

Chapter 9

Nederlandse samenvatting: Oorzaken en gevolgen van individuele verschillen in ambulantly gemeten autonome zenuwstelsel activiteit (dutch summary)

Hart- en vaatziekten zijn een van de belangrijkste doodsoorzaken in Westerse landen. Ze vormen een verzamelnaam voor een groep aandoeningen betreffende het hart (bijvoorbeeld hartfalen, hartritmestoornissen), de vaten (bijvoorbeeld aneurysma, slagaderverkalking), maar ook een beroerte wordt tot de hart- en vaatziekten gerekend. De ontstaanswijze van deze aandoeningen is vaak heterogeen waar veel verschillende factoren in meer of mindere mate aan bij kunnen dragen. Hierbij kan men denken aan demografische factoren als sekse en leeftijd, maar ook sociaal-economische klasse, levensstijl (roken, alcoholgebruik, voeding), psychologische factoren (angst, stress, depressie), een bepaalde genetische aanleg, en mogelijk een samenspel tussen deze factoren (Brotman et al., 2007; Brotman et al., 2005). Voordat hart- en vaatziekten tot uiting komen, zijn er vaak wel al waarschuwingssignalen of condities aanwezig die vooraf kunnen gaan aan het ontstaan van de aandoening, of die hier een bij-product van zijn. Voorbeelden hiervan zijn het metabool syndroom dat gekenmerkt wordt door obesitas, hypertensie, hyperlipidemie, en hyperglycemie (Bayturan et al., 2010), inflammatie (Danesh et al., 2008), een coagulatie/fibrinolyse imbalans (Libby & Theroux, 2005), een verminderde hartslagvariabiliteit (Dekker et al., 1997; Dekker et al., 2000), en een verhoogde hartslag (Fox et al., 2007). Al deze lichamelijke risicofactoren worden beïnvloed door de activiteit van het autonoom zenuwstelsel.

Het autonoom zenuwstelsel is verantwoordelijk voor onze homeostase en coördineert daartoe verschillende lichaamsfuncties die het lichaam beschermen tegen veranderingen in de interne of externe omgeving (bijvoorbeeld door fysieke inspanning, een verandering van lichaamshouding, voedselinname, of een bloeding). Het autonoom zenuwstelsel bestaat uit het parasympathische zenuwstelsel en het sympathische zenuwstelsel. Het sympathische zenuwstelsel wordt ook wel het 'vecht-of-vlucht' systeem genoemd; het maakt het lichaam klaar om in actie te komen. Het zorgt er onder meer voor dat de hartslag, ademhaling, hartcontractiliteit en bloeddruk omhoog gaan, dat de luchtpijptakken zich verwijden, de zweetproductie op gang komt, dat er epinefrine (een stimulerende stof) wordt vrijgegeven en dat er bloed naar de spieren wordt gestuurd. Het parasympathische zenuwstelsel daarentegen zorgt voor het behoud van het lichaam door de opname van voedingsstoffen te promoten en te zorgen dat het lichaam zich ontdoet van afvalstoffen. Deze tak van het autonoom zenuwstelsel wordt ook wel het 'rust-en-verteer' systeem genoemd. Het verlaagt de hartslag en

