

# NATUUR '88 & TECHNIEK

augustus/ 56° jaargang/1988



## DE GEHEIMEN VAN CHEOPS

650

Zwaartekrachtvariaties verraden onontdekte ruimten  
**J.E. Vermeulen**

De Egyptische piramiden zijn omgeven door een waas van geheimzinnigheid. De bouwers en hun opdrachtgevers hebben het geheim van de precieze constructie meegenomen in hun graf. Archeologen, en vóór hen vaak grafschenners, hebben zich er toegang verschaft, maar hebben zij wel alles gevonden wat er te vinden is? De grootste piramide, die van farao Cheops bij Gizeh, een voorstad van Cairo, wordt momenteel met de meest moderne apparatuur onderzocht om te zien of er nog onontdekte ruimten zijn. Onder archeologen woedt een goudkoorts.



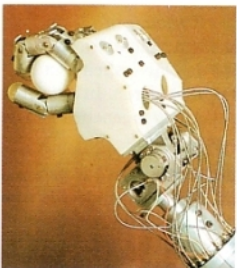
## ERFELIJKHEID EN MILIEU

662

Een onafscheidelijke tweeling

**D.I. Boomsma, W.M.A. Bressers, A.W. Eriksson en J.F. Orlebeke**

Jaarlijks worden in Nederland zo'n 2000 en in België ongeveer 1100 tweelingparen geboren. Wie krijgt een tweeling en hoe komt dat? Voor twee-eiige tweelingen zijn die vragen enigszins te beantwoorden, voor een-eiige niet. Wetenschappers zijn vaak in tweelingen geïnteresseerd. Voor veel eigenschappen kan een vergelijking van een-eiige tweelingen een indicatie geven voor de mate waarin erfelijke factoren een rol spelen. Om een precieze schatting hiervan te krijgen worden in veel onderzoeken een-eiige en twee-eiige tweelingen vergeleken.



## METALLEN MET VORMGEHEUGEN

674

**J. Van Humbeeck**

Temperatuursveranderingen van slechts enkele tientallen graden doen bepaalde metaallegeringen van vorm veranderen. Tijdens de verandering van de koude naar de warme vorm kunnen deze metalen krachten uitoefenen en dus arbeid leveren. Het zal niet verbazen dat metalen met deze wonderlijke eigenschappen tot de hi-tech gerekend worden en veel aandacht krijgen in universitaire en industriële laboratoria. De metalen staan inmiddels bekend als vormgeheugenmetalen en ze verschijnen meer en meer in de industriële en huishoudelijke omgeving.

## ANALYSE EN KATALYSE

686

Vechten om een bot/Een biotechnologische perestrojka

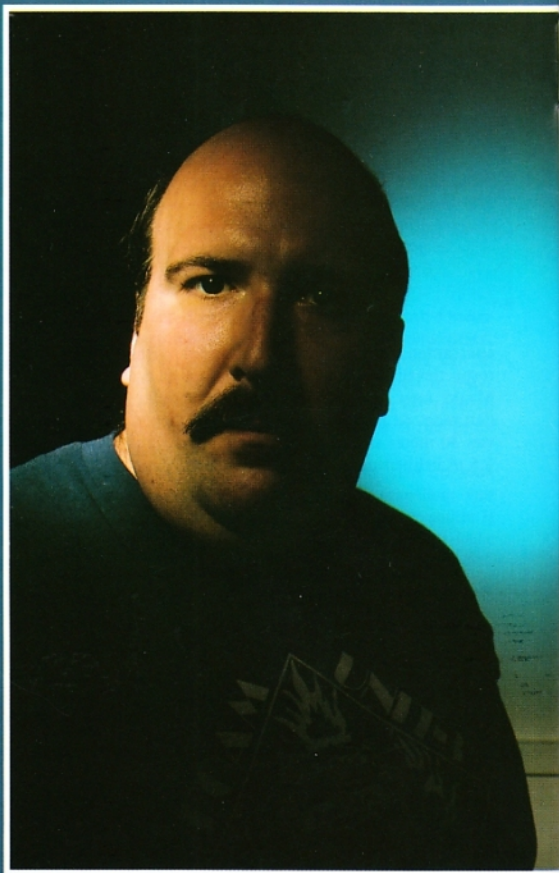
## PRIJSVRAAG/TESTVRAGEN

694

**D.I. Boomsma  
W.M.A. Bressers  
A.W. Eriksson  
J.F. Orlebeke**

*Vakgroepen Psychonomie  
en Antropogenetica  
Vrije Universiteit  
Amsterdam*

Tweelingenonderzoek richt zich op overeenkomsten en verschillen tussen mensen. Doel is om een indruk te krijgen van de mate waarin de verschillen erfelijk zijn, dan wel door omgevingsfactoren worden bepaald. Geschiedte proefpersonen zijn eenjarige tweelingen die gescheiden zijn opgevoerd.





Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 2000 en in België ongeveer 1100 tweelingparen geboren. Wie krijgt er een tweeling en hoe komt dat? Voor twee-eiige tweelingen zijn deze vragen gedeeltelijk te beantwoorden, voor eeneiige niet. Twee-eiige tweelingen komen vaker voor in de ene familie dan in de andere. Daarnaast speelt de leeftijd van de moeder een belangrijke rol. De geboorte van eeneiige tweelingen is nog steeds een mysterie. Wetenschappers zijn vaak geïnteresseerd in tweelingen. Voor veel eigenschappen kan een vergelijking van eeneiige tweelingen een eerste indicatie geven van de mate waarin erfelijke factoren een rol spelen. Om een precieze schatting te krijgen van het belang van erfelijke factoren worden in veel onderzoeken eeneiige tweelingen met twee-eiige vergeleken. Deze vorm van onderzoek wordt in dit artikel geïllustreerd met een tweelingenonderzoek naar risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

# ERFELIJKHEID EN MILIEU

*Een onafscheidelijke tweeling*

---

Tegenwoordig wekt een tweelinggeboorte bij de meeste mensen hooguit een bepaalde mate van verwondering op. In het verleden was dat bij de meeste volkeren wel anders. Het onbegrip dat heerste omtrent meerlinggeboorten gaf bijvoorbeeld in Wales tot in het begin van deze eeuw aanleiding tot een verering van tweelingen. Ze werden sterk geassocieerd met geluk en vruchtbaarheid. In andere gevallen echter zag men tweelingen als een bedreiging voor de gemeenschap, hetgeen zich uitte in rituelen waarbij moeder en tweeling verbannen werden of de dood vonden. Deze afkeer van tweelingen kon verschillende oorzaken hebben. Een meerlinggeboorte werd, door de vergelijking met de dierenwereld, gezien als een vernederende gebeurtenis voor de moeder en haar familie. Bovendien verdacht men de moeder vaak van ontrouw met een andere man of met een kwade geest. In veel gemeenschappen leverde de gelijktijdige geboorte van meerdere kinderen ook problemen op omdat leeftijd bepalend was in de sociale hiërarchie. In de loop der tijd zijn de meest extreme vormen van bijgeloof en de meest extreme rituelen wel verdwenen. Toch weten we ook nu nog niet precies hoe het komt dat iemand een tweeling krijgt.

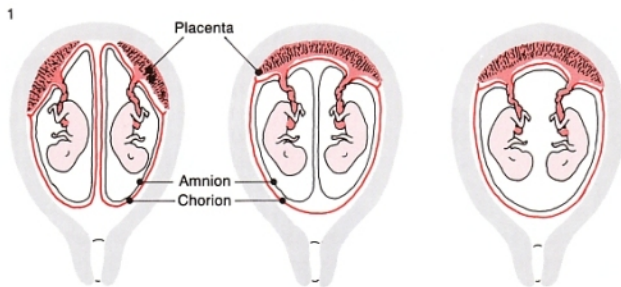
Er bestaan twee categorieën tweelingen: monozygote (MZ) en dizygote (DZ). *Dizygote* (twee-eiige) tweelingen ontstaan doordat bij een ovulatie twee eicellen in plaats van één vrijkomen. Beide worden bevrucht en ontwikkelen zich tot een embryo. Er is geen afwijking van de normale gang van zaken, alleen gaat alles in tweevoud. Genetisch lijken deze tweelingen dan ook niet méér op elkaar dan 'gewone' broers en zussen.

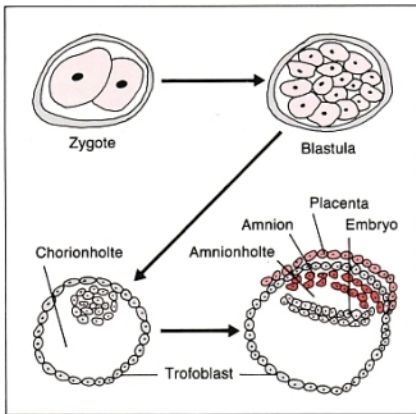
In het begin van iedere menstruele cyclus

worden, onder invloed van hormonen uit de hypofysevoorkwab, meerdere eicellen aangezet tot ontwikkeling. De hormonen die deze ontwikkeling stimuleren zijn de gonadotropines. Moeders van DZ-tweelingen hebben vaak een verhoogde gonadotropineconcentratie in het bloed. Meestal remt de ene eicel die tot volledige ontwikkeling komt, de ontwikkeling van de andere eicellen. Er is dus een balans waarbij de gonadotropines de eicellen aanzetten tot ontwikkeling en de zich ontwikkelende eicellen een remmende werking op elkaar uitoefenen. Wanneer deze balans niet in evenwicht is, kan dubbele ovulatie optreden en is de eerste aanzet tot een DZ-zwangerschap gegeven.

*Monozygote* (eeneiige) tweelingen ontstaan wanneer een bevruchte eicel zich in tweeën splitst. Beide helften bevatten dan hetzelfde genetische materiaal. De kinderen hebben altijd hetzelfde geslacht en lijken veel meer op elkaar dan 'gewone' broers en zussen. Aan de al dan niet gezamenlijke vruchtvliezen kan men zien in welk stadium de splitsing is opgetreden. Bij één derde van de MZ-tweelingen is de splitsing binnen vijf dagen na de bevruchting opgetreden. De vorming van de vruchtvliezen is dan nog niet begonnen zodat de embryo's ieder hun eigen vruchtvliezen hebben, net zoals DZ-tweelingen. Als de splitsing tot MZ-tweeling niet in de eerste vijf dagen optreedt, dan gebeurt dat meestal snel daarna. Deze tweelingen hebben een gemeenschappelijk *chorion*. Het chorion is het buitenste vruchtvlies en wordt kort na de vijfde dag gevormd. Het binnenste vruchtvlies, het *amnion* wordt op de tiende dag gevormd. Bij het merendeel van de tweelingen die één chorion delen, heeft de splitsing nog voor de tiende dag plaats gehad. Binnen het gemeenschappelijke

