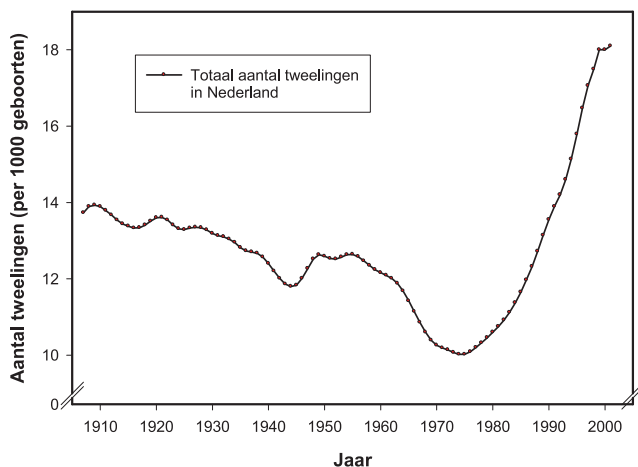


## Het aantal meerlinggeboorten: trends en oorzaken



Jacob F. Orlebeke

Het aantal meerlingen – en in het bijzonder tweelingen – is veel groter dan doorgaans wordt gedacht. Veel mensen realiseren zich niet dat van iedere dertig mensen die zij kennen, er gemiddeld één de helft van een tweeling is. In Nederland zijn volgens het CBS de laatste jaren circa 18 op de 1000 zwangerschappen een tweelingzwangerschap. Dat is niet altijd zo geweest. In de jaren zestig van de vorige eeuw waren het er ongeveer 12 op de 1000 en halverwege de jaren zeventig was het promillage gedaald tot ongeveer 10‰. Dat is goed te zien in Figuur 1, waarin het totaal aantal tweelinggeboorten (per 1000 levendgeborenen) in Nederland sinds het begin van de twintigste eeuw is weergegeven.



13

Figuur 1. Het verloop van alle tweelinggeboorten in Nederland sinds 1907 (bron: CBS). Kleine fluctuaties van jaar tot jaar zijn statistisch 'gladgestreken'.

Voorts valt op dat de meerlingfrequentie niet alleen varieert door de tijd heen, maar ook verschilt van land tot land. In Japan worden bijvoorbeeld aanzienlijk minder meerlingen geboren dan in Europa (circa 6 op de 1000 tegen gemiddeld 13 op de 1000 in Europa). Nigeria is het vaak aangehaalde andere uiterste: circa 40 op de 1000!

In Scandinavische landen worden de meerlingfrequenties al verscheidene eeuwen in kerkelijke registers bijgehouden. Uit die historische gegevens blijkt dat vóór 1900 het aantal tweelinggeboorten aanzienlijk hoger lag dan in de periode daarna: ongeveer 17 op de 1000 geboorten in de tweede helft van de achttiende eeuw (in sommige gebieden zelfs meer dan 20 op de 1000). Na 1900 heeft het promillage zich in de meeste Europese landen gestabiliseerd rond de 12‰, afgezien van de apart te bespreken veranderingen tussen 1960 en 2005.

Dit hoofdstuk gaat over de factoren die van invloed zijn op (variaties in) het aantal meerlinggeboorten (tweelingen in het bijzonder).

