



# ② Tweelingen, genen, omgeving en gedrag

**E.J.C. DE GEUS, D.I. BOOMSMA, J.F. ORLEBEKE** ■

*E.J.C. de Geus studeerde bewegingswetenschappen aan de Vrije Universiteit (VU) te Amsterdam. In 1992 promoveerde hij op een onderzoek naar de invloed van regelmatige lichaamsbeweging op fysiologische stressreacties en het risico op hart- en vaatziekten. Thans is hij als universitair hoofddocent Biologische Psychologie werkzaam bij de VU. Zijn onderzoek richt zich op de invloed van omgevingsfactoren (stress), leefstijl (sport) en genetische aanleg op hersenfuncties (cognities) en de geestelijke (angst, depressie) en lichamelijke gezondheid (hart- en vaatziekten).*

*D.I. Boomsma studeerde fysiologische psychologie aan de VU in Amsterdam en Behavior Genetics aan het Institute for Behavior Genetics in Boulder, Colorado. Aan de VU promoveerde zij op een onderzoek bij tweelingfamilies naar de erfelijkheid van cardiovasculaire risicofactoren. Zij is hoogleraar Biologische Psychologie aan de VU en hoofd van het Nederlandse Tweelingregister (NTR). Klassieke analyse van tweelingdata wordt door haar gecombineerd met moleculair genetische analyse. Zij ontving in 2001 de NWO-Spinoza prijs voor haar baanbrekende internationale werk in de gedragsgenetica.*

*J.F. Orlebeke is emiritus-hoogleraar Fysiologische Psychologie (VU). Hij heeft zich beziggehouden met de biologische basis van persoonlijkheidskenmerken en met de invloed van psychische factoren op het cardiovasculaire systeem. Sinds 1985 heeft hij deze onderwerpen bestudeerd in gedragsgenetisch perspectief. Hij zette samen met Boomsma in 1986 het NTR op.*

Al heel lang houden onderzoekers in de geneeskunde, de biologie en de sociale wetenschappen zich bezig met de vraag of de individuele verschillen in eigenschappen zijn aangeboren of verworven (nature versus nurture). Als het om het menselijk gedrag gaat, zijn er steeds minder onderzoekers die menen dat alleen omgevingsinvloeden de vele verschillen tussen mensen kunnen verklaren. Dit is niet altijd zo geweest. In de jaren zestig en zeventig van de vorige eeuw lag, ingegeven door sociaal-maatschappelijke en politieke wenselijkheden, sterk de nadruk op de rol van omgevingsinvloeden. Dit blijkt ondermeer uit de destijds populaire programma's voor de verbetering van de schoolprestaties van kinderen uit achterstandmilieus. Inmiddels wordt de bijdrage van genen aan gedrag in brede kring erkend, maar er zijn vele complexe interacties tussen de genetische aanleg en omgevingsinvloeden. Ieder individu heeft een unieke combinatie van genen. Deze bevatten informatie voor de ontwikkeling van het zenuwstelsel, die plaats heeft in continue samenspraak met talloze omgevingsinvloeden en ervaringen. Uiteindelijk resulteert dit in een volwassen individu met (gedeeltelijk) unieke ervaringen, eigenschappen en vaardigheden. Het gedrag van dit individu wordt van moment tot moment bepaald door die ervaringen, eigenschappen en vaardigheden, in combinatie met de specifieke situatie waarin het individu zich bevindt. Zowel genen als omgevingsinvloeden spelen daarbij dus een rol. In welke mate dit gebeurt is echter niet bekend. Toch moeten wij dat wel weten om stoornissen in gedrag zoals depressie, schizofrenie en angst beter te kunnen begrijpen en behandelen. Ook is die kennis van belang als wij invloed willen uitoefenen op gedrag met risico's voor de gezondheid zoals roken of te weinig bewegen.

De twee meest gebruikte methoden om de grootte van de invloed van erfelijke en omgevingsfactoren op individuele verschillen in gedrag en andere eigenschappen te onderzoeken zijn het *adoptie-* en het *tweelingdesign*.



### **Het adoptiedesign**

Als een zoon hetzelfde doet als zijn vader of als twee zussen erg op elkaar lijken, dan is dát gegeven op zich nog geen bewijs voor de invloed van genetische factoren. Immers, vader en zoon en de twee zussen kunnen op elkaar lijken, omdat ze hun genen (gedeeltelijk) delen, maar evengoed omdat zij aan dezelfde omgevingsinvloeden bloot staan (familie, school, buurt, enz). In het adoptiedesign worden de overeenkomsten in gedrag vergeleken tussen mensen, die niet genetisch met elkaar verwant zijn en in dezelfde omgeving opgroeien, en tussen mensen die wel genetisch verwant zijn, maar in een verschillende omgeving opgroeien. Daarbij wordt aangenomen dat zulke overeenkomsten in het eerste geval geheel aan de blootstelling aan dezelfde omgevingsinvloeden kunnen worden toegeschreven en in het tweede geval geheel aan de genetische overeenkomsten van de verwantschap. Een voorbeeld van zo'n onderzoek is het befaamde adoptie-onderzoek naar schizofrenie van de Amerikaan Leonard Heston. Het risico op schizofrenie in de totale bevolking is ongeveer 1 procent. Leden van families, waarin schizofrenie reeds bij een van hun verwanten voorkomt, lopen meer risico: 13 procent van de kinderen met een schizofrene ouder krijgt zelf ook schizofrenie. Dat is dus dertien keer zoveel! In dit onderzoek werd de oorzaak duidelijk: van 47 kinderen van schizofrene moe-

ders die direct na de geboorte bij hun moeder waren weggehaald en door een ander gezin waren geadopteerd, bleken er 5 (bijna 11 procent) zelf ook de ziekte te krijgen. Bij 50 adoptiekinderen van niet-schizofrene ouders was er niet één die later schizofrenie kreeg. Dit onderzoek toonde aan dat het hogere risico voor kinderen met een schizofrene ouder dus niet of nauwelijks aan de manier ligt waarop ouders, met name moeders, met hun kinderen omgaan, iets dat psychiaters tot in de jaren zestig vaak dachten. Schizofrenie komt in families voor vanwege "gedeelde genen" en niet vanwege een "gemeenschappelijke omgeving". Dit onderzoeksresultaat is nadien vele malen bevestigd in onderzoek met een andere opzet: het tweelingdesign.