1. Twee-eiige tweelingen hebben altijd ieder een eigen chorion en amnion (A). Dat geldt ook voor eeneiige tweelingen, wanneer de zygote splitst voor de differentiatie van de trofoblast op de vijfde dag. Wanneer de splitsing plaats had na de vorming van het chorion, maar voor die van het amnion, hebben de tweelingen alleen een eigen amnion (B). Ze delen chorion en amnion als de splitsing nog later gebeurde (C).





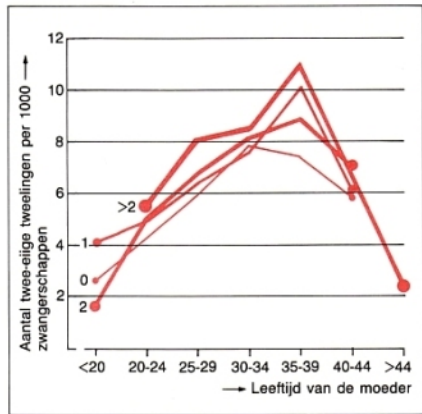
2

2. Een foetus wordt omgeven door twee vliezen. Het buitenste, het chorion, ontwikkelt zich tegen het eind van de eerste week uit de trofoblast. Het binnenste vlies en vormt zich pas in de tweede week.

chorion zitten dan twee kinderen met ieder een eigen amnion. Bij de 4% waarbij de splitsing pas na de tiende dag plaatsvindt, is er zowel een gemeenschappelijk chorion als amnion. Bij dergelijke late splitsingen is de scheiding soms onvolledig en ontstaat een Siamese tweeling.

Hoe het komt dat een bevruchte eicel zich splitst is nog een groot vraagteken. Misschien kunnen we iets leren van het gordeldier *Dasyopus novemcinctus* dat als regel eeniëge vierlingen of achtlingen krijgt. Het is gebleken dat bij deze dieren een rustfase optreedt in de ontwikkeling van de bevruchte eicel en wel vlak voor de implantatie in het baarmoederslijmvlies. Of een vertraging in de implantatiefase ook bij mensen aanleiding geeft tot een verhoogde kans op splitsing van de bevruchte eicel, is nog onduidelijk.

Hoe weet men nu of een tweeling MZ of DZ is? Een tweelingpaar bestaande uit een jongen en een meisje is zeker twee-eiig. Bij kinderen van hetzelfde geslacht kan placenta-onderzoek vaak duidelijkheid verschaffen: wanneer in de placenta maar één chorion wordt aangetroffen is de tweeling waarschijnlijk MZ. Om in geval van gelijkslachtige tweelingen, die ieder een eigen chorion hadden, zekerheid te krijgen, moet van meer geavanceerde technieken ge-



3

3. De kans op het krijgen van een twee-eiige tweeling is afhankelijk van de leeftijd van de moeder en het aantal zwangerschappen dat zij heeft gehad (de getallen bij de curves).

bruik worden gemaakt. Door bloedgroepen en enzymen in het bloed – en de laatste tijd ook het DNA – van tweelingen te bekijken, kan men vaststellen of deze al dan niet genetisch identiek en dus MZ zijn. Vooral op latere leeftijd is natuurlijk ook aan uiterlijke kenmerken vaak al te zien om welk type tweeling het gaat.

### Regel van Weinberg

Om in grote populaties volgens bovenstaande methoden te bepalen hoeveel MZ-, respectievelijk DZ-tweelingen er zijn, is een ondoenlijke zaak. Je moet dan overgaan tot schattingen. In 1900 is hiertoe door Weinberg een later naar hem genoemde regel opgesteld. Die is gebaseerd op een aantal aannamen: bij DZ-tweelingen is het geslacht van het ene kind onafhankelijk van dat van zijn of haar tweelingbroer of zus; ieder kind heeft dus 50% kans om een jongen en 50% kans om een meisje te zijn. Dan zijn er onder de DZ-tweelingen 1/4 jj, 1/4 jm, 1/4 mj en 1/4 mm. Omdat MZ-tweelingen altijd hetzelfde geslacht hebben, is tweemaal het aantal tweelingen van ongelijk geslacht een goede schatting van het aantal DZ-tweelingen. Het aantal MZ-tweelingen is dan eenvoudig het totale aantal tweelingen min het aantal DZ-tweelingen.



4

Deze regel kan worden verfraaid door van de aannamen af te stappen en correcties in te voeren voor het feit dat er bijvoorbeeld niet evenveel jongens als meisjes worden geboren. Ook zijn er aanwijzingen dat méér dan de helft van de DZ-tweelingen van gelijk geslacht is. Het geslacht van een kind is namelijk gedeeltelijk afhankelijk van het tijdstip van de bevruchting. Bij bevruchting vroeg in de cyclus is de kans op een jongen groter terwijl later in de cyclus de kans op een meisje toeneemt. Omdat de bevruchting van beide eicellen meestal tegelijk plaatsvindt, zou de kans op twee kinderen van hetzelfde geslacht groter zijn dan de kans op een jongen en een meisje.