## Zygositeit

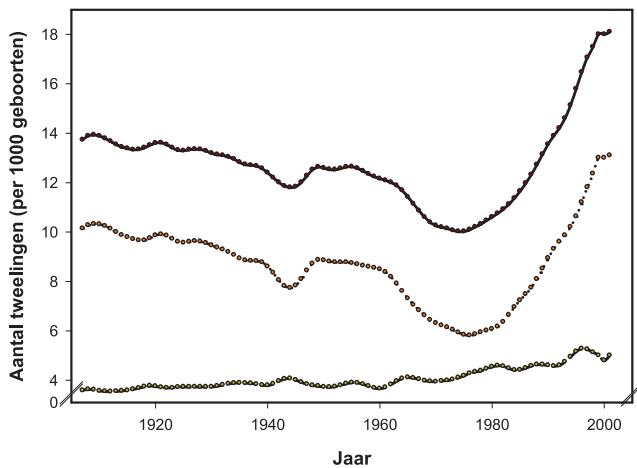
Het is van belang erop te wijzen dat het totaal aantal tweelinggeboorten de optelsom is van eeneiige (monozygote of MZ) en twee-eiige (dizygote of DZ) tweelingen. De eeneiige tweelingzwangerschap ontstaat als één bevrucht eitje zich tijdens het transport door de eileider deelt in twee identieke eitjes, die zich vervolgens in de baarmoederwand innestelen. Bij de twee-eiige zwangerschap is sprake van twee verschillende eitjes (als gevolg van een dubbele ovulatie), die elk door een andere zaadcel worden bevrucht. Eeneiige tweelingen zijn genetisch (vrijwel) geheel gelijk, twee-eiige tweelingen lijken genetisch gemiddeld voor 50% op elkaar, net als ‘gewone’ broers en zussen. Het geslacht van eeneiige tweelingen is altijd hetzelfde, terwijl dat van twee-eiige tweelingen gelijk of ongelijk kan zijn. Daarom is een tweeling die bestaat uit een jongen en meisje altijd twee-eiig. Als het geslacht gelijk is, weten we niet zeker of het om een twee-eiige of een eeneiige tweeling gaat en zijn er andere methoden nodig om de zygositeit vast te stellen. Om te beginnen kan men kijken naar gelijkenissen in uiterlijke kenmerken zoals gelaat, kleur van de ogen en het haar en of het lastig is (vooral voor buitenstaanders) om de kinderen uit elkaar te houden. Er bestaan vragenlijstjes voor deze wijze van zygositeitsbepaling. Maar ook met die methode wordt toch altijd nog zo’n 5% van de tweelingen van gelijk geslacht onjuist ingedeeld. De (bijna) perfecte bepaling kan worden uitgevoerd met behulp van bloedgroepen of DNA. Dat is echter tamelijk kostbaar en het is feitelijk onuitvoerbaar om langs die weg van alle tweelingen in (bijvoorbeeld) Nederland de zygositeit te bepalen. Wel is het

mogelijk om een schatting te maken van de percentages eeneiige en twee-eiige tweelingen die er in een bepaalde periode in een land zijn geboren.

### De regel van Weinberg

Wilhelm Weinberg bedacht reeds in 1901 een manier om van alle geboren tweelingen de proporties eeneiig en twee-eiig vast te stellen zonder de zygositeit van ieder individueel paar te hoeven weten. Uitgaande van de veronderstelling dat het aantal tweelingen van ongelijk geslacht (altijd twee-eiig) ongeveer even groot is als het aantal twee-eiige tweelingen van gelijk geslacht, moet het totaal aantal twee-eiige tweelingen gelijk zijn aan twee keer het aantal tweelingen van ongelijk geslacht. Het verschil tussen dat getal en het totaal aantal geboren tweelingen geeft dan het aantal eeneiige tweelingen. Deze formule staat sindsdien bekend als de ‘regel van Weinberg’.

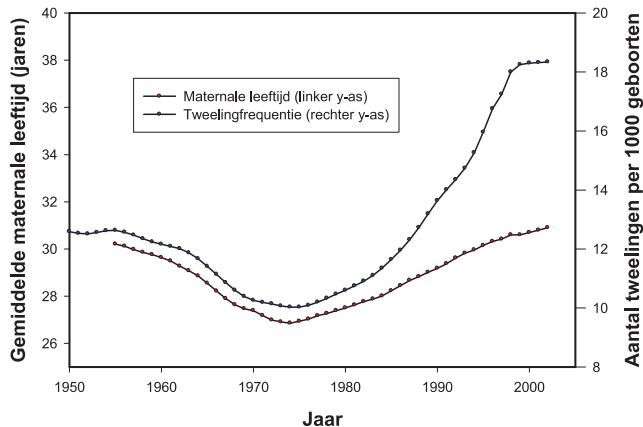
Als die regel wordt toegepast op alle in Nederland geboren tweelingen zoals weergegeven in Figuur 1, dan blijkt dat variaties in de totale tweelingfrequentie hoofdzakelijk (of misschien zelfs uitsluitend) zijn toe te schrijven aan variaties in het aantal geboorten van twee-eiige tweelingen. Dat is te zien in Figuur 2. Het lijkt erop dat het promillage eeneiige tweelingen tamelijk constant is, rond de 4%. Dat zien we ook in andere landen. Het valt wel op dat zich de laatste jaren (overall) een zeer lichte toename van de geboortefrequentie van eeneiige tweelingen voordoet. Speculaties over de mogelijke oorzaken daarvan komen in de volgende paragraaf aan de orde.



