

Alcohol wordt veel gedronken in Nederland; 88% van de volwassen bevolking heeft in het afgelopen jaar tenminste één keer alcohol gebruikt (European Commission, 2010). Over het algemeen drinken Nederlanders frequent, maar gematigde hoeveelheden. Zoals in de meeste West-Europese landen is bier de meest geliefde drank, met name onder mannen (Anderson et al., 2012; Room, 1992). Ondanks dat het grootste deel van de Nederlandse bevolking gematigd drinkt, is problematisch alcoholgebruik niet ongewoon; ongeveer 9% van de volwassen bevolking is probleemdrinker en de prevalentie van alcoholmisbruik/-afhankelijkheid is 5% onder mannen en 1% onder vrouwen (Ouwehand et al., 2011; World Health Organization, 2011).

Patronen van alcoholgebruik variëren sterk over leeftijd. Het eerste glas alcohol wordt doorgaans tijdens de adolescentie gedronken; tussen 72-75% van de Nederlandse jongeren onder 16 jaar oud heeft ooit alcohol geprobeerd, en ongeveer 20% drinkt tenminste een aantal keer per maand. Schadelijk alcoholgebruik (AUDIT score ≥ 8 ; Babor et al., 2001) komt het meest voor onder jongvolwassenen (18-25 jaar), met een prevalentie van 30% onder mannen en 13% onder vrouwen. Tussen leeftijdsgroepen 18-25 jaar en 65 jaar of ouder neemt de prevalentie van schadelijk alcoholgebruik af tot 13% in mannen en 6% in vrouwen, terwijl de frequentie van (bijna) dagelijks alcoholgebruik toeneemt; van 3% tot 33% in mannen en van 1% tot 20% onder vrouwen.

Het doel van dit proefschrift was inzicht te verschaffen in de genetische en omgevingseffecten op alcoholgebruik en op comorbide internaliserende en externaliserende (gedrags)problemen, in verschillende ontwikkelingsstadia. Hiertoe werden gegevens geanalyseerd van Nederlandse tweelingen en hun familieleden, die hadden meegedaan aan vragenlijstonderzoek van het Nederlands Tweelingen Register (NTR). Binnen het NTR worden jonge tweelingen en hun broers/zussen vanaf de geboorte tot ongeveer hun 12^e jaar gevolgd door hun ouders en leerkrachten te vragen de kinderen te beoordelen op o.a. gezondheid, internaliserende/externaliserende problemen en schoolprestaties. Op 14- en 16-jarige leeftijd vullen de tweelingen vragenlijsten in over hun leefgewoonten, welzijn, school, en internaliserende/externaliserende (gedrags)problemen (Bartels et al., 2007b; Bartels et al., 2011). Als de jongeren ouder dan 12 zijn, wordt hun ouders om toestemming gevraagd ze te mogen benaderen en wordt de ouders ook gevraagd of er nog andere broers en zussen zijn, die benaderd mogen worden voor onderzoek.

Naast gegevens van jonge tweelingen worden binnen het NTR vragenlijstgegevens verzameld onder volwassen tweelingen en hun broers/zussen, ouders, partners, en kinderen (van 18 jaar of ouder) in langlopend onderzoek. Sinds 1991 vullen volwassenen ongeveer iedere 3 jaar een vragenlijst in over

gezondheid, persoonlijkheid, en leefgewoonten (D. I. Boomsma et al., 2006). Een deel van deze volwassenen is ingestroomd bij het NTR als adolescent, en voor deze groep zijn dus gegevens beschikbaar van toen ze jonger dan 18 waren.

In dit proefschrift werd specifiek onderzocht of genetische en omgevingsfactoren van invloed zijn op alcoholinitiatie en -consumptie in de adolescentie en verscheidene indicatoren van alcoholconsumptie en -afhankelijkheid onder volwassenen. Met name werd onderzocht wat het belang van deze factoren is in het verklaren van verschillen tussen mensen: waarom drinkt de een veel en de ander weinig? Een specifieke omgevingsfactor die werd onderzocht is prenataal roken. Voor externaliserende gedragsproblemen en internaliserende psychopathologie in kinderen is zowel een hoofdeffect van roken tijdens de zwangerschap getest, als een interactie met serotonine transporter (5-HTTLPR) genotype. Hieronder worden de bevindingen samengevat en besproken.

