

Nederlandse samenleving.

Een genetisch informatieve studie naar verslavend gedrag met een focus op roken.

Introductie

Nicotine is een van de meest gebruikte verslavende middelen en levert, door het roken van sigaretten, een grote bijdrage aan morbiditeit (ziekte) en mortaliteit (sterfte). Wereldwijd veroorzaakt roken circa 6 miljoen sterfgevallen per jaar. Alhoewel het aantal mensen dat rookt in de afgelopen decennia sterk gedaald is in Nederland, rookte in 2014 nog steeds 28% van de (volwassen) mannen en 22% van de vrouwen. Een beter begrip van de oorzaken en gevolgen van roken kan helpen om dit aantal verder te doen dalen en hiermee de volksgezondheid te verbeteren. In dit proefschrift worden genetische en omgevingsinvloeden op verslavend gedrag onderzocht, met een nadruk op roken. Het is welbekend dat roken samenhangt met het gebruik van andere verslavende middelen zoals alcohol en cannabis. Er is echter veel minder duidelijkheid over de relatie tussen roken en cafeïnegebruik en de relatie tussen middelengebruik en het gebruik van suiker (door sommigen als potentieel verslavend beschouwd). Het onderzoeken van deze twee relaties is daarom een belangrijk onderdeel van dit proefschrift. Tevens wordt in dit proefschrift aandacht besteed aan de gevolgen van roken voor de geestelijke gezondheid. Dierproefonderzoek suggereert dat roken een causaal (oorzaak-gevolg) effect heeft, waarbij roken aandachtsproblemen vergroot. Dit is tot op heden nog niet in mensen aangetoond maar het kan worden getest met gegevens van tweelingen. Bij het onderzoeken van de verschillende thema's die hierboven worden beschreven, is gebruik gemaakt van gegevens welke zijn verzameld binnen het Nederlands Tweelingen Register.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat opleidingsniveau sterk samenhangt met roken. Wanneer we de Nederlandse bevolking naar opleidingsniveau verdelen in 4 groepen (van laag naar hoog), is het percentage rokers 30%, 27%, 20% en 16%, respectievelijk. De meeste mensen beginnen met roken tijdens de adolescentie. Behalve opleidingsniveau zijn factoren die samenhangen met het beginnen met roken geslacht (jongens hebben een grotere kans om te beginnen met roken dan meisjes), het rookgedrag van vrienden, een afname van zelfeffectiviteit (of iemand gelooft dat hij/zij sterk genoeg is om niet te roken) en persoonlijkheidskenmerken zoals de mate van impulsiviteit. Na het beginnen met roken hangt het aantal sigaretten dat iemand rookt onder andere samen met opleidingsniveau, inkomen en de hoeveelheid ervaren stress in het dagelijks leven. Succesvol stoppen met roken is onder meer geassocieerd met een hoger opleidingsniveau, een hogere zelfgerapporteerde gezondheid en lager alcoholgebruik.

Genen spelen ook een belangrijke rol in rookgedrag. Met behulp van tweelingstudies is ontdekt dat verschillen tussen mensen in rookgedrag voor een aanzienlijk deel door genetische factoren worden verklaard. Het basisprincipe van een tweelingstudie is dat er twee soorten tweelingen zijn; eeneiige tweelingen (delen ~100% van hun genen en de gedeelde omgeving) en twee-eiige tweelingen (delen ~50% van hun genen en 100% van de gedeelde omgeving). Als eeneiige tweelingen meer op elkaar lijken dan twee-eiige tweelingen dan impliceert dat een invloed van genen. Als de correlatie tussen twee-eiige tweelingen groter is dan de helft van de correlatie tussen eeneiige tweelingen, suggereert dit een invloed van de

omgeving die de tweeling deelt (waaronder de familieomgeving). Met gegevens van Nederlandse tweelingen werd gevonden dat verschillen tussen mensen in het beginnen met roken voor 44% door genetische factoren kon worden verklaard. De overgebleven 56% werd verklaard door omgevingsfactoren (51% gedeelde omgeving en 5% unieke omgeving). Afhankelijkheid aan nicotine was voor een veel groter deel genetisch bepaald, namelijk 75%. De overige 25% bestond uit unieke omgevingsfactoren. Behalve onderzoek naar de relatieve invloed van genetica zijn er ook specifieke genetische varianten gevonden welke van invloed zijn op rookgedrag. Dit is bereikt met zogenaamde 'genoom-brede associatie studies' (GWAS). In dergelijke studies worden honderdduizenden SNPs ('single nucleotide polymorphisms') gemeten over het hele genoom. Een SNP is een enkele nucleotide in het DNA die 'polymorf' is, wat wil zeggen dat van deze SNP meer dan één variant te vinden is in de populatie. In GWAS wordt getest of mensen met een bepaalde eigenschap, zoals roken, vaker een specifieke variant bezitten dan mensen zonder die eigenschap. Met GWAS zijn inmiddels meerdere SNPs ontdekt welke met roken geassocieerd zijn. Degene met het grootste effect ligt in een gen dat codeert voor de nicotinereceptor; de verschillende varianten hebben invloed op de hoeveelheid receptoren in de hersenen.

