

De erfelijkheid van risicofactoren voor hart- en vaatziekten

Gemeten in het dagelijkse leven

Introductie

Hart-en vaatziekten zijn een belangrijke doodsoorzaak in Nederland. In 2002 was een derde van de sterfgevallen hieraan toe te schrijven (Koek et al., 2003). Hart- en vaatziekten is een verzamelnaam voor een verscheidenheid aan aandoeningen. Voorbeelden zijn herseninfarct, hartinfarct, angina pectoris en hartfalen. De oorzaken voor het ontstaan en het verloop van hart- en vaatziekten zijn complex, en vele factoren dragen hieraan bij. Zo is het duidelijk dat in sommige families hart-en vaatziekten vaker voorkomen dan in andere. Deze familiale component zou verklaard kunnen worden door een genetische aanleg, maar zou ook voort kunnen komen uit bepaalde omgevingsfactoren, zoals leefgewoonten. Dit proefschrift beschrijft de resultaten van een grootschalig genetisch epidemiologisch onderzoek naar hart- en vaatziekten. Het doel van dit onderzoek was het in kaart brengen van de relatieve invloed van genetische en omgevingsfactoren op een aantal belangrijke risicofactoren voor hart- en vaatziekten.

Het hart en de bloedvaten worden aangestuurd door het autonome zenuwstelsel. Het autonome zenuwstelsel heeft als taak de basale processen in de organen te reguleren die nodig zijn voor het normale functioneren van het lichaam. Het autonome zenuwstelsel bestaat uit twee takken: het parasympathische en het sympathische zenuwstelsel. Het parasympathische systeem heeft een remmend effect op het hart. Dat wil zeggen dat het de hartslag verlaagt, de hartslagvariabiliteit verhoogt en de bloeddruk verlaagt. Het sympathische systeem werkt tegenovergesteld en zorgt in het algemeen voor een verhoging van de hartslag en de bloeddruk. Gedurende de slaap is het parasympathische zenuwstelsel dominant in de aansturing van het hart en de vaten. Overdag tijdens de wakkere periode is de balans tussen het sympathische en parasympathische zenuwstelsel afhankelijk van de mentale en fysieke belasting. In rustige situaties heeft het parasympathische zenuwstelsel de overhand, terwijl bij fysieke belasting, zoals sporten, of mentale belasting, zoals sterke emoties, het sympathische zenuwstelsel actief wordt.

Er bestaan verschillende maten die de activiteit van het sympathische en parasympathische zenuwstelsel weergeven. Hartslagvariabiliteit is voornamelijk parasympathisch van oorsprong, en veelgebruikte maten van hartslagvariabiliteit zoals SDNN-index, RMSSD en RSA kunnen worden gezien als indicatoren van de parasympathische sturing van het hart. De samenknijpkracht van het hart is voornamelijk sympathisch van oorsprong en maten voor de samenknijpkracht van het hart, ofwel 'contractiliteit', zoals de PEP en de Heather index kunnen worden gezien als indicatoren van de sympathische sturing van het hart. Het risico op hart- en vaatziekten wordt gekenmerkt door een algemene verschuiving van de balans tussen de activiteit van het parasympathische en sympathische zenuwstelsel in de richting van sympathische dominantie. Hierbij is er sprake van een verlaagde hartslagvariabiliteit en een verhoogde bloeddruk en hartslag. Dit zijn alledrie onafhankelijke voorspellers van het krijgen van of sterven aan hart- en vaatziekten. Het vinden van genen voor deze indicatoren van parasympathische of sympathische activiteit kan ons dus meer kennis verschaffen over het uiteindelijke ziekteproces.