### **Het tweelingdesign**

Eeneiige (of monozygote) tweelingen ontstaan als een embryo zich, om nog steeds onbekende redenen, in tweeën splitst vóór innesteling in de baarmoederwand. Dit soort tweelingen zijn genetisch identiek en zijn dus altijd van hetzelfde geslacht. Twee-eiige (of dizygote) tweelingen ontstaan na een dubbele eisprong bij de moeder en zijn genetisch gezien niet meer verwant dan gewone broers en zusters, dat wil zeggen dat ze gemiddeld 50 procent van hun genetisch materiaal gemeenschappelijk hebben. De eigheid (zygositeit) van tweelingen kan be-

trouwbaar worden vastgesteld op grond van overeenkomsten in bloedgroepen of DNA, maar ook een schatting op grond van uiterlijke kenmerken geeft vaak (in ongeveer 95 procent van de gevallen) een goed resultaat.

Bij tweelingonderzoek gaat men na in hoeverre tweelingen een bepaalde eigenschap gemeen hebben (of in vaktermen: er wordt gekeken naar de binnen-paar overeenkomsten bij tweelingen, vaak uitgedrukt in correlaties). Als twee-eiige tweelingen een grotere binnen-paar overeenkomst hebben voor een eigenschap dan twee willekeurige gepaarde personen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht dan wijst dat op familiale invloeden op die eigenschap. Familiale invloeden kunnen genetisch van aard zijn, de tweelingen delen immers 50% van hun genen. Familiale invloeden kunnen ook gedeelde omgevingsinvloeden zijn, tweelingen delen ook de gezinsomstandigheden, de buurt en vaak ook de school en vriend(innet)jes. Om de invloeden van de gedeelde omgeving en de genetische aanleg te scheiden, worden vervolgens de binnen-paar verschillen van twee-eiige tweelingen vergeleken met die van eeneiige tweelingen. Als nu bijvoorbeeld de gemiddelde overeenkomst van een bepaalde eigenschap van beide leden van een twee-eiige tweeling hetzelfde is als bij de leden van een eeneiige tweeling, is deze binnen-paar overeenkomst volledig toe te schrijven aan gedeelde omgevingsinvloeden. In dit geval heeft het feit dat de genetische overeenkomst tussen eeneiige tweelingen 100 procent is en die tussen twee-eiige tweelingen 50 procent, namelijk geen enkel verschil uitgemaakt. Indien de binnen-paar overeenkomsten bij eeneiige tweelingen wel significant groter is dan bij twee-eiige tweelingen, moet dit worden toegeschreven aan het verschil in genetische overeenkomst.

De verschillen in de binnen-paar overeenkomsten bij beide soorten tweelingen geeft ons een maat voor de erfelijkheid van een bepaalde eigenschap, ofwel voor de mate waarin de individuele verschillen in een bepaalde eigenschap toegeschreven kunnen worden aan de erfelijke aanleg.

Tenslotte kan de mate waarin unieke ongedeelde omgevingsinvloeden een rol spelen bij het hebben/ontwikkelen van een bepaalde eigenschap worden bepaald. Dit gebeurt aan de hand van de binnen-paar verschillen in die eigenschap bij eeneiige tweelingen uit hetzelfde gezin. Verschillen in een eigenschap tussen eeneiige tweelingen zijn niet toe te schrijven aan genetische en gedeelde omgevingsinvloeden, want die zijn voor beide leden van het tweelingpaar hetzelfde. Zij berusten volledig op unieke omgevingsinvloeden.

## NEDERLANDS TWEELING REGISTER

In Nederland worden tweemaal zoveel twee-eiige als eeneiige tweelingen geboren. Het aantal geboorten van eeneiige tweelingen is in de hele wereld ongeveer gelijk: 4 op de 1000 geboorten. Twee-eiige tweelingen komen het meest voor in Afrika (16 op de 1000 geboorten) en Europa (8 op de 1000 geboorten), maar relatief zelden in Japan en China (2 op de 1000 geboorten).

Ten behoeve van het gedragsgenetisch onderzoek is in 1986 bij de afdeling Biologische Psychologie van de Vrije Universiteit het Nederlands Tweeling Register (NTR) opgericht. In dit register worden namen en adressen bijgehouden van tweelingen en/of hun ouders die bereid zijn mee te werken aan wetenschappelijk onderzoek.

Sinds 1986 doen in Nederland bijna de helft van alle pasgeboren Nederlandse tweelingen mee. Medio oktober 2001 waren totaal 25.671 jonge twee- of meerlingparen in het register opgenomen. Van de deelnemende tweelingen worden met behulp van vragenlijsten gegevens verzameld bij inschrijving (kort na de geboorte) op twee-, drie-, vijf-, zeven-, tien- en twaalfjarige leeftijd. Dit betreft zwangerschaps- en bevallingsgegevens, geboortegewicht en lengte, groeicurve van de tweeling, borstvoeding, crèche, (probleem)gedraglijst, motorische ontwikkeling, medische gegevens, sociaal-economische status ouders, en – bij subgroepen – intelligentie, aandacht en concentratievermogen, hersenactiviteit, reactiesnelheid, hartslag en hormonen.

In 1990 is met medewerking van de Nederlandse gemeentebesturen bovendien een groep van adolescente en volwassen tweelingen (geboren tussen 1970-1986), met hun broers en zusters, opgenomen in het register. Deze groep is inmiddels gegroeid tot 7269 personen en doet mee aan (longitudinaal) onderzoek naar leefgewoonten (sportgedrag, roken, drinken), persoonlijkheid, gezondheid en hersenfuncties. Het NTR houdt contact met alle tweelingfamilies door ze jaarlijks een nieuwsbrief toe te sturen. Via deze 'Twininfo' is ook contact gezocht met oudere tweelingen ten behoeve van verouderingsonderzoek. Genetische gevoeligheid speelt waarschijnlijk een rol bij zowel succesvol ouder worden als bij het ontstaan van ouderdomsziekten. De groep oudere tweelingen is daarom een belangrijke uitbreiding van het NTR. Tot dusverre werden al meer dan 712 paren ouder dan 30 jaar (geboren tussen 1909-1971) ingeschreven.