Resultaten

In hoofdstuk 3 werd gevonden dat een simpele vraag over rookverwachtingen ('Denkt u dat u zelf over een jaar zult roken?'), een goede voorspeller was voor toekomstig rookgedrag in nooit rokers en ex-rokers, maar niet in huidige rokers. Met behulp van gegevens van een- en twee-eiige tweelingen werd daarnaast ontdekt dat de mate waarin iemand zijn of haar eigen rookgedrag kon voorspellen gedeeltelijk genetisch bepaald was. In adolescenten (14-18 jaar) werden verschillen tussen mensen in het voorspellen van toekomstig rookgedrag voor 59% bepaald door genetische factoren. In de groep volwassenen (18+ jaar) was dit 27%. De rest van de verschillen tussen mensen konden worden verklaard door unieke omgevingsfactoren (hierbij kan worden gedacht aan ervaringen op school of werk).

Uit eerder onderzoek was al gebleken dat levenspartners meer dan gemiddeld op elkaar lijken als we kijken naar rookgedrag. Hoofdstuk 4 beschrijft een studie naar de oorzaak van deze gelijkenis. Allereerst werd bevestigd dat iemand die rookt inderdaad een grotere kans heeft om een partner te hebben die ook rookt, en vice versa. Verder bleek dat partners meer op elkaar lijken wanneer meer recent verzamelde data werden geanalyseerd (er waren drie groepen: 2009-2013, 2000-2005 en 1997-2000). Dit laatste komt met name doordat er steeds minder mensen roken en er in de recentere groepen daardoor meer niet-rokende koppels zijn. Verder wees het onderzoek uit dat een fenomeen wat 'phenotypic assortment' heet, de gelijkenis tussen partners veroorzaakt. Dit wil zeggen dat partners elkaar (onder andere) selecteren op basis van rookgedrag. Omdat roken voor een aanzienlijk deel erfelijk bepaald is, betekent dit ook dat kinderen van rokende ouders, gemiddeld genomen, een hoger genetisch risico zullen hebben op roken.

Roken hangt sterk samen met het drinken van koffie, maar naar de relatie tussen roken en andere cafeïnehoudende dranken was tot op heden nog weinig onderzoek gedaan. Daarom werden in hoofdstuk 5 gegevens over rookgedrag en het gebruik van koffie, thee, cola en energiedranken geanalyseerd. Dit werd gedaan in een Nederlandse populatie en in een Engelse populatie, in samenwerking met de Universiteit van Bristol. De resultaten wezen uit dat mensen die ooit (regelmatig) gerookt hadden meer cafeïne gebruikten dan nooit rokers. Daarnaast gebruikten huidige rokers meer cafeïne dan ex-rokers. Deze relatie was consistent voor alle cafeïnehoudende dranken, behalve voor thee. Voor thee gold dat Nederlandse rokers er minder van gebruikten dan niet rokers maar Engelse rokers juist meer. Dit verschil heeft waarschijnlijk te maken met populatie specifieke culturele factoren welke het gebruik van thee beïnvloeden.

Hoofdstuk 6 beschrijft een studie waarin de oorzaak van de relatie tussen roken en cafeïnegebruik (zoals beschreven in hoofdstuk 5) werd onderzocht. Hiervoor werden drie verschillende methoden gebruikt: een bivariaat tweeling model, 'LD-Score regression' en Mendeliaanse randomisatie analyse. De eerste twee methoden maakten het mogelijk om een correlatie tussen de genetische risicofactoren voor roken en de genetische risicofactoren voor cafeïnegebruik te berekenen. De derde en laatste methode werd gebruikt om te testen of er een causaal effect was van roken op cafeïnegebruik, of van cafeïnegebruik op roken. De resultaten lieten een aanzienlijke genetische correlatie zien tussen roken en cafeïnegebruik ($rg=0.4-0.5$), maar leverden geen bewijs voor causale effecten. Dit suggereert dat mensen die (meer) roken vaak ook (meer) cafeïne gebruiken omdat ze genetische varianten hebben die ze gevoelig maakt voor beiden gedragingen.