Om het voorkomen van tweelingen op verschillende plaatsen en in verschillende tijden te bekijken, moet goed worden gedefinieerd op welk moment je kijkt. Vanwege de grote sterfte onder tweelingen is er namelijk een aanzienlijk verschil tussen het aantal tweelingen dat wordt verwekt en het aantal dat in een volwassen populatie wordt aangetroffen. In 30 tot 50% van de tweelingzwangerschappen wordt één of beide vruchten in een vroeg stadium spontaan geaborteerd. Vaak zo vroeg dat de moeder het niet eens merkt. Doordat tweelingen in het algemeen te vroeg worden geboren, is er bovendien sprake van een hogere zuigelin-



5

gensterfte dan onder eenlingen. Wanneer men over tweelingfrequenties praat, gaat het meestal (en in ons geval zeker) over frequenties bij geboorte.

### Tweelingfrequenties

Tussen verschillende volken bestaan grote verschillen in de frequentie van DZ-tweelingen. In China en Japan is die frequentie het laagst (minder dan 4 per 1000 bevallingen). In het Westen is die ongeveer twee keer zo hoog. In Afrika heeft men de hoogste frequentie met 16 DZ-tweelingen op iedere 1000 bevallingen. Binnen deze groepen worden weer kleinere verschillen aangetroffen die gedeeltelijk genetisch zijn vastgelegd. In sommige sterk geïsoleerde gebieden komen namelijk veel meer DZ-tweelingen voor dan in de omliggende streken. Ook uit stamboomonderzoek heeft men kunnen concluderen dat het krijgen van een tweeeiige tweeling een eigenschap is die gedeeltelijk erfelijk bepaald is en via de lijn van de moeder overerft. Er is echter nog een, minstens zo belangrijke, factor: de kans op een DZ-tweeling-geboorte neemt sterk toe met de leeftijd van de moeder (tot ongeveer 37 jaar). Dat komt omdat er, naarmate een vrouw ouder wordt, steeds meer gonadotropines in het bloed wor-



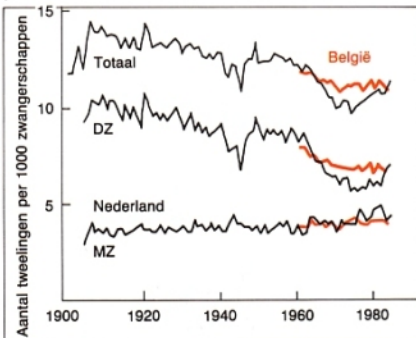
6

4 en 5. Eeneiige tweelingen (4) zijn genetisch identiek en lijken uiterlijk sterk op elkaar. Twee-eiige (5) tweelingen zijn in feite gewone broers en zussen die toevallig gelijktijdig werden verwekt. Heel zelden ontstaan deze tweelingen uit meer dan één coïtus en nog zeldzamer is het geval dat een twee-eiige tweeling twee verschillende vaders heeft.

6. In de dierenwereld komen vaak meerlingen voor; bij honden en konijnen is het zelfs regel. Het gordeldier *Dasyurus novemcinctus* neemt een aparte plaats in, omdat het altijd eeneiige vierlingen krijgt.

7. Zowel in Nederland als in België daalde de frequentie van tweelinggeboorten in de loop van deze eeuw, vooral door een daling van het aantal twee-eiige tweelingen. De laatste jaren stijgt dit aantal echter weer. In 1984 werden in Nederland zo'n 2000 tweelingen geboren, waarvan er volgens de regel van Weinberg 800 eeneiig zijn. Voor België zijn deze getallen respectievelijk 1100 en 500.

7



den afgegeven. Naast de leeftijd van de moeder is het aantal kinderen dat een vrouw eerder kreeg van belang: vrouwen met veel kinderen hebben grotere kans op een DZ-tweeling.

Er zijn ook aanwijzingen dat het ter wereld brengen van een twee-eiige tweeling afhangt van de lichamelijke gesteldheid van de vrouw. De fysieke kracht, nodig om zo'n zware zwangerschap te kunnen voldragen, zou de oorzaak zijn van de hogere tweelingfrequentie op het platteland vergeleken met de stad. Ook het seizoen waarin de conceptie plaatsvindt kan een rol spelen. Dat kan allemaal bijdragen aan de schommelingen in de DZ-tweelingenfrequentie zoals die in de afbeelding 7 te zien zijn. Het blijkt dat in deze eeuw in de geïndustrialiseerde landen het aantal DZ-tweelinggeboorten sterk is afgenomen. Voor een deel kan dit worden verklaard door de dalende leeftijd waarop vrouwen kinderen krijgen. De laatste 15 jaar is de DZ-tweelingfrequentie overigens weer aan het stijgen. Dit komt grotendeels doordat de leeftijd waarop vrouwen hun eerste kind krijgen ook aan het stijgen is.

