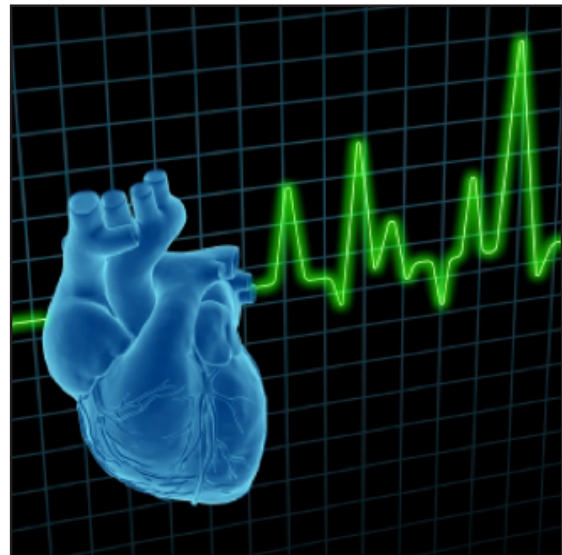


IS STRESS

BIJ CHRONISCHE PIJNPATIËNTEN

MEETBAAR?

Een literatuurstudie over de psychometrische kwaliteit van *Heart Rate Variability* om stress te meten bij mensen met chronische pijn.



Studenten:

E.M. Damen
I. Kappes

0817848
0815977

Scriptiebegeleider:
Inleverdatum:

A.J.A. Koke
30-05-2012

**ZU
YD**

©Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van Hogeschool Zuyd.

Inhoudsopgave:

Hoofdstuk 1: Inleiding	4
1.1 Fysiotherapeutische belangstelling voor het meten van stress bij chronische pijn patiënten	4
1.2 Vraagstelling	5
1.3 Chronische pijn	5
1.4 Stress	5
1.4.1 Chronische stress	6
1.4.2 Herkenning van stress	7
1.5 Meten van stress	8
1.5.1 Heart Rate Variability	8
1.5.2 HRV meting	9
1.5.2.1 Tijdsdomein analyse	10
1.5.2.2 Frequentiedomein analyse	10
1.5.3 Leeftijd, geslacht en lichamelijke activiteit verschillen in HRV	11
1.5.4 HRV en behandeling	12
Hoofdstuk 2: Methode	13
2.1 Inleiding	13
2.2 Databases	13
2.3 Trefwoorden	13
2.4 Selectiecriteria	13
2.4.1 Eerste selectie	13
2.4.2 In- en exclusiecriteria	13
2.4.3 Limits	14
2.5 Beoordeling artikelen	14
2.5.1 Checklist	14
2.5.2 Checklist invulprocedure	14
2.5.3 Beoordelaars	15
2.5.4 Data-extractie	16
Hoofdstuk 3: Resultaten	17
3.1 Uitkomsten van zoekstrategie	17
3.2 Methodologische kwaliteit van de studies	17
3.3 Beschrijving van de studies	18
3.3.1 Studies met gebruik van stresstesten en rust tijdens korte HRV meting	18

3.3.1.1 Resultaten van de studies met de korte HRV meting	20
3.3.1.2 Samenvatting van de resultaten van de korte HRV meting	22
3.3.2 Studies met gebruik van 24 uur HRV meting en tijdens nachtrust	23
3.3.2.1 Resultaten van de studies met een 24 uur HRV meting	24
3.3.2.2 Samenvatting van de resultaten van de 24 uur HRV meting	26
Hoofdstuk 4: Discussie	27
4.1 Heterogeniteit van de onderzoeksmethodes	28
4.2 Analyse methode	29
4.3 Biologische en externe invloeden van proefpersonen op de HRV	30
4.3.1 Leeftijd	30
4.3.2 Geslacht	30
4.3.3 Activiteiten	31
4.3.4 Andere Factoren	31
4.4 Methodologische kwaliteit van de genicludeerde studies	31
4.5 Psychomethrische kwaliteit van de HRV meting	32
4.6 Beperkingen van ons literatuuronderzoek	33
Hoofdstuk 5: Conclusie	34
Literatuur	35
Bijlage	40

Samenvatting

De *Heart Rate Variability* (HRV) wordt gebruikt om het functioneren van het autonome zenuwstelsel vast te leggen. De HRV is meetbaar met behulp van de elektrocardiografie. De belangstelling voor de HRV meting neemt binnen de (para)medische wereld explosief toe ondanks dat er nog geen eenduidige conclusies over de psychometrische kwaliteit kan worden getrokken. Jaarlijks wordt veel onderzoek gedaan teneinde meer duidelijkheid te verkrijgen over de HRV meting. Voor fysiotherapeuten bestaan er verschillende meetinstrumenten om stress bij chronische pijn patiënten te meten, maar deze meetinstrumenten zijn niet evidence-based. Om te bepalen of de HRV meting door een fysiotherapeut kan worden gebruikt om stress bij chronische pijn patiënten te meten hebben wij een literatuurstudie uitgevoerd. In onze studie is een literatuuronderzoek gedaan naar de psychometrische kwaliteit van de HRV meting bij patiënten met chronische pijn.

Er zijn geen geschikte studies gevonden die onderzoek deden naar de betrouwbaarheid en responsiviteit van de HRV meting bij chronische pijn patiënten. Er zijn echter wel 13 geschikte studies gevonden die de discriminante validiteit van de HRV bij fibromyalgie patiënten onderzocht hebben. Enkel twee van deze 13 artikelen onderzochten de constructvaliditeit van de HRV meting bij fibromyalgie patiënten. Met behulp van de COSMIN checklist werden de studies beoordeeld op methodologische kwaliteit. Op basis van de methodologische kwaliteit werden 2 studies als kwalitatief goed, 4 studies als redelijk goed en 7 met een matige methodologische kwaliteit beoordeeld.

Maastricht, 28 mei 2012

Kelly Damen

Irene Kappes

1.1 Fysiotherapeutische belangstelling voor het meten van stress bij chronische pijnpatiënten.

Er is een aantal redenen om als fysiotherapeut stress in relatie met chronische pijn te inventariseren. Patiënten met chronische klachten behoren namelijk tot een grote doelgroep voor de fysiotherapeut, wat het belang van een adequate en effectieve behandeling noodzakelijk maakt. Uit een onderzoek in 2005 blijkt dat in Nederland 52% van de patiënten met chronische pijn door een fysiotherapeut werd behandeld [1]. Om tot een adequate en effectieve behandeling te kunnen komen, is het van belang dat de patiënt inzicht krijgt over de oorzaak van zijn klacht. Bij chronische pijn is echter vaak niet duidelijk wat de - lichamelijke - oorzaak is, hoewel algemeen wordt erkend dat bij chronische pijn naast lichamelijke factoren ook stress en psychosociale factoren een rol spelen [2]. Stress en inadequaat gedrag kunnen pijn in stand houden en versterken. Een voorbeeld voor inadequaat gedrag is onder andere vermijdingsgedrag. Vermijdingsgedrag bestaat uit een inactieve leefstijl met vaak negatieve gevolgen op participatieniveau. [3] Deze inactiviteit kan wederom het achteruitgaan van de lichamelijke conditie bevorderen, iets wat tot verergering of nieuwe klachten kan leiden. De patiënt komt op deze manier in een vicieuze cirkel waarbij stress een bepalende factor is. Patiënten herkennen vaak niet dat stress een oorzaak kan zijn voor het aanhouden van de pijn. Daarom is het belangrijk voor de fysiotherapeut, maar juist ook voor de patiënt om stress 'zichtbaar' of objectief meetbaar te kunnen maken. Voor de fysiotherapeut is een objectieve meting belangrijk om te bepalen of fysiotherapeutische behandelmethoden, zoals ontspanningstherapieën, ademhalingstherapieën en gedragstherapie, de aanwezige stress kunnen verminderen. Voor de patiënt is het belangrijk dat stress kan worden gemeten, zodat de patiënt kan herkennen dat stress een oorzaak is voor de chronische pijn. Vervolgens is het voor de patiënt mogelijk open te staan voor een behandeling om de stress te verminderen.

Er zijn verschillende manieren om stress meetbaar te maken (zie hoofdstuk 1.5, meten van stress). Tegenwoordig is een specifieke methode – de *Heart Rate Variability (HRV)* meting - erg populair. Om te bepalen of deze methode voor de fysiotherapeut geschikt is, gaan we een literatuurstudie uitvoeren naar de psychometrische kwaliteit van de HRV meting bij patiënten met chronische pijn. Hiervoor hebben we de onderstaande vraagstelling geformuleerd.

1.2 Vraagstelling

Is stress bij chronische pijnpatiënten meetbaar aan de hand van de HRV meting en wat is bekend over de validiteit, betrouwbaarheid, responsiviteit en hanteerbaarheid van de HRV meting bij chronische pijnpatiënten? Daarnaast willen we graag weten of deze meting relevant en uitvoerbaar is voor de fysiotherapeut in de praktijk of instelling.

Om duidelijkheid over onze vraagstelling te krijgen beschrijven we eerst de achtergrond informatie over chronische pijn, stress en het meetinstrument HRV.

1.3 Chronische pijn

Chronische pijn is een aandoening die tegenwoordig veel voorkomt [1, 2, 4]. Men spreekt over chronische pijn na een periode van 2 of 6 maanden, afhankelijk van aandoening en leeftijd [5]. Bij kinderen wordt vaak een periode van 3 maanden gehanteerd, bij volwassenen meestal 6 maanden [6]. Chronische pijn kan worden veroorzaakt door een ziekte, zoals kanker, of door weefselschade van weefsel (nociceptieve pijn) en zenuwletsel (neuropatische pijn) [5]. Twee soorten chronische pijn kunnen weer onderscheiden worden in chronische persisterende pijn, bijvoorbeeld chronische pijn die bijna altijd aanwezig is en chronische terugkerende pijn, waarbij pijnepisoden worden afgewisseld met pijnvrije perioden [6]. Uit een onderzoek uit 2006 blijkt dat van de 3.197 onderzochte mensen uit de Nederlandse bevolking 18% aan matige tot ernstige chronische pijn van meer dan 6 maanden lijdt [1]. Het is nog niet helemaal duidelijk wat tot chronische pijn kan leiden, er zijn echter bewijzen dat chronische pijn invloed heeft op de fysieke en psychische gezondheid van de mens. Uit onderzoeken blijkt dat chronische pijn in nauw verband staat met het onvermogen om te kunnen werken [4]. Er bestaan verschillende theorieën over het ontstaan en of onderhouden van chronische pijn zoals, het medische-, psychodynamische-, gedrags-, systeem- en communicatie modeltheorieën. Een andere verklaring voor het ontstaan en in stand houden van chronische pijn is langdurige stress [7].

1.4 Stress

Als stress kort aanhoudt is dit niet schadelijk voor het lichaam. Men gaat ervan uit dat er bij stress een disbalans is van het autonome zenuwstelsel [8, 9]. Het autonome zenuwstelsel bestaat uit het sympathisch zenuwstelsel en het parasympatisch zenuwstelsel. Deze twee systemen werken synergetisch. Dit betekent dat als de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel verhoogd, de activiteit van het parasympatisch zenuwstelsel daalt.

Stress is voor ieder mens noodzakelijk, omdat het lichaam daardoor in verschillende situaties, bijvoorbeeld tijdens een angstsituatie, adequaat kan reageren. In deze situaties heeft het lichaam volgens Walter B. Cannon twee keuzes *flight or fight* [3]. Om deze *flight or fight* situatie te kunnen bereiken worden in het lichaam bepaalde hormonen verspreid, zoals

adrenaline, noradrenaline en Adreno Corticothroop Hormoon (ACTH). Adrenaline en noradrenaline worden geproduceerd door het bijniermerg en het gebied in de hersenen wat de hypothalamus heet. Deze twee hormonen werken als een transmitterstof die het sympathicussysteem faciliteren met als gevolg een hogere activiteit van de noodzakelijke organen. De hogere activiteit veroorzaakt een verhoging van de bloedstroom centraal en cardiaal, een verhoging van de hartslag, een perifere vasoconstrictie en een toegenomen doorbloeding van de spieren [3, 10]. Verder komt in stresssituaties het hormoon ACTH vrij dat door het hersenaanhangsel - de hypofyse - wordt geproduceerd en vervolgens het bijnierschors stimuleert om het hormoon cortisol te produceren. Het hormoon zorgt onder andere voor het verhogen van de glucoseconcentratie in het bloed, zodat het lichaam in stresssituaties van deze gemakkelijk beschikbare energiebron gebruik kan maken. Een ander belangrijk effect van cortisol is het afremmen van ontstekingsreacties, zodat tijdens een stresssituatie onwel bevinden kan worden onderdrukt en het lichaam kan presteren [11]. Dit zijn normale reacties van het lichaam op stress. Stress wordt echter pas een probleem of zelf 'gevaarlijk' als het chronisch aanhoudt.

