

# Meerlinggeboorten in Nederland

## Het effect van de moderne vruchtbaarheid bevorderende technieken op de tweelingfrequentie

De frequentie van het aantal tweelingen dat in Nederland wordt geboren is van jaar op jaar aan kleinere en op de wat langere termijn aan grotere schommelingen onderhevig. Het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) houdt al sinds 1904 een statistiek van alle tweelinggeboorten bij. In *figuur 1* zijn de kleine schommelingen die van jaar op jaar optreden verwijderd, waardoor de meer geleidelijke (en vermoedelijk meer fundamentele) veranderingen goed zichtbaar zijn. Zo is te zien dat in het begin van deze eeuw de tweelingfrequentie rond de 13,5 à 14 tweelingen per 1.000 bevallingen lag en in de jaren '30 rond de 12,7 promille. Dat bleef zo tot ongeveer 1956 – de inzinking tijdens de tweede wereldoorlog buiten beschouwing gelaten. Na 1956 is er een sterke en zeer snelle daling opgetreden, tot circa 10 per duizend in 1975. In 1973 schreef Hoogendoorn over deze opmerkelijke daling een artikel in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, waarin hij tot de conclusie kwam dat het dalen van de leeftijd waarop de moeder 'tegenwoordig' kinderen ter wereld brengt alsook het kleiner worden van het gezin *ten dele* verantwoordelijk zijn voor die daling in de tweelingfrequentie.<sup>1</sup> Na 1975 zien we weer een stijging, tot circa 13,7 in 1990, een stijging die nóg sterker en sneller is dan de eraan voorafgaande daling. De variaties in tweelingfrequentie zijn hoofdzakelijk toe te schrijven aan de aantallen dizygote tweelingen. Het aantal monozygote tweelingen is vermoedelijk constant: zo'n 3,5 tot 4 promille.

### INVLOEDEN

In verscheidene onderzoeken is aangetoond, dat *leeftijd van de moeder* de kans op een dizygote tweeling sterk beïnvloedt: ongeveer tot de leeftijd van 38 jaar neemt de kans op een dizygote tweeling toe; boven de 38 wordt de kans weer kleiner.<sup>2-4</sup> Grofweg gesproken is de kans op een dizy-

### Jacob F. Orlebeke c.s.

*Het aantal tweelinggeboorten is in het Nederland van na de tweede wereldoorlog eerst gestaag afgenomen om daarna even gestaag weer (verder) te stijgen: van 12,6 per 1.000 bevallingen omstreeks 1955, via circa 10 per 1.000 in 1975, tot 13,7 per 1.000 in 1990. Dat zij het levenslicht aanschouwen, moet in het geval van naar schatting één op de tien of negen van de in 1990 geboren tweelingen vermoedelijk worden toegeschreven aan het gebruik van nieuwe technieken als ovulatie-inductie en in vitro fertilisatie. Dat is de uitkomst van een studie aan de VU.*

gote tweelinggeboorte bij moeders tussen de 35 en 40 jaar ongeveer twee keer zo groot als bij moeders die jonger zijn dan 25 jaar.<sup>5</sup> Een tweede factor die mogelijk van belang is betreft het aantal kinderen dat een vrouw reeds eerder ter wereld heeft gebracht: hoe meer dat er zijn, des te groter zou de kans op een tweeling zijn. Dit zogeheten *pariteitseffect* op de frequentie van meerlingen is evenwel omstreden; soms wordt het gevonden, soms niet.<sup>4</sup> Men realiseert zich dat pariteit en leeftijd van de moeder in sterke mate 'confounded' zijn. Het bedoelde effect dient dus binnen iedere leeftijdscategorie te worden aangetoond. Volgens Kostense c.s. kan het verband tussen pariteit en tweelingfrequentie dan ook voor het grootste deel worden verklaard via de correlatie tussen maternale leeftijd en pariteit. Bønnelykke kon in een recente Deense studie geen pariteitseffect aantonen.<sup>6</sup> Dit zou mogelijk het gevolg kunnen zijn van de omstandigheid dat de invloed van pariteit zich pas doet gelden bij een hogere pari-

teit, welke in onze samenleving minder vaak voorkomt dan vroeger het geval was.

