

University of Groningen

Psychological states and physical fates

van Ockenburg, Sonja

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Early version, also known as pre-print

Publication date:

2014

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van Ockenburg, S. (2014). Psychological states and physical fates: studying the role of psychosocial stress in the etiology of cardiovascular disease: a nomothetic versus an idiographic approach. [S.l.]: [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandstalige lekensamenvatting

NEDERLANDSTALIGE LEKENSAMENVATTING

Psychosociale stress is een bekende risicofactor voor hart -en vaatziekten (HVZ). Vaak wordt gesuggereerd dat de fysiologische stressreactie een belangrijke rol speelt in dit verband. Voorbeelden van de fysiologische stressreactie zijn het omhoog gaan van de bloeddruk en het sneller kloppen van het hart bij stress. Twee systemen in ons lichaam zijn verantwoordelijk voor de fysiologische stressreactie: de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) en het autonome zenuwstelsel (AZS). Activatie van deze zogenaamde stressresponsieve systemen is nuttig en helpt om goed te kunnen reageren op uitdagingen (stressoren). Zo maakt activatie van het AZS bijvoorbeeld dat we ons tijdelijk beter kunnen concentreren en maakt activatie van de HPA-as bijvoorbeeld extra energie in ons lichaam vrij.

Een belangrijke theorie die de relatie tussen psychosociale stress, de fysiologische stressreactie en lichamelijke ziekte verklaart heet de allostatic load theorie. Deze theorie heeft twee belangrijke hypothesen. De eerste hypothese is dat de stress responsieve systemen slijten als ze te vaak of te lang geactiveerd worden. Deze slijtage wordt in de literatuur ook wel allostatic load genoemd. Deze slijtage kan ervoor zorgen dat de systemen minder goed afgesteld zijn waardoor ze ook actief zijn als er geen stress is. Overactivatie van de stressresponsieve systemen kan bijvoorbeeld leiden tot een hoge rusthartslag, een hoge bloeddruk, hoge suiker- en cholesterolwaarden in het bloed en een toename van lokale ontstekingsprocessen, hetgeen allemaal risicofactoren zijn voor HVZ. Dit brengt ons bij de tweede hypothese van allostatic load. De tweede hypothese van allostatic load gaat over de prijs die het lichaam betaalt voor voortdurende activatie van de stressresponsieve systemen, namelijk ziekte. Op dit moment is het nog onduidelijk of herhaalde blootstelling aan stressoren in 'het echte leven' buiten het laboratorium leidt tot disfunctie van stress responsieve systemen in de algemene bevolking. Dit komt doordat eerdere studies die de allostatic load theorie hebben getoetst meestal werden beperkt door een kleine steekproef, een cross-sectioneel studie design, het alleen bestuderen van subgroepen zoals studenten of kantoormedewerkers en het feit dat ze stress in onnatuurlijke omstandigheden onderzochten, bijvoorbeeld in een laboratorium.

Het belangrijkste doel van *het eerste deel* van dit proefschrift was dan ook het toetsen van de twee hypothesen van allostatic load in een groot bevolkingsrepresentatief cohort. Dit hebben we gedaan door de rol van psychosociale stress in het ontstaan van HVZ te bestuderen in de algemene bevolking door onder andere de impact van psychosociale stress op het functioneren van stress responsieve systemen te meten. Voor het beantwoorden van deze vragen hebben we gebruik gemaakt van data van twee subcohorten van de PREVEND studie, namelijk het PREVEND random sample en het SALUT cohort.

In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift werd een specifieke subhypothese van de allostatic load theorie getoetst in een groep van 1094 volwassenen. We hebben getest of we aanwijzingen konden vinden voor slijtage van de stress responsieve systemen bij mensen die veel stressvolle gebeurtenissen hebben meegemaakt in het leven. Verder hebben we onderzocht of stressvolle gebeurtenissen die plaatsvonden in de kindertijd speciaal met slijtage later in het leven samenhangen. In deze studie hebben we geen bewijs gevonden voor de hypothese dat blootstelling aan stressvolle gebeurtenissen leidt tot een veranderde

functie van de HPA-as, het AZS of het immuunsysteem. Ook vonden we geen bewijs dat stressvolle gebeurtenissen uit de kindertijd geassocieerd zijn met een veranderde functie van de stressresponsieve systemen op volwassen leeftijd.