Tot nu toe zijn de meeste studies naar de invloed van genen op het hart- en vaatstelsel gedaan door gegevens te verzamelen in een laboratoriumsituatie. Het is echter aannemelijk dat de genetische processen die een rol spelen bij het functioneren in het dagelijkse leven niet

allemaal tot uiting komen in een kunstmatige laboratoriumomgeving. Daarom is er in dit onderzoek voor gekozen om de erfelijkheid van de risicofactoren te onderzoeken in ‘ambulant’ gemeten gegevens. Ambulant meten is een methode waarbij met behulp van kleine draagbare meetapparatuur biologische gegevens verzameld worden bij proefpersonen die vrijelijk, in hun eigen omgeving hun normale dagelijkse bezigheden uitvoeren.

Onderzoek bij tweelingfamilies

Om dit onderzoek uit te voeren, hebben we een grote groep volwassen tweelingen benaderd voor deelname. Het vergelijken van de mate van overeenkomst voor een eigenschap tussen een-eiige (MZ) tweelingen, die dezelfde genen hebben, en de mate van overeenkomst tussen twee-eiige (DZ) tweelingen, die gemiddeld 50% dezelfde genen hebben, geeft informatie over de relatieve bijdrage van genetische en omgevingsinvloeden aan de individuele verschillen voor deze eigenschap. Als MZ tweelingen veel vaker op elkaar lijken dan DZ tweelingen is de eigenschap in grotere mate erfelijk bepaald. Naast de tweeling, hebben we ook de eventueel aanwezige enkelgeboren broers en zussen gevraagd voor deelname. Dit onderzoeksdesign wordt ook wel een *uitgebreid tweelingdesign (extended twin design)* genoemd. Zo’n design heeft voordelen ten opzichte van een klassiek tweelingdesign waaraan alleen maar tweelingen meedoen. Zo wordt het vermogen (*power*) om onderscheid te maken tussen genetische en omgevingsfactoren die gedeeld worden binnen een familie, groter door toevoeging van één of meerdere enkelgeboren broers of zussen.

In totaal werd bij 816 proefpersonen met behulp van ambulante meetkastjes de bloeddruk gedurende de dag gemeten en een 24-uurs hartregistratie gemaakt. De opname had bij voorkeur plaats op een werkdag van de deelnemer, in zijn of haar dagelijkse omgeving. Op gezette tijden gedurende de meetdag verzamelden de proefpersonen speeksel, voor de bepaling van de concentratie van het bijnierschorsormoon cortisol. Om de enorme hoeveelheid gegevens die een 24-uursmeting met zich meebrengt, te reduceren, hebben we op basis van de zelfrapportage van houdingen en activiteiten in het dagboek van de proefpersonen en het bewegingssignaal uit ambulante hartmeter voor iedere deelnemer de meting opgedeeld in stukken waarin de houding van de proefpersoon gelijk bleef. Ook berekenden we gemiddeldes over dagdelen, gebaseerd op de door de proefpersoon gerapporteerde eet-, bed- en opstatijden. Voor elk van de gemeten risicofactoren maakten we steeds twee sets, één met de gemiddeldes van de gegevens in alle houdingen gedurende een dagdeel, en één met alleen de gemiddeldes gemeten tijdens een zittende houding gedurende een dagdeel. In de volgende paragrafen worden de resultaten voor de vier belangrijkste groepen risicofactoren samengevat. In het kort geeft tabel 1 een overzicht van alle resultaten.

Bloeddruk

Elke 30 minuten werd gedurende de periode dat de proefpersoon wakker was de bloeddruk gemeten. De resultaten, beschreven in hoofdstuk 3, gaven aan dat 14.5% van de onderzoekspopulatie een te hoge bloeddruk had (een bovendruk hoger dan 135 mm kwikdruk, en/of een onderdruk hoger dan 85 mm kwikdruk, gemiddeld over de gehele dag). Mannen bleken een grotere kans te hebben om boven deze drempelwaarde te zitten, en die kans steeg met leeftijd. Genetische analyse van de gegevens liet zien dat familiale factoren, zoals genen en de gemeenschappelijke omgeving binnen een gezin, heel belangrijk zijn voor het hebben van een te hoge bloeddruk. Genetische invloeden verklaarden 61% van het verschil tussen mensen in het risico op hoge bloeddruk. Verder onderzochten we of gedurende de hele dag