Tweelinggeboorten komen in bepaalde families meer voor dan in andere, hetgeen een aanwijzing is dat er een *genetische factor* in het spel is.<sup>7</sup> Zeer onlangs is door een Leuvense groep onderzoekers aangetoond dat de kans op een dizygote tweeling, gegeven de aanwezigheid van één dizygote tweeling (de zogenoemde proband) in een familie (= ooms, tantes, grootouders en overgrootouders van de proband), ongeveer twee keer hoger is dan in de populatie in het algemeen. Dit geldt zowel voor de familie van de moeder van de proband als voor de familie van de vader van de proband, maar de invloed van de maternale lijn lijkt sterker dan die van de paternale; of dat verschil significant is, is nog onzeker (Meulemans, Vlietick & Derom, persoonlijke communicatie).

### NIEUWE TECHNIEKEN

Factoren als maternale leeftijd, pariteit en genetische dispositie hebben altijd al hun invloed doen gelden. Moderne vruchtbaarheid bevorderende technieken, zoals *in vitro fertilisatie* (IVF) en *ovulatie-inductie*, hebben pas de laatste decennia hun intrede gedaan: de ovulatie-inductie zo'n vijftwintig jaar geleden en de *in vitro* fertilisatie zo'n tien jaar geleden. Van beide is bekend dat zij de kans op een meerling vergroten. Niet duidelijk is wanneer dan voor het eerst epidemiologisch meetbare effecten op de tweelingfrequentie mogen worden verwacht.

In de hierna volgende schatting van het aantal tweelingen dat (vermoedelijk ten gevolge van bovengenoemde nieuwe technieken) méér is geboren dan anders het geval zou zijn geweest, is uitgegaan van de volgende assumpties:

1. Maternale leeftijd is (buiten de relatief nieuwe vruchtbaarheid bevorderende technieken) de hoofdoorzaak

van veranderingen in tweelingfrequenties.

2. De invloed van pariteit is – zeker de laatste twee decennia in Nederland – vermoedelijk relatief gering.

3. De maternale leeftijd kan worden geoperationaliseerd als: het percentage levend geboren uit moeders van 30 jaar en ouder (hoe hoger dit percentage, des te meer tweelinggeboorten er mogen worden verwacht).