Het zou goed kunnen dat eventuele ‘slijtage’ van het lichaam ten gevolge van blootstelling aan stress het beste is af te lezen aan een biologische merker van veroudering zoals telomeerlengte. Telomeren zijn DNA structuren aan de uiteinden van chromosomen. Bij iedere celdeling worden de telomeren korter en telomeerlengte neemt dus af met de leeftijd. Behalve door celdeling kunnen telomeren ook verkorten door blootstelling aan oxidatieve stress. Activatie van de stressresponsieve systemen veroorzaakt veel oxidatieve stress en er zijn dan ook een aantal studies die laten zien dat activatie van de stressresponsieve systemen geassocieerd is met kortere telomeren. Korte telomeren, op hun beurt, zijn weer geassocieerd met een verhoogd risico op een veelvoud aan lichamelijke ziektes waaronder HVZ. Daarom hebben wij in **hoofdstuk 3 en 4** de effecten van psychosociale stress op de telomeerlengte als merker van cellulaire veroudering onderzocht.

In **hoofdstuk 3** hebben we in een groep van 1094 volwassenen onderzocht of de blootstelling aan stressvolle gebeurtenissen, cumulatief over het gehele leven of tijdens de kindertijd, geassocieerd was met telomeerlengte in de volwassenheid. Wij vonden geen bewijs dat deze hypothese ondersteunt. De bovengenoemde analyses werden gedaan op cross-sectionele data. Dit zou een verklaring kunnen vormen voor onze negatieve resultaten. Er bestaan namelijk al bij de geboorte grote verschillen in telomeerlengte tussen mensen. Dit maakt dat er onderzoek moet worden gedaan op hele grote groepen mensen om het effect van gebeurtenissen in het latere leven aan te tonen, vooral als de effecten hiervan relatief klein zijn. Ze vallen dan in het niet bij de grote verschillen die al vanaf de geboorte bestaan. Dit probleem kan worden ondervangen wanneer er gebruikt wordt gemaakt van longitudinale data. Dat is data met meerdere metingen van dezelfde variabele over de tijd. Het is dan mogelijk om statistisch te corrigeren voor de verschillen in telomeerlengte die al vanaf de geboorte aanwezig zijn. In hetzelfde hoofdstuk onderzochten we daarom tevens de relatie tussen stressvolle gebeurtenissen en telomeerlengte in longitudinale data. De resultaten lieten zien dat stressvolle gebeurtenissen die in het afgelopen jaar werden meegemaakt geassocieerd waren met een snellere afname van telomeerlengte. Dit verband bleef bestaan na correctie voor verschillende biologische factoren en leefstijlfactoren. Dit zou erop kunnen duiden dat mensen die veel stressvolle gebeurtenissen meemaken sneller verouderen dan mensen die aan weinig stress worden blootgesteld.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we de relatie tussen neuroticisme en telomeerlengte in longitudinale data van een groep van 3432 volwassenen. Neuroticisme is een persoonlijkheidskenmerk dat betrekking heeft op individuele verschillen in de neiging om negatieve emoties te ervaren, vooral wanneer individuen geconfronteerd worden met bedreigende gebeurtenissen, frustratie of verlies. In onze studie vonden we dat de mate van neuroticisme significant geassocieerd was met een snellere afname van telomeerlengte na correctie voor verschillende biologische en leefstijlfactoren. Dit zou erop kunnen duiden dat mensen die meer neurotisch zijn, en dus meer negatieve emoties ervaren, sneller verouderen dan mensen die minder neurotisch zijn.

