

Twins vzw, Vereniging ter Ondersteuning van het Wetenschappelijk Onderzoek bij en voor Meerlingen

Verslag wetenschappelijke activiteiten 2011

Het beschreven onderzoek steunt op het Oost-Vlaams Meerlingenregister, een prospectief en populatie-gebonden register van meerlingen geboren in de provincie Oost-Vlaanderen. Sinds juli 1964 worden al deze meerlingen systematisch onderzocht bij de geboorte wat o.m. de nageboorte (placenta) en andere perinatale gegevens betreft. Dit laat toe de eeneïgige tweelingen in te delen naar gelang van de dag waarop de bevruchte eicel zich splitste (tussen de eerste en de twaalfde dag). Eens de nageboorte verloren, kan deze indeling nooit meer gemaakt worden. Hierdoor is het Oost-Vlaams Meerlingenregister uniek in de wereld en kan naast de klassieke tweelingenmethode, de rol van deze perinatale factoren op variabelen, gemeten op latere leeftijd, bekeken worden. In de vakliteratuur is het register bekend onder de naam "East Flanders Prospective Twin Survey (EFPTS)".

De hierna vernoemde onderzoeken werden en worden nog steeds uitgevoerd met de steun van het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid van de Katholieke Universiteit Leuven, het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek – Vlaanderen en de Universiteit van Maastricht diensten populatiegenetica en neuropsychiatrie.

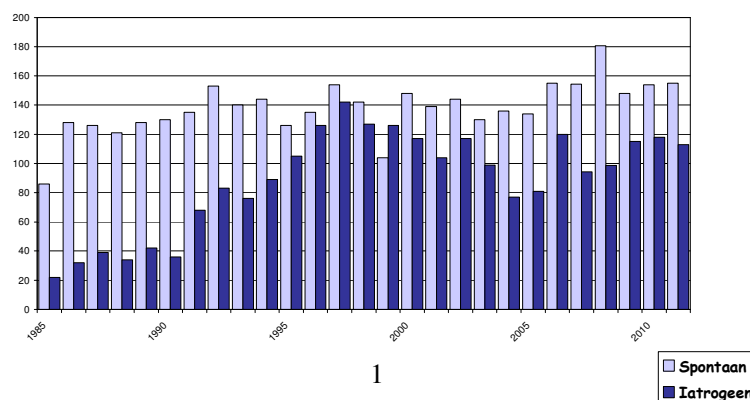
Er verschenen dit jaar 12 publicaties in internationale wetenschappelijke tijdschriften. De meeste hiervan worden in meer detail besproken volgens projecten.

Contact met de meerlingfamilies wordt verder in stand gehouden dank zij een actieve vrijwilligerswerking, het organiseren van zesmaandelijks info- en praatavonden voor meerlingouders, één thema-avond over "Taalontwikkeling bij tweelingen" in samenwerking met SIG, een Twin-telefoon en het uitgeven van een zesmaandelijks Twin-infoblad^{1,2}.

1. Geregistreerde meerlingen en analyse van de basale perinatale gegevens (ref 1-4)

Op 31 december 2011 telde het Oost-Vlaams Meerlingenregister (EFPTS) in totaal 8688 tweelingen, 238 drielingen en 28 meerlingen van hogere orde. Het jaar 2011 was opnieuw een vruchtbaar jaar: we registreerden 268 tweelingen en 3 drielingen. Ongeveer 42% van de tweelingen is geboren na medisch begeleide bevruchting (zie grafiek): 12% na enkel ovulatie-inductie en 30% na in-vitro-fertilisatie (ivf) met of zonder ICSI-behandeling (Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie). Negen kinderen werden geboren met ernstige congenitale misvormingen (2%).

Aantal tweelinggeboortes per jaar
(1985-2011)



De ontwikkeling van de navelstreng (ref 3)

Met gegevens van meer dan 11.980 Oost-Vlaamse tweelingkinderen is onderzocht wat de relatieve bijdrage is van genen en omgeving op de ontwikkeling van de navelstreng. Navelstrenglengte, navelstrenginsertie, aantal knopen, aantal en richting van de windingen en aantal vaten werden bij de geboorte onderzocht. Gemiddelden en percentages van al deze variabelen werden berekend volgens zygotie, choriontype en geslacht; de verschillen tussen deze verschillende groepen werden geanalyseerd d.m.v. variantieanalyse en chi-kwadraat test en univariate genetische modellen werden gefit om de impact van genen, unieke en familiale omgeving te berekenen.