In **hoofdstuk 2** werd onderzocht of leeftijd, sekse en geboortecohort geassocieerd zijn met alcoholconsumptie onder jongeren. Twee cohorten van tweelingen tussen 13-21 jaar, die vragenlijsten hadden ingevuld in 1993 en 2005-8, werden vergeleken op prevalentie van alcoholinitiatie, frequentie van alcoholgebruik en wekelijks aantal glazen alcohol. De jongeren in het cohort 2005-8 hadden vaker alcoholgebruik geïnitieerd en dronken een groter aantal glazen alcohol per week dan in het cohort 1993. In beide cohorten nam alcoholgebruik toe naarmate leeftijd toenam en vanaf 16-jarige leeftijd dronken jongens vaker en grotere hoeveelheden dan meisjes. Vervolgens werden de relatieve bijdragen van genetische en omgevingsfactoren aan variatie in alcoholgebruik geschat in verschillende leeftijdsgroepen, en in beide sekses en cohorten, en werd getoetst of de erfelijkheid over deze groepen verschilde. Onder de jongste adolescenten (13-15 jaar) werden individuele verschillen in alcoholinitiatie en frequentie van alcoholgebruik voornamelijk verklaard door gedeelde omgevingsfactoren (55% en 64%, respectievelijk), en een kleiner deel door genetische factoren (31% voor initiatie; 21% voor frequentie). Naarmate leeftijd toenam, nam ook de invloed van genetische factoren toe, terwijl de rol van de gedeelde omgeving kleiner werd. Er werden geen verschillen tussen de cohorten gevonden in de relatieve bijdragen van genetische en omgevingsfactoren, dus een toename in alcoholgebruik tussen 1993 en 2005 leidde niet tot een verandering in de erfelijkheid.

In **hoofdstuk 3** werden deze genetische en omgevingsinvloeden verder onderzocht door alcoholinitiatie op 13-15-jarige leeftijd te voorspellen binnen een model, waarin 22 predictoren werden getest, gebaseerd op de literatuur. Dit waren genetische risicofactoren (afgeleid uit gegevens van de co-twin); en

omgevingsrisicofactoren: prenatale blootstelling aan alcohol en sigarettenrook; risicofactoren tijdens de jeugd, zoals attentieproblemen en scheiding van de ouders; en risicofactoren in de adolescentie, zoals externaliserende en internaliserende problemen, leefgewoonten, en alcoholgebruik van leeftijdsgenoten. De predictoren verklaarden tezamen 66% van de individuele verschillen in alcoholinitiatie. Deelnemers met hoger genetisch risico voor alcoholinitiatie, die op vroege leeftijd hadden geëxperimenteerd met roken en die vrienden hadden die alcohol dronken, liepen hoger risico op het initiëren van alcoholgebruik tussen 13 en 15-jarige leeftijd. Externaliserende gedragsproblemen waren zwak en indirect geassocieerd met vroege alcoholinitiatie, en dat gold ook voor internaliserende psychopathologie.

De grote invloed van gedeelde omgeving op alcoholgebruik in de vroege adolescentie suggereert dat preventieprogramma's die gericht zijn op de familieomgeving effectief kunnen zijn in het uitstellen van alcoholinitiatie en het terugdringen van alcoholgebruik in deze leeftijdsgroep. Een meta-analyse van Amerikaanse studies naar dergelijke interventies vond inderdaad dat deze de prevalentie van alcoholinitiatie en frequentie van alcoholgebruik onder 16-jarige leeftijd verlagen, met name wanneer de interventies werden toegepast op meerdere families binnen een school (Smit et al., 2008). Oliva et al. (2012) publiceerden een commentaar op de studie beschreven in hoofdstuk 2, waarin zij opmerkten dat de resultaten van die studie impliceren dat preventieprogramma's gericht op het terugdringen van alcoholinitiatie jonge adolescenten op vergelijkbare wijze beïnvloeden, terwijl interventies gericht op oudere adolescenten mogelijk het meest effectief zijn onder jongeren met een sterkere genetische aanleg voor alcoholgebruik.