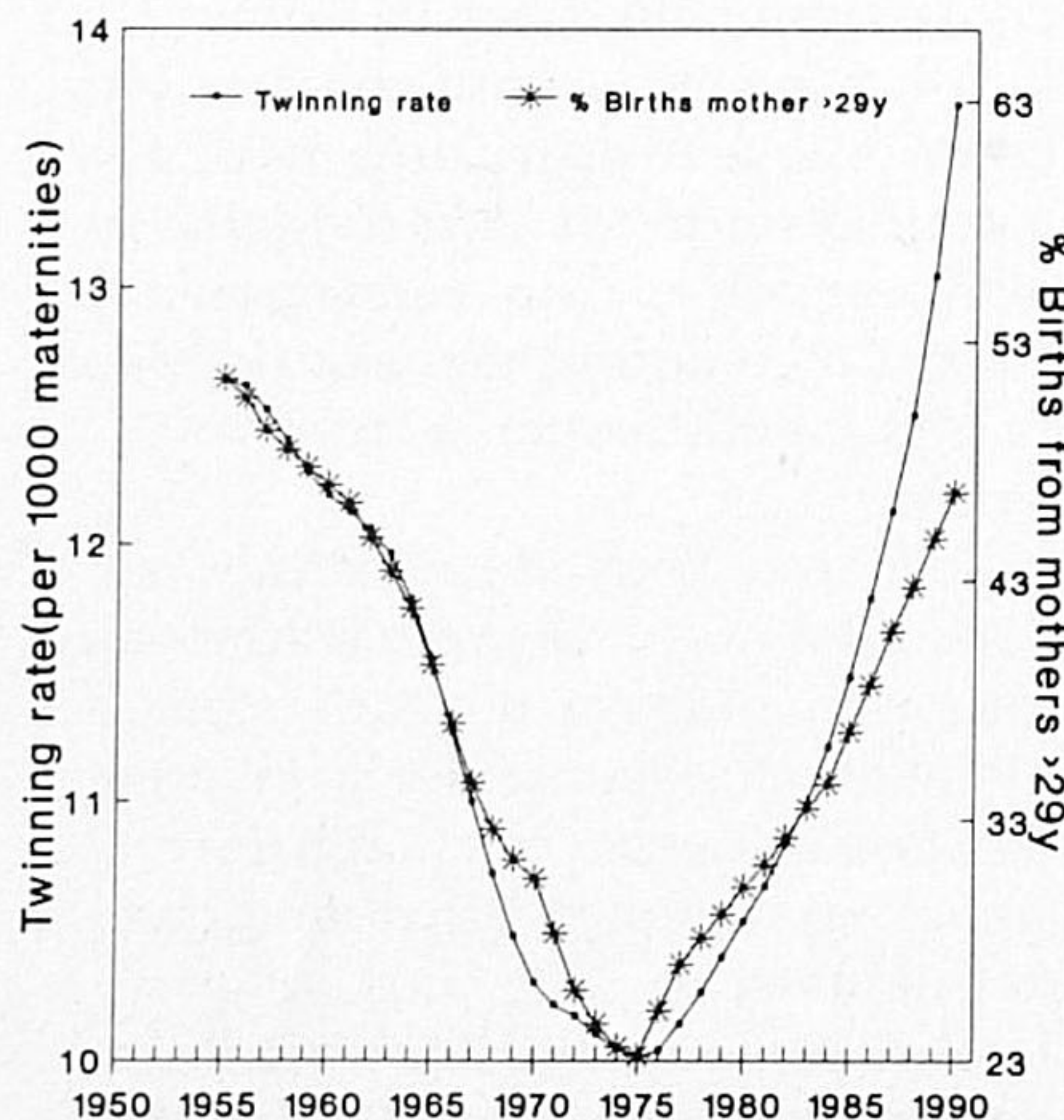
*Figuur 2* toont de samenhang tussen de totale tweelingfrequentie in Nederland tussen 1955 en 1990 (linker y-as; dit is in feite een vergroting van het rechter deel van *figuur 1*) en het percentage levendgeborenen uit moeders van 30 jaar en ouder (rechter y-as). De laagste waarde op iedere y-as correspondeert met de laagste waarde in de bijbehorende tijdreeks.

Voorts hebben wij de beginpunten in 1955 opzettelijk laten samenvallen; tot 1975 is er sprake van een ongeveer gelijk neergaande trend in beide reeksen.

De correlatie tussen beide reeksen (van 1955 t/m 1975) is  $r(\text{Pearson}) = +0,94$  en  $r(\text{Spearman}) = +1,00$ . Dat wil zeggen dat een daling in de proportie geboorten uit moeders van 30 jaar en ouder van 28,25% (van 1955 tot 1975) correspondeert met een daling in de totale tweelingfrequentie van 2,63 per duizend bevallingen. Of: 1% daling in