Correlaties tussen 3-jarige MZ en DZ tweelingen voor de Externalisering, Internalisering en de afzonderlijke probleem-categorieën van de CBCL/2-3 vragenlijst.

MZj=monozygote jongens; MZm=monozygote meisjes;

DZj=dizygote jongens; DZm=dizygote meisjes;

DZog=dizygote paren van ongelijk geslacht.

Categorie	MZj	MZm	DZj	DZm	DZog
<b>Internalisering</b>	.69	.80	.47	.35	.35
<b>Externalisering</b>	.79	.82	.54	.44	.52
<b>Tegendraads</b>	.76	.79	.53	.40	.44
<b>Teruggetrokken</b>	.73	.71	.37	.38	.41
<b>Agressief</b>	.81	.83	.49	.49	.45
<b>Angstig</b>	.62	.77	.41	.31	.28
<b>Overactief</b>	.42	.61	.12	.04	.08
<b>Slaapproblemen</b>	.69	.68	.39	.50	.34

Door de informatie uit de binnen-paar verschillen bij de eeneiige en twee-eiige tweelingen met elkaar te combineren, kan men komen tot een adequate schatting van de mate waarin erfelijke aanleg, gedeelde omgeving en unieke omgeving van invloed zijn op het hebben van een bepaalde eigenschap. Voor dit onderzoek beschikt onze afdeling Biologische Psychologie over een groot register van tweelingen (zie pagina 17).

### Probleemgedrag bij kinderen

Voorbeeld van zo'n tweelingdesign is het onderzoek naar de bijdrage van genetische en omgevingsfactoren aan het ontstaan van gedrags- en emotionele problemen bij kinderen van drie jaar. Als de kinderen in het tweelingregister 3 jaar oud zijn vullen hun vader en moeder de zg. Child Behavior Checklist voor 2- en 3-jarigen (CBCL/2-3) in. Dit is een lijst van 99 vragen over verschillende emotionele en gedragsproblemen van kinderen. De lijst omvat zeven schalen: koppig/tegendraads, teruggetrokken/depressief, agressief, overactief, angstig, slaapproblemen en lichamelijke problemen. De eerste drie schalen vormen samen de hoger-orde categorie Externalisering; teruggetrokken/depressief en angstig vormen samen de hoger-orde categorie Internalisering.

Aan de ouders van 1792 tweelingparen (geboortjaar 1987 en 1988) werd gevraagd mee te werken aan het onderzoek en 1377 daarvan deden daadwerkelijk mee. In de meeste gevallen werd de vragenlijst ingevuld door beide ouders. Het is bekend dat vaders het probleemgedrag van hun kinderen systematisch wat lager beoordelen dan moeders. Het is ook bekend dat sommige ouders hun kinderen veel hogere of lagere scores geven dan andere ouders, omdat ze op grond van hun eigen persoonlijkheid of situatie geneigd zijn het gedrag van hun kind eerder of juist minder snel als problematisch te ervaren. Wanneer de tweelingen steeds door eenzelfde ouder worden beoordeeld, zouden er kunstmatige gelijkenissen tussen de tweelingen kunnen ontstaan. Door beide ouders elk kind te laten beoordelen en het gemiddelde ervan te gebruiken kan dit probleem (ten dele) worden opgelost. De tabel hiernaast laat per categorie de tweelingcorrelaties zien van de gemiddelde score van vader en moeder.

Uit de tabel blijkt dat de correlaties voor tweelingen van ongelijk geslacht (Dzog) ongeveer even groot zijn als die voor tweelingen van gelijk geslacht (DZ). Dit betekent dat de grootte en aard van de genetische en gemeenschappelijke omgevingsinvloeden hetzelfde zijn bij jongens en meisjes.

Opvallend is de relatief grote spreiding die aan genetische factoren kan worden toegeschreven. Gemeenschappelijke omgevingsinvloeden zijn slechts van belang voor externaliserend gedrag en twee van de probleemcategorieën daarbinnen (agressie en tegendraads/koppigheid). Daarbij kan men denken aan de opvoedingsstijl van de ouder, maar eveneens aan één of meer condities tijdens de zwangerschap of rond de geboorte, zoals bijvoorbeeld roken door de moeder. Gegevens uit hetzelfde onderzoek toonden namelijk aan dat roken door de moeder tijdens de zwangerschap het risico op externaliserend gedrag verhoogt, met name agressie. Een andere mogelijkheid is dat selectieve partnerkeuze leidt tot een overschatting van de gemeenschappelijke omgevingsinvloeden. Als beide ouders een genetische aanleg hebben voor een bepaald gedrag zoals roken of (regelmatig) drinken, en elkaar (mede) op grond van dat gedrag hebben uitgekozen, zal de genetische overeenkomst tussen de ouders aan de gemeenschappelijke omgeving worden toegeschreven. Op die mogelijkheid moet men in het (tweeling)familieonderzoek steeds verdacht zijn (zie pagina 22, "Roken en drinken van tweelingkinderen en hun ouders"). Op grond van de tweelingcorrelaties kan men reeds een

goede schatting van de genetische en omgevingsinvloeden op probleemgedrag maken. Daarbij wordt echter een deel van de informatie die in de gegevens aanwezig is onbenut gelaten, namelijk de spreiding of variantie van de eigenschap en de spreiding in binnen-paar verschillen of de covariantie. Daarom gebruikt men in plaats van correlaties tegenwoordig meestal technieken die deze extra informatie wel gebruiken. Toepassing van deze technieken liet bijvoorbeeld zien dat een gemeenschappelijke omgeving, zoals gezin of school, hetzelfde effect heeft op verschillende typen probleemgedrag, terwijl individuspecifieke omgevingsinvloeden voor elke probleemcategorie anders kunnen uitwerken. Analyse van het patroon van varianties en covarianties bevestigde ook de indeling van verschillende vormen van probleemgedrag in de twee hogere-orde categorieën internaliseren en externaliseren uit klinische observaties en eerder psychometrisch onderzoek.