Alcoholinitiatie op jonge leeftijd is consistent geassocieerd met verhoogde alcoholconsumptie en -misbruik onder volwassenen (e.g. Agrawal et al., 2009; Guttmanova et al., 2011; Lee et al., 2012; Sartor et al., 2011). In **hoofdstuk 4** werd een discordant tweelingdesign toegepast om te onderzoeken of dit verband causaal is, of het gevolg van een onderliggende aanleg voor alcoholgebruik. Binnen ééneiige tweelingparen werden tweelingen die vroeg waren begonnen met drinken vergeleken met hun broer of zus die later was begonnen op verschillende maten van alcoholconsumptie en -misbruik. In de gehele NTR steekproef was er een verband tussen vroege initiatie en latere uitkomstmaten, maar binnen ééneiige tweelingparen verschilden de vroege drinkers niet significant van hun broer/zus die later was begonnen met drinken. Deze bevindingen suggereren dat vroege alcoholinitiatie geen significant causaal effect heeft op alcoholconsumptie op volwassen leeftijd. Dit impliceert dat interventies met als doel het verhogen

van de leeftijd waarop jongeren voor het eerst alcohol drinken, slechts beperkt effect hebben op alcoholconsumptie onder volwassenen. Mogelijk kunnen programma's gericht op meer directe risicofactoren onder volwassenen daarin effectiever zijn.

In **hoofdstuk 5** werd een epidemiologische analyse van alcoholconsumptie in de Nederlandse populatie (leeftijd 18-97 jaar) beschreven. Verscheidene indicatoren van alcoholconsumptie en demografie/leefstijl werden gerapporteerd naar leeftijd en sekse en iedere indicator van alcoholconsumptie werd voorspeld met leeftijd, sekse, de interactie tussen leeftijd en sekse, en de overige demografische/leefstijlvariabelen. Frequentie van alcoholgebruik en aantal glazen per week vertoonden de meest opvallende samenhang met leeftijd. Jongvolwassenen (18-25 jaar) dronken het minst frequent, en deelnemers van 65 jaar of ouder het meest frequent. Daarnaast dronken vrouwen het kleinste aantal glazen alcohol tussen 25- en 45-jarige leeftijd en het hoogste aantal glazen tussen 55- en 65-jarige leeftijd. Deelnemers in de jonge leeftijdscategorieën rapporteerden een lagere leeftijd waarop ze voor het eerst alcohol hadden gedronken en waren begonnen met regelmatig drinken, en waarop ze voor het eerst aangeschoten of dronken waren geweest, dan oudere deelnemers. Onder de oudere deelnemers waren mannen op jongere leeftijd begonnen met (regelmatig) drinken en waren op jongere leeftijd voor het eerst aangeschoten/dronken geweest, dan vrouwen. Deze sekseverschillen werden niet gevonden onder de jongste deelnemers (18-25 jaar). De belangrijkste voorspellers van verhoogde alcoholconsumptie waren hogere leeftijd, sekse (man), en initiatie van roken en cannabisgebruik. Daarnaast was alcoholconsumptie hoger onder deelnemers met hoger opleidingsniveau, studenten, en deelnemers die financiële stress ervoeren.

