

## WERKSTRESS EN HET RISICO OP HART- EN VAATZIEKTEN

Werkstress geniet een grote belangstelling van de politiek, de media, maar zeker ook de wetenschap. Een belangrijke achtergrond van deze belangstelling is de relatie tussen werkstress, gezondheid en welzijn.

In dit proefschrift staat de relatie tussen werkstress en risicofactoren voor hart- en vaatziekten centraal. Hoewel epidemiologisch onderzoek al heeft aangetoond dat de relatie tussen werkstress en hart- en vaatziekten bestaat, zijn de lichamelijke processen die er aan ten grondslag liggen nog onopgehelderd. Het doel van het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift, is het vergroten van het inzicht in deze processen.

Werkstress werd gekwantificeerd volgens het 'Effort-Reward Imbalance' model van Siegrist. Dit model benadrukt het belang van een evenwicht tussen de eisen van het werk zelf (extrinsieke effort) en beloning in de werksituatie. Dit evenwicht gaat verloren ('imbalance') als men de inspanning die moet worden geleverd als onevenredig veel groter ervaart dan de beloning (geld, waardering, carrière perspectief) die er tegenover staat. Er ontstaat dan een emotionele toestand die leidt tot een voortdurende activatie van het autonome zenuwstelsel en reactiviteit van de door dat zenuwstelsel aangestuurde organen zoals het hart en de bloedvaten. Op den duur zou deze onevenwichtige situatie kunnen leiden tot het ontstaan van hart- en vaatziekten. Naast de 'imbalance' score als maat voor zelf-ervaren werkstress, onderscheidt het model ook een maat die meer gericht is op de persoonlijkheid. Deze maat wordt ook wel 'overcommitment' (te grote betrokkenheid) genoemd. Personen die hoog scoren op 'overcommitment' zijn zeer gericht op prestaties en complimenten en hebben moeite met het loslaten van hun werk. Hoge imbalance en hoge overcommitment zijn onafhankelijk geassocieerd met een verhoogd risico op het lijden aan en sterfte door hart- en vaatziekten, maar het grootste risico wordt gevonden als beide (de interactie component) aanwezig zijn. Dit suggereert dat imbalance en overcommitment een synergistisch schadelijk effect hebben op het cardiovasculaire systeem.

Het onderzoek werd uitgevoerd onder de werknemers van een groot computerbedrijf. Er werd specifiek gekozen voor een homogene beroeps populatie, de zogenaamde 'witte-boorden' werknemers (white-collar) om verwarring van de effecten van werkstress met die van sociaal-economische status uit te sluiten. Er werd een selectie gemaakt van mensen die werkzaam waren op afdelingen waar voornamelijk zittend werk werd uitgevoerd en die daarnaast in de leeftijd van 35 tot 55 jaar moesten zijn. De 820 medewerkers die

aan deze criteria voldeden, kregen de Nederlandse versie van de 'Effort-Reward Imbalance' werkstress vragenlijst toegestuurd. Hiervan stuurde 460 werknemers (57%) de vragenlijst terug en 300 werknemers gaven aan mee te willen werken aan het bloedonderzoek en de ambulante metingen. Vanwege strikte inclusiecriteria konden uiteindelijk 148 van hen aan het onderzoek deelnemen. In *Hoofdstuk 2* worden deze criteria samen met de opzet van de studie beschreven. Alhoewel er een klein aantal vrouwen meegedaan heeft aan alle onderzoeken, was hun aantal te klein voor sekse-specifieke analyses. De resultaten in dit proefschrift zijn daarom alleen gebaseerd op de gegevens van mannen.

