

WETENSCHAP

NEUROFYSIOLOGIE De ontrafeling van de biologische klok werd deze week geëerd met een Nobelprijs. Een nietig deeltje van de hersenen, maar dirigent over tal van lichaamsprocessen.

tekst **Malou van Hintum**

Een piepklein klokje, maar heel robuust

Het nieuws is een paar dagen oud, maar Joke Meijer, hoogleraar neurofysiologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is er nog steeds opgetogen over. De Nobelprijs voor Geneeskunde gaat naar drie pioniers op haar onderzoeksgebied: Jeffrey Hall, Michael Rosbash en Michael Young. Extra leuk omdat Meijer zelf in 1993 van Jeffrey Hall een prijs kreeg voor haar onderzoek naar de biologische klok van zoogdieren.

En heel fijn omdat er nu op het hoogste niveau erkenning is voor onderzoek naar de biologische klok. Onderzoek dat – en dat is typisch Nederlands, zegt ze – hier te lande meestal wordt gereduceerd tot wel of niet goed slapen (zie kader). Terwijl het zoveel méér is. De biologische klok stuurt behalve het centrale zenuwstelsel ook alle organen en weefsels aan. Hij is als het ware de dirigent die iedereen in de maat laat spelen; overdag snel, 's nachts langzaam.

Meijer: “Een goed functionerende klok heeft een robuust ritme en zorgt voor grote verschillen in slaap-waak-ritmes, temperatuurritmes, hormonale ritmes, ritmes in enzymniveaus, en in genexpressie door het hele lichaam. Werkt die klok minder goed en vlakken de ritmes af, dan kan dat leiden tot gezondheidsschade. Wanneer er te veel uit de maat wordt gespeeld, neemt de kans op overgewicht, hart- en vaatziekten, diabetes type 2 en Alzheimer toe.” Nee, dat wist ze ook niet toen ze in 1985 als promovendus aan het LUMC haar onderzoekscarrière begon. “Dit weten we pas sinds tien, vijftien jaar.”

Oscilleren

De Nobelprijswinnaars hebben voortgebouwd op het werk van hun inmiddels overleden voorganger Ronald Konopka, vertelt Meijer. “Konopka zocht al naar genen die betrokken zijn bij het produceren van ritmes. Deze drie onderzoekers hebben het mechanisme ontdekt waarmee genen een terugkoppelingscyclus maken.”

Ieder systeem met een negatieve terugkoppeling gaat oscilleren, legt ze uit. Neem de op een bepaalde temperatuur ingestelde thermostaat van de verwarming. Wordt het warmer, dan slaat de verwarming af, wordt het kouder dan de ingestelde temperatuur, dan

slaat-ie weer aan. Als je de temperatuur nauwkeurig zou meten, zou je zien dat die fluctueert rond de ingestelde waarde.

Meijer: “Zo werkt het bij de biologische klok ook. De genen produceren eiwitten. Als die een bepaalde hoge concentratie bereiken, gaan ze verbindingen aan met andere eiwitten. Vervolgens gaan deze (of deze koppels) weer terug de cel in om de expressie van de genen te remmen. De eiwitproductie neemt vervolgens af – de temperatuur in de huiskamer daalt – totdat die zo laag is geworden dat de genen weer opnieuw tot expressie komen: de verwarming slaat weer aan.”

Ritmisch

Omdat de biologische klok via de zenuwcellen elektrische prikkels afgeeft aan alle hersengebieden, worden alle lichaamsprocessen uiteindelijk ritmisch. Meijer: “Het onderzoek van Hall, Rosbash en Young heeft de basis gelegd voor het begrijpen van de productie van ritmes op het niveau van individuele cellen. Vervolgens hebben andere onderzoekers meer genen gevonden die belangrijk zijn voor de biologische klok. Ook weten we nu dat het voor onze gezondheid belangrijk is dat groepjes cellen in de biologische klok onderling gelijk lopen door naar elkaar te luisteren, als het ware. Pas als de cellen netjes met elkaar in de pas lopen, zal het geheel als een krachtige klok functioneren. Dat is het onderwerp waar mijn neurofysiologiegroep in het LUMC aan werkt.”

Meijer, die vorig jaar in Japan de prestigieuze Ahoff en Honma Prijs voor Circadiaan Onderzoek in ontvangst mocht nemen, was als student al gegrepen door de werking van de halve kubieke millimeter kleine biologische klok. Het klompje cellen ligt vlak boven de kruising van de oogzenuw en telt twintigduizend neuronen – peanuts als je bedenkt dat onze hersenen er zo'n 86 miljard herbergen. Die twintigduizend neuronen zijn met hun 8 micrometer de allerkleinste hersencellen die we hebben, en samen liggen ze in het evolutionair oudste deel van ons brein.

Algen

Mensen, dieren en planten hebben allemaal een biologische klok. Zelfs eencellige algen hebben een biologische klok. Meijer: “Zulke algen zitten aan de oppervlakte van de zee en zijn heel gevoelig voor uv-straling. Ze moeten al voordat de zon opkomt naar diepere zeelagen duiken om aan het licht te ontko-

Veel ongelukken die worden veroorzaakt door menselijk falen gebeuren 's nachts, en dat is niet voor niets

Het kunstlicht heeft ons bevrijd van het keurslijf van twaalf uur licht, twaalf uur donker dat de natuur ons oplegt

men, en kunnen pas weer naar de oppervlakte komen als de zon onder is. Om daarop te kunnen anticiperen, hebben ze een biologische klok nodig.”

Ook de biologische klok van mensen anticipeert op de opkomende zon. Hij zorgt er bijvoorbeeld voor dat rond een uur of vier in de ochtend de cortisolniveaus in je bloed stijgen, terwijl je nog slaapt. Daardoor kunnen je spieren meteen actief zijn als je opstaat.

“Dat gebeurt automatisch, buiten je bewustzijn om, en met een enorme precisie”, zegt Meijer. “Als je die ritmes van dag tot dag meet, zie je een nauwkeurigheid in de orde van enkele minuten. Het is eigenlijk ongelooflijk hoe precies je lichaam weet op welk moment het een bepaald proces moet aan- of uitzetten.”

Jetlag

Een nadeel heeft die ijzeren precisie ook: het kost erg veel moeite om de klok te overrulen. Ploegendiensten, halve nachten stappen, verschillende tijdzones passeren met een intercontinentale vlucht, de overschakeling naar de zomertijd; het zijn allemaal voorbeelden van een mismatch tussen de tijd op je horloge en de klok in je lichaam.

“Je kunt de biologische klok maar een uur per etmaal opschuiven. Als je dan ook nog eens moeilijk in slaap valt, heb je er extra veel last van”, legt Meijer uit. Mensen die in het weekend tot laat uitgaan en de volgende dag uitslapen, hebben op maandagochtend een kