

Samenvatting

Verbetering van de methodologie voor non-invasieve autonome zenuwstelsel metingen en het gebruik in gedragsonderzoek.

Het doel van mijn promotieonderzoek was driedelig. Ten eerste wilde ik de huidige strategieën voor het ambulant meten van parasympathische zenuwstelsel (PNS) en sympathische zenuwstelsel (SNS) activiteit verbeteren. Een tweede doel was om de haalbaarheid en validiteit van nieuwe ambulante meetmethoden van SNS activiteit te onderzoeken. Het derde doel was het actief verspreiden van de kennis die is opgedaan tijdens de ontwikkeling van het VU-AMS apparaat. In het bijzonder wilde ik daarbij een correct gebruik garanderen van de VU-AMS hardware en DAMS software door de groeiende gemeenschap van VU-AMS gebruikers. In deze samenvatting staan kort de uitkomsten weergegeven van de studies die ik heb uitgevoerd op de huidige en nieuwe indices van ANS activiteit voor ambulante metingen. Deze studies gebruikten gegevens van vier nieuwe experimenten door mij uitgevoerd aan de Vrije Universiteit, en twee sets van gegevens door collega's verzameld in het Nederlands Tweeling Register (NTR). Ik sluit af met de concrete implicaties van mijn onderzoek, en de mogelijk te nemen stappen om het gebruik van ambulante metingen van autonome zenuwstelsel activiteit in de gedragswetenschappen te verbeteren.

Huidige beschikbare indices van SNS en PNS activiteit

In hoofdstuk 1 werd een kritisch overzicht gegeven van de beschikbare indices voor het meten van PNS en SNS activiteit en de haalbaarheid van het meten van deze parameters in het dagelijks leven. Het laatste is van belang omdat individuele verschillen in autonome zenuwstelsel (ANS) reacties op laboratorium stressors niet erg goed te generaliseren zijn naar ANS reacties in levensechte situaties. Dit is weerspiegeld in de lage voorspellende waarde van laboratorium ANS reactiviteit op toekomstige hart- en vaatziekten. Invasieve bepalingen van de SNS en PNS activiteit (microneurografie, microdialyse, farmacologische blokkade, regionale spillover en plasma catecholamines) zijn vaak betrouwbaar en valide maar kunnen niet gemeten worden buiten een gecontroleerde laboratoriumomgeving en zijn dus niet geschikt om ANS activiteit te meten in de dagelijkse woon- en werkomgeving. Met betrekking tot de beschikbare niet-invasieve meetmethoden werd geconcludeerd dat de respiratoire sinus arrhythmia (RSA) de beste maat is van PNS activiteit in het dagelijks leven. Zowel HF als RMSSD, beide maten van RSA, kunnen gemakkelijk worden verkregen uit het elektrocardiogram (ECG), en met toevoeging van een ademhalingssignaal kan ook RSA met de piek-dal methode worden gemeten. Voor het ambulant meten van SNS activiteit in het dagelijks leven, wordt de preejectie periode (PEP) als best bruikbare maat gezien omdat deze heel goed de sympathische effecten op de contractiliteit van de hartspier weergeeft. Echter, vanwege de arbeidsintensieve scoring van de PEP en de gevoeligheid van de contractiliteit voor preload en afterload effecten zou een alternatieve niet-invasieve maat van SNS activiteit zeer welkom zijn.

In de hoofdstukken 2 en 3 lag de focus op de tekortkomingen van de twee beste ambulante maten, RSA en PEP, en hoe deze zoveel mogelijk kunnen worden ingeperkt of zelfs vermeden in het onderzoek. Hoofdstuk 2 richtte zich op de mogelijke onderschatting van RSA in mensen met een lage hartslag door plafondeffecten in de acetylcholinerge neurotransmissie. Dergelijke effecten zijn het meest aanwezig tijdens de slaap. Er werden 24-uurs ECG en ademhaling registraties gemaakt in 26 sporters die gedurende 6 weken een vast trainingsprogramma hadden gevolgd, maar ook in 26 niet-sporters van overeenkomende leeftijd en geslacht. Het plafondeffect op de RSA werd onderzocht door voor elk individu de vorm van de relatie tussen de Inter Beat Intervallen (IBI) en de RSA visueel

