

# TWINFO LAINFO



INFORMATIE-BULLETIN VAN HET NEDERLANDS TWEELINGENREGISTER

---

## HET NEDERLANDS TWEELINGEN REGISTER:

### Waarom, waartoe, hoe en wat

---

Met het aanleggen van het Nederlands Tweelingen Register (kortweg NTR) werd op 1 februari 1987 een aanvang gemaakt. Aan ouders van meerlingen wordt via de babyfelicitedienst 'Happy Service' gevraagd of zij er bezwaar tegen hebben dat zij en hun meerling (meestal een tweeling) worden opgenomen in het register, en of ze het goed vinden op een later tijdstip benaderd te worden met een verzoek mee te werken aan wetenschappelijk onderzoek. (Dat verzoek kan dan uiteraard worden afgewezen: opname in het register verplicht tot niets!). **In veel gevallen komt medewerking aan onderzoek neer op het invullen en retourneren van één of meer vragenlijsten.**

Kort nadat wij toestemming van de ouders hebben verkregen, ontvangen zij een kort vragenlijstje waarin gevraagd wordt naar zaken als geboortegewicht, problemen rond de geboorte, rook- en drinkgewoontes tijdens de zwangerschap, etc.

Als de kinderen zo rond de 1½ jaar zijn, wordt een meer uitvoerige vragenlijst gestuurd. De aldus verkregen informatie wordt **gescheiden van de namen en adressen** in een computer opgeslagen. De gegevens zijn voor de onderzoekers op zichzelf al interessant (elders in deze TWINFO leest u iets over het soort van analyses die op deze gegevens

kunnen worden uitgevoerd), maar zij worden óók verzameld om op een later tijdstip (bijvoorbeeld als de kinderen 6 jaar zijn) gebruikt te worden om gerichte steekproeven te trekken. Zo zijn sommige onderzoekers geïnteresseerd in het verschijnsel dat de kans op een tweelinggeboorte (met name van een twee-eiige tweeling) groter is als dat al eerder in de familie is voorgekomen. Dat wijst dus op een erfelijke invloed op de kans dat een vrouw een tweeling ter wereld brengt. Voor een onderzoeker met die interesse is het nodig over een aantal coöperatieve gezinnen te kunnen beschikken in wier familie meer tweelingen voorkomen. Het register biedt die mogelijkheid. Het zal duidelijk zijn, dat in zo'n geval de scheiding van adressen en persoonsgegevens (in het voorbeeld is dat persoonsgegevens dan het antwoord op de vraag: komen in uw familie meer tweelingen voor?) doorbroken moet worden. Voor de beslissing om dat te doen zijn wijzelf verantwoordelijk.

Naast het hierboven gegeven voorbeeld over onderzoek naar de bijdrage van erfelijke factoren aan de kans op een tweelinggeboorte, zijn er talloze andere vragen die met behulp van tweelingen goed te beantwoorden zijn. Bijvoorbeeld: in welke mate zijn verschillen in gedrag, ontwikkeling, risico op bepaalde ziektes e.d. door erfelijke factoren bepaald? Of: is de verhouding tussen de bijdrage van erfelijke en die van omgevingsfactoren ten aanzien van een bepaalde eigenschap constant gedurende de ontwikkeling of wisselen periodes met sterke genetische invloed die met sterke omgevingsinvloed elkaar af?

Aan al dat soort onderzoeksvragen willen wij nu en in de toekomst werken en het tweelingenregister dat wij thans opbouwen, zal daarbij onmisbaar zijn.

Zoals eerder opgemerkt, wordt veel informatie per

---

#### Redactie

Prof.dr. J.F. Orlebeke  
Prof.dr. A.W. Eriksson  
Mevr.drs. D.I. Boomsma

#### Secretariaat

Mevr. A.J.M. Jonker  
Vrije Universiteit  
De Boelelaan 1111, B-012  
1081 HV Amsterdam  
Tel. 020-548.3863 (behalve ma en di)

---

TWINFO: nr. 2, februari 1989

vragenlijst verzameld. Maar ook kan het voorkomen dat wij u en/of uw kinderen persoonlijk willen ontmoeten om informatie te verkrijgen die niet met behulp van een vragenlijst opgevraagd kan worden. Zo zal in de komende tijd een beroep worden gedaan op gezinnen in wier familie meerdere tweelingen voorkomen, omdat we belang stellen in de aard van de erfelijke bepaaldheid van 'het krijgen van tweelingen'.

