, zang en dans ging iedereen voor de laatste keer uit zijn of haar dak en zong luidkeels het NMS lied mee.



Daarna kregen alle deelnemers een tasje met wat lekkernijen en een aandenken aan deze jeugddag mee voor onderweg naar huis.

Wij willen alle vrijwilligers, heel hartelijk bedanken voor jullie hulp op deze dag. Een speciaal woord van dank voor Jolanda Robert en Daniëlle Zaad. Zij hebben met Merel Mootelaar en Dorenda Zonnevrije de kar getrokken dit jaar. Geen eenvoudige klus wanneer je ver uit elkaar woont en naast de dagelijkse besommingen de jeugddag er even bij moet doen. Maar het is gelukt, chapeau!

Het was weer een jeugddag als vanouds, een dag met een traan en een lach. Wij kijken er met veel plezier op terug en hopen volgend jaar nog veel meer kinderen te mogen ontvangen! Waar dat zal zijn? Dat staat verderop in deze nieuwsbrief!

Het NMS bestuur: Merel, Dorenda, Wilma en Yvonne

Volwassenbijeenkomst 2009

Op 7 november kwamen 15 mensen naar de volwassenbijeenkomst van de NMS. Deze was in Amersfoort vlakbij het station.

Gezamenlijk luisterden en keken de deelnemers naar een presentatie van dr. Jan de Gans (neuroloog, AMC Amsterdam). Hij legde uit hoe meningitis/sepsis in zijn werk

gingen en wat de gevolgen kunnen zijn. Een neurologisch inzicht in twee ziektebeelden waar alle deelnemers zelf of binnen hun gezin mee te maken hadden gehad.



Voor de meeste deelnemers was het verhelderend om te horen wat er nu precies gebeurt tijdens zo'n meningitis en waarom de nasleep is zoals die is. De gevolgen zijn dikwijls zo divers, maar door de uitleg werd duidelijk waarom dat zo is.

Na een korte pauze waren de deelnemers aan de beurt. In een kringgesprek vertelden zij waarom zij op deze bijeenkomst waren. Na deze voorstelronde kwamen de vragen voor Jan de Gans en voor elkaar naar boven.

Ervaringen werden uitgewisseld en het was al snel 17.00 uur. Tijd voor de meeste deelnemers om te vertrekken naar een wok-restaurant aan de andere kant van Amersfoort. Ondanks wat wegomleggingen wist iedereen het restaurant goed te vinden en werden de gesprekken van die middag voortgezet aan tafel.

In een gezellige ambiance met uitstekend (zelf bereid) voedsel werd het een bijzondere avond.

Een mooie afsluiting van de volwassenbijeenkomst 2009.

Jan de Gans willen wij bedanken voor zijn bijdrage aan deze bijeenkomst. Merel Mootelaar, bedankt voor de organisatie van deze bijeenkomst.

Mini symposium “De stand van zaken in 2009/2010” uitgesteld naar 2010

Het minisymposium dat de NMS op 21 november j.l. gepland had is uitgesteld naar medio 2010.

Door de drukte met de Mexicaanse griep was het voor veel artsen en andere beroepsgroepen niet echt een handig moment voor een symposium. Daarnaast waren er maar weinig deelnemers vanuit de NMS donateurs.

Via de website en de volgende nieuwsbrief houden wij u op de hoogte over een nieuwe datum voor het symposium.

De datum van het symposium is nog niet bekend, maar hieronder alvast de gegevens die wel bekend zijn:

Aanvang: 13.30 uur

Voordrachten (drie in totaal 20 à 25 min, met 5 min discussie)

Thee: rondom 15.00 uur

Voordrachten (twee in totaal)

Borrel rondom 17.00 uur.

Sprekers en programma

13.00-13.30	Ontvangst
13.30-14.00	Dr. Marieke Emonts
14.00-14.30	Dr. Corinne Buysse
14.30-15.00	Dr. Lindy Vermunt
15.00-15.30	Koffie/theepauze
15.30-16.00	Dr. Hennie Knoester
16.00-16.30	Prof.dr. Marceline van Furth
16.30-16.45	Uitreiking meningitisprizen en Sluiting

Dr. Marieke Emonts (Erasmus Universiteit Rotterdam):

Meningokokken infectie: waarom de ene patient zieker is dan de andere.

Dr. Corinne Buysse (Sophia kinder-ziekenhuis Rotterdam): Uitkomst van meningokokken septische shock op de kinderleeftijd.

Dr. Lindy Vermunt (Sophia kinder-ziekenhuis Rotterdam): Tegen-slag te boven komen: psychosociale uitkomsten op lange termijn bij

overlevenden van meningokokken septische shock op de kinderleeftijd, en bij hun ouders .

Dr. Hennie Knoester (AMC Amsterdam): Restverschijnselen na opname op een pediatrie intensive care.

Prof.dr. Marceline van Furth (VU ziekenhuis Amsterdam): Kinder Infectieziekten Diagnostisch centrum (KIDS) en het multidisciplinaire meningitis spreekuur.

Doelgroep: iedereen die meer wil weten over meningitis/sepsis en met name de gevolgen ervan: donateurs van de meningitis stichting, overige belangstellenden en professionals (kinderartsen, IC artsen, huisartsen, revalidatieartsen etc., leerkrachten mythischool, fysiotherapeuten).

Accreditatie voor huisartsen en kinderartsen is toegekend (elk drie punten).

Deelnamekosten donateurs: € 20,00

Deelnamekosten niet-donateurs:

€ 30,00

Informatie en opgave: info@meningitis-stichting.nl of telefonisch: 035-5880072

Hulp gezocht voor publiciteit rondom symposium

Om het symposium zo breed mogelijk bekend te maken, vragen wij uw hulp! Publiciteit is erg belangrijk. Wie wil mee denken en werken om zoveel mogelijk mensen op de hoogte te brengen van het symposium? Via kranten, posters, digitaal, persoonlijk. Er zijn genoeg manieren en middelen te verzinnen. Maar om de meest geschikte te verzinnen en uit te voeren hebben wij hulp nodig. Hulp in de vorm van verzinnen van geschikte middelen en het ontwikkelen en verspreiden ervan.

Help ons om dit symposium tot een succes te maken!

Wilt u meewerken of meer informatie? Neem contact op met Wilma Witkamp, 035-5880072 of wilma.witkamp@meningitis-stichting.nl .

