

Waarom rook jij wel en ik niet?

Jacqueline M. Vink en Roy Otten



Beginnen met roken wordt meer beïnvloed door omgevingsfactoren dan door erfelijke aanleg; bij nicotineverslaving is dit andersom.

Ouders kunnen invloed uitoefenen op het rookgedrag van hun kind via de opvoeding, regels, communicatie, het geven van het goede voorbeeld en het beperken van meeroken door het kind.

Vrienden spelen een belangrijke rol bij rookgedrag, via selectie (het kiezen van bepaalde vrienden), beïnvloeding (het overnemen van gedrag) en sociale netwerken.

Voorheen richtte onderzoek naar erfelijke factoren voor rookgedrag zich op kandidaatgenen, zoals dopaminegenen, maar recente genomische associatiestudies tonen dat onder andere genen voor nicotinereceptoren een rol spelen.

De verklaarde variantie van de genetische varianten is klein; een toekomstige mogelijkheid is gebruik van de polygenetische risicoscore, een optelsom van meerdere risicovarianten.

Bij rookgedrag is de invloed van genetische aanleg, gezinsomgeving (met name ouders) en andere personen in de omgeving, bijvoorbeeld vrienden, niet los van elkaar zien, omdat er interactie is tussen deze factoren.

Een hoge genetische gevoeligheid voor nicotineverslaving komt vooral tot uiting in een negatieve omgeving; toekomstig onderzoek moet zich daarom meer richten op gen-omgevingsinteractie.

Hoewel het aantal rokers in Nederland daalt, zijn er nog steeds groepen waarin roken normaal gevonden wordt. In deze groepen is de rookprevalentie dan ook zorgelijk. Met enige regelmaat is roken onderwerp van gesprek in de media. Recente nieuwsberichten gaan over een nieuwe campagne om roken tijdens de zwangerschap te voorkomen, een discussie over wel of niet roken in de wachtrij bij een pretpark, een algeheel rookverbod en de rol van de huisarts bij de preventie van roken onder jongeren.

In dit artikel geven we een beknopt overzicht van de huidige stand van zaken in het onderzoek naar rookgedrag. We bespreken zowel de omgevingsfactoren als de individuele factoren die een rol spelen. Tevens belichten we toekomstig onderzoek.

ROL VAN OUDERS

Een belangrijke omgevingsfactor bij het ontstaan van rookgedrag is weggelegd voor de ouders. Naast het feit dat ouders hun genetische opmaak doorgeven aan hun kinderen waardoor kinderen een verhoogd risico hebben om te gaan roken, kunnen ze ook actief invloed uitoefenen op de kans dat hun kind gaat roken. Die actieve rol

Radboud Universiteit, Behavioural Science Institute, Nijmegen.

Prof.dr. J.M. Vink, bioloog.

Pluryn, afd. Research & Development, Nijmegen en Arizona State University, REACH Institute, Phoenix, VS.

Dr. R. Otten, psycholoog.

Contactpersoon: prof.dr. J.M. Vink (j.vink@bsi.ru.nl).

van ouders wordt bepaald door opvoeding, regels en de manier waarop ouders met hun kinderen praten over roken.

Onderzoek van de laatste twee decennia toont dat een opvoeding die wordt gekenmerkt door betrokkenheid en toezicht (monitoring) een preventief effect heeft op middelengebruik.¹ Er zijn ook specifiekere opvoedingsstrategieën die ouders aan kunnen wenden om de kans te verkleinen dat hun kind gaat roken. Een recent overzichtsartikel laat zien dat duidelijk gestelde normen, negatieve reacties op roken en straf een preventieve werking hebben en dat deze effecten sterker zijn in gezinnen waarin niet gerookt wordt.¹ De manier waarop ouders met hun kind praten over roken is eveneens belangrijk. In veel studies hangt een frequentere communicatie over roken samen met het beginnen met roken,¹ waarschijnlijk omdat ouders pas besluiten het onderwerp aan te snijden op het moment dat ze vermoeden dat er al gerookt wordt. Wanneer moet je dan als ouder beginnen met een gesprek over bijvoorbeeld een thema als roken? Waarschijnlijk luistert dit vrij nauw. Omdat interventies vaak te laat begonnen, werd een recente interventie gericht op het stimuleren van communicatie over roken uitgevoerd onder leerlingen in de laatste jaren van het basisonderwijs.² Deze interventie had echter geen effect, wat suggereert dat ze juist te vroeg was ingezet.