Ook zullen wij in het komende jaar tweelingen gaan bestuderen ten aanzien van de ontwikkeling van het aandachts- en concentratievermogen bij kinderen tussen  $\pm 3$  en 6 jaar. Voor zo'n onderzoek wordt dan een groep tweelingen geselecteerd, omdat iets meten aan de kinderen zelf tijd vergt en dus niet bij alle tweelingen uit het register hoeft en kan.

Hoort u dus een poosje niets van ons, dan mag u daaruit niet concluderen dat we niet meer geïnteresseerd zijn. En we blijven uiteraard via het jaarlijks krantje in contact met elkaar.

---

Wij willen hier nadrukkelijk alle families bedanken die tot nog toe energie en tijd hebben vrijgemaakt voor het invullen en terugzenden van één of meer vragenlijsten, alsook diegenen die foto's hebben meegestuurd.

---



Samen rennend naar de eindstreep. Pavel, links, en Petr Klimes vechten het samen uit op de finish van de Dublin Marathon, gewonnen door Pavel in 2:14.21. Pavel hoorde zijn broer niet schreeuwen om samen de finish over te gaan.

---

## HART- EN VAATZIEKTEN

In een pas afgesloten onderzoek met tweelingen van  $\pm 17$  jaar is nagegaan wat de bijdrage is van erfelijke en omgevingsfactoren aan de risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Hierbij is onder meer gebleken dat - vooral bij jongens - het cholesterolgehalte in het bloed in zeer sterke mate genetisch is bepaald. Dat kan worden afgeleid uit het gegeven dat het cholesterolgehalte bij monozygote tweelingen heel sterk (voor zo'n 85%) gelijkend is, terwijl die overeenkomst bij dizygote paren niet groter is dan 45%.

Bij de bloeddruk (een andere risicofactor) ligt het weer iets anders: verschillen tussen mensen in het niveau van de bloeddruk (zoals bijv. door een dokter in diens spreekkamer gemeten) lijken zich niet veel van erfelijke factoren aan te trekken: de *toename* in bloeddruk onder invloed van geestelijke belasting varieert sterk tussen mensen en die verschillen staan - alweer; vooral bij mannen - onder krachtige genetische controle. Hiernaast vindt u een groepsfoto van een deel van de tweelingen die aan dit onderzoek hebben meegewerkt.



---

Met dank aan de baby-felicitatiedienst 'Happy Service' en zijn medewerkers voor de bemiddeling bij het tot stand brengen en uitbreiden van het register.

---

## ALGEMENE ACHTERGRONDEN VAN TWEELINGONDERZOEK

### zygositeitsbepaling en oorzaken voor een tweelinggeboorte

---

Zoals u in de vorige Twinfo heeft kunnen lezen, wordt er naast het aanleggen van een register van jonge tweelingen, ook nog ander tweelingonderzoek gedaan bij onze vakgroep (Psychofysiologie). Een van die onderzoeken wordt gedaan bij tweelingen tussen de 14 en 20 jaar en richt zich op risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. Aan dit onderzoek hebben overigens niet alleen tweelingen meegedaan, maar ook hun ouders. Totaal 160 gezinnen uit Amsterdam en omgeving. Dit onderzoek wordt gedaan met *tweelingen* om te achterhalen wat de bijdragen van erfelijke factoren zijn aan de bekende risicofactoren voor het ontstaan van hart- en vaatziekten (het is dus niet zo dat het tweeling zijn op zich een risicofactor is). In dit stukje treft u eerst iets aan over dat gedeelte van het onderzoek dat te maken heeft met algemene achtergronden van tweelingonderzoek, namelijk hoe weet je of je met een een- of twee-eiige tweeling te doen hebt en waarom krijgen sommige mensen een tweeling?