Genetische factoren maar vooral unieke omgevingsfactoren beïnvloeden de ontwikkeling en de pathologie van de navelstreng. Zo komen marginale navelstrenginserties veel meer voor bij monochoriale meisjes en jongenstweelingen en kan de intra-uteriene omgeving al heel verschillend zijn voor beide leden van een tweeling.

Is de vruchtbaarheid van onze bevolking aan het dalen? (ref 4)

Vele onderzoekers denken dat de vruchtbaarheid van onze bevolking bedreigd is. Vandaar dat zij pleiten voor het zoeken naar bruikbare epidemiologische maten om de vruchtbaarheid van een bevolking te bepalen en op te volgen. Spontane twee-eiige tweelingen kunnen daarbij behulpzaam zijn. Indien men aanneemt dat moeders van spontane twee-eiige tweelingen vruchtbaarder zijn – dit is niet bewezen maar in de literatuur zijn goede redenen om het aan te nemen – dan kan een onderzoek naar de frequentie van de geboorten van die tweelingen een maat zijn voor de vruchtbaarheid van een populatie.

Hiervoor moet men (1) beschikken over populatiegebonden gegevens; (2) het onderscheid kunnen maken tussen spontane en kunstmatig verwekte tweelingen – het zijn alleen de eerste die men moet beschouwen – ; (3) de zygotie (type) van iedere tweeling en (4) de leeftijd van de moeder bij de geboorte van haar tweeling kennen.

De leeftijd van de moeder bij de geboorte van haar tweeling is gestegen de laatste jaren. Tussen 1969 en 2009: van 27,5 tot 30 jaar voor moeders van spontane twee-eiige tweelingen en van 26,5 tot 29 voor moeders van eeneiige tweelingen. Dit heeft een invloed op het aantal spontane twee-eiige tweelingen maar niet op het aantal eeneiige tweelingen. Hoe hoger de leeftijd van de moeder hoe groter de kans op het krijgen van een spontane twee-eiige tweeling. Hiermee moet rekening gehouden worden wil men nakijken of, onafgezien de leeftijd van de moeder bij de bevalling van haar tweeling, de frequentie van de spontane twee-eiige tweelingen met de jaren gedaald of gestegen is.

Uit onze resultaten blijkt de vruchtbaarheid van onze bevolking **niet** gedaald te zijn. Rekening houdend met de leeftijd van de moeder, is de frequentie van de spontane twee-eiige tweelinggeboortes tussen 1964 en 2009 constant gebleven en zeker niet gedaald. Als aangenomen wordt dat de vruchtbaarheid van koppels, die een spontane twee-eiige tweeling ter wereld brengen, groter is dan de vruchtbaarheid van doorsnee koppels, dan is dit een manier om de vruchtbaarheid van een populatie te meten en te volgen in te tijd.

2. De invloed van genen en perinatale omgeving op de bloeddruk, vet- en koolhydraten-metabolisme van volwassenen (ref 5-8)

Bij 424 jongvolwassen tweelingparen zijn in een vroegere studie gegevens verzameld met betrekking tot de lichaamssamenstelling, de bloeddruk, vetten in het bloed en de

insulineresistentie. Deze studie heeft bevestigd dat de prenatale omgeving een *geringe* doch permanente invloed heeft op de gezondheid op volwassen leeftijd (zie “Barker”-hypothese). Zo werd er bijvoorbeeld aangetoond dat degene die lichtste is bij de geboorte op volwassen leeftijd iets zwaarder is, een hoger vetgehalte heeft, en meer biochemische abnormaliteiten vertoont dan zijn bij geboorte zwaardere broer of zus.

Naast de prenatale omgeving zijn levensstijl en genetische factoren ook van invloed op onze gezondheid. In deze context is aan de Universiteit Maastricht (dienst populatiegenetica) een vervolgstudie gestart waar men o.a. meer specifiek gaat kijken welke genen hierbij betrokken zijn en of de groei gedurende de eerste levensjaren dit beïnvloeden.

Groei in de eerste levensjaren (ref 6-7)

Het is tegenwoordig duidelijk dat groei in de eerste levensjaren, en mogelijk zelfs de eerste maanden of weken, een negatieve invloed kan hebben op het cardiovasculaire risico als volwassene. Daarom onderzochten we welke factoren belangrijk zijn voor de groei in de eerste twee jaar van het leven. Groei in de eerste levensjaren werd gemeten aan de hand van de groeiboekjes van “Kind en Gezin” die de jongvolwassen tweelingen meebrachten bij hun deelname aan het “Barker”-onderzoek nu meer dan 10 jaar geleden.

