

Ambulant gemeten variatie in autonome zenuwstelselactiviteit

Het centrale thema van dit proefschrift is het meten van variatie in autonome zenuwstelselactiviteit. Zowel variatie binnen personen als tussen personen werd behandeld. Het autonome zenuwstelsel heeft als taak het reguleren van de basale processen in de organen die nodig zijn voor het normaal functioneren van het lichaam. Het autonome zenuwstelsel bestaat uit twee takken, het parasympathische zenuwstelsel, ook wel het vagale zenuwstelsel genoemd, en het sympathische zenuwstelsel. Het autonome zenuwstelsel zou vergeleken kunnen worden met de aansturing van een auto; de vagale tak is dan de rem en de sympathische tak het gaspedaal. Dit wil zeggen dat in het algemeen een toename in vagale sturing van het hart een verlaging van de hartslag veroorzaakt, terwijl tegenovergesteld een toename in sympathische hartsturing de hartslag verhoogt. In rustige situaties, zoals tijdens slaap, heeft het parasympathische zenuwstelsel de overhand, terwijl bij fysieke belasting zoals sporten en mentale belasting zoals stress het sympathische zenuwstelsel de touwtjes in handen neemt. Een veelvuldige of zelfs chronische verschuiving van de balans van vagale en sympathische zenuwstelselactiviteit naar meer sympathische en minder parasympathische activiteit heeft grote gevolgen voor de gezondheid, met name wat betreft het risico op hart- en vaatziekten. Het optreden van deze veelvuldige of chronische verschuiving kan het beste worden aangetoond door langdurige metingen (24-uurs metingen) uit te voeren in levensechte situaties, de zogenaamde ambulante metingen. Dit proefschrift beschrijft de belangrijkste resultaten van één laboratoriumstudie en twee ambulante studies waarin de betrouwbaarheid, stabiliteit en validiteit werd getest van een aantal maten die activiteit van het vagale en sympathische zenuwstelsel weergeven én die geschikt zijn voor ambulante meting.

Een maat die voornamelijk beïnvloed wordt door de vagale tak is de periodieke variatie in opeenvolgende hartslagen, ook wel hartslagvariabiliteit genoemd. Een veelgebruikte maat van hartslagvariabiliteit is de respiratoire sinus aritmie (RSA), waarbij alleen gekeken wordt naar de ademhalingsafhankelijke variabiliteit in de hartslag. Tijdens inademing gaat de hartslag sneller, terwijl tijdens uitademing de hartslag iets vertraagt. Aangetoond is dat een lage RSA, dus weinig variatie in de hartslag, een onafhankelijke voorspeller is van het ontstaan van hart- en vaatziekten, alsmede van de eventueel hierop volgende sterfte. Het feit dat de RSA zeer eenvoudig verkregen kan worden uit de hartslag, eventueel door tegelijkertijd de ademhaling te meten, maakt het een

veelbelovende maat voor grootschalige ambulante onderzoeken. Er zijn verschillende methodes om RSA te meten; in hoofdstuk 2 werd gekeken naar de drie meest gebruikte maten, namelijk RMSSD, pvRSA en HF power. Onderzocht werd in hoeverre de betrouwbaarheid en stabiliteit van deze maten verschilt in ambulante onderzoek. De drie maten bleken hoog met elkaar gecorreleerd en deze correlaties bleven stabiel over een gemiddelde periode van ruim 3 jaar. Ook bleven deze correlaties onveranderd binnen verschillende ambulante condities (slaap tijdens de nacht, zitten en staan/lopen gedurende de dag). Er is een groot verschil in de moeite die nodig is om deze maten te verkrijgen, zowel wat betreft de registratie als de verwerking, maar de eenvoudigste maat (RMSSD) gaf een even betrouwbare en stabiele indruk van ambulante RSA als de meest complexe maat (HF power).

Een maat van voornamelijk sympathisch oorsprong, is de samenknijpkracht van het hart, ook wel contractiliteit genoemd. Door zowel het electrocardiogram als ook het impedantiecardiogram te meten, kan de tijd tussen het begin van de elektrische impuls in de pacemakercellen en het openen van de linkerhartklep bepaald worden. Dit tijdsinterval wordt ook wel de pre-ejectie periode (PEP) genoemd en is de meest gebruikte maat van contractiliteit. In hoofdstuk 3 werd aangetoond dat ambulante gemeten PEP betrouwbaar is en dat verschillen tussen personen stabiel blijven over een periode van meer dan 3 jaar. Belangrijk hierbij is wel dat er rekening wordt gehouden met de effecten van veranderingen in houding en fysieke activiteit. Deze veranderingen kunnen namelijk de PEP deels onafhankelijk van veranderingen in de sympathische aansturing van het hart beïnvloeden. Omdat veranderingen in houding en fysieke activiteit nu eenmaal onvermijdelijk horen bij een levensechte meting, moet men dus een studieopzet en data-analysestrategie kiezen die rekening houdt met deze factoren.