Figuur 2. Het resultaat van toepassing van de Weinberg-regel op de gegevens uit Figuur 1.

## De leeftijd van de moeder

De uiterst snelle afname van de tweelingfrequentie tussen ongeveer 1960 en 1975 (in Nederland, maar ook in alle ons omringende landen) is zeer vermoedelijk veroorzaakt door de parallel daaraan optredende daling van de gemiddelde leeftijd waarop vrouwen kinderen kregen. Verscheidene onderzoekers hebben aangetoond dat de kans op een twee-eiige tweelingzwangerschap bij vrouwen tussen 35 en 40 jaar ongeveer twee keer zo groot is als die bij vrouwen die jonger zijn dan 25 jaar. Dit houdt verband met het gegeven dat de kans op onregelmatigheden in de ovulatie (bij een twee-eiige zwangerschap komen twee eitjes tegelijk beschikbaar) toeneemt met de leeftijd. Voor Nederland zijn de veranderingen in maternale leeftijd en die in tweelinggeboorten in één grafiek weergegeven (Figuur 3). De maternale leeftijd is de door het CBS opgegeven gemiddelde leeftijd waarop vrouwen in het betreffende jaar kinderen kregen.



16 Figuur 3. Gemiddelde maternale leeftijd sinds 1950 (linker y-as) en tweelinggeboorten (rechter y-as). Bron: CBS.

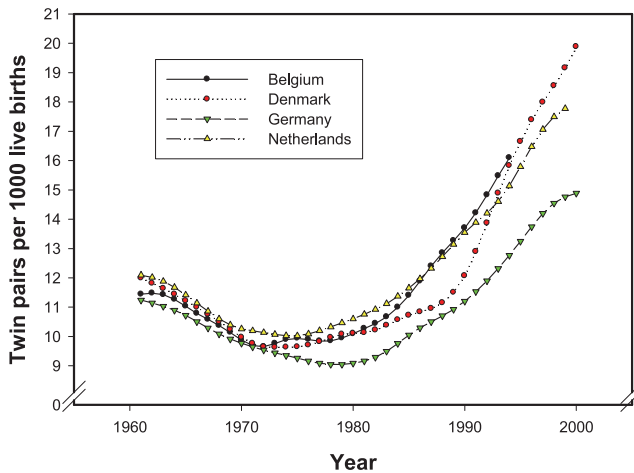
Deze figuur is uiteraard op zichzelf geen bewijs voor een causaal verband tussen maternale leeftijd en tweelingfrequentie, maar in combinatie met de resultaten van ander onderzoek lijkt die causaliteit wel erg waarschijnlijk. Die vermoedelijk juiste conclusie wordt bovendien versterkt door het gegeven dat vanaf circa 1975 niet alleen de maternale leeftijd weer is toegenomen, maar ook het aantal tweelingen.

De parallel tussen maternale leeftijd en tweelingfrequentie zet zich na 1975 voort, maar na 1984 stijgt het aantal tweelinggeboorten veel sneller dan op

grond van de maternale leeftijd verwacht zou mogen worden. Die surplus-toename van tweelingen moet zeer vermoedelijk worden toegeschreven aan de steeds groter wordende invloed van de moderne vruchtbaarheidstechnieken.