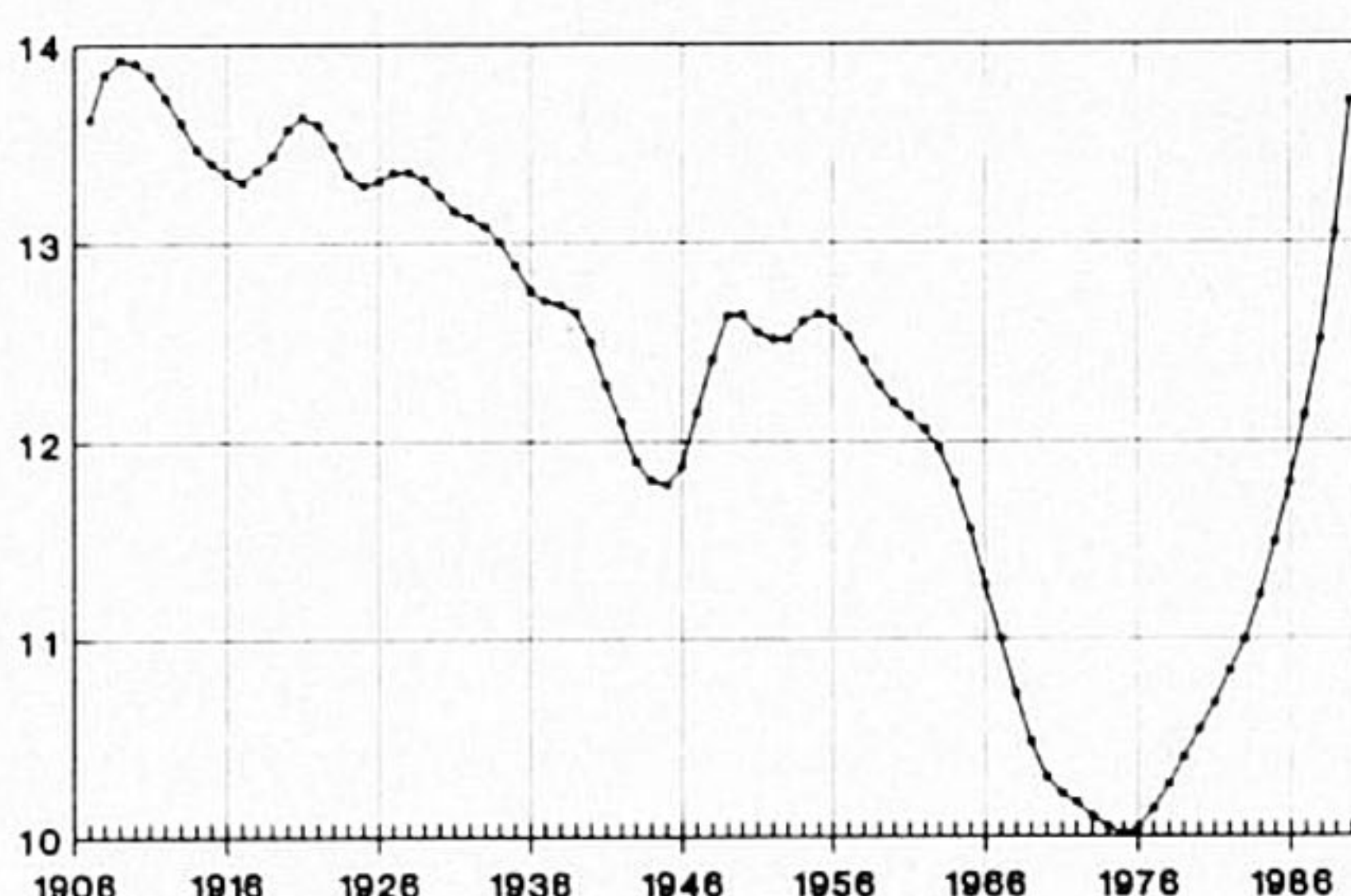
*Figuur 2. Totaal aantal tweelinggeboorten in Nederland sinds 1955 (het begin van de tot 1975 durende daling), af te lezen op de linker y-as, en het percentage kinderen dat geboren wordt uit moeders van 30 jaar en ouder, af te lezen op de rechter y-as.*

Gebaseerd op CBS gegevens.



*Figuur 1. Totaal aantal tweelinggeboorten in Nederland sinds 1907, uitgedrukt in aantallen per 1000 bevallingen.*

'Smoothed' data, gebaseerd op gegevens van het CBS.



het kritische geboortecohort correspondeert met 0,093 promille minder tweelingen. Deze functie blijkt zich na 1975 voort te zetten tot ongeveer 1982-1983: gedurende deze zeven tot acht jaar correspondeert elke procent toename in de proportie geboorten uit moeders van 30 jaar en ouder met respectievelijk 0,091 en 0,094 promille toename in totale tweelingfrequentie. Dat is in *figuur 2* te zien. Na 1983 zien we dat het aantal tweelingen steeds sterker toeneemt dan op grond van de daarvoor bestaande kwantitatieve relatie (zowel vóór als na 1975) mocht worden verwacht.

