

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

## Verslag wetenschappelijke activiteiten 2009

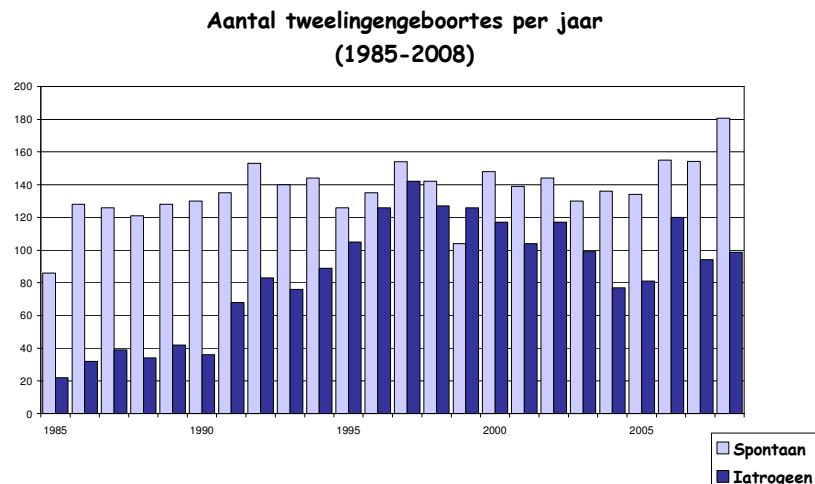
Het beschreven onderzoek steunt op het Oost-Vlaams Meerlingenregister, een prospectief en populatie-gebonden register van meerlingen geboren in de provincie Oost-Vlaanderen. Sinds juli 1964 worden al deze meerlingen systematisch onderzocht bij de geboorte wat o.m. de nageboorte (placenta) en andere perinatale 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 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 onderzoekingen werden en worden nog steeds uitgevoerd met de steun van de Katholieke Universiteit Leuven, het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek - Vlaanderen, de Universiteit van Maastricht dienst populatiegenetica en neuro-psychiatrie.

### 1. Geregistreerde meerlingen en analyse van de basale perinatale gegevens

Op 31 december 2009 telde het Oost-Vlaams Meerlingenregister in totaal 7872 tweelingen, 231 drielingen en 28 meerlingen van hogere orde. In 2008 bedroeg het aantal geregistreerde tweelingen en drielingen respectievelijk 280 en 2, wat meer is dan het jaar voordien (zie grafiek). De stijging is vnl. te wijten aan de spontane tweelingen. Het aantal iatrogene tweelingen is hierbij constant gebleven.



Bij één tweeling overleden beide kinderen na een zwangerschapsduur van minder dan 22 weken. Deze laatste tweeling is niet in de statistieken opgenomen<sup>1</sup>. Er werden verder twee gevallen van embryo-reductie genoteerd.

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<sup>1,2</sup> en een Twin-telefoon.

### Tweelingspecifieke geboortegewichtstandaarden en de rol van erfelijkheid in prenatale groei (ref 3,4)

Tweelingen worden geboren na een kortere zwangerschapsduur en met een lager geboortegewicht dan eenlingen. Dat heeft niet alleen gevolgen voor de pasgeborene, maar dat kan ook gevolgen hebben voor de verdere ontwikkeling van de tweeling. Om de groei tijdens de zwangerschap te controleren worden intra-uteriene groeicurven gebruikt. Deze groeicurven zijn wel gemaakt voor eenlingen en daardoor minder geschikt om te bepalen of een tweeling een groeiachterstand heeft. Een tweeling heeft namelijk pas een groeiachterstand als de groei achteruitblijft op de normale groei voor tweelingen (en NIET de normale groei voor eenlingen).

Er werden daarom “tweeling-specifieke” intra-uteriene groeicurven ontwikkeld, gebaseerd op de geboortegegevens van meer dan 6000 tweelingen (12.000 kinderen)<sup>3</sup>. Bij tweelingen is het belangrijk om te weten of een tweeling monochoriaal (MC; één placenta en één vruchtvlies) of dichoriaal (DC; twee placenta's en twee vruchtvliezen) is. Dit wordt vroeg in de zwangerschap met een echo-onderzoek vastgesteld. MC tweelingen zijn lichter dan DC tweelingen en vertonen vaker een ongelijke groei. Verder zijn, net als bij eenlingen, tweelingen lichter als de moeder voor het eerst zwanger is en zijn jongetjes zwaarder dan meisjes. Met al deze factoren is bij de tweeling-specifieke groeicurven rekening gehouden.