Spinning marathon St. Oedenrode 8 november



Peter van Dijk is al jarenlang donateur van de NMS. Hij heeft al lang geleden meningo-encefalitis gehad. Hierdoor kan hij niet meer deelnemen in het arbeidsproces. Regelmatig is Peter in de sportschool te vinden. Daardoor is hij zo ongeveer professional op het gebied van spinning.

Zo nu en dan geeft Peter een les in spinning, maar niet op reguliere basis doen, want dan wordt het teveel.

Al jarenlang is hij vrijwilliger op de jeugddag. Met veel enthousiasme gaat hij met de jeugd op stap, zoals afgelopen jaar in de Beekse Bergen.

De jeugd en spinning, daar moest iets mee kunnen, zei Peter mij een aantal jaren geleden al. Dit jaar kwam hij er weer op terug. Hij wilde een spinningmarathon organiseren bij zijn sportschool. Niet met de jeugd maar voor de jeugd: de opbrengst was voor de jeugddag.

Het kostte veel voorbereiding, maar met de hulp van Wil Masseurs uit Den Dungen is het Peter gelukt.

Op 8 november liep ik nietsvermoedend het sportcomplex Health City binnen om te kijken naar wat spinners. Groot was mijn verbazing toen ik meer dan 40 mensen enorm zag zwoegen op hun hometrainers. Met opzweepende muziek en een trainsters die zelfs mij op de fiets zou hebben gekregen met haar enthousiasme (ware het niet dat er geen fiets meer was) gingen de deelnemers er hard tegenaan. Zelfs twee mensen op een roeiapparaat roeden met enorme inspanning mee. Zweet vormde lekkerlijk plassen op de grond, rode hoofden, lawaaiige ademhaling, niets ontbrak. Drie keer veertig minuten lang fietsten al deze mensen voor ons, voor de NMS!



Na het roeien, fietsen en douchen stond er voor iedereen een lunch klaar en was het tijd voor wat ander vertier. Lootjes werden getrokken door Luuk Zonnevillle (zoon van Dorenda Zonnevillle) en alle deelnemers kregen een prijsje mee naar huis, variëren van een bidon tot een paar sokken.

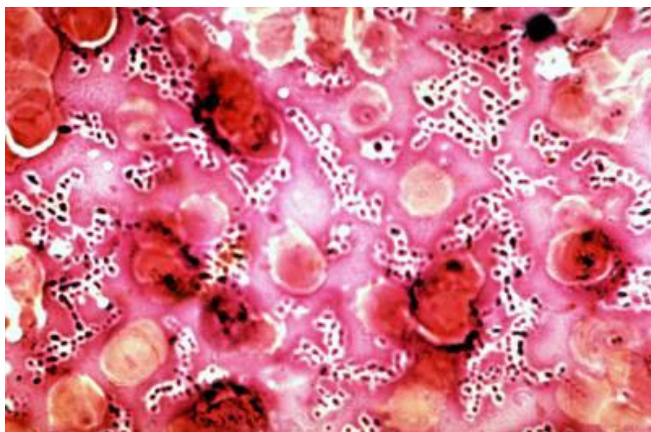
Namens de NMS ging ik ook met iets naar huis: een "Checque" van € 1.600! Met de boodschap dat de eerste contacten voor de volgende jeugddag al gelegd waren door Wil Masseurs en Peter van Dijk. Contacten met ... de Efteling in Kaatsheuvel.

Wil en de medewerkers van het Health City: heel hartelijk dank voor jullie medewerking om dit voor elkaar te krijgen. De € 1600 gaat er mede voor zorgen dat het een spetterende jeugddag wordt volgend jaar in De Efteling!

Peter, je bent een kanjer! Een super georganiseerde activiteit waar wij heel blij mee zijn en waar jij heel trots op mag zijn!

Wilma Witkamp

Aantal gevallen van hersenvliesontsteking door de pneumokok daalt



Het aantal gevallen van hersenvliesontsteking door pneumokokken is in de Verenigde Staten sterk gedaald sinds de introductie van een pneumokokkenvaccin voor kinderen in 2000, zo laat een recente studie zien.

Het aantal gevallen van meningitis (hersenvliesontsteking) veroorzaakt door de pneumokokkenbacterie is in Amerika met 64% gedaald onder kinderen van twee jaar in de periode 1998-1999 tot 2004-2005, zo blijkt uit een studie die onlangs verscheen in de New England Journal of Medicine. Het Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC, vergelijkbaar met het Nederlandse RIVM) raadt het vaccin aan voor kinderen van twee maanden tot twee jaar en voor kinderen van 2 tot 5 die een verhoogd risico lopen.

In Nederland is het pneumokokkenvaccin op 1 april 2006 ingevoerd in het RVP. Hierdoor is het aantal hersenvliesontstekingen veroorzaakt door pneumokokken onder nul- tot tweejarigen met zeventig procent gedaald, zo bleek in oktober 2008 uit de gegevens van het Nederlands Referentielaboratorium voor Bacteriële Meningitis in het AMC.

Bron: www.nvi-vaccin.nl
Foto: www.nvi-vaccin.nl

Pneumokokkenvaccinatie

Nog steeds wordt de NMS gebeld met vragen over de pneumokokkenvaccinatie. Dit naar aanleiding van berichten in de media een aantal weken geleden. Drie baby's zijn na de pneumokokkenvaccinatie overleden. Ouders vragen zich af of het wel veilig is om hun kinderen met het pneumokokkenvaccin te laten vaccineren.

Op dit moment wordt gekeken of er een verband is tussen de vaccinatie en het overlijden van de baby's of dat er andere oorzaken zijn geweest. Jaarlijks overlijden er in Nederland 5 tot 10 's na vaccinatie. Tot op heden is geen verband met de vaccinatie vastgesteld, maar lagen er andere oorzaken aan ten grondslag.

De vaccins waarmee de baby's gevaccineerd zijn komen uit 1 batch waarmee ruim 10.000 kinderen gevaccineerd zijn binnen het RijksVaccinatieProgramma. De batch is niet buiten het programma in gebruik in Nederland of het buitenland. Uit voorzorg is de batch apart gezet, tot duidelijk is wat er gebeurd is. Met andere batches wordt wel gevaccineerd.

De NMS ziet geen reden om het vaccineren uit te stellen of om niet te vaccineren.

Vraag en antwoord

Vraag

Onlangs heb ik gevraagd of ik het ziektedossier van mijn zoon mocht inzien. Dat was geen probleem en ik heb het bekeken. Daarin stond een ICD code. Volgens mijn arts is dat een internationale code. Maar wat betekent die dan precies?

