

Professor, dr.med. Kaare Christensen, Det Danske Tvillingregister, Syddansk Universitet, ved overrækkelsen af den videnskabetiske hæderspris, onsdag 27. september 2006.

Det er en meget stor ære for mig at modtage den videnskabetiske hæderspris på vegne af Det Danske Tvillingregister ved Syddansk Universitet. Vi er alle på Tvillingregistret meget glade for denne hædersbevisning. Vi har haft et godt samarbejde med titusinder af tvillinger i Danmark gennem mange år, og det er i denne sammenhæng en meget stor opmuntring, at det videnskabetiske komitesystem har værdsat den indsats, som medarbejderne og en lang række af vores samarbejdspartnere ved Odense Universitetshospital og øvrige forskningsinstitutioner i Danmark og udlandet har lagt i de videnskabetiske aspekter.

I dette lille indlæg vil jeg gerne kort skitsere baggrunden for Tvillingregistret, hvad formålet med den sundhedsvidenskabelige forskning i registret er, samt kort beskrive nogle af resultaterne med vægt på de ting, der har været vigtige for forskningen og ikke mindst for tvillingerne. Jeg vil også omtale nogle af de etiske problemstillinger, som vi har arbejdet med i forbindelse med tvillingforskningen. Derudover vil jeg fortælle om nogle af de etiske problemstillinger, der opstår, når videnskabelige problemer skal godkendes i flere lande, samt hvordan vi har organiseret vores arbejde med videnskabetiske problemstillinger inden for Tvillingregistret.

Det Danske Tvillingregister

Det Danske Tvillingregister blev oprettet i begyndelsen af 1950'erne af lægerne Mogens Hauge og Bent Harvald og indeholder nu efter et halvt århundredes dataindsamling oplysninger om ca. 75.000 tvillingpar født i tiden 1870 til 2004. Hovedformålet med den sundhedsvidenskabelige forskning i Tvillingregistret er at finde årsager til sygdomme, med det håb at man i fremtiden kan forebygge, kurere eller afbøde følgerne af disse sygdomme. På dette punkt adskiller Tvillingregistrets undersøgelser sig ikke fra mange andre befolkningsundersøgelser i Danmark eller udlandet. Den specielle styrke ved tvillingstudierne er, at man er i stand til at belyse, hvorfor sygdomme eller tilstande ophobes i familier. Skyldes det fælles genetiske faktorer eller fælles sunde levevaner, at man i nogle familier lever meget længe? I hvilken grad skyldes sygdomme, som Parkinsons sygdom eller Alzheimers sygdom, genetiske dispositioner og i hvilken grad miljømæssige ekspositioner?

Andre kliniske problemstillinger spænder fra ortopædkirurgi over endokrinologi til biomekanisk forskning, hvor vi har kunnet belyse betydningen af gener for en lang række sygdomme og egenskaber.

Aldring

Det forhold, at Tvillingregistret går helt tilbage til 1870 og har opfølgninger på tvillinger gennem folkeregister og helbredsregister, gør, at det Danske Tvillingregister er en enestående ressource til belysning af sådanne spørgsmål. Forskning i de nævnte eksempler har vist, at cirka en fjerdedel af forskellene i, hvor længe vi lever kan tilskrives genetiske faktorer, mens cirka halvdelen af forskellene i vores fysiske og intellektuelle funktionsevne i de højeste aldre kan tilskrives genetiske faktorer. Ved Alzheimers sygdom kan der påvises en meget stor genetisk komponent, mens den er af ringe betydning ved Parkinsons sygdom.

Medfødte misdannelser

Tvillingregistret dækker mere end et århundredes tvillingefødsler i Danmark, hvilket gør, at relativt sjældne sygdomme som fx læbe-ganespalte kan blive studeret. Ved hjælp af Tvillingregistret har vi kunnet påvise, at hvis den ene tvilling har en læbe-ganespalte, så har medtvillingen det også i cirka 60 procent af tilfældene, hvis det drejer sig om enæggede tvillinger, mens der kun er en risiko på fem procent, hvis det drejer sig om toæggede tvillinger. Disse to observationer giver mange informationer og stof til eftertanke. For det første er det bemærkelsesværdigt, at enæggede tvillinger, som har samme arvemasse, og som ligger i den samme livmoder på samme tidspunkt, kan resultere i to tvillinger, hvor den ene har en svær ansigtsdeformitet, og den anden er fuldstændig normal. Dette tyder på at tilfældigheder spiller ind selv ved alvorlige medfødte sygdomme. Det forhold, at det er forbundet med en meget større risiko at dele alle gener (de enæggede tvillinger) sammenlignet med at dele halvdelen af generne (de toæggede tvillinger) viser omvendt, at de genetiske faktorer er af stor betydning. Så for læbe-ganespalte har vi kunnet vise, at genetiske faktorer spiller den største rolle, men at miljømæssige faktorer og tilfældige processer også spiller ind.