Tot aan de 32<sup>ste</sup> zwangerschapsweek is er geen verschil in groei tussen tweelingen die overleven en tweelingen die neonataal sterven, maar na de 31<sup>ste</sup> week neemt de groei van tweelingen die neonataal sterven af vergeleken bij tweelingen die overleven.

De tweelingspecifieke groeicurven bleken beter in staat tweelingen met een verhoogd risico op neonatale sterfte op te sporen dan eenlingcurven. Concluderend kan gesteld worden dat tweelingspecifieke prenatale groeicurven voor een goede beoordeling van de groei te prefereren zijn boven curven voor eenlingen, vooral omdat de tweelingspecifieke percentielen geschikter zijn om tweelingen die een verhoogd risico lopen op neonatale sterfte te detecteren.

Naast maternale en placentaire factoren blijken ook erfelijke factoren een rol te spelen voor de prenatale groei. Maar naarmate de zwangerschap vordert worden deze erfelijke factoren steeds minder belangrijk en wordt o.a. de invloed van de placenta groter. De erfelijkheid neemt af van ongeveer 38% bij 25 weken tot 15% bij 42 weken. Hoe lager de erfelijkheid hoe groter de invloed van de omgeving en bij een erfelijkheid van 15% wordt 85% van de prenatale groei door omgevingsfactoren bepaald<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> In overeenstemming met de internationale richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie worden in de statistieken enkel deze meerlingen opgenomen, waarbij één van de kinderen meer dan 500 gram woog bij de geboorte of, als het geboortegewicht onbekend was, de duur van de zwangerschap minstens 22 weken bedroeg.

## De leeftijd van de moeder bij de geboorte van haar tweeling (ref 5)

Het uitstellen van de moederschap tot op 35-jarige leeftijd of ouder is nadelig voor de zwangerschapsuitkomst bij eenlingen. Extreme vroeggeboorte, laag geboortegewicht en perinatale sterfte komen vaker voor bij kinderen van oudere moeders. Deze nadelen zijn onafhankelijk van de wijze van bevruchting, onderliggende pathologieën of graad van opleiding. Merkwaardig genoeg doen oudere moeders (boven de 35 jaar) die zwanger zijn van een tweeling het beter in vergelijking met jongere moeders (25-29 jaar) zwanger van een tweeling. Vroeggeboorte en laag geboortegewicht komen meer voor bij tweelingen van jongere moeders in vergelijking met tweelingen van oudere moeders.

De betere uitkomst bij oudere moeders wordt toegeschreven aan het hogere aandeel twee-eiige tweelingen bij deze vrouwen. Omwille van gestegen FSH-waarden in het bloed bij het naderen van de menopauze met multipole ovulatie tot gevolg, is er immers een verhoogde kans om op natuurlijke wijze zwanger te worden van een twee-eiige tweeling op oudere leeftijd. Gezien de vruchtbaarheid daalt met het stijgen van de leeftijd, doen oudere vrouwen vaker beroep op medisch begeleide bevruchting wat eveneens het risico op twee-eiige tweelingen verhoogt.

Twee-eiige tweelingen hebben betere prognoses dan eeneiige tweelingen, vandaar dat een hoger aandeel twee-eiige tweelingen bij oudere moeders de resultaten kan vertekenen. Een analyse op een subgroep tweelingen mits correctie voor zygotie en choriontype echter, wees uit dat dit geen invloed had op de betere resultaten bij oudere moeders. Het is onduidelijk waarom tweelingen beter aarden bij moeders van 35 jaar of ouder. Het kan zijn dat de risicovolle tweelingzwangerschap zoveel nadelen met zich meebrengt zodat leeftijd van de moeder niet langer een invloed heeft. Een andere mogelijke verklaring kan zijn dat oudere vrouwen die in staat zijn om zwanger te worden van een tweeling, en dus meerdere eicellen van goede kwaliteit produceren, biologisch bevoordeligd zijn en dus ook de zwangerschap en bevalling goed doorstaan.