Zo variabel als de DZ-tweelingfrequentie is, zo stabiel is die van de MZ-tweelingen. Over de hele wereld worden al sinds jaar en dag 3 à 4 eeneiige tweelingen op iedere 1000 zwangerschappen gevonden. Er is geen verband met de

leeftijd van de moeder, erfelijke factoren zijn niet van belang en men beschouwt een bevruchte eicel die zich splitst dan ook als puur toeval. De laatste 20 jaar is er in veel Westerse landen een heel lichte stijging in de MZ-tweelingfrequentie. Dat zou kunnen komen door de verbeterde gezondheidszorg (vooral deze tweelingen zijn vaak het slachtoffer van spontane abortussen) maar ook door gebruik van de anti-conceptiepil.

Het effect van vroeger pilgebruik op een zwangerschap die ontstaat na het stoppen met de pil, stelt men zich als volgt voor. Bepaalde morfologische veranderingen, die door stoffen uit de pil in de eileider en baarmoederwand zijn ontstaan, blijven nog korte tijd na beëindiging van het pilgebruik aanwezig. In dierexperimenten is aangetoond dat dergelijke veranderingen tot een vertraging in de implantatie van de zygote in het baarmoederslijmvlies kunnen leiden. Dit zou dan weer, analoog aan wat men bij de *Dasyus novemcinctus* ziet, een grotere kans op splitsing van de zygote met zich meebrengen. Naast stijgingen in MZ-tweelingenfrequentie in veel Westeuropese landen, ondersteunen ook de constant blijvende frequenties in Italië, China en Tsjechoslowakije deze theorie. Daar wordt de pil bijna niet gebruikt.

### Onderzoek met tweelingen

Tweelingen vormen voor de wetenschap een unieke groep om onderzoek mee te doen. Onderzoek met tweelingen kan ons bijvoorbeeld een eerste idee geven of bepaalde ziekten worden veroorzaakt door chromosomale of genetische afwijkingen. Dat het syndroom van Down (mongolisme) wordt veroorzaakt door een extra chromosoom, is onder andere aan het licht gekomen door de waarneming dat als bij DZ-tweelingen één van de twee een mongooltje is, de ander vrijwel altijd normaal is. Bij MZ-tweelingen daarentegen zijn in zo'n geval altijd beide kinderen mongooltjes.

Meer algemeen kan met behulp van tweelingonderzoek de vraag worden beantwoord of individuele verschillen in bepaalde eigenschappen samenhangen met verschillen in het *genotype* of met verschillen in de omgeving. Het begrip *omgeving* moet hier heel ruim worden opgevat: zowel voeding, scholing, als prenatale omstandigheden maken er deel van uit. Het



8

8 en 9. Veel eeneiige tweelingen lijken ook op elkaar als het gaat om de talenten die ze ontplooiën. Voorbeelden zijn de broers Willy en René van de Kerkhof en de zusters Güher en Süher Pékinel, een befaamd pianoduo. Volgens ons staat Güher links op de foto.

10. Met behulp van een DNA-'vingerafdruk' kan aange-

9





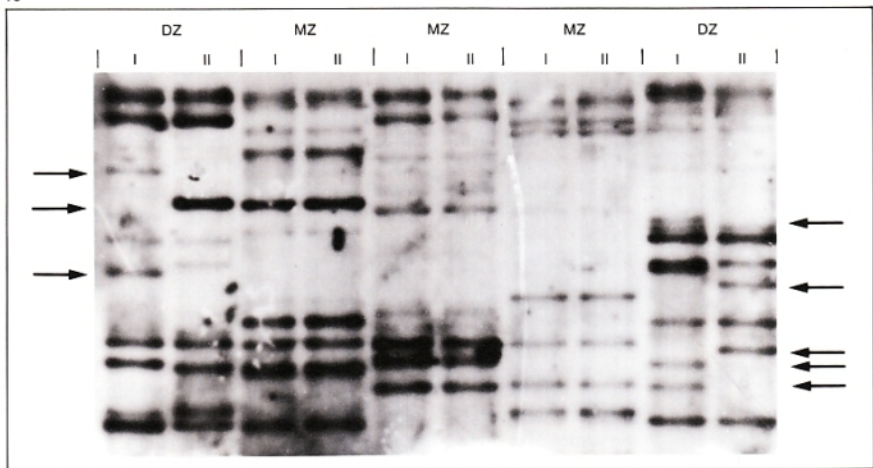


toond worden of een tweeling een-eig of twee-eig is. Het DNA van de te testen personen wordt met restrictie enzymen in stukjes geknipt. Die stukjes worden gemengd met een gelabelde probe en met een gel gescheiden. Bij een-eig tweelingen (MZ), zal exact hetzelfde patroon ontstaan, terwijl bij twee-eig (DZ) onderlinge verschillen aan te wijzen zijn (pijlen).

gaat hier niet om de vraag of aanleg of omgeving bepalend zijn voor een eigenschap, er is altijd sprake van interactie tussen beide, maar om de vraag hoe groot de invloed van genotype en omgeving is op de waargenomen variatie in die eigenschap.