De CBS-gegevens die aan Figuur 3 ten grondslag liggen, maken het mogelijk om een schatting te maken van het surplus aantal tweelingen, dat wil zeggen het aantal tweelingen dat er meer wordt geboren dan op grond van het verband met de maternale leeftijd (zoals dat vóór 1975 bestond) kan worden verwacht. In 1990 waren dat er driehonderd, wat neerkomt op circa 10% van alle in dat jaar geboren tweelingen. Dat aantal komt overeen met het aantal vrouwen dat in 1989 behandeld was met het ovulatiestimulerende hormoon *clomifeencitraat* (Clomid®). Dat synthetische hormoon werd begin jaren tachtig al gebruikt om onvruchtbaarheid te behandelen, voordat de IVF-techniek en daarvan afgeleide verbeteringen een paar jaar later geleidelijk aan werden ingevoerd. Hormoonbehandelingen en IVF worden thans doorgaans gecombineerd gebruikt. Beide hebben in belangrijke mate bijgedragen aan de groei van het aantal meerlinggeboorten. Clomid stimuleert de ovulatie en vergroot daardoor de mogelijkheid van een zogeheten dubbele eisprong en daarmee de kans op een twee-eiige tweeling. Daar komt bij dat hormonale behandeling voor onvruchtbaarheid vaak wordt toegepast bij *relatief* oudere vrouwen, bij wie de kans op een tweelingzwangerschap toch al groter is. Daarnaast is bevruchting buiten het lichaam (in-vitrofertilisatie, IVF) steeds meer in zwang gekomen (zoals gezegd, meestal ondersteund door hormonen) en verder geperfectioneerd. Om de kans op een zwangerschap te vergroten plaatsen gynaecologen doorgaans meerdere bevruchte eicellen in de baarmoeder terug, ofschoon men daar de laatste jaren wel veel terughoudender mee omgaat (meestal niet meer dan twee embryo's per behandeling). Uiteindelijk zijn de gezondheidsrisico's van een meerlingzwangerschap toch groter dan die van een gebruikelijke zwangerschap van één foetus.

Al deze nieuwe vruchtbaarheidstechnieken hebben, in combinatie met de steeds hoger wordende leeftijd waarop vrouwen kinderen krijgen, geleid tot een spectaculaire toename van het aantal meerlingen, voornamelijk tweelingen. In een aantal andere West-Europese landen is dezelfde trend te zien als in Nederland, zoals weergegeven in Figuur 4.



Figuur 4. Tweelinggeboorten sinds 1960 in vier West-Europese landen. (Bron: nationale statistische bureaus).

Uit Figuur 3 kan worden geconcludeerd dat de stijging van het aantal tweelingen na 1975 aanvankelijk nog vrijwel geheel voor rekening kwam van de toename van de maternale leeftijd, maar dat geleidelijk aan de bijdrage van de medische technologie groter is geworden en (ruw geschat) 50% van het tweelingensurplus verklaart. Van alle succesvolle IVF- en ICSI-behandelingen resulteert naar schatting 25% in een meerlingzwangerschap (Huisjes et al., 1998). Volgens de NVOG (Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie) werden er van de 194.000 in 2004 in Nederland geboren kinderen circa 4570 na een IVF- of ICSI-behandeling geboren. Indien 25% daarvan deel van een meerling is (dus ongeveer 1140), dan zou dat aantal zo'n 500 tweelingparen moeten omvatten.

### Uitsluitend twee-eiige tweelingen?

We zagen reeds dat de variaties in meerlingfrequenties alleen of hoofdzakelijk het aantal twee-eiige tweelingen betreft. De statistieken van de laatste decennia wijzen er evenwel op dat er sprake is van een lichte toename in de frequentie van eeneiige tweelingen ten opzichte van het jarenlange alom stabiele promillage van circa 4 op de 1000. Die trend is in verscheidene landen waarneembaar. Volgens sommigen is die groei een gevolg van het toenemend gebruik van anticonceptiemiddelen. Dat vermoeden is echter waarschijnlijk onjuist, omdat de toename van het aantal eeneiige tweelingen in de meeste

landen al begon vóór de grootschalige invoering van ‘de pil’ en in andere landen geruime tijd daarna.