Omdat hart- en vaatziekten worden voorafgegaan door arteriosclerose, trombose en hypertensie, moet werkstress geassocieerd zijn met risicofactoren die deze ziekteprocessen weerspiegelen. In de cross-sectionele studie die in dit proefschrift wordt beschreven werden twee groepen risicofactoren gemeten. Ten eerste de variabelen behorend bij het insuline resistentie syndroom (IRS). Het centrale element in dit syndroom is insulineresistentie met als gevolg een reeks veranderingen in bloedparameters die een rol spelen bij het ontstaan van arteriosclerose. Ten tweede werden ambulante registraties gemaakt van hartslag, bloeddruk en autonome zenuwstelselsturing van het hart. De autonome hartsturing bestaat uit sympathische en parasympathische invloeden die beide apart kunnen worden gemeten met behulp van het VU-AMS, een aan de Vrije Universiteit ontwikkelde gecombineerde meting van de thoraxweerstand en het electrocardiogram. De belangrijkste index van de sympathische invloed is de pre-ejectieperiode (PEP), een maat voor de regulatie van de contractiekracht van de hartspier. De belangrijkste index van de parasympathische invloed op het hart (ook wel vagale invloed genoemd) is de hartslagvariabiliteit.

Twee vernieuwende elementen in deze studie zijn het gebruik van herhaalde metingen binnen een werkweek van zowel de bloedvariabelen als de ambulante variabelen en het meten op de werkplek zelf. Tot nu toe hebben alle studies naar de relatie tussen 'Effort-Reward Imbalance' en risicofactoren voor hart- en vaatziekten gebruik gemaakt van metingen op één enkele dag. Lichamelijke reacties werden voorheen steeds gemeten tijdens gesimuleerde en kortdurende stress in het laboratorium. De keuze voor ambulante registraties ligt sterk voor de hand omdat met deze techniek de registraties uitgevoerd kunnen worden op de werkplek zelf. In werkstressonderzoek is dit wellicht de enige valide methode omdat de emotionele factoren die een rol spelen bij werkstress moeilijk in een laboratorium na te bootsen zijn. Daarnaast kunnen met ambulante metingen schommelingen gedurende de werkdag, herstelprocessen na een werkdag en

dag-nacht verschillen in kaart worden gebracht. Deze maten geven inzicht in de langere termijn dynamiek van het cardiovasculaire systeem.

Vanwege deze voordelen wordt de laatste jaren steeds meer gebruik gemaakt van ambulante metingen. Dit geldt echter met name voor hartslag en bloeddruk, maar niet voor ambulante metingen van het autonome zenuwstelsel (hartslagvariabiliteit en pre-ejectie periode). Ook de manier waarop in dit proefschrift de verschillende reactiviteits- en herstelmaten binnen de werkdag en werkweek zijn gedefinieerd is nog vrij nieuw. Herstel wordt bijvoorbeeld geoperationaliseerd als het verschil tussen slaap na een werkdag en slaap na een weekenddag of het verschil tussen vrije tijd na een werkdag en vrije tijd op de weekenddag. Veel aandacht is daarom in het proefschrift besteed aan de betrouwbaarheid (herhaalbaarheid) van de verschillende ambulante maten. De resultaten van de herhaalbaarheid van ambulant gemeten hartslag, hartslagvariabiliteit, bloeddruk en pre-ejectie periode (*Hoofdstuk 5 en 6*) laten zien dat cardiovasculaire registraties op de werkplek zelf betrouwbaar bepaald kunnen worden. De correlaties van absoluut gemeten variabelen variëren tussen 0.62 en 0.84. De correlaties van de reactiviteitsmaten, zoals werk-slaap verschil, zijn lager, maar nog altijd veel hoger dan die gevonden worden in laboratorium experimenten. De beste reactiviteitsmaat in termen van herhaalbaarheid wordt gevonden als slaap als baseline wordt genomen. De herhaalbaarheid van de herstelmaten ligt in dezelfde orde als die van de reactiviteitsmaten

Er kleven twee potentiële nadelen aan ambulante metingen. Ten eerste is de dataverzameling zo groot, dat arbeidsintensieve dataverwerking teveel tijd kost, zeker in grootschalig epidemiologisch onderzoek. Als maat voor hartslagvariabiliteit is daarom in dit onderzoek de Root Mean Square of Successive Differences (RMSSD) gebruikt omdat deze eenvoudig te bepalen is. In twee kleine subpopulaties is gekeken of deze maat overeenkomt met hartslagvariabiliteit in de ademhaling range (RSA), de 'gouden standaard' om vagale invloeden op de hartspier te bepalen. De correlaties tussen RMSSD en RSA, gemeten tijdens 12 ambulante registraties, variëren tussen 0.44 en 0.89 (mediaan 0.74). In een andere validatiestudie met 34 ambulante registraties variëren de correlaties tussen 0.54 en 0.95 (mediaan 0.89). Deze studies geven aan dat RMSSD een efficiënte alternatieve maat is voor RSA om vagale invloed te bepalen in ambulante studies (*Hoofdstuk 5*).