verhoogt de hartslagvariabiliteit, de pupillen worden kleiner, en de maag en speekselklieren worden gestimuleerd. Beide takken van het autonoom zenuwstelsel origineren in het brein en projecteren naar verschillende gebieden in het lichaam, waaronder het hart. Voor het onderzoek in dit proefschrift zijn 24-uurs opnamen van het hart gemaakt. Er zijn continue electrocardiogram (ECG) en impedantiecardiogram (ICG) signalen verzameld in meer dan 1300 tweelingen en hun familieleden. Deze metingen vonden plaats op een representatieve doordeweekse dag. Uit het ECG hebben we de hartslag bepaald. Hartslag zelf is echter het resultaat van een onbekende mix van sympathische en parasympathische invloeden op het hart. Om goed onderscheid te kunnen maken tussen deze twee systemen, hebben we naast hartslag ook hartslagvariabiliteit, als maat voor de parasympathische aansturing van het hart, berekend. Hier zijn verschillende maten voor, maar aan de basis van het concept liggen de periodieke veranderingen in de tijdsintervallen tussen opeenvolgende hartslagen. Als maat voor de sympathische aansturing van het hart hebben we de pre-ejectieperiode (PEP) bepaald en hebben we in **hoofdstuk 5** ook de T-golf amplitude (TWA) uit het ECG onder de loep genomen. De PEP is het tijdsinterval tussen de aanvang van de elektrische prikkel die het hart doet samenknijpen en het openen van de linker hartklep.

Onderzoeksvragen

Eerder onderzoek heeft al aangetoond dat er grote individuele verschillen bestaan in de activiteit van het autonoom zenuwstelsel in rust (Berntson et al.1994; Berntson et al., 2008; Cacioppo et al., 1994; Grossman & Kollai, 1993; Light et al., 1998; Salomon et al., 2000) en dat deze versterkt worden door stress opgewekt in een laboratorium (de Geus et al., 2007; Houtveen et al., 2002; Lucini et al., 2002; Wang et al., 2009), maar ook door aanhoudende psychosociale stress (Riese et al., 2000; Vrijkotte et al., 2004). Het is echter onduidelijk in hoeverre een laboratorium situatie een ware reflectie biedt van de werkelijke wereld, want dat is waar we uiteindelijk in geïnteresseerd zijn. Meten we wel dezelfde soort lichaamsreacties in het laboratorium als in het echte leven? Er zijn al belangrijke stappen gezet in het ambulante, of veldonderzoek, vaak nog gestructureerd met een vooraf geplande stressor en rustmeting, maar ook ongestructureerd al dan niet met inachtneming van de verschillende dagdelen. Laatstgenoemd onderzoeksterrein is een nog grotendeels onontgonnen gebied waar een grote uitdaging

ligt in de volgende vraagstellingen: Hoe kunnen we het beste structuur aanbrengen in ongestructureerde 24-uurs ambulante hartmetingen? Of met andere woorden, hoe kunnen we rust en stress condities definiëren zonder dat er een vooraf geplande stressor plaatsvindt tijdens de meting? Kunnen we deze condities ook gebruiken voor toekomstig stress-onderzoek? Wat is de invloed van genen en omgeving op verschillende fysiologische risicofactoren voor hart- en vaatziekten, gemeten in het dagelijks leven? Zien we de invloed van genen in ambulante stress-situaties toenemen ten opzichte van een rustperiode, net als in het laboratorium? Hebben de ambulante rust- en stress condities predicerende waarde voor (cardiovasculaire) gezondheid op de lange termijn? En omgekeerd, zijn bloedmarkers gerelateerd aan de metabole en inflammatoire toestand voorspellend voor ambulante autonome zenuwstelsel (re)activiteit op een later moment? Dit zijn de hoofdvragen van het onderzoek dat wordt beschreven in dit proefschrift. Voor ik de belangrijkste bevindingen van dit onderzoek zal bespreken, wil ik eerst kort ingaan op de rationale achter het tweelingonderzoek.