Hoewel de resultaten van tweelingonderzoek vaak geanalyseerd worden met ingewikkelde statistische modellen, is de logica achter het onderzoek eenvoudig. MZ-tweelingen zijn genetisch identiek. Daarom moeten verschillen tussen twee leden van een MZ-paar worden veroorzaakt door niet-genetische factoren. Stel: een tweeling van een MZ-paar weegt 70 kilo, de andere weegt 64 kilo. Het verschil in gewicht moet zijn veroorzaakt door niet-genetische factoren. Omdat we allemaal weten dat lichaamsgewicht mede afhankelijk is van wat en hoeveel we eten, zijn de niet-genetische oorzaken in dit voorbeeld duidelijk aanwijsbaar. Bij veel andere eigenschappen is dit niet zo duidelijk en vormt het vergelijken van een-eig tweelingen een eerste aanwijzing dat een eigenschap niet voor 100% genetisch is bepaald. Bij schizofrenie is het zo dat bij ongeveer de helft van de MZ-paren, waarvan één van de twee schizofreen is, de andere dit vroeger of later ook wordt. Voor de andere helft van de MZ-paren geldt dus, dat een identiek genotype niet leidt tot eenzelfde ziektebeeld; maar opgroeien in hetzelfde gezin evenmin.

10



11. Siamese tweelingen trokken vroeger nogal eens bekijs in vari  theaters, zoals de tweeling Rosa-Josepha Blasek uit Bohemen, die in de jaren rond 1890 in Parijs optraden.

TABEL. Correlaties voor 27 MZ-paren en 25 DZ-paren van gelijk geslacht

	MZ	DZ
Systolische bloeddruk (rust)	0,60	0,61
Systolische bloeddruk (hoofdrekenen)	0,53	0,38
Cholesterol	0,83	0,59
Type-A gedrag	0,36	0,00

*Verschillen* tussen MZ-tweelingen zeggen dus iets over het belang van niet-genetische of omgevingsfactoren. *Overeenkomsten* tussen MZ-tweelingen zeggen echter nog niets over het belang van genetische factoren. Identieke tweelingen kunnen immers ook op elkaar lijken doordat ze opgroeien in hetzelfde gezin. Om nu een onderscheid te kunnen maken tussen de gemeenschappelijk omgeving en het gemeenschappelijk genotype kan men eenige tweelingen onderzoeken die vanaf hun geboorte gescheiden van elkaar zijn opgegroeid. Deze theoretisch aantrekkelijke oplossing stuit echter op een aantal bezwaren. De adoptiegezinnen vormen een selecte groep, die onderling meer op elkaar lijken dan een groep willekeurige gezinnen en bovendien zijn er gewoon erg weinig gescheiden opgevoede MZ-tweelingen. Daarom worden MZ-tweelingen vergeleken met DZ-tweelingen en dan meestal met DZ-tweelingen van gelijk geslacht. Die zijn net als MZ-tweelingen exact even oud, hebben ook samen in de baarmoeder gezeten en groeien gelijktijdig op. Als MZ-tweelingen nu meer op elkaar lijken dan DZ-tweelingen, dan is dat een aanwijzing dat genetische factoren een rol spelen bij de onderzochte eigenschap.

Opvallend is overigens dat wanneer gescheiden opgevoede MZ-tweelingen worden vergeleken met MZ-tweelingen die samen zijn opgegroeid, tweelingen uit 'gescheiden' groep maar



11

iets minder op elkaar lijken wat betreft intelligentie en zelfs iets meer qua persoonlijkheid, dan samen opgevoede tweelingen.

#### Een voorbeeld van tweelingonderzoek

Aan de Vrije Universiteit in Amsterdam loopt op dit moment een tweelingonderzoek, waarin cardiovasculaire risicofactoren worden bestudeerd. Zulke risicofactoren zijn onder meer een hoog cholesterolgehalte, hoge bloeddruk, roken, overgewicht en gedragsfactoren die te maken hebben met de manier waarop mensen omgaan met stress, zoals bijvoorbeeld *type-A gedrag*. Aspecten van *type-A gedrag* zijn: haast, overactiviteit en proberen meerdere dingen tegelijk te doen. Bloeddruk wordt een aantal malen gemeten: terwijl de tweelingen zo rustig mogelijk in een cabine zitten, maar ook terwijl ze bezig zijn in hoog tempo getallen bij elkaar op te tellen. Zo'n hoofdrekenaar wordt door de meeste mensen als redelijk stressvol ervaren. Op een andere dag wordt bij iedereen wat bloed afgenomen om het cholesterolgehalte te bepalen.

De resultaten van dit onderzoek, met andere woorden de gelijkennis tussen MZ-tweelingen en de gelijkennis tussen DZ-tweelingen, (maar bijvoorbeeld ook die tussen ouders en kinderen, of tussen ouders onderling) wordt uitgedrukt in een *correlatie*. Een correlatie van nul

betekent geen gelijkenis. Een correlatie van één betekent een volledige gelijkenis, met andere woorden geen enkel verschil tussen twee leden van een paar. De in ons onderzoek gevonden correlaties zijn opgenomen in de tabel.

Bij het vergelijken van de correlaties van MZ- en DZ-tweelingen kan nu een viertal situaties optreden.

1. De correlatie voor zowel MZ- als DZ-tweelingen is ongeveer nul. Dit impliceert dat noch genetische factoren, noch *gemeenschappelijke* omgevingsfactoren van belang zijn voor variatie in de onderzochte eigenschap. Alle variatie in die eigenschap wordt bepaald door voor ieder individu unieke omgevingsfactoren.