Deze bevindingen kunnen helpen risicogroepen voor problematisch alcoholgebruik te identificeren onder de Nederlandse bevolking. De bevolking boven 65 jaar oud loopt mogelijk risico voor problematisch alcoholgebruik, gezien de hoge frequentie van alcoholgebruik in deze groep. Comorbide initiatie van sigaretten en cannabisgebruik suggereert dat genetische factoren een rol spelen, daar in een steekproef van Amerikaanse volwassenen een aanzienlijk deel van deze associatie verklaard werd door overlappende genetische factoren (Kendler et al., 2008). In eerder Nederlands onderzoek was de prevalentie van alcoholgebruik verhoogd onder deelnemers met hoog opleidingsniveau, maar zwaar drinken kwam minder vaak voor in deze groep (Savelkoul et al., 2011). De bevindingen in hoofdstuk 5 laten daarentegen zien dat hoog opleidingsniveau ook gerelateerd is aan verhoogd aantal alcoholintoxicaties en aan de prevalentie van alcoholmisbruik/-afhankelijkheid ooit in het leven. Deze associaties waren onafhankelijk van of deelnemers student waren, wat een welbekende risicofactor

is voor alcoholmisbruik en alcoholgerelateerde problemen (Netherlands Institute on Mental Health and Addiction, 2009). Financiële stress was een minder sterke predictor van alcoholgebruik, maar was desondanks geassocieerd met hoger aantal alcoholintoxicaties en zou daardoor een risicofactor kunnen zijn voor problematisch alcoholgebruik.

Risicofactoren voor middelengebruik en comorbide gedragsproblemen of psychopathologie kunnen worden doorgegeven van ouder op kind (e.g. Kendler et al., 2012; Meyers & Dick, 2010). In **hoofdstuk 6** heb ik specifiek onderzocht of de associatie tussen prenataal roken en externaliserende en internaliserende (gedrags)problemen in 3-jarige kinderen verklaard wordt door directe effecten van prenatale blootstelling aan sigarettenrook, of door effecten van genen en de omgeving die ouders met hun kinderen delen. Daarnaast werden effecten van roken tijdens verschillende trimesters van de zwangerschap onderzocht. Onder de gedeelde genen/omgeving-hypothese werden geen effecten van trimester-specifieke blootstelling op latere externaliserende/internaliserende problemen verwacht, terwijl onder de causale hypothese de mate van prenatale blootstelling hierop mogelijk wel effect heeft. Prenataal roken werd gerapporteerd door 16% van de moeders in de steekproef. Binnen deze groep had 70% gedurende de hele zwangerschap gerookt, 11% alleen in het 1^e trimester, 7% alleen in het 3^e trimester, en 11% had onregelmatig gerookt tijdens de zwangerschap. Het patroon van associaties was consistent met directe effecten van prenataal roken op externaliserend gedrag op 3-jarige leeftijd, naast de invloed van gedeelde genen en omgeving. De associaties tussen prenataal roken en internaliserende psychopathologie waren zwakker en niet consistent met directe effecten. Roken in het eerste of laatste trimester van de zwangerschap, ten opzichte van roken tijdens de gehele zwangerschap, was niet gerelateerd aan minder externaliserende of internaliserende (gedrags)problemen.

In **hoofdstuk 7** werd een replicatiestudie van het onderzoek van Cents et al. (2012) beschreven, naar een interactie-effect van prenataal roken van de moeder en serotonine transporter (5-HTTLPR) genotype van zowel moeder als kind op internaliserende psychopathologie in haar 3-jarige kinderen. Cents et al. (2012) vonden in een steekproef van Nederlandse kinderen uit de algemene bevolking geen hoofdeffect van serotonine transporter genotype, noch van prenataal roken, maar kinderen die een risico allel (s-allel van het short/long polymorfisme) droegen en waren blootgesteld aan prenataal roken, hadden verhoogde internaliserende psychopathologie op 3-jarige leeftijd. In mijn replicatiestudie werden geen significante hoofdeffecten van prenataal roken en serotonine transporter genotype gevonden, noch een significante interactie

tussen deze variabelen.