Tweelingonderzoek

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is uitgevoerd bij tweelingen en hun familieleden die ingeschreven staan bij het Nederlands Tweelingen Register (NTR). Door onderzoek bij tweelingen uit te voeren kunnen we uitzoeken in hoeverre een bepaalde eigenschap wordt bepaald door genen en in welke mate door de omgeving. Aan de basis van het klassieke tweelingonderzoek ligt de wetenschap dat eeneiige (monozygote, of MZ) tweelingen nagenoeg 100% van hun genetische materiaal met elkaar delen en twee-eiige (dizygote, of DZ) tweelingen 50%. Door bepaalde eigenschappen van grote groepen MZ en DZ tweelingen met elkaar te vergelijken, kunnen we erachter komen of MZ tweelingen meer op elkaar lijken dan DZ tweelingen wat betreft de gemeten eigenschap. Als dat zo is, dan wijst dit erop dat genen (deels) van invloed zijn op het tot uiting komen van de eigenschap. Lijken de tweelingen meer op elkaar dan op basis van genetische invloeden kan worden verklaard, dan duidt dit op invloeden van een gedeelde omgeving. Hierbij kan gedacht worden aan de dagelijkse leefomgeving die gedeeld wordt tussen de tweelingen die hen op elkaar kan doen lijken, bijvoorbeeld het gezin. Als laatste is er nog de rol van de unieke omgeving, zoals het woord uniek al impliceert gaat dit om factoren die uniek zijn voor het individu. Met andere woorden omgevingsinvloeden die niet

gedeeld worden door familieleden, zoals eigen vrienden. De erfelijkheid wordt voorts berekend door de proportie van de variatie die aan genetische factoren toegeschreven kan worden te delen door de totale variatie die de eigenschap laat zien.

Het klassieke tweelingmodel kan nog verder uitgebreid worden door naast tweelingen ook familieleden van tweelingen in het onderzoek te betrekken (bijvoorbeeld broers, zussen, ouders, of partners). Dit wordt dan ook een 'uitgebreide tweelingstudie' genoemd. De voornaamste reden waarom dit gedaan wordt is om de studie krachtiger te maken zodat we beter onderscheid kunnen maken tussen de genetische en omgevingsinvloeden die gedeeld worden binnen een familie. Een uitbreiding van het klassieke model met ouders of partners maakt het ook mogelijk nog andere effecten te onderzoeken zoals gelijkenissen tussen partners (is er partnerselectie of gaan partners over de tijd meer op elkaar lijken doordat ze een omgeving delen) of culturele transmissie (Boomsma et al., 2002; Falconer & Mackay, 1996).

Naast een uitbreiding van het tweelingmodel met meer familieleden, kan het model ook uitgebreid worden wat betreft het aantal eigenschappen dat gemodelleerd wordt. Dit is interessant wanneer men wil onderzoeken op welke manier de eigenschappen met elkaar samenhangen. Zoals ook in dit proefschrift gedaan wordt kan dat bijvoorbeeld toegepast worden wanneer men geïnteresseerd is in de vraag in hoeverre dezelfde genen betrokken zijn bij verschillende maten voor eenzelfde eigenschap (hartslagvariabiliteit), of wanneer men de genetische samenhang en/of of het optreden van nieuwe genetische invloeden over herhaalde metingen wil onderzoeken (metingen van dezelfde eigenschap op verschillende hartslagniveaus, of tijdens rust en stress momenten).

Erfelijkheid van de parasympathische aansturing van het hart

In **hoofdstuk 3** hebben we de erfelijkheid van de drie meest gebruikte maten voor hartslagvariabiliteit onderzocht in de grootste dataset met 24-uurs ambulante metingen tot nu toe (RMSSD, SDNN, en pvRSA). De erfelijkheid in deze studie werd geschat rond de 50%. Hiermee bevestigen we eerdere tweelingstudies, maar vonden daarbij ook dat de schattingen van gelijke orde waren voor alle drie parameters over drie verschillende condities (hartslagvariabiliteit gemeten tijdens slaap, uitsluitend zittende activiteiten overdag, en tijdens lichte niet-zittende fysieke activiteit overdag). Met deze studie