Hoofdstuk 3 behandelde ook het ambulante meten van twee cardiovasculaire maten, slagvolume (SV) en hartminuutvolume (CO), die afgeleid kunnen worden uit het impedantiecardiogram. Ondanks het feit dat beide maten van belang zijn om een beter inzicht te krijgen in de effecten van alledaagse gebeurtenissen op het cardiovasculaire systeem, is er grote terughoudendheid in het gebruik van ambulante gemeten SV en CO. Een belangrijke reden hiervoor is de angst voor de vele denkbare versturende invloeden op het impedantiesignaal, zoals de exacte plaatsing van de elektrodes, anatomische verschillen in de grootte en vorm van de thorax en de ligging van het hart. Hier bovenop komen weer de invloeden van veranderingen in houding en fysieke activiteit. Niettemin lieten de resultaten in hoofdstuk 3 zien dat wanneer er gedegen rekening wordt

gehouden met deze factoren, verschillen in de ambulant gemeten SV en CO tussen personen toch verrassend stabiel zijn over een periode van ruim 3 jaar.

Een alternatieve maat van sympathische hartaansturing is de ratio van laag frequente (langzame) en hoog frequente (snelle) variatie in de hartslag (LF/HF). Het idee achter deze maat is dat de LF beïnvloed wordt door zowel de sympathische als de parasympathische tak van het autonome zenuwstelsel en de HF alleen door de parasympathische tak. Door LF te delen door HF wordt de parasympathische invloed uitgemiddeld en blijft de sympathische invloed over. Ondanks het feit dat de maat LF/HF zeer veel gebruik wordt, is er veel discussie over de validiteit van deze maat. De resultaten van hoofdstuk 4, waarin de relatie tussen de PEP en de LF/HF ratio werd getest binnen en tussen personen, lieten zien dat deze discussie volstrekt gegrond is. Gebaseerd op het feit dat beide maten sympathische hartaansturing weerspiegelen verwachten we een relatie tussen deze twee. Echter, zowel binnen een persoon als tussen personen werd geen bewijs gevonden voor een relatie tussen PEP en LF/HF ratio. Alleen de PEP, en niet de LF/HF ratio, liet de verwachte negatieve correlatie met de parasympathische maat HF zien. Vandaar dat geconcludeerd kan worden dat er onvoldoende bewijs is om de ambulant gemeten LF/HF ratio als een valide maat van sympathische hartaansturing te gebruiken.

Sympathische zenuwstelselactiviteit kan ook gemeten worden in de huid. In hoofdstuk 5 werd gekeken of de toename in sympathische activiteit door verschillende mentale en fysieke stressoren in twee verschillende eindorganen, het hart en de huid, te meten was. Inderdaad lieten alle stressoren de verwachte sympathische reactie zien in zowel de PEP (toename in contractiliteit van het hart) als in de huidgeleiding (toename in huidgeleiding). De resultaten in hoofdstuk 5 lieten ook zien dat deze effecten op de samenknijpkracht van het hart en de huidgeleiding onderling, zowel binnen een persoon als tussen personen, weinig samenhang vertonen. Het feit dat we geen correlatie vonden tussen de samenknijpkracht van het hart en de huidgeleiding zou mogelijk kunnen duiden op verschillende effecten van sympathische activiteit tijdens uiteenlopende stresstaken op het hart en de huid. Dat gegeven kan door onderzoekers als een voordeel worden uitgebaat. Door de effecten op het hart en de huid tegelijkertijd te meten, wordt een meer volledig inzicht in sympathische zenuwstelselactiviteit verkregen.

Het vermoeden bestond dat cortisol, ook wel het stresshormoon genoemd, een grote invloed zou hebben op het sympathische zenuwstelsel. In hoofdstuk 6 werd gekeken naar het zogenaamde permissieve effect van cortisol

op sympathische en cardiovasculaire stressreactiviteit tijdens een aantal verschillende mentale en fysieke stresstaken. De term permissief verwijst naar de effecten van basale niveaus van cortisol in plaats van cortisolniveaus tijdens stress. Verwacht werd dat mensen met een hoger cortisolniveau in de ochtend sterker zouden reageren op de stresstaken. Hiervoor werd echter geen bewijs gevonden. In hoofdstuk 6 werd ook gekeken naar de effecten van cortisol op de stressreactiviteit binnen personen. Dit werd gedaan door de proefpersonen twee keer op identieke wijze te meten, een keer na een placebo en een keer na inname van het medicijn dexamethason, welke de productie van cortisol remt. De resultaten lieten zien dat een sterke verlaging van cortisol in de ochtend geen effect had op de sympathische en cardiovasculaire stressreactiviteit. Vooralsnog is er dus nog geen sterk bewijs voor de veronderstelde permissieve effecten van cortisol op het sympathische zenuwstelsel.

