

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

Verslag wetenschappelijke activiteiten 2014

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 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)".

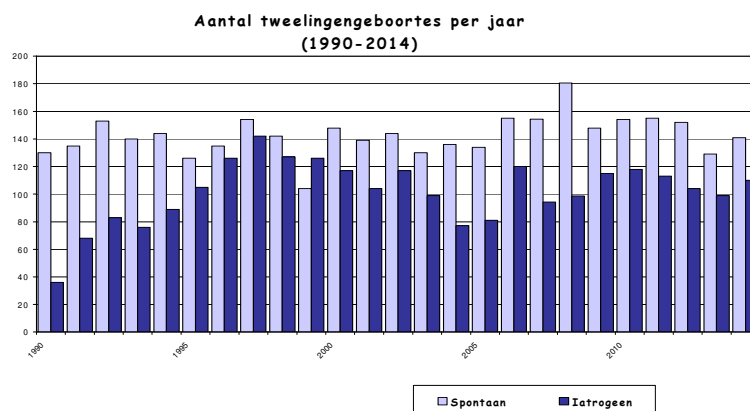
De hierna vernoemde onderzoeken werden en worden nog steeds uitgevoerd met de steun van het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid van het UZ Gasthuisberg Leuven, de Vrouwenkliniek van het UZ Gent, het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek – Vlaanderen en de Universiteit van Maastricht diensten populatiegenetica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

Er verschenen dit jaar 9 publicaties in internationale wetenschappelijke tijdschriften en er werd een wetenschappelijk congres georganiseerd voor de viering van het 50-jarig bestaan van EFPTS.

Contact met de meerlingfamilies werd verder in stand gehouden dank zij een actieve vrijwilligerswerking, het organiseren van zesmaandelijks info- en praatavonden voor meerlingouders, één thema-avond met als titel "*Psychische ontwikkeling van tweelingen*" in samenwerking met SIG en het uitgeven van een jaarlijks Twin-infoblad ¹.

1. Geregistreerde meerlingen

Op 31 december 2014 telde het Oost-Vlaams Meerlingenregister (EFPTS) in totaal 9303 tweelingen, 247 drielingen en 28 meerlingen van hogere orde. Dit jaar registreerden we 251 tweelingen en 3 drielingen. Een lichte stijging vergeleken met vorig jaar, dit zowel bij de spontane tweelingen als bij de tweelingen geboren na medisch begeleide bevruchting (zie grafiek). Meerlingen geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 22 weken zijn niet in de statistieken opgenomen.



Veertien kinderen werden geboren met ernstige congenitale misvormingen (2%). Opnieuw merkwaardig dit jaar (verleden jaar ook) is de geboorte van 3 mono-amniotische tweelingen: 2 na een spontane zwangerschap, 1 na ivf. Mono-amniotische tweelingen zijn het gevolg van een zeer laattijdige splitsing van het embryo en komen zelden voor (3% van alle eeneiige tweelingen). Ongeveer 75% van deze tweelingen zijn meisjes.

2. Symposium ter gelegenheid van het 50-jarig bestaan van het Oost-Vlaams Meerlingenregister

Dit jaar vierde het Oost-Vlaams Meerlingenregister zijn 50-jarig bestaan. Dat werd gevierd met de organisatie van een symposium, waarop historiek, evolutie en toekomstperspectieven van het register in al zijn aspecten aan bod kwamen.

Sinds de stichting van het register is er uiteraard veel veranderd, zowel op het vlak van het aantal tweelingen als voor de frequentie van de verschillende types meerlingen, in het bijzonder als gevolg van de vruchtbaarheidbehandelingen. Bij IVF wordt er vaak meer dan één embryo teruggeplaatst, en dat leidt dan af en toe tot een meerlingzwangerschap. Sinds 2003 is er in België echter een wet die bepaalt dat bij jonge vrouwen (tot 36 jaar) in de eerste twee behandelingscycli slechts één embryo mag worden teruggeplaatst. Hierdoor is het risico op een tweeling van 25% tot ongeveer 10% gedaald. Als een tweelingzwangerschap voor koppels met een vruchtbaarheidsprobleem in principe als een succes kan worden beschouwd, zien wij dat eerder als een ‘complicatie’ van onze behandeling, wegens het verhoogde risico op vroeggeboorte. Ook eeneiige tweelingen komen vaker voor. Mogelijk heeft dat te maken met de stimulatie en met de ontwikkelingsfase van het embryo bij de terugplaatsing (vaker bij dag-5 dan bij dag-3)”. In de toekomst hoopt men de kans op iatrogene zwangerschappen nog verder te doen dalen, dankzij een verdergaande verbetering van de kwaliteit van IVF, zodat minder embryo’s moeten worden teruggeplaatst.