toonden we ook aan dat ongeveer 50% van de samenhang tussen de drie maten voor hartslagvariabiliteit door genetische factoren verklaard kan worden. Ook vonden we dat de genetische overlap, of correlatie, tussen de drie hartslagvariabiliteit maten erg hoog was. Dit betekent dat nagenoeg dezelfde genen ten grondslag liggen aan de verschillende hartslagvariabiliteit maten en dit heeft belangrijke implicaties voor toekomstig onderzoek dat tracht de daadwerkelijke genen te vinden die hierbij betrokken zijn. Voor dit type onderzoek zijn enorm grote datasets nodig. Een trend op dit vlak is dat onderzoeksgroepen over de hele wereld steeds vaker de krachten bundelen door datasets samen te voegen om zo tot grotere aantallen te komen en meta-analyses te doen over deze samengevoegde datasets. De drie hartslagvariabiliteitmaten die we in deze studie hebben onderzocht kunnen nu dus ook met een gerust hart samengevoegd worden omdat we verwachten dat de genetische architectuur vrijwel gelijk is.

Erfelijkheid van de sympathische aansturing van het hart

Om op niet-invasieve manier de sympathische aansturing van het hart te meten wordt vooral gebruikt gemaakt van systole tijdsintervallen, met de PEP als eerste keuze (de Geus et al., 2015). In **hoofdstuk 4** wordt de erfelijkheid van de PEP geschat tussen de 22 en 45%. Recent onderzoek door onze groep heeft echter laten zien dat de TWA tijdens de repolarisatie fase goed gebruikt kan worden als extra indicator van de sympathische aansturing van het hart (van Lien et al., 2015). In **hoofdstuk 5** van dit proefschrift laten we zien dat deze maat gemiddeld tot hoog erfelijk is (58 tot 72%). Dat deze maat, net als de PEP significante erfelijkheid laat zien, geeft dat extra ondersteuning aan het idee dat de sympathische aansturing van het hart onderhevig is aan genetische invloeden.

Manieren om de ongestructureerde ambulante hartmetingen in betekenisvolle condities op te delen

In **hoofdstuk 4** hebben we met behulp van de activiteitendagboeken die de deelnemers gedurende de meetdag bijhielden en de bewegingsmeter die ingebouwd is in de VU-AMS hartmeter, twee ambulante rust- en vier ambulante stresscondities geëxtraheerd voor elke deelnemer. Voor de rustcondities hebben we de gemiddelde hartactiviteit tijdens slaap en in de vrije tijd berekend. De eerste

stressconditie was de gemiddelde hartactiviteit over de gehele wakkere periode. Als tweede hebben we de gemiddelde activiteit tijdens een werkdag berekend. Deze laatste conditie hebben we ook nog een keer berekend maar dan alleen voor zittende activiteiten op het werk. Als laatste hebben we nog de periodes met de hoogste hartslag tijdens zittende activiteiten op het werk geselecteerd die optelden tot minstens een half uur en daar de mediaan van genomen. Op basis van deze condities hebben we verschillende maten voor ambulante reactiviteit samengesteld die berekend werden door het absolute verschil tussen de rust- en stressconditie te berekenen voor de verschillende autonome maten (hartslag, hartslagvariabiliteit en de PEP).

De bruikbaarheid van deze maten als zijnde ‘real-life’ reactiviteitsmaten hebben we getest door de betrouwbaarheid, temporele stabiliteit en de erfelijkheid te onderzoeken. We vonden dat de maten betrouwbaar gemeten konden worden en een gemiddelde tot hoge temporele stabiliteit lieten zien over een periode van drie jaar. Deze temporele stabiliteit konden we in kaart brengen omdat een deel van de deelnemers twee keer mee heeft gedaan met het onderzoek. Hierdoor konden we de hartprestatie in de verschillende condities correleren met de hartprestatie in dezelfde condities drie en een half jaar later. Tot slot vonden we dat de meeste ambulante reactiviteit maten erfelijk waren; de schattingen lagen tussen de 16 en 47%. Het bleek dat de erfelijkheid van reactiviteit gemeten in het dagelijks leven grotendeels verklaard kon worden doordat er nieuwe genetische variatie in het spel kwam bij een hogere ten opzichte van een lagere mate van interactie met de psychosociale omgeving. De conclusie van deze studie is dan ook dat reactiviteit in het dagelijks leven goed en betrouwbaar gemeten kan worden en dat hiermee andere genetische informatie wordt blootgelegd dan die wordt gevonden tijdens rustmetingen in het laboratorium of standaard klinische ECG metingen.