2. De correlatie is groter dan nul voor zowel MZ- als DZ-paren, maar er is geen verschil tussen beide correlaties. In dit geval leidt het identieke genotype van MZ-tweelingen niet tot een grotere gelijkenis dan bij DZ-tweelingen en concluderen we dat genetische factoren geen rol van betekenis spelen. Het feit dat de correlaties wel afwijken van nul, en zowel MZ- als DZ-tweelingen meer op elkaar lijken dan ongerelateerde individuen, duidt erop dat gemeenschappelijke omgevingsfactoren, zoals opgroeien in hetzelfde gezin, wel van belang zijn. Deze situatie trad in ons onderzoek op

voor de systolische bloeddruk gemeten tijdens rust (zie tabel).

3. De MZ- en de DZ-correlaties zijn beide groter dan nul en bovendien is de MZ-correlatie groter dan de DZ-correlatie. Hier leidt de grotere genetische overeenkomst van MZ-tweelingen dus tot grotere overeenkomst in de onderzochte eigenschap. Als in ons onderzoek systolische bloeddruk werd gemeten tijdens de hoofdreken taak, trad een toename op van 10 mm Hg. Tevens nam het verschil tussen de MZ- en DZ-correlaties toe, hetgeen wijst op een mogelijke genetische component in de bloeddrukreactie op een stressor. Een andere eigenschap waarbij genetische factoren van belang zijn, is het cholesterolgehalte in het bloed. Ook hier is een duidelijk verschil tussen de MZ- en DZ-correlaties, wat dus betekent dat verschillen in genotype significant bijdragen aan de variatie in cholesterolgehalte.

4. De MZ-correlatie is groter dan nul, maar de DZ-correlatie niet. Wij lijken iets dergelijks te vinden voor type-A gedrag. Hierbij past geen eenvoudig genetisch model, immers als genetische factoren van belang zijn, moet de correlatie voor DZ-tweelingen groter zijn dan nul. In dit soort situaties zou er sprake kunnen zijn van interacties tussen verschillende genen. Die

12

12. In ons onderzoek ligt de nadruk op psychologische aspecten van tweelingen. Andere groepen richten zich (ook) op lichamelijke eigenschappen.



13. De frequentie van drielinggeboorten is direct af te leiden uit de tweelingfrequentie. Deze is ongeveer 1:87. Volgens de regel van Hellin is de drielingfrequentie dan  $1:87^2$  en de vierlingfrequentie  $1:87^3$ .

14. De effecten van assortative mating. Als de genotypen van de ouders ( $G_{\text{vader}}$  en  $G_{\text{moeder}}$ ) zijn gecorreleerd, bijvoorbeeld als ze neef en nicht zijn, lijken hun kinderen meer op elkaar dan gemiddeld 50%. De correlatie tussen de genotypen van de kinderen kan uit de figuur worden afgeleid door alle mogelijke combinaties van paden van het ene kind naar het andere te doorlopen. De correlatie wordt dan in het geval van assortative mating:  $r = 2(1/2 \cdot 1/2) + 2(1/2 \cdot 1/2)m = 1/2 + 1/2m$ .



13

interacties zijn identiek voor MZ-tweelingen, maar hoe meer genen erbij betrokken zijn, des te kleiner de kans dat er gelijkenis is tussen DZ-tweelingen.

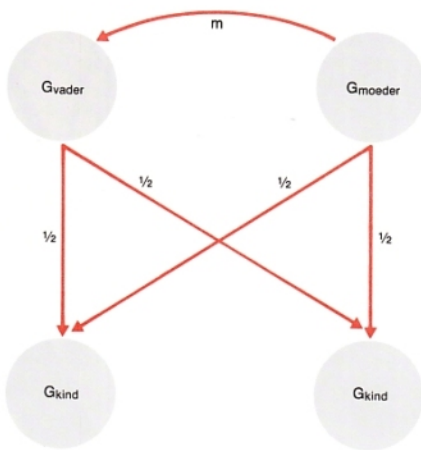
Het belang van genetische factoren kan worden geschat door tweemaal het verschil tussen de MZ- en de DZ-correlatie ( $r$ ) te nemen:  $h^2 = 2(r_{\text{MZ}} - r_{\text{DZ}})$ . Deze  $h^2$  (van *heritability*) is een maat voor de hoeveelheid variantie die wordt verklaard door genetische verschillen tussen mensen. De heritability is plaats- en tijdgebonden: het belang van genetische factoren kan toenemen als bijvoorbeeld de omgeving meer uniform wordt. Bovendien geldt de bepaling van de heritability strikt genomen slechts voor de leeftijdsgroep waarvoor  $h^2$  werd berekend. Uit onderzoek is gebleken dat vooral de DZ-correlatie afneemt als tweelingen ouder worden. De tweelingen in ons onderzoek zijn gemiddeld 16 jaar. Het belang van genetische factoren voor variatie in bloeddruk kan toenemen als de groep ouder wordt.