(ochtend, middag en avond) dezelfde genen een rol speelden of dat tijdens een werkperiode (ochtend, middag) andere genen een invloed uitoefenden dan tijdens een ontspanningsperiode (avond). We vonden dat over de dag heen één overkoepelende genetische factor de variatie in bloeddruk beïnvloedt. Verder testten we de hypothese dat de erfelijkheid van de bloeddruk zou worden onderschat als we de mensen met een te hoge bloeddruk of bloeddrukmedicatie uit de analyse weg zouden laten, een gebruikelijke handelwijze in veel studies naar de bloeddruk. De invloed van de algemene genetische factor op de bovendruk werd geschat op 44 tot 57% bij het includeren van mensen met hoge bloeddruk en/of bloeddrukmedicatie en daalde met 7 tot 12% door het eruit laten van deze groep. De erfelijkheid van de onderdruk werd geschat op 46 tot 63%, en deze schattingen daalden met 8 tot 15% door weglating van de gegevens van de personen met hoge bloeddruk en/of bloeddrukmedicatie. Weglaten van personen met een te hoge bloeddruk en/of bloeddrukmedicatie is in genetische analyses dus niet verstandig, omdat de rol van de genen dan wordt onderschat.

Tabel 1 Samenvatting van de erfelijkheidsschattingen voor de gemeten cardiovasculaire risicofactoren

Risicofactor	Maten	Erfelijkheid overdag	Erfelijkheid slaap
HPA-as activiteit	Cortisol	0-34%	-
Hartslagvariabiliteit	SDNN index	35-47 %	43%
	RMSSD	41-48 %	40%
Bloeddruk	SBP	46-63%	-
	DBP	44-57%	-
Hartslag	HP	37-45 %	48%
Hartslagvariabiliteit (parasymphatische hartsturing)	RSA	40-55 %	54%
Hartcontractiliteit (sympathische hartsturing)	PEP	55-62 %	48%
	PEP/LVET ratio	48-58 %	35%
	HI	38-50 %	41%

Hartslagvariabiliteit

Normaal gesproken laat de hartslag een periodieke variatie zien in het tijdsinterval tussen opeenvolgende hartslagen. Dit fenomeen wordt ook wel hartslagvariabiliteit genoemd, en wordt gebruikt als maat voor parasymphatische sturing van het hart. Een verlaagde hartslagvariabiliteit is een onafhankelijke voorspeller voor het ontstaan van, en het sterven door hart- en vaatziekten. Daarom is het belangrijk te weten hoe genen de variatie in hartslagvariabiliteit beïnvloeden. In hoofdstuk 4 en 5 werden drie maten van hartslagvariabiliteit behandeld. Hoofdstuk 4 ging over SDNN-index en RMSSD. Deze twee maten worden afgeleid uit het electrocardiogram, en worden veel in de cardiologische praktijk gebruikt. Het is dus erg relevant om van deze maten te weten te komen hoe erfelijk ze zijn, als ze gemeten zijn in een natuurlijke omgeving. We vonden dat één overkoepelende genetische factor verantwoordelijk was voor een substantieel deel van de individuele verschillen in hartslagvariabiliteit over de gehele meetperiode (ochtend, middag, avond en nacht). Een samenvatting van de schattingen is te vinden in tabel 1. Gedurende de nacht vonden we een

kleine additionele nacht-specifieke genetische factor (8-12%). Voor SDNN-index vonden we ook nog een kleine ochtendspecifieke genetische factor (7%).