In **hoofdstuk 5** hebben we een andere benadering gekozen om de 24-uurs metingen te organiseren. In plaats van de dag op te delen in homogene periodes gebaseerd op fysieke activiteit en psychosociale omstandigheden, gebruikten we voor deze studie een fysiologisch criterium om homogeniteit te creëren in de ambulante signalen. In deze studie richtten we ons volledig op geselecteerde delen van het 24-uurs ECG zodanig dat alle ECGs werden gemiddeld van hartslagen met eenzelfde duur. De aanname was dat alle hartslagen met eenzelfde duur (dat wil zeggen bij eenzelfde hartfrequentie) eenzelfde fysiologische toestand representeren. Er werden drie toestanden

geselecteerd: hartslagen bij een lage hartfrequentie (1 Hz, 60 slagen per minuut), hartslagen bij een gemiddelde frequentie (1.3 Hz, 78 slagen per minuut), en hartslagen bij een hoge frequentie (1.6 Hz, 96 slagen per minuut). Hiervoor werd een speciaal 'beat binning' algoritme ontwikkeld. Vervolgens hebben we de erfelijkheid van vier klinisch relevante repolarisatie (TpTe, QT, en TWA) en depolarisatie (QRS) parameters geschat per frequentie.

We hebben deze schattingen vergeleken met de erfelijkheidsschattingen van dezelfde parameters onttrokken uit een typisch 10 seconde durend rust-ECG op 1.12 Hz (67 slagen per minuut), zoals vaak gebruikt wordt in de klinische praktijk. We vonden een gemiddelde tot hoge erfelijkheid voor alle parameters (TpTe: 52 tot 63%, QT: 34 tot 69%, TWA: 55 tot 72%, en QRS: 32 tot 42%). De erfelijkheidsschattingen voor het klinische rust-ECG waren in het algemeen lager dan die gebaseerd op het frequentiespecifieke ambulante ECG. Dit verschil was zelfs significant voor QT en TWA wanneer het rust-ECG vergeleken werd met het gemiddelde ECG in de laagste hartfrequentie. Ook hebben we de genetische correlatie tussen de verschillende hartslagfrequenties binnen elke parameter onderzocht. We vonden dat deze correlatie erg hoog was, wat suggereert dat de genetische factoren die een rol spelen bij grotere fysieke activiteit niet significant anders zijn dan de genen die actief zijn tijdens rustigere periodes gekenmerkt door een lagere hartfrequentie. Voor QT en TWA nam de erfelijkheidsschatting echter wel af met een toenemende hartslag. Deze resultaten impliceren dat het goed mogelijk is ongestructureerde ECG metingen te organiseren op basis van hartslagfrequentie. Daarbij toont dit onderzoek aan dat de parameters vastgesteld door middel van deze benadering misschien zelfs beter gebruikt kunnen worden voor genetische studies dan het typische klinische rust-ECG.

Tot slot hebben we in dit zelfde onderzoek nog de genetische overlap tussen de verschillende repolarisatieparameters onderzocht. Alhoewel de correlatie tussen de verschillende repolarisatieparameters vooral door genen verklaard kon worden, was de overlap tussen de genetische factoren die de parameters beïnvloedden niet zo groot. Dit suggereert dat elke onderzochte repolarisatieparameter unieke genetische informatie met zich meedraagt met betrekking tot de repolarisatiefase en dat er informatie wordt gemist wanneer slechts een of een deel van deze parameters onder de loep wordt genomen.

