

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

Verslag wetenschappelijke activiteiten 2007

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 eeneiige 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 de indeling op deze basis 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)".

Financieringsbronnen

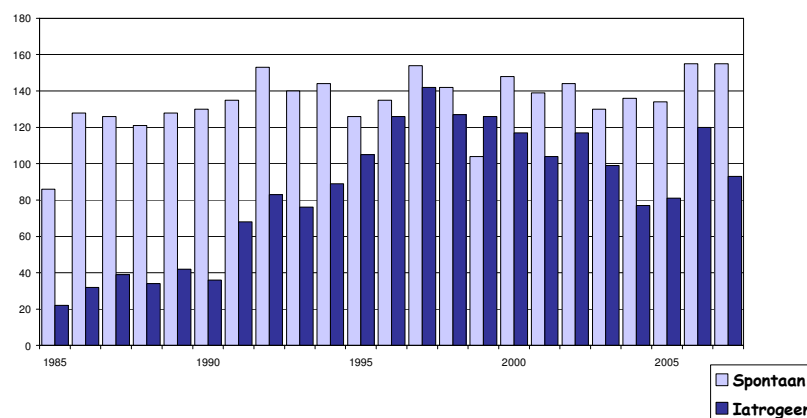
De hierna vernoemde onderzoeken werden en worden nog steeds uitgevoerd met de steun van de Katholieke Universiteit Leuven, het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek - Vlaanderen, de Universiteit van Maastricht en sinds 2005 de provincie Oost-Vlaanderen, dienst gezondheid.

1. Geregistreerde meerlingen en analyse van de basale perinatale gegevens

Op 31 december 2007 telde het Oost-Vlaams Meerlingenregister totaal 7500 tweelingen, 229 drielingen en 28 meerlingen van hogere orde. In 2007 bedroeg het aantal geregistreerde tweelingen en drielingen respectievelijk 248 en 2, wat minder is dan het jaar voordien. De daling is vnl. te wijten aan de iatrogene tweelingen en meer bepaald deze tweelingen die het gevolg zijn van in-vitro-fertilisatie en aanverwante technieken. Het aantal spontane tweelingen blijft even hoog.

Bij 2 tweelingen overleden beide kinderen na een zwangerschapsduur van minder dan 22 weken. Eèn vierling (twee maal een monochoriale tweeling) overleed na een zwangerschapsduur van 23 weken. Er werden drie gevallen van embryo-reductie genoteerd.

Aantal tweelingengeboortes per jaar
(1985-2007)



Contact met de meerlingfamilies wordt verder in stand gehouden dank zij een actieve vrijwilligerswerking, het organiseren van info- en praatavonden voor meerlingouders, het uitgeven van een zesmaandelijks Twin-infoblad ^{1,2} en een Twin-telefoon.

Tweelingspecifieke geboortegewichtstandaarden (ref 3)

In deze studie is de relatieve bijdrage van fysiologische factoren, die het geboortegewicht beïnvloeden, beschreven met als doel tweelingspecifieke standaarden voor geboortegewicht te creëren. De aanname daarbij was dat tweelingspecifieke standaarden een betere beoordeling van de prenatale en neonatale gezondheid van tweelingen geven. Tweelingen zijn bij de geboorte lichter dan eenlingen en wegen gemiddeld 2500 gram na een zwangerschapsduur van 36-37 weken, terwijl eenlingen gemiddeld 3400 gram wegen na een zwangerschapsduur van 40 weken. Tot de 33^{ste} zwangerschapsweek is de groei van tweelingen en eenlingen gelijk, maar daarna blijft het gewicht van tweelingen achter.

Tot een zwangerschapsduur van 40 weken neemt het gewicht van tweelingen toe, maar na de 40^{ste} week neemt het gewicht af. In deze studie is voor het eerst aangetoond dat deze afname alleen optreedt bij monochoriale (MC; één placenta en één vruchtvlies) tweelingen.