te inspecteren. Een subgroep van sporters vertoonde een IBI-RSA relatie die werd gekenmerkt door een kwadratisch profiel, in contrast tot het verwachte lineaire profiel. Het kwadratische profiel duidde op een sterke onderschatting van de vagale controle in deze subgroep. Deze onderschatting leidde tot misleidende resultaten: het leek er op dat er geen gunstig effect van lichaamsbeweging op de cardiale vagale controle bestond. Wanneer rekening werd gehouden met het plafondeffect bleek dat gunstige effect wel degelijk te bestaan. Inspectie van de IBI-RSA relatie, en het uitsluiten van kwadratische verbanden in personen en/of condities waar een lage hartslag wordt gezien is dus noodzakelijk wanneer RSA wordt gebruikt als maat voor cardiale vagale controle.

In hoofdstuk 3 lag de focus op de detectie van specifieke punten in het impedantiecardiogram (ICG) en het ECG die gebruikt worden voor het meten van de PEP. PEP is gedefinieerd als het interval vanaf het begin van de linker ventriculaire depolarisatie, gekenmerkt door het begin van de Q-golf in het ECG, tot aan de opening van de aortaklep, gereflecteerd in het B-punt van het ICG. De positie van de start van de Q-golf en B-punt zijn niet altijd gemakkelijk te detecteren en alle gescoorde punten moeten visueel worden geïnspecteerd en, met enige regelmaat, handmatig gecorrigeerd. Dit is niet alleen arbeidsintensief maar maakt de PEP schatting ook foutgevoelig. Met behulp van gegevens die zijn verkregen uit twee studies, uitgevoerd in verschillende omgevingen (laboratorium versus ambulant) en met metingen tijdens verschillende houdingen en fysieke activiteit, evalueerden we een alternatief voor de PEP waarbij geen detectie van de Q-golf en B-punt nodig is. Hierbij wordt de PEP berekend met een vaste waarde voor de start van de Q-golf tot R-top (QR) interval en een interval (RB) dat wordt geschat op basis van de R-top en de dZ/dt -piek (ISTI). De laatste ISTI (inter systolic time interval) geeft informatie over de tijd die het kost om de pieksnelheid van de ejectie van bloed uit het linkerventrikel te bereiken en zou op zichzelf ook nog een aanvullende maat van de cardiale SNS activiteit kunnen zijn. Echter, de verschillen tussen de alternatieve PEP en de werkelijke PEP waren erg groot. De arbeidsintensieve detectie van het begin van de Q-golf in het ECG en het B-punt in het ICG blijft dus sterk aanbevolen.

Evaluatie van twee alternatieve maatregelen van SNS activiteit

In de hoofdstukken 4, 5 en 6 werden twee alternatieve maten van SNS activiteit onderzocht: enzymatische activiteit van het speekselenzym alfa-amylase (sAA) en de amplitude van de T-golf in het ECG (TWA). In hoofdstuk 4 en 5 onderzocht ik sAA, een maat die gemakkelijk te verkrijgen is door het kauwen op een wattenrolletje en daarom snel populair is geworden als indicator van SNS activiteit in het dagelijks leven. In een eerste studie, gepresenteerd in hoofdstuk 4, werden ECG en ICG signalen gedurende 24 uur geregistreerd om PEP en RSA te verkrijgen, en werden 7 speekselmonsters verzameld op gezette tijden gedurende de dag met de Salivette wattenrolletjes. Het patroon in sAA klopte niet met het dagelijkse patroon in SNS activiteit. In tegenstelling tot de bekende daling in SNS activiteit van ochtend naar avond vonden we in de loop van de meetdag een stijging in sAA. Er was bovendien geen significant verband tussen PEP en sAA, zelfs niet na corrigeren voor RSA (invloed van het PNS). Om uit te sluiten dat de collectiemethode van speeksel met Salivettes de oorzaak was van de negatieve bevindingen werd een tweede studie uitgevoerd waarin speeksel zorgvuldiger werd verzameld met de 'passieve kwijl' methode. sAA werd gemeten voor en na een periode van intensief fietsen, een activiteit waarvan we zeker weten dat ze SNS activiteit uitlokt. Naast sAA, de meest gebruikte maat in het veld die de enzymatische activiteit van amylase weergeeft, werden ook de werkelijke amylase eiwitconcentratie bepaald en de verandering in speekselvolume. Daarmee kon de eigenlijke amylasesecretie worden berekend. De toename in sAA