Groei in de eerste levensjaren werd bekeken in vier verschillende leeftijdsgroepen: 0-1 maand, 0-6, 6-12 en 12-24 maanden. Het bleek dat de vroege groei (in het eerste levensjaar) met name werd bepaald door het gewicht bij de geboorte en de zwangerschapsduur. Nadien werden andere factoren belangrijk, zoals de lengte van de vader. De lengte van de vader kan gezien worden als afgeleide van erfelijke factoren. Uit onze vergelijking bleek inderdaad dat, naarmate de kinderen ouder werden, de groei van een-eiige en twee-eiige tweelingen steeds meer bepaald werd door erfelijke factoren. Opmerkelijk was dat erfelijke factoren niet belangrijk bleken te zijn voor de groei in de eerste levensmaand. Dit is belangrijk want, als men in de toekomst ouders wil informeren over vroege groei en deze mogelijk wil gaan beïnvloeden, kan men dat waarschijnlijk het best zo snel mogelijk na de geboorte doen. Dit omdat erfelijke factoren dan het minst belangrijk zijn.

Longfunctie en longinhoud (ref 8)

Recentelijk werd er in het gerenommeerde longtijdschrift *Thorax* een studie gepubliceerd, die rapporteerde dat het C allel van de zogenaamde -174G/C variant in de promoterregio van het interleukin 6 (*IL6*) gen geassocieerd was met een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van chronisch obstructieve longziekten en een versnelde afname in de FEV₁ (ademvolume dat na volledige inspiratie in de eerste seconde bij geforceerde expiratie kan worden uitgeblazen). Onze hypothese was dat de *IL6* -174G/C variant niet alleen de snelheid van de longfunctieafname beïnvloedt, maar ook geassocieerd is met een lagere maximaal haalbare longfunctie op jong volwassen leeftijd. Wij hebben deze hypothese onderzocht in jong volwassen tweelingen gerekruteerd van het Oost-Vlaams Meerlingenregister. Longfunctiemetingen waren beschikbaar van 427 individuen, waaronder 232 vrouwen en 195 mannen. In deze jonge tweelingen was er geen associatie waarneembaar tussen de *IL6* -174G/C variant en de FEV₁. Echter het C allel van de *IL6* -174G/C variant was significant geassocieerd met een lagere FVC (het volume dat maximaal kan worden uitgedemd bij geforceerde uitademing vanuit een maximale inademing). Bovendien was het C allel geassocieerd met een hogere FEV₁/FVC ratio (de FEV₁ uitgedrukt als fractie van de FVC). Voorgaande studies hebben al aangetoond dat *IL6* de ontwikkeling van de longen

stimuleert. Dienovereenkomstig suggereren onze resultaten dat de *IL6* -174G/C variant invloed heeft op de expressie van het *IL6* gen in de longen, waardoor een normale longontwikkeling mogelijk wordt verstoord.

3. Stressgevoeligheid, neuroticisme en kwetsbaarheid voor psychoses (ref 9-11)

Men voorziet dat binnen enkele jaren stress één van de grootste oorzaken van een verminderde gezondheid zal zijn. Vele studies onderzochten hierbij de impact van chronische en acute stress, geassocieerd met grote, negatieve levensgebeurtenissen, op het welzijn van mensen. Uit recent onderzoek blijkt echter dat ook kleine dagelijkse stressoren een niet te verwaarlozen effect hebben op de (mentale) gezondheid. Ofschoon de impact van deze kleine dagelijkse stressoren kleiner is, komen deze veel vaker voor en zijn zij nagenoeg niet te vermijden. Daarom werd bij 275 vrouwelijke tweelingenparen (170 eeneiige en 105 twee-eiige) van het Oost-Vlaams Meerlingenregister de individuele emotionele stressgevoeligheid, geconceptualiseerd als de stijging in negatief *affect*¹ geassocieerd met dagelijkse stress, bepaald. Dit gebeurde aan de hand van de "Experience Sampling Methode", een gevalideerde en unieke methode om dagelijkse stress en de context ervan te registreren. Dit onderzoek gebeurt in samenwerking met de dienst Neuropsychiatrie van de Universiteit van Maastricht.

