

Waarom er tweelingen geboren worden



Grant W. Montgomery en Chantal Hoekstra

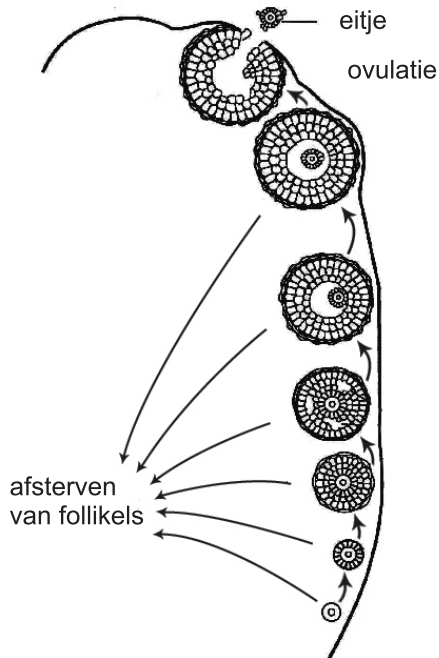
Inleiding

Er zijn, zoals bekend, twee soorten tweelingen: identieke, eeneiige tweelingen en niet-identieke, twee-eiige tweelingen. Eeneiige twee- en meerlingen ontstaan als een embryo zich kort na de bevruchting splitst en beide delen zich vervolgens zelfstandig ontwikkelen. Eeneiige tweelingen zijn genetisch (vrijwel) identiek. Twee-eiige twee- en meerlingen ontstaan wanneer er bij de eisprong twee of meer eitjes vrijkomen, die elk door een afzonderlijke zaadcel worden bevrucht. De genetische verwantschap tussen twee-eiige tweelingen is dan ook hetzelfde als die tussen ‘gewone’ broers en zussen (zij delen gemiddeld 50% van hun genen). Twee-eiige tweelingen kunnen van gelijk geslacht zijn (twee jongens of twee meisjes) of van gemengd geslacht (jongen-meisje). Twee-eiige tweelingen hebben dezelfde genetische verwantschap als broers en zussen, maar de eitjes zijn samen gerijpt, op hetzelfde moment bevrucht en hebben zich tijdens dezelfde zwangerschap ontwikkeld.

Deze twee typen tweelingen ontstaan op verschillende manieren. Het proces dat leidt tot het ontstaan van een eeneiige tweeling speelt zich af in de vroege ontwikkeling van het embryo, direct na de bevruchting, en resulteert in de splitsing van de cellen in één of meer embryo's. Het proces dat tot twee-eiige tweelingen leidt, speelt bij de selectie van de follikels in de eierstok, zodat er niet één, maar twee follikels rijpen en er bij de eisprong twee eitjes vrijkomen die vervolgens kunnen worden bevrucht (zie Figuur 1 en 2).

Ontwikkeling en werking van de eierstok

Om inzicht te krijgen in de processen die leiden tot een tweeling, moeten we eerst kijken wat er aan de bevruchting en de vroege ontwikkeling van het embryo voorafgaat. De bevruchting is het proces waarbij een zaadcel doordringt in een rijp eitje en er zich een embryo ontwikkelt. Dit is het begin van een nieuw leven en de afsluiting van een proces van ontwikkeling en rijping van zowel de zaadcel als het eitje. Dit rijpingsproces is van cruciaal belang en zorgt ervoor dat er zo min mogelijk fouten optreden in de complexe processen van de bevruchting en de ontwikkeling van het embryo.



Figuur 1. Stadia van de follikelontwikkeling in de eierstok, van slapende (primordiale) follikels tot volledig ontwikkelde, grote follikels, die halverwege de cyclus hun eitje vrijgeven voor bevruchting.