Tvillingerne er også et utroligt vigtigt bidrag til basalforskning. Et enkelt par tvillinger, hvor den ene havde et medfødt syndrom, og den anden var rask, har således været basis for, at genet for

denne sygdom (van der Woudes syndrom) har kunnet identificeres og siden hen vist sig at være af betydning for andre mere almindeligt forekommende misdannelser.

Tilfældigheder

Som en kuriositet kan det nævnes, at man i dyreforsøg med genetisk ens orme i ens miljø har studeret deres levealder og set, at de bestemt ikke lever lige længe, men at længden af deres levetid er omtrent lige så variabel, som den er for os skandinaver (om end på forskellig skala). Dette er en yderligere understregning af, at selvom vi fikserer gener og miljø, er der en betydelig variation. Vi bør have *in mente*, når vi leder efter årsager til sygdomme og fænomener, at der formentligt altid vil være en stor del af variationen, vi ikke kommer til at kunne forklare. På den baggrund er det faktisk imponerende, hvor mange faktorer der faktisk er blevet identificeret, når det sker på baggrund af så stor tilfældig variation.

Udseende svarende til alder

I Tvillingregisteret har vi, ud over projekter der er af mere basal forskningsmæssig interesse, også lagt vægt på at lave en række projekter af mere almen interesse. Således har vi testet en helt ny biomarkør for aldring. Forskere inden for dette aldringsforskningsfelt har i mange år været på udkig efter en markør, der kunne fortælle om et individs biologiske alder og ikke blot den kronologiske alder. Med andre ord: kunne man finde et mål for, om man ældedes hurtigt eller langsomt? Danske læger og mange udenlandske læger har for vane i medicinske journaler at skrive ”Udseende svarende til alder” eller ”Udseende yngre end svarende til alder”. Disse udsagn kan tages som et godt prognostisk tegn og beskriver, at patienten er i god helbredstilstand. Det er aldrig systematisk blevet undersøgt, om denne vurdering er klinisk relevant og fortæller noget om personens prognose. Tvillingregisteret inkluderede digitale billeder af projektdeltagerne i en af sine undersøgelser for mere end fem år siden. Vi lod derefter en række sygeplejersker vurdere deltagernes alder ud fra billederne og har siden hen fulgt helbredstilstanden for disse personer. Vi har på den baggrund kunnet vise, at det at holde sig godt, når man er oppe i årene, har en betydelig genetisk komponent, og vi har også kunnet vise, at det at holde sig godt - det at se yngre ud end ens reelle alder - er forbundet med et godt helbred, en god livsstil og længere overlevelse.

Ét barn, én tand

Sammenhængen mellem reproduktion og aldring er et omfattende forskningsfelt inden for både

demografi og epidemiologi, og sammenhængen er kompleks. Tvillinger giver en række muligheder for at analysere denne sammenhæng, og vi har et samarbejde med en international forskergruppe om dette emne. I forbindelse med et møde med forskergruppen kom vi ind på forskellige gamle talemåder. Det viste sig, at der i en række lande, blandt andet Japan, Rusland, Tyskland og Danmark, findes en variation over talemåden "Ét barn, én tand" med den betydning, at kvinder for hvert barn en kvinde føder, kan hun forvente at miste en tand. Som epidemiologer tænkte vi, at dette formentligt blot skyldtes "social confounding", det vil sige det forhold at for tidligere generationer var mange børn karakteristisk blandt fattige mennesker, og dårlig tandstatus var også hyppig blandt fattige. Derfor ville mange børn og få tænder gå hånd i hånd uden at være årsagsforbundne. Vores tvillingstudier, som indeholder en række helbredsoplysninger om blandt andet antal tænder, antal børn og socialklasse, gjorde det muligt for os at vise, at for de årgange, der var født i begyndelsen af det tyvende århundrede var der faktisk sådan en sammenhæng hos kvinder, men ikke hos mænd. Dette tyder på, at der er tale om en biologisk omkostning og ikke en social omkostning. Hvis det havde været det sidste, ville man have forventet samme fænomen hos både mænd og kvinder.