Is het aanhouden van milde psychotische ervaringen erfelijk bepaald?

Een psychose is een psychiatrische aandoening waarbij een verstoring van de werkelijkheid centraal staat. Voorbeelden van psychotische symptomen zijn het horen van stemmen, het ervaren van paranoia of het gevoel hebben dat gedachten in of uit het hoofd gebracht/gehaald worden. Milde vormen van dit soort gevoelens komen regelmatig voor. Hoewel dit soort ervaringen een indicator kunnen zijn van een kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van een psychose, hoeven zij niet per sé tot het ontstaan van een stoornis te leiden: meestal zijn dit soort ervaringen namelijk incidenteel en veroorzaken ze geen stress of verstoring van iemands dagelijks leven. Voor een (klein) aantal mensen echter kunnen dit soort ervaringen van blijvende aard worden; in dit geval wordt de voorspellende waarde van dit soort ervaringen voor een latere psychose sterker. Van de kwetsbaarheid voor psychose is bekend dat zij een erfelijke basis heeft; er is echter nog niet gekeken naar de vraag of ook het *aanhouden* van dit soort ervaringen een genetische basis heeft.

Deze vraag is beantwoord door een groep onderzoekers die milde psychotische ervaringen onderzochten bij 566 vrouwelijke tweelingen van het Oost-Vlaams Meerlingenregister. Deze tweelingen hebben in een periode van twee jaar drie maal een vragenlijst over dit soort ervaringen ingevuld. Op basis van deze data konden de onderzoekers twee groepen onderscheiden die verschillende ontwikkelingen van milde psychotische ervaringen over de tijd lieten zien: de grootste groep (88% van de deelnemers) rapporteerden slechts enkele van dit soort ervaringen op alle drie de meetmomenten. Een kleinere groep echter (12%) rapporteerde op alle tijdstippen een hoger aantal psychotische ervaringen en zelfs een toename van dit soort ervaringen over de tijd. Dit betekent dat deze deelnemers een hogere kwetsbaarheid hebben voor het ontwikkelen van een psychose.

¹ In de psychologie is het **affect** een patroon van waarneembaar gedrag waarmee een subjectief gevoel (of emotie) tot uitdrukking wordt gebracht. Als men zich de stemming van een persoon voorstelt als het emotionele 'klimaat' van die persoon, kan het affect worden gezien als het emotionele 'weer'.

Verder bleek dat iemands risico op aanhoudende psychotische ervaringen negen keer hoger was als haar eenzijdige tweeling ook aanhoudende psychotische ervaringen had. Zo'n effect werd niet gevonden bij twee-eiige tweelingen. Dit wijst erop dat de kwetsbaarheid van psychose weerspiegeld in aanhoudende psychotische ervaringen een genetische basis heeft. Echte psychoses zijn zeldzaam; van deze vrouwen zal dan ook zeker niet iedereen een psychose ontwikkelen. Wel kunnen we hieruit concluderen dat wanneer iemand langere tijd last heeft van psychotische ervaringen, het raadzaam kan zijn voor hem of haar om er eens over te praten met bijvoorbeeld een huisarts.

Wat is het concept neuroticisme?

Ofschoon uit verschillende studies consistent is gebleken dat neuroticisme² geassocieerd is met een verhoogd risico op psychopathologie zoals bijvoorbeeld depressie, is het nog steeds onduidelijk wat die 'kwetsbaarheid' gepresenteerd door het concept neuroticisme precies betekent in termen van affectieve processen in het dagelijks leven.

Daarom onderzocht deze studie (ref 12) de associatie tussen neuroticisme en zes fenotypes van dagelijkse affectieve processen nl. positief affect, negatief affect, variabiliteit in positief affect, variabiliteit in negatief affect, stressreactiviteit en beloningservaring ("reward experience"), zijnde de mogelijkheid om positief affect te genereren uit plezierige dagelijkse gebeurtenissen. Daarnaast werd ook de rol van genen en omgevingsfactoren bij deze associaties onderzocht.

416 volwassen vrouwen uit het Oost-Vlaamse Meerlingenregister namen aan deze studie deel. Neuroticisme werd gemeten met behulp van de Eysenck Personality Scale. De dagelijkse affectieve processen werden in kaart gebracht door middel van de "experience sampling methode", een gestructureerde dagboekmethode waarbij systematisch affect en dagelijkse context gerapporteerd werd. Multilevel regressieanalyses werden uitgevoerd, alsook bivariate "structural equation modelling".