Meerlingen maken ook 20% uit van de populatie op de dienst Neonatale Intensieve Zorgen. “Niet alleen tijdens de zwangerschap, maar ook postnataal zijn er meer gezondheidsrisico’s, met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Onder de 28 weken zijn er op de dienst neonatologie zelfs meer tweelingen dan eenlingen.

Tweelingen zijn van onschatbare waarde om te pogen een antwoord te geven op vragen omtrent de verhouding tussen erfelijke aanleg, invloeden vanuit de omgeving en wisselwerking tussen beiden. Als blijkt dat voor een bepaalde eigenschap of ziekte de omgevingsfactoren belangrijker zijn dan de erfelijkheid, dan kunnen die factoren desgevallend worden aangepakt. Zo namen in de loop van vijf decennia duizenden tweelingen deel aan tal van wetenschappelijke studies, waarvan de resultaten in meer dan 150 artikels werden gepubliceerd. Erfelijkheid is echter meer dan chromosomen en genen. Epigenetische factoren blijken de jongste jaren ook een belangrijke rol te spelen in de activatie of desactivatie van bepaalde genen.

Zowel genetische variatie, leeftijd als onderliggende ziekten dragen in belangrijke mate bij tot in welke mate iemand gevoelig is voor effecten van luchtverontreiniging. De “Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)” hypothese suggereert dat ongunstige factoren tijdens de foetale periode leiden tot aanpassingen in de ontwikkeling van verschillende orgaansystemen die mogelijk later in het leven tot ziekten leiden. Telomeren beschermen de uiteinden van de chromosomen en verkorten bij elke celdeling. Dit heeft als gevolg dat de telomeerlengte afneemt bij het verouderen en mogelijk al worden beïnvloed vroeg in het leven. Binnen de Oost-Vlaamse tweelingenstudie is nagegaan of moleculaire signalen, waaronder telomeerlengte, in de placenta afhangen van omgevingsfactoren, waaronder blootstelling aan verkeersgerelateerde luchtverontreiniging tijdens de zwangerschap.

Naast het wetenschappelijke luik wordt bij *Twins* vzw ook het sociale aspect niet uit het oog verloren. Mettertijd is immers gebleken dat er bij ouders van meerlingen een grote nood heerst aan degelijke informatie, begeleiding en ondersteuning. Dankzij de inzet van vrijwilligers, meestal zelf ouders van tweelingen, worden info-, praat- en vormingsavonden georganiseerd voor (toekomstige) meerlingouders. Maar door het enorme aanbod van info via media en internet is niet zozeer de interesse, maar wel de aanwezigheid sterk verminderd.

Het symposium kreeg de aandacht van de pers met o.a. een mooi artikel in de artsenkrant en EOS magazine.

“Weinig zo mysterieus als meerlingen, maar tegelijk zijn ze een onschatbare bron van informatie over erfelijkheid. In Oost-Vlaanderen wordt al 50 jaar elke geboren meerling nauwkeurig geregistreerd, om met die databank wetenschappelijke studies te doen. Een unicum in de wereld. Veel van wat we weten over onze gezondheid is dankzij tweelingen....”

Voor meer info: zie website www.twins.be

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

De “Developmental Origins of Health and Disease (DOHAD)” hypothese suggereert dat ongunstige factoren tijdens de foetale periode leiden tot aanpassingen in de ontwikkeling van verschillende orgaansystemen die mogelijk later in het leven tot ziekten leiden. 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 o.a. meer specifiek gaat kijken welke genen hierbij betrokken zijn en of specifieke omgevingsfactoren dit beïnvloeden (gen-omgevingsinteractie).

Telomeren beschermen de uiteinden van de chromosomen en verkorten bij elke celdeling. Dit heeft als gevolg dat de telomeerlengte afneemt bij het verouderen en mogelijk al worden beïnvloed vroeg in het leven. In tegenstelling tot de postnatale periode is weinig bekend over telomeerlengte (TL) tijdens het prenatale leven. Hoewel geweten is dat intra-uteriene groeivertraging en preëclampsie geassocieerd zijn met kortere TL in de placenta, is in de literatuur niets gekend over de daling van de placentaire TL met de zwangerschapsduur.

Bij 329 levend geboren tweelingen uit voornoemde studie werd de daling van placentaire TL onderzocht gedurende het derde trimester van de zwangerschap alsmede de rol van potentiële "groeï beïnvloedende factoren". Zwangerschapsduur, geslacht, geboorte orde, placentair gewicht, choriontype, navelstreng insertie, pariteit, leeftijd van de ouders, diabetes, hoge bloeddruk, roken, alcoholgebruik, en socio-economische status (SES) werden beschouwd als "groeï beïnvloedende factoren". Er werd aangetoond dat de TL in de placenta vermindert met ongeveer 25% tijdens het derde trimester van de zwangerschap wat betekent dat verkorting van de telomeren een rol speelt bij veroudering van de placenta. Een deel van de associatie tussen zwangerschapsduur en verkorting van de TL wordt beïnvloed door pariteit (hoe hoger de pariteit hoe minder TL verkorting), zwangerschapsdiabetes en socio-economische status (ref2).

4. Stressgevoeligheid, neuroticisme en kwetsbaarheid voor psychoses (ref 5-10)

Stress blijkt één van de grootste oorzaken van een verminderde gezondheid te 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 positief affect, negatief affect, stress en 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.

Onderzoek naar de dagelijkse samenhang tussen slaap en stemming (ref 8)

Resultaten uit een vorige studie toonde aan dat er een nauwe samenhang bestaat tussen slaap en stemming, zowel in het alledaagse leven als op de lange termijn: slechtere slaap hing samen met een slechtere stemming de volgende dag (met name positieve emoties waren dan minder) en voorspelde toekomstige depressieve klachten. In tegenstelling tot onze verwachtingen ging de samenhang tussen slaap en stemming niet twee kanten op: de stemming gedurende de dag bleek geen effect te hebben op de daaropvolgende slaap.

Uit deze studie werd afgeleid dat de geringe, maar dagelijkse invloed van slaap op de stemming (en dan vooral op de positieve emoties), een van de factoren zou kunnen zijn bij het ontwikkelen van een depressie.

Serotonine hangt samen met de regulatie van affectieve als ook slaapperelateerde processen. Een functioneel polymorfisme in het serotonine transporter gen (5-HTTLPR) is geassocieerd met serotonerg functioneren. In deze studie (ref 8) is onderzocht of allelische variatie in dit gen de associatie tussen subjectieve slaapkwaliteit en positief affect (PA) modereert. Resultaten toonden aan dat de associatie tussen subjectieve slaapkwaliteit en daaropvolgend PA afhankelijk was van het 5-HTTLPR-polymorfisme: de associatie was sterker in dragers van tenminste één S-allel vergeleken met homozygote L-dragers. Deze bevinding ondersteunt de theorie dat serotonine een rol speelt in de associatie tussen slaap en affect.

Het vinden van vroege signalen die waarschuwen voor een omslagpunt in stemming (ref 9)

Depressie komt frequent voor in de populatie. De mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan van depressie zijn zeer complex en lastig te ontrafelen. Het gaat om een veelheid van op elkaar ingrijpende effecten en interacties tussen genen, omgevingsinvloeden en genen met de omgeving.

Niet alleen depressie is ingewikkeld te begrijpen en te voorspellen. Ook andere systemen zijn onderhevig aan vele invloeden, bijvoorbeeld de omslag van grote klimaatveranderingen op aarde of het verloop van de financiële beurs. Bij deze laatste systemen is aangetoond dat op bepaalde momenten slechts een heel kleine verandering of verstoring kan leiden tot een grote verschuiving in

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'.

het systeem. Deze momenten worden kantelpunten genoemd. We spreken van complex dynamische systemen als er op deze manier verschuivingen kunnen optreden van het ene stabiele evenwicht naar een ander stabiel evenwicht. Het voorspellen van dergelijke kritische transities is van groot belang.

Bij eerder onderzoek is aangetoond dat, ondanks de complexiteit van dergelijke systemen, er bepaalde **waarschuwingssignalen** te meten zijn die aankondigen dat het systeem dichterbij zo'n kantelpunt komt. Deze signalen zijn bijvoorbeeld een toenemende *autocorrelatie en variantie* (meer uitleg hieronder) in waarnemingen binnen het systeem bij de nadering van zo'n kantelpunt. Als depressie zich ook zou gedragen als een complex dynamisch systeem dan zouden we mogelijk gebruik kunnen maken van deze waarschuwingssignalen om op tijd te zien of iemand op het punt staat van evenwicht te verschuiven bv van weinig depressieve klachten naar een depressieve episode.