1.4.1 Chronische stress

Als stress chronisch aanhoudt kan dit leiden tot een langdurige disbalans van het autonome zenuwstelsel [8, 9]. Een dergelijke chronische toestand komt tot stand als het lichaam geen tijd heeft om te herstellen van het ontregelde autonome zenuwstelsel [12]. Dit probleem beschrijft Hans Selye in zijn stresstheorie [13]. Zijn theorie behandelt de biologische reacties van het lichaam als continu stress op het menselijke lichaam wordt uitgeoefend. Hierbij spelen stressoren een belangrijke rol. Stressoren zijn emotioneel belastende situaties en prikkels die van buiten of van binnen op het lichaam kunnen inwerken. Stressoren kunnen ingedeeld worden in acute en chronische stressoren. Er kunnen twee soorten stressoren onderscheiden worden, dit zijn de acute en de chronische stressoren. Een acute stressor zou een klein spinnetje kunnen zijn bij iemand met een spinfobie. Een chronische stressor zou een langdurige werkloosheid kunnen zijn, wat tot angst voor financiële problemen kan leiden. Acute stressoren verdwijnen weer snel, terwijl chronische stressoren constant aanwezig zijn en continu op het lichaam inwerken. De stressreactie wordt hierdoor actief gehouden en maakt daarmee het menselijke lichaam ontvankelijk voor ziektes [13]. Selye's theorie bestaat uit drie fasen: 1. De alarmfase, 2. De weerstandsfase en 3. De uitputtingsfase. In de alarmfase wordt het autonome zenuwstelsel geprikkeld door stressoren. Hierbij bereidt het lichaam zich voor door adrenaline, noradrenaline, dopamine en cortisol vrij te geven. Door deze hormonen, beschreven in hoofdstuk 1.2.1, worden alle noodzakelijke organen geactiveerd om het lichaam de keuze te geven te vechten, *fight* of te vluchten, *flight*. De alarmfase wordt gevolgd door de weerstandsfase. Deze fase treedt op

wanneer de stressor een langere tijd aanwezig blijft. Tijdens deze fase daalt de aanmaak van noradrenaline en adrenaline. Er wordt echter nog altijd ACTH vrijgegeven, die het vrijkomen van cortisonen door de bijnierschors blijft stimuleren. Cortisonen onderdrukken het immuunsysteem. Dit gebeurt door de vorming van bepaalde afweerstoffen die de groei van de weefsels doet afnemen. De toevoer van witte bloedcellen naar een wonde neemt eveneens af. Weefselgroei is juist noodzakelijk voor een goed genezingsproces en de witte bloedcellen beschermen het lichaam tegen infecties. De grote aanmaak van cortisonen gaat dit tegen en maakt het lichaam dus uitgeput en kwetsbaar voor ziekten. Seleye stelt dat veel stress gebonden ziekten zich al tijdens de weerstandsfase ontwikkelen [14]. Als een stressor heel lang blijft inwerken komt het lichaam in de derde fase, de uitputtingsfase [14]. Tijdens de uitputtingsfase zijn aanpassing en herstel van het lichaam niet meer vanzelfsprekend, omdat de homeostase niet in stand kan worden gehouden [3, 15]. De ontregelde homeostase leidt onder andere tot uitputting van vetreserves, het onvermogen om glucocorticoiden te vormen, verstoring van de hormonale verhoudingen, de balans van water- en mineralen en structurele of functionele beschadiging van vitale organen [15]. Veranderingen in deze biofysische functies kunnen ook de weefselsamenstelling veranderen. Naarmate het kaliumgehalte van het lichaam door de verandering van biofysische functies afneemt, beginnen verschillende cellen, vooral neuronen en spiervezels, slechter te functioneren. Dit alles in acht nemend, maakt stress het lichaam dus kwetsbaar voor infecties, ziektes en pijn [11, 16].

Naast deze biofysische veranderingen kan de persoonlijke beleving als gevolg van reactie op stress, pijn en vermoeidheid de pijn versterken [6]. Van groot belang is dat een behandelaar deze fasering en symptomen van stress herkent bij patiënten. Zeker bij klachten waarbij geen duidelijke somatische oorzaak te vinden is.

1.4.2 Herkenning van stress

Fysiotherapeuten hebben met patiënten te maken die veelal klachten hebben aan het bewegingsapparaat waarbij geen duidelijke somatische oorzaak te vinden is. Veel van de patiënten die doorverwezen worden naar een fysiotherapeut zijn patiënten met (chronische) aspecifieke pijn van het bewegingsapparaat [1]. De meest voorkomende klachten vormen daarbij lage rugpijn, nek-schouderpijn en fibromyalgie. Bij deze patiënten spelen psychosociale factoren een rol en onder andere ook stress. Andere bekende voorbeelden van stress gerelateerde klachten zijn onder andere chronische hoofdpijn en hartklachten [3, 17]. De fysiotherapeut kan op basis van verschillende signalen stress bij mensen herkennen. Daaronder vallen de fysieke signalen die in hoofdstuk 1.2.1 zijn beschreven, zoals verhoging van de hartslag en bloedstroom. De psychische signalen, waaronder andere somberheid, lusteloosheid, besluiteloosheid, concentratieverlies, onzekerheid en depressiviteit. Andere signalen waarmee de fysiotherapeut stress kan herkennen zijn gedragssignalen zoals meer

gaan roken, meer koffie of alcohol drinken en stemmingswisselingen. Als laatste zijn er signalen zoals een negatief gedachtepatroon, voorbeelden daarvoor zijn onder andere ontevreden zijn met geleverde prestaties of overmatig zorgen maken [7]. Dit zijn echter vaak subjectieve interpretaties, die niet altijd betrouwbaar en inzichtelijk zijn voor de patiënt. In verband hiermee is het zinvol om gebruik te maken van objectieve methoden om stress zichtbaar of kwantificeerbaar te maken.

1.5 Meten van stress

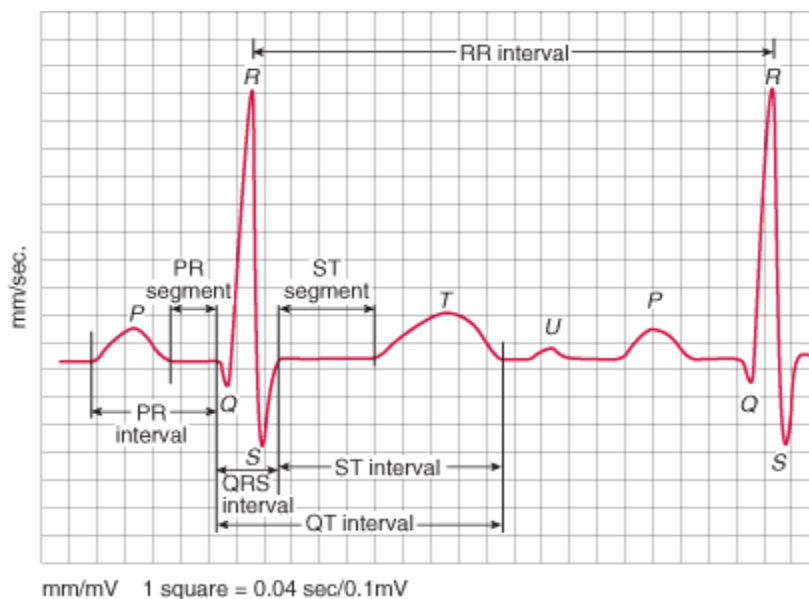
Stress kan op verschillende manier worden gemeten. Dit kan door vragenlijsten zoals de vierdimensionale klachtenlijst (4DKL) of door de Tampa schaal voor Kinesiofobie (TSK) [18], de bloeddrukmeting en de cortisol test [20]. Met de 4DKL en de TSK kan worden gemeten of psychosociale factoren een rol spelen bij patiënten met chronische pijn. Aan de hand van de uitkomsten van de 4DKL kan worden vastgesteld of er een matig of sterk verhoogde stress bij een patiënt aanwezig is. Met behulp van de TSK kan worden vastgesteld of het activiteitsniveau van de patiënt beïnvloed wordt door vrees voor weefselschade [18]. Ook een hoge bloeddruk kan met stress in verband worden gebracht. Men spreekt over een hoge bloeddruk bij een systolische druk boven de 140 mmHg of een diastolische druk boven de 90 mmHg [11, 19]. Bij de cortisol test wordt bloed, speeksel of urine afgenomen om de hoeveelheid cortisol te bepalen [20]. De normaalwaarde in het bloed van cortisol bedraagt om acht uur 's-ochtends 150nmol/L – 700 nmol/L. De normaalwaarde van cortisol in het bloed verandert gedurende de dag. In de middag rond 16.00 is de normaalwaarde 100 nmol/l – 400 nmol/l en 's-avonds ligt de norm bij minder dan 210 nmol/L. In de urine bedraagt de normaalwaarde 55 nmol/l – 248 nmol/l per 24 uur. Afwijkingen van deze waardes kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door stress of andere ziektes zoals een disfunctie van de bijnier [21].

Aan deze testen is een aantal nadelen verbonden waardoor deze minder geschikt zijn voor afname door de fysiotherapeut. Zo zijn vragenlijsten subjectief, is een hoge bloeddruk niet alleen een symptoom van stress en kan de cortisoltest niet door de fysiotherapeut uitgevoerd worden [22]. Een alternatief is mogelijk, namelijk de HRV test. Dit is mogelijk een objectieve test die wel door de fysiotherapeut uit te voeren is. In de volgende paragraaf wordt deze test toegelicht.

1.5.1 Heart rate variability

De belangstelling voor de HRV meting neemt binnen de (para)medische wereld sterk toe. Voor 1970 werd de HRV als een foutvariatie van het standaard ECG gezien [23]. Sinds 1970 denkt men echter anders over de HRV en wordt er veel onderzoek naar gedaan [24]. HRV wordt momenteel gebruikt om het functioneren van het autonome zenuwstelsel vast te

leggen. Zoals is beschreven in hoofdstuk 1.2.1 werkt het autonome zenuwstelsel synergetisch. Het functioneren van deze synergie kan met behulp van de HRV meting worden bepaald en is meetbaar met behulp van de elektrocardiografie (ECG) [25, 26]. Met de ECG wordt het hartritme en de contracties van het hart weergegeven. Een hartslag bestaat uit 2 contracties van de kamers (atria) en de boezems (ventrikels) en deze contracties zijn op het ECG zichtbaar als pieken (zie figuur 1) [27]. Een hartslag begint met de contractie van de atria en daarna met een contractie van de ventrikels. De depolarisatie van de atria wordt in het ECG als P-top opgenomen, terwijl het QRS-complex veroorzaakt wordt door de depolarisatie van de ventrikels. De contractie van de ventrikelspijler verloopt niet gelijkmatig en is daarom onderverdeeld in drie fases: De Q-top beschrijft de activering van het septum tussen de ventrikels via de bundel van His en een gedeelte van het rechter ventrikel. De R-top laat de depolarisatie van beide ventrikels zien en de S-top is de depolarisatie van de ventrikelbasis. Na de depolarisatie van de verschillende hartsdelen moet er ook een repolarisatie plaatsvinden. De repolarisatie van de ventrikels is in het ECG te zien als de T-top. De repolarisatie van de atria wordt in het ECG niet beschreven omdat de atriumvezels niet allemaal met de zelfde snelheid repolariseren [27, 28].



Figuur 1. ECG golven [29]

1.5.2 HRV meting

Bij een HRV meting wordt de tijd tussen twee hartcontracties van de ventrikels (RR-interval) gemeten. Dit kan op 2 manieren worden uitgevoerd; korte opname (5 - 15 min) of een lange opname (24 - 48 uur) [30]. Beide manieren hebben voordelen en nadelen. De uitkomsten van een korte meting zijn minder betrouwbaar dan de uitkomsten van een lange HRV meting. Hoe langer de geanalyseerde registraties van de HRV zijn, hoe groter de variatie en

hoe betrouwbaarder het eindresultaat [31]. Het voordeel van de korte HRV meting is dat deze weinig tijd in beslag neemt en de invloed van veranderingen van houding, psychologische en farmacologische invloeden op de HRV kan worden gemeten [30]. Tijdens de lange meting wordt niet alleen de spontaanvariëaties van de HRV worden geregistreerd, maar ook de variatie van de hartfrequentie over een langere en patiëntafhankelijke tijdsperiode [29]. Een nadeel van deze meting is dat deze meer tijd in beslag neemt. Voor het uitvoeren van een korte- en lange HRV meting kan men verschillende meetinstrumenten gebruiken, zoals een ECG monitor, een pols hartslagmeter of met een Freeze-Framer [29, 32]. Zowel de korte- en lange HRV meting kan aan de hand van het tijdsdomein en het frequentiedomein worden toegepast en deze meting kan vervolgens met behulp van een software worden geanalyseerd [31]. Deze twee methodes zullen in de volgende twee hoofdstukken nader verklaard worden.

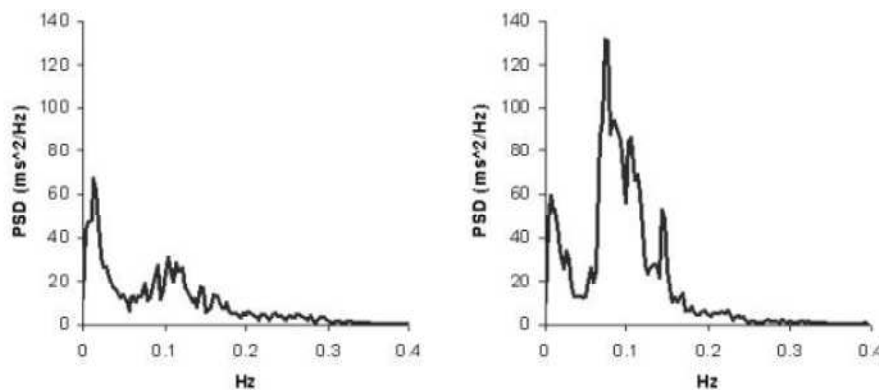
1.5.2.1 Tijddomein

Het tijddomein is het eenvoudigst te gebruiken, omdat deze methode gebaseerd is op berekeningen die met een variabel kan worden uitgerekend, namelijk de NN-interval [33]. De NN-interval is de tijd tussen twee hartcontracties van de ventrikels en is een andere benaming voor het RR-interval. Het tijdsdomein kan met behulp van verschillende parameters worden berekend, veelgebruikte parameters zijn de SDNN en de SDANN. SDNN staat voor de standaarddeviatie van de NN-intervallen en wordt normaal gesproken met behulp van een 24 uur ECG berekend, maar dit kan ook met een korte opname worden gedaan. De SDANN staat voor de standaarddeviatie van de gemiddelde NN-intervallen en wordt alleen tijdens een korte opname geregistreerd [31]. De SDNN en de SDANN worden gezien als een waarde voor de activiteit van het autonome zenuwstelsel [34]. Een hoge waarde van de SDNN en SDANN betekent een verhoogde sympathische activiteit [33].