De bevindingen in hoofdstuk 6 impliceren dat er zwakke, directe effecten van prenatale blootstelling aan tabak zijn op externaliserend gedrag op 3-jarige leeftijd. Of de relatie tussen prenataal roken van de moeder en gedragsproblemen in kinderen causaal is, is een omstreden onderwerp in de literatuur (e.g. Thapar & Rutter, 2009). Echter, er bestaat consensus over de belangrijke rol van gecorreleerde risicofactoren, zoals psychopathologie van de moeder of lage socio-economische status. Deze risicofactoren kunnen door genen of de omgeving beïnvloed worden en verklaren een aanzienlijk deel van, en in sommige studies de hele associatie tussen prenataal roken van de moeder en gedragsproblemen in kinderen (review door Knopik, 2009). Derhalve kan de effectiviteit van interventies die tot doel hebben de negatieve consequenties van prenataal roken te verminderen mogelijk worden vergroot door zich ook op dergelijke risicofactoren te richten, in plaats van alleen op roken tijdens de zwangerschap. Dergelijke uitgebreidere interventies kunnen wellicht ook voorkomen dat het roken na de geboorte wordt hervat (Lauria et al., 2012). Meerroken heeft schadelijke effecten op kinderen, zoals verhoogd risico op hyperactiviteit en aandachtsproblemen, en op externaliserende gedragsproblemen (Kabir et al., 2011; Tiesler et al., 2011). Een mogelijke manier om de effectiviteit van dergelijke interventies verder te vergroten is door partners van zwangere vrouwen in het programma te betrekken. De steun van een partner voorspelt in belangrijke mate of moeders stoppen met roken tijdens de zwangerschap, en of ze na de geboorte weer beginnen met roken, maar de meeste interventies zijn alleen gericht op de moeder zelf, en niet op de partner (review door Hemsing et al., 2012).

Gezien de consistent gevonden associaties tussen externaliserende gedragsproblemen tijdens de jeugd en later alcoholgebruik (e.g. review door Meyers & Dick, 2010), is het belangrijk dat er adequate hulp beschikbaar is voor kinderen met dergelijke problematiek en hun families. In hun commentaar op de studie die in hoofdstuk 2 werd beschreven refereerden Oliva et al. (2012) aan het 'Communities that Care' programma, dat gericht is op gedragsproblemen in kinderen en adolescenten. Dit programma is geïmplementeerd in meerdere landen, waaronder Nederland (Jonkman et al., 2009). Dergelijke interventies kunnen niet alleen kinderen met gedragsproblemen tijdens hun jeugd helpen, maar verminderen mogelijk ook het risico op excessief alcoholgebruik in hun volwassen leven.

CONCLUSIES

De effectiviteit van interventieprogramma's om alcoholgebruik onder Nederlandse jongeren terug te dringen kan worden vergroot door in ogenschouw te nemen dat variatie onder jongeren in vroege alcoholinitiatie en -gebruik voornamelijk wordt verklaard door gedeelde omgevingsfactoren, en door genetisch risico voor alcoholinitiatie. Alcoholconsumptie onder oudere adolescenten wordt sterker beïnvloed door genetische factoren, wat suggereert dat interventies gericht op jongeren die een sterkere genetische aanleg hebben, wellicht het meest effectief zijn in die leeftijdsgroep.

Het verband tussen vroege alcoholinitiatie en verhoogde alcoholconsumptie onder volwassenen is niet causaal van aard. De belangrijkste risicofactoren voor verhoogde alcoholconsumptie onder Nederlandse volwassenen zijn: hogere leeftijd, sekse (man), hoog opleidingsniveau, het studentenleven, initiatie van roken en cannabisgebruik, en in mindere mate, financiële stress.

Associaties tussen roken tijdens de zwangerschap en agressieve en externaliserende gedragsproblemen op 3-jarige leeftijd worden verklaard door gedeelde genetische of omgevingsinvloeden en een klein direct effect van prenatale blootstelling aan tabak. De effectiviteit van interventies om effecten van prenataal roken terug te dringen kan mogelijk worden vergroot door daaraan gerelateerde risicofactoren aan te pakken en door partners bij het programma te betrekken.