Voor de eicel heeft een groot deel van dit cruciale proces zich al voltrokken toen de moeder zelf nog in de baarmoeder zat. De eicellen ontwikkelen zich in speciale blaasjes in de eierstok, die follikels worden genoemd (Figuur 1). Al

vroeg in de ontwikkeling van de vrouwelijke foetus verplaatsen speciale cellen, de latere eicellen, zich naar de plaats waar de eierstok zich ontwikkelt. Daar binden zij zich aan andere cellen en groeien uit tot vroege follikels (Figuur 1). Deze follikels bestaan uit de eicel en ondersteunende cellen en blijven nog jarenlang in dit vroege stadium. Volgens alle handboeken wordt de volledige voorraad follikels (400.000 tot 600.000) al tijdens de foetale ontwikkeling aangemaakt. Alle follikels die zich vanaf de puberteit ontwikkelen, komen dus uit deze voorraad vroege follikels. De follikels ontwikkelen zich tijdens het leven van de vrouw en nemen gestaag in aantal af. Rond de menopauze stopt de menstruatiecycclus, omdat er niet meer genoeg follikels zijn. De gedachte dat follikels zich alleen tijdens de foetale ontwikkeling vormen, is sinds kort aan twijfel onderhevig. Er zijn aanwijzingen uit dieronderzoek dat zich onder bepaalde omstandigheden bij volwassen dieren ook nog follikels kunnen vormen, maar er is meer onderzoek naar deze observaties nodig.

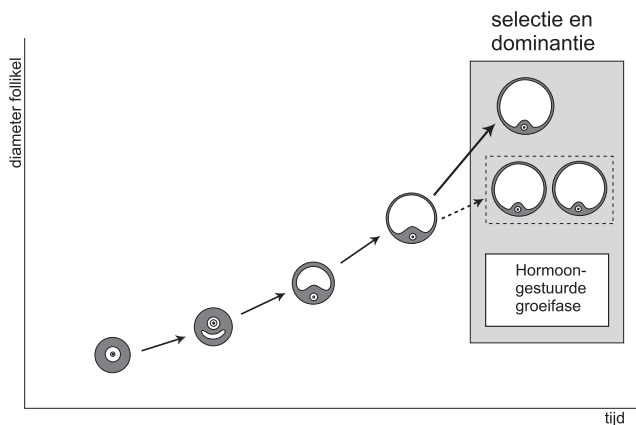
Na de puberteit begint er een regelmatige menstruatiecycclus. De onrijpe follikels in de eierstok worden dan geactiveerd. Eenmaal geactiveerd beginnen de follikels te groeien naar de stadia die zijn weergegeven in Figuur 1. Ze worden rijp en laten een eicel vrij om bevrucht te worden. Als dat niet gebeurt, sterft het eitje af. Halverwege elke menstruatiecycclus komt er een eitje vrij (de ovulatie) en gaat het op weg door de eileider, waar het een zaadcel kan tegenkomen en bevrucht kan worden. Tijdens iedere cycclus komt er één eicel vrij, soms twee, soms meer. De eisprong vindt 400–500 keer in een vrouwenleven plaats (afhankelijk van het aantal zwangerschappen). Slechts een klein aantal van de 400.000–600.000 eicellen in de onrijpe follikels brengen het dus tot een eisprong. De meeste sterven af. Er zijn veel belangrijke fasen en selectieprocessen tijdens de groei en rijping van de follikels. Dat proces wordt strak gereguleerd, zodat er in de meeste cyclussen slechts één rijpe follikel vrijkomt.

Hormonale controle van de follikelontwikkeling

Na de puberteit blijven de menstruaties elkaar opvolgen, uiteraard tenzij er een zwangerschap is ontstaan. De gebeurtenissen tijdens de menstruatiecycclus en het halverwege vrijkomen van de rijpe eicel(len) worden gereguleerd door controlesystemen die ervoor zorgen dat alles zich in de juiste volgorde en op het juiste moment voltrekt. We weten inmiddels veel over de werking van deze controlesystemen. Zoals voor de hand ligt bij zo'n complex systeem, speelt de regulering zich af op verschillende niveaus: in de hersenen, in de eierstok en in de baarmoeder. Zo wordt ervoor gezorgd dat het systeem klaar is voor een bevruchting en een mogelijke zwangerschap. De processen in de

verschillende weefsels moeten zich tegelijkertijd voltrekken. Er moeten dus onderling signalen worden afgegeven om alles synchroon te laten lopen.