Het tweede nadeel van ambulante metingen in een levensechte situatie is de sterke invloed van fysieke activiteit op de fysiologische variabelen. Verhoogde hartslag of bloeddruk als gevolg van verhoogde werkstress kunnen totaal

gemaskeerd worden door individuele verschillen in fysieke activiteit. Het is dan ook van cruciaal belang om informatie te hebben over de uitgevoerde activiteiten tijdens de meting. Door dagboekregistraties te koppelen aan de fysiologische registraties was het mogelijk te corrigeren voor fysieke activiteit. Op deze manier konden statistische analyses worden uitgevoerd met alle data tijdens alle periodes of een selectie van data tijdens alleen zittende of liggende activiteiten. Ook kon het activiteitenpatroon van de verschillende werkstressgroepen rechtstreeks met elkaar vergeleken worden. De resultaten laten zien dat er geen enkel opvallend verschil is tussen hoge en lage imbalance of hoge en lage overcommitment groepen (*Hoofdstuk 4, 5 en 6*).

De relatie tussen werkstress en metabole en hemostatische bloedparameters behorend tot het insulineresistentie syndroom wordt in *Hoofdstuk 3* beschreven. Hieronder vallen: insuline, glucose, totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, tissue-type plasminogen activator (tPA)-antigen en tPA-activity, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) en fibrinogeen. Deze bloedparameters werden per proefpersoon op maandag, woensdag en vrijdag bepaald om eventuele accumulatie in de loop van de werkweek te onderzoeken. De resultaten laten zien dat mensen die hoog scoren op overcommitment een slechter bloedprofiel hebben en daardoor een hoger risico op hart- en vaatziekten. Het grootste effect wordt gevonden in het fibrinolytische systeem, weerspiegeld in verlaagde tPA-activiteit en verhoogde PAI-1 niveaus. Imbalance en de overcommitment/imbalance interactie zijn echter niet gerelateerd aan het bloedprofiel. Ook een accumulatie in de loop van de werkweek in combinatie met werkstress wordt niet gevonden. De resultaten suggereren dat mensen met een te grote betrokkenheid bij (de problemen op) het werk een slechte fibrinolyse hebben, wat ondermeer betekent dat er makkelijker bloedpropjes kunnen ontstaan.

In *Hoofdstuk 4* wordt gekeken of de relatie tussen werkstress en hart-en vaatziekten verklaard kan worden door verhoogde cardiovasculaire reactiviteit tijdens het werk of door verminderd herstel na het werk of tijdens de slaap. Op twee werkdagen (maandag en donderdag) en één vrije weekenddag werden 24-uurs registraties van ambulante bloeddruk, hartslag en hartslagvariabiliteit (RMSSD) verricht. Na rigide controle voor fysieke activiteit blijkt dat hoge imbalance geassocieerd is met een hogere hartslag tijdens het werk en direct na het werk. Tijdens de slaap zijn de hartslagniveaus echter weer gelijk tussen de hoge en lage imbalance groepen. Dit suggereert dat werkstress effecten geleidelijk aan verdwijnen in de loop van de nacht. Om specifiek naar dit

fysiologisch herstelproces te kijken, werden tijdens de slaap steeds 1-uur gemiddelden van de hartslag bepaald (*Hoofdstuk 5*). Als eerste laten de resultaten zien dat de consumptie van alcohol en koffie tijdens de dag gedurende de eerste drie uren van de slaap een duidelijke vagale invloed heeft op de hartslag. Na correctie hiervoor blijkt dat de hartslag van de hoge imbalance groep na het eerste uur van de slaap weer gelijk wordt aan die van de lage imbalance groep. Ook gedurende de hele weekenddag zijn er geen verschillen tussen hoge en lage imbalance groepen. De hartslagverhoging blijkt dus sterk gerelateerd te zijn aan de werksituatie zelf.