Het onderzoek naar probleemgedrag bij 3-jarigen laat duidelijk zien dat erfelijke aanleg een belangrijke rol speelt bij de verklaring van individuele verschillen in dit gedrag. Kan men uit de resultaten de conclusie trekken dat probleemgedrag onbehandelbaar is? Nee. In feite zijn de resultaten van zo'n onderzoek van beschrijvende aard. Ze geven aan dat wat de meeste ouders doen tijdens de opvoeding geen grote effecten heeft op eventueel probleemgedrag van hun kinderen. Deze uitkomst is in overeenstemming met de resultaten van ander gedragsgenetisch onderzoek waaruit bleek dat omgevingsinvloeden als sociaal-economische klasse, ouderlijk warmte, één-versus twee-oudergezinnen bitter weinig invloed uitoefenden op de latere intelligentie, persoonlijkheid of psychische klachten van kinderen.

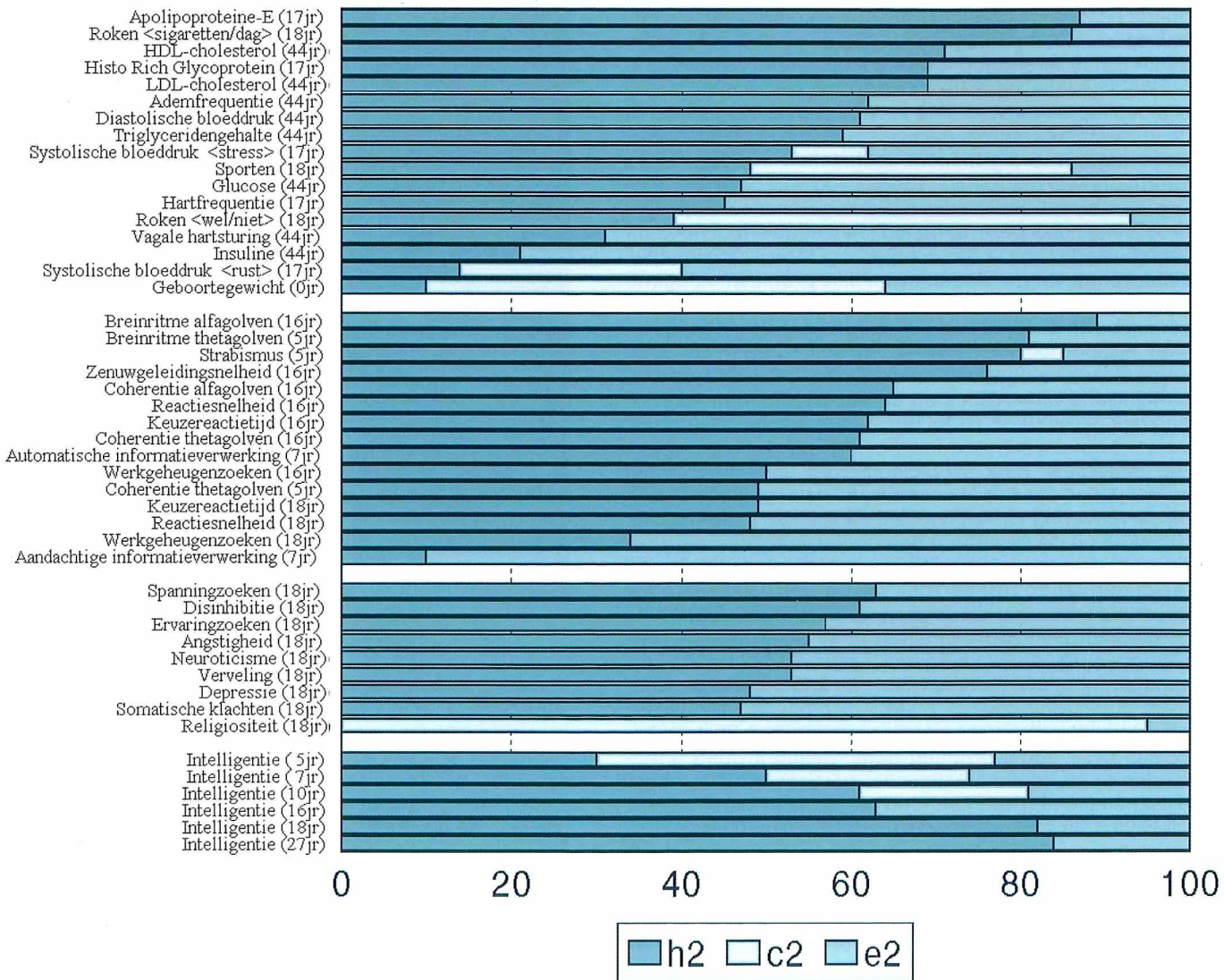
Alleen extreme gezinssituaties, zoals verwaarlozing, mishandeling en seksueel misbruik, hebben een aantoonbaar effect op de ontwikkeling van psychische problemen en gedragsstoornissen bij kinderen.

### **Gedrag en genetica**

In de afgelopen tien jaar heeft onze onderzoeksgroep gekeken naar erfelijke en omgevingsinvloeden op een scala aan eigenschappen. Uit die onderzoeken blijken genen over het algemeen van grote invloed te zijn op tal van aspecten van ons gedrag en onze gezondheid. Opvallend daarbij is echter de grote spreiding in de relatieve bijdrage van genetische factoren aan verschillende eigenschappen (zie het overzicht op pagina 20).