Chemische boodschappers of hormonen spelen een belangrijke rol bij de regulering van het voortplantingsproces. Deze chemische signalen worden op één plaats geproduceerd en via de bloedbaan getransporteerd om hun signaal aan andere weefsels af te geven door zich te binden aan bepaalde receptoren, waaraan zij de regulerende boodschap doorgeven. Aan de onderzijde van de hersenen ligt een kleine maar zeer belangrijke klier, de hypofyse, die signalen uit de hersenen opvangt en chemische boodschappen naar allerlei delen van het lichaam uitzendt. De hypofyse speelt een cruciale rol bij een aantal fysiologische processen, zoals de groei en ontwikkeling, de reactie op stress en de voortplanting. Twee boodschappers uit de hypofyse zijn essentieel voor de voortplantingsfunctie van zowel vrouwen als mannen. Bij de vrouw zorgen deze boodschappers ervoor dat de cyclus alle stadia doorloopt. Ze reguleren de laatste groeistadia van de follikels in de eierstok en controleren het proces van de eisprong, wanneer er een eitje vrijkomt om te worden bevrucht. Daarnaast spelen ze een rol bij de selectie van de follikels die gaan ovuleren en het aantal follikels dat er in de cyclus vrijkomt. Dit gebeurt in het laatste stadium van de follikelontwikkeling, als er een of twee follikels worden geselecteerd (Figuur 2).



Figuur 2. Selectie van een of twee dominante follikels tijdens de laatste stadia van de follikelrijping. Als twee follikels hun eitje vrijgeven, kan er een twee-eiige tweeling ontstaan.

Om alle verschillende processen goed te laten verlopen moeten signalen worden uitgewisseld tussen verschillende weefsels en tussen cellen binnen die weefsels. Uit recent onderzoek is gebleken dat de follikel reageert op externe

hormonale signalen. De regulering op dit niveau zorgt voor een gecoördineerde groei en ontwikkeling van de eicel en de omringende steuncellen. Het is sinds kort duidelijk dat het in hoofdzaak de eicel is die in de follikel het proces reguleert. De eicel zendt groeifactoren uit naar de steuncellen om de celdeling en celgroei te stimuleren. De hoofdrolspelers daarbij zijn de nauw gerelateerde groeifactoren die specifiek tot expressie komen in de eicel en worden aangeduid als *bone morphogenetic protein 15* (BMP15) en groeiodifferentiatie-factor 9 (GDF9). Deze groeifactoren binden zich aan specifieke receptoren op meerdere cellen, om ervoor te zorgen dat de eicel tijdens de groei en ontwikkeling wordt ondersteund.

De mechanismen die leiden tot het ontstaan van twee-eiige (en misschien ook wel eeneiige) tweelingen hebben hun oorsprong in de regulering van de processen tijdens de follikelontwikkeling.

Eeneiige tweelingen

Ongeveer 1 op de 330 afgeronde zwangerschappen is een eeneiige tweeling-zwangerschap. Dat betekent dat 1 op de 160 kinderen tot een eeneiige tweeling behoort. Er bestaat nog altijd geen duidelijkheid over de oorzaak van deze relatief hoge frequentie van eeneiige tweelingen bij mensen. Afhankelijk van de wijze waarop eeneiige tweelingen ontstaan, zien we verschillende situaties, die in het volgende hoofdstuk nader worden besproken. Het feit dat er verschillende typen eeneiige tweelingen bestaan, duidt erop dat er mogelijk meerdere ontstaanswijzen meespelen. We weten niet waarom eeneiige tweelingen ontstaan, maar wat we wel weten is dat de frequentie van eeneiige tweelinggeboorten in bepaalde landen hoger of lager ligt; en dat de leeftijd van de moeder niet van invloed is. Uit grote onderzoeken onder families met tweelingen blijkt ook dat dochters of zussen van vrouwen met eeneiige tweelingen niet vaker eeneiige tweelingen krijgen dan andere vrouwen.

Het percentage eeneiige tweelingen is toegenomen onder kinderen die geboren worden na in-vitrofertilisatie (IVF). Er wordt wel gedacht dat dit het gevolg is van een beschadiging van het sterke, transparante membraan dat het omhulsel van het eitje vormt (de *zona pellucida*). De toename in het aantal eeneiige tweelingen die ontstaan na in-vitrofertilisatie duidt erop dat de splitting van het eitje het gevolg is van gebeurtenissen die kort na de bevruchting optreden. In die fase treden er veranderingen in de cellen van het embryo op, die de grondslag vormen voor de toekomstige regulering van de genexpressie die belangrijk is voor de ontwikkeling van het embryo en het latere leven. Er zijn aanwijzingen dat een verstoring van deze vroege processen ook een reden kan zijn waarom een embryo zich splitst in twee identieke delen. De technie-

ken die bij IVF worden gebruikt, zouden van invloed kunnen zijn op deze fase tijdens de vroege ontwikkeling van het embryo. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de toegenomen frequentie van eeneiige tweelingen na IVF-behandelingen. Het is ook mogelijk dat de factoren die van invloed zijn op de vroege ontwikkeling van het embryo en de splitsing daarvan hun oorsprong hebben in de periode van de follikelrijping en de ontwikkeling van het eitje. Als we begrijpen waarom IVF tot meer eeneiige tweelingen leidt, zou dat ons ook kunnen helpen om meer inzicht te krijgen in de oorzaken van het spontaan ontstaan van eeneiige tweelingen.