## 2. De invloed van genen en perinatale omgeving op de bloeddruk, vet- en koolhydratenmetabolisme van volwassenen (ref 6-8)

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. 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.

Leptine is een verzadigingshormoon, geproduceerd door vetcellen, dat een signaal afgeeft aan de hersenen waardoor de behoefte aan voedsel afneemt en het energieverbruik toeneemt. Leptinegehalten in het bloed lopen gelijk op met de hoeveelheid vetmassa en de leptinegehalten in het navelstrengbloed zijn positief gerelateerd aan het geboortegewicht. Aangezien kinderen die te klein geboren worden een verhoogd risico hebben op het krijgen

van type 2 diabetes (T2D), is leptine een mogelijke kandidaat voor de “fetal insulin hypothesis”, waarin beweerd wordt dat geboortegewicht en T2D bepaald worden door gemeenschappelijke genetische factoren. Wij hebben gekeken naar single nucleotide polymorphisms (SNPs) in het leptine gen (*LEP*; 19G>A) en zijn receptor (*LEPR*; K109R en Q223R) en hun relatie met geboortegewicht en metabole risicofactoren voor T2D gemeten in een populatie jong volwassen tweelingen behorende tot het Oost-Vlaams Meerlingenregister. Beide SNPs in het *LEPR* (K109R en Q223R) gen waren sterk geassocieerd met geboortegewicht. Bovendien hadden dragers van het G allel van de *LEP* 19G>A SNP significant hogere HDL-cholesterolgehalten. Onze resultaten suggereren dat het *LEPR* gen een mogelijke genetische factor is die de relatie tussen laag geboortegewicht en verhoogd risico op T2D helpt verklaren. Bovendien suggereren onze resultaten dat het G allel van de *LEP* 19G>A SNP mogelijk beschermt tegen hart- en vaatziekten.

Er werd verder een koppelingsanalyse uitgevoerd met genetische markers gelegen nabij 10 genen die een rol spelen in insuline secretie, resistentie en zwaarlijvigheid en wellicht variaties bevatten die van invloed zijn op T2D gerelateerde kenmerken gemeten in een populatie jong volwassen tweelingen behorende tot het Oost-Vlaams Meerlingenregister. Vijf genetische markers gelegen nabij vier genen gaven een positief signaal. De marker vlakbij het *ABCC8* gen vertoonde koppeling met de middel-heupomtrek-verhouding en HDL-cholesterol. De markers gelegen rondom het *ADIPOQ* gen vertoonde koppeling met het triglyceridegehalte, lichaamsgewicht en HDL-cholesterol. De marker gelegen nabij het *IGFBP1* gen vertoonde koppeling met vetmassa, insuline en leptine, en de marker dichtbij het *LEP* gen met geboortegewicht. Deze resultaten impliceren dat in of nabij *ABCC8*, *ADIPOQ*, *IGFBP1* en *LEP* mogelijk genetische varianten liggen die van invloed zijn op de positief bevonden kenmerken. Daarnaast hebben we ook nog aangetoond dat in het geval choriontype een belangrijke confounder (verstorende variabele) is, het opnemen van de fenotypische data van eeneiige monochoriale tweelingen in de koppelingsanalyse zal resulteren in een lagere statistische kracht.

### **3. Stressgevoeligheid en Weerbaarheid: het belang van positieve emoties (ref 9-14)**

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 COMT<sup>2</sup> 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 variant bij een héle leuke gebeurtenis pas evenveel positieve emoties ervaarden 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 15-16)**

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.

---

<sup>2</sup> catechol-o-methyl transferase

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 juni 2008 verdedigde Ilse Delbaere (Universiteit Gent) haar doctoraat met als titel "Implantation of the human embryo and pregnancy outcome; clinical and epidemiological aspects". Dit proefschrift is gedeeltelijk tot stand gekomen dank zij een gezamenlijk wetenschappelijk project over de perinatale basisgegevens van het Oost-Vlaams Meerlingenregister zie o.a. ref 5.