Zowel maternale als tweelingspecifieke en placentaire factoren beïnvloeden het geboortegewicht. Hoewel de afzonderlijke effecten klein zijn, veroorzaken zij gezamenlijk een verschil van meer dan 1 kilo à term (36.5 week) tussen het meest gunstige en het meest ongunstige prenatale milieu. Zo hebben oudere moeders, die reeds kinderen hebben, tweelingen met een hoger geboortegewicht dan jonge moeders die voor het eerst zwanger zijn; zijn twee-eiige jongentweelingen zwaarder dan eeneiige meisjestweelingen en zijn tweelingen met een centrale navelstrenginsertie zwaarder dan tweelingen met een perifere navelstrenginsertie.

Deze studie is een eerste stap in de ontwikkeling van tweelingspecifieke standaarden voor geboortegewicht. Deze standaarden bieden de mogelijkheid tot een betere beoordeling van de invloed van het geboortegewicht op de gezondheid van de pasgeboren tweeling.

Vergelijking van iatrogene en spontane tweelingen (ref 4)

Het aantal meerlingen is sinds 1985 aanzienlijk toegenomen (zie grafiek). Dit is hoofdzakelijk te wijten aan het verhoogd aantal onvruchtbaarheidsbehandelingen o.m. in-vitro-fertilisatie en aanverwante technieken. De kans op een tweelingzwangerschap na medisch begeleide voortplanting is zeer hoog nl. 20 à 25 %. Bij een spontane zwangerschap heeft men in vergelijking slechts 1% kans op een tweelingzwangerschap. Meerlingen die het gevolg zijn van zo'n behandeling noemt men iatrogene¹ meerlingen. Deze laatste jaren vertegenwoordigen meerlingen ongeveer 4% van alle borelingen. De kleine helft hiervan is iatrogeen.

De gegevens van 4195 tweelingen (geboren tussen 1985 en 2004) werden onderzocht met als doel een vergelijkende studie op te zetten over de frequentie van abnormale placentaire insertie van de navelstreng en de aanwezigheid van slechts één slagader in de navelstreng

¹ iatrogeen: door de arts of door geneeskundige behandeling teweeggebracht

(SUA²) bij spontane en iatrogene tweelingen. Omdat de verdeling van de zygotie³ totaal verschillend is tussen iatrogene en spontane tweelingen werd in deze studie enkel gekeken naar twee-eiige tweelingen. Er werd gevonden dat (1) abnormale inserties van de navelstreng (velamenteuze en marginale inserties) en SUA frequenter voorkomen bij iatrogene tweelingen en dat (2) de incidentie van velamenteuze inserties toeneemt naarmate de vruchtbaarheidsbehandeling ingrijpender is : 3,6 % bij spontane tweelingzwangerschap, 5% na enkel ovulatie-inductie, 7.4% na in-vitrofertilisatie en 10% na ICSI⁴. De algemene conclusie is dan ook dat er meer pathologie van de navelstreng aanwezig is bij iatrogene tweelingen dan bij spontaan verwekte tweelingen.

2. De invloed van genen en perinatale omgeving op de bloeddruk, vet- en koolhydraten-metabolisme van volwassenen (ref 5,6)

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. 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 meer specifiek gaat kijken welke genen hierbij betrokken zijn. Als voor een bepaald kenmerk de mate van gelijkheid voor eeneiige tweelingen groter is dan de mate van gelijkheid voor twee-eiige tweelingen, dan wordt deze grotere gelijkheid in eeneiige tweelingen veroorzaakt doordat genetische factoren van invloed zijn op dat kenmerk. Dit kan ook worden uitgedrukt in een maat die heritabiliteit⁵ wordt genoemd. De heritabiliteit geeft aan in welke mate verschillen in een bepaald kenmerk tussen individuen verklaard worden door genetische verschillen. Door de heritabiliteit van een ziekte of kenmerk te bepalen, kan worden verkend of een zoektocht naar de onderliggende genetische factoren überhaupt wel zinvol is.