Antwoord

ICD staat voor International Classification of Diseases. Een internationale lijst van ziekten, die wordt bijgehouden door de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO). De code is in gebruik bij landen die lid zijn van de WHO. De eerste versie van deze lijst werd in 1893 al in gebruik genomen door het Internationale Statistische Instituut. Hij heette toen de lijst van doodsoorzaken (International List of Causes of Death). In 1948 nam de WHO de verantwoordelijkheid voor de lijst over, vanaf dat moment heette hij ICD en werd hij gebruikt

voor zowel doodsoorzaken als oorzaken van ziekte. De code is in 42 talen beschikbaar.

Ook hersenvliesontsteking en sepsis hebben zo'n code. Op dit moment wordt er met de 10e versie van de code gewerkt.

Voorbeelden

Meningokokkensepsis: ICD-10: A39.2, A39.3 en A39.3

Bacteriële meningo-encefalitis en meningomyelitis, niet elders gespecificeerd: G04.2

Bacteriële meningitis: ICD-10: G00

Virale meningitis: ICD-10: A87

Virale meningitis door enterovirus: ICD-10: A87.1

Meningokokken meningitis: ICD-10: A39.0

Meningitis door andere en niet gespecificeerde oorzaken: ICD-10: G03.

Herpes meningitis: ICD-10: G02.0*

Herpes encephalitis: ICD-10: G05.1*

Sepsis bij baby's door Escherichia coli: ICD-10: P36.4

Sepsis bij Baby's door GBS: ICD-10: P36.0.

Heeft u ook een vraag die u graag beantwoord wilt zien? Stuur hem naar info@meningitisstichting.nl.

Zo lang geleden...

Als kind heb ik meningitis gehad. "De ernstigste vorm", zoals mijn moeder nog steeds zegt. Ik was bijna dood en mag blij zijn dat ik nog leef zegt zij ook. Ik ben nu 43.

Ziek

Toen ik ziek werd was ik 4 jaar. Na ongeveer 6 weken ziekenhuis mocht ik weer naar huis en naar school. Ik was net op de kleuterschool begonnen en toen ik na mijn ziekte terugkwam begon ik opnieuw. Want ik was eigenlijk alles vergeten.

School

Na de kleuterschool de basisschool. Dat ging niet zo goed. Ik vond de kinderen niet leuk en liet ze dat weten ook. Het leren vond ik niets aan, vooral ook omdat ik het meeste toch weer vergat. Na de lagere school moest ik naar de LTS. Daar stond ik meer op de gang dan dat ik in het lokaal zat.

Vrienden

Vrienden had ik niet daar, op 1 jongetje na. Daarmee ging ik altijd relletjes schoppen in het winkelcentrum bij ons in de buurt.

Werk

Met heel veel moeite heb ik LTS gehaald. Niet echt mijn ding, maar ik heb me er doorheen gewurmd. Vooral voor mijn ouders, die zo ontzettend hun best deden om het mij naar de zin te maken. Na de LTS werd ik timmerman bij een aannemer. Timmeren vond ik wel leuk, mooie dingen maken. Maar ik werd snel ontslagen. Want ik kwam niet op tijd of ik had problemen met collega's. Via uitzendbureau's kreeg ik zo nu en dan een baantje, maar dat ging ook nooit lang goed. De baas vond dat ik te langzaam werkte of dat ik teveel vergat. Nu ben ik al een tijdje thuis en zit veel op de computer.

Computer

Ik MSN veel en zit op forums. Daar zijn aardige mensen met wie ik het goed kan vinden. Ik heb ook een tijdje een vriendin gehad via zo'n forum. Maar dat ging niet lang goed. In het echt was ze lang zo leuk niet als op de computer. Ze vond dat ik me anders moest kleden en ik mocht geen bier meer drinken. Ik heb wel een kat, die is erg lief en houdt mij goed gezelschap. Daar zorg ik heel erg goed voor en ze ligt vaak bij mij op schoot als ik aan het computeren ben of televisie kijk.

Waarom

Volgens mijn ouders komt het allemaal door de meningitis, dat ik slecht kon leren en geen vrienden had. En nu ook niet trouwens. En dat ik nu geen werk heb. Of dat zo is, dat weet ik niet.

En nu

De laatste tijd denk ik wel meer aan die meningitis en lees ik er veel over. Op internet is heel veel te vinden. Al vind ik dat er niet zoveel staat over mensen als ik, die eigenlijk een beetje buiten alles vallen en waar niets bij lukt.

Misschien

Misschien ben ik wel zo geworden door die ziekte. Maar misschien ook niet. Eigenlijk maakt het mij niet uit, ik ben zoals ik ben, hoe dat ook gekomen is. Ik zal er gewoon mee moeten leren leven en mijn ouders ook!

Rogier



Rogier is nu 14 jaar en zit alweer een tijdje op het voortgezet onderwijs (derde), Hij volgt beroepsbegeleidend onderwijs. Vorig jaar heeft hij een keuze gemaakt voor de koksopleiding. En dat gaat eigenlijk best goed. Zolang hij maar veel begeleiding en structuur krijgt van zijn leraren (en daar moet je als moeder elke dag achteraan zitten). Plannen blijft moeilijk, maar met intensieve hulp van een professionele hulpverlener gaat dat wel.

Vrije tijd

Rogier heeft al een tijdje een vriendin die hij van korfbal kent. Samen trainen ze een jeugdgroep. Dat hij erg leuk vindt. Tussen hem en zijn vriendin gaat het goed, maar wel met ups en downs. Hij is redelijk sociaal naar haar toe, maar als er maar iets is dat hem niet bevalt wordt hij erg down en onzeker.

Thuis

Thuis loopt het goed, zolang de structuur er maar is. Maar in tijden als Sinterklaas, Kerst en andere afwijkende zaken vindt hij moeilijk. De onzekerheid kan hij eigenlijk niet aan. Dan gaat hij mopperen en zich terugtrekken en hij wordt

erg onrustig en zeker ook vervelend voor zijn omgeving.

Sociaal

Rogier is heel sociaal en wil graag zijn (alleenstaande) moeder helpen. Door op zijn broertjes te passen bijvoorbeeld. Maar hij heeft dan wel bijna een lijstje nodig zodat hij kan zien dat hij alles doet wat hij moet doen. De weg moet voor hem uitgestippeld worden.

“Best goed”

Al met al gaat het best goed met Rogier, zolang hij maar heel intensief wordt begeleid. Gebeurt dat niet, dan raakt hij direct van slag.