Het is dus onbekend wanneer communicatie over roken het beste kan worden ingezet. Het zou goed kunnen dat universele preventie hiervoor niet geschikt is en dat dit echt een gepersonaliseerde aanpak vereist. Desalniettemin is een hoge kwaliteit van de ouderlijke communicatie over roken doorgaans gerelateerd aan een kleinere kans dat de jongere gaat roken.

Maar wat is dan een hoge kwaliteit van communicatie? En hoe leer je als ouder om op een kwalitatief hoogwaardig niveau met je kind te communiceren? Los van dat de sfeer constructief en positief moet zijn, worden daar voorsnog weinig concrete uitspraken over gedaan in de literatuur. Vanuit preventieoogpunt zou het waardevol zijn interventies te ontwikkelen die ingaan op hoe en in welke ontwikkelingsfase ouders het beste kunnen communiceren met hun kind om middelengebruik – maar ook ander gedrag – te voorkomen.³

ROOKGEDRAG VAN OUDERS ZELF

Het lijkt uiteraard belangrijk dat ouders het goede voorbeeld geven en zelf niet roken. Als hun ouders roken, vergroot dit niet alleen de kans dat kinderen gaan experimenteren met roken, maar ook dat ze dat op jongere leeftijd doen dan kinderen die opgroeien in een gezin zonder rokende ouders.⁴ Dit vergroot vervolgens het risico op de ontwikkeling van een nicotineverslaving. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het hebben van twee

rokende ouders een groter effect heeft dan één rokende ouder.

Maar ook het moment dat ouders stoppen met roken doet ertoe: wanneer ouders korter geleden gestopt zijn, is de kans dat hun kind gaat roken groter dan wanneer zij langer geleden gestopt zijn.⁵

Het rookgedrag van ouders hangt natuurlijk ook sterk samen met erfelijke aanleg, dus het is lastig om hierbij aan te geven of kinderen het gedrag van ouders kopiëren of dezelfde erfelijke aanleg delen.

MEEROKEN

Er zijn steeds meer aanwijzingen dat blootstelling aan sigarettenrook (meeroken) ook gevolgen heeft voor later rookgedrag. Zo vertonen kinderen van rokende ouders vaker psychologische en gedragsmatige symptomen die mogelijk kunnen worden toegeschreven aan meeroken dan kinderen van niet-rokende ouders. Het voert te ver om op basis hiervan te spreken over een latente verslaving bij kinderen die opgroeien in een gezin waarin gerookt wordt, terwijl ze zelf nog nooit hebben gerookt. Maar mogelijk heeft meeroken wel een effect op bepaalde gebieden in het brein van jongeren, zoals gebieden die zijn betrokken bij beloning en motivatie, waardoor ze eerder geneigd zijn om te gaan roken. Er zijn bijvoorbeeld studies die laten zien dat kinderen die opgroeien in een omgeving waarin gerookt wordt, na een eerste sigaret meer positieve symptomen rapporteren (zoals een licht gevoel in het hoofd) en minder negatieve symptomen (zoals misselijkheid).⁶

Vanuit de gedachte dat het rookgedrag van ouders de kans dat kinderen gaan roken sterk vergroot zou je veronderstellen dat als ouders stoppen met roken, dit de kans verkleint dat hun kinderen gaan roken. Een recente meta-analyse van 18 stoppen-met-rokentrials laat zien dat interventies die erop gericht zijn ouders te laten stoppen omwille van de gezondheid van hun kinderen, inderdaad een waardevolle toevoeging vormen aan het huidige arsenaal en de schadelijke gevolgen van blootstelling aan rookgedrag van kinderen kunnen beperken.⁷ Het is echter onvoldoende bekend welk effect stoppen door de ouders heeft op de kans dat hun kind later gaat roken.