In hoofdstuk 7 werd onderzocht of er genetische invloeden zijn op het consumeren van (veel) suiker. Daarnaast werd getest of deze genetische risicofactoren overlappen met genetische risicofactoren voor het gebruik van verslavende middelen. Suikerinname werd berekend door deelnemers te vragen naar hun dagelijkse consumptie van verschillende soorten dranken (waaronder frisdranken, fruitdranken en koffie/thee met suiker). Middelengebruik werd gemeten door te vragen naar rookgedrag, gebruik van alcohol, cafeïne, cannabis en hard drugs. Er bleek een aanzienlijke invloed van genetische factoren te zijn op het hebben van een hoge suiker inname (48%). De overige 52% van de verschillen tussen mensen werd verklaard door unieke omgevingsfactoren. Voor hoog middelengebruik was dit 62% voor genetische en 38% voor unieke omgevingsfactoren. Er was een bescheiden, maar significante, genetische correlatie tussen hoog suikergebruik en hoog middelengebruik ($rg=0.24$). Dit zou kunnen betekenen dat (genetisch bepaalde) biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van verslaving voor een deel overlappen met de mechanismen voor overgewicht.

Als laatste beschrijft hoofdstuk 8 een studie die bewijs levert voor een causaal effect van roken op aandachtsproblemen. In dierproefonderzoek werd al gevonden dat blootstelling van de ontwikkelende hersenen aan nicotine voor aandachtsproblemen kon zorgen, maar dit was

nog niet eerder in mensen aangetoond. In deze studie is gebruik gemaakt van discordante, eeneiige tweelingenparen. Dit zijn tweelingenparen waarvan de een wel rookt en de ander niet. Eeneiige tweelingen zijn genetisch nagenoeg identiek en delen daarnaast een groot deel van hun (familie)omgeving. In deze studie werd gevonden dat de tweeling die rookte meer aandachtsproblemen vertoonde dan zijn of haar tweelingbroer of zus die niet rookte. Deze verschillen kunnen niet door genetische of gedeelde omgevingsfactoren worden veroorzaakt (omdat deze gelijk zijn voor eeneiige tweelingen). De verschillen in aandachtsproblemen bestonden nog niet toen de tweeling jonger was en geen van beiden rookte. Deze resultaten suggereren dat roken aandachtsproblemen verhoogd, zoals eerder in dierproefonderzoek werd aangetoond.

Conclusies en discussie

De verschillende studies in dit proefschrift bevestigen eerder onderzoek door te laten zien dat verslavend gedrag (waaronder roken, cafeïnegebruik en suikerinname) matig tot hoog genetisch bepaald is. Hiaten in de literatuur zijn geadresseerd door de aard van de relatie tussen verschillende verslavende gedragingen te onderzoeken, te bepalen waarom levenspartners op elkaar lijken voor rookgedrag en door te testen of roken een causaal effect heeft op aandachtsproblemen.

Een mogelijke implicatie van dit proefschrift verbeterde identificatie van hoogerisicogroepen. Gezien het feit dat een simpele vraag over rookverwachtingen een goede voorspeller kan zijn voor toekomstig rookgedrag kan deze vraag in de praktijk mogelijk gebruikt worden om mensen te identificeren die een hoog risico hebben op roken. Uit dit proefschrift blijkt verder dat levenspartners elkaar (onder andere) selecteren op basis van rookgedrag. Hieruit volgt dat kinderen van rokende ouders een hoger genetisch risico hebben op roken. Ook met deze informatie zouden hoogerisicogroepen geïdentificeerd kunnen worden. Voor kinderen waarvan beiden ouders roken is het bijvoorbeeld extra belangrijk dat zij niet beginnen met roken. De risicogenen die zij van hun ouders hebben gekregen kunnen voor hen de kans groter maken dat ze verslaafd raken aan nicotine.