1.5.2.2 Frequentiedomein

Ook het frequentiedomein kan zowel bij de lange als korte ECG opname worden toegepast. Een frequentie is het aantal dezelfde golftoppen of -dalen per seconden en wordt uitgedrukt in hertz [35]. Tijdens het frequentiedomein methode wordt de frequentie van de RR- interval berekend. De frequentie van het RR-interval wordt ingedeeld in vier frequentie indelingen, namelijk de ultra-lage frequentie variabiliteit (ULF), zeer lage frequentie variabiliteit (VLF), lage frequentie variabiliteit (LF) en hoge frequentie variabiliteit (HF) [36]. De ULF is een frequentie tussen de 0.0001 – 0.0003 Hz, de VLF is een frequentie tussen de 0.003 - 0.04 Hz, de LF is een frequentie tussen de 0.04 – 0.15 Hz en de HF is een frequentie tussen de 0.16 – 0.40 Hz. De LF en HF zijn de belangrijkste frequentiedomeinen voor het meten van

stress, omdat de LF de sympathicus - en de HF de parasympathicus activiteit beschrijft [30]. De verhouding tussen de LF en de HF kan worden uitgedrukt in de LF/HF ratio. Dit is een indicator voor de balans in het autonome zenuwstelsel, want hoe hoger de verhouding, hoe meer de sympathicus overheerst [31]. Met behulp van frequentieanalyses wordt met de gegevens van de HRV uit de tijdserie, een powerspectrum gemaakt. Het powerspectrum dat hieruit afgeleid is geeft een indicatie van de verdeling van de variabiliteit in het signaal over de verschillende frequenties [37]. In figuur 2 is een powerspectrum afgebeeld van het HRV-ritme tijdens ontspanning en tijdens stress. De linker afbeelding toont een laag powerspectrum rond de 0.16 – 0.40 Hz, dit betekent een lage parasympathische activiteit en tegelijkertijd een hoge sympathische activiteit. Bij dit powerspectrum verwacht men dus bij een patiënt met stress. Bij het rechter powerspectrum opname ziet men het tegengestelde, dus een patiënt zonder stress.



Figuur 2. Powerspectrum van een frequentiedomein analyse [38].

De HRV wordt in het algemeen gezien als een valide en betrouwbare maat, maar er moet rekening gehouden worden met leeftijd, geslacht en lichamelijke activiteit [36].

1.5.3. Leeftijd, geslacht en lichamelijke activiteit verschillen in HRV

Leeftijd, geslacht en lichamelijke activiteit heeft een invloed op de HRV. De meeste HRV metingen laten een daling van de HRV zien bij het ouder worden. Het geslacht is ook een beïnvloedende factor omdat bij vrouwen de parasympathische activiteit en bij mannen de sympathische activiteit over het algemeen overheerst. Bij vrouwen wordt meestal een hogere waarde van de HF aangetoond en bij mannen een hogere LF en VLF [36]. Personen die lichamelijk meer actief zijn vertonen een breder scala tussen de maximale en minimale hartslag, waardoor de HRV variabelen worden beïnvloed [39]. Kortom, de impact van leeftijd, geslacht en lichamelijke activiteit kan een versturende factor zijn bij het meten van de ziektemaat door middel van HRV parameters. Het is daarom van belang dat tijdens onderzoeken rekening wordt gehouden met leeftijd, geslacht en lichamelijk activiteit. Dit kan

worden opgelost door leeftijd, geslacht en lichamelijke activiteit als aparte doelgroep te selecteren en alvorens -volgens vastgestelde- normatieve data voor leeftijd, geslacht en lichamelijke activiteit de resultaten te beoordelen [27]. Grootschalige, geslacht en leeftijd vastgestelde normatieve data voor de korte termijn HRV bestaan maar verwijzing naar dergelijke waarden wordt zelden gemaakt [40-43]. Als studies met behulp van de vastgestelde normatieve data onderzoeken doen, dan zal de betrouwbaarheid van de HRV meting worden vergroot.

1.5.4 HRV en behandeling

HRV wordt op verschillende manieren in de dagelijkse praktijk gebruikt. Enerzijds als meetinstrument om stress aan te tonen, anderzijds ook als behandeling in de vorm van biofeedback. Het wordt gebruikt bij diverse doelgroepen zoals angstaandoeningen, astma, COPD, prikkelbaardarm syndroom, chronische vermoeidheid en chronische pijn [39]. Door middel van de HRV feedback kunnen patiënten tijdens ademhalingstherapie getraind worden om de activiteit van de parasympathicus te verhogen en daarmee een balans van het autonome zenuwstelsel te herstellen. Hieruit volgt dat de patiënt zelfstandig met behulp van de HRV feedback chronische stress kan verminderen en daardoor de kans om stress gerelateerde ziektes op te lopen te beperken [3, 25]. Maar voordat paramedici deze methode in de praktijk kan gebruiken, is het van belang om te weten of HRV een valide en betrouwbare en responsieve maat is voor het meten van stress bij chronische pijn. We zullen een methode beschrijven om deze vraag te beantwoorden.

Hoofdstuk 2: Methode

2.1 Inleiding

Deze scriptie is een literatuurstudie waarin we antwoord willen geven op de vraagstelling die in de inleiding staat vermeld.

2.2 Databases

Via de database PubMed (National Library of Medicine) gaan we op zoek naar relevante artikelen voor onze scriptie. Wij zullen ons beperken tot de database PubMed omdat PubMed een van de grootste medische database is. Indien we via PubMed niet voldoende artikelen (<10) vinden over onze vraagstelling, zullen we andere databases zoals EMBASE, PsycINFO en CINAHL raadplegen.

2.3 Trefwoorden

We gebruiken een combinatie van de volgende trefwoorden: psychological stresses, distress, heart rate variability, chronic pain, low back pain, neck pain, fibromyalgia, physical therapy, chronic pain, reliability, test-retest, responsiveness, reproducibility, validity. Dit trefwoordcombinaties worden gecombineerd met AND.

2.4 Selectiecriteria

2.4.1 Eerste selectie

De eerste selectie van alle artikelen die we via de trefwoorden hebben gevonden wordt door twee beoordelaars (KD en IK) uitgevoerd. Deze twee beoordelaars selecteren los van elkaar alle artikelen aan de hand van titel en abstracts of er artikelen zijn die mogelijk geïncludeerd kunnen worden. Deze selectie wordt uitgevoerd op basis van de onder genoemde in- en exclusiecriteria.

2.4.2 In- en exclusiecriteria

Als een artikel aan de in- en exclusiecriteria voldoen, dan wordt dit artikel in onze literatuurstudie opgenomen.

Inclusiecriteria:

- HRV metingen bij patiënten met fibromyalgie, chronische nekpijn of chronische lage rugpijn, in vergelijking met een gezonde controlegroep.
- Studies met onderzoek naar de betrouwbaarheid, reproduceerbaarheid, responsiviteit en validiteit van de HRV meting bij patiënten met fibromyalgie, chronische nekpijn of chronische lage rugpijn.

- De leeftijd van de patiënten- en de controle groep moet tussen 18 en 65 jaar zijn.

Exclusiecriteria:

- Aandoeningen die niet aan de inclusiecriteria voldoen, studies zonder controlegroep en studies met een controlegroep van aandoeningen die niet tot chronische pijn behoren.

2.4.3 Limits

We gebruiken alleen artikelen die de afgelopen 10 jaar zijn gepubliceerd, van december 2001 t/m december 2011. De afgelopen 20 jaar is veel onderzoek is gedaan naar de HRV meting, maar om ons onderzoek actueel te houden hebben we gekozen voor een limit van onderzoek van de afgelopen 10 jaar. De onderzoeken mogen geen betrekking hebben op onderzoek naar dieren, daarom hebben we de limit mensen gehanteerd. De artikelen worden gezocht via de talen, Engels, Duits en Nederlands.

2.5 Beoordeling artikelen

2.5.1 Checklist

Na het selecteren van de artikelen worden deze beoordeeld op methodologische kwaliteit middels de CONsensus-based Standards for the selection of health Measurement INSTRuments checklist (COSMIN). Deze checklist kan worden gebruikt om de methodologische kwaliteit van studies op eigenschappen van meeteigenschappen te evalueren. De COSMIN checklist kan ook worden gebruikt als handleiding voor het ontwerpen van een studie over het meten van eigenschappen. Ze werd ontwikkeld door een multidisciplinaire internationale consensus studie, waarin 43 deskundige uit de hele wereld hebben deelgenomen op het gebied van gezondheid gerelateerde metingen. Het doel van het COSMIN initiatief is het creëren van normen voor de selectie van gezondheid gerelateerde meetinstrumenten die wetenschappelijk zijn onderzocht. De COSMIN checklijst is een hulpmiddel die we willen gebruiken voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit van onze geselecteerde artikelen. Indien de resultaten van hoge kwaliteit studies verschillen van de resultaten van lage kwaliteit studies, kan dit een indicatie zijn van vooringenomenheid [44].

2.5.2 Checklist invulprocedure

De checklist is onderverdeeld in tien psychometrische onderwerpen die gebruikt kunnen worden om te beoordelen of een studie aan de normen van een goede kwaliteit voldoet. Daarnaast zijn er twee velden die algemene eisen bevatten, één veld voor artikelen die op de *Item Response Theory (IRT)* gebaseerd is en een ander veld voor de verzameling van meetresultaten van een studie.

Om de checklist volledig in te vullen, moeten vier stappen worden doorlopen. In de eerste plaats moet worden bepaald welke meeteigenschappen men wil evalueren. We zullen voor ons onderzoek de volgende methodologische kwaliteit beoordelen; betrouwbaarheid, hypothesen tests, criteria validiteit, responsiviteit en hanteerbaarheid. In stap twee wordt normaal gesproken bekeken of er bij de artikelen die wij hebben geselecteerd gebruik wordt gemaakt van de Item Response Theory (IRT) technieken. Deze stap is voor ons onderzoek niet van toepassing, omdat wij een fysiologisch meetinstrument (de HRV meting) gebruiken in plaats van een vragenlijst. In de derde stap evalueren we de methodologische kwaliteit van ieder onderwerp per item via een vier-punt beoordelingsschaal. Deze beoordelingsschaal is onderverdeeld in *excellent*, *good*, *fair* of *poor*. In de laatste stap zullen we beschrijven bij welke populatie de studie is uitgevoerd om daarmee een uitspraak te kunnen doen over de generaliseerbaarheid van de resultaten.

Als alle stappen zijn uitgevoerd wordt de totale eindscore van een onderzoek beoordeeld via een 4-punt beoordelingsschaal. Ieder onderdeel wordt weer beoordeeld als *excellent*, *good*, *fair* of *poor*. Als eindscore voor de kwaliteit van de studie nemen we de laagste waardering uit ieder onderdeel van het psychometrisch onderwerp. Dit betekent dat als één onderdeel met *poor* wordt beoordeeld dat de hele box dan met *poor* wordt beoordeeld.

2.5.3 Beoordelaars

De methodologische kwaliteit van alle geïnccludeerde artikelen worden gecheckt door twee beoordelaars (KD en IK). Als er onzekerheid is over de beoordeling wordt een derde beoordelaar ingeschakeld (AK).

2.5.4 Data-extractie

Elk geïnccludeerd artikel wordt beoordeeld aan de hand van de beoordelingscriteria welke in het onderstaande schema staan beschreven. In de artikelen moeten een aantal parameters beschreven zijn om te beoordelen of een artikel kan worden gebruikt voor de literatuurstudie. De psychometrische kwaliteit die in artikelen wordt beschreven zal door ons aan de hand van voorwaardes worden beoordeeld om aan een minimale grenswaarde te voldoen (*Tabel 1 en 2*).

In bijlage 2 is een uitleg te vinden over de psychometrische kwaliteit waarin de betrouwbaarheid, criteria validiteit, constructvaliditeit (hypothesen tests), responsiviteit en hanteerbaarheid wordt beschreven.

Tabel 1: Algemene parameters voor de dataextractie

Algemene parameters	Extractie	Toelichting
Auteur en publicatie	Publicatiejaar	Beschrijvend
Soort van chronische pijn	Fibromyalgie	Beschrijvend
Duur van chronische pijn	Minstens 3 maanden	Beschrijvend
Hoeveelheid participanten	Minstens 25 participanten	Beschrijvend en beoordelend
Leeftijd van participant	Tussen de 18 en 65 jaar	Beschrijvend en beoordelend
Geslacht van participant	Mannen, vrouwen	Beschrijvend
Controlegroep	Gezonde controlegroep	Beschrijvend en beoordelend
Soort HRV meting	Korte of lange HRV meting	Beschrijvend en beoordelend

Tabel 2: Minimale waarden om methodologische kwaliteit te beoordelen.

Beoordelen op de psychometrische kwaliteit	Minimale normwaarden	Toelichting
Betrouwbaarheid	ICC > 0,60 RV > 0,60	Beoordeling
Constructvaliditeit (hypothese tests)	>75% van de hypothesen moeten bevestigd zijn	Beoordeling
Criterium validiteit	De correlatie met de gouden standaard moet meer dan > 0,70 zijn	Beoordeling
Responsiviteit	0,75 % van de hypothese moet bevestigd zijn	Beoordeling
Hanteerbaarheid	Kosten, benodigdheden voor gebruik, verkrijgbaarheid, afnametijd en benodigde tijd voor het evalueren en interpreteren van de scores	Beschrijvend

Hoofdstuk 3: Resultaten

3.1. Uitkomsten van zoekstrategie

De zoekstrategie leverde in totaal 317 artikelen op. Na de selectie van de artikelen met behulp van de in- en exclusiecriteria zijn uiteindelijk tien artikel overgebleven. Vier van de tien artikelen waren reviews. Vanuit deze reviews hebben we zeven andere artikelen kunnen vinden die voor ons onderzoek van toepassing zijn.

In totaal zijn er 13 artikelen in onze literatuurstudie opgenomen. Deze artikelen beschrijven het meten van HRV bij fibromyalgie patiënten. Acht artikelen beschrijven alleen de korte HRV - en 4 alleen de lange HRV meting onderzoeken. Er zijn geen artikelen gevonden van andere patiëntengroepen met chronische pijn. Eén artikel beschrijft zowel de lange als ook de korte meting. Van de 13 artikelen concluderen negen auteurs dat er een verlaagde HRV en daarmee en verhoogde sympathicus activiteit te vinden is bij patiënten met fibromyalgie, terwijl 4 auteurs het tegendeel beschrijven. Twee artikelen deden onderzoek naar de constructvaliditeit door de HRV uitkomsten met vragenlijsten voor het meten van stress met elkaar te vergelijken. De uitkomsten van deze studies weergaven een lage tot redelijke constructvaliditeit.