Jeugddag

Rogier was ook op de jeugddag en vermaakte zich daar uitstekend op o.a. de djembe! In het begin was hij erg druk, een stuitbal die zijn broertjes in zijn (vervelende) gedrag meenam. Hij overzag het allemaal niet en wist niet wie er zouden komen. Eenmaal na de opening ging het een stuk beter, toen wist hij wie er waren en vond hij aansluiting bij bekenden van voorgaande jaren. Hij begreep wat er ging gebeuren en deed met veel plezier aan het programma mee.

Van het bestuur deel 5

Nog steeds is het bestuur naarstig op zoek naar een penningmeester die spullen klaar wil maken voor de administrateur! Het zou toch heel jammer zijn als de NMS geen subsidie meer krijgt of zelfs niet meer door kan gaan omdat er geen penningmeester is..

Heeft u ongeveer een uur per week over en bent u daarnaast bereid om ongeveer 10 keer per jaar te vergaderen in Veenendaal of Soest?

Met vijf mensen is het bestuur kwetsbaar, voor je het weet zijn mensen uitgeschakeld door privé omstandigheden. Dus naast de penningmeester een algemeen bestuurslid erbij zou geweldig zijn! Ook voor een algemeen bestuurslid is de tijdsbelasting ongeveer 10 keer per jaar vergaderen. Afhankelijk van wat hij of zij gaat doen komen daar nog wat uurtjes bij, gemiddeld 1 tot 2 per week.

Helpt u ons uit de brand of wilt u eerst meer informatie: bel Wilma Witkamp: 035-5880072.

Wij kijken uit naar uw positieve reactie!

Digitale nieuwsbrief

De nieuwsbrief versturen wij bij voorkeur digitaal. Heeft u e-mail maar uw mailadres nog niet naar ons gestuurd? Mail dan naar info@meningitis-stichting.nl o.v.v. "digitale nieuwsbrief".

Ontvangt u de nieuwsbrief per post terwijl u al uw adres gemailed had? Dan is er iets niet goed gegaan en zou het fijn zijn als u ons nog een mail stuurt. Dan kunnen wij uw mailadres alsnog verwerken zodat u volgende nieuwsbrieven wel digitaal ontvangt.

Wijzingen van mailadressen kunt u ook naar info@meningitis-stichting.nl sturen.

Post

Het NMS postadres:
Secretariaat
Duizendschoonstraat 9
33333 GR Zwijndrecht

Let op, de NMS gebruikt geen postbus meer!

Het NMS bestuur wenst u



en een voorspoedig



Colofon

Redactie
Lidia van Alphen
Yvonne Pannekoek

Eindredactie
Wilma Witkamp

Redactieadres
info@meningitis-stichting.nl

Vormgeving
Martes-Ontwerp
Printwerk
Practicum Digiprint Soest

Adresgegevens
Duizendschoonstraat 9
3333 GR ZWIJNDRECHT
Telefoon: 035-5880072 (24 uur/dag)

E-mail: info@meningitis-stichting.nl
Website: www.meningitis-stichting.nl

NMS bestuur

Dorenda Zonnevijlle	secretaris
Jolanda van Heusden	algemeen bestuurslid
Merel Mootzelaar	algemeen bestuurslid
Yvonne Pannekoek	algemeen bestuurslid
Wilma Witkamp	voorzitter, waarnemend penningmeester
Vacature	penningmeester

Telefoonteam
Merel Mootzelaar
Jolanda van Heusden
Daniëlle Zaad
Wilma Witkamp (reserve)

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen zonder uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van de NMS

Betalingen en adresgegevens

Wanneer u een bedrag overmaakt naar de NMS, wilt u dan niet vergeten uw adresgegevens te vermelden?

Dit om te voorkomen dat donateurs of giftgevers nooit meer iets horen van de NMS.

Veranderen uw adresgegevens? Dan kunt u dit schriftelijk, per mail of telefonisch doorgeven.

Betaalgegevens NMS: Rabobank rek. nr. 1432.48.812 tnv NMS, Soest

Polymorfismen in immuunrespons-genen in infectieziekten en auto-immuunziekten

Samenvatting proefschrift Marieke Emonts

Introductie

Op 8 oktober 2008 promoveerde Marieke Emonts cum laude op het onderzoek "Polymorfismen in immuunrespons-genen in infectieziekten en auto-immuunziekten", wat verricht werd bij de afdelingen Kindergeneeskunde en Immunologie aan de Erasmus MC te Rotterdam. Haar promotoren waren prof dr. R. de Groot en prof. dr. P.W.M. Hermans, beiden van de afdeling Kindergeneeskunde van het UMC St. Radboud te Nijmegen, en prof.dr. J.D. Laman van de afdeling Immunologie van het Erasmus MC te Rotterdam. Het proefschrift omvat de resultaten van genetische associatie studies in diverse infectieziekten en auto-immuunziekten en geeft een kritische blik op aandachtspunten voor vervolgonderzoek in dit veld.

Samenvatting

Dit proefschrift is het resultaat van een samenwerking tussen diverse klinische en preklinische afdelingen van het Erasmus MC, en enkele Nederlandse en buitenlandse centra. Het project werd geïnitieerd vanwege een gemeenschappelijke interesse in de rol van genetische variaties bij de gevoeligheid voor en de pathogenese van inflammatoire ziekten. Van de gekozen ziektebeelden werd verwacht dat er tenminste een gedeeltelijke overlap was in de pathogenese. Alle geïncubeerde ziektebeelden hebben inflammatoire componenten, die veroorzaakt worden door een gemeenschappelijke innate immuunrespons. Deze immuunrespons kan geïnitieerd worden door infectie of kolonisatie met bacteriën of virussen, of kan een gevolg zijn van een auto-immuun reactie. De beschikbaarheid van goed gedefinieerde, homogene patiëntcohorten was een voorwaarde voor inclusie in de studie, om de introductie van bias door slecht gedefinieerde heterogene cohorten te voorkomen.

De resultaten uit dit proefschrift zijn hier samengevat. Genetische polymorfismen werden geanalyseerd in patiënt cohorten met inflammatoire ziekten: meningokokken infecties, chronische hepatitis C virus (HCV) infectie en recidiverende acute middenoor ontsteking (AOM) als infectie ziekten; reumatoïde artritis (RA) uit de groep van auto-immuun ziekten; en Guillain Barré syndroom (GBS) en Barrett oesophagus als intermediair tussen infectie ziekten en auto-immuun ziekten. Daarnaast werden nasale dragerschap van *S. aureus* als risicofactor voor infectie, en sepsis na ernstig multitrauma als een inflammatoire aandoening bestudeerd.