Met behulp (onder andere) van de tweelingdata van het Oost-Vlaams meerlingenregister is onderzocht of depressie zich gedraagt als een complex dynamisch systeem. De hypothese was dat als dat zo is dat we dan een hogere mate van autocorrelatie en variantie zouden vinden in zelf-gerapporteerde frequent gemeten emoties (10 x per dag in het dagelijks leven, voor 5 dagen) in mensen van wie we weten dat ze bij follow-up metingen een grotere verandering in depressieve klachten laten zien. Dit bleek inderdaad het geval te zijn. Dus dezelfde soort waarschuwingssignalen, die aankondigen in een klimaat systeem dat er een verandering op komst is, lijken ook meer aanwezig te zijn bij mensen die in de nabije toekomst een grotere verandering laten zien in depressieve klachten.

Deze resultaten hebben mogelijk **klinische relevantie** omdat we hiermee beter kunnen zien bijvoorbeeld of mensen op het punt staan een depressieve episode te krijgen. Met nieuwe technologische mogelijkheden zoals het meten van emoties via apps zouden we deze kennis kunnen implementeren in de gezondheidszorg om patiënten nauwkeuriger te monitoren en daarmee op tijd de juiste klinische beslissingen te kunnen nemen. Voor het zover is, hopen we dat nieuw onderzoek deze onderzoeksresultaten opnieuw kunnen bevestigen.

*De **variantie** is in de statistiek een maat voor de spreiding van een reeks waarden, dat wil zeggen de mate waarin de waarden onderling verschillen. Hoe groter de variantie, hoe meer de afzonderlijke waarden onderling verschillen, en dus ook hoe meer de waarden van het "gemiddelde" afwijken.*

*De **autocorrelatie** is de kruiscorrelatie van een functie met zichzelf. Men kan de autocorrelatie beschouwen als de mate van gelijkenis tussen de functie en een in de tijd verschoven kopie daarvan. Het is een wiskundig instrument om zich herhalende patronen te vinden, zoals de aanwezigheid van een periodiek signaal in ruis of om de ontbrekende grondtoon te vinden in een signaal waarvan alleen de boventonen gegeven zijn. Autocorrelatie wordt veel gebruikt in de signaalverwerking om reeksen van waarden te analyseren, zoals tijdsafhankelijke signalen.*