Naast de hogere hartslag heeft de hoge imbalance groep een hogere systolische bloeddruk gedurende de dag (tijdens de slaap werd de bloeddruk niet gemeten) en een chronisch verlaagde parasympathische hartsturing tijdens alle periodes op alle drie dagen. Dat is een belangrijke bevinding omdat, zoals eerder al bij bloeddruk en hartslag, inmiddels van de parasympathische (vagale) invloed op het hart duidelijk is geworden dat het een sterke en onafhankelijke risicofactor voor hart- en vaatziekten vormt.

Omdat mensen die hoog scoren op overcommitment gekarakteriseerd worden door het feit dat ze werk niet los kunnen laten, hadden we verwacht dat deze groep het grootste effect zou laten zien op onvolledig fysiologisch herstel. Daarnaast spelen juist vagale invloeden een belangrijke rol tijdens herstelprocessen. Overcommitment en de imbalance/overcommitment interactie zijn echter niet gerelateerd aan een ongunstig ambulante gemeten profiel. Ook de rechtstreekse analyses van de herstelmaten bevestigen niet het veronderstelde belang van verminderd fysiologisch herstel als verklaring voor de relatie tussen werkstress en hart- en vaatziekten.

In *Hoofdstuk 6* wordt de relatie getest tussen werkstress en ambulante gemeten PEP. Omdat de techniek nog erg nieuw is en de validiteit van PEP in een ambulante setting nog slechts in weinig studies kon worden uitgetest, is eerst gekeken naar de herhaalbaarheid binnen de werkweek. De absolute PEP, PEP reactiviteit, PEP herstel en PEP labiliteit, gemeten op twee werkdagen (maandag en donderdag) laten elk een hoge test-herstest betrouwbaarheid zien. Ook de verwachte daling in PEP als gevolg van toenemende fysieke activiteit wordt gevonden.

Het meest belangrijke resultaat is dat hoge overcommitment geassocieerd is met kortere absolute PEP gedurende alle periodes (werk, vrije tijd en slaap), op alle drie de dagen. Ook is hoge overcommitment geassocieerd met verlaagde PEP reactiviteit van slaap naar waak en verminderde PEP labiliteit. Deze verminderde variatie in PEP suggereert dat overcommitment de dynamische

range van de sympathische invloed op de contractie van de hartspier reduceert, mogelijk door beta-receptor down-regulatie. Dit komt ook overeen met de resultaten die gevonden zijn in relatie tot vitale uitputting, een gemoedstoestand die wordt gekarakteriseerd door extreme vermoeidheid, verminderde energie, gevoel van hulpeloosheid en verlies van controle. Vitale uitputting, een krachtige predictor voor het eerste myocard infarct, ligt mogelijk in het verlengde van overcommitment.

Concluderend kan worden gezegd dat de verschillende resultaten uit dit onderzoek laten zien dat zowel de imbalance als overcommitment aspecten van werkstress samengaan met concrete fysiologische veranderingen die de kans op hart- en vaatziekten doen toenemen. Hoge imbalance is gerelateerd aan hoge hartslag reactiviteit op het werk en, waarschijnlijk de meest toxische component, een verlaagde vagale hartsturing op elk tijdstip. Personen met een hoge overcommitment score hebben een slechtere fibrinolyse, in combinatie met een kleinere dynamische range van sympathische hartsturing. Beiden zouden het gevolg kunnen zijn van chronisch verhoogde sympathische activiteit. Omdat het cruciale aspect van vitale uitputting en overcommitment het verlies van controle is, mogen additionele effecten van cortisol niet worden uitgesloten.

Opvallend is dat de personen die hoog scoren op imbalance en overcommitment, de personen die volgens epidemiologisch onderzoek het grootste risico lopen op de 'klinische endpoints' van hart- en vaatziekten, zoals myocardinfarct, hartfalen of beroerte, voor geen van de individuele risicofactoren de sterkste verhoging laten zien. De interactie komt dus tot stand doordat imbalance en overcommitment elk verschillende risicofactoren beïnvloeden, die samen een synergistisch effect uitoefenen op hart- en vaatziekten.