Het is ook mogelijk dat het gebruik van synthetische hormonen bij de behandeling van vruchtbaarheidsproblemen ogenschijnlijk een toename van het aantal eeneiige tweelingen heeft veroorzaakt, namelijk doordat er minder twee-eiige tweelingen van ongelijk geslacht dan van gelijk geslacht worden geboren. Door toepassing van de regel van Weinberg wordt zodoende het totaal aantal twee-eiige tweelingen *onderschat* en bijgevolg het aantal eeneiige tweelingen *overschat*. Kortom, de toename van het aantal eeneiige tweelingen zou het resultaat kunnen zijn van de omstandigheid dat niet meer voldaan wordt aan de assumpties van de Weinberg-regel.

Als we de tijdreeks van eeneiige-tweelinggeboorten in Nederland nauwkeuriger bekijken, lijkt het er bovendien op dat de toename van het aantal eeneiige tweelingen – zij het op uiterst bescheiden schaal – al in de eerste helft van de twintigste eeuw is begonnen, toen er dus nog helemaal geen sprake was van onvruchtbaarheidsbehandeling met synthetische hormonen. In Duitsland bijvoorbeeld was de frequentie van eeneiige tweelingen tussen 1910 en 1920 ongeveer 3,25‰, in de jaren zestig 3,6‰ en van 1995 tot heden circa 4,4‰. In Nederland was dat respectievelijk 3,5‰, 3,9‰ en 4,6‰. Ook in Denemarken en in Engeland en Wales zien we die trend. Deze cijfers wijzen erop dat de toename van het aantal eeneiige tweelingen geen fenomeen van de laatste decennia is, maar zich al manifesteerde vóór de invoering van (orale) anticonceptiemiddelen en vruchtbaarheidsstimulerende middelen. Dat laatste lijkt de toename van eeneiige tweelingen echter wel versneld te hebben.

Het vermoeden dat de werkelijke oorzaak van de toename van het aantal eeneiige tweelingen gezocht moet worden in een verschuiving van de ratio tussen het aantal twee-eiige tweelingen van gelijk en die van gemengd geslacht (naar waarden die kleiner zijn dan 1.00), wordt gesteund door het gegeven dat die ratio is veranderd van  $>1$  gedurende de eerste helft van de twintigste eeuw naar  $<1$  in de tweede helft van die eeuw. Voorts blijkt in alle in Figuur 4 genoemde landen de proportie tweelingen van gemengd geslacht tijdens de periode van dalende tweelingfrequenties (tussen 1960 en 1975) groter te zijn (30,5%) dan tijdens de vergelijkbare periode met stijgende frequenties na 1975 (ongeveer 29%) (Derom et al., 2006). De mogelijkheid dat deze verandering een afspiegeling is van een toenemend aantal eeneiige tweelingen, is onwaarschijnlijk. Van 4186 tweelingenkinderen van het Nederlands Tweelingen Register (NTR) van wie de zygositeit bekend was, bleken er 986 eeneiig, 1740 twee-eiig van gelijk geslacht en 1460 twee-eiig van ongelijk geslacht. Als we op die gegevens de regel van Weinberg zouden toepassen, zou dat resulteren in 1266 eeneiige (i.p.v. 986) en 2929 twee-eiige tweelingen (i.p.v. 3200). De frequentie van eeneiige tweelingen lijkt dus niet toe te nemen, maar

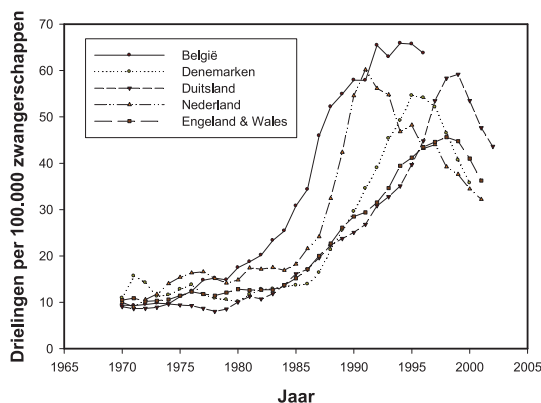
de frequentie van twee-eiige tweelingen van ongelijk geslacht neemt af. Over de oorzaak daarvan bestaat geen duidelijkheid.

## Drielingen

Wordt de kans op een tweeling gesteld op 1:100, de kans op een drieling is 1:10.000 en die op een vierling 1:1.000.000. Daarbij gaan we uit van volstrekt natuurlijke processen, een aanname waaraan de laatste vijftig jaar niet meer wordt voldaan.

Als we uitgaan van circa 200.000 geboorten per jaar in Nederland, dan zou het aantal volkomen natuurlijke concepties van drielingen ongeveer twintig per jaar bedragen (0,1‰). Cijfers van het CBS bevestigen dat promillage tot ongeveer 1980. Toen werden er vijftig drielingen geboren op een totaal aantal levendgeborenen van 181.300. Dat is circa 0,14‰. Tien jaar later kwamen er in Nederland 118 drielingen ter wereld, wat overeenkomt met ruim 0,6‰: een spectaculaire toename die hoofdzakelijk moet worden toegeschreven aan de nieuwe medische technieken in combinatie met het terugplaatsen van (te veel) embryo's. De toenemende terughoudendheid van gynaecologen op het laatste punt heeft er vermoedelijk toe geleid dat het aantal drielingen (doorgaans te vroeg geboren met een gemiddeld geboortegewicht van circa 1500 gram, met alle gezondheidsrisico's van dien) de laatste jaren weer is gedaald naar 0,4‰ in 2000 en 0,3‰ in 2005.

Dit beeld zien we terug in landen om ons heen, zoals is weergegeven in Figuur 5.



Figuur 5. Drielinggeboorten sinds 1970 in vijf West-Europese landen. (Bron: nationale statistische bureaus).



Drielingen kunnen eeneiig (monozygoot, MZ), twee-eiig (dizygoot, DZ: twee van de drie kinderen vormen een eeneiige tweeling) of drie-eiig (trizygoot, TZ) zijn. Reeds in 1960 heeft Gordon Allen een methode voorgesteld waarmee de proporties eeneiige, twee-eiige en drie-eiige drielingen geschat kunnen worden:

$$\text{Aantal MZ} = L - \frac{1}{2}D - \frac{1}{4}T$$

$$\text{Aantal DZ} = D = 2 (MZ \times DZ) N$$

$$\text{Aantal TZ} = T = (U - \frac{1}{2}D) \frac{1}{3}$$

L is hier het aantal drielingen van gelijk geslacht, U het aantal drielingen van ongelijk geslacht (dus twee jongens en een meisje of twee meisjes en een jongen) en N het aantal drielingzwangerschappen. Als deze regel wordt toegepast op alle drielingen die in Nederland zijn geboren in de periode 1987–1990, dan leidt dat tot een verdeling van 4,5% MZ, 20,3% DZ en 75,2% TZ. Bij een groep van 112 bij het NTR geregistreerde drielingen die in dezelfde periode geboren zijn, is empirisch vastgesteld tot welk type zij behoren. Dat leverde de volgende verdeling op: MZ 6,3%, DZ 21,4% en TZ 72,3%. Met de rekenregel van Allen wordt de realiteit dus goed benaderd (Orlebeke et al., 1993).

## Conditie die de meerlingfrequentie beïnvloeden

*Maternale leeftijd en pariteit:* Afgezien van de moderne medische technologie zijn er nog een aantal andere omstandigheden die de frequentie van meerlingzwangerschappen beïnvloeden. Wij zagen reeds dat de leeftijd van de moeder (maternale leeftijd) van groot belang is: hoe ouder een vrouw, des te groter de kans op een meerling. Dat is al in 1865 door de Schotse obstetricus Duncan ontdekt. Hij schrijft: ‘In de periode vanaf het moment van geslachtsrijp worden tot de leeftijd van veertig jaar neemt de vruchtbaarheid van de vrouw sterk af. De vruchtbaarheid van moeders van tweelingen neemt echter geleidelijk aan toe.’

