

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

Verslag wetenschappelijke activiteiten 2010

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 eeneïge 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)".

Financieringsbronnen

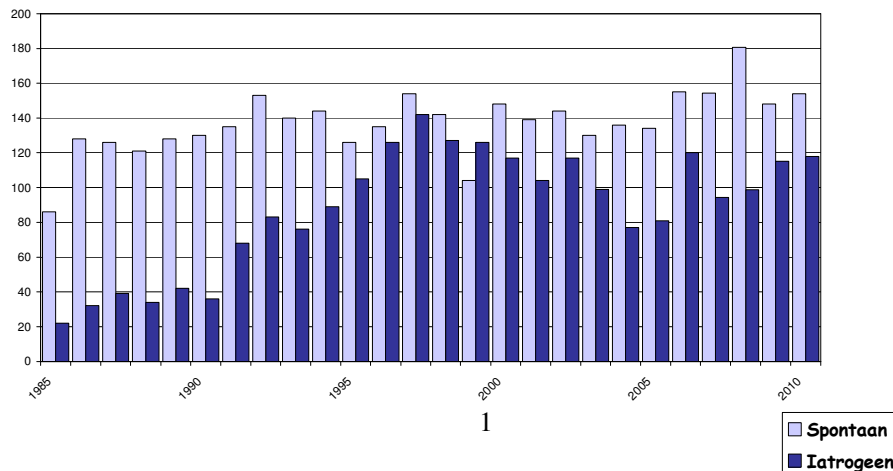
De hierna vernoemde onderzoekingen werden en worden nog steeds uitgevoerd met de steun van de Katholieke Universiteit Leuven, het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek – Vlaanderen en de Universiteit van Maastricht diensten populatiegenetica en neuropsychiatrie.

1. Geregistreerde meerlingen en analyse van de basale perinatale gegevens

Op 31 december 2010 telde het Oost-Vlaams Meerlingenregister (EFPTS) in totaal 8420 tweelingen, 237 drielingen en 28 meerlingen van hogere orde. Het jaar 2010 was opnieuw een vruchtbaar jaar: we registreerden 273 tweelingen en 4 drielingen. Ongeveer 45% van de tweelingen is geboren na medisch begeleide bevruchting (zie grafiek). Van de 4 drielingen waren er 2 spontaan verwekt. Er werden 2 gevallen van embryo-reductie genoteerd.

Twaalf kinderen werden geboren met ernstige congenitale misvormingen (2%). Merkwaardig dit jaar is de geboorte van twee mono-amniotische tweelingen, waarvan één na in-vitro-fertilisatie. Mono-amniotische tweelingen zijn het gevolg van een zeer laattijdige splitsing van het embryo en komen zelden voor (3% van alle éeneïge tweelingen). Ongeveer 75% van deze tweelingen zijn meisjes.

**Aantal tweelinggeboortes per jaar
(1985-2010)**



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.

Meer vroeggeboorte en verandering geboortegewicht bij tweelingen (ref 3)

Tweelingen worden steeds vroeger geboren, maar hebben ook steeds betere overlevingskansen. Dit komt onder meer door steeds betere controlemogelijkheden en omdat risico zwangerschappen beter worden herkend. Met keizersneden kunnen gynaecologen makkelijker ingrijpen en kinderartsen/neonatologen zijn beter geworden in de opvang van te vroeg geboren kinderen.

Deze te vroeg geboren kinderen zijn ook steeds lichter van gewicht. Opvallend is echter dat tweelingen die het "goed" doen en na de 32^e week geboren worden, steeds zwaarder worden. Dit is nog niet eerder op deze wijze aangetoond, en een precieze verklaring is er nog niet.

Met gegevens van meer dan 6.000 Oost-Vlaamse en bijna 15.000 Nederlandse levend geboren tweelingparen is onderzocht hoe de zwangerschapsduur en geboortegewichten van tweelingen de afgelopen jaren zijn veranderd.