Er zijn uit de literatuur zeldzame voorbeelden bekend van families waarin opvallend veel eeneiige tweelingen voorkomen. Dit zou erop kunnen wijzen dat bepaalde zeldzame families een erfelijke aanleg meedragen die de kans op een eeneiige tweeling vergroot. Het is echter ook mogelijk dat het ongebruikelijke aantal eeneiige tweelingen op toeval berust en dat die families aandacht krijgen omdat dat gewoon opmerkelijk is.

Twee-eiige tweelingen

Twee-eiige tweelingen worden geboren na de bevruchting en ontwikkeling van twee eicellen die bij de ovulatie tegelijkertijd zijn vrijgekomen. De kans op een tweeling wordt dan dus bepaald door factoren die de follikelontwikkeling reguleren.

Lessen uit dieronderzoek

30

Dieren verschillen sterk in het aantal jongen dat zij krijgen. Koeien krijgen meestal maar één kalf, terwijl diersoorten als muizen en varkens wel tien of meer jongen tegelijk kunnen hebben. Het aantal jongen is een belangrijk economisch kenmerk van dieren in het boerenbedrijf en er is dan ook uitgebreid onderzoek gedaan naar de factoren die een rol spelen bij de variatie in het aantal jongen dat dieren werpen. Factoren die van invloed zijn op het krijgen van meerlingen zijn de leeftijd van de moeder, de voeding ten tijde van de conceptie en de genetische aanleg. Zowel het gewicht ten tijde van de conceptie als effecten van bepaalde voedingsstoffen kunnen de frequentie van tweelingen vergroten. Het is onduidelijk of deze onderzoeken ook relevant zijn voor het inzicht in de oorzaken van tweelinggeboorten bij mensen, met name in landen waar alle benodigde voedingsmiddelen volop voorhanden zijn. Toch zouden bepaalde voedingsstoffen wel een rol kunnen spelen. De andere factoren – leeftijd van de moeder en genetische achtergrond – spelen bij mensen zeker een rol bij het ontstaan van twee-eiige tweelingen.

Er is veel duidelijk geworden over de belangrijke biologische processen op grond van onderzoek bij schapen. Dat onderzoek wordt gedaan omdat de meeste rassen per dracht één of twee lammeren werpen. Sommige rassen werpen echter wel drie of meer lammeren. Deze hogere frequentie van twee- en drielingen wordt beïnvloed door de genetische aanleg. Uit onderzoek naar een van deze rassen, dertig jaar geleden, bleek dat het grote aantal lammeren het resultaat was van de werking van één gen. Dat kwam destijds als een verrassing, omdat altijd werd aangenomen dat de genetische oorzaak van het krijgen van tweelingen bestond in de werking van een groot aantal genen met elk een klein effect, in plaats van de werking van een of twee genen (of varianten) met een groot effect. Deze ontdekking vormde de aanzet tot een intensieve zoektocht naar het betreffende gen.

Deze zoektochten leverden resultaat op. In drie verschillende genen zijn veranderingen (mutaties) gevonden die tot een hogere meerlingfrequentie leiden. Twee van deze genen zijn de nauw gerelateerde groeifactoren die specifiek tot uiting komen in de eicel, de eerder genoemde genen BMP15 en GDF9. Het derde gen is een receptor (*bone morphogenetic protein receptor 1 B*; BMPRI_B). De mutaties die bij schapen tot meer tweelingen leiden, zijn allemaal aangetroffen in genen die tot uiting komen in de eierstok. Dit duidt erop dat, althans voor deze soort, de primaire controle over het aantal vrijkomende follikels (en daarmee de kans op meerlingen) in de eierstok zelf ligt.