en amylasesecretie veroorzaakt door het fietsen werd vergeleken met veranderingen in de PEP en RSA. Zoals verwacht verhoogde het fietsen de SNS activiteit en verlaagde het fietsen de PNS activiteit, aangeduid door een afname in de PEP en de RSA. Enzymatische activiteit van amylase en amylaseconcentratie stegen in reactie op het fietsen, maar de amylasesecretie steeg niet. Ook waren de PEP en RSA reactiviteit niet gerelateerd aan de secretie. Op basis van de resultaten van de resultaten van de studies in de hoofdstukken 4 en 5 is het gebruik van enzymatische sAA activiteit als maat van SNS activiteit zeer sterk af te raden.

In hoofdstuk 6 onderzocht ik tenslotte het gebruik van de TWA als mogelijke maat van SNS activiteit. In een relatief grote groep personen werden 24-uurs metingen met het VU-AMS gedaan en werd aangetoond dat de kenmerkende punten in het ECG betrouwbaar gedetecteerd kunnen worden na zogenaamde 'large scale ensemble averaging' van het ECG, waarbij een gemiddeld ECG over periodes van 5 tot 30 minuten wordt berekend. De TWA kon in meer dan 90% van de deelnemers betrouwbaar worden bepaald en nam significant af in reactie op een mentale en fysieke belasting. Zo daalde de TWA stapsgewijs van nachtelijke slaap naar zitten overdag tot lichte en matige lichamelijke activiteit. Daarmee co-varieert de TWA met de verwachte veranderingen in de SNS activiteit. Binnen proefpersonen correleerde de TWA ook met de PEP, met een gemiddelde correlatie van 0,35 na correctie voor de hartfrequentie en de PNS activiteit. Hoewel de TWA de PEP niet kan vervangen als maat van SNS activiteit heeft het toevoegen van de TWA aan de PEP wel meerwaarde. Samen lijken de TWA en PEP een vollediger beeld van SNS activiteit te kunnen geven.

De VU-AMS; ontwikkeling en verspreiding van kennis

De ambulante ANS activiteit in de bovenstaande studies werd gemeten met behulp van het VU Ambulatory Monitoring System (VU-AMS) dat is ontwikkeld aan de Vrije Universiteit door een samenwerking tussen ICT/elektronicaspecialisten en wetenschappelijk onderzoekers binnen de psychologie. Hoofdstuk 7 beschreef de geschiedenis van de ontwikkeling van het VU-AMS en liet zien hoe technologische innovatie, gekoppeld aan de input van de gebruikers, heeft geleid tot verbeterde signaalopname en signaalkwaliteit, snellere dataverwerking en bredere toepasbaarheid van het VU-AMS. Verbeteringen van het VU-AMS op hun beurt leidden tot nieuwe toepassingen die weer verdere ontwikkeling stimuleerden. De interacties in de driehoek tussen het technische team dat de VU-AMS ontwikkelt, de algemene technologische vooruitgangen in ICT en elektronica en de onderzoekers die met het systeem werken zorgen voor een continue ontwikkeling van het VU-AMS. Die interacties zijn gebaat bij een goede uitleg aan de onderzoekers van de correcte toepassingen van het VU-AMS, maar vooral ook van de juiste interpretaties van de VU-AMS gegevens. In hoofdstuk 7 en in de bijlagen werd een overzicht gegeven van de diverse hulpmiddelen die we ontwikkeld hebben om de juiste toepassing van het VU-AMS in gedragsonderzoek breder te verspreiden.