Een hogere neuroticisme score was geassocieerd met een lager momentaan positief affect en een grotere variabiliteit in negatief affect en dit onafhankelijk van de overige affectieve processen. De associatie tussen neuroticisme en momentaan positief affect kan verklaard worden door unieke omgevingsfactoren, de associatie tussen neuroticisme en negatief affect variabiliteit daarentegen kan verklaard worden door zowel unieke omgevingsfactoren als genetische factoren.

Neuroticisme zoals gemeten met de Eysenck Personality Scale representeert dus een omgevingsrisico voor een lager momentaan positief affect en een omgevings- en genetisch risico voor een grotere variabiliteit in negatief affect. Het ontleden van het concept neuroticisme in termen van meetbare persoon-omgevingsinteracties verhoogt de informatieve waarde van het concept ter verklaring van psychopathologie.

4. Tweeling- en familieonderzoek naar Gezondheid en Leefgewoonten (ref 13-14)

Dit onderzoek gebeurde in samenwerking met het Nederlands Tweelingenregister en is onderdeel van een groot internationaal project. Naast tweelingen en hun familieleden in Nederland doen ook tweelingen en hun familieleden uit Australië mee. Hierbij werd een vragenlijst samen met een begeleidend schrijven opgestuurd aan alle tweelingen en hun

² **Neuroticisme** is een tendens tot emotionele instabiliteit of stabiliteit, die met bepaalde tests kan worden gemeten.

familieleden die 18 jaar of ouder zijn. Meer dan 1700 Vlaamse meerlingen en hun familieleden hebben de vragenlijst ingevuld.

Een van de eerste onderzoeken met deze gegevens richtte zich op persoonlijkheidstoornissen. Er is gekeken naar instabiliteit in gevoelens, stemmingen, relaties en zelfbeeld en naar gevoelens van leegte, identiteitsproblemen en impulsief gedrag. Mensen die in extreme mate over deze persoonlijkheidseigenschappen beschikken kunnen een 'borderline' persoonlijkheidsstoornis (BPS) hebben. De precieze oorzaak van deze persoonlijkheidsstoornis is niet bekend, maar wat wel is geweten is dat biologische, psychische en sociale factoren een rol spelen. Mensen met 'borderline' hebben veel persoonlijkheidskenmerken die mensen zonder deze stoornis ook hebben, maar dan in minder extreme mate. Met antwoorden op stellingen zoals "mijn stemming kan vrij plotseling omslaan" werd onderzocht in welke mate verschillen tussen mensen, in 'borderline' kenmerken, beïnvloed worden door genetische factoren, gezinsfactoren en omgevingsfactoren om zo meer inzicht te krijgen in het ontstaan van 'borderline'. De aanwezigheid van BPS is bepaald met de PAI-BOR vragenlijst (Personality Assessment Inventory-Borderline features).

De onderzoeksresultaten hebben aangetoond dat vrouwen gemiddeld iets hoger scoren op de 'borderline' vragenlijst dan mannen maar de absolute verschillen zijn niet groot. Verschillen in 'borderline' kenmerken tussen mensen zijn voor 45% te verklaren door erfelijke aanleg. Milieu invloeden die uniek zijn per individu verklaren het resterende verschil. Dit geldt zowel voor Nederland als voor België en Australië. Aanleg speelt dus een minder grote rol dan omgevingsfactoren maar gezinsfactoren (zoals opvoeding) lijken niet van belang.

In ref 13 is de relatie tussen BPS kenmerken en het meemaken van belangrijke levensgebeurtenissen zoals een scheiding/verbreken van een relatie, verkeersongeval, gewelds- of seksueel misdrijf, diefstal en ontslag onderzocht vanuit een genetisch perspectief met als doel het samenspel tussen genen en omgeving in kaart te brengen. Uit dit onderzoek blijkt dat mensen met een genetische gevoeligheid om BPS te ontwikkelen op basis van die gevoeligheid ook een groter risico lopen om te scheiden, hun relatie te verbreken, een geweldsmisdrijf of ontslag mee te maken. Dit is niet het geval voor een verkeersongeval, seksueel misdrijf of diefstal. Bij mensen die een seksueel misdrijf hebben gekend is de invloed van genen minder belangrijk bij het verklaren van individuele verschillen in BPS kenmerken dan bij mensen die geen seksueel misdrijf hebben gekend. Dit doordat een groter deel van de variatie verklaard wordt door omgevingsvloeden. Dit geldt ook voor mensen die een scheiding, ontslag of een geweldsmisdrijf hebben meegemaakt.