Bij ieder tweelingonderzoek is het van het grootste belang nauwkeurig te weten of de tweeling een- of twee-eiig is. De zygositeitsbepaling (zygoot is een grieks woord dat gebruikt wordt voor een bevruchte eicel, monozygoot (MZ) en dizygoot (DZ) zijn aanduidingen voor een-eiig en twee-eiig) is uitgevoerd door het Centraal Laboratorium van de Bloodtransfusiedienst in Amsterdam. Daar werd voor alle tweelingen, behalve de jongen-meisje paren, een groot aantal bloedgroepen bepaald. De bekendste hiervan zijn A-B-O en Rhesus. In totaal werden zo'n 12 bepalingen gedaan. Dat wil zeggen, zolang bij de eerdere bepalingen geen verschillen werden aangetroffen. Zodra namelijk een verschil in bloedgroepen werd geconstateerd was het zeker dat de tweeling twee-eiig is. Omdat een-eiige tweelingen genetisch hetzelfde zijn, moeten ze immers ook identieke bloedgroepen hebben. Deze methode geeft dus 100% zekerheid zodra een verschil wordt aangetroffen: de tweeling is dan zeker twee-eiig. Als er geen verschillen worden gevonden na 12 bepalingen is die zekerheid niet helemaal 100%, het zou immers kunnen dat als er nog 10 aanvullende bepalingen werden gedaan er alsnog een verschil werd aangetroffen. Deze kans is overigens wel erg klein. In ons onderzoek waren er een aantal ouders die gewoon niet konden geloven dat hun tweeling een-eiig was, omdat ze bij de bevalling hadden gehoord dat de kinderen twee-eiig waren of omdat ze vonden dat ze niet echt op elkaar leken, hoewel dat dus de uitslag van het CLB was. Opvallend was, dat het omgekeerde niet voorkwam, alle ouders van twee-eiigen waren het met de uitslag van het CLB eens. Voor 6 een-eiige "tweelinggevallen" is daarom op het Instituut voor Antropogenetica van de Rijksuniversiteit in Leiden met behulp van een spectaculaire nieuwe techniek nogmaals een zygositeitsbepaling gedaan.

Nu niet met behulp van bloedgroepen, maar met behulp van DNA dat werd verkregen uit witte bloedcellen. Voordat we een beschrijving van deze nieuwe techniek geven, eerst de uitslag: alle "tweelinggevallen" bleken inderdaad een-eiig te zijn.

De DNA-techniek om zygositeit te bepalen is gebaseerd op het voorkomen van stukjes DNA die steeds uit dezelfde basevolgorde bestaan. Zulke stukjes komen vaak in meerdere kopieën achter elkaar voor en heten minisatellieten. Verspreid over het hele menselijk DNA komen deze minisatellieten bovendien meerdere malen voor. Het DNA wordt eerst met behulp van restrictie-enzymen in stukjes geknipt, die vervolgens op een gel worden gescheiden. De afzonderlijke minisatelliet fragmenten worden zichtbaar gemaakt met gemerkte probes, die zich specifiek aan de minisatellieten hechten. Je krijgt dan een patroon dat voor ieder individu nog meer specifiek is dan een vingerafdruk. MZ tweelingen zullen eenzelfde patroon vertonen en DZ tweelingen een afwijkend patroon.



### Alpha-1-Antitrypsine (AAT) en de tweelingzwangerschap Een verklaring voor het krijgen van twee-eiige tweelingen?

Alpha-1-Antitrypsine (AAT) is een eiwit molecuul dat bepaalde enzymen die proteasen heten, remt. Dat remmen noemt men inhibitie en daarom is AAT een protease inhibitor, afgekort tot PI.