3.2. Methodologische kwaliteit van de studies

Alle studies die zijn opgenomen in ons literatuurstudie hebben onderzoek gedaan naar de discriminante validiteit door fibromyalgie patiënten te vergelijken met een gezonde controle groep. Enkel twee studies hebben onderzoek gedaan naar de constructvaliditeit door de correlatie van de HRV uitkomst en de uitkomsten van vragenlijsten bij fibromyalgie patiënten en de controle groep te bepalen. Er zijn geen studies gevonden die de betrouwbaarheid, responsiviteit en de hanteerbaarheid van de HRV meting bij patiënten met chronische pijn hebben onderzocht. In het schema in bijlage 4 is het kwaliteitsoordeel aan de hand van de COSMIN checklist weergegeven over de geïnccludeerde studies van deze literatuurstudie. Na de onafhankelijke beoordeling van alle items van box F was overeenstemming van 85,6% en voor de eindscore was er een overeenkomst van 76,9%. Na overleg van de twee beoordelaars (K.D en I.K) was er een overeenkomst van 90,4% bij de beoordeling van de items en een overeenkomst van 84,6% t.a.v. de eindscore. Na het inschakelen van de derde beoordelaar (A.K.) hebben wij uiteindelijk een overeenkomst van 100% van alle items en de eindscores gerealiseerd. Uit deze resultaten werd geconcludeerd dat twee onderzoeken [45, 46] een goed validiteitonderzoek hebben gedaan, dat vier onderzoeken [47-50] een redelijk validiteitsonderzoek hebben gedaan en zeven onderzoeken een matig validiteitsonderzoek deden [51-57].

3.3 Beschrijving van de studies

In de onderstaande tekst wordt een samenvatting gegeven over de geïnccludeerde studies met betrekking tot de methode en de resultaten van deze studies. Hierbij worden studies van een korte - en van de lange HRV meting afzonderlijk besproken. Per studie zal worden aangegeven of er sprake is van een statistisch significant resultaat. We spreken van een statistisch significant resultaat als er een p-waarde van minder dan 0.05 is gerapporteerd.

3.3.1. Studies met gebruik van stress testen en rust, tijdens korte HRV meeting

Drie studies hebben alleen een korte HRV onderzoek gedaan tijdens rust [52, 53, 57]. Zes studies hebben een korte HRV uitgevoerd tijdens verschillende stress-testen en tijdens rust [46-50, 55].

Hierbij zijn verschillende stresstesten gebruikt, de mentale stress-test, de persoonlijke stresstest, de actieve orthostatische stress-test en de passieve orthostatische stress-test.

- Bij de mentale stress-test krijgt de proefpersoon een opdracht waarbij hij/zij moet nadenken, zoals hoofdrekenen [46] of kleuren benoemen [48] .
- De persoonlijke stress-test is een test waarbij de participant aan een negatieve situatie moet denken [46].
- De actieve orthostatische stress-test houdt in dat de participant actief verschillende posities moet aannemen, zoals van lig naar stand en van stand naar lig.
- De passieve orthostatische stress-test houdt in dat de participant passief in verschillende posities wordt geplaatst door middel van een tafel die kan worden gekanteld naar lig of stand.

In de studie van **Cohen et al (2001)** werden 19 FM patiënten en 19 gezonde participanten van het mannelijke geslacht met een leeftijd van 33 tot 60 jaar onderzocht. Deze studie heeft de actieve orthostatische stress-test uitgevoerd. Voorafgaand aan de meting werd er een rustperiode van 15 minuten toegepast, de opname begon in lig en duurde 20 minuten. Vervolgens werd de patiënt verzocht om te gaan staan, na 5 minuten werden aan de nieuwe positie werd de opname van 20 minuten opgenomen. De HRV meting werd geanalyseerd met behulp van het frequentiedomein.

In de studie van **Cordova (2005)** werden 25 FM patiënten en 29 gezonde participanten van het vrouwelijke geslacht met de leeftijd tussen 30 en 65 geïnccludeerd. In deze studie werd een mentale en een persoonlijke stress-test uitgevoerd. Tijdens de mentale stresstest werd een hoofdreken test uitgevoerd en bij de persoonlijke stress-test moest de participant denken aan een negatieve situatie. Deze stresstesten werden in de volgende volgorde uitgevoerd,

zes minuten meten van de normale waarden, drie minuten mentale stresstest, drie minuten hersteltijd, drie minuten persoonlijke stress-test en weer drie minuten hersteltijd. De HRV meting werd geanalyseerd met behulp van het frequentiedomein. Tijdens het berekenen van de HRV uitkomsten werd rekening gehouden met de volgende covarianten; leeftijd, geldinkomen, opleidingsniveau, huishoudelijke bezigheden, handvoorkeur en ethische afkomst.

In de studie van **Friedrich et al. (2005)** werden 28 FM patiënten en 15 gezonde participanten met een leeftijd tussen de 40 en 65 jaar en van het vrouwelijke geslacht onderzocht. In deze studie werd de HRV gemeten tijdens een passieve orthostatische stress-test (tilt tabel test) en een mentale stress-test. De orthostatische stresstest werd aan de hand van drie verschillende houdingen uitgevoerd. Vijf minuten rustfase tijdens lig, tien minuten met de tafel gekanteld tot 70 graden en tien minuten in een horizontale positie. De mentale stress-test werd gedurende drie minuten uitgevoerd. Voorafgaand aan deze test werd de HRV tijdens rust gemeten. In dit onderzoek werd de HRV meting geanalyseerd met behulp van het frequentiedomein.

In de studie van **Fulan et al. (2005)** werden 16 FM patiënten (15 vrouwen, 1 man) met een gemiddelde leeftijd van 43,9 jaar en 16 gezonde participanten (15 vrouwen, 1 man) met een gemiddelde leeftijd van 37,2 jaar onderzocht. Er werd een passieve orthostatische stress-test uitgevoerd, de tilt tabel test. Voorafgaand aan de opname was een rustfase van 25 minuten en vervolgens werd een opname van 5 minuten in horizontale lig positie opgenomen. Na iedere opname van 5 minuten werd de tafel 15 graden omhoog gekanteld, tot dat 75 graden was bereikt. Deze 75 graden werd 20 minuten gehandhaafd. In dit onderzoek werd de HRV geanalyseerd met behulp van het frequentiedomein.

In de studie van **Martinez-Lavín et al. (1997)** werden 19 FM patiënten en 19 gezonde participanten met een leeftijd tussen 20 en 60 jaar onderzocht. Alle participanten waren van vrouwelijk geslacht. Er werd een actieve orthostatische stress-test uitgevoerd. Voorafgaand aan de opname was een rustperiode van 15 minuten. Na de rustperiode werd een opname gedaan in lig en in stand. In dit onderzoek werd de HRV aan de hand van het tijdsdomein en het frequentiedomein geanalyseerd.

In de studie van **Raj et al. (2000)**, zijn 2 onderzoeken beschreven, namelijk een 24 uur - en een korte HRV meting tijdens een stress-test. Onderstaand zal een beschrijving over de HRV meting tijdens een stress-test worden gegeven. De lange meting wordt onder paragraaf 3.3.2. beschreven.

In de studie van **Raj et al (2000)** werden 17 patiënten met FM en 17 gezonde participanten van het vrouwelijke geslacht met een leeftijd tussen 25 en 50 jaar onderzocht. Er werd een passieve orthostatische (tilt tabel) stress-test uitgevoerd. Deze test werd in een liggende positie en in een staande positie van 70 graden uitgevoerd, beide in 30 minuten tijd. Indien de HRV tijdens de test van de patiënt niet veranderde, werd de test nogmaals vijf minuten in lig-stand en vijf minuten in sta-stand uitgevoerd. In dit onderzoek werd de HRV met zowel het tijdsdomein als het frequentiedomein geanalyseerd.

In de studie van **Cohen et al (2000)** waren 22 FM patiënten en 22 gezonde participanten van het vrouwelijke geslacht met een leeftijd van 33 tot 60 jaar onderzocht. Voorafgaand aan de opname hadden alle participanten 15 minuten rust en vervolgens werd er een HRV opname in lig en rust gedaan, dit gedurende 20 minuten. Er werd ook een onderzoek gedaan naar de correlatie tussen HRV en de vragenlijsten, Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS2), Healthy Survey Short Form 36 (SF-36) , Daily Stress Inventory (DSI), Perceived Stress Scale (PSS), Symptome Checklist 90 (SCL-90). In de deze studie werden de HRV metingen geanalyseerd met behulp van het frequentiedomein.

In de studie van **Kulshreshtha et al (2011)** werden 42 vrouwelijke FM patiënten met een gemiddelde leeftijd van 39,95 en 42 gezonde participanten van het vrouwelijk geslacht met een gemiddelde leeftijd van 38,23 onderzocht. Voorafgaand aan de opname werd en rustmoment van 15 minuten toegepast en de daadwerkelijke opname in rust duurde vijf minuten. Tijdens de HRV analyse werd zowel het tijdsdomein als ook het frequentiedomein geanalyseerd.

In de studie van **Ulas et al (2006)** waren 34 vrouwelijke FM patiënten en 22 vrouwelijke gezonde participanten met een gemiddelde leeftijd van 37 jaar onderzocht. Er werd een RR-interval meting van 30 minuten uitgevoerd tijdens rust en diepe ademhaling. In de methode van de studie staat niet beschreven of er een tijdsdomein of frequentiedomein analyse is gebruikt voor het analyseren van de HRV.

3.3.1.1 Resultaten van de studies met de korte HRV meting

Lage frequentiedomein met de korte HRV meting

Acht studies deden een korte HRV meting met behulp van het frequentiedomein [46-50, 52, 53, 55]. Bij deze studies werd onder andere het lage frequentiedomein toegepast. Van één studie is niet bekend of deze het lage frequentiedomein heeft toegepast [57]. De uitkomsten

van het lage frequentiedomein bij fibromyalgie patiënten werden vergeleken met de uitkomsten van de proefpersonen. Alle acht studies die de LF hebben berekend deden een meting tijdens rust. Vijf van de acht studies toonde een significant verhoogde LF bij FM patiënten aan in vergelijking met de gezonde controle groep [46, 47, 49, 50, 52]. De overige drie studies toonde een niet-significant verhoogde LF uitkomst aan bij fibromyalgie patiënten [48, 53, 55]. Alle acht studies toonde aan dat fibromyalgie patiënten tijdens rust een verhoogde sympathicus activiteit weergaven, maar niet alle studies toonde een significante waarde van een verhoogde sympathicus activiteit aan bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van de controle groep. Aan de hand van deze uitkomsten is onduidelijk of het lage frequentiedomein de activiteit van het autonome zenuwstelsel bij fibromyalgie patiënten kan onderscheiden van gezonde mensen. Het lage frequentiedomein werd ook tijdens de stress-testen gemeten en dit werd door zes studies gedaan [46-50, 55]. Bij alle zes studies vertoonde de gezonde controle groep er een verhoogde reactie van de LF component tijdens stress-testen, terwijl de LF component bij de fibromyalgie groep niet veranderde tijdens stress-testen. Bij vijf van de zes studies was er een significant verminderde reactie van de LF bij fibromyalgie patiënten aanwezig, dit betekend dat er bij de FM groep adaptie aan de stressoren heeft plaats gevonden [47-50, 55]. Alleen één studie spreekt twijfel uit over de uitspraak dat fibromyalgie patiënten een verminderde reactie van de sympathische activiteit hebben op stressoren [46]. *Cordova (2005)* toonde een significant verminderde reactie van de LF component aan tijdens de mentale stress-test, maar niet tijdens de persoonlijke stress-test.

Hoge frequentiedomein met de korte HRV meting

Alle acht studies die de korte HRV meting met behulp van het frequentiedomein hebben berekend, deden een hoge frequentiedomein analyse in liggende positie [46-50, 52, 53, 55]. Van één studie is niet bekend of deze de HF heeft toegepast [57]. Van de acht studies waren er vier studies met een significant verlaagde HF uitkomst bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van de gezonde participanten [47, 49, 50, 52]. De anderen vier studies toonde ook een verlaagde HF bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van de controle groep aan, maar deze waarden waren niet significant [46, 48, 53, 55]. Deze uitkomsten kunnen in verband worden gebracht met een verlaagde parasympathicus activiteit en dit betekend dat de sympathische activiteit bij fibromyalgie patiënten tijdens het onderzoek overheerste. Echter niet alle studies weergaven een significant verlaagde parasympathicus, daarom kan niet worden bevestigd dat het de HF bij fibromyalgie patiënten kan worden onderscheiden van gezonde mensen. De HF werd ook tijdens stress-testen gemeten en dit werd door zes studies gedaan [46-50, 55]. Alle zes studies weergaven geen significant verschil van de HF component bij fibromyalgie tijdens de stress-testen in vergelijking met de gezonde

controlegroep. Uit dit resultaat kan worden geconcludeerd dat fibromyalgie patiënten zich aan stressoren hebben aangepast. Door de adaptie werd de HF bij de patiënten groep niet lager tijdens stresssituaties bij de controlegroep wel.

Tijdsdomein met de korte HRV meting

Enkel twee studies paste het tijdsdomein toe tijdens de korte meting [53, 55]. In de studie van *Kulshreshtha et al (2011)* was er een significant lagere HRV van alle parameters te zien, terwijl de uitkomsten van *Martinez et al (1997)* tijdens enkel twee parameters een significant verschil lieten zien. Aan de hand van deze resultaten kan worden geconcludeerd dat één studie [53] een verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten bevestigd.

Correlatie tussen de korte HRV meting en anderen meetinstrumenten

Van alle studies die een korte HRV meting hebben gedaan was enkel één studie [52] die onderzoek heeft gedaan naar de correlatie tussen de HRV meting en anderen meetinstrumenten die stress kunnen inventariseren met behulp van de Pearson Correlatiecoëfficiënt (r). De meetinstrumenten die in deze studie zijn toegepast en stress meten zijn de Health Survey Short Form – 36 (SF-36), de Daily Stress Inventory (DSI), de Perceived Stress Scale (PSS), de Symptom Checklist (SCL-90) en de Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS2). In deze studie werden negatieve significante correlaties tussen de HRV parameters LF, HF en de LF/HF ratio en de twee items mentale gezondheid en emotionele functie van de SF-36 gevonden. De andere items van de SF-36 zijn voor onze studie niet van toepassing omdat deze geen stress meten. Er was geen significante correlatie gevonden tussen de totale HRV en de items mentale gezondheid en emotionele functie van de SF-36. Verder heeft *Cohen et al (2000)* een correlatie gevonden tussen de HRV parameters LF, HF en LF/HF ratio en de SCL-90, onderdeel angst van de AMIS, onderdeel totale en gemiddelde invloed van de DSI en de PSS. Vanwege de leesbaarheid zijn gedetailleerde uitkomsten bijgevoegd in bijlage 5.