In Tabel 1 worden de resultaten van de studies samengevat. Polymorfismen in *IL4*, *PAI1*, *TNFA*, *IL6*, *IL10* and *C1INH* waren geassocieerd met meer dan een van de bestudeerde ziektebeelden. Dit betekent dat de strategie, waarbij op basis van de literatuur bij aanvang van de studies werd gehypothetiseerd welke factoren gemeenschappelijk zijn in inflammatoire ziekten, correct is gebleken. Aangetekend moet worden dat sommige polymorfismen alleen werden bestudeerd in een of twee, maar niet alle patiënt cohorten (*CRP*, *CFH*, *MBL*, *CD14*, *IL1RN*, *TAFI*, and *MMP9*). Dit werd veroorzaakt door de specifieke interesse in bepaalde genen bij de betrokken afdelingen en centra.

IL4* -542 C/T polymorfisme in meningokokken infectie en nasale kolonisatie door *S. aureus

Het *IL4* -524 C allel werd vaker door ouders aan patiënten met meningokokken infectie doorgegeven dan verwacht onder Mendeliaanse overerving. In oudere individuen met het *IL4* -524 C/C genotype werd, ook na correctie voor confounders, vaker persistent *S. aureus* dragerschap gevonden dan in individuen met het *IL4* -524 T allel. De *IL4* hoge productie variant is geassocieerd met atopie, astma en ernstige respiratoire infecties.(1-3) Het *IL4* -524 C/C genotype is geassocieerd met lage *IL4* expressie, en lage IL-4 serum concentraties zijn geassocieerd met lage mucine productie.(4-6) Dit zou kunnen betekenen dat zowel een verhoogde gevoeligheid voor infectie met meningokokken als kolonisatie met *S. aureus* mede veroorzaakt worden door een verminderde mucociliaire klaring.

Niet zozeer lang bestaande, maar vooral recente kolonisatie met bacteriën geeft een verhoogd risico op infectie. Kolonisatie met micro-organismen genereert een specifieke antistof productie; dit neemt echter enige tijd in beslag. Wanneer de kolonisatie pas recent heeft plaatsgevonden is er onvoldoende tijd geweest voor de gastheer om specifieke antistoffen te produceren, en gebrek aan deze specifieke antistoffen resulteert in een verhoogd risico op infectie.(7) De rol van IL-4 in systemische infecties is cruciaal, hetgeen gedemonstreerd wordt door de verhoogde gevoeligheid van IL-4 deficiënte muizen voor shock geïnduceerd door een combinatie van stafylokokken enterotoxine B en D-galactosamine.(8) IL-4, in combinatie met IL-10, beschermt muizen tegen een overactieve pro-inflammatoire immuunrespons tijdens infectie met *S. aureus*.(9) In volwassen sepsis patiënten zijn de IL-4 mRNA concentraties verlaagd in vergelijking met patiënten met bacteriëmie of controles.(10)

Gezien deze resultaten zou men kunnen verwachten dat co-kolonisatie met *N. meningitidis* en *S. aureus* voorkomt in daarvoor gevoelige individuen. Alhoewel voor kinderen een positieve correlatie werd vastgesteld tussen kolonisatie door *N. meningitidis* en *S. pneumoniae* kolonisatie, bestaat er geen correlatie tussen *S. aureus* en meningokokken dragerschap.(11) Mogelijk is er slechts een beperkte interactie tussen *S. aureus* en meningokokken die co-kolonisatie van deze twee microben mogelijk maakt, zonder dat kolonisatie van de ander positief of negatief beïnvloed wordt door de aanwezigheid van de eerste. De interactie van de microben en de gastheer in een bepaalde niche, bijvoorbeeld de nasopharynx, zal de uitkomst bepalen na blootstelling van de gastheer aan het micro-organisme: asymptomatische kolonisatie, infectie, ernst van infectie, en uitkomst van infectie.(12) IL-4 is een typisch Th2 cytokine.(6) Individuen met lage IL-4 productie vertonen een verhoogde gevoeligheid voor microbiële kolonisatie en infectie, terwijl hoge IL-4 productie genotypen geassocieerd zijn met astma en atopie. Dit onderstreept het belang van een adequate regulatie van zowel Th1 als Th2 respons, om beide ziekte-fenotypen hierboven te voorkomen.

PAI1 4G/5G polymorfisme is belangrijk in weefsel integriteit

PAI-1 inhibeert migratie en invasie van cellen, processen die essentieel zijn voor weefsel herstel bij inflammatoire ziekten.(13, 14) Hogere PAI-1 concentraties zouden kunnen resulteren in persisterende weefsel inflammatie, of abnormaal gerepareerd weefsel, dat gevoeliger is voor bacteriële kolonisatie en nieuwe infecties. Het -675 4G/4G promotor genotype is geassocieerd met hoge PAI-1 expressie.(15, 16) Dit hoge productie genotype is geassocieerd met een slechte uitkomst van meningokokken infectie.(17)

Kinderen met het *PAI1* 4G/4G genotype hadden, ook na correctie voor co-factoren, een verhoogd risico op meer frequente AOM episodes vergeleken met kinderen die homozygoot zijn voor de 5G variant. Dit geldt voornamelijk voor kinderen onder de leeftijd van 4 jaar. Daarnaast was het *PAI1* 4G/4G genotype in patiënten met HCV infectie geassocieerd met een niet-permanente respons na therapie. Na een aanvankelijk goede response was later toch weer virus detecteerbaar. In multitrauma patiënten is dit genotype geassocieerd met gevoeligheid voor steriele sepsis. De *PAI1* 5G homozygote variant was bovendien geassocieerd met verhoogde gevoeligheid voor RA.