Voorts is gebleken dat de kans op een meerling toeneemt met de pariteit (het aantal keren dat een vrouw al eerder heeft gebaard), ook als rekening wordt gehouden met de leeftijd van de moeder. Reeds in 1950 onderzocht de Brit Waterhouse het verband tussen tweelingfrequentie enerzijds en pariteit en maternale leeftijd anderzijds voor alle tweelingen die gedurende de periode 1938–1948 in Engeland en Wales waren geboren. Zo’n groot gegevensbestand is noodzakelijk om de invloed van die twee sterk gecorreleerde factoren te

kunnen ontrafelen. Beide variabelen bleken onafhankelijk van elkaar bij te dragen aan het aantal tweelinggeboorten. Meer recent onderzoek op basis van Amerikaanse geboortecijfers van eind jaren tachtig bevestigden de resultaten van Waterhouse op het punt van de pariteit, maar die voor de maternale leeftijd alleen als het eerstgeborenen betreft (pariteit = 0). Dat is natuurlijk wel de grootste en in de loop der jaren steeds groter wordende groep, die statistisch een belangrijke bijdrage levert aan de totale tweelingfrequentie. Pariteit draagt de laatste decennia verwaarloosbaar weinig bij aan de totale variantie in tweelingfrequenties vanwege de lage vruchtbaarheid (in Nederland gemiddeld 1,7 kind per vrouw gedurende de afgelopen tien jaar). Er zijn – anders dan in de jaren veertig, de periode waarin Waterhouse zijn onderzoek deed – nauwelijks nog grote gezinnen (lees: nog maar weinig pariteit > 0).

*Lichaamslengte:* Een nog niet begrepen verband is dat tussen tweelingfrequentie en lichaamslengte van de moeder. Door verschillende onderzoekers is geconstateerd dat moeders van twee-eiige tweelingen significant langer zijn dan die van eeneiige tweelingen. Waarschijnlijk is het kenmerkende dat moeders van eeneiige tweelingen korter zijn dan moeders van twee-eiige tweelingen en eenlingen. Het gaat om een gemiddeld verschil van iets minder dan 1 centimeter.

*Geografische breedte:* De frequentie van twee-eiige tweelingen is hoger in meer noordelijk gelegen streken. In Scandinavische landen ligt deze frequentie bijvoorbeeld hoger dan in landen rond de Middellandse Zee. Dit verschil zien we ook terug in de Verenigde Staten. Omdat dit fenomeen zich zowel in Europa als in de VS voordoet, is het niet erg waarschijnlijk dat hier genetische factoren meespelen en ligt een omgevingsfactor als oorzaak meer voor de hand.

Daarnaast bestaan er, zoals aan het begin van dit hoofdstuk reeds werd aangestipt, grote regionale verschillen die vermoedelijk wel een populatiegenetische basis hebben.

*Seizoensinvloeden:* In de zomer worden er meer kinderen geboren dan in de winter. Als dat ook voor tweelingen geldt, is er dus 'niets bijzonders aan de hand'. In Engeland en Wales werden er in de perioden 1952–1959 en 1963–1975 in december circa 5% meer twee-eiige tweelingen geboren dan in juni. Dat gold eveneens voor drielingen. Een opvallende analyse naar de mogelijke invloed van de seizoenswisselingen werd uitgevoerd in Duitsland, waarbij gebruikgemaakt werd van 80.256 in de kerkelijke registers van Görlitz (in het oosten van Duitsland) genoteerde geboorten in de periode 1611–1860. De onderzoekers meldden stabiele tweelingfrequenties in voor- en najaar, maar

sterk wisselende frequenties in de zomer en in de winter. Uit een analyse van alle Nederlandse tweelinggeboorten in de periode 1987–1991 valt bij zowel tweelingen als eenlingen op dat er in de zomer meer kinderen worden geboren dan in de winter, maar dat het verschil tussen zomer en winter voor tweelingen wel veel groter is. Omdat deze gegevens afkomstig zijn uit een tijd waarin gezinsplanning al gebruikelijk was, zouden de natuurlijke seizoensinvloeden gemaskeerd kunnen zijn.