3.3.1.2 Samenvatting van de resultaten van de korte HRV metingen

Vijf van de zes studies concluderen dat er een verminderde reactie van het sympathische zenuwstelsel aanwezig is bij FM patiënten tijdens stress situaties in vergelijking met de gezonde controle groep [47-50, 55]. Enkel één studie spreekt twijfel uit over een verminderde reactie van het sympathische zenuwstelsel bij FM patiënten tijdens stress situaties [46]. Deze studies werden in tegenstelling tot de anderen studies aan de hand van de COSMIN checklist met een *good* beoordeeld. De vijf studies die beweren dat een verminderde sympathische reactie bij fibromyalgie patiënten met behulp van de korte HRV meting kan

worden aangetoond, scoorden lager aan de hand van de COSMIN checklist. Van deze studies zijn vier artikelen met *fair* [47-50] beoordeeld en een artikel met *poor* [55].

Vijf van de negen studies concluderen aan de hand van de onderzoeksresultaten dat er sprake is van een sympathische hyperactiviteit bij FM patiënten in vergelijking met de controle groep tijdens de korte HRV meting [47, 49, 50, 52, 57]. Ook hier moet men rekening houden met de methodologische kwaliteit van de studies. Drie van de vijf studies werden beoordeeld met *fair* [47, 49, 50] en twee studies werden met *poor* beoordeeld [52, 57]. De vier overige onderzoeken concluderen aan de hand van de onderzoeksresultaten geen sympathische hyperactiviteit bij FM patiënten [46, 48, 53, 55]. Van deze vier onderzoeken werd een studie met *good* [46] een studie met *fair* [48] en twee studies met *poor* [53, 55] beoordeeld.

Er was maar één studie die uitspraak over de constructvaliditeit heeft gedaan [52]. Hier werden door de auteur veel significante correlaties gevonden tussen de HRV meting en de vragenlijsten die stress kunnen inventariseren. Deze correlaties zijn wel vaak laag gescoord, met de laagste Pearson Correlatiecoëfficiënt van 0.29. De methodologische kwaliteit van deze studie werd aan de hand van de COSMIN checklist beoordeeld met *poor*.

3.3.2. Studies met het gebruik van 24 uur HRV meting

Vijf studies hebben met behulp van de 24 uur HRV meting onderzoek gedaan naar de HRV van FM patiënten in vergelijking met de controlegroep [45, 50, 51, 54, 56]. In de onderstaande tekst wordt een beschrijving gegeven over de methode en resultaten van de studies.

In de studie van **Chervin et al. (2009)** werden 15 FM patiënten en 15 gezonde participanten van het vrouwelijke geslacht onderzocht met een leeftijd van 18 tot 65 jaar. Er werd een 24 uur opname van dagelijkse activiteit en tijdens slaap gedaan. De slaapuren werden van 0.00 tot 06.00 uur geregistreerd. De participanten hebben een dagboek bijgehouden waarin zij hun dagelijkse activiteiten beschreven, zodat de HRV analyse kon worden verklaard. De HRV analyse is volgens het frequentiedomein en het tijdsdomein geanalyseerd.

In de studie van **Lerma et al. (2011)** werden 22 patiënten met FM en 22 gezonde participanten van het vrouwelijke geslacht met een leeftijd van 18 tot 50 jaar onderzocht. Er werd een 24 uur opname van dagelijkse activiteiten en tijdens slaap gedaan, om de verschillen van nachtelijke HRV parameters als potentiële FM biomarkers op te sporen. De slaapuren werden van 0.00 tot 06.00 uur en in de huiselijke omgeving geregistreerd.

Onderzoeken werden tijdens werkdagen, maandag en dinsdag, opgenomen. Vervolgens werd een onderzoek gedaan naar de correlatie tussen de HRV uitkomsten en gevalideerde vragenlijsten voor het meten van stress, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) en de Health Survey Short Form – 36 (SF-36). In deze studie werd de HRV doormiddel van het tijdsdomein geanalyseerd.

In de studie van **Martínez-Lavín et al. (1998)** waren 30 FM patiënten (28 vrouwen, 2 mannen) en 30 gezonde participanten (28 vrouwen, 2 mannen) met een leeftijd van 20 tot 60 jaar geïnccludeerd. Er werd een 24 uur meting gedaan waarbij de participanten hun dagelijkse activiteiten uitvoerde zonder een dagboek bij te houden. In deze studie werd de HRV doormiddel van het tijdsdomein en het frequentiedomein analyse geanalyseerd.

In de studie van **Raj et al. (2000)** werden 17 patiënten met FM en 17 gezonde participanten van het vrouwelijke geslacht met een leeftijd tussen 25 en 50 jaar opgenomen. In deze studie werd een opname van 24 uur gedaan. In deze studies werd de HRV doormiddel van het tijdsdomein en het frequentiedomein geanalyseerd.

In de studie van **Stein et al (2004)** werden 26 FM patiënten (19 vrouwen, 7 mannen) met een leeftijd van 24 tot 58 jaar en 36 gezonde participanten (18 mannen, 18 vrouwen) met een leeftijd van 23 tot 59 jaar onderzocht. Er werd een 24 uur opname gedaan tijdens dagelijkse activiteiten en tijdens nachtelijke rust. De dagelijkse opnames werden geanalyseerd tussen 8.00 en 20.00 uur en de nachtelijke rust tussen 0.00 en 6.00 uur. In deze studie moesten de FM groep en de controlegroep precies dezelfde activiteiten uitvoeren. Er werd doormiddel van het tijdsdomein en het frequentiedomein geanalyseerd.

3.3.2.1 Resultaten van de studies met een 24 uur HRV meting

Lage frequentiedomein met een 24 uur HRV meting

Drie studies hebben met behulp van het frequentiedomein het lage frequentiedomein berekend [45, 50, 51]. Één studie [51] maakte onderscheid tussen de totale 24-uurs meting en de nachtelijke meting. Deze studie weergaf een significant verhoogde LF tijdens de totale 24-uur opname en tijdens de nachtelijke meting bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van de controle groep [51]. De studies van *Raj et al (2000)* en *Stein et al. (2004)* toonde aan dat de LF van de FM patiënten niet significant verhoogd waren tijdens de totale 24-uurs meting ten opzichte van de controle groep . In totaal beschreef één studie een significant verhoogde LF tijdens de 24-uurs meting en tijdens de nachtelijke meting. Aan de hand van deze

gegevens kan niet met zekerheid worden bevestigd dat het lage frequentiedomein bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van gezonde mensen verhoogd is.

Hoge frequentiedomein met een 24 uur HRV meting

De drie studies hebben met behulp van het frequentiedomein het hoge frequentiedomein berekend. Hier beschrijven alle drie de studies een significant verlaagde HF bij de FM groep tijdens de 24-uurs meting in vergelijking met de controlegroep [45, 50, 51]. Ook bij de nachtelijke meting van *Chervin et al (2009)* was er een significant verlaagde HF bij de FM groep te zien. Deze uitkomsten tonen aan dat er een verlaagde HF activiteit bij fibromyalgie patiënten meetbaar was tijdens slaapuren en tijdens de 24-uurs opname.

Tijdsdomein met een 24-uurs HRV meting

Alle vijf studies deden de 24-uurs meting met behulp van het tijdsdomein, meestal met behulp van 4 of 6 parameters. Tijdens deze meting werd door drie van de vijf studies bij alle parameters een significant verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten gemeten in vergelijking met de controle groep [45, 50, 54]. De studie van *Martinez et al (1998)* vertoonde op een parameter na, de MSSD, een significant verlaagde HRV. De studie van *Chervin et al (2009)* vertoonde in geen van alle parameters een niet significant verlaagde HRV. Samenvattend kan worden gezegd dat het tijdsdomein tijdens een 24 uur meting een goede methode lijkt te zijn om de HRV bij fibromyalgie patiënten te meten, omdat veel parameters een significant verschil van de HRV tussen fibromyalgie patiënten en de controle groep heeft gemeten. Twee onderzoeken beschreven de tijdsdomein meting bij fibromyalgie patiënten tijdens het slapen, meestal met behulp van 4 of 6 parameters [51, 54]. Tijdens de nachtelijke opname van *Chervin et al (2009)* vertoonde maar een parameter zich tot een significant verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van de controle groep. In de studie van *Lerma et al (2011)* was er tijdens de nachtelijke meting bij twee van de zes parameters een significant verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van de controle groep gemeten. Deze resultaten lijken aan te tonen dat het tijdsdomein meting tijdens de slaapuren minder geschikt is dan de tijdsdomein meting tijdens de 24-uurs opname.

Correlatie tussen de lange HRV meting en anderen meetinstrumenten

Van de studies die de lange HRV meting hebben gedaan was er enkel één studie [54] die de Pearson Correlatiecoëfficiënt (r) tussen de HRV meting en anderen meetinstrumenten voor het meten van stress heeft onderzocht. De meetinstrumenten die zijn toegepast en welke stress kunnen inventariseren zijn de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) en de Health Survey Short Form – 36 (SF-36). *Lerma et al (2011)* beschreef in de resultaten dat de FM groep een significante correlatie weergaven tussen de HRV meting en de

onderdelen depressie van de HADS en de mentale componenten van de SF-36, terwijl de gezonde controlegroep precies het tegengestelde liet zien. De Pearson Correlatiecoëfficiënt lieten een range tussen de -0,53 en de -0,64 zien. Aan de hand van deze resultaten lijkt er een matige tot redelijke construct validiteit bij fibromyalgie patiënten aanwezig te zijn. Ook hier zijn vanwege de leesbaarheid de gedetailleerde uitkomsten in bijlage 5 te vinden.

3.3.2.2 Samenvatting van de resultaten van de 24 uur HRV meting

Alle vijf studies concludeerde aan de hand van de onderzoekresultaten een verlaagde HRV bij FM patiënten in vergelijking met de gezonde controlegroep tijdens de 24-uurs meting [45, 50, 51, 54, 56]. Drie van de vijf studies werd door middel van de COSMIN checklist met *poor* beoordeeld [51, 54, 56]. Maar één artikel werd met *good* [45] en één artikel werd met *fair* beoordeeld [50].

Er zijn maar twee studies die een uitspraak hebben gedaan over het verschil van de nachtelijke HRV meting en de totale 24-uurs meting tijdens normale activiteiten [51, 54]. Eén studie concludeerde dat een nachtelijke meting meer discriminatie oplevert tussen de FM groep en de controle groep [54]. Terwijl een andere studie dit niet concludeerde [51]. Beide artikelen waren met een *poor* beoordeeld.

Enkel één studie [54] deed uitspraak over de constructvaliditeit van de HRV meting. Deze studie bevestigt een matige tot goede constructvaliditeit omdat er bij de FM groep significante correlaties zijn gevonden in vergelijking met gevalideerde vragenlijsten. Deze studie werd met behulp van de COSMIN checklist met *poor* beoordeelt.

Aan de hand van de samenvattende resultaten kan worden geconcludeerd dat niet alle, maar wel veel onderzoeksuitkomsten een significant verlaagde HRV tijdens de lange HRV hebben aangetoond. Vier van de vijf studies toonde aan dat vele parameters in staat waren om een significant verlaagde HRV aan te tonen met behulp van de tijdsdomein. Samenvattend kan worden gezegd dat het tijdsdomein tijdens een 24 uur meting een goede methode lijkt te zijn om de HRV bij fibromyalgie patiënten te meten. Een beperkt aantal studies deden onderzoek naar het lage frequentiedomein en het hoge frequentiedomein tijdens de 24 uur meting. De meeste studies toonde tijdens een totale 24-uur opname aan dat er bij het lage frequentiedomein en het hoge frequentiedomein een verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van de controle groep werd gemeten. Aangezien weinig studies het lage frequentiedomein en het hoge frequentiedomein tijdens de lange HRV meting hebben onderzocht kan daarom geen uitspraak over het lage frequentiedomein en het hoge frequentiedomein worden gedaan.

Hoofdstuk 4: Discussie

Het doel van deze literatuurstudie was om te beoordelen of de HRV meting in staat is om stress bij chronische pijn patiënten te meten en hoe valide, betrouwbaar, responsief en hanteerbaar de HRV meting bij chronische pijn patiënten is.

Opvallend is dat we alleen studies hebben gevonden die onderzoek gedaan hebben bij fibromyalgie patiënten en geen andere patiëntengroepen met chronisch pijn. De uitspraken die we doen hebben daarom alleen betrekking op de onderzochte groep en kunnen niet gebruikt worden voor alle patiënten met chronische pijn. Opvallend is ook dat alleen de discriminante en construct validiteit door de geïnccludeerde studies zijn onderzocht en dat deze studies de betrouwbaarheid, responsiviteit en hanteerbaarheid niet hebben onderzocht.

Uit deze literatuurstudie blijkt dat het merendeel van de studies een verlaagde HRV (als maat voor stress) bij FM patiënten aantoonde ten opzichte van de controle groep. Studies die de lange HRV meting hebben gedaan bevestigen allemaal dat er een lagere HRV bij fibromyalgie patiënten [45, 50, 51, 54, 56], terwijl bij de korte HRV meting vijf van de negen studies dit ondersteunen [47, 49, 50, 52, 57]. De resultaten van de korte meting weergeven dus niet altijd een verlaagde HRV in tegenstelling tot de lange HRV meting. Uit deze resultaten lijkt dat de lange HRV meting beter in staat is om fibromyalgie patiënten te onderscheiden van gezonde mensen, dit in tegenstelling tot de korte meting.

Een ander uitkomst van onze literatuurstudie is dat vijf van de zes korte HRV onderzoeken een verminderde sympathicus-reactie bij verschillende stresssituaties bevestigen [47-50, 55]. Alleen *Cordova (2005)* twijfelt over deze uitspraak. *Cordova (2005)* twijfelt niet alleen over de hypothese dat er een verminderde reactie van de sympathicus bij fibromyalgie patiënten aanwezig is, maar ook dat de HRV meting kan discrimineren tussen FM patiënten en gezonde mensen. Ondanks dat het merendeel van de geselecteerde studies een verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten bevestigen, vertrouwen wij het meest op de onderzoek van *Cordova (2005)*. Aangezien de methodologische kwaliteit van deze studie goed is en de auteur kritisch naar de HRV uitkomsten heeft gekeken, gaan wij er van uit dat de korte meting minder geschikt is voor het meten van de HRV bij fibromyalgie patiënten. Alle andere korte onderzoeken scoorde aan de hand van de COSMIN checklist lager en dit betekent dat de studies met een lage methodologische kwaliteit zijn beoordeeld. Uit de resultaten is ook gebleken dat deze studies minder kritisch naar de uitkomsten hebben gekeken. Daarom zal er in de toekomst meer onderzoek - van hoge kwaliteit- naar de validiteit van de HRV meting moeten worden gedaan, om aan te tonen of er een verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten kan worden gemeten.