Sommige mutaties houden verband met onvruchtbaarheid. Dit is het geval wanneer iemand twee kopieën van de mutaties heeft. We dragen allemaal twee kopieën van de meeste genen mee, een van vaderskant en een van moederskant (met één belangrijke uitzondering: mannen hebben slechts één kopie van de genen op het X-chromosoom). We kunnen dus een gemuteerde kopie of een variant van een genkopie van een van onze ouders erven en nul, één of twee kopieën van een gemuteerd of niet-functioneel gen meedragen. Veel erfelijke ziekten, zoals de taaislijmziekte (cystic fibrosis), zijn recessief. Dat wil zeggen dat mensen met deze ziekte van beide ouders een niet-functionele kopie van het gen moeten hebben geërfd. Bij recessieve ziekten hebben dragers van slechts één niet-functionele kopie doorgaans geen klachten, omdat het eiwit dat de functionele kopie produceert, voldoende is voor een normale werking van het gen. Onvruchtbaarheid bij schapen is voor bepaalde mutaties in BMP15 en GDF9 recessief. Dragers van één kopie van de mutatie krijgen meer tweelingen, terwijl dragers van twee niet-functionele kopieën van het gen een verstoorde ontwikkeling van de eierstokken laten zien en onvruchtbaar zijn.

Twée-eiige tweelingen bij mensen

De afgelopen 25 jaar is in een groot aantal landen het percentage tweelingen toegenomen. Hoe dat komt, is in het vorige hoofdstuk uitgebreid besproken. Er zijn een aantal factoren van invloed op de frequentie van twee-eiige tweelinggeboorten. De belangrijkste factoren die leiden tot een groeiend aantal tweelinggeboorten zijn de leeftijd van de moeder en genetische aanleg. Hierbij spelen zowel hormonale mechanismen als processen in de eierstok mee.

Invloed van leeftijd

De kans op een twee-eiige tweeling is voor een vrouw van veertig ongeveer vier keer zo groot als toen zij vijftien was. De reden voor de toename van het aantal twee-eiige tweelinggeboorten op hogere leeftijd wordt gezocht in de interactie van de hormoonsignalen tussen de hersenen en de eierstokken. Bij jongere vrouwen zijn er veel follikels aan het groeien en is er één grote follikel die direct reageert op het hormoonsignaal aan het begin van de menstruatiecyclus. Die grote follikel stuurt direct een hormoonsignaal terug naar de hersenen. Daardoor stoppen de andere follikels met groeien en komt er halverwege de cyclus één dominante follikel vrij.

Naarmate de vrouw ouder wordt, neemt het aantal groeiende follikels af, omdat de voorraad onrijpe follikels in de eierstok opraaft. Daardoor is er niet altijd meer één grote follikel die snel op het hormoonsignaal kan reageren. Soms reageren er twee kleinere follikels, die dan beide rijpen en de kans op een tweeling vergroten. Naarmate de voorraad onrijpe follikels verder afneemt, neemt het hormoonsignaal vanuit de hersenen toe, wat weer de kans vergroot dat er twee follikels vrijkomen die kunnen resulteren in een tweeling. De toename van het aantal twee-eiige tweelingen wordt dus toegeschreven aan externe hormoonsignalen die leiden tot de selectie van meerdere follikels.

32 *Genetische invloeden*

Er zijn genetische factoren die van invloed zijn op de kans dat een vrouw een twee-eiige tweeling krijgt. We weten dit op grond van verschillende observaties. Zoals eerder gezegd, ligt het aantal twee-eiige tweelinggeboorten in sommige delen van de wereld hoger dan in andere. Het hoogste percentage vinden we in Afrika, het laagste percentage in Azië. Daarnaast zien we dat twee-eiige tweelingen 'in de familie' zitten. Zussen en dochters van vrouwen met een twee-eiige tweeling hebben een twee keer zo grote kans om zelf ook een tweeling te krijgen. Dit effect zien we wel bij familieleden van twee-eiige tweelingen, maar niet bij familieleden van eeneiige tweelingen.