Publicaties 2014

1. Twins, Infoblad van het Oost-Vlaams Meerlingenregister nr.39, december 2014
2. Gielen M, Hageman G, Pachen D, Derom C, Vlietinck R, Zeegers MP. *Placental telomere length decreases with gestational age and is influenced by parity: A study of third trimester live-born twins*. *Placenta*. 2014 Oct;35(10):791-6.
3. Xu X, Su S, Treiber FA, Vlietinck R, Fagard R, Derom C, Gielen M, Loos RJ, Snieder H, Wang X. *Specific Genetic Influences on Nighttime Blood Pressure*. *Am J Hypertens*. 2014 Sep 9. pii: hpu162.
4. Gielen M, Westerterp-Plantenga MS, Bouwman FG, Joosen AM, Vlietinck R, Derom C, Zeegers MP, Mariman EC, Westerterp KR. *Heritability and genetic etiology of habitual physical activity: a twin study with objective measures*. *Genes Nutr*. 2014 Jul;9(4):415.
5. Pishva E, Drukker M, Viechtbauer W, Decoster J, Collip D, van Winkel R, Wichers M, Jacobs N, Thiery E, Derom C, Geschwind N, van den Hove D, Lataster T, Myin-Germeys I, van Os J, Rutten BP, Kenis G. *Epigenetic genes and emotional reactivity to daily life events: a multi-step gene-environment interaction study*. *PLoS One*. 2014 Jun 26;9(6):e100935.
6. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI), van Os J, Rutten BP, Myin-Germeys I, Delespaul P, Viechtbauer W, van Zelst C, Bruggeman R, Reininghaus U, Morgan C, Murray RM, Di Forti M, McGuire P, Valmaggia LR, Kempton MJ, Gayer-Anderson C, Hubbard K, Beards S, Stilo SA, Onyejiaka A, Bourque F, Modinos G, Tognin S, Calem M, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, Williams N, Craddock N, Richards A, Humphreys I, Meyer-Lindenberg A, Leweke FM, Tost H, Akdeniz C, Rohleder C, Bumb JM, Schwarz E, Alptekin K, Üçok A, Saka MC, Atbaşoğlu EC, Gülöksüz S, Gumus-Akay G, Cihan B, Karadağ H, Soygür H, Cankurtaran EŞ, Ulusoy S, Akdede B, Binbay T, Ayer A, Noyan H, Karadayı G, Akturan E, Ulaş H, Arango C, Parellada M, Bernardo M, Sanjuán J, Bobes J, Arrojo M, Santos JL, Cuadrado P, Rodríguez Solano JJ, Carracedo A, García Bernardo E, Roldán L, López G, Cabrera B, Cruz S, Díaz Mesa EM, Pouso M, Jiménez E, Sánchez T, Rapado M, González E, Martínez C, Sánchez E, Olmeda MS, de Haan L, Velthorst E, van der Gaag M, Selten JP, van Dam D, van der Ven E, van der Meer F, Messchaert E, Kraan T, Burger N, Leboyer M, Szoke A, Schürhoff F, Llorca PM, Jamain S, Tortelli A, Frijda F, Vilain J, Galliot AM, Baudin G, Ferchiou A, Richard JR, Bulzacka E, Charpeaud T, Tronche AM, De Hert M, van Winkel R, Decoster J, Derom C, Thiery E, Stefanis NC, Sachs G, Aschauer H, Lasser I, Winklbaur B, Schlögelhofer M, Riecher-Rössler A, Borgwardt S, Walter A, Harrisberger F, Smieskova R, Rapp C, Ittig S, Soguel-dit-Piquard F, Studerus E, Klosterkötter J, Ruhrmann S, Paruch J, Julkowski D, Hilboll D, Sham PC, Cherny SS, Chen EY, Campbell DD, Li M, Romeo-Casabona CM, Emaldi Cirión A, Urruela Mora A, Jones P, Kirkbride J, Cannon M, Rujescu D, Tarricone I, Berardi D, Bonora E, Seri M, Marcacci T, Chiri L, Chierzi F, Storbini V, Braca M, Minenna MG, Donegani I, Fioritti A, La Barbera D, La Cascia CE, Mulè A, Sideli L, Sartorio R, Ferraro L, Tripoli G, Seminero F, Marinaro AM, McGorry P, Nelson B, Amminger GP, Pantelis C, Menezes PR, Del-Ben CM, Gallo Tenan SH, Shuhama R, Ruggeri M, Tosato S, Lasalvia A, Bonetto C, Ira E, Nordentoft M, Krebs MO, Barrantes-Vidal N, Cristóbal P, Kwapil TR, Brietzke E, Bressan RA, Gadelha A, Maric NP, Andric S, Mihaljevic M, Mirjanic T. *Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations*. *Schizophr Bull*. 2014 Jul;40(4):729-36.
7. van Winkel M, Peeters F, van Winkel R, Kenis G, Collip D, Geschwind N, Jacobs N, Derom C, Thiery E, van Os J, Myin-Germeys I, Wichers M. *Impact of variation in the BDNF gene on social stress sensitivity and the buffering impact of positive emotions: replication and extension of a gene-environment interaction*. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Jun;24(6):930-8.

8. Hartmann JA, Wichers M, van Bemmelen AL, Derom C, Thiery E, Jacobs N, van Os J, Simons CJ. *The serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism in the association between sleep quality and affect.* Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Jul;24(7):1086-90.

9: van de Leemput IA, Wichers M, Cramer AO, Borsboom D, Tuerlinckx F, Kuppens P, van Nes EH, Viechtbauer W, Giltay EJ, Aggen SH, Derom C, Jacobs N, Kendler KS, van der Maas HL, Neale MC, Peeters F, Thiery E, Zachar P, Scheffer M. *Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression.* Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Jan 7;111(1):87-92.

10: Collip D, Wigman JT, van Os J, Oorschot M, Jacobs N, Derom C, Thiery E, Peeters F, Wichers M, Myin-Germeys I. *Positive emotions from social company in women with persisting subclinical psychosis: lessons from daily life.* Acta Psychiatr Scand. 2014 Mar;129(3):202-10.