In *figuur 3* is weergegeven hoeveel tweelingen er na 1982 méér zijn geboren dan het geval zou zijn geweest indien de relatie tussen 29 plus-geboorten en tweelingfrequentie van 1%  $\approx$  0,093 promille zich ongewijzigd had voortgezet. De *figuur* toont het geschatte aantal tweelingen dat volgens die berekening 'te veel' is geboren. De cijfers in de *grafiek* geven aan hoeveel procent dat aantal is ten opzichte van alle in dat jaar geboren tweelingen.

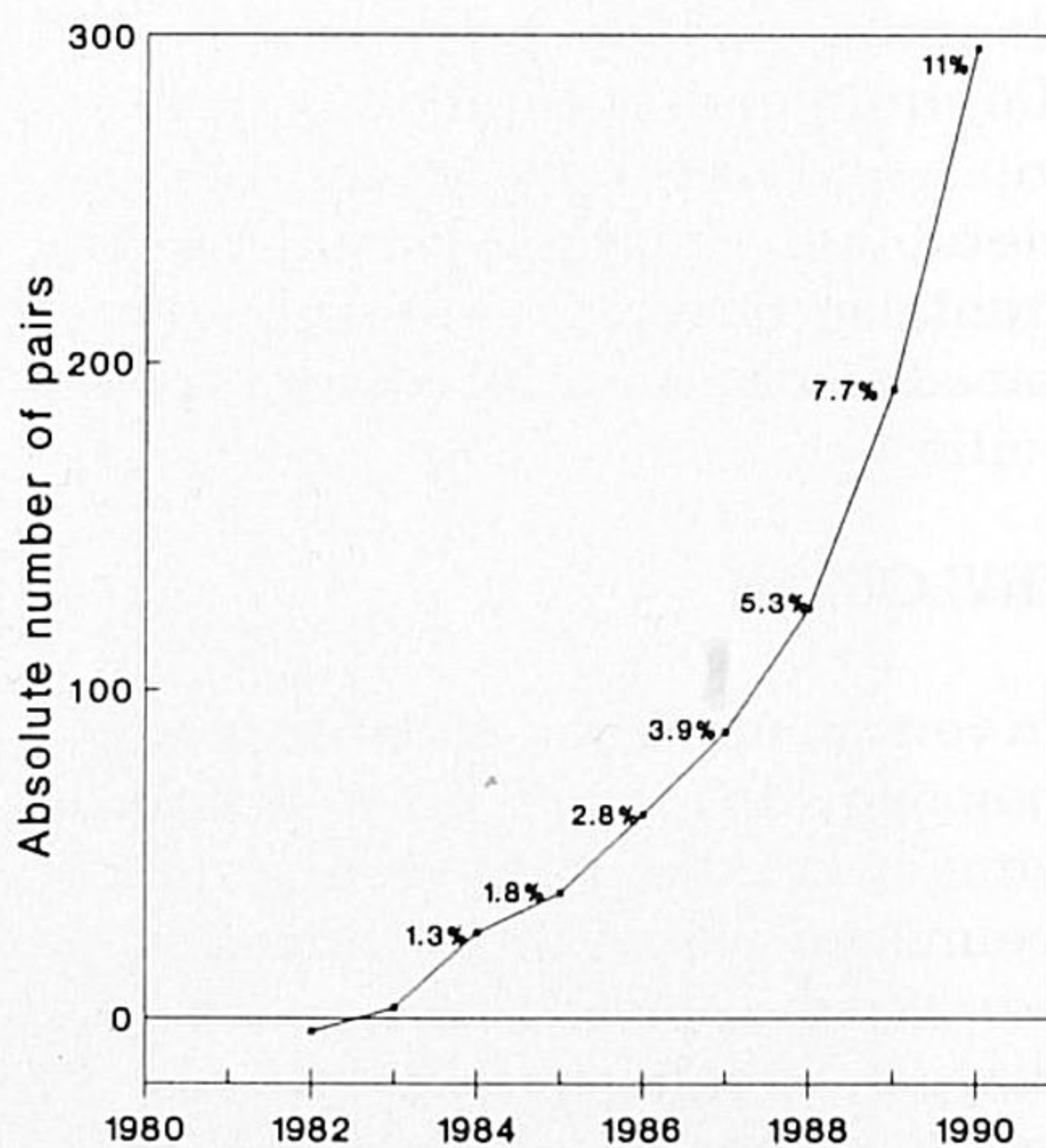
Het is uiteraard niet zeker dat het surplus is veroorzaakt doordat in een toenemend aantal gevallen ovulatie-inductie, in vitro fertilisatie en andere vruchtbaarheid bevorderende technieken zijn toegepast. Men mag immers de invloed van andere, thans nog onbekende factoren niet op voorhand uitsluiten. Maar voorlopig is het – mede op grond van ervaringen van klinici – geen onaannemelijke gedachte, dat voornoemde technieken een belangrijke bijdrage hebben geleverd aan de recente onstuimige groei van het aantal tweelingen. Het mag