Van de biomedische variabelen vonden wij op de systolische bloeddruk (bovendruk) de geringste genetische bijdrage, terwijl die bij lipoproteïne A zeer groot is (zie ook hoofdstuk 3). Genetische factoren spelen maar een bescheiden rol bij de elektrische reactie van de hersenen op stimuli die aandacht vereisen. Het tegendeel doet zich voor bij de reacties tijdens automatische prikkelverwerking: daar is de rol van genetische factoren veel groter. Persoonlijkheidseigenschappen als angstig zijn, depressie en spanningsbehoefte vertonen een opvallende gelijkenis in genetische bijdrage: ongeveer 50 procent van de individuele verschillen komt op conto van genetische factoren. Gedeelde omgeving speelt hierbij geen rol; dit in tegenstelling tot sportgedrag of roken, waarbij gemeenschappelijke omgevingsfactoren een belangrijke rol spelen. Tenslotte blijkt godsdienstigheid ('al dan niet gelovig') vrijwel geheel door gemeenschappelijke omgevingsfactoren bepaald te zijn. Het overzicht toont ook schattingen van de erfelijke factoren die een rol spelen bij de score op IQ-tests afgeno-



Schattingen van erfelijke (h2), gemeenschappelijke (c2) en unieke (e2) omgevingsinvloeden op een reeks van eigenschappen die in ons psychofysiologisch laboratorium werden gemeten. Weergegeven zijn de gemiddelde schattingen voor mannen/jongens en vrouwen/meisjes. Er deden aan ons onderzoek groepen tweelingen van allerlei leeftijden mee. Bij de schattingen staat steeds de gemiddelde leeftijd van de groep waarop ze gebaseerd waren.

men op zes verschillende leeftijden; daaruit blijkt duidelijk dat de invloed van genetische factoren niet constant is over de jaren. Er is sprake van een patroon van toenemende invloed ervan op het IQ. Dit patroon kan het gevolg zijn van verschillende mechanismen. Het is mogelijk dat naarmate kinderen ouder worden nieuwe genen tot expressie komen die een extra invloed uitoefenen op het IQ. Het is ook denkbaar dat steeds dezelfde genen geactiveerd worden, maar dat hun effecten steeds belangrijker worden als het zenuwstelsel in de overgang van kleuter naar tiener uitrijpt. Dit zogenaamde genetische ‘amplificatiemodel’ lijkt van toepassing op het IQ: analyse van dezelfde groep tweelingen op vijf-, zeven- en tienjarige leeftijd laat zien dat dezelfde genen van invloed zijn, maar dat hun effect sterk in belang toeneemt; ze zijn er verantwoordelijk voor dat de bestaande verschillen steeds groter worden. Tenslotte moet er duidelijk op worden gewezen dat de tweelingmethode uitspraken doet over de relatieve bijdrage van genetische en omgevingsinvloeden. Wanneer in ons onderzoek wordt gevonden dat de bijdrage van genetische factoren aan de variantie in het IQ van volwassenen 80 procent is en dat 20 procent door omgevingsinvloeden wordt bepaald, dan is het onjuist om te concluderen dat omgevingsfactoren voor het IQ relatief onbelangrijk zijn. Men kan ook zeggen dat de omgevingen van mensen, voor zover van belang voor het IQ, niet erg van elkaar verschillen. Als ieder kind naar school gaat, TV kijkt, op de hockeyclub zit, een tot huiswerk aansprekende vader of moeder heeft enz., dan is de omgeving homogeen geworden. Alle dan nog resterende verschillen moeten dan wel van genetische oorsprong zijn.

### **Het vinden van “de genen voor”**

Gedragsgenetische analyses zijn er steeds op gericht de spreiding van gedrag in de bevolking op allerlei manieren getalsmatig uit te splitsen in genetische, gedeelde en unieke omgevingsinvloeden. Er is dan nog niets gezegd over de relatie van het bestudeerde gedrag met de feitelijk betrokken delen van het genoom: chromosomen en genen. De tweelingmethode, zoals hiervoor beschreven, is een belangrijke eerste stap. Nu het genoom van de mens ontrafeld is, kan ook de gedragsgenetica profiteren van de overvloed aan informatie over genen en eiwitten in de diverse databanken. De uitdaging waarvoor de psychologie van individuele verschillen zich thans geplaatst ziet is het leggen van de link tussen gedrag en DNA, oftewel het vinden van “gedragsgenen”. Enige terughoudendheid is echter gepast. De genetische bijdrage aan de complexe

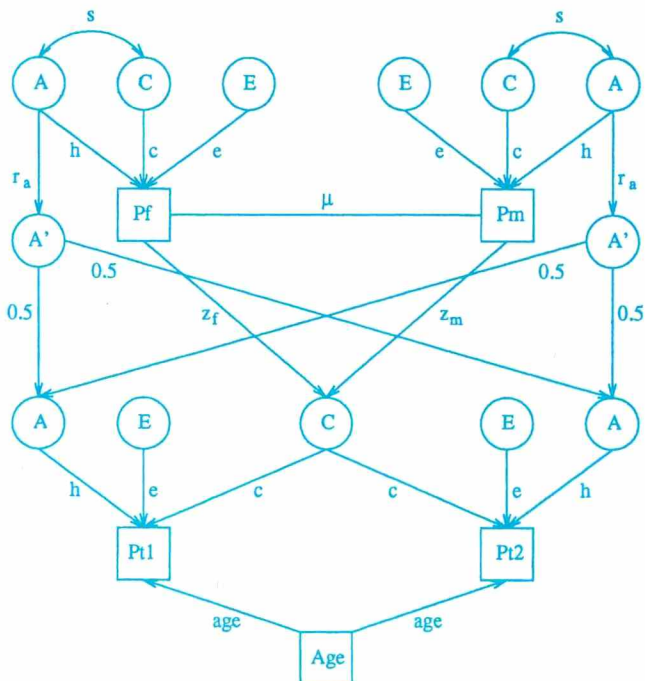
eigenschappen, zoals intelligentie, persoonlijkheid, de omgang met stress of risicogedrag zoals roken en drinken is niet terug te brengen tot één enkel gen met een simpel te traceren (Mendeliaans) overervingspatroon. Wij veronderstellen dat bij deze eigenschappen veel meer genen een rol spelen, waarbij elk van die genen op zich maar een gering effect zal hebben (de eigenschap is polygeen). De optelsom van al die kleine invloeden, in samenspraak met allerlei omgevingsinvloeden, bepaalt de mate van depressie, stressgevoeligheid, muzikaliteit, intelligentie, extraversie, enz. Wanneer onderzoekers (geldt ook voor de schrijvers van dit hoofdstuk) met enige passie spreken over “het gen voor” moet men zich bedenken dat het meestal gaat over één van de vele genen die in samenspraak met vele omgevingsinvloeden het gedrag beïnvloedt.