Klarer tvillinger sig lige så godt senere i livet som enkeltfødte?

Tvillinger bliver ofte født før tiden, og i gennemsnit vejer tvillinger ét kilo mindre end enkeltfødte. Mange tvillinger starter deres liv med et længere hospitalsophold, og naturligvis har tvillingforældre gennem mange generationer været bekymrede for eventuelle langtidseffekter af denne hårde start. Gennem de sidste 20 år har der desuden i epidemiologien været en meget promoveret hypotese om, at forholdene i livmoderen spiller en afgørende rolle for ens risiko for hjertekarsygdomme og sukkersyge sidst i livet, således at jo mindre fødselsvægt, jo højere risiko for sygdom sidst i livet (den såkaldte programmeringshypotese). Ældre data fra omkring 2. verdenskrig, hvor det blev påvist, at tvillinger scorede lavere på IQ-testen end enkeltfødte, har yderligere bidraget til bekymring blandt tvillingforældre. Vi har på Tvillingregistret brugt mange kræfter på at sammenligne tvillinger og enkeltfødte, og vi har, baseret på vores resultater og livslang opfølgning af mere end 10.000 tvillinger, fundet, at efter seksårsalderen er der ingen forskel i dødelighed mellem tvillinger og enkeltfødte og heller ingen forskel i dødsårsager. Den eneste påviste forskel er en lidt mindre selvmordsfrekvens hos tvillinger, formentlig den beskyttende effekt af at have en makker gennem hele livet. Yderligere har vi netop via registersamkøringer kunnet dokumentere, at tvillinger i forbindelse med niende klasses eksaminer her i det nye årtusinde klarer sig nøjagtigt lige så godt som enkeltfødte – dette er resultater, der naturlig modtages med glæde blandt tvillingerne og

deres familier, men det er også et meget vigtigt resultat for tvillingforskningen, da det hermed understøtter at vi kan generalisere resultaterne fra tvillingstudierne til hele befolkningen.

Etiske problemstillinger

De to største udfordringer vi står over for i forbindelse med vores tvillingundersøgelser, er dels det at vi beskæftiger os med familiære relationer, dels det at vi ønsker at henvende os til tvillingerne gentagne gange. Tvillingforskningen er ikke den eneste type forskning, der beskæftiger sig med familiære forhold – den klassiske genetik gør det i endnu højere grad. Her er man også bekendt med de problemer, der kan være forbundet med at prøve at identificere, hvem der er i familie med hvem, og de overraskelser, som enkelte familier måtte få. Da vi for små 10 år siden begyndte at identificere alle de midaldrende tvillinger (som blev identificeret ved, at vi skrev til personer, der var født på samme dag, i samme sogn og med samme efternavn), måtte vi udvise stor omhu i formuleringen af henvendelsesbrevet, således at personer, der blot havde et hyppigt navn i et stort sogn og måske en usikker familiehistorie, ikke skulle tro, at de havde en medtvilling. Vi havde i den forbindelse et glimrende samarbejde med Den Videnskabetiske Komité om at få udformet det endelige brev.

Den anden store udfordring er de mange henvendelser. Vores erfaring er, at dette ikke, som man skulle tro, er et stort problem. I nogle tilfælde snarere tværtimod. Vi oplever i mange tilfælde nærmest en ”korsånd”, hvor tvillinger værdsætter at være med i et videnskabeligt forskningsprojekt, og vi har endda oplevet, at tvillingerne henvender sig for at høre, om det ikke snart er ved at være tid for en genundersøgelse. Jeg vil tro, det er en tilsvarende fornemmelse, man oplever hos bloddonorer, hvor det at give et frivilligt bidrag til en ”god sag” også er en tilfredsstillelse for giveren. Vi forsøger naturligvis også at være meget omhyggelige med vores kommunikation og tilbagemelding til tvillingerne, blandt andet ved at sørge for, at de får respons og information om de undersøgelser, de tidligere har deltaget i.