niet worden uitgesloten dat ook het aantal monozygote tweelingen onder invloed van deze medische technologie een zekere toename vertoont.<sup>8,9</sup> Tenslotte willen wij erop wijzen, dat de invloed van de nieuwe vruchtbaarheid bevorderende technieken op de frequentie van hogere-orde-meerlingen (drie- en vierlingen dus) als veel dramatischer moet worden aangemerkt dan de invloed op de frequentie van tweelingen: het aantal tweelingen was in 1990 ongeveer 37% hoger dan in 1975 (het dieptepunt); dat is nog bescheiden als men kijkt naar de toename van het aantal drie- en vierlingen over dezelfde periode: een verviervoudiging van het aantal drielingen en een verdubbeling van het aantal vierlingen! Wat de vierlingen betreft: uitspraken over de toename van hun aantal zijn niet erg betrouwbaar, omdat het aantal vierlinggeboorten erg laag is: 5 in 1990.

SAMENVATTING

Ongeveer vanaf 1955 is het aantal tweelinggeboorten in Nederland gestaag afgenomen, van circa 12,6 tot circa 10 per 1.000 bevallingen in 1975. Na 1975 is er weer sprake van een

*Figuur 3. Geschat aantal tweelingen dat sinds 1982 méér is geboren dan op grond van de tussen 1955 en 1982 bestaande kwantitatieve relatie tussen tweelingfrequentie en percentage geboorten uit moeders van 30 jaar en ouder mocht worden verwacht. Getallen in de *grafiek* geven aan hoeveel procent het op de y-as aangegeven absolute aantal is van alle in het desbetreffende jaar geboren tweelingen.*



gestage groei, tot 13,7 per 1.000 bevalingen in 1990.

In dit artikel hebben we een schatting trachten te geven van dát deel van de groei van na omstreeks 1975 dat vermoedelijk moet worden toegeschreven aan het toenemend gebruik van artificiële vruchtbaarheid bevorderende technieken (ovulatie-inductie, in vitro fertilisatie). Naar schatting 10% á 11% van het aantal tweelingen dat werd geboren in 1990 (ruwweg corresponderend met 250 á 300 tweelingenparen) moet vermoedelijk aan de invloed van deze relatief nieuwe technieken worden toegeschreven. Dit 'surplus' is voor het eerst goed waarneembaar in 1984 en 1985.

Literatuur

1. Hoogendoorn D. Daling van het aantal meerlinggeboorten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1973; 117: 805-7.
2. Bulmer MG. The effect of parental age, parity and duration of marriage on the twinning rate. *Annals of Human Genetics* 1959; 23: 454-8.
3. Eriksson AW, Fellman J. Twinning in relation to the marital status of the mother. *Acta Genetica et Statistica Medica* 1967; 17: 385-98.
4. MacGillivray I, Samphier M, Little J. Factors affecting twinning. In: MacGillivray, Campbell, Thompson, eds. *Twinning and Twins*. Chichester: John Wiley: 67-97.
5. Kostense PJ, Bressers WMA, Tas RFJ, Eriksson AW. Maternal age and parity as determinants of human twinning rate: an analysis of Dutch population data. *Acta Geneticae Medica et Gemellologiae* 1986; 35: 207.
6. Bønnelykke B. Maternal age and parity as predictors of human twinning. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 1990; 39: 329-34.
7. Parisi P, Gatti M, Prinzi P, Caperna G. Familial incidence of twinning. *Nature* 1983; 304: 626-8.
8. Derom C, Derom R, Vlietinck R, Berghe H van den,

Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *The Lancet* 1987; i: 1236.