Om AAT in de lever te kunnen maken heeft de mens bepaalde erfelijke factoren nodig die hij van zijn moeder en vader overerft. Deze erfelijke factoren heten PI-allelen. De drie meest bekende PI-allelen zijn PI-M, PI-S en PI-Z. Iedereen erft een PI-allel van vader en een van moeder, en heeft dus altijd een bepaalde combinatie van allelen, bijvoorbeeld PI-MM of PI-MS. PI-M geeft veel meer AAT in het lichaam dan PI-S en PI-Z. Mensen met een PI-MM combinatie hebben dus het meeste AAT, gevolgd door PI-MS en PI-MZ. De PI-ZZ combinatie geeft het allerminste AAT in het lichaam en dat wordt een AAT deficiënte genoemd.

Het is nadelig om weinig AAT te hebben en daarom vraagt men zich af waarom het PI-S en het PI-Z allel nog bestaan. Het lijkt erop dat het PI-S en PI-Z allel toch ergens goed voor moeten zijn, want anders zouden ze langzamerhand uit de bevolking zijn verdwenen.

Een oplossing hiervoor zou kunnen zijn dat mensen met PI-S en PI-Z allelen gemiddeld meer kinderen krijgen dan degenen met PI-MM allelen, bijvoorbeeld door het krijgen van meer tweelingen. In het tweelingonderzoek hebben we daarom bij de eerste 60 tweelingfamilies uit een beetje bloed bepaald welke PI-allelen ouders en de kinderen

hebben. Vervolgens hebben we het aantal PI-combinaties waarin een PI-S of een PI-Z allel zat vergeleken met het bekende aantal in de Nederlandse bevolking. Als dit aantal bij de tweelingfamilies een stuk groter blijkt te zijn dan bij de rest van de bevolking dan is er een goede reden om aan te nemen dat het PI-S en het PI-Z allel de kans op het krijgen van een tweeling vergroten.

Dit heeft geleid tot de volgende resultaten:

- De PI-ZZ en PI-SS combinaties kwamen niet voor, wel kwamen de PI-Z en PI-S allelen voor in combinatie met het PI-M allel.
- Alleen in tweelingfamilies met twee-eiige tweelingen waren er duidelijk meer combinaties met een PI-S of PI-Z allel.
- In deze 'twee-eiige' families hebben de vaders *niet* vaker een PI-S of PI-Z allel dan normaal, maar de moeders en tweelingen zelf *wel*.
- De moeders van twee-eiige tweelingen hebben vaker een PI-S allel en vaker een PI-Z allel dan normaal.
- Twee-eiige tweelingen bezitten vaker een PI-S allel dan normaal, maar een-eiige tweelingen niet.

Uit deze resultaten volgt dat een PI-S of PI-Z allel bij de moeder een van de oorzaken kan zijn voor het krijgen van een twee-eiige tweeling. Op de een of andere manier kan een lagere PI (minder AAT en dus minder remming van proteasen) leiden tot het vrijkomen van meerdere eities tegelijk bij de moeder. Hoe dat precies gaat is nog niet bekend, daar zal nog meer onderzoek voor nodig zijn.

### Enkele gegevens uit het NTR

De groep tweelingen waartoe ook die van u behoort, woog bij de geboorte per kind gemiddeld 2505 gram. De lengte is gemiddeld 46,8 cm. Jongens zijn gemiddeld één cm langer dan meisjes. De tweelingen worden gemiddeld 3 weken vroeger geboren in vergelijking met enkelingen. Als moeder tijdens de zwangerschap regelmatig rookte was het geboortegewicht iets lager. (NB. Het geboortegewicht is uiteraard in hoge mate afhankelijk van verscheidene andere factoren waarvan lengte en gewicht van de ouders vermoedelijk de belangrijkste zijn.)

Ongeveer 15% van alle ouders heeft zeer vermoedelijk een onjuist idee omtrent de zygositeit van hun tweeling. Dit blijkt uit het gegeven dat statistisch te veel ouders menen dat hun kinderen twee-eiig zijn. Als de opgaven van de ouders



Tekening Monica de Wit

allemaal juist zouden zijn, dan was 75% van alle tweelinggeboortes twee-eiig, terwijl het maar  $\pm$  60% mag zijn volgens de regel van Weinberg, zowel in de populatie als in het register.