Erfelijkheid van inflammatoire markers

In **hoofdstuk 6** hebben we de erfelijkheid van een ander cardiovasculair risicocluster onderzocht: inflammatie. De inflammatoire respons wordt in gang gezet door de pro-inflammatoire cytokines Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) en Interleukin(IL)-1 (Tracey, 2002). De inflammatoire cascade wordt verder gestimuleerd door de productie van IL-6 welke op haar beurt de acute fase respons stimuleert. Deze respons wordt gekenmerkt door de synthese van C-Reactive Protein (CRP) en fibrinogeen (Gabay, 2006; Gabay & Kushner, 1999; Packard & Libby, 2008). Eerder onderzoek heeft aangetoond dat verhoogde TNF- α , IL-6, CRP en fibrinogeen niveaus geassocieerd zijn met onder meer een toegenomen risico op hart- en vaatziekten (Cesari et al., 2003; Danesh et al., 2008; Danesh et al., 2004; Humphries et al., 2007; Libby & Theroux, 2005; Packard & Libby, 2008; Woods et al., 2000). Eerder onderzoek heeft ook aangetoond dat de manifestatie van deze markers deels door genetische factoren verklaard kan worden. Echter, de variatie in de erfelijkheidsschattingen die tot op heden zijn gevonden is erg groot. Daarbij zijn de schattingen, met een paar uitzonderingen daargelaten, gebaseerd op relatief kleine groepen (~ 400) tweelingen (de Lange, et al., 2001; de Lange et al., 2006; de Maat et al., 2004; Grunnet et al., 2006; Jermendy et al., 2011; MacGregor et al., 2004; Rahman et al., 2009; Reed et al., 1994; Sas et al., 2012; Su et al., 2008; Su et al., 2009a; Su et al., 2009b; Wessel et al., 2007; Wang et al., 2011; Worns et al., 2006). Voor deze studie hebben we gebruik gemaakt van data die verzameld is tijdens een grote biobank studie, uitgevoerd door het NTR. Aan dit project hebben naast tweelingen en hun broers en zussen ook andere familieleden, waaronder de ouders van tweelingen, deelgenomen.

Het toevoegen van familieleden van tweelingen aan het onderzoek, maakt het mogelijk verder te differentiëren tussen additief genetische en non-additief genetische effecten en daarbij ook de gedeelde omgeving mee te modeleren (in het klassieke tweeling model dient op basis van de tweelingcorrelaties gekozen te worden tussen het modeleren van ofwel additief genetische effecten ofwel de gedeelde omgeving). Het toevoegen van ouders aan een tweelingstudie, maakt het verder mogelijk ook de mogelijke effecten van partnersselectie te onderzoeken. De immuun-parameters die we hebben onderzocht waren de cytokines TNF- α en IL-6 en de acute fase reactanten CRP en fibrinogeen. In totaal hebben er 3534 tweelingen, 1568 broers en zussen, en 2227 ouders van tweelingen uit 3095

families meegenomen in de analyses voor deze studie. Dit maakt deze studie het meest omvangrijk in zijn soort tot nu toe.

We vonden dat de pro-inflammatoire markers gemiddeld erfelijk waren, schattingen kwamen uit op 39%, 21%, 45%, en 46% voor TNF- α , IL-6, CRP en fibrinogeen, respectievelijk. Daarbij vonden we dat een substantieel deel van de genetische variatie in TNF- α , CRP en fibrinogeen non-additief van aard was terwijl de erfelijkheid van IL-6 volledig toe te schrijven was aan additief genetische effecten. Invloeden van een gedeelde omgeving bleken voor geen enkele immuunmarker significant. Ook vonden we geen bewijs dat partnerselectie een prominente rol speelt in de manifestatie van de onderzochte markers. We concluderen dat deze grote studie duidelijke erfelijkheidsschattingen neerzet welke gebruikt kunnen worden als referentie voor toekomstige genoom-wijde associatie studies die trachten de daadwerkelijke genen te vinden die verantwoordelijk zijn voor de manifestatie van deze markers.

Wederkerige associatie tussen sympathische en parasympathische (re)activiteit en de inflammatoire en metabole risicoprofielen?