De tweede hypothese van de allostatic load theorie, dat fysiologische ontregeling leidt tot HVZ, werd getest in **hoofdstuk 5** in 3432 volwassenen. We hebben in deze studie gekeken of de functie van het AZS (gemeten via hoogte van de rusthartslag) en de functie van de HPA-as (gemeten via cortisolniveaus in 24 uren urine) het risico op ernstige HVZ met of zonder dodelijke afloop konden voorspellen. Voorbeelden van ernstige HVZ die wij in deze studie hebben gebruikt zijn een hartinfarct of beroerte. Wij hebben in onze studie geen bewijs gevonden dat hoge cortisolwaarden voorspellend zijn voor het optreden van HVZ. In tegenstelling tot onze bevindingen ten aanzien van cortisol, vonden we dat een hogere hartslag in rust voorspellend was voor een aanzienlijk hoger risico op HVZ. Onze resultaten kunnen erop duiden dat mensen die een hogere activatie van hun AZS hebben een hoger risico op HVZ hebben, terwijl dit niet geldt voor mensen met een actievere HPA-as. Er is echter nog een andere verklaring voor de verschillen in onze bevindingen. Andere studies laten zien dat de rusthartslag een relatief stabiele maat binnen individuen over de tijd is, terwijl cortisolniveaus veel kunnen schommelen van dag-tot-dag. Deze schommelingen maken het lastig om met slechts twee metingen een goede indruk te krijgen van het gemiddelde cortisolniveau waaraan een persoon over de tijd heeft blootgestaan.

In het tweede deel van dit proefschrift leggen we uit dat de allostatic load theorie eigenlijk een theorie is over (on)gezond ouder worden. Verouderen is per definitie een proces dat zich afspeelt *binnen* individuen. Toch is het in de medische wetenschap gebruikelijk om slechts één of enkele metingen over de tijd aan één persoon te verrichten. Daarom zijn we genoodzaakt om naar verschillen *tussen* individuen te kijken, terwijl we liever iets zouden weten over veranderingen *binnen* individuen. Door alleen op groepsniveau te kijken doen we impliciet een hele belangrijke aanname: we veronderstellen dan dat de verschillen die we vinden *tussen* personen een weerspiegeling zijn van processen die zich afspelen *binnen* personen over de tijd. Dit hoeft echter geenszins het geval te zijn. Een zeer illustratief voorbeeld is dat wanneer we op groepsniveau kijken naar het verband tussen de snelheid van typen en het aantal spelfouten we een negatief verband zien. Dat wil zeggen des te sneller we typen des te kleiner is het aantal typefouten. Dit verband ontstaat doordat mensen die beter kunnen typen vaak zowel sneller typen alsook minder spelfouten maken. Hoe anders is het wanneer we dit verband op het niveau van het individu bekijken. Dan vinden we namelijk een positief verband. Des te sneller een persoon typt des te meer typefouten maakt hij. De veelgemaakte aanname dat bevindingen op groepsniveau iets zeggen over het niveau van het individu (over de tijd) is alleen maar correct als er aan twee strenge voorwaarden kan worden voldaan. Deze twee voorwaarden houden in dat er geen grote verschillen tussen mensen mogen bestaan voor wat betreft het proces dat bestudeerd wordt en dat het proces dat wordt bestudeerd stabiel is over de tijd. Wordt aan deze voorwaarden niet voldaan, dan zeggen de bevindingen op groepsniveau niet automatisch iets over de individuen waaruit de groep bestaat. In het tweede deel van dit proefschrift gingen we daarom buiten de gebaande paden van het onderzoek op grote groepen en onderzochten we de haalbaarheid en noodzaak van het bestuderen van neuro-endocriene maten op het niveau van het individu in **hoofdstukken 6 en 7**.

Om processen *binnen* individuen te kunnen bestuderen zijn er heel veel metingen, minimaal 30, van dezelfde persoon over de tijd nodig. Deze herhaalde metingen vormen samen een tijdreeks. Het grote aantal metingen betekent dat proefpersonen enkele weken