ROL VAN VRIENDEN EN LEEFTIJDGENOTEN

De eerste sigaret wordt bijna nooit gerookt met ouders, maar met vrienden en leeftijdgenoten. Verschillende overzichtsartikelen laten zien dat de invloed van vrienden en leeftijdgenoten een belangrijke en robuuste voorspeller is voor rookgedrag.⁸ De onderliggende mechanismen hebben doorgaans te maken met selectie en invloed. Er is sprake van selectie wanneer iemand leeftijdgenoten uitkiest die een vergelijkbaar gedrag hebben als hijzelf.

Beïnvloeding betekent dat iemand ervoor zorgt dat anderen zijn gedrag overnemen. De literatuur laat overwegend een sterker effect zien voor selectie.⁹

Veelbelovend is het onderzoek naar sociale netwerken, aangezien dit meer inzicht kan geven in de rol die de structuur van een groep speelt en de positie die iemand inneemt in een sociaal netwerk, bijvoorbeeld een klas. Er zijn verschillende sociale netwerken te onderkennen, maar voor adolescenten geldt de klas of school vaak als het belangrijkste.

Uit een recent overzichtsartikel dat was gericht op analyses van sociale netwerken, blijkt dat adolescenten die door een netwerkanalyse geïdentificeerd werden als 'isolate', dat wil zeggen: een persoon zonder enige relatie met andere leden binnen het netwerk, een grotere kans hebben om te roken dan anderen in het netwerk.¹⁰ Die kwetsbaarheid ontstaat bijvoorbeeld doordat deze jongeren beïnvloedbaarder zijn omdat ze bij de groep willen horen, maar het is ook zo dat isolates geïsoleerd zijn juist vanwege deviant gedrag, waaronder roken. Natuurlijk zegt dit niet alles over de rol die iemand speelt in een ander sociaal netwerk, waar rookgedrag wellicht normatiever gedrag is.

Belangrijke mogelijkheden voor toekomstig onderzoek liggen in bestudering van de bredere sociale context dan de omgeving die het meest voor de hand ligt, zoals een schoolklas. Dit zal nog meer inzicht geven in de rol van aspecten als sociale status en transmissie van gedrag van het ene naar het andere netwerk.

ERFELIJKE AANLEG

Met gegevens van tweelingen en hun familieleden is het mogelijk te schatten of de gelijkenis tussen familieleden veroorzaakt wordt doordat gezinsleden hun omgeving met elkaar delen – denk aan de opvoeding door ouders of de buurt waarin kinderen opgroeien – of doordat gezinsleden hun erfelijke aanleg met elkaar delen, of door beide factoren. Uit tweelingstudies blijkt dat beginnen met roken voor een groot deel (51%) wordt beïnvloed door de gezinsomgeving, maar dat genetische aanleg ook een significante bijdrage levert (44%), terwijl unieke omgevingsinvloeden een relatief kleine rol spelen (5%).^{11,12}

Bij nicotineverslaving spelen erfelijke factoren een grote rol (75%) en is er geen enkele invloed meer van de gezinsomgeving.¹¹ Dit patroon, waarbij beginnen vooral beïnvloed wordt door omgevingsfactoren en de mate van verslaving voor een groot deel beïnvloed wordt door erfelijke aanleg, zien we ook bij het gebruik van andere middelen, zoals alcohol. Een gedetailleerd overzicht van erfelijkheidsschattingen voor verschillende aspecten van onder andere rookgedrag is eerder beschreven door een van de auteurs.¹³

Vanaf het moment dat duidelijk werd dat erfelijke aanleg een rol speelt bij rookgedrag is men begonnen met het in kaart brengen van de betrokken genen en de laatste jaren heeft dit onderzoek zich razendsnel ontwikkeld. Sinds de gehele DNA-code in kaart is gebracht worden genotype-ringen steeds beter en goedkoper, wat mogelijkheden biedt voor nieuwe soorten onderzoek. Voorheen werd vooral gekeken naar kandidaatgenen voor rookgedrag. Veel bestudeerde kandidaatgenen zijn bijvoorbeeld actief in het dopaminerge systeem,¹⁴ dat een cruciale rol speelt bij beloning. De onderliggende theorie is dat het gebruik van middelen zoals nicotine leidt tot de afgifte van dopamine in de hersenen en dus tot een gevoel van beloning.¹⁵