De rol van de reguleringsprocessen in de eierstok

Zoals bleek uit het onderzoek bij schapen werden de genetische varianten die de meerlingfrequentie verhogen, allemaal gevonden in genen die tot expressie komen in de eierstok en van invloed zijn op de reactie van individuele follikels op externe hormoonsignalen. Daarom is gekeken of mutaties in deze genen (zoals GDF9) ook belangrijk zijn bij de mens. Er zijn een aantal families gevonden waarin vrouwen voorkomen die deze varianten meedragen. Deze vrouwen lijken een twee keer zo grote kans te hebben om een tweeling te krijgen. De frequentie van deze varianten is echter laag (minder dan 4% voor alle varianten). De bijdrage van deze varianten aan de totale incidentie van twee-eiige tweelingen is dus klein.

Onderzoek naar vrouwen met een vroege menopauze (*premature ovarian failure*) heeft uitgewezen dat sommige van deze vrouwen ook mutaties van zowel GDF9 en BMP15 dragen. Het is tot dusver niet bekend of dezelfde mutaties zowel verantwoordelijk zijn voor een verhoogde kans op tweelingen als voor de vervroegde overgang. In de meeste families met tweelingen ligt de leeftijd waarop vrouwen in de menopauze komen, hetzelfde als onder de rest van de bevolking. Toch is in het verleden wel vastgesteld dat de vervroegde overgang zich voordoet bij een klein deel van de tweelingfamilies. De verklaring daarvoor kan gelegen zijn in de mutaties in GDF9, die zowel van invloed zijn op het krijgen van tweelingen als op een vervroegde menopauze.

De zoektocht naar andere genen

Het genetische onderzoek dat tot dusver is uitgevoerd, heeft betrekking op slechts een klein deel van de genetische variatie die van invloed is op het ontstaan van twee-eiige tweelingen. Verschillende onderzoeksgroepen zijn bezig om families met veel tweelingparen bijeen te brengen om andere relevante genen te identificeren. Deze genen kunnen op alle chromosomen liggen die we van onze ouders hebben geërfd. In het DNA van de moeders van tweelingen uit deze families (bijvoorbeeld twee zussen die beide moeder van een twee-eiige tweeling zijn) wordt gezocht naar fragmenten die genen voor het krijgen van tweelingen zouden kunnen bevatten. Bij een onderzoek in België vonden wetenschappers op drie chromosomen fragmenten die genen kunnen bevatten die van invloed zijn op het krijgen van tweelingen. Deze gebieden kwamen niet overeen met gebieden waar de gebruikelijke kandidaat-genen uit de eerder besproken processen liggen. Het Belgische onderzoek geeft aan dat er waarschijnlijk een groot aantal genen betrokken is bij het krijgen van twee-eiige tweelingen. De zoektocht naar deze genen duurt dus nog voort.

Zeldzame gevallen

Er zijn zeldzame uitzonderingen die tot ongewone meerlinggeboorten leiden. Als gevolg van bepaalde procedures die bij in-vitrofertilisatie worden gehanteerd, ontwikkelen zich soms twee-eiige tweelingen met een gezamenlijke placenta, zoals men eigenlijk alleen bij eeneiige tweelingen zou verwachten. Dit is zeldzaam en kan misleidend zijn, omdat de tweeling op grond van inspectie van de placenta voor een eeneiige tweeling kan worden aangezien (zie volgende hoofdstuk).

Kort geleden is een zeer zeldzaam geval beschreven, waarin de tweeling identiek was in de genetische aanleg van moederszijde, maar slechts 50% van de genen van vaderszijde deelde. Men denkt dat deze 'semi-identieke' tweeling het resultaat is van de samensmelting van twee zaadcellen met één eicel.

Conclusie

Eeneiige en twee-eiige tweelingen ontstaan door verschillende processen. Beide hebben hun oorsprong in de complexe regulering van de groei en ontwikkeling van de follikel en het vroege embryo. Aangetoond is dat zowel externe hormonale signalen als signaalsystemen binnen de ontwikkelende follikels invloed uitoefenen op het aantal follikels dat bij de eisprong vrijkomt. Bij het ontstaan van twee-eiige tweelingen spelen zowel de leeftijd van de moeder als genetische variatie een rol. Over de oorzaken van het ontstaan van eeneiige tweelingen is minder bekend. De hogere frequentie van eeneiige-tweelinggeboorten bij in-vitrofertilisatie kan inzicht bieden in de mogelijke mechanismen. Meer kennis van de oorzaken van het ontstaan van zowel twee-eiige als eeneiige tweelingen kan ook nieuwe inzichten opleveren in de processen die een rol spelen bij vruchtbaarheid en onvruchtbaarheid.