9. Bressers WMA, Eriksson AW, Kostense PJ, Parisi P. Increasing trend in the monozygotic twinning rate. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae* 1988; 36: 397-408.

Auteurs

Jacob F. Orlebeke, Dorret I. Boomsma en G. Caroline M. van Baal, vakgroep Psychonomie, sectie Fysiologische Psychologie; Aldur W. Eriksson, Antropogenetisch Instituut; en Pieter J. Kostense, vakgroep Theorie der Geneeskunde, Epidemiologie en Biostatistiek, alle van de Vrije Universiteit te Amsterdam.

# Vaststelling van de dood bij orgaandonors

## 2: Juridische aspecten

### WETTELIJK REGELEN?

In Nederland kwam het vraagstuk van wettelijke regeling van de vaststelling van de dood aan de orde bij de voorbereiding van de nieuwe Wet op de lijkbezorging. Een aantal Kamerleden maakte bezwaar tegen de afwezigheid van een wettelijke omschrijving van het doodsmoment.<sup>1</sup> Zij bepleitten '... dat de wet meer inzicht geeft in de vraag wanneer het leven geëindigd is... en achten, voor de gewenste duidelijkheid en eenvormigheid, een nadere regeling van de wijze van vaststelling van de dood geboden. De Nederlandse regering heeft zich echter bij herhaling uitgesproken tegen wettelijke regeling van de hersendood.<sup>2</sup> Dit onder aanvoering van de stelling, '... dat de regelen der geneeskunst niet bij wet plegen te worden vastgesteld...', omdat daarvoor verstarring van de wetenschappelijke ontwikkelingen zou kunnen worden veroorzaakt. Bezwaren van deze aard worden ook in de literatuur regelmatig gehoord.<sup>3</sup> Hun validiteit kan worden beoordeeld aan de hand van buitenlandse ervaringen met hersendoodswetgeving.

### Mr. W. Kokkedee

*Vorige week behandelde Mr. W. Kokkedee van de juridische faculteit der Rijksuniversiteit Leiden de medische en ethische aspecten met betrekking tot de vaststelling van de dood bij orgaandonors. Deze week zijn de juridische aspecten aan de beurt. De auteur beoordeelt de bij herhaling uitgesproken bezwaren tegen een wettelijke regeling van de hersendood op hun validiteit aan de hand van buitenlandse ervaringen met hersendoodswetgeving.*

#### Wettelijke regeling doodskoncept, criterium en diagnostetests

Een eerste voorbeeld van een wettelijke regeling van de vaststelling van de dood is het wetsvoorstel ontworpen door de Law Reform Commission of Canada uit 1981, dat luidt:

For all purposes within the jurisdiction of the Parliament of Canada, (1) a person is dead when an irreversible cessation of all

that person's brain function has occurred. (2) The irreversible cessation of brain functions can be determined by the prolonged absence of spontaneous circulatory and respiratory functions. (3) When the determination of the prolonged absence of spontaneous circulatory and respiratory functions is made impossible by the use of artificial means of support, the irreversible cessation of brain functions can be determined by any means recognized by the ordinary standards of current medical practice.

In deze wettekst wordt duidelijk gemaakt dat de traditionele diagnose-tests: hart- en longstilstand, net als de nieuwe diagnose-tests: de 'hersendoodscriteria', betrekking hebben op de vaststelling van één en dezelfde hersendood, waarbij de keuze voor laatstgenoemde tests wordt bepaald door de toepassing van kunstmatige ventilatie en niet door potentieel donorschap.

Een tweede voorbeeld is de Amerikaanse Uniform Declaration of Death Act (UDDA), die in mei 1980 tot stand kwam, nadat de American Medical Association haar standpunt dat wettelijke regeling van de vaststelling van