In ref 14 is gekeken in hoeverre de associatie tussen BPS en ADHD ("Attention-Deficit Hyperactivity Disorder") genetisch en/of omgevingsbepaald is. De heritabiliteit van BPS en ADHD was in deze studie respectievelijk 45 en 36%. De correlatie tussen beide was 0.59 en deze correlatie kon voor 49% verklaard worden door genetische factoren en voor 51% door omgevingsfactoren. De gemeenschappelijke oorsprong van BPS en ADHD is een waarschijnlijke oorzaak voor de co-morbiditeit van deze twee aandoeningen.

Publicaties 2011

1. Twins, Infoblad van het Oost-Vlaams Meerlingenregister nr.35, juni 2011
2. Twins, Infoblad van het Oost-Vlaams Meerlingenregister nr. 36, december 2011
3. Antoniou EE, Derom C, Thiery E, Fowler T, Southwood TR, Zeegers MP. The influence of genetic and environmental factors on the etiology of the human umbilical cord: the East Flanders Prospective Twin Survey. *Biology of Reproduction* 2011; 85(1):137-43.
4. Derom C, Gielen M, Peeters H, Frijns JP, Zeegers MP. Time trends in the natural dizygotic twinning rate. *Human Reproduction*. 2011; 26(8):2247-52..
5. Ridgway CL, Sharp SJ, Derom C, Beunen G, Fagard R, Vlietinck R, Ekelund U, Loos RJ. The contribution of prenatal environment and genetic factors to the association between birth weight and adult grip strength. *PLoS One*. 2011; 6(3):e17955.
6. Touwslager RN, Gielen M, Mulder AL, Gerver WJ, Zimmermann LJ, Fowler T, Houben AJ, Stehouwer CD, Derom C, Vlietinck R, Loos RJ, Zeegers MP. Changes in genetic and environmental effects on growth during infancy. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 94(6):1568-74.
7. Touwslager RN, Gielen M, Derom C, Mulder AL, Gerver WJ, Zimmermann LJ, Houben AJ, Stehouwer CD, Vlietinck R, Loos RJ, Zeegers MP. Determinants of infant growth in four age windows: a twin study. *Journal of Pediatrics* 2011; 158(4):566-572.e2.
8. van den Borst B, Souren NY, Gielen M, Loos RJ, Paulussen AD, Derom C, Schols AM, Zeegers MP. Association between the IL6-174G/C SNP and maximally attained lung function. *Thorax*. 2011 Feb;66(2):179; author reply 179-80.
9. Souren NY, Tierling S, Fryns JP, Derom C, Walter J, Zeegers MP. DNA methylation variability at growth-related imprints does not contribute to overweight in monozygotic twins discordant for BMI. *Obesity* (Silver Spring). 2011; 19(7):1519-22.
10. Kramer IM, Simons CJ, Myin-Germeys I, Jacobs N, Derom C, Thiery E, van Os J, Wichers M. Evidence that genes for depression impact on the pathway from trauma to psychotic-like symptoms by occasioning emotional dysregulation. *Psychological Medicine* 2011; 11:1-12.
11. Wigman JT, van Winkel R, Jacobs N, Wichers M, Derom C, Thiery E, Vollebergh WA, van Os J. A twin study of genetic and environmental determinants of abnormal persistence of psychotic experiences in young adulthood. *American Journal of Medical Genetics part B Neuropsychiatric Genetics*. 2011 Jul;156B(5):546-52.
12. Jacobs N, van Os J, Derom C, Thiery E, Delespaul P, Wichers M. Neuroticism explained? From a non-informative vulnerability marker to informative person-context interactions in the realm of daily life. *British Journal of Clinical Psychology*. 2011 Mar;50(1):19-32.
13. Distel MA, Carlier A, Middeldorp CM, Derom CA, Lubke GH, Boomsma DI. Borderline personality traits and adult attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: a genetic analysis of comorbidity. *American Journal of Medical Genetics part B Neuropsychiatric Genetics* 2011; 156B(7):817-25.
14. Distel MA, Middeldorp CM, Trull TJ, Derom CA, Willemsen G, Boomsma DI. Life events and borderline personality features: the influence of gene-environment interaction and gene-environment correlation. *Psychological Medicine* 2011; 41(4):849-60.