In onderstaande tabel is de (theoretisch) verwachte en de feitelijk door de ouders opgegeven zygositeit weergegeven. Hierbij moet opgemerkt worden, dat de (niet voor vergissingen vatbare) 'DZ-ongelijk geslacht'-frequentie klopt met de cijfers in de populatie. Daarom is de conclusie, dat zo'n 15% van de ouders denkt dat hun tweeling DZ is terwijl het in feite om een MZ-tweeling gaat, vermoedelijk juist. Als de kinderen nog zo klein zijn is het dan ook vaak moeilijk uit te maken.

	DZ ongelijk geslacht	DZ gelijk geslacht	MZ
verwacht	29.7%	29.7%	40.6%
feitelijke opgave	29.7%	45.8%	24.5%



Volgens ons één-eiig!

## TWEELINGGEBORTES IN NEDERLAND

Over de periode van 1970 t/m 1984 waren er in totaal 2.569.897 geboorten. Daarvan bleken 26.777 tweelinggeboorten te zijn. Dat is 1.04%. Van die 26.777 tweelingparen waren er 15.644 twee-eiig of dizygoot (DZ) en 11.133 één-eiig of monozygoot (MZ). Dat is respectievelijk 58,42% en 41,58%. Globaal afrondend kan dus gezegd worden, dat over de genoemde 14-jarige periode van iedere 100 geboorten er één tweeling was en dat van alle tweelingen 60% DZ en 40% MZ is.

"Hoe weet men nu (bij het CBS, want daar komen deze cijfers vandaan) of een tweeling DZ of MZ is?", zo zult u zich wellicht afvragen.

In geval van een tweeling van ongelijk geslacht is dat geen probleem: zo'n tweeling is 'per definitie' DZ. Maar als het geslacht gelijk is, kan de zygositeit alleen goed worden vastgesteld via het bepalen van verschillende bloedgroepen. Dat kan met zulke grote aantallen als waar hierboven sprake van was, moeilijk gedaan worden. Men kan de DZ-MZ verhouding ook schatten door aan te nemen dat het aantal DZ-tweelingen van *gelijk* geslacht even groot is als dat van ongelijk geslacht. Dan is het aantal MZ-tweelingen gelijk aan het totaal aantal tweelingen verminderd met twee keer het aantal tweelingen van ongelijk geslacht. Deze rekentruc staat bekend als de 'regel van Weinberg'.

Het aardige van deze Weinberg-regel is, dat men een goede indruk kan verkrijgen over de MZ-DZ verhouding in vroeger jaren, ja zelfs over periodes van eeuwen geleden. Als er maar geboorteregis-

ters zijn waarin het geslacht van de kinderen duidelijk is aangegeven.

Past men de Weinberg-regel toe op alle sinds 1900 geboren tweelingen in Nederland, dan valt meteen op dat het aantal tweelinggeboortes niet altijd op die  $\pm$  1% van de periode 1970-1984 heeft gezeten, maar ongeveer 1.4% bedroeg in het begin van deze eeuw. De daling naar 1% is al voor WO II begonnen, maar heeft zich pas echt doorgezet vanaf 1960. De laatste paar jaar is er weer sprake van enig herstel (thans ca. 1,2%) met 1975 als dieptepunt: 0,96%.

Het tweede wat in het oog springt, is dat deze variaties in tweelinggeboortes praktisch geheel voor rekening komen van de DZ-paren. MZ-geboorten zijn nagenoeg constant: ca. 4 per duizend. Die  $4^\infty$  is universeel: men vindt dat in alle landen van de wereld. Dat laatste kan niet gezegd worden van de DZ-tweelingen. Het aantal dáárvan varieert niet alleen in de tijd, maar ook van land tot land: weinig in bijvoorbeeld Japan en veel in een land als Nigeria.