Conclusies

- ❖ Op het moment zijn RSA en PEP de beste keus voor het meten van PNS en SNS activiteit in het dagelijks leven.
- ❖ Bij personen met een lagere hartslag, zoals regelmatige sporters, kan vagale controle worden onderschat door RSA, vooral tijdens de slaap. Inspectie van IBI-RSA plots is in deze personen nodig om de onderschatting van RSA vanwege plafondeffecten te detecteren.

- ❖ Hoewel QR -interval en ISTI een betekenisvolle schatting van de verwachte locatie van het begin van de Q-golf en het B-punt geven, blijft de detectie van het begin van de Q-golf en het B-punt noodzakelijk om de werkelijke PEP te meten.
- ❖ De ISTI, de tijd die het kost om de piek in de ventriculaire ejectie te bereiken, zou op zichzelf een aanvullende maat van cardiale SNS activiteit kunnen zijn.
- ❖ Het gebruik van sAA of amylasesecretie als een index van SNS activiteit wordt niet voldoende door bewijs ondersteund.
- ❖ De TWA lijkt gevoelig voor SNS activiteit, maar moet niet worden gezien als een vervanging voor het meten van de PEP. De gezamenlijke meting van de TWA en PEP kan een completer beeld van SNS activiteit kunnen geven.
- ❖ Om het ambulante meten in het dagelijkse leven te bevorderen is een voortdurend samenspel tussen gedragsonderzoekers en het VU-AMS ontwikkelteam essentieel.

Suggesties voor verder onderzoek

Op basis van de resultaten van mijn onderzoek is het meten van de TWA en ISTI een waardevolle aanvulling gebleken op het meten van de PEP. Om meer inzicht te verkrijgen in de validiteit van TWA of ISTI als indicatoren van SNS activiteit zijn nu studies nodig die de TWA en ISTI vergelijken met andere maten van sympathische effecten op de contractiliteit van het hart, bijvoorbeeld de ejectiefractie verkregen met echocardiografie. Daarin zouden ook andere maten die kunnen worden verkregen uit thoraximpedantie metingen zoals de Heather index en het slagvolume kunnen worden vergeleken met hun echocardiografische tegenhangers.

Met de huidige ambulante meettechnieken kan de ANS activiteit nu al uitstekend in het dagelijks leven worden gemeten. Een aantal studies heeft met deze technieken de ANS activiteit buiten het laboratorium bestudeerd in relatie tot de huidige gezondheid (depressief versus niet-depressief) of de huidige werkomstandigheden (hoge versus lage werkstress). Echter, deze studies waren nog vaak cross-sectioneel. De verhuizing van het laboratorium naar het echte leven werd ingegeven door de lage voorspellende waarde van laboratoriumbepalingen voor het ontstaan en beloop van ziekte. Het is dus essentieel dat er nu longitudinale studies worden uitgevoerd om de voorspellende waarde van ambulante gemeten ANS activiteit in het dagelijkse leven voor ziekte te bepalen.

De snelle ontwikkelingen binnen de communicatietechnologie openen nieuwe mogelijkheden voor de haalbaarheid van dergelijke grootschalige ambulante studies. Zo is het nu mogelijk om herhaald de stemming en de sociale situatie op te vragen via smart phones en deze gegevens te integreren met de gelijktijdig opgenomen beweging en ANS activiteit. Het vragen naar de stemming en sociale situatie kan zelfs door momentane veranderingen in ANS activiteit worden ingeleid. Er liggen fikse stappen voorwaarts in het verschieft voor het begrijpen van de invloed van het dagelijks leven op onze biologie.