Er zijn minstens twee mogelijke mechanismen voor PAI-1 interactie en inhibitie van weefselherstel. Ten eerste zou PAI-1 de proteolytische cascade aan het celoppervlak kunnen inhiberen, die normaal resulteert in matrixdestructie, waardoor migratie en invasie van cellen, nodig voor weefsel herstel, mogelijk is. Tijdens deze proteolytische cascade

wordt oppervlakte-gebonden plasminogeen geactiveerd door urokinase plasminogeen activator (uPA). PAI-1 kan binden aan uPA op het celoppervlak en inhibeert zo de proteolytische activiteit en dus weefselherstel.(18-20) Het tweede mechanisme betreft een competitieve binding van PAI-1 en integrine aan vitronectine. Beide maken gebruik van dezelfde bindingsplaats op vitronectine. Vitronectine/integrine interactie is noodzakelijk voor cel migratie en adhesie. Het inhiberende effect van PAI-1 wordt ongedaan gemaakt wanneer een overmaat aan niet oppervlakte gebonden uPA een complex vormt met PAI-1 wat resulteert in dissociatie van PAI-1 van vitronectine, dat dan beschikbaar komt voor interactie met integrine, waardoor celadhesie weer mogelijk is.(21)

Een mogelijke rol voor hoge PAI-1 concentraties is de versterkte inhibitie van herstel van ontstoken otolaryngeaal weefsel, wat kan resulteren in een verhoogde gevoeligheid voor otitis. Vijftien dagen na myringectomie is er een vertraagd herstel van het geperforeerde trommelvlies in plasminogeen-deficiënte muizen, vergeleken met het trommelvlies van wild type muizen.(22) Intraveneuze toediening van plasminogeen aan plasminogeen deficiënte muizen resulteerde zelfs tot 30 dagen na de perforatie in herstel. De verdeling van inflammatoire cellen in het geperforeerde trommelvlies verschilde significant tussen plasminogeen-deficiënte en wild type muizen. Plasminogeen-deficiënte muizen met aanvankelijk normale trommelvliezen ontwikkelden spontaan middenoor effusie. In een otitis media model in de rat is de expressie van uPA verhoogd tijdens infectie met *Streptococcus pneumoniae*.(23-26)

Interactie van PAI-1 met uPA voorkomt de katalytische activatie van plasminogeen naar plasmine. Hoge PAI-1 concentraties kunnen daarom resulteren in dezelfde klinische fenotypen als bij plasminogeen deficiëntie. Bovendien wordt bij weefsel herstel van de huid expressie van PAI-1, uPA en uPA-receptor gevonden ter plaatse van de regeneratieve epitheel uitgroei aan de rand van de wond.(27, 28) Plasminogeen deficiënte muizen hebben een verstoorde wondgenezing.(29)

Het pleiotrope PAI-1 molecuul is ook betrokken bij fibrose.(30) Bovendien beschermt PAI-1 deficiëntie tegen fibrosering in diverse diersmodellen.(31) Plasminogeen deficiëntie interfereert met de klaring van debris na acuut letsel, en resulteert in de activatie van hepatische stellaire cellen die betrokken zijn bij progressie van fibrose.(32, 33) Omdat verhoogde PAI-1 concentraties wondgenezing inhiberen en fibrose induceren, is het redelijk aan te nemen dat dit mechanisme bijdraagt aan de niet-permanente respons op de behandeling met peg-interferon alfa-2a plus ribavirine in *PAI1* 4G homozygote HCV geïnfecteerde patiënten.

Of de rol van PAI-1 in pathofysiologische processen in otitis media en HCV infectie gelijk is aan die voor gevoeligheid voor sepsis in multitrauma patiënten is nog niet duidelijk, maar wel aannemelijk. PAI-1

concentraties bij opname zijn verhoogd in multitrauma patiënten.(34) Dit resulteert in een verlaagde fibrinolyse, en de vorming van microthrombi in gedissemineerde coagulatie zoals in meningokokken sepsis. Het hoge productie *PAI1* 4G/4G promotor genotype is geassocieerd met verhoogde mortaliteit.(34) Dit laatste kon in de huidige studie niet bevestigd worden, mogelijk door een minder ernstig ziektebeeld en verbeterde behandelprotocollen in de huidige studiepopulatie.

De rol voor PAI-1 in reumatoïde artritis lijkt te verschillen van de mechanismen zoals hierboven beschreven voor otitis media, HCV infectie and sepsis in trauma patiënten. De *PAI1* 5G homozygote variant, gerelateerd aan lage PAI-1 concentraties en dus verminderde inhibitie van plasminogeen activator was geassocieerd met RA in vergelijking met controles. Er was geen associatie met de ernst van RA. Plasminogeen deficiëntie is geassocieerd met verlaagde gevoeligheid voor en verminderde ernst van artritis in muismodellen.(35) PAI-1 deficiëntie is echter ook geassocieerd met verminderde ernst in antigeen-geïnduceerde artritis in muizen.(36)

Over het algemeen is de rol van factoren betrokken bij weefselherstel en integriteit, zoals filaggrine en myosine, de laatste jaren duidelijker geworden, zoals geïllustreerd wordt in respectievelijk atopische dermatitis en coeliakie.(37-39) Twee genetische varianten resulterend in functie verlies van filaggrine, zijn sterk geassocieerd met atopische dermatitis.(38) Dit onderstreept het belang van weefselherstel en integriteit in de pathogenese van inflammatoire ziekten.

IL6 en verhoogde gevoeligheid voor inflammatoire ziekten

Het *IL6* -174 G/G genotype was oververtegenwoordigd in reumatoïde artritis patiënten (Hoofdstuk 3.2), en individuen met hepatitis C infectie vergeleken met gezonde controles. Bovendien werd het *IL6* -174 G/G promotor genotype frequenter gevonden in AOM patiënten. Dit ondersteunt de vondst van verhoogde expressie van IL-6 tijdens experimentele otitis media in dieren.(40, 41) Het *IL6* G/G genotype is geassocieerd met verhoogde IL-6 concentraties vergeleken met het C/C genotype. Deze SNP draagt dus bij aan de complexe regulering van de IL-6 productie, waarbij meerdere polymorfismen betrokken zijn.(42-45) Bovendien wordt de IL-6 expressie beïnvloed door TNF- α , en interactie van polymorfismen in deze en andere genen zal het fenotype mede bepalen.

De hoge productie variant komt meer voor in persisterende HCV infectie vergeleken met spontane virale klaring.(46) Patiënten met chronische hepatitis C hebben een verhoogde IL-6 expressie vergeleken met gezonde controles. Of dit secundair is aan de infectie, of een verhoogde gevoeligheid of verminderde klaring van infectie met HCV weerspiegelt, is nog niet duidelijk.(47)

De substantiële verbetering van RA door behandeling met anti-IL-6 receptor antistof onderstreept het belang van dit pleiotrope cytokine in de pathogenese. (48) De exacte functionele rol van IL-6 in de toename van de gevoeligheid voor deze ziekten is nog niet bekend. Experimentele modellen die de vroege fase van ziekte analyseren in normale en IL-6 deficiënte dieren kan een beter inzicht opleveren over de rol van IL-6 in de gevoeligheid voor RA.