Sinds 1964 is de gemiddelde zwangerschapsduur 10 dagen korter geworden. Wat geboortegewicht betreft, zijn de tweelingen die zeer prematuur geboren worden (voor de 32^{ste} week) in gewicht afgenomen. Waarschijnlijk heeft het te maken met betere en intensievere controles van tweelingzwangerschappen. Daardoor worden risico-tweelingen vroeger geboren, bijvoorbeeld door een keizersnede, omdat te vroeg geboren kinderen tegenwoordig betere overlevingskansen hebben.

Tweelingen geboren na de 32^{ste} week zijn juist in gewicht toegenomen. Hoogst waarschijnlijk is deze toename in geboortegewicht de reden dat de kinderen spontaan eerder worden geboren. Immers, omdat de ongebornen kinderen zwaarder worden, moet de baarmoeder meer uitzetten en is er een grotere kans dat de baring daarom eerder begint.

Deze resultaten bevestigen buitenlands onderzoek, maar nu is ook voor het eerst gekeken naar verschillen tussen een- en twee-eiige tweelingen. Hoewel eeneiige tweelingen nog een kortere zwangerschapsduur en een lager geboortegewicht hebben dan twee-eiige, is de trend voor beide hetzelfde. Deze trend is ook hetzelfde voor de Nederlandse en Belgische tweelingen.

De gevonden trends kunnen niet eenduidig verklaard worden door een toename in vruchtbaarheidsbehandelingen, een toename van keizersnedes of hogere leeftijd van de moeder. Toch blijft het zo dat te vroeg geboren kinderen minder kansen hebben dan kinderen die "op tijd" geboren worden. De kans op vroeggeboorte bij tweelingzwangerschappen is ook duidelijk hoger dan bij eenlingzwangerschappen. Daarom moeten we blijven stimuleren dat vrouwen op jongere leeftijd zwanger worden (met het stijgen van de leeftijd neemt de kans op een tweeling toe) en moet bij vruchtbaarheidsbehandelingen (zoals in-vitro-fertilisatie) gestreefd worden naar het ontstaan van eenlingzwangerschappen.

2. De invloed van genen en perinatale omgeving op de bloeddruk, vet- en koolhydraten-metabolisme van volwassenen (ref 4-6)

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.

Tegenwoordig is 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. Deze studie onderzocht welke factoren belangrijk zijn voor de groei in de eerste twee jaar van het leven. Dit 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 geboortegewicht en zwangerschapsduur (ref 4). Daarna werden andere factoren belangrijk, zoals de lengte van de vader. De lengte van de vader kan gezien worden als afgeleide van genetische factoren. Uit onze vergelijking bleek inderdaad dat de groei van een- en twee-eiige tweelingen steeds meer bepaald werd door genetische factoren, naarmate de kinderen ouder werden. Opmerkelijk was dat genetische factoren waarschijnlijk nog niet belangrijk waren voor de groei van 0-1 maand. Als men in de toekomst ouders wil informeren over vroege groei en deze mogelijk wil gaan beïnvloeden, kan men dat waarschijnlijk het beste zo snel mogelijk na de geboorte doen, omdat de genetische factoren dan het minst belangrijk zijn.

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 (ref 5). 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 uitgeademd 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.

Amerikaanse studies hebben aangetoond dat antistoffen tegen het AD-36 virus geassocieerd zijn met obesitas. Van 509 Nederlandse en Oost-Vlaamse individuen, waaronder 127 tweelingen, is de AD-36 antistof titer bepaald. Bij de tweelingen hadden 62 individuen overgewicht (BMI >25 kg/m²) en 65 individuen een normaal gewicht (BMI <21.5 kg/m²). De BMI van alle seropositieve individuen was niet significant verschillend van alle seronegatieve individuen. Geconcludeerd kan worden dat deze eerste AD-36 studie in

Nederland en België aantoon dat het Ad-36 virus geen rol speelt in de oorzaak van obesitas in mensen in West Europa.

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 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 stress-gevoeligheid, 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.

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 8) 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 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.