Hoofdstuk 5 beschreef een analyse waarin gelijktijdig werd gekeken naar de relatie tussen ademhaling, RSA en hartslag. Daarbij werd niet alleen voor elk van deze variabelen de erfelijkheid bepaald, maar kon tevens worden vastgesteld of het onderlinge verband tussen deze maten ook een erfelijke component heeft. Anders gezegd, werd er bepaald of deze maten deels door dezelfde genetische factoren werden beïnvloed. RSA is een speciale maat voor hartslagvariabiliteit waarbij uitsluitend gekeken wordt naar de ademhalingsafhankelijke variabiliteit in de hartslag. Tijdens inademing gaat de hartslag sneller, terwijl tijdens uitademing de hartslag iets vertraagt. Meer dan de eerder genoemde maten voor hartslagvariabiliteit, geeft de RSA de activiteit van het parasympatische zenuwstelsel weer. RSA blijkt sterk erfelijk bepaald (zie tabel 1). Tevens werd gevonden dat de genetische factoren die de RSA beïnvloeden voor een deel (8-16%) overlappen met de genetische factoren die ademfrequentie beïnvloeden en voor een deel (6-17%) overlappen met de genetische factoren die de hartslag beïnvloeden. Voor toekomstige genetische studies betekenen deze resultaten dat RSA niet zomaar gecorrigeerd kan worden voor ademfrequentie of hartslag, omdat dan ten onrechte informatie over de erfelijkheid van RSA weggegooid wordt.

Hartcontractiliteit

De linker hartkamer wordt vrijwel alleen maar door sympathische zenuwen aangestuurd. Het sympathische zenuwstelsel heeft dan ook een dominante rol in de regulatie van de contractiliteit (samenkrijpkracht) van het hart. Om meer te weten te komen over de invloed van erfelijke factoren op de sympathische sturing van het hart hebben we gedurende de ambulante meting een impedantiecardiogram opgenomen. Het impedantiecardiogram wordt gemaakt met behulp van vier elektroden op de borstkas. De gemeten wisselstroomweerstand (impedantie) geeft de veranderingen in bloedvolume in de borstkas weer en daarmee indirect het slagvolume van het hart. In combinatie met het electrocardiogram kunnen we de tijd bepalen tussen het begin van de elektrische impuls in de 'pacemaker' cellen en het openen van de linker hartklep. Dit tijdsinterval, dat ook wel de pre-ejectie periode (PEP) wordt genoemd, is een indicator van de sympathische sturing van het hart. In hoofdstuk 6 rapporteerden we de resultaten van de genetische analyse van deze gegevens. We gebruikten drie maten voor de samenknijpkracht van het hart (PEP, PEP/LVET ratio en de Heather index). Deze maten werden voor een groot deel beïnvloed door genen (35-62%). Weer was er één overkoepelende genetische component, die over de hele 24-uursperiode van invloed was. De invloed van de genen nam wat af gedurende de nacht. In de slaap kwamen wel specifieke genetische invloeden te voorschijn die overdag niet zichtbaar waren. Deze hadden een geringe, maar significante (8-20%) invloed. De erfelijkheidsschattingen voor sympathische sturing van de knijpkracht van het hart staan in tabel 1. Het potentiële belang van de genen voor sympathische zenuwstelselactiviteit is groot. Te hevige of langdurige sympathische activiteit in reactie op allerlei fysieke en mentale prikkels wordt verantwoordelijk gehouden voor het risico op hoge bloeddruk, aderverkalking, suikerziekte en hartfalen.

Cortisol

Cortisol is een steroid hormoon dat wordt uitgescheiden uit de bijnierschors, met een belangrijke rol in allerlei lichaamsprocessen zoals de regulatie van vaatvernauwing, het

suikergehalte en het afweersysteem. Cortisol is het eindproduct van een zeer nauwkeurig afgestelde hormonale cascade die begint in de hersenen en via de hypothalamus en de hypofyse eindigt in de bijnierschors, met terugkoppeling van cortisol op elk van deze tussenstations. In hoofdstuk 7 werd beschreven hoe op 7 tijdstippen gedurende de meetperiode speeksel werd verzameld waarin later de basale concentratie cortisol werd gemeten.