De heritabiliteiten werden berekend van kenmerken die gerelateerd zijn aan overgewicht, bloedsuiker- en de cholesterolspiegel. Er werd gevonden dat verschillen tussen individuen voor kenmerken gelinkt aan overgewicht, de bloedsuiker- en de cholesterolspiegel voor respectievelijk 80, 55 en 70% verklaard werden door genetische verschillen. Verder blijken de heritabiliteiten verschillend te zijn naargelang van ons somatype, een classificering van het lichaamstype volgens welke we gevormd zijn.

² In de navelstreng lopen 3 bloedvaten : 2 slagaders en één ader. Wanneer slechts één slagader aanwezig spreekt men van SUA (“Single Umbilical Artery”). SUA zou gepaard gaan met meer anomalieën.

³ Type van tweeling, een- of twee-eiig

⁴ Intracytoplasmatische sperma-injectie: in-vitro-fertilisatie met bevruchting van de eicel via het injecteren van één zaadcel.

⁵ De mate van erfelijkheid van een bepaalde eigenschap

3. Stressgevoeligheid en Weerbaarheid: het belang van positieve emoties (ref 7-10)

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 stressoren 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” 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.

Er zijn grote verschillen hoe mensen reageren op deze kleine dagelijkse stressoren. Sommigen reageren hier sterker op met negatieve emoties, zoals irritatie, somberheid of angst, dan anderen. Het onderzoek toonde aan dat personen, die zelf géén depressie hebben maar wel een depressieve tweelingzus, zelf meer stressgevoelig zijn. Ze reageren met *meer* negatieve emoties op kleine dagelijkse stressoren. Dit effect is sterker binnen eeneiige dan twee-eiige tweelingen, wat er op duidt dat stressgevoeligheid een genetische risicofactor is voor de ontwikkeling van depressie.

Toch is het niet zo dat als je die ‘depressie-genen’ nu één keer hebt, je dan daar persé last van gaat krijgen en stress-gevoelig wordt in het dagelijks leven. Deze studie vond namelijk ook dat positieve emoties zoals tevredenheid, enthousiasme, opgewektheid etc., zeer belangrijk zijn. Wanneer iemand naast een kleine stressor nog steeds ook in bepaalde mate positieve emoties ervaart, vermindert de stress-gevoeligheid van die persoon. Bovendien worden in die situatie de personen die genetisch kwetsbaar zijn (die een depressieve tweelingzus hebben) weer meer gelijk aan de personen zonder genetische kwetsbaarheid qua stress-gevoeligheid. Dus het kunnen ervaren van positieve emoties vermindert het effect van de ‘depressie genen’ en mensen kunnen hiermee hun eigen kwetsbaarheid voor stress tegengaan.

Positieve emoties lijken daarom zeer belangrijk voor de weerbaarheid van mensen tegen stress en depressie. Het is waarschijnlijk dat er variatie is in de mate waarin mensen in staat zijn om positieve emoties in hun dagelijks leven te genereren. Binnen deze groep tweelingen is daarom gekeken naar verschillen in het vermogen om positieve emoties te ervaren op basis van hun erfelijk materiaal. Dopamine is een stofje dat betrokken is bij het beloningssysteem in het brein en het plezier beleven aan een gebeurtenis of activiteit. Het COMT⁶ enzym breekt dopamine af. Variaties in het COMT enzym bepalen hoe actief dit enzym is. Er zijn drie verschillende soorten. Ongeveer 25% van de mensen heeft het val/val type (hoge COMT activiteit en dus minder dopamine), 50% het val/met en 25% het met/met type (lage COMT activiteit en meer dopamine).