Een van de vele concrete vraagstellingen waarbij het ambulant meten van het autonome zenuwstelsel een belangrijke rol kan spelen is de vraag naar de oorzaak van bradycardie (zeer lage hartslag) bij sporters. Deze wordt nu vaak toegeschreven aan een, door sport veroorzaakte, verschuiving naar minder sympathische en meer parasympathische controle over het hartritme. Dit zou een van de mechanismen kunnen zijn die het gereduceerde risico op hart- en vaatziekten bij sporters kan verklaren. In hoofdstuk 7 werd de relatie tussen sportgedrag en ambulante 24-uurs niveaus van RSA en PEP onderzocht. De resultaten lieten zien dat niet-sportende controlepersonen een significant hogere hartslag hadden dan fervente sporters, maar volledig vergelijkbare 24-uurs niveaus van RSA en PEP. Ofwel ondanks dat de hartslag in de niet sportende groep vergeleken met de fervente sporters wel hoger was, vonden we geen verschil in parasympathische en sympathische maten van hartaansturing. Ook het effect van twee weken verplicht niet-sporten ('de-training') werd onderzocht in de groep fervente sporters. Het bleek dat het tijdelijke niet-sporten geen noemenswaardig effect had op de RSA en PEP. Bradycardie bij mensen die frequent sporten lijkt dus niet eenduidig te kunnen worden verklaard door effecten van sporten op de parasympathische en sympathische hartaansturing. Eerder zou de verklaring voor de bradycardie gezocht moeten worden in een verandering in het hart zelf. Wat deze studie duidelijk liet zien, is dat het belangrijk is om niet alleen de hartslag te meten, maar ook de aparte bijdrage van parasympathische en sympathische hartaansturing. Als we de resultaten van dit onderzoek alleen zouden baseren op de gegevens van de hartslag zouden we foutief de lagere hartslag in de fervente sporters kunnen interpreteren als een

door sport veroorzaakte verschuiving in de balans richting meer parasymphathische aansturing.

In de bijlagen van het proefschrift staan een aantal technische beschrijvingen van de hardware en software die is gebruikt bij de diverse experimenten. Dit proefschrift heeft namelijk als wetenschappelijke leidraad gediend bij de ontwikkeling van een nieuwe versie van het Vrije Universiteit Ambulante MeetSysteem (VU-AMS), in nauwe samenwerking met de instrumentatiedienst van de faculteit Psychologie en Pedagogiek. Zo maakte de oude VU-AMS (versie 4.6) gebruik van een dynamische online R-toppen detector, maar was niet in staat om het volledige ECG op te slaan. Bij sommige personen ging dit ten koste van de betrouwbaarheid en stabiliteit van de PEP en RSA. Door het gebruik van Compact Flash geheugenkaarten is de opslagcapaciteit van de nieuwe VU-AMS (VU-AMS.5fs) aanzienlijk vergroot waardoor het nu mogelijk is om de volledige ECG- en ICG-signalen op te slaan. Een verdere vernieuwing is de mogelijkheid om gelijktijdig het elektrocardiogram, het impedantiecardiogram én de huidgeleiding te registreren, zodat gebruik gemaakt kan worden van de unieke informatie over de activiteit van het sympathische zenuwstelsel die de PEP en de huidgeleiding weerspiegelen.

De VU-AMS.5fs is nu uitgebreid getest en in de afrondingsfase van mijn proefschrift beschikbaar gemaakt voor collega onderzoekers wereldwijd.

Tot slot

Dit proefschrift heeft laten zien dat de meting van het ECG, ICG en de huidgeleiding betrouwbare en stabiele indicatoren oplevert van vagale sturing van het hart en van de sympathische effecten op het hart en de huid. Zoals al eerder gezegd, is een verschuiving in de balans van parasymphathische naar sympathische activiteit een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Daarom is het detecteren van deze verschuiving van groot belang. Dit onderzoek zal in toenemende mate worden gedaan met ambulante metingen in levensechte situaties, omdat deze, vergeleken met metingen in het laboratorium, een grotere voorspellende waarde hebben voor de gezondheid op langere termijn. Verdere ontwikkelingen in de ambulante meettechnologie, waaraan ik in dit proefschrift heb getracht een bescheiden bijdrage te leveren, blijven zeer wenselijk.