### Ouders van tweelingen

Zoals al even werd aangestipt is het ook mogelijk een correlatie te berekenen tussen ouders onderling of tussen ouders en kinderen. Wij onderzoeken niet alleen tweelingen maar ook hun ouders. Eén van de redenen hiervoor is dat uit veel onderzoek blijkt dat ouders voor een heel scala van eigenschappen meer op el-

kaar lijken dan je op grond van toeval zou verwachten. Lange mensen trouwen bijvoorbeeld vaker met iemand die ook aan de lange kant is. Mensen kiezen, bewust of onbewust, iemand op wie ze lijken. Dit verschijnsel, dat *assortative mating* wordt genoemd, kan belangrijke implicaties hebben. Als mensen een partner kiezen op wie ze in genetisch opzicht lijken, dan betekent dat, dat zowel de genetische gelijkenis tussen ouders en kinderen toeneemt, als tussen broers en zussen. Dit laatste geldt natuurlijk niet voor eenzijdige tweelingen, want die zijn al genetisch 100% gelijk, maar wel voor twee-eiige tweelingen. Dit kan weer de schatting beïnvloeden van de mate waarin genetische factoren een rol spelen.

Afgezien van assortative mating is een tweede reden om ouders van tweelingen te bestuderen de mogelijkheid om correlaties tussen ouders en kinderen te berekenen. Als uit tweelingonderzoek blijkt dat een bepaalde eigenschap gedeeltelijk genetisch bepaald is, moeten ouders en kinderen op elkaar lijken. Lijken ze meer op elkaar dan je op grond van de genetica kunt verklaren, dan moet de gemeenschappelijke gezinsomgeving een rol spelen. Overigens is de aanname hierbij dat de expressie van genen niet leeftijdsafhankelijk is, wat onwaarschijnlijk is. Omgekeerd, als ouders en kinderen minder op elkaar lijken dan op grond van de genetica te verwachten is, zou die leeftijdsafhankelijke expressie van belang kunnen zijn.



14

### Uitkomsten van tweelingonderzoek

Wat betekent het wanneer er, zoals in ons onderzoek voor cholesterolgehalte, een redelijk hoge  $h^2$  wordt gevonden? Zoals gezegd, houdt dat in dat verschillen in cholesterolniveau in belangrijke mate samenhangen met genetische verschillen tussen mensen. Het betekent echter niet dat deze verschillen daarmee onveranderlijk zijn;  $h^2$  kan ook worden beschouwd als een maat die aangeeft in welke mate een bepaalde eigenschap gevoelig is voor bestaande variatie in de omgeving. Een hoge  $h^2$  duidt erop dat *bestaande* omgevingsvariatie weinig bijdraagt aan variatie in de onderzochte eigenschap. Wanneer verandering in die eigenschap wordt nagestreefd, omdat bijvoorbeeld een verlaging in het cholesterolgehalte een verminderd risico voor hart- en vaatziekten inhoudt, dan zal gezocht moeten worden naar veranderingen van de omgeving die groter zijn dan de bestaande variatie. Een lage  $h^2$  impliceert dat verandering mogelijk is binnen het bestaande complex van omgevingsfactoren.

We kunnen met behulp van tweelingonderzoek zelfs zeggen welke omgevingsfactoren daarvoor het meest aangewezen zijn. Het is immers mogelijk om een onderscheid te maken tussen omgevingsfactoren die hun invloed uitoefenen op alle leden van een gezin, de *gemeenschappelijke omgevingsfactoren*, en omgevingsfactoren die binnen een gezin juist voor

verschillen zorgen, de unieke ervaringen. Waarschijnlijk is het makkelijker de gemeenschappelijke omgevingsfactoren op te sporen en te veranderen dan de voor iedereen unieke factoren. Tweelingonderzoek is een snelle methode om eigenschappen te onderzoeken op hun gevoeligheid voor de verschillende omgevingsfactoren binnen en tussen gezinnen.

### Toekomst van tweelingonderzoek

Is er met de opkomst van het moderne onderzoek op het niveau van chromosomen en genen nog een rol weggelegd voor het ouderwetse tweelingonderzoek? Genetische analyses gebaseerd op tweelingonderzoek blijven steken in een analyse van het fenotype, dat wil zeggen in datgene wat we aan de 'buitenkant' kunnen meten. De biologische mechanismen die ervoor zorgen dat genetische variatie zich uit in het fenotype, blijven in eerste instantie onverklaard. Echter, voor veel eigenschappen die geen eenvoudig patroon van Mendeliaanse overerving vertonen, maar het gevolg zijn van de acties van vele genen gelijktijdig, zal de genetische analyse voorlopig afhankelijk blijven van adoptie- en tweelingonderzoek. Voor veel eigenschappen blijft dit soort onderzoek de manier om een eerste indruk te krijgen van de mate waarin genetische verschillen tussen individuen van belang zijn voor variatie in de onderzochte eigenschappen. Dit gegeven kan dan vervolgens aanleiding zijn om gericht te zoeken naar de manier waarop die genetische verschillen zich uit in het fenotype. In ons onderzoek zouden cholesterol en bloeddrukreactiviteit zich lenen voor een dergelijke analyse.

### Literatuur

Lewontin, Richard C. Menselijke verscheidenheid – Het spel van erfelijkheid, milieu en toeval. Maastricht: Natuur & Techniek, 1985.

### Bronvermelding illustraties

Bob Sacha/Transworld Features Holland BV Haarlem: pag. 662-663, 12  
 Kees Keuch, Audiovisueel Centrum VU: 4, 5, 13.  
 Jeff Foot/Bruce Coleman, Uxbridge: 6  
 Christofori, Amsterdam: 8.  
 ANP-foto, Amsterdam: 9  
 E. Bakker, Laboratorium voor Antropogenetica R.U. Leiden: 10.  
 Ann Ronan, Taunton, Somerset: 11.