Het identificeren van onbekende genen kan leiden tot nieuwe aanwijzingen voor biochemisch en farmaceutisch onderzoek naar angststoornissen en depressie. Bovendien is het, ook als de functie van een eiwit waarvoor een gen codeert nog niet bekend is, mogelijk om binnen families personen op te sporen die een verhoogd risico lopen. Vroege diagnose is belangrijk, omdat ze tijdige en adequate behandeling mogelijk maakt of preventieve aanpassingen van de leefstijl.

Tenslotte leidt het vinden van genen, al lijkt dit paradoxaal, tot verbetering van het onderzoek naar relevante *omgevingsinvloeden*. Het bestaande bevolkingsonderzoek probeert uit te vinden of, patiënten, bijvoorbeeld patiënten met angst of depressieklachten, vaker aan een bepaalde verdachte omgevingsinvloed, bijvoorbeeld stress op het werk, hebben blootgestaan dan gezonde personen. Echter, bij de groep van gezonde personen zitten mogelijk ook veel personen die weliswaar aan de verdachte omgevingsinvloed blootstonden maar daar niet genetisch kwetsbaar voor waren. Zij worden niet ziek, en het effect van die omgevingsinvloed wordt daardoor onderschat. Door het vinden van genen kan de genetische gevoeligheid nauwkeurig worden vastgesteld. Onderzoek in een groep mensen waarvan de genetische gevoeligheid bekend is, zal veel beter laten zien welke omgevingsinvloeden op bijvoorbeeld angst en depressie van invloed zijn.



## ROKEN EN DRINKEN VAN TWEELINGKINDEREN EN HUN OUDERS



Pad-diagram voor een volledig tweelingen-en-ouder model. De vierkante hokjes bevatten de geobserveerd gegevens, in dit geval het drinkgedrag van de vader (Pf), de moeder (Pm) en de beide tweelingen zelf (Pt1 en Pt2). Een deel van de variantie in het drinkgedrag van tweelingen wordt verklaard door de leeftijd (age). De cirkels stellen de latente variabelen voor: de additieve genetische invloeden (A), de gemeenschappelijke (C) en unieke (E) omgevingsinvloeden. De invloed van die latente variabelen op het gedrag wordt weergegeven door de pad-coëfficiënten  $h$ ,  $c$ , en  $e$ .

Bron: Koopmans, J.R., The genetics of health-related behaviors. Proefschrift. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1997.

Bij het schatten van de bijdrage van genetische en omgevingsinvloeden wordt gebruik gemaakt van zg. variantie- en covariantie matrices om de geobserveerde gegevens te toetsen in structurele modellen. Zulke schattings technieken hebben het voordeel dat ze gemakkelijk kunnen worden uitgebreid met extra gegevens van andere familieleden, bijvoorbeeld de ouders. Naast de overdracht (transmissie) van genen van ouders naar hun kinderen wordt ook niet-genetische informatie overgedragen, de zg. culturele transmissie. Hiervan is ondermeer sprake als het voorbeeldgedrag van de ouders effect heeft op het gedrag van de kinderen. Zo'n gemeenschappelijke omgevingsinvloed wordt nogal eens verondersteld bij alcoholgebruik. In structurele modellen kunnen niet alleen de gegevens van andere familieleden worden opgenomen, maar ook de invloed van sekse en leeftijd. Bij alcoholgebruik in de adolescentie zijn dit belangrijke factoren; de kans dat kinderen wel eens gedronken hebben neemt tussen de 13 en 17 jaar toe van 2 procent naar 60 procent en jongens drinken meer dan meisjes.

Theoretische modellen waarin zowel genetische en omgevingsinvloeden als de culturele transmissie en leeftijd worden getest tegen de geobserveerde tweeling-tweeling, ouder-ouder en ouder-tweeling correlaties kunnen tamelijk complex worden. Een goed hulpmiddel is in dat geval de visualisatie van de structurele modellen in een zogenaamd pad-diagram (zie hiernaast).

Het model staat toe dat op oudere leeftijd een ander deel van de totale genetische aanleg tot expressie komt dan in de generatie van de kinderen. Alleen de subset A' van de additieve genen wordt doorgegeven van ouder naar kind (de helft aan ieder kind, padcoëfficiënt = 0.5). Culturele transmissie is weergegeven als de bijdrage van het drinkgedrag van vader ( $z_f$ ) en moeder ( $z_m$ ) aan de gemeenschappelijk omgeving van de tweeling. Omdat we veronderstellen dat dezelfde culturele transmissie heeft gespeeld voor de ouders bestaat ook daar een correlatie tussen genetische aanleg voor drinken en drinkomgeving ( $s$ ). De parameters  $h$ ,  $e$ ,  $c$ ,  $z_f$ ,  $z_m$  en  $s$  worden allen zo geschat dat ze optimaal passen bij het geobserveerde patroon van de correlaties tussen alle familieleden. Van