IL10 lage productie varianten vergemakkelijken pro-inflammatoire responsen

IL-10 is een bekend anti-inflammatoir cytokine, dat samen met andere cytokinen zoals IL-4 zorgt voor een tegenbalans bij de pro-inflammatoire respons die veroorzaakt wordt door infectie. Het promotor -1082A;-819T haplotype is eerder geassocieerd met een verminderde expressie van IL-10.(49-51)

In de huidige studie was dragerschap van het *IL10* -819T allel geassocieerd met een snelle virale respons (een vermindering of ondetecteerbaar worden van virale titers) in HCV patiënten na 6 weken behandeling met peg-interferon alfa-2a plus ribavirine. Het lage productie haplotype van de *IL10* promotor was geassocieerd met virale respons aan het eind van de behandeling en persisterende virale respons 24 weken na het beëindigen van de behandeling.

Bovendien was het *IL10* -1082 A/A genotype geassocieerd met bescherming tegen AOM na vaccinatie. Deze observaties wijzen op een verbeterde pro-inflammatoire response in lage IL-10 producerende patiënten met recidiverende AOM gevaccineerd tegen pneumokokken en patiënten behandeld i.v.m. HCV infectie. Het eerste concept wordt ondersteund door observaties in proefdier studies. In IL-10 deficiënte muizen, geïmmuniseerd met een niet-virulente ongekapselde *S. pneumoniae* (stam R36A), werd een verhoogde inductie van pro-inflammatoire cytokinen geobserveerd, wat de hypothese ondersteunt dat individuen met lage IL-10 productie een betere respons hebben op vaccinatie. Antistof titers tegen pneumokokken eiwitten waren verhoogd in IL-10 deficiënte muizen vergeleken met wild type muizen.(52) De huidige resultaten impliceren dat het mogelijk is individuen te identificeren die meer waarschijnlijk dan anderen een matige respons hebben op vaccinatie. Deze individuen kunnen in de toekomst mogelijk geselecteerd worden voor aangepaste vaccinatie regimes, waardoor optimale vaccinatie voor meerdere individuen mogelijk is.

C11NH polymorfisme in meningokokken infectie en nasale kolonisatie met *S. aureus*

De *C1INH* 480 Val variant was geassocieerd verhoogde gevoeligheid voor meningokokken infectie en ook met nasale dragerschap van *S. aureus*.

Het complementsysteem is essentieel bij de afweer tegen bacteriële infecties. Dit wordt geïllustreerd door de verhoogde gevoeligheid voor meningokokken infectie van mensen met een complement deficiëntie, en door de mechanismen die *S. aureus* heeft ontwikkeld om het complement systeem te kunnen ontwijken.(53, 54) Overactivatie van de complement cascade wordt voorkomen door de serine protease C1 inhibitor (C1-Inh), dat een belangrijke regulator is. Dit multifunctionele eiwit inhibeert ook de activiteit van contactsysteem proteases, zoals kallikrein en stollingsfactor XII, en is betrokken bij het binden van leukocyten aan het endotheel bij de extravasatie.(55-57)

Omdat de functionele relevantie van de V480M substitutie nog bepaald moet worden, is de rol van dit polymorfisme in stafylokokken kolonisatie en de pathogenese van meningokokken infectie onbekend.(58) Eerder werd geen verschil gevonden tussen de V480 C1-Inh en de M480 C1-Inh met betrekking tot structuur, eiwit stabiliteit, serum concentratie of inhibitie van C1.(59) Het is daarom onwaarschijnlijk dat er een verschil is in de directe interactie tussen microben en C1-Inh.(60) Het is mogelijk dat het polymorfisme een effect heeft op een van de andere functies van C1-Inh.(56, 59) Toekomstige opsonofagocytose experimenten of karakterisering van complement depositie op bacteriële cellen met behulp van serum monsters van donoren met verschillende *C1INH* genotypen zijn noodzakelijk om de moleculaire basis van (indirecte) microbe- C1-Inh interacties te bepalen.

TNFA expressie: te veel, of te weinig?

De *TNFA* -863 A variant was geassocieerd met ernstiger beloop van GBS en een verminderde specifieke antistof respons na anti-pneumokokken vaccinatie. Een eerdere studie toonde dat het A-allel op positie -863 van *TNFA* geassocieerd was met hogere TNF- α concentraties door een inadequate inhibitie van de productie.(61) Eerdere publicaties toonden ook een associatie aan tussen hoge serum concentraties van TNF- α en de ernst van GBS.(62-66) Dit wordt mogelijk gemedieerd door de mate van macrofaag activatie, die onvoldoende gecontroleerd kan zijn, en dus sterk pro-inflammatoir.

Daarnaast was het *TNFA* -238 G/G genotype geassocieerd met frequenter recidiverende AOM, terwijl het -238 A/A genotype geassocieerd was met ernstiger RA.

De interpretatie van deze bevindingen is complex. Zowel een te hoge als een insufficiënte *TNFA* expressie kan ernstiger ziekte bij AOM verklaren. Een overschot aan TNF- α kan resulteren in verhoogde weefselschade en gevoeligheid voor recidiverende infecties, terwijl een verlaagde TNF- α respons kan verhinderen dat een adequate klaring of inactivatie van microben optreedt, resulterend in

persisterende infectie. Het effect van het *TNFA* -238 polymorfisme op TNF- α expressie is onduidelijk. In het recente verleden zijn diverse studies uitgevoerd naar de associatie tussen *TNFA* promotor polymorfismen en TNF- α levels in verschillende inflammatoire- en infectie ziekten, die tegenstrijdige resultaten rapporteerden.(67) TNF- α expressie wordt door een combinatie van meerdere polymorfismen in *TNFA* en -geassocieerde genen bepaald. Dit wordt nog eens gecompliceerd door de lage mutant allelfrequentie. Kleine veranderingen in de aantallen kunnen de resultaten substantieel wijzigen, wat het risico van vals-positieve en vals-negatieve resultaten vergroot. Bovendien kunnen verschillende pathogenen een variabele cytokine signatuur induceren. Omdat diverse pathogenen, zowel bacterieel als viraal, otitis kunnen veroorzaken, is het bepalen van de rol van de polymorfismen in TNF- α productie in de humane situatie erg moeilijk. Bovendien is timing van monsternamen een erg belangrijke determinant van de resultaten, omdat TNF- α concentraties zullen veranderen gedurende de infectie. Verschil in expressie van TNF- α beïnvloedt waarschijnlijk de gevoeligheid en ernst van ziekte. TNF- α stimuleert bijvoorbeeld immunoglobuline en mucine productie. Lage TNF- α concentraties compromitteren deze afweermechanismen.(68) TNF- α concentraties in nasofaryngeaal sereet zijn verlaagd in kinderen met recidiverende otitis media vergeleken met gezonde kinderen.(69)

De associaties tussen diverse *TNFA* polymorfismen en AOM, RA, en GBS beschreven in dit proefschrift tonen dat er waarschijnlijk een rol is voor deze polymorfismen in TNF- α productie *in vivo*. Analyse van TNF- α expressie in onze patiënt cohorten in relatie tot de *TNFA* haplotypen, zou het effect van de polymorfismen getypeerd in deze patiënten kunnen verhelderen.