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'.

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

Patronen van positieve en negatieve emoties over de dag zijn sterk gerelateerd aan kwetsbaarheid voor en weerbaarheid tegen depressie. Het meten van deze patronen kan daarom mogelijk betere informatie geven over het toekomstig beloop van depressie. In deze longitudinale studie (ref 10) participeerden 83 vrouwelijke tweelingen met een geschiedenis van depressie. Bij baseline werd aan de deelnemers 5 dagen lang 10 keer op een dag gevraagd naar hun momentane staat van affect en naar de (on)plezierigheid van kleine dagelijkse gebeurtenissen die hadden plaatsgevonden. Bij baseline en op 4 follow-up metingen (elk met 3 maanden tussentijd) werd gemeten in welke mate deze vrouwen depressief waren.

De studie vond dat grotere variatie in negatief affect een grotere toename in toekomstige depressieve symptomen voorspelde. Daarnaast was de mate waarin mensen positief affect ervaarden in de context van kleine leuke dagelijkse gebeurtenissen beschermend tegen toekomstige depressieve symptomen. Deze effecten waren onafhankelijk van elkaar en van de mate van huidige depressieve symptomen en neuroticisme score. Dus subtiele patronen van emoties en de relaties van deze emoties met de momentane context (dagelijkse gebeurtenissen), dragen bij aan de informatie over kwetsbaarheid en weerbaarheid betreffende een toekomstig risico voor depressieve symptomatologie.

In ref 11 werd onderzocht in hoeverre “reward experience” – beloningservaring of het vermogen om positief affect te ervaren naar aanleiding van plezierige gebeurtenissen in het dagelijkse leven - mensen tegen toekomstige affectieve (angst en depressie) verschijnselen kan beschermen. Verder werd ook gekeken of genetische en/of omgevingsgerelateerd risico voor depressie beschermende effecten beïnvloedt. Beloningservaring werd alleen in het begin gemeten (met de experience sampling methode), affectieve verschijnselen werden ook tijdens vier vervolgmetingen bepaald (met de angst en depressie subschalen van de SCL-90 vragenlijst).

Hoge beloningservaring voorspelde lage toekomstige affectieve verschijnselen niet op zich, maar alleen naar blootstelling aan omgevingsgerelateerd risico. Genetisch risico (affectieve verschijnselen in de tweelingzus) had geen effect.

Na blootstelling aan omgevingsgerelateerd risico voor depressie (stressvolle levensgebeurtenissen of trauma in de kindertijd) lijkt hoge beloningservaring mensen emotioneel weerbaarder te maken. Dit suggereert een mogelijke nieuwe focus voor therapie- en preventiestrategieën tegen depressie: men moet kwetsbare mensen leren om plezierige gebeurtenissen in positief affect om te zetten.

4. Tweeling- en familieonderzoek naar Gezondheid en Leefgewoonten (ref 11-12)

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 wordt een vragenlijst samen met een begeleidend schrijven opgestuurd aan alle tweelingen en hun 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 11 zijn de vier subschalen van de PAI-BOR (affectieve instabiliteit, identiteitsproblemen, negatieve relaties en zelfbeschadiging) onderzocht. Het model dat de data van de 4 subschalen het best weergaf was het common pathway model. Dit model houdt in dat de samenhang tussen de 4 schalen bepaald wordt door één latent factor die in dit geval het BPS construct representeert; genetische en omgevingsinvloeden beïnvloeden de 4 schalen van de PAI-BOR daarmee via hetzelfde mechanisme. De erfelijkheidschattingen voor affectieve instabiliteit, identiteitsproblemen, negatieve relaties en zelfbeschadiging variëren van 26% voor zelfbeschadiging tot 35 % voor negatieve relaties.

Sociale isolatie en eenzaamheid in mensen zijn geassocieerd met fysieke en psychologische morbiditeit en mortaliteit. Ref 12 poogde de etiologie van individuele verschillen in gevoel van eenzaamheid te beoordelen. De genetische architectuur van eenzaamheid werd onderzocht in een uitgebreid tweeling-familie ontwerp met inbegrip van 8.683 tweelingen, alsook broers, zussen en ouders van 3.911 families. Bovendien namen 917 echtgenoten van tweelingen deel.