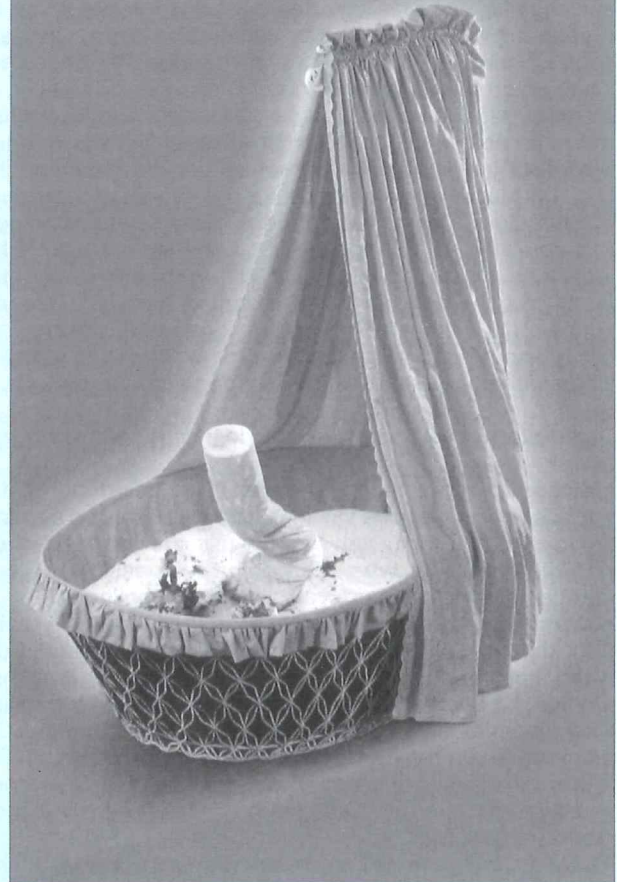
cruciaal belang is dat de rekenprocedure eenmaal voor de MZ en eenmaal voor de DZ kan worden herhaald. Er is dan extra informatie, omdat in het ene geval de correlatie tussen de latente additieve genetische factoren op 1.0 en in het andere geval op 0.5 kan worden gezet.

In de "risico"groep van 17 tot 25-jarige jongens kon met deze procedure de erfelijkheid van drinkgedrag op 48 procent worden geschat, terwijl de gemeenschappelijke omgevingsfactoren 32 procent van de variantie verklaarden. Zeer verrassend was de volledige afwezigheid van culturele transmissie. Hoewel ouders die graag en met regelmaat een glaasje alcohol drinken elkaar inderdaad als partner blijken te verkiezen (de correlatie tussen drinkgedrag van de ouders was 0.57) blijkt hun voorbeeldgedrag nauwelijks effect te hebben op de kinderen.

De niet-genetische overeenkomsten in drinkgedrag van de tweeling schuilen in andere door hen gedeelde omgevingsinvloeden waarbij gedacht kan worden aan vrienden, popgroepen en TV series. De tweelinguitkomsten kunnen als steun worden opgevat voor de idee dat interventie van alcoholmisbruik bij adolescenten vooral gericht moet zijn op het geven van tegenwicht aan invloeden uit de eigen leeftijdsgroep, de zg. peer pressure.

Drinken gaat bij jongeren vaak samen met roken. Met behulp van de schattingstechnieken kan men de vraag beantwoorden of rook- en drinkgedrag beïnvloed worden door dezelfde genetische factoren en/of omgevingsfactoren. Een voorbeeld hiervan is onze tweelingstudie naar het rook- en drinkgedrag bij 2394 jongeren. Zij werden opgedeeld in drie leeftijdsgroepen. Uit deze studie bleek dat tot 16 jaar bij zowel roken als drinken van jongeren vooral gedeelde omgevingsinvloeden een rol spelen. Daarna wordt de bijdrage van genetische factoren steeds groter. Dit patroon is het sterkst bij jongens. Op alle leeftijden gaan roken en drinken samen. Tot 16 jaar ontstaat deze samenhang door dezelfde omgevingsfactoren die kennelijk zowel roken als drinken toelaten of zelfs bevorderen. Daarna is de samenhang tussen roken en drinken gebaseerd op dezelfde genetische factor(en) die gelijktijdig óf de geneigdheid tot roken en drinken beïnvloeden, óf juist zorgen voor weerstand tegen beide.

# Kinderen?



## HET OOST-VLAAMS MEERLINGEN REGISTER

Sinds juli 1964 wordt aan alle in Oost-Vlaanderen werkende gynaecologen, kinderartsen en huisartsen gevraagd om, bij de geboorte van een meerling, systematisch alle onderzoeken te laten verrichten die vanuit medisch oogpunt bij meervoudige zwangerschappen van belang zijn. Opzet was nauwkeurig de zygotiteit te bepalen en een register van meervoudige geboorten in het leven te roepen om basisgegevens te verzamelen over zwangerschap, baring en vroege neonatale periode. De medewerking van artsen en kraamklinieken, op vrijwillige basis, is zo groot dat 98 procent van de geboorten wordt geregistreerd en ook een vooropgestelde vragenlijst wordt ingevuld door (para)medisch personeel van de kraaminrichting. De placenta wordt opgehaald door een vroedvrouw van het Oost-Vlaams Meerlingenregister voor onderzoek van de eivliezen en bepaling van genetische merkers bij ieder kind. Op deze basis wordt bij de geboorte de zygotie (een- of twee-eiig) van elke meerling bepaald. Tevens kunnen de eeneiige tweelingen ingedeeld worden op grond van de dag na de bevruchting waarop een embryo zich splitste (tussen de eerste en de twaalfde dag).

Deze splitsing kan op verschillende tijdstippen plaatsgrijpen:

- *Vroege splitsing*: 1 tot 3 à 4 dagen na de bevruchting, d.i. vóór de vorming van de vliezen chorion (buiten) en amnion (binnen). De placenta van deze tweeling is van het **dichoriaaldiamniotisch** type (zie pagina hiernaast: **A**). Dit is identiek met de placenta van dizygote tweelingen.
- *Intermediaire splitsing*: 4 tot 6 à 7 dagen na de bevruchting, d.i. na de vorming van de blastocyst (waarvan de wand het chorion vormt) en vóór de vorming van het amnion. De twee embryo's hebben een gemeenschappelijke placenta en chorion, maar een eigen amnion. De placenta is van het **monochoriaaldiamniotisch** type (**B**). Alle monochoriale tweelingen zijn monozygoot. De omgekeerde regel, d.i. dat monozygote tweelingen monochoriaal zijn, gaat niet op.
- *Late splitsing*: na de 8ste dag na de bevruchting, d.i. na

de vorming van chorion en amnion. Het ei is reeds ingeplant, na vorming van het amnion. De twee vruchten zijn omringd door één amnion en één chorion en hebben één gemeenschappelijke placenta. De placenta is van het **monochoriaalmonoamniotisch** type (**C**). Tot dit type behoren de Siamese tweelingen.