De vraag was nu : is het vermogen om positieve emoties te genereren naar aanleiding van gebeurtenissen in het dagelijks leven geassocieerd met variaties in dit COMT enzym? Ja, zo bleek uit de resultaten: mensen met de variant val/val maken veel minder goed gebruik van dagelijkse leuke gebeurtenissen om positieve emoties te genereren dan mensen met de met/met variant (lage COMT enzym activiteit). Het was zelfs zo dat mensen met de val/val

⁶ catechol-o-methyl transferase

variant bij een héle leuke gebeurtenis pas evenveel positieve emoties ervaren als de met/met personen al bij gebeurtenissen die slechts een klein beetje leuk waren.

Dus het ervaren van positieve emoties is erg belangrijk als buffer tegen stress en depressie, maar dit vermogen wordt ook weer gedeeltelijk beïnvloed door onze genetische achtergrond. Deze bevinding heeft grote relevantie voor de ontwikkeling van gedragsstoornissen als depressie en verslaving.

4. Tweeling- en familieonderzoek naar Gezondheid en Leefgewoonten (ref 11)

Dit onderzoek gebeurt 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 wordt een vragenlijst samen met een begeleidend schrijven opgestuurd aan alle tweelingen en hun familieleden die 18 jaar of ouder zijn. Op dit moment hebben meer dan 1700 Belgische meerlingen en hun familieleden 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 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 eerste onderzoeksresultaten hebben aangetoond dat in Nederland en België 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 42% te verklaren door erfelijke aanleg. Dit geldt zowel voor Nederland als voor België. Aanleg speelt dus een minder grote rol dan omgevingsfactoren maar gezinsfactoren (zoals opvoeding) lijken niet van belang.

5. Doctoraten

In oktober 2007 verdedigde Marij Gielen (Universiteit Maastricht) haar doctoraat met als titel “Aspects of prenatal growth and further development in twins”. Het centrale thema van dit proefschrift is prenatale groei van tweelingen en hun verdere ontwikkeling. Dit proefschrift is tot stand gekomen dank zij de basisgegevens van het Oost-Vlaams Meerlingenregister en de gegevens verzameld bij 424 jongvolwassen tweelingparen met betrekking tot de lichaamssamenstelling, de bloeddruk, vetten in het bloed en de insulineresistentie (zie boven) en is gesteund op 6 publicaties in internationale tijdschriften (o.a. ref 3).

6. Twaalfde Internationaal Congres voor Tweelingenstudies (ref 13-18)

Samen met de Universiteit Gent en de KULeuven organiseerde Twins de “12th International congress on Twin studies” (ICTS 2007 – Gent, 8-10 juni). Het congres stond onder het teken van de longitudinale follow-up van meerlingen, van conceptie tot hoge leeftijd, en had als thema “Tweelingen en meerlingen – een levensloop met uitzicht”. Het congres werd bijgewoond door 81 landgenoten en 255 buitenlanders en werd als wetenschappelijk hoogstaand gekwalificeerd door de deelnemers.

Internationale topwetenschappers en jonge onderzoekers werkzaam in de verschillende deelgebieden van het onderwerp presenteerden er hun recentste onderzoeksresultaten. Er werd tevens ruim forum gegeven aan de leden van het lokaal organiserend en wetenschappelijk comité alsmede aan de resultaten bekomen dank zij het Oost-Vlaams Meerlingenregister (zie abstractenboek). Niet alleen werden er wetenschappelijke sessies georganiseerd in hun domein, maar tevens werden verschillende voordrachten gehouden door Vlaamse wetenschappers. Eén speciale sessie werd gewijd aan het werk van Prof. Robert Vlietinck.