In **hoofdstuk 7** onderzoeken we de lange termijn relatie tussen sympathische en parasympathische zenuwstelsel (re)activiteit en de inflammatoire en metabole risicoprofielen. In het verleden zijn zowel een verschuiving in autonome balans van sympathische dominantie en een overdreven autonome reactiviteit op stress geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico. Eerder onderzoek wijst op parallele autonome effecten op de metabole en inflammatoire risicoprofielen die deels verantwoordelijk zijn voor dit risico. Deze eerdere studies waren echter vaak cross-sectioneel van aard en uitgevoerd in het laboratorium of in een kliniek. In het onderzoek beschreven in dit hoofdstuk testen we de bidirectionele lange termijn associatie tussen autonome zenuwstelsel activiteit en reactiviteit en inflammatoir en metabool risico in twee onafhankelijke prospectieve studies. We hebben inflammatoire en metabole risicoscores berekend door de Z-scores van een aantal van de belangrijkste markers van de pro-inflammatoire (TNF- α , IL-6, CRP en fibrinogeen) en metabole (middelomtrek, body mass index, glucose, triglyceride, low-density cholesterol, en high-density cholesterol levels) toestand bij elkaar op te tellen. Deze markers zijn bepaald tijdens de eerder

genoemde biobank studie. De dataverzameling van de 24-uurs ambulante autonome zenuwstelsel activiteit vond vijf jaar voor en vijf jaar na de biobank studie plaats. Op basis van de resultaten beschreven in **hoofdstuk 4**, hebben we de hartslag, RSA, en PEP tijdens slaap en in de vrije tijd als rustlevels meegenomen, samen met de reactiviteitsmaat (werk_zittend – vrije tijd) die het minst onderhevig was aan vertekening door houding en/of fysieke activiteit. We vonden dat een hogere rusthartslag in de vrije tijd gekoppeld met een verhoogde sympathische reactiviteit geassocieerd waren met hoger inflammatoir risico vijf jaar later. Ook werd gevonden dat een hogere sympathische reactiviteit geassocieerd was met een verhoogd metabool risico vijf jaar later. Een ongunstig metabool of inflammatoir profiel had omgekeerd geen nadelig effect op autonome zenuwstelsel (re)activiteit vijf jaar later. Uit deze studie concluderen we dat er slechts unidirectionele causale effecten zijn van een verhoogde rusthartslag en sympathische reactiviteit op inflammatoir risico. Ook zijn er slechts unidirectionele effecten van sympathische reactiviteit op metabool risico.

Conclusies

De studies die beschreven staan in dit proefschrift zetten duidelijke numerieke erfelijkheidsschattingen neer wat betreft de regulatie van autonome controle over het hart gemeten in het dagelijks leven. Gebleken is dat individuele verschillen in sympathische en parasympathische invloeden op de elektrische activiteit van het hart het beste verklaard kunnen worden door twee typen variantie: additieve genetische invloeden en unieke omgevingsinvloeden. De additieve genetische variantie varieert voor de verschillende markers, over de verschillende dagdelen, en over de verschillende bezigheden in het dagelijks leven. We hebben aangetoond dat er verschillende manieren zijn om data van ongestructureerde ambulante hartregistraties dusdanig te organiseren zodat deze gebruikt kunnen worden voor (klinisch) psychofysiologisch onderzoek. We vonden dat genetische invloeden over het algemeen toenemen tijdens stress en dit lijkt vooral te komen doordat er andere genen actief worden bij lichaamsreacties op psychosociale gebeurtenissen in het dagelijks leven. Dit patroon wordt ook wel gezien bij reacties op typische stress taken die vaak in laboratoria worden gebruikt, maar niet altijd en veel minder sterk. Tot slot is met dit proefschrift aangetoond dat het functioneren van het autonoom zenuwstelsel ook op de lange termijn een belangrijke rol speelt in onze gezondheid.