GENOOMBREDE ASSOCIATIESTUDIES

De afgelopen jaren heeft het genetisch onderzoek zich verder uitgebreid en zijn er ook genomische associatiestudies gedaan.¹⁶ In dit soort exploratieve studies worden honderdduizenden genetische varianten gemeten die verspreid liggen over het DNA, en vervolgens wordt per variant gekeken of deze geassocieerd is met rookgedrag. Als dat zo is, kan worden onderzocht in welk gen deze variant ligt en of dit een biologisch relevant gen kan zijn. Een belangrijke bevinding is een sterke associatie tussen variaties in de genen voor de nicotineacetylcholinereceptor (nAChR) en het aantal gerookte sigaretten per dag.¹⁷⁻¹⁹ Dit lijkt een logische bevinding, want als iemand een sigaret rookt, dan komt de nicotine na ongeveer 10 s aan in het brein, waar de stof bindt aan een nAChR. Hierdoor wordt een proces in gang gezet, dat uiteindelijk leidt tot de afgifte van dopamine. Kleine variaties in de *nAChR*-genen zorgen voor individuele verschillen in de mate van het gevoel van beloning.

Een andere belangrijke bevinding heeft te maken met *CYP2A6*. Dit gen zorgt ervoor dat nicotine wordt afgebroken in het lichaam. Als mensen nicotine sneller afbreken, hebben ze sneller een nieuwe dosis nodig; deze mensen roken daarom gemiddeld meer sigaretten of inhaleren dieper.²⁰

De verklaarde variantie van deze afzonderlijke genen is over het algemeen laag, maar er zijn nog honderden tot duizenden andere genen die mogelijk een rol spelen. Mogelijk kan meer variantie worden verklaard door een polygenetische risicoscore te berekenen; hierbij wordt het gewogen effect van veel verschillende varianten bij elkaar opgeteld.

Genomische associatiestudies laten verder een grote genetische correlatie zien tussen de hoeveelheid sigaretten, alcohol en koffie ($r: 0,38-0,44$),²¹ wat suggereert dat veel van de genetische risicovarianten voor roken overlappen met risicovarianten voor andere middelen. Dit duidt weer op een genetische gevoeligheid voor verslavend gedrag.

LEERPUNTEN

- Bij rookgedrag spelen de gezinsomgeving, andere personen in de omgeving en erfelijke aanleg een rol.
- Ouders kunnen actief invloed uitoefenen op het rookgedrag van hun kinderen.
- Vrienden hebben een belangrijke invloed op rookgedrag, via selectie, beïnvloeding en sociale netwerken.
- Over de rol van kandidaatgenen voor rookgedrag zoals dopaminegenen is de literatuur tegenstrijdig.
- Met genoombrede associatiestudies zijn al meerdere erfelijke factoren voor rookgedrag in kaart gebracht, waarmee een polygenetische risicoscore kan worden berekend.
- De polygenetische risicoscore biedt nieuwe mogelijkheden voor het bestuderen van de interactie tussen genetische aanleg en omgevingsfactoren.

INTERACTIE TUSSEN GENEN EN OMGEVING

Zowel de omgeving als de erfelijke aanleg speelt een rol bij de verschillende aspecten van rookgedrag. Hierboven zijn deze componenten afzonderlijk besproken, maar er is altijd sprake van een interactie tussen deze twee. Mensen met een hoog genetisch risico voor verslaving reageren misschien anders op prikkels of gebeurtenissen uit de omgeving dan mensen met een lager genetisch risico; dit wordt een gen-omgevingsinteractie genoemd.