In zowel hoofdstuk 6 als hoofdstuk 7 is onderzocht in hoeverre genetische factoren voor verschillende verslavende gedragingen met elkaar overlappen. In hoofdstuk 6 voor roken en cafeïnegebruik en in hoofdstuk 7 voor middelengebruik en suikergebruik. In beide gevallen bleek er een aanzienlijke genetische correlatie te zijn. Dit betekent dat er genetische varianten bestaan die het risico op meerdere verslavende gedragingen beïnvloeden. Dit zou kunnen komen doordat deze genetische varianten een effect hebben op iemands vermogen om belonende prikkels, zoals wordt ervaren bij het gebruik van verslavende middelen, te weerstaan. Voor de hand liggende kandidaten zijn genetische varianten die coderen voor receptoren van neurotransmitters die betrokken zijn bij het beloningssysteem in de hersenen. Voorbeelden van zulke neurotransmitters zijn dopamine en serotonine. Er is echter nog veel onduidelijk over de exacte genen die betrokken zijn bij het risico voor verslavend gedrag. Het

wordt steeds duidelijker dat dergelijke complexe eigenschappen het resultaat zijn van een samenspel aan genetische en omgevingsinvloeden.

Een thema dat op twee plekken in dit proefschrift terugkomt is het bestaan van (mogelijke) causale effecten van roken. In het geval van een causaal effect zou roken een bepaalde uitkomst veroorzaken. In hoofdstuk 8 werd bewijs geleverd voor een causale toename van aandachtsproblemen ten gevolge van het roken van sigaretten. Dit is een belangrijke conclusie en benadrukt het belang van het voorkomen van roken bij zoveel mogelijk mensen, of op z'n minst het uitstellen van het beginnen met roken tot een leeftijd waarop de ontwikkeling van de hersenen is voltooid. Een mogelijke manier om dit te bereiken is door het instellen van een leeftijdsgrens waaronder niet gerookt mag worden. In Nederland is deze grens per 1 januari 2014 van 16 naar 18 jaar verhoogd. De resultaten uit dit proefschrift suggereren dat deze verhoging misschien niet voldoende is. Mogelijk zou een leeftijdsgrens van 21 jaar gepaster zijn, zoals in 2013 bijvoorbeeld werd ingesteld in New York. Om het bewijs voor een causaal effect van roken op aandachtsproblemen te versterken, en daarmee de noodzaak van een hogere leeftijdsgrens, zijn meer studies nodig. Een veelbelovende techniek om causale effecten van roken te testen is Mendeliaanse randomisatie. Deze techniek gebruikt genetische varianten als instrument, of proxy, voor een bepaalde risicofactor en relateert die met een bepaalde uitkomst. Hiermee wordt het effect van zogenaamde 'confounders' (variabelen die zowel met de risicofactor als met de uitkomstvariabele geassocieerd zijn) geminimaliseerd. Het effect van roken op aandachtsproblemen zou in toekomstige studies kunnen worden getest door het meten van een genetische variant die sterk met roken geassocieerd is, en te testen of dragers van deze variant meer aandachtsproblemen hebben dan niet-dragers. In hoofdstuk 6 van dit proefschrift is gebruik gemaakt van Mendeliaanse randomisatie, om te testen of roken er voor zorgt dat mensen meer cafeïne gebruiken. De resultaten suggereren dat dit niet het geval was, maar replicatie is nodig in grotere populaties.

Naast de onderwerpen die in dit proefschrift staan beschreven zal toekomstig onderzoek zich in toenemende mate gaan richten op het gebruik van 'nieuwe' verslavende middelen. Zo is er in landen als Nederland en de Verenigde Staten een sterke toename te zien in het gebruik van waterpijp (ook wel 'shisha' genoemd) en komt het gebruik van elektronische sigaretten steeds meer voor. Er is nog veel onduidelijk over de risicofactoren voor het gebruik van deze middelen en de samenhang met het gebruik van sigaretten en andere verslavende middelen. Een ander nieuw thema in de recente literatuur is het idee dat voeding, of bepaalde voedingsmiddelen zoals suiker, 'verslavend' kunnen zijn. Een verbeterd inzicht in de factoren die ervoor zorgen dat mensen veel (suiker) eten/drinken is van groot belang gezien de forse toename van overgewicht en obesitas in de laatste tientallen jaren. Dit onderwerp werd ook behandeld in hoofdstuk 7 van dit proefschrift, waar genetische invloeden op hoog suikergebruik en de overlap daarvan met middelengebruik werden onderzocht. Er is echter meer onderzoek nodig op dit gebied. Onder meer naar verschillende voedingsaspecten zoals vetinname, eetpatronen en de hoeveelheid calorieën per dag. Ook is het nog onduidelijk

welke genetische varianten precies van invloed zijn op voeding.