Twee van de 13 studies onderzochten de constructvaliditeit van de HRV meting bij fibromyalgie patiënten en de controle groep. Omdat enkel twee studie [52, 54] onderzoek hebben gedaan naar de construct validiteit kunnen wij daar weinig uitspraak over doen. Opvallend is dat deze twee studies over significante correlaties van de HRV meting en gevalideerde vragenlijsten spreken, hoewel de Pearson Correlatiecoëfficiënt vrij laag was. In de studie van Cohen et al 2000 werd gesproken over significante correlaties terwijl sommige uitkomsten een zeer lage Pearson Correlatiecoëfficiënt aantoonde ($r = -0.29$). De uitkomsten van *Lerma et al (2011)* weergaf hogere waarden van de Pearson Correlatiecoëfficiënt en beschrijft deze als een significant correlatie. Beide studies hebben correlaties kunnen vinden tussen vragenlijsten die stress kunnen meten en de HRV meting, hoewel de Pearson Correlatiecoëfficiënt laag was. Dit bevestigt dat de constructvaliditeit van de HRV meting matig is. Aangezien enkel twee studies onderzoek hebben gedaan naar de constructvaliditeit is het daarom moeilijk om een uitspraak te doen over de constructvaliditeit. Daarom zal er in de toekomst verder onderzoek naar de constructvaliditeit van de HRV meting bij chronische pijn patiënten moeten gedaan worden.

Naast het feit dat de methodologische kwaliteit van de studies laag was, zouden de verschillende de uitkomsten van de studies ook door de verschillende in de methodes van de studies zijn veroorzaakt.

4.1 Heterogeniteit van de onderzoeksmethodes

Voor de methodes van studies die stress-testen tijdens de korte HRV meting toepaste waren erg verschillend. *Cordova (2005)* heeft bijvoorbeeld de mentale rekentest en een persoonlijke stress-test gebruikt, terwijl *Friederich et al (2005)*, *Fulan et al (2005)* en *Raj et al (2000)* een passieve orthostatische stress-test hebben toegepast en weer andere, zoals *Martinez 1997* en *Cohen et al (2001)* hebben een actieve orthostatische stress-test gebruikt. Ook *Friedrich et al (2005)* heeft een mentale stress-test gebruikt, maar in tegenstelling tot *Cordova (2005)* heeft hij een kleurentest gebruikt in plaats van een hoofdreenstress-test. Er moet worden opgemerkt dat deze verschillende stress-testen, wellicht niet dezelfde stress veroorzaken en daarom de resultaten beïnvloeden. We verwachten dat een orthostatische stress-test mogelijk mechanische stress veroorzaakt en dat psychische stress door een mentale stress-test kan worden opgewekt. Echter, uit ons literatuurstudie is niet gebleken of de verschillende testen een andere HRV hebben veroorzaakt.

Niet alleen de stress-testen van de korte HRV meting verschilden inhoudelijk van elkaar, ook de tijd van opname verschilden en de metingen werden op verschillende manieren geanalyseerd. De tijdsopname van de korte meting varieerde enorm. *Kulshreshtha et al*

(2011) deed een meting van 5 minuten terwijl de andere studies een meting van minstens 20 minuten beschreven. We denken dat een 5 minuten opname een minder betrouwbaar resultaten oplevert dan onderzoeken die een langere opname (>15 min) doen. *Schroeder et al (2004)* al deed een onderzoek naar de betrouwbaarheid van een korte HRV meting bij gezonde mensen tijdens 10 seconden, 2 minuten en 6 minuten. De resultaten van dit onderzoek beschreven een hogere betrouwbaarheid bij het verlengen van de tijdopname. De uitkomsten de 6 minuten weergaven namelijk de hoogste betrouwbaarheid uitkomsten [58]. We verwachten dat een langere opname de betrouwbaarheid van de HRV meting niet alleen bij gezonde mensen, maar ook bij chronische pijnpatiënten verhoogt. De methodes van de lange metingen stemde in tegenstelling tot de korte metingen met de tijdsduur overeen. Er werd namelijk altijd een opname van 24 uur gedaan. Indien de HRV tijdens slaapuren werd opgenomen was dit bij elk onderzoek tussen 00.00 en 06.00 uur. Uit deze uitkomsten kan worden geconcludeerd dat een verlengde tijdsopname van de korte meting betere resultaten oplevert. Daarom zijn we van mening dat het bepalen van de meettijd erg belangrijk is voor het waarborgen van de kwaliteit van een studie met onderzoek naar de HRV. Onze voorkeur gaat uit naar een lange HRV meting, omdat deze meting betere resultaten oplevert. Echter voor de praktijk is de lange HRV meting tijdrovend en minder praktisch uit te voeren. Daarom adviseren we een tijdsopname van minimaal 15 minuten indien toch gekozen wordt voor een korte HRV meting.

4.2 Analyse Methode

Vijf studies [46-49, 52] die de korte HRV meting hebben toegepast beschrijven alleen het frequentiedomein, ondanks dat sommige auteurs beweren dat er nog geen volledige duidelijkheid is over de parameter LF van het frequentiedomein [59]. De uitkomsten van de LF parameters zouden vanwege de onduidelijkheid daarom met enige voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Helaas werd dit door deze studies niet gedaan. Alle lange HRV metingen werden met behulp van het tijddomein en het frequentiedomein uitgevoerd, behalve *Lerma et al (2011)* paste alleen het tijdsdomein toe. We denken dat de studies die een lange HRV toepaste een meer betrouwbare en meer valide resultaat weergeven, omdat zij zowel het tijdsdomein als het frequentiedomein hebben toegepast. Toekomstige studies zouden hun uitkomsten niet alleen op het frequentiedomein mogen baseren.

Maar niet alleen de heterogeniteit van onderzoeksmethoden kunnen de resultaten van een HRV meting beïnvloeden, ook de biologische en externe factoren van de proefpersonen kunnen invloed hebben op de HRV.

4.3 Biologische en externe invloeden van de proefpersonen op de HRV

In de literatuur wordt aangegeven dat de HRV kan worden beïnvloed door verschillende factoren. Factoren zoals roken, activiteiten, water- en maaltijd inname, alcohol, cafeïne, geslacht en leeftijd beïnvloeden de HRV [43, 60-64]. In de onderstaande tekst zal worden bediscussieerd in hoeverre er in de studies rekening werd gehouden met deze versturende factoren.

4.3.1 Leeftijd

Zoals boven is benoemd is de leeftijd een belangrijke factor die het resultaat van een HRV meting kan beïnvloeden [41]. In de door ons geïnccludeerde studies is nauwelijks rekening gehouden met de factor leeftijd. Zo hebben 9 van de 13 artikelen [45, 48-51, 53-55, 57] geen overeenstemming gevonden tussen de leeftijd van de controle groep en de FM groep. Het is opvallend dat de controle groep bij deze 9 studies altijd een lagere leeftijd had ten opzichte van de FM groep. Het is bekend dat de HRV bij jongere personen hoger is dan bij oudere mensen [39]. Het verschil tussen de leeftijd van de controle groep en FM groep kan mogelijk een onterecht verschil van de HRV geven. De drie studies [45, 49, 50] met het grootste verschil tussen de leeftijd tussen fibromyalgie groep en gezonde controle groep bevestigen allen dat een verlaagde HRV bij de fibromyalgie groep te vinden is. Dit kan mogelijk komen doordat de controle groep gemiddeld jonger is dan de fibromyalgie groep. We spreken van een groot verschil van leeftijd bij een verschil van twee tot zes jaar. Hierbij moeten we ons afvragen of dit verschil van leeftijd een ander resultaat van de HRV kan opleveren. De invloeden van een leeftijdsverschil kan worden beperkt als de HRV uitkomsten aan de hand van een berekening gecorrigeerd wordt voor de leeftijd. Als er grootte verschillen tussen de participanten aanwezig zijn, is het zeker van belang om deze berekening toe te passen. Helaas heeft enkel één studie dit toegepast [46], van de andere studies is onbekend of deze de HRV hebben gecorrigeerd aan de leeftijd. We adviseren studies om ten alle tijde de HRV uitkomsten aan de hand van een berekening te corrigeren voor de leeftijd.

4.3.2 Geslacht

Tien studies hebben rekening gehouden met de invloed van het geslacht op de HRV door alleen mannen of vrouwen te onderzoeken [46-48, 50-55, 57]. In het onderzoek van Stein werden beide geslachten onderzocht, om zo het verschil tussen de HRV van mannen en vrouwen met fibromyalgie op te sporen. In de andere twee studies werd geen rekening gehouden met het geslacht. Omdat *Fulan et al (2005)* en *Martinez et al (1998)* het geslacht in hun onderzoek niet van elkaar hebben onderscheiden, kan dit invloed hebben op de resultaten van het onderzoek. We adviseren daarom voor toekomstige onderzoeken om de geslachten van de participanten te scheiden.

4.3.3 Activiteiten

Tijdens een lange HRV meting kunnen activiteiten veel invloed hebben op de HRV. Twee van de vijf onderzoeken die de lange meting hebben toegepast hebben rekening gehouden met de invloed van activiteiten op de HRV. Bij *Chervin et al (2009)* moesten de participanten een dagboek bijhouden en bij Stein moesten de FM- en controle groep identieke activiteiten uitvoeren. De andere drie onderzoeken [50, 54, 56] hielden geen rekening met de invloeden van verschillende activiteiten tijdens het onderzoek, waardoor de uitkomsten mogelijk door de activiteiten beïnvloed werden. Voor ons is onduidelijk of de activiteiten invloed hebben gehad op de uitkomsten van ons literatuurstudie. Opvallend is dat de uitkomsten van *Chervin et al (2009)* minder significante verschillen weergaven tussen de HRV van de fibromyalgie patiënten en de controle groep.

4.3.4 Andere factoren

Ook met de andere factoren, zoals roken, alcohol, water-maaltijd inname en medicatie werd in meer of in mindere maten rekening mee gehouden. Zo mochten de participanten in de studie van *Chervin et al (2009)* een half pakje sigaretten per dag roken, terwijl bij andere onderzoeken de participanten geen sigaretten mochten roken [45, 53]. Ook bij alcohol, water-maaltijd inname en medicatie werden verschillende regels toegepast. Het zou goed zijn als er een richtlijn wordt opgesteld om deze factoren te beperken, zodat toekomstige onderzoeken minder worden beperkt door deze beïnvloedende factoren. Het is echter zeer moeilijk om deze beïnvloedende factoren tijdens een onderzoek te beperken, dit geldt vooral voor de factoren medicatie en roken. Om een kwalitatief goed onderzoek te kunnen uitvoeren is het belangrijk een groot aantal proefpersonen te includeren, het zal echter moeilijk worden om veel proefpersonen te vinden met chronische pijnklachten die niet roken en die geen medicatie innemen die invloed hebben op het autonome zenuwstelsel, zoals antidepressiva en pijnstillers. Aangezien het moeilijk is om deze beïnvloedende factoren te beperken vragen we ons af of toekomstig onderzoek hier aan kan voldoen.

Om een antwoord op onze vraagstelling te kunnen geven is het ook belangrijk om rekening te houden met de methodologische kwaliteit van de studies.

4.4 Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies

Uit onze literatuurstudie kwam naar voren dat de methodologische kwaliteit van de studies die de validiteit van de HRV meting bij fibromyalgie onderzochten veelal laag was. Bij *Cordova (2005)* en *Stein et al (2004)* was de methodologische kwaliteit van de studies goed, terwijl de methodologische kwaliteit van de andere studies laag was. Bij het beoordelen van de methodologische kwaliteit van de studies die de validiteit onderzoeken, wordt het

formulieren van hypothesen door de COSMIN checklist als een belangrijk onderdeel beschouwd. Op dit onderdeel scoorde de meeste studies slecht. De hypothese vorming is een vrij nieuwe methode om validiteit te onderzoeken en gezien de jaartallen van de studies was deze methode nog niet bekend. Dit kan de lage score van de studies m.b.t. tot de methodologische kwaliteit verklaren. De studies van *Cordova (2005)* en *Stein et al (2004)* voldeden aan de hypothesen vorming en scoorde daardoor hoog.

4.5 Psychometrische kwaliteit van de HRV meting

Er is helaas geen onderzoek gedaan naar betrouwbaarheid, responsiviteit en hanteerbaarheid van de HRV bij chronische pijn patiënten, waardoor wij geen uitspraak over deze vraagstelling kunnen doen.

Er zijn wel onderzoeken gedaan over de betrouwbaarheid van de HRV meting bij gezonde mensen, die ons een mogelijke richting geven om een uitspraak te doen over de betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid van de HRV meting bij FM patiënten [30, 40, 41, 58, 65-71]. Er zijn twee studies van hoge kwaliteit waarbij de betrouwbaarheid van de HRV meting bij gezonde mensen hebben onderzocht en die een redelijk tot goede betrouwbaarheid van de korte HRV meting beschreven [40, 41]. Beide studies beschrijven een ICC waarde tussen de 0.64 - 0.88 voor de HRV meting met een ECG monitor. Drie onderzoeken [58, 66, 69] verkregen lagere waardes van de ICC, maar deze onderzoeken waren kwalitatief minder goed. De onderzoek van *Gerritzen et al (2003)* beschreef een RC van 0.47- 0.85, de studie van *Schroeder et al (2004)* een ICC van 0.50- 0.91 en het onderzoek van *Pitzalis et al (1996)* een ICC van 0.29- 0.75. We gaan er vanuit dat de betrouwbaarheid van de HRV meting bij gezonde mensen redelijk tot goed is, omdat 2 studies van goede kwaliteit deze stelling bevestigen. We weten echter niet of de betrouwbaarheid van de HRV meting bij FM patiënten ook redelijk tot goed is, daarom is het belangrijk dat er in de toekomst onderzoek naar wordt gedaan.