De resultaten lieten zien dat het cortisolniveau vroeg in de ochtend (meteen na het wakker worden, en een half uur daarna) voor een deel erfelijk wordt bepaald (32-34%), maar dat later op de dag erfelijke factoren weinig invloed hebben op het cortisolniveau. Een mogelijke verklaring voor de variërende genetische invloed die we vonden, kan liggen in de veranderende rol die deze hormonale cascade speelt in de ochtenduren en gedurende de rest van de dag. In de vroege ochtenduren bereidt de biologische klok in ons lichaam (de suprachiasmatische nucleus (SCN) in de hersenen) ons voor op de komende periode van verhoogde mentale en fysieke activiteit. De SCN doet dit door gedurende korte tijd de aanmaak van cortisol sterk te stimuleren en daarmee een aantal systemen ‘op scherp’ te zetten. Onze resultaten laten zien dat genen het cortisolniveau gedurende deze periode beïnvloeden. Gedurende de dag is de taak van cortisol vooral om lichamelijke processen weer terug in balans te brengen (‘homeostase’) als deze door allerlei prikkels van buiten af zijn verstoord. Het cortisolniveau gedurende de dag zal dus voornamelijk bepaald worden door de feedback die het systeem krijgt uit de omgeving en inderdaad vinden wij dat na 11 uur ‘s ochtends omgevingsfactoren de belangrijkste bijdrage leveren aan individuele verschillen in cortisol.

Verschillen tussen tweelingen en enkelgeborenen?

Tweelingen hebben over het algemeen een veel lager geboortegewicht dan enkelgeborenen (in ons onderzoek scheelde het 921.2 gram). Dit lagere geboortegewicht zou schadelijk kunnen zijn voor de tweelingen, als de Barker hypothese voor deze groep zou gelden. De Barker hypothese (“foetal origin hypothesis”) stelt dat aanpassingen die de foetus maakt als het ondervoed wordt, permanente veranderingen in het functioneren van het lichaam bewerkstelligt, en dat deze veranderingen hart- en vaatziekten en diabetes veroorzaken. Meestal wordt het geboortegewicht gebruikt als maat voor foetale ondervoeding. Omdat in onze studie zowel tweelingen als enkelgeborenen meededen, konden we bepalen of de tweelingen significant verschilden van de enkelgeborenen wat betreft hun fysiologisch functioneren. Wij hebben voor al de zojuist besproken fysiologische variabelen onderzocht of de gemiddeldes, de varianties en de covarianties van de tweelinggroep significant verschilden van die van de groep met enkelgeboren broers en zussen van deze tweelingen. Voor geen enkele variabele bleken tweelingen te verschillen van enkelgeborenen. Dit sterkt het idee dat het lagere geboortegewicht in tweelingen geen teken is van verminderde groei, maar een natuurlijke aanpassing aan de tweelingzwangerschap betreft.

Conclusie

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat alle bovenstaande risicofactoren voor hart- en vaatziekten in grote mate worden beïnvloed door genetische factoren. Een belangrijk verschil van dit proefschrift met veel voorgaande studies is dat die risicofactoren ambulante werden gemeten, dat wil zeggen tijdens een normale werkdag in de eigen natuurlijke omgeving van de proefpersonen. Een dergelijke ambulante meting heeft een hoge betrouwbaarheid omdat er veel herhalingen van hetzelfde type meting worden gedaan. Ook zal de voorspellende waarde voor de meeste ziekteprocessen hoger zijn dan die van metingen in een laboratoriumsituatie omdat immers veel dichterbij de dagelijkse werkelijkheid wordt gemeten.

Deze ambulante gemeten risicofactoren zijn daarmee een veelbelovende aanwinst voor het koppelings- en associatieonderzoek waarmee de genen die een rol spelen bij de ontwikkeling van hart- en vaatziekten hopelijk op korte termijn kunnen worden opgespoord.