Een systematische review van alle studies naar gen-omgevingsinteractie voor roken tot mei 2014 laat zien dat in 13 van de 16 studies een significante interactie tussen genen en omgeving werd gerapporteerd.²² In de meeste studies werden specifieke kandidaatgenen onderzocht. We noemen hier een paar voorbeelden. Zo is het risico op nicotineafhankelijkheid aanzienlijk groter wanneer er sprake is van een combinatie van het specifieke nicotine-receptorgen *CHRNA-5* en weinig monitoring door ouders. Bij dragers van een risicovariant van het *DRD4*-gen voor de dopamine-D4-receptor vindt minder dopamineafgifte plaats na het roken van een sigaret dan bij mensen zonder deze genvariant.²³ Ook reageren dragers van dit gen sterker op aanwijzingen die gerelateerd zijn aan roken (rook-'cues') dan niet-dragers.^{24,25}

Ook binnen de farmacogenetica zijn er mooie voorbeelden. Zo werken nicotinepleisters goed bij mensen met de risicovariant van datzelfde *nAChR*-gen – 1 op de 3 kon stoppen met roken door het gebruik van nicotinepleisters – terwijl mensen zonder risicovariant hier geen baat bij hebben – 1 op de 20 kon stoppen en dit verschilde niet van de placebogroep.²⁶

Een veelbelovende volgende stap is om deze gen-omgevingsinteractiestudies niet uit te voeren met kandidaatgenen maar met de eerdergenoemde polygenetische risicoscore.²⁷ Voorlopige, nog niet gepubliceerde resultaten laten zien dat vooral mensen die een hoog genetisch risico hebben en die zijn blootgesteld aan sigarettenrook in hun kindertijd een grote kans hebben om een zware roker te worden; dit geldt minder voor mensen met een hoog genetisch risico die niet zijn blootgesteld aan sigarettenrook in hun kindertijd. Het lijkt er dus op dat de genetische gevoeligheid voor zwaar roken pas tot uiting komt in bepaalde omstandigheden, in dit geval blootstelling aan sigarettenrook in de kindertijd.²⁸

Ouders geven hun genetische gevoeligheid dus door aan hun kinderen, maar hebben ook invloed op de omstandigheden waarin hun kinderen opgroeien. Door het in kaart brengen van de interacties tussen genetische gevoeligheid en omgevingsfactoren, zoals ouders, vrienden en eventuele andere factoren, kan er gericht onderzoek worden of ook hier geldt dat bepaalde interventies beter werken bij specifieke groepen, in lijn met het voorbeeld uit de farmacogenetica.

CONCLUSIE

Er zijn meerdere oorzaken van individuele verschillen in rookgedrag. Door erfelijke aanleg is het voor sommige mensen dus echt moeilijker om te stoppen met roken dan voor andere. Ook is de ene persoon gevoeliger voor omgevingsinvloeden dan de ander. Binnen bepaalde groepen is rookgedrag min of meer geaccepteerd en er zijn momenteel onvoldoende preventie- of interventiestrategieën voorhanden die de rookprevalentie ook onder hen kunnen verminderen. Nieuwe ontwikkelingen bieden mogelijk handvatten voor effectieve neurobiologische of medicamenteuze behandelingen en behandeling op maat voor kwetsbare groepen.

In deze serie publiceren wij artikelen over roken. De onderwerpen lopen uiteen van de gezondheidseffecten van roken tot de kosten voor de samenleving en de preventie van roken onder jongeren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Anvaard op 19 april 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1243