Publicaties 2007

1. Twins, Infoblad van het Oost-Vlaams Meerlingenregister nr. 27, april 2007.
2. Twinfo nr 20 (infoblad Oost-Vlaams Meerlingenregister in samenwerking met Nederlands tweelingen register), december 2007.
3. Gielen M, Lindsey PJ, Derom C, Loos RJ, Derom R, Nijhuis JG, Vlietinck R. *Twin Birth Weight Standards*. Neonatology 2007; 92(3):164-173.
4. Delbaere I, Goetgeluk S, Derom C, De Bacquer D, De Sutter P, Temmerman M. *Umbilical cord anomalies are more frequent in twins after assisted reproduction*. Hum Reprod. 2007 Oct;22(10):2763-7
5. Souren NY, Paulussen AD, Loos RJ, Gielen M, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R, Zeegers MP. *Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities*. Diabetologia. 2007 Oct;50(10):2107-16.
6. Peeters MW, Thomis MA, Loos RJ, Derom CA, Fagard R, Claessens AL, Vlietinck RF, Beunen GP. *Heritability of somatotype components: a multivariate analysis*. Int J Obes (Lond). 2007 Aug;31(8):1295-301.
7. Jacobs N, Myin-Germeys I, Derom C, Delespaul P, van Os J, Nicolson NA. *A momentary assessment study of the relationship between affective and adrenocortical stress responses in daily life*. Biol Psychol. 2007; 74(1):60-6.
8. Wichers MC, Myin-Germeys I, Jacobs N, Peeters F, Kenis G, Derom C, Vlietinck R, Delespaul P, van Os J. *Evidence that moment-to-moment variation in positive emotions buffer genetic risk for depression: a momentary assessment twin study*. Acta Psychiatr Scand. 2007;115(6):451-7.

9. Wichers M, Myin-Germeys I, Jacobs N, Peeters F, Kenis G, Derom C, Vlietinck R, Delespaul P, van Os J. *Genetic risk of depression and stress-induced negative affect in daily life*. Br J Psychiatry. 2007 Sep;191:218-23.
10. Wichers M, Aguilera M, Kenis G, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Jacobs N, Peeters F, Derom C, Vlietinck R, Mengelers R, Delespaul P, van Os J. *The Catechol-O-Methyl Transferase Val(158)Met Polymorphism and Experience of Reward in the Flow of Daily Life*. Neuropsychopharmacology. 2007 Aug 8; [Epub ahead of print]
11. Distel MA, Trull TJ, Derom CA, Thiery EW, Grimmer MA, Martin NG, Willemsen G, Boomsma DI. *Heritability of borderline personality disorder features is similar across three countries*. Psychol Med. 2007 Nov 8:1-11
12. Marij Gielen “*Aspects of prenatal growth and further development in twins*”: doctoraatsproefschrift Marij Gielen, Universiteit Maastricht, dienst populatiegenetica, 11 oktober 2007.
13. R Derom *Is the Second Twin at Risk in Vaginal Delivery?* Twin Research and Human Genetics, suppl 2007; 10: 3-5.
14. RJF Loos, C Derom, R Eeckels, R Derom, R Vlietinck. *Gestation and Birthweight in Dizygotic Twins: Girls Call the Tune*. Twin Research and Human Genetics, suppl 2007; 10: 6-7.
15. C Derom, R Vlietinck, R Derom. *Timing of Twinning, X-Inactivation and Sex Proportion at Birth*. - Twin Research and Human Genetics, suppl 2007; 10: 8-10.
16. N Jacobs, J van Os, C Derom, E Thiery . *Heritability of Intelligence*. Twin Research and Human Genetics, suppl 2007; 10: 11-14.
17. GP Beunen, MW Peeters, HH Maes, RJF Loos, AL Claessens, C Derom, R Vlietinck, MA Thomis. *The Leuven Longitudinal Twin Study (LLTS): Major Findings*. Twin Research and Human Genetics, suppl 2007; 10: 15-18.
18. M Wichers, N Jacobs, C Derom, E Thiery, J van Os. *Depression: Too Much Negative Affect or Too Little Positive Affect?* Twin Research and Human Genetics, suppl 2007; 10: 19-20.