Conclusie en perspectieven

Bovenstaande toont aan dat diverse polymorfismen beschreven in dit proefschrift inderdaad geassocieerd zijn met twee of meer van de bestudeerde fenotypen. Dit ondersteunt de hypothese dat soortgelijke pathogenetische processen betrokken zijn in verschillende ziekten. Terwijl de observaties consistent waren voor enkele polymorfismen, lijken er ook voor bijvoorbeeld SNPs in *TNFA* verschillen te bestaan tussen de diverse ziektebeelden. Een lage allelfrequentie, gevonden in relatief kleine patiënt populaties, met daardoor een verhoogd risico op zowel vals-positieve als vals-negatieve resultaten kan hieraan bijgedragen hebben. Dit wordt verder geïllustreerd door het verlies van statistische significantie na correctie voor multiple testen. Men moet zich echter bedenken dat het effect van genetische polymorfismen beperkt is, en dat er meerdere SNPs en ook omgevingsfactoren betrokken zijn bij complexe ziekten.

Observationele studies in samenhang met gecontroleerde (*in vitro* / proefdiermodellen) experimenten, naar eiwit concentraties te, zoals beschreven voor TAFI, ADAMTS13, VWF, and MIF in meningokokken infectie zijn noodzakelijk om de relevantie van SNPs die geassocieerd zijn met ziekte te bepalen. Daarnaast kunnen RNA expressie profielen een genetische associatie ondersteunen, en nieuwe gezichtspunten genereren en kandidaat genen alsmede biologische processen identificeren die betrokken zijn bij de gen regulatie in de pathogenese van inflammatoire ziekten.

De toenemende interesse en het belang van weefselintegriteit worden ondersteund door de observaties voor het *PAI1* polymorfisme in AOM, HCV infectie, en mogelijk sepsis in multitrauma patiënten. Daarnaast verdient de rol van *IL4* and *C1INH* in gevoeligheid voor nasale *S. aureus* dragerschap en gevoeligheid voor infectie met meningokokken verdere aandacht. Functionele studies die de bijdrage van deze moleculen aan de pathogenese bestuderen zijn derhalve noodzakelijk.

Referenties: op te vragen bij de NMS

Tabel 1. Associaties tussen SNP en ziekten beschreven in dit proefschrift

Ziektebeeld	Gevoeligheid	Ernst	Effect van behandeling
Meningokokken infectie	<i>DEFB1</i> ¹ G/G > UK <i>IL4</i> -542 C >, tdt <i>C1INH</i> 480 Val >, tdt	<i>DEFB1</i> G/G > DIC, UK ¹ <i>DEFB1</i> C/C > mortaliteit, UK ¹ <i>IL4</i> -524 T/T > mortaliteit, NL <i>TAFI</i> 325Ile/Ile > DIC, NL ²	NB
Sepsis in trauma patiënten	<i>PAI1</i> 4G/4G >	-	NB
Guillain Barré syndroom	-	<i>MMP9</i> -1562 T > ernstig ³ <i>TNFA</i> -863 A/A > ernstig	NB
Reumatoïde artritis	<i>IL6</i> -174 G/G > <i>IL8</i> 781C/C > <i>PAI1</i> 5G/5G >	<i>TNFA</i> -308 G/G > ernstig <i>TNFA</i> -238 A/A > ernstig	NB
Barrett oesophagus	<i>IL1RN</i> 2018C > ⁴ <i>CD14</i> -260 T/T < ⁴	NB	NB

	<i>CD14</i> -260 T/T en <i>TLR4</i> +896 A/A gecombineerd < <i>IL1B</i> -511 C/C + <i>IL1RN</i> 2081 T/T + <i>CD14</i> -260T/C + <i>TLR4</i> 896 A/G gecombineerd <		
Chronische HCV infectie	<i>IL6</i> -174 G/G > <i>TNFA</i> -857 T >	-	<i>IL10</i> -819 T <i>IL10</i> -1082A;-819T > virale respons <i>PAI1</i> 5G/5G SVR <i>PARP</i> 762 A < ETR ⁵
Recidiverende acute otitis media	<i>IL6</i> -174 G/G >	<i>PAI1</i> 4G/4G > <i>TNFA</i> -238 G/G > <i>TNFA</i> -376 G/G > <i>TLR4</i> 299 A/A >	<i>TNFA</i> -238 G/G <i>TNFA</i> -863 A lagere specifieke antistof respons na vaccinatie <i>IL10</i> -1082 A/A: beschermt tegen toename AOM na complete vaccinatie
<i>Staphylococcus aureus</i> nasale kolonisatie	<i>C1INH</i> 480 Val >	-	NB
<i>Staphylococcus aureus</i> infectie: steenpuisten	MBL haplotype A > ⁶ <i>IL4</i> -524 C/C > <i>CRP</i> haplotype 1184C; 2042C; 2911C < ^d <i>CFH</i> Tyr402 > <i>CRP</i> 2911 C/C >		

NB, niet beschikbaar.

¹Het *DEFB1* polymorfisme werd alleen gegenotypeerd voor meningokokken infectie en voor *S. aureus* dragerschap.

²*TAFI* polymorfismen werden alleen bepaald in patiënten met meningokokken sepsis DIC, gedissemineerde intravasculaire coagulatie; tdt, transmission disequilibrium test.

³*MMP9* werd alleen gegenotypeerd in patiënten met Guillain Barré syndroom en controles.

⁴*IL1RN* and *CD14* polymorfismen werden alleen gegenotypeerd in Barrett oesophagus patiënten en controles.

⁵ETR, 'end of treatment' respons.

⁶*MBL*, *CFH* and *CRP* polymorfismen werden alleen bepaald voor *S. aureus* dragerschap analyses.