Er is al veel gespeculeerd over de oorzaken van die schommelingen in aantallen DZ-geboortes. Iets ervan kan wel verklaard worden, maar lang niet alles. Het herstel bijvoorbeeld van de DZ-frequentie zou (ten dele) het gevolg kunnen zijn van de gemiddeld hogere leeftijd waarop vrouwen hun eerste kind baren. Daarnaast is door sommige onderzoekers ook gewezen op de mogelijke invloeden van verstedelijking en van milieufactoren.



## WIL JE VANDAAG OF MORGEN JARIG ZIJN ?

### Het dilemma van een schrikkel-tweeling

Over een periode van vele jaren gerekend is één op de ca. 10.000 tweelingen een zgn. **schrikkel-tweeling**, dat wil zeggen, een tweeling die op **29 februari** het levenslicht aanschouwde. Dat is tamelijk zeldzaam; het komt namelijk ongeveer even vaak voor als de geboorte van een drieling! In Nederland bestaat een Vereniging van Schrikkel-tweelingen. Een uiterst exclusief gezelschap.

Nooit echt jarig zijn, altijd maar een dag moeten kiezen. Maar één keer in de vier jaar is het echt feest. Om die reden besloten Ady Argant-Kortink uit Venlo en Rita van den Berg-Kortink uit Den Bosch zichzelf een cadeautje te geven ter gelegenheid van hun 10e (40e) verjaardag. Ze spoorden 22 schrikkel-tweelingen in Nederland op en nodigden die uit voor een groot feest. Op 29 februari 1988 kwamen 15 van de 22 schrikkel-tweelingen bij elkaar en besloten tot de oprichting van de 'Nederlandse Schrikkel-tweelingenklub', zodat ze één keer in de vier jaar met z'n allen een groot feest kunnen geven.

Het zoeken naar andere schrikkel-tweelingen gaat natuurlijk door. Over vier jaar, in 1992, komen ze weer bij elkaar. De bedoeling is om ook het buitenland te bereiken. Twee Duitse schrikkel-tweelingen hebben zich al aangemeld. Wie weet wordt er in de toekomst ooit nog eens een Internationaal Schrikkel-tweelingenfeest gevierd.



---

### ouders van drielingen op de vrije universiteit

Op 17 december 1988 zijn 20 van de 30 in het NTR ingeschreven ouderparen van drielingen een dagje op de Vrije Universiteit geweest. Gewoon voor de aardigheid. Het was (naar onze mening) een erg geanimeerde dag. Een vrouwenarts, een geneticus, een gedragsgeneticus (dat is een psycholoog die aan genetica doet) en een pedagoog hebben een dag lang hun kennis van drielingen over deze ouders uitgestort. We hadden de indruk, dat dit gewaardeerd werd, ook al is kennis over de opvoeding van drielingen nog erg schaars. Helaas is zo'n dag voor tweeling-ouders niet goed mogelijk vanwege het aanzienlijk grotere aantal. Dat doen we dan maar schriftelijk met een krantje zoals dit.

Bij de uitnodiging aan de ouders was een formulierje bijgevoegd waarop de ouders aan konden geven welke problemen zij over het algemeen tegenkwamen bij de opvoeding van een meerling.

Uit de teruggestuurde lijstjes blijkt duidelijk, dat de meeste problemen te maken hebben met de verzorging van de kinderen: "Als ze alle drie huilen, kun je er maar twee oppakken". Niet alleen is het vele werk dat aan de verzorging vastzit een erg zware belasting, maar soms voelt moeder/vader zich ook schuldig, omdat de kinderen niet (snel) genoeg aandacht kunnen krijgen. Naarmate de kinderen ouder én zelfstandiger worden, zullen deze problemen minder worden. Dit laatste geldt niet voor de hoge kosten die het hebben van een drieling met zich meebrengt: een probleem dat ook vaak genoemd wordt. Belangstelling die niet verder gaat dan nieuwsgierigheid wordt niet op prijs gesteld. Gelukkig zijn er naast problemen ook leuke kanten aan het hebben van een drieling. Ouders zien met genoegen dat de kinderen onderling veel plezier aan elkaar beleven. En, zoals een ouderpaar schreef: "Eén baby is al leuk, een drieling is drie keer leuker!"