Ook kunnen we over de responsiviteit van de HRV meting bij chronische pijnpatiënten kunnen geen conclusie trekken, gezien het feit dat hier ook bij gezonde mensen geen onderzoek naar is gedaan.

Onze geselecteerde studies leverde geen informatie op over de hanteerbaarheid van de HRV meting, daarom hebben we informatie via internet geraadpleegd. De hanteerbaarheid van de ECG is zeer beperkt omdat veel kennis nodig is voor het aanleggen en analyseren van de ECG opname. Verder moet een ECG cursus gevolgd worden om de meting en analyse met behulp van een ECG monitor te kunnen uitvoeren. (Bron) Er zijn nog twee andere mogelijkheden om de HRV te kunnen meten, namelijk de polsslag horloge meter en de *Freeze-Framer*. De hanteerbaarheid van het polsslaghorloge en de *Freeze-Framer* lijkt beter te zijn dan die van de ECG monitor, omdat deze meetinstrumenten gemakkelijk aan te

leggen zijn en de kosten zijn ook lager dan die van de ECG monitor. Echter is voor ons onbekend of deze methodes aan een goede psychometrische kwaliteit voldoet. Daarom is verder onderzoek nodig naar de psychometrische kwaliteit van de polsslag horloge en de Freeze-Framer bij chronische pijnpatiënten.

Beperkingen van ons literatuuronderzoek

Enige beperkingen van onze literatuuronderzoek zullen opgemerkt moeten worden. In onze literatuurstudie hebben we enkel uitspraak gedaan over de validiteit van de HRV meting bij chronische pijn patiënten. Omdat we geen studies hebben gevonden over de betrouwbaarheid, reproduceerbaarheid, responsiviteit en hanteerbaarheid van de HRV meting bij chronische pijn patiënten. Een mogelijke verklaring hiervoor is onze zoekstrategie met behulp van maar één database, Pubmed. Ondanks deze beperking hebben we in onze literatuurstudie artikelen opgenomen van de review van Tak et al die meerdere databases heeft gebruik, zoals Pubmed (1966- juni 2007), Embase (1980 – juni 2007), psychINFO (1960 – juni 2007) en CINAHL (1982 –juni 2007). De zoekstrategie van Tak et al was echter tot 2007 en deze review excludeerde lange HRV onderzoeken. Vanwege onze beperkte zoekstrategie zal er in de toekomst literatuuronderzoek gedaan moeten worden naar de HRV meting bij chronische pijn patiënten met behulp van meerdere databases. We hebben geleerd dat we in de toekomst voor een literatuurstudie meerdere databases moeten gebruiken.

Aanbevelingen voor de toekomst

Samengevat kan worden gezegd dat de studies nog te verschillend zijn met betrekking tot de methodes en uitkomsten. Daarom doen we een aanbeveling voor het opstellen van een onderzoeksprotocol, om zo de heterogeniteit van studies te verminderen. De meeste studies hebben onderzoek gedaan naar de discriminante validiteit, waardoor een uitspraak kan worden gedaan of de HRV bij fibromyalgie patiënten anders is dan bij gezonde mensen. Om te bepalen of stress verantwoordelijk is voor een andere HRV bij fibromyalgie patiënten ten opzichte van gezonde mensen is het nodig dat er in de toekomst meer onderzoek wordt gedaan naar de constructvaliditeit bij deze doelgroep. De studies die onderzoek doen naar de HRV meting zullen in de toekomst ook aan hogere methodologische kwaliteit moeten voldoen, aangezien de studies met onderzoek van de HRV bij chronische pijn patiënten vaak niet van hoge methodologische kwaliteit zijn.

We adviseren de fysiotherapeutische praktijken om de HRV meting niet toe te passen, aangezien nog niet duidelijk is of de HRV is staat is om stress bij chronische pijnpatiënten te meten.

Hoofdstuk 5: Conclusie

Aan de hand van deze literatuurstudie zijn we tot de conclusie gekomen dat er aanwijzingen zijn voor een verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten. Toch twijfelen we aan deze uitkomsten, omdat er teveel heterogeniteit in de methodes van de studies aanwezig is en in de methodes van de studies werd te weinig rekening gehouden met verschillende factoren die de HRV kunnen beïnvloeden.

We kunnen niet bevestigen of stress voor een verlaagde HRV bij fibromyalgie patiënten verantwoordelijk is, aangezien een beperkt aantal studies hier onderzoek naar heeft gedaan. Het lijkt er op dat er aanwijzingen zijn voor een matige tot redelijke constructvaliditeit van de HRV meting bij fibromyalgie patiënten.

Over de betrouwbaarheid, responsiviteit en hanteerbaarheid van HRV bij pijnpatiënten kunnen we geen uitspraken doen, omdat hier geen onderzoek naar is uitgevoerd. Aangezien onduidelijk is of de HRV meting in staat is om stress bij fibromyalgie patiënten kan meten, wordt deze meting niet aanbevolen voor de fysiotherapeutische praktijk.

Literatuurlijst

1. Breivik, H., et al., Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 2006. 10(4): p. 287-333.
2. Gatchel, R.J., et al., The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull*, 2007. 133(4): p. 581-624.
3. Burken, P.v., *Gezondheidspsychologie voor de fysiotherapeut*. 2000: Bohn Stafleu Van Loghum.
4. Smith, B.H., et al., The impact of chronic pain in the community. *Fam Pract*, 2001. 18(3): p. 292-9.
5. Cranenburgh, B.V., *Pijn vanuit Een Neurowetenschappelijk Perspectief*. 2009: Maarssen : Elsevier gezondheidszorg. 549.
6. A A Kaptein and e. al, *medische psychologie*. 2010: Houten : Bohn Stafleu van Loghum. 258.
7. Meijer, K., *Handboek psychosomatiek : theorie, diagnostiek, methode voor hulpverlening bij psychosomatische klachten*. 1992: Nijkerk : Uitgeverij Intro. 256.
8. Tak, L.M., et al., As good as it gets? A meta-analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders. *Biol Psychol*, 2009. 82(2): p. 101-10.
9. Staud, R., Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Fut Rheumatol*, 2008. 3(5): p. 475-483.
10. Krimpen, H.v., *Stress, een kwestie van inzet* 1993: van Gorcum.
11. W.G. Burgerhout, G.A.M., J.J. de Morree, W.G Zijlstra, *Fysiologie, Leerboek voor paramedische opleidingen* 5ed. 2010: Reed business. 406.
12. Cho, K.I., et al., Assessment of myocardial function in patients with fibromyalgia and the relationship to chronic emotional and physical stress. *Korean Circ J*, 2010. 40(2): p. 74-80.
13. A.A Kaptein, e.a., *Psychologie en geneeskunde*. 3 ed. 2006: Houten : Bohn Stafleu van Loghum. 454.
14. Wynants, H., *Waarom Pinokkio een jongen wil worden*. first edition ed. 2008: Academia Press.
15. Frederic H Martini, et al., *Anatomie en fysiologie : een inleiding*. 2008: Pearson Education.
16. Everdingen, J.J.E.v., *Pinkhof geneeskundig woordenboek*. 11 ed. 2006. 1303.
17. J.J.L. van der Klink and B. Terluin, *Psychologische problemen en werk*. 2005: Bohn Stafleu van Loghum. 546.

18. Kenniskring Autonomie en Participatie Hogeschool Zuyd. Beschikbaar via: www.ecmr.nl. [Webside].
19. Bep Franke, J D Banga, and RVTekst, Werken aan gezonde vaten : alles over de preventie van hart- en vaatziekten. 2006: Wormer : Inmerc. 123.
20. Kees Hoogduin and e. al, Behandelingsstrategieën bij burnout. 2001: Houten [etc.] : Bohn Stafleu Van Loghum. 106.
21. laboratoriumgeneeskunde, N.V.v.K.C.e. Beschikbaar via: <http://www.uwbloedserieus.nl/aanvraagformulier.php?id=185>. [Webpage] geraadpleeg op 28.02.2012.
22. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en laboratoriumgeneeskunde. Beschikbaar via: <http://kiesbeter.nl/medische-informatie/laboratoriumonderzoek/cortisol>. [Webpage] geraadpleeg op 2011 Dec 27.
23. Wheat, A.L. and K.T. Larkin, Biofeedback of heart rate variability and related physiology: a critical review. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2010. 35(3): p. 229-42.
24. Rodriguez-Linares, L., et al., An open source tool for heart rate variability spectral analysis. *Comput Methods Programs Biomed*, 2011. 103(1): p. 39-50.
25. Moravec, C.S., Biofeedback therapy in cardiovascular disease: rationale and research overview. *Cleve Clin J Med*, 2008. 75 Suppl 2: p. S35-8.
26. Karmakar, C.K., et al., Sensitivity of temporal heart rate variability in Poincare plot to changes in parasympathetic nervous system activity. *Biomed Eng Online*, 2011. 10: p. 17.
27. L N Bouman, J A Bernards, and H.W.G.M. Boddeke, *Medische fysiologie*. 2008: Houten : Bohn Stafleu van Loghum. 831.
28. So, D.D.m.C.-S., *Praktische Elektrokardiographie*. 1974: Selecta Verlag
29. The merck manual. Beschikbaar via: http://www.merckmanuals.com/professional/cardiovascular_disorders/cardiovascular_tests_and_procedures/electrocardiography_ecg.html. [Webpage] geraadpleegd op 2012 Jan 17.
30. Sandercock, G.R., P.D. Bromley, and D.A. Brodie, The reliability of short-term measurements of heart rate variability. *Int J Cardiol*, 2005. 103(3): p. 238-47.
31. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology, Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation* 93:1043-1065, 1996.
32. Nunan, D., et al., Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc*, 2009. 41(1): p. 243-50.

33. Terathongkum, S. and R.H. Pickler, Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs*, 2004. 22(3): p. 78-82; quiz 83-4.
34. McLachlan, C.S., et al., Increased total heart rate variability and enhanced cardiac vagal autonomic activity in healthy humans with sinus bradycardia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2010. 23(4): p. 368-70.
35. Looock, W.V., Veiligheid en gezondheid in niet-ioniserende elektromagnetische velden en straling. 1999: Academia Press.
36. Hamaad, A., G.Y. Lip, and R.J. MacFadyen, Heart rate variability estimates of autonomic tone: relationship to mapping pathological and procedural stress responses in coronary disease. *Ann Med*, 2004. 36(6): p. 448-61.
37. Haspel, J.v.d., Kan stress verminderen door het toepassen van hartcoherentie?, 2009, Rijksuniversiteit Groningen. p. 89.
38. Instituut of Heart Math. Beschikbaar via: http://www.heartmathbenelux.com/doc/Kan_stress_verminderen_door_het_toepassen_van_hartcoherentie,_Jolant_van_den_Haspel.pdf. [Webpage] geraadpleegd op 2012 Feb 15.
39. Biofeedback foundation in Europe. Beschikbaar via: <http://www.bfe.org/articles/hrv.pdf>. [Webpage] Geraadpleegd op 2012 feb 15.
40. Sandercock, G., Normative values, reliability and sample size estimates in heart rate variability. *Clin Sci (Lond)*, 2007. 113(3): p. 129-30.
41. Sinnreich, R., et al., Five minute recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart*, 1998. 80(2): p. 156-62.
42. Kuo, T.B., et al., Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol*, 1999. 277(6 Pt 2): p. H2233-9.
43. Hemingway, H., et al., Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. *Circulation*, 2005. 111(23): p. 3071-7.
44. Center, V.U.M. Beschikbaar via: www.cosmin.nl. [Webpage] geraadpleegd op 2012 Jan 23.
45. Stein, P.K., et al., Sex effects on heart rate variability in fibromyalgia and Gulf War illness. *Arthritis Rheum*, 2004. 51(5): p. 700-8.
46. Cordova, A.M., A power spectral analysis of heart rate variability in women with fibromyalgia during induced stress 2005, Alliant International University: San Diego. p. 105.
47. Cohen, H., et al., Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2001. 28(3): p. 581-9.

48. Friederich, H.C., et al., [Stress and autonomic dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome]. *Schmerz*, 2005. 19(3): p. 185-8, 190-2, 194.
49. Furlan, R., et al., Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2005. 32(9): p. 1787-93.
50. Raj, S.R., et al., Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol*, 2000. 27(11): p. 2660-5.
51. Chervin, R.D., et al., Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2009. 36(9): p. 2009-16.
52. Cohen, H., et al., Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum*, 2000. 29(4): p. 217-27.
53. Kulshreshtha, P., et al., A comprehensive study of autonomic dysfunction in the fibromyalgia patients. *Clin Auton Res*, 2011.
54. Lerma, C., et al., Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(6): p. R185.
55. Martinez-Lavin, M., et al., Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 1997. 24(4): p. 714-8.
56. Martinez-Lavin, M., et al., Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum*, 1998. 41(11): p. 1966-71.
57. Ulas, U.H., et al., Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int*, 2006. 26(5): p. 383-7.
58. Schroeder, E.B., et al., Repeatability of heart rate variability measures. *J Electrocardiol*, 2004. 37(3): p. 163-72.
59. Berntson, G.G., et al., Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 1997. 34(6): p. 623-48.
60. Karakaya, O., et al., Acute effect of cigarette smoking on heart rate variability. *Angiology*, 2007. 58(5): p. 620-4.
61. Koskinen, P., J. Virolainen, and M. Kupari, Acute alcohol intake decreases short-term heart rate variability in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*, 1994. 87(2): p. 225-30.
62. Sondermeijer, H.P., et al., Acute effects of caffeine on heart rate variability. *Am J Cardiol*, 2002. 90(8): p. 906-7.
63. Routledge, H.C., et al., Cardiac vagal response to water ingestion in normal human subjects. *Clin Sci (Lond)*, 2002. 103(2): p. 157-62.