Etiske problemstillinger ved internationale samarbejder

Et forhold, som vi har måttet give betydelig opmærksomhed, er forskellene på videnskabetiske traditioner i forskellige lande. Dette er foranlediget af, at en stor andel af tvillingundersøgelserne er finansieret via midler fra det amerikanske forskningsråd. De er nemlig villig til at støtte projekter i udlandet, hvis det ikke er muligt at gennemføre tilsvarende undersøgelser i USA, fordi datakilderne

simpelthen ikke er til stede der. I den forbindelse skal informationsskrivelsen og proceduren også godkendes i den amerikanske institution, som er tilknyttet det pågældende projekt gennem det såkaldte Institutional Review Board (IRB). Som med så mange andre ting lærer man meget om sit hjemland ved at se andres. Den markante forskel mellem den danske og den amerikanske tradition er, at den amerikanske, selvom den langt hen ad vejen indeholder de samme ting som den danske, fremhæver meget små risici i langt højere grad end den danske (for eksempel infektionsrisikoen ved et prik i fingeren med en nål ved blodprøvetagning) samt har meget fokus på retslige og eventuelt betalingsmæssige konsekvenser af eventuelle bivirkninger. For en dansker virker den amerikanske informationsskrivelsen langt hen ad vejen mere som en sikring af forskeren og dennes institutions økonomi end som en informationsskrivelse.

Arbejdet med etiske problemstillinger ved Tvillingregistret ved Syddansk Universitet

Ved Tvillingregistret har vores arbejde med etiske problemstillinger udviklet sig over årene. Min kollega, lektor Bernard Jeune, har spillet en stor rolle i denne forbindelse. Bl.a. har Bernard Jeune arbejdet meget med de videnskabsetiske problemstillinger omkring inkluderingen af ældre i sundhedsvidenskabelige problemstillinger. Kontakten til de registrerede personer og information om undersøgelsesresultater er også af afgørende betydning. Overlæge, ph.d. Niels Holm og sekretær Gudrun Hauge varetog gennem mange år disse funktioner på forbilledlig vis.

Tvillingregistrets sekretær Jytte Duerlund har i det sidste årti spillet en central rolle som den, der har haft den første og mest direkte kontakt til tvillingerne. Endvidere har DTR en hjemmeside, hvor forskningsresultater præsenteres på almindelig dansk, og Tvillingregisterets daglige administrative leder, lektor, ph.d. Kirsten Ohm Kyvik, skriver artikler og kommentarer til Flerlingeforældreforeningen Frejas hjemmeside og er medlem af ekspertpanelet på hjemmesiden tvillinger.com. I begyndelsen sad forskerne én og én og arbejdede med deres ansøgning og snakkede uformelt sammen. Nu har vi valgt en struktur, hvor vi har ansat en medarbejder med hovedansvaret for arkivering og dokumentation af det arbejde, der er relateret til de videnskabsetiske komiteer og patientinformation, nemlig Kirsten Pagh, BA, som i en årrække har varetaget denne funktion med stor dygtighed. På denne måde har vi nem adgang til vores tidligere formuleringer og korrespondancer med de videnskabsetiske komiteer om forskellige konkrete spørgsmål. Vi har så en god basis for at se på tidligere praksis og på, hvordan vi før har løst problemer samt for at komme med forslag til eventuelle nye procedurer. I denne sammenhæng vil jeg sige, at vi har været utroligt glade for det videnskabsetiske komitesystem som samarbejdspartner og for vores lokale

videnskabsetiske komite, hvor vi har haft et fortrinligt samarbejde med de tidligere formænd Kamma Bertelsen og Anne-Marie Bønløkke Larsen og den nuværende formand Erik Laier samt ikke mindst sekretariatsleder Jette Krarup, med hvem vi har haft mange givtige diskussioner og af hvem, vi har fået god vejledning og hjælp gennem årene.

Til slut vil jeg sige, at vi ser frem til at fortsætte dette samarbejde og sparring med det videnskabsetiske komitesystem i de kommende år, og vi vil ud over at glæde os over denne fornemme hæderspris betragte den som et incitament til fortsat at producere god sundhedsvidenskabelig forskning og opretholde et højt videnskabsetisk niveau samt formidle vores resultater til de tvillinger, som nu gennem mere end et halvt århundrede velvilligt har deltaget i Det Danske Tvillingregisters forskning.

På hele Tvillingregistrets vegne: mange tak!