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1243**

LITERATUUR

- 1 Hiemstra M, de Leeuw RN, Engels RC, Otten R. What parents can do to keep their children from smoking: A systematic review on smoking-specific parenting strategies and smoking onset. *Addict Behav.* 2017;70:107-28.
- 2 Hiemstra M, Ringlever L, Otten R, van Schayck OC, Jackson C, Engels RC. Long-term effects of a home-based smoking prevention program on smoking initiation: a cluster randomized controlled trial. *Prev Med.* 2014;60:65-70.
- 3 Onrust SA, Otten R, Lammers J, Smit F. School-based programmes to reduce and prevent substance use in different age groups: What works for whom? Systematic review and meta-regression analysis. *Clin Psychol Rev.* 2016;44:45-59.
- 4 Leonardi-Bee J, Jere ML, Britton J. Exposure to parental and sibling smoking and the risk of smoking uptake in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2011;66:847-55.
- 5 Otten R, Engels RC, van de Ven MO, Bricker JB. Parental smoking and adolescent smoking stages: the role of parents current and former smoking, and family structure. *J Behav Med.* 2007;30:143-54.
- 6 Schuck K, Otten R, Engels RC, Kleinjan M. Initial responses to the first dose of nicotine in novel smokers: the role of exposure to environmental smoking and genetic predisposition. *Psychol Health.* 2014;29:698-716.
- 7 Rosen LJ, Noach MB, Winickoff JB, Hovell MF. Parental smoking cessation to protect young children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129:141-52.
- 8 Kobus K. Peers and adolescent smoking. *Addiction.* 2003;98(Suppl 1):37-55.
- 9 Hoffman BR, Sussman S, Unger JB, Valente TW. Peer influences on adolescent cigarette smoking: a theoretical review of the literature. *Subst Use Misuse.* 2006;41:103-55.
- 10 Seo D-C, Huang Y. Systematic review of social network analysis in adolescent cigarette smoking behavior. *J Sch Health.* 2012;82:21-7.
- 11 Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI. Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet.* 2005;35:397-406.
- 12 Maes HH, Prom-Wormley E, Eaves LJ, et al. A Genetic epidemiological mega analysis of smoking initiation in adolescents. *Nicotine Tob Res.* 2017;9:401-9.
- 13 Vink JM. Zit middelengebruik en verslavingsgedrag in de familie? Over erfelijkheid en de zoektocht naar genen. *Tijdschrift Verslaving.* 2016;12:243-55.
- 14 Le Foll B, Gallo A, Le Strat Y, Lu L, Gorwood P. Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behav Pharmacol.* 2009;20:1-17.
- 15 Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PR. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16:305-12.
- 16 Bühler K-M, Giné E, Echeverry-Alzate V, Calleja-Conde J, de Fonseca FR, López-Moreno JA. Common single nucleotide variants underlying drug addiction: more than a decade of research. *Addict Biol.* 2015;20:845-71.
- 17 Furberg H, Kim YJ, Dackor J, et al; Tobacco and Genetics Consortium. Genome-wide meta-analyses identify multiple loci associated with smoking behavior. *Nat Genet.* 2010;42:441-7.
- 18 Thorgeirsson TE, Gudbjartsson DE, Surakka I, et al; ENGAGE Consortium. Sequence variants at CHRN3-CHRNA6 and CYP2A6 affect smoking behavior. *Nat Genet.* 2010;42:448-53.
- 19 Liu JZ, Tozzi F, Waterworth DM, et al; Wellcome Trust Case Control Consortium. Meta-analysis and imputation refines the association of 15q25 with smoking quantity. *Nat Genet.* 2010;42:436-40.
- 20 Benowitz NL, Pomerleau OF, Pomerleau CS, Jacob P III. Nicotine metabolite ratio as a predictor of cigarette consumption. *Nicotine Tob Res.* 2003;5:621-4.
- 21 Nivard MG, Verweij KJH, Minicā CC, Treur JL, Vink JM, Boomsma DI. Connecting the dots, genome-wide association studies in substance use. *Mol Psychiatry.* 2016;21:1155-6.
- 22 Do EK, Maes HH. Genotype × environment interaction in smoking behaviors: A systematic review. *Nicotine Tob Res.* 2017;19:387-400.
- 23 Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE, et al. Gene variants of brain dopamine pathways and smoking-induced dopamine release in the ventral caudate/nucleus accumbens. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:808-16.
- 24 Munafò MR, Johnstone EC. Smoking status moderates the association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene VNTR polymorphism with selective processing of smoking-related cues. *Addict Biol.* 2008;13:435-9.
- 25 Hutchison KE, LaChance H, Niaura R, Bryan A, Smolen A. The DRD4 VNTR polymorphism influences reactivity to smoking cues. *J Abnorm Psychol.* 2002;111:134-43.
- 26 Chen L-S, Baker TB, Piper ME, et al. Interplay of genetic risk factors (CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4) and cessation treatments in smoking cessation success. *Am J Psychiatry.* 2012;169:735-42.
- 27 Vink JM. Genetics of Addiction: Future Focus on Gene × Environment Interaction? *J Stud Alcohol Drugs.* 2016;77:684-7.
- 28 Treur JL, et al. Testing familial transmission of smoking with two different research designs. *Nicotine Tob Res.* [ter perse].