lang dagelijks gemeten moeten worden. Dit brengt heel eigen praktische problemen met zich mee die in veel mindere mate een rol spelen in studies waarbij maar één of enkele malen per persoon wordt gemeten. Daarom hebben wij in **hoofdstuk 6** een overzichtartikel geschreven waarin we de literatuur op een rij hebben gezet wat betreft de neuro-endocriene maten. Neuro-endocriene maten kunnen worden gemeten in veel verschillende soorten lichaamsmaterialen zoals speeksel, urine, nagels, haren en zweet. Wij hebben de geschiktheid van de verschillende lichaamsmaterialen en neuro-endocriene maten beoordeeld voor het gebruik in de zogeheten ‘tijdreeks studies’. We concludeerden dat zowel urine- en speekselcortisol geschikte maten zijn om te gebruiken in veldstudies waarin men veranderingen in cortisolwaarden wil relateren aan veranderingen in andere snel fluctuerende variabelen zoals lichamelijke klachten of emoties. Wij ontraden het gebruik van catecholamines in urine als maat voor AZS functie vanwege het snelle verval van deze moleculen bij kamertemperatuur. Cortisol gemeten in haar en nagels biedt een inzicht in een veel ruimer tijdvenster (maanden), en mag dus alleen gebruikt worden als men erin geïnteresseerd is om cortisolwaarden in verband te brengen met processen die zich langzaam ontwikkelen.

In **hoofdstuk 7** toetsten wij of maten van de HPA-as in de vorm van 24-uurs urinecortisol en speekselcortisol voldeden aan de hierboven genoemde twee noodzakelijke voorwaarden om processen die *binnen* individuen plaatsvinden te onderzoeken door te kijken naar verschillen tussen individuen. Hiervoor hebben we een nieuwe studie opgezet genaamd ‘cortisoldynamiek in gezonde individuen’. In deze herhaalde metingenstudie werd cortisol gemeten in de urine en speeksel van 10 gezonde personen die dit materiaal gedurende 63 opeenvolgende dagen hadden verzameld. Tevens vulden zij twee keer per dag een elektronisch dagboek in waarin zij bijvoorbeeld bijhielden hoe laat zij opstonden, hoeveel zij hadden bewogen of gerookt hadden. De houdbaarheid van de twee noodzakelijke voorwaarden voor een geldige gevolgtrekking van de groep naar het individu en vice versa, werd getest op de dag-tot-dag schommelingen in de urine- en speekselcortisol waardes. We toonden aan dat de effecten van leefstijlvariabelen zoals roken of alcoholgebruik niet gelijk waren voor verschillende individuen en dat de effecten soms zelfs in tegengestelde richtingen waren. Daarnaast lieten wij zien dat de cortisolwaardes over de tijd niet om een vast gemiddelde schommelden, maar onverwachte verschuivingen in de tijdreeksen lieten zien. Hieruit volgt dat de in ons vakgebied veelgebruikte maten, speekselcortisol en urinecortisol, ongeschikt zijn om op groepsniveau bestudeerd te worden. Of dit ook geldt voor maten van het AZS hebben wij in dit proefschrift niet onderzocht.

Samenvattend vonden we geen robuuste significante verbanden tussen psychosociale stress en ‘slijtage’ van stress responsieve systemen of telomeerlengte in onze cross-sectionele data. In onze longitudinale studies vonden we dat blootstelling aan stressvolle gebeurtenissen en het hebben van negatieve emoties wel geassocieerd zijn met een snellere afname van telomeerlengte, hetgeen zou kunnen duiden op versnelde veroudering. Verder vonden we dat mensen die een hogere rusthartslag hebben een verhoogd risico hebben op fatale en niet fatale HVZ. Dit verband vonden we niet voor 24-uurs urinecortisol en HVZ. Met onze herhaalde metingen studie lieten we echter zien dat maten voor HPA-as functie zoals speeksel- en urinecortisolwaarden te veel schommelen binnen personen over de tijd om op zinvolle wijze op groepsniveau bestudeerd te worden. Dit soort maten moeten over de tijd

op het niveau van het individu bestudeerd worden. Daarom schreven we een leidraad voor het uitvoeren van tijdreeksstudies met neuro-endocriene maten. Toekomstige studies die de hypothesen van de allostatische load theorie willen toetsen kunnen het beste gebruik maken van een measurement burst design. In een dergelijke studie worden mensen jarenlang gevolgd, net als in klassieke epidemiologische cohort studies, maar met als bijzondere toevoeging dat er af en toe 'meetexplosies' plaatsvinden waarin mensen dagelijks of meermaals per dag bemeaten worden om tijdseries te creëren. Hierdoor kunnen zowel vragen op het niveau van het individu als op het niveau van de groep op een geïntegreerde wijze worden beantwoord.