## **Publicaties 2008**

1. Twins, Infoblad van het Oost-Vlaams Meerlingenregister nr. 29, april 2008.
2. Twins, Infoblad van het Oost-Vlaams Meerlingenregister nr. 30, oktober 2008.
3. Gielen M, Lindsey PJ, Derom C, Loos RJ, Souren NY, Paulussen AD, Zeegers MP, Derom R, Vlietinck R, Nijhuis JG. *Twin-specific intrauterine 'growth' charts based on cross-sectional birthweight data*. Twin Res Hum Genet. 2008;11(2):224-35.
4. Gielen M, Lindsey PJ, Derom C, Smeets HJ, Souren NY, Paulussen AD, Derom R, Nijhuis JG. Modeling genetic and environmental factors to increase heritability and ease the identification of candidate genes for birth weight: a twin study. Behav Genet. 2008;38(1):44-54.
5. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, Derom C, De Bacquer D, De Backer G, Temmerman M. *Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age*. Hum Reprod. 2008;23(9):2145-50.
6. Souren NY, Paulussen AD, Steyls A, Loos RJ, Stassen AP, Gielen M, Smeets HJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R, Geraedts JP, Zeegers MP. *Common*

- SNPs in LEP and LEPR associated with birth weight and type 2 diabetes-related metabolic risk factors in twins.* Int J Obes (Lond). 2008 ;32(8):1335-1336.
7. Souren NY, Zeegers MP, Janssen RG, Steyls A, Gielen M, Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Stassen AP, Aerssens J, Derom C, Vlietinck R, Paulussen AD. *Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: linkage of candidate genes using two sib-pair based variance components analyses.* Twin Res Hum Genet. 2008;11(5):505-16.
  8. Peeters MW, Thomis MA, Loos RJ, Derom CA, Fagard R, Vlietinck RF, Beunen GP. *Clustering of metabolic risk factors in young adults: genes and environment.* Atherosclerosis. 2008;200(1):168-76.
  9. Wichers M, Schrijvers D, Geschwind N, Jacobs N, Myin-Germeys I, Thiery E, Derom C, Sabbe B, Peeters F, Delespaul P, van Os J. *Mechanisms of gene-environment interactions in depression: evidence that genes potentiate multiple sources of adversity.* Psychological Medicine 2008; **6**:1-10.
  10. Lataster T, Wichers M, Jacobs N, Mengelers R, Derom C, Thiery E, Van Os J, Myin-Germeys I. *Does reactivity to stress cosegregate with subclinical psychosis? A general population twin study.* Acta Psychiatr Scand. 2008 Epub Sep 19.
  11. Wichers M, Kenis G, Jacobs N, Myin-Germeys I, Schruers K, Mengelers R, Delespaul P, Derom C, Vlietinck R, van Os J. *The psychology of psychiatric genetics: evidence that positive emotions in females moderate genetic sensitivity to social stress associated with the BDNF Val-sup-6-sup-6Met polymorphism.* J Abnorm Psychol. 2008;117(3):699-704.
  12. Simons C, Wichers M, Derom C, Thiery E, Myin-Germeys I, Krabbendam L, van Os J. *Subtle Gene-environment Interactions Driving Paranoia in Daily life.* Genes Brain Behav. 2008 Epub Aug 21.
  13. Wichers MC, Myin-Germeys I, Jacobs N, Kenis G, Derom C, Vlietinck R, Delespaul P, Mengelers R, Peeters F, Nicolson N, Van Os J. *Susceptibility to depression expressed as alterations in cortisol day curve: a cross-twin, cross-trait study.* Psychosom Med. 2008;70(3):314-8.
  14. Wichers M, Kenis G, Jacobs N, Mengelers R, Derom C, Vlietinck R, van Os J. *The BDNF Val(66)Met x 5-HTTLPR x child adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2008; 147B(1):120-3.
  15. 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. 2008;38(9):1219-29.
  16. Van der Sluis S, Derom C, Thiery E, Bartels M, Polderman T, Verhust F, Jacobs N, van Gestel S, de Geus E, Dolan C, Boomsma D, Posthuma D. *Sex differences on the WISC-R in Belgium and the Netherlands.* Intelligence. 2008; 36: 48-67.