*Erfelijke invloeden.* Het is een bekend gegeven dat in sommige families (veel) meer tweelingen voorkomen dan in andere. Dat wijst erop dat genetische aanleg een rol speelt bij de tweelingzwangerschap, in ieder geval bij twee-eiige tweelingen. Aanwijzingen voor een genetische invloed op de eeneiige tweelingzwangerschap zijn er niet of nauwelijks. Hoe de eventuele overerving van de twee-eiige zwangerschap precies loopt, was lange tijd onbekend. Weinberg heeft er destijds al onderzoek naar gedaan. Hij constateerde dat bij tweelingmoeders en hun zusters en dochters de twee-eiige tweelingfrequentie aanzienlijk hoger lag dan bij verwanten van tweelingvaders. Daaruit concludeerde hij dat overerving uitsluitend via de vrouwelijke lijn verloopt.

Om de erfelijkheidsvraag goed te kunnen beantwoorden is een groot aantal stambomen nodig waarin de tweelinggeboorten over meerdere generaties in kaart zijn gebracht, uitgaande van steeds een bepaalde tweeling (de proband). Het NTR heeft samen met het Oost-Vlaams Meerlingenregister (OVMR) 1432 drie-generatiestambomen verzameld (de generatie van de tweeling, die van hun ouders en die van hun grootouders). Het fenotype (= het leven geschonken hebben aan en tweeling) is per definitie een eigenschap van vrouwen. Het daaraan ten grondslag liggende genotype kan in principe wel door vaders aan hun dochters worden doorgegeven. De uitkomsten van de zogeheten segregatieanalyse van alle 1432 stambomen past het best bij een wijze van overerving waarin één kopie van een bepaald gen (niet gelegen op de geslachtschromosomen) de draagster een kans van 10% geeft om moeder van een twee-eiige tweeling te worden. Zowel mannen als vrouwen kunnen drager van het gen zijn, maar alleen vrouwen kunnen de eigenschap tot expressie brengen (Meulemans et al., 1996). Mede op grond van deze resultaten is er in internationaal verband een grote zoektocht gestart naar het gen dat het krijgen van meerlingen beïnvloedt.

## **Behandeling van onvruchtbaarheid**

Zoals eerder is besproken, is een aanzienlijk deel van de toename van tweelinggeboorten gedurende de afgelopen twintig jaar het gevolg van vruchtbaar-

heidsbehandelingen. Informatie over de invloed daarvan op de zygositeit van de tweelingen kan worden verkregen door meerlingen die na een hormoonbehandeling (AIO, artificial induction of ovulation; dus niet IVF) werden geboren te vergelijken met 'spontaan' geboren meerlingen. De met het Vlaamse meerlingenregister geassocieerde 'East Flanders Prospective Twin Survey' (EFPTS) heeft de zygositeit bepaald van 1528 AIO-tweelingen en 128 AIO-drielingen. Van de tweelingen bleken er 1442 twee-eiig en (verrassend!) 74 eeneiig. Van 12 paren was de zygositeit onbekend. Van de drielingen waren 16 twee-eiig en 112 drie-eiig. Dat lijkt erop te wijzen dat AIO niet uitsluitend de frequentie van twee-eiige tweelingen verhoogt, maar ook enigszins die van eeneiige tweelingen. Hierbij zij aangetekend dat het aan een eeneiige tweeling ten grondslag liggende biologische proces (splitsing van bevruchte eicel vóór innesteling in de baarmoederwand) op zichzelf altijd mogelijk blijft en dat derhalve de 74 eeneiige tweelingen niet dwingend aan AIO toegeschreven hoeven te worden.

## Literatuur

- Derom, R., Orlebeke, J.F. & Eriksson, A.W. (2006). The epidemiology of multiple births. A. Kurjak, A. & Chervenak, F.A. (eds.), *Textbook of Perinatal Medicine*. Taylor & Francis, London,
- Huisjes, A.J.M., Bruinse, H.W., Steegers-Theunissen, R.P.M. et al. (1998). Meerlingen: een blijvend probleem bij kunstmatige voortplantingstechnieken. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 142, 2290-2293.
- Meulemans, W.J., Lewis, C.M., Boomsma, D.I. et al. (1996). Genetic modelling of dizygotic twinning among relatives of spontaneous dizygotic twins. *American Journal of medical Genetics*, 61, 258-263.
- Orlebeke, J.F., Boomsma, D.I., & Eriksson, A.W. (1993). Epidemiological and birth weight characteristics of triplets: A study from the Dutch twin register. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, 50, 87-93.