64. Lu, C.L., et al., Postprandial changes of sympathovagal balance measured by heart rate variability. *Dig Dis Sci*, 1999. 44(4): p. 857-61.
65. Carrasco, S., et al., Reproducibility of heart rate variability from short-term recordings during five manoeuvres in normal subjects. *J Med Eng Technol*, 2003. 27(6): p. 241-8.
66. Gerritsen, J., et al., Measures of cardiovascular autonomic nervous function: agreement, reproducibility, and reference values in middle age and elderly subjects. *Diabetologia*, 2003. 46(3): p. 330-8.
67. Maestri, R., et al., Reliability of heart rate variability measurements in patients with a history of myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*, 2010. 118(3): p. 195-201.
68. Pinna, G.D., et al., Heart rate variability measures: a fresh look at reliability. *Clin Sci (Lond)*, 2007. 113(3): p. 131-40.
69. Pitzalis, M.V., et al., Short- and long-term reproducibility of time and frequency domain heart rate variability measurements in normal subjects. *Cardiovasc Res*, 1996. 32(2): p. 226-33.
70. Toyry, J., et al., Day-to-day variability of cardiac autonomic regulation parameters in normal subjects. *Clin Physiol*, 1995. 15(1): p. 39-46.
71. Mukherjee, S., et al., Sensitivity to mental effort and test-retest reliability of heart rate variability measures in healthy seniors. *Clin Neurophysiol*, 2011. 122(10): p. 2059-66.
72. Atkinson, G. and A.M. Nevill, Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. *Sports Med*, 1998. 26(4): p. 217-38.
73. Beurskens, S., *Meten In De Praktijk*. 2008: Bohn Stafleu Van Loghum.
74. Fleiss, J.L., *The Design and Analysis of Clinical Experiments*. 2011: John Wiley & Sons, Inc.
75. Ostelo, R.W.J.G., A.P. Verhagen, and H.C.W.d. Vet, *Onderwijs in wetenschap : lesbrieven voor paramedici*. 2006: Bohn Stafleu Van Loghum.

Bijlage 1: Afkortingen

HRV = Heart rate variability

ACTH = Adreno Corticothroop Hormoon

ECG = Electrocardiografie

R-R interval = tijd tussen twee hartcontracties

SDNN = Standarddeviatie van de NN intervallen

SDANN = Standarddeviatie van het gemiddelde NN intervallen

ULF = Ultra low frequency

VLF = Very Low Frequency

LF = Low-Frequency

HF = High-Frequency

PSD = Power-Spectral-Density

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

COSMIN checklist = CONsensus based Standard for the selection of health Measurements
INstruments checklist

IRT = Item Response Theory

ICC = InterCorrelation Coefficient

SD = Standard Deviatie

rMSSD = Root mean square of successive differences

pNN50 = percentage of successive normal sinus RR intervals >50 ms

TP = Total Power

AIMS 2 = Arthritis Impact Measurement Scales2

FIQ = Fibromyalgia Impact Questionnaire

SF36 = Short-Form Health Survey

DSI = Dysphonia Severity Index

PSS = Perceived Stress Scale

VAS = Visual Analog Scale

SCL = Symptom Checklist

Bijlage 2: Uitleg over psychometrische kwaliteit

Betrouwbaarheid

Betrouwbaarheid is de mate waarin de meetresultaten door toevalsfouten verstoord worden. Of en in welke mate er meetfouten optreden kan aan de hand van een test-hertest bepaald worden. Als er toevalsfouten optreden, levert herhaling van dezelfde test een ander resultaat op en als toevalsfouten afwezig zijn, levert de hertest hetzelfde resultaat op. Om deze redenen wordt de ICC beschouwd als een belangrijke statistische indicator van de relatieve betrouwbaarheid [72].

Het voordeel van de ICC is dat rekening wordt gehouden met de systematische verschillen tussen meerdere beoordelaars. Als er systematische verschillen tussen de beoordelaars aanwezig zijn en daarom ook verschillen in de metingen wordt de ICC kleiner dan 1. De ICC kan een waarde tussen de 0 en de 1 aannemen. Hoe dichterbij de waarde van de ICC bij de 1 ligt, hoe groter de betrouwbaarheid [73].

Hoewel er nog geen volledig overeenstemming is over deze criteria [72] [74], wordt een ICC > 0.8 meestal beschouwd als een aanwijzing voor goed tot uitstekende betrouwbaarheid, terwijl een ICC tussen 0,6 en 0,8 kan worden gezien als een aanzienlijke betrouwbaarheid [68].

Validiteit

Validiteit is de mate waarin het meetinstrument meet wat het behoort te meten. Er zijn vier verschillende typen van validiteit: 1.Face-validiteit, 2.Content-validiteit, 3.Criterium-validiteit en 4.Construct-validiteit [75]. Wij hebben voor onze literatuurstudie alleen de construct-validiteit nodig.

Constructvaliditeit

Bij constructvaliditeit wordt het meetinstrument vergeleken met andere meetinstrumenten die hetzelfde construct meten. Als er geen gouden standaard is om het begrip te meten waarin men geïnteresseerd is dan kan gekozen worden om de constructvaliditeit te meten.

Bij constructvaliditeit worden hypothesen geformuleerd die ervan uitgaan dat er een aantal overeenkomsten en verschillen in scores of correlaties te verwachten is, als het meetinstrument echt meet wat het moet meten.

Als een hypothese goed is geformuleerd en uitdagend is, dan is meer bewijs dat een meetinstrument valide is dan wanneer een hypothese zwak is. De criteria voor constructvaliditeit houdt in dat 75% van de hypothese bevestigd moeten worden [73].

Reproduceerbaarheid

Een meetinstrument is reproduceerbaar als bij een herhaalde meting (test-hertest) dezelfde uitkomst kan worden verkregen. Deze herhaalde meting kan in verschillende situaties plaats vinden. Als een test wordt uitgevoerd door verschillende beoordelaars dan wordt de interbeoordelaarsvariatie bepaald. De interbeoordelaarsvariatie is het verschil van meting tussen twee beoordelaars. De intrabeoordelaarsvariatie is het verschil tussen de metingen van een beoordelaar. Meestal wordt bij het bepalen van de intrabeoordelaarsvariatie de periode tussen beide metingen kort gehouden, zodat de situatie die men test zo min mogelijk verandering is. Verder is het belangrijk om een meetprotocol te standaardiseren, bijvoorbeeld om op een bepaald tijdstip het gewicht te meten. Een meetprotocol is ook van belang om de waarnemersfouten te minimaliseren. De reproduceerbaarheid kan worden uitgedrukt in limits of agreement, SEM en SDC. Het is echter niet eenvoudig te zeggen wat een acceptabele meetfout is. Dit hangt af van de kleinste verandering in score die u relevant vindt en dus wil kunnen meten met het meetinstrument [73].

Responsiviteit

Responsiviteit is relevant bij het evalueren van behandelingen. Bij responsiviteit gaat het erom of een meetinstrument in staat is om optredende veranderingen te meten. De optredende veranderingen moeten groter dan een ruis zijn als men een verbetering of verslechtering wil meten. Indien de verandering kleiner is dan de ruis, is niet duidelijk of er sprake is van een echte verandering of van een beoordelaars- of meetfout. Er zijn verschillende definities wanneer een meetinstrument responsief is. Vanuit de literatuur worden twee verschillende definities gegeven voor responsiviteit. 1). Een meetinstrument is responsief als het instrument veranderingen in kaart kan brengen die groter zijn dan de ruis. 2). Een meetinstrument is responsief als minimaal belangrijke - klinisch relevante – veranderingen in kaart kan worden gebracht, welke groter zijn dan de ruis [73, 75]. De responsiviteit kan worden getoetst door een hypothese ($>0,75\%$ van de hypothese moet bevestigd zijn voor een goede responsiviteit), de Guyatt's responsiveness statistic ($>1,96$) en AUC van ROC-curve (>0.70) [73].

Hanteerbaarheid

De hanteerbaarheid is de maat waarin een meetinstrument in praktijk wel of niet kan worden gebruikt. Zelfs als een meetinstrument valide en betrouwbaar is, kunnen er redenen zijn om een meetinstrument niet te gebruiken. Voorbeelden hiervan zijn; kosten van het meetinstrument, benodigdheden voor gebruik van het meetinstrument, verkrijgbaarheid van het meetinstrument, afnametijd en benodigde tijd voor het evalueren en interpreteren van de scores [75]

Bijlage 3: Veel gebruikte frequentiedomein metingen

Frequentiedomein tijdens korte meting *

<i>Variabelen</i>	<i>Beschrijving</i>	<i>Frequentie gebied of berekening</i>
Zeer lage frequentie variabiliteit (VLF)	Frequentiedomein kan worden gebruikt bij het diagnosticeren van hartklachten.	0.003 - 0.04 Hz
Lage frequentie variabiliteit (LF)	Sympathische activiteit.	0.04 – 0.15 Hz
Hoge frequentie variabiliteit (HF)	Parasympatische activiteit.	0.15 – 0.40 Hz
LF/HF ratio	Relatieve balans tussen sympathische en parasympatische activiteit.	LF (ms ²) / HF (ms ²)

* Uitdrukking in milliseconden

Bijlage 3: Veel gebruikte frequentie- en tijdsdomein metingen

Frequentiedomein tijdens lange meting *

<i>Variabelen</i>	<i>Beschrijving</i>	<i>Frequentie gebied</i>
Ultra lage frequentie variabiliteit (ULF)	Relatie met cardio vasculaire ziektes voorspeller van sterfte na myocardinfarct	0.0001 – 0.0003 Hz *2
Zeer lage frequentie variabiliteit (VLF)	Relatie met cardio vasculaire ziektes en als voorspeller van sterfte na myocardinfarct	0.003 - 0.04 Hz
Lage frequentie variabiliteit (LF)	Sympathische activiteit	0.04 – 0.15 Hz
Hoge frequentie variabiliteit (HF)	Parasympathische activiteit	0.16 – 0.40 Hz

* Uitdrukking in milliseconden

Tijdsdomein methode *

<i>Variabelen</i>	<i>beschrijving</i>
Standaard deviatie van de N-N-interval (SDNN)	Parasympatische en sympathische activiteit (de totale HRV)
Standaard deviatie van het gemiddelde van N-N interval (SDANN)	Parasympatische en sympathische activiteit (de totale HRV)

* Uitdrukking in milliseconden

Bijlage 4: Beoordeling methodologische kwaliteit aan de hand van de COSMIN checklist

Auteur	Box B. Betrouwbaarheid	Box F. Hypothese tests	Box H. Criteria validiteit	Box I. Responsiviteit	Box J. Hanteerbaarheid
Cervin et al. (2009)	-	P	-	-	-
Cohen et al. (2000)	-	P	-	-	-
Cohen et al. (2001)	-	F	-	-	-
Cordova (2005)	-	G	-	-	-
Friedrich et al. (2005)	-	F	-	-	-
Furlan et al. (2005)	-	F	-	-	-
Kulshreshtha et al (2011)	-	P	-	-	-
Lerma et al. (2011)	-	P	-	-	-
Martinez-Lavin et al. (1997)	-	P	-	-	-
Martinez-Lavin et al. (1998)	-	P	-	-	-
Raj et al. (2000)	-	F	-	-	-
Stein et al. (2004)	-	G	-	-	-
Ulas et al. (2006)	-	P	-	-	-

E= Excellent, G= Good, F= Fair, P= Poor - = niet onderzocht

Bijlage 5: Correlatie (pearson coëfficiënt) tussen HRV en andere stress gerelateerde meetinstrumenten

Studie: Cohen 2000, Correlatie tussen HRV meting en andere stress gerelateerde meetinstrumenten (Resultaten worden uitgedrukt als pearson coëfficiënt (r))

Meetinstrumenten	LF	HF	LF/HF	HRV
Kwaliteit van leven (SF-36)				
1. Physical function	-0,54	-0,54	-0,66	0,35
2. Role- physical	-0,6	-0,6	-0,67	0,32
3. Bodily pain	-0,59	-0,59	-0,61	0,35
4. Gernerall health	-0,4	-0,4	-0,38	0,29
5. Vitality	-0,41	-0,41	-0,38	0,19
6. Social function	-0,51	-0,51	-0,62	0,23
7. Role- emotional	-0,33	-0,33	-0,4	0,11
8. Mental health	-0,32	-0,32	-0,29	0,09
9. Chance in health	0,02	0,02	0,03	-0,01
Anxiety (SCL-90)	0,49	0,49	0,42	-0,27
Anxiety (AIMS)	0,38	0,38	0,4	-0,2
Depression (AIMS)	0,29	0,29	0,23	-0,11
Perceived stress	0,37	0,37	0,34	-0,23
Daily stress				
1. Number of events	0,2	0,2	0,15	-0,16
2. Total impact	0,31	0,31	0,27	-0,23
3. Average impact	0,43	0,43	0,43	-0,24

Bijlage 5: Correlatie (pearson coëfficiënt) tussen HRV en andere stress gerelateerde meetinstrumenten
--

Studie: Lerma et al. 2011, Correlatie tussen HRV meting en andere stress gerelateerde meetinstrumenten tijdens de slaapuren. (Resultaten worden uitgedrukt als pearson coëfficiënt (r))

Meetinstrument	Parameter	r
HADS depression	Mean NN	-0,53
SF-36 mental component	SDSD	0,64
	RMSSD	0,64
	pNN50	0,64

Bijlage 6: Beoordeling van studies per item met behulp van de COSMIN checklist

	F3.		F4.		F5.		F6.		F7.		F8.		F9.		F10.		Kwaliteitscore per box
Cohen et al. 2000	44	F	Nee	P	nee	G	nee	G	Ja	E	Ja	E	Nee	E	Ja	E	Poor
Cohen et al. (2001b)	38	F	Redelijk	F	Nee	G	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Fair
Cordova. (2005)	54	G	Ja	E	Ja	E	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Good
Friedrich et al. (2005)	43	F	Redelijk	F	Nee	G	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Fair
Furlan et al. (2005)	32	F	Ja	G	Ja	E	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	G	Fair
Kulshreshta et al (2011)	84	G	Nee	P	Nee	G	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Poor

<u>Lerma et al. (2011)</u>	44	F	Nee	P	Nee	G	Nee	G	Ja	E	Nee	P	Nee	E	Ja	E	Poor
Martinez-Lavin et al. (1997)	38	F	Nee	P	Nee	G	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Poor
Martinez-Lavin et al. (1998)	60	G	Nee	P	Nee	G	Nee	G	Ja	E	Nee	P	Nee	E	Ja	E	Poor
Raj et al. (2000)	31	F	Ja	G	Ja	E	Nee	G	N.V.T	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Fair
Chervin et al. (2009)	30	F	Nee	P	Nee	G	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Poor
Stein et al. (2004)	62	G	Ja	G	Nee	G	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Poor
Ulas et al. (2006)	56	G	Nee	P	Nee	G	Nee	G	N.V.T.	-	N.V.T.	-	Nee	E	Ja	E	Poor