De resultaten toonden duidelijk een effect van "selectieve koppeling" voor eenzaamheid. Er werd verder bevestigd dat eenzaamheid matig erfelijk is, met een significante bijdrage van niet-additieve genetische variatie. Er was geen effect van verticale culturele transmissie. Met betrekking tot demografische kenmerken, wezen de resultaten erop dat getrouwd zijn, het hebben van nakomelingen, een hogere opleidingsgraad, en het hebben van een hoger aantal broers en zussen met lagere niveaus van eenzaamheid geassocieerd zijn. Dit is meer uitgesproken voor mannen dan vrouwen. Deze socio-demografische factoren bleken verder geen invloed te hebben op de genetische architectuur van eenzaamheid. Het besluit is daarom dat eenzaamheid en sociale isolatie een trek voorstellen die in ons evolutioneel verleden onderhevig was aan selectie.

Publicaties 2010

1. Twins, Infoblad van het Oost-Vlaams Meerlingenregister nr.33, juni 2010
2. Twins, Infoblad van het Oost-Vlaams Meerlingenregister nr. 34, december 2010.
- 3: Gielen M, van Beijsterveldt CE, Derom C, Vlietinck R, Nijhuis JG, Zeegers MP, Boomsma DI. Secular trends in gestational age and birthweight in twins. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2346-53.
- 4: 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. *J Pediatr.* 2010 Epub Dec 11.
- 5: 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.* 2010 Epub Sep 23.
- 6: Goossens VJ, deJager SA, Grauls GE, Gielen M, Vlietinck RF, Derom CA, Loos RJ, Rensen SS, Buurman WA, Greve JW, van Baak MA, Wolffs PF, Bruggeman CA, Hoebe CJ. Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Epub Jan 4.
- 7: Peerbooms OL, Wichers M, Jacobs N, Kenis G, Derom C, Vlietinck R, Thiery E, van Os J, Rutten BP. No major role for X-inactivation in variations of intelligence and behavioral problems at middle childhood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010;153B(7):1311-7.
8. Pfeifer S, Krabbendam L, Myen-Germeys I, Derom C, Wichers M, Jacobs N, Thiery E, van Os J. A cognitive intermediate phenotype study confirming possible gene-early adversity interaction in psychosis outcome: a general population twin study. *Psychosis* 2010; 2(1): 1-11
- 9: 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. *Br J Clin Psychol.* 2010 Mar 5.
- 10: Geschwind N, Peeters F, Jacobs N, Delespaul P, Derom C, Thiery E, van Os J, Wichers M. Meeting risk with resilience: high daily life reward experience preserves mental health. *Acta Psychiatr Scand.* 2010 Aug;122(2):129-38.
- 11: Wichers M, Peeters F, Geschwind N, Jacobs N, Simons CJ, Derom C, Thiery E, Delespaul PH, van Os J. Unveiling patterns of affective responses in daily life may improve outcome prediction in depression: a momentary assessment study. *J Affect Disord.* 2010 Jul;124(1-2):191-5.
- 12: Distel MA, Willemsen G, Ligthart L, Derom CA, Martin NG, Neale MC, Trull TJ, Boomsma DI. Genetic covariance structure of the four main features of borderline personality disorder. *J Pers Disord.* 2010;24(4):427-44.
- 13: Distel MA, Rebollo-Mesa I, Abdellaoui A, Derom CA, Willemsen G, Cacioppo JT, Boomsma DI. Familial resemblance for loneliness. *Behav Genet.* 2010;40(4):480-94.
- 14: Henckaerts L, Vlietinck R, Derom C, Boonen S, Rutgeerts P, Vermeire S. Transmission ratio distortion of DLG5 R30Q: evidence for prenatal selection? *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(6):910-1.