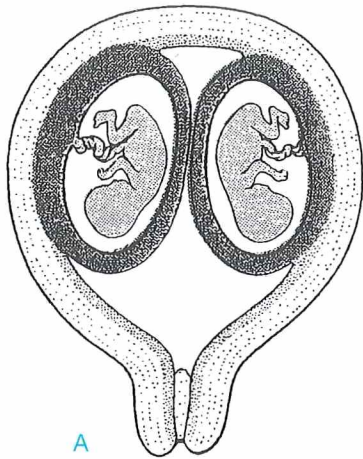
De verhouding van de verschillende placentastructuren bij de monozygote tweelingen is de volgende: één derde is dichoriaal, tweederde is monochoriaaldiamniotisch en 2 à 3 procent is monochoriaalmonoamniotisch.

Enkele belangrijke verschillen tussen deze groepen zijn: Bij monochoriale tweelingen komt rond de geboorte meer ziekte en sterfte voor dan bij dichoriale eeneiige tweelingen en dizygote tweelingen.

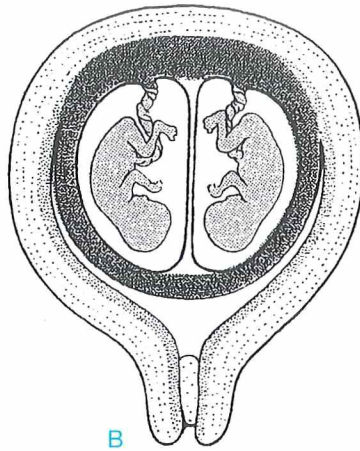
Monoamniotische tweelingen zijn hoofdzakelijk (voor 75 procent) van het vrouwelijk geslacht.

Monochoriale tweelingen hebben, bij de geboorte, veel grotere gewichtsverschillen binnen de tweeling dan de dichoriale eeneiige tweelingen, hetgeen een invloed zou kunnen hebben op bepaalde fysische en mentale eigenschappen op latere leeftijd. De inactivatiepatronen van het X-chromosoom bij eeneiige dichoriale meisjes-tweelingen, dit zijn tweelingen met vroege splitsing, vertonen soms grote en belangrijke verschillen binnen de tweeling, die niet worden teruggevonden bij monochoriale meisjes-tweelingen. Dit ook kan een invloed hebben op latere kenmerken, die via het X-chromosoom worden overgeërfd.

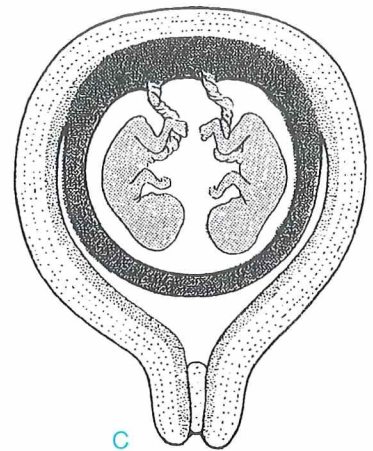
Tot in de jaren tachtig van de vorige eeuw was de totale tweelingfrequentie ongeveer 1 procent van alle geboortes in Vlaanderen en waren ongeveer 55 tot 60 procent van de tweelingen tweeeiig. De laatste jaren daarentegen is de totale tweelingfrequentie sterk gestegen voornamelijk door het gebruik van medicatie en medische interventie bij de behandeling van infertiliteit. Ongeveer 50 procent van alle tweelingen en nagenoeg alle drielingen, die nu in Vlaanderen worden geboren, zijn het gevolg van zo'n



A



B



C

medische interventie. In Nederland evenals in de meeste geïndustrialiseerde landen is een vergelijkbare trend te zien, hoewel Vlaanderen koploper blijft! Doordat de overgrote meerderheid van de meerlingen, die geboren worden na medische interventie, meereïg zijn is heden ten dage, in Vlaanderen, ongeveer 75 procent van de nieuwgeboren tweelingen en 95 procent van de nieuwgeboren drielingen meereïg. Bij spontane drielingen daarentegen is ongeveer 25 procent eeneïg, 50 procent tweeeïg en 25 procent drieëïg. De frequentie van spontane drielinggeboortes is ongeveer 1 op 10.000. Natuurlijke meerlingen van hogere orde (vier, vijfelingen...) zijn buitengewoon zeldzaam.

De cijfers zijn heel duidelijk: het aantal meerlingen is sinds 1985 aanzienlijk toegenomen en neemt heden ten dage nog altijd toe. Specialisten spreken van een meerlingenepidemie. Dit is hoofdzakelijk te wijten aan het verhoogd aantal onvruchtbaarheidsbehandelingen onder meer in vitro fertilisatie. Meervoudige zwangerschappen kunnen

ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid van het kind en betekenen een hoge kostenpost voor de gemeenschap: de mortaliteit en morbiditeit (met levenslange handicaps) rond de geboorte zijn bij meerlingen vele malen hoger dan bij eenlingen. De vroeggeboorte is hiervan de voornaamste oorzaak, vooral wanneer die gepaard gaat met een zeer laag geboortegewicht. Heden ten dage wordt de meervoudige zwangerschap van hogere orde (drielingen, vierlingen, etc.) vaak aangepakt door selectieve embryo-reductie. De laatste jaren vertegenwoordigen meerlingen ongeveer 4,5 procent van alle pasgeboren.

Dankzij de medewerking van het Oost-Vlaams Meerlingenregister is bijvoorbeeld onderzoek gedaan naar de genetica van de meervoudige zwangerschap in samenwerking met het Nederlands Tweelingenregister van de Vrije Universiteit in Amsterdam. Daarnaast zijn onder meer studies verricht naar de invloed van genetische en omgevingsfactoren op hart en vaten, op gedragsproblemen en op mentale retardatie bij meerlingen.

Bron: Loos, R., e.a., The East Flanders Prospective Twin Study: a Population based Register. *Twin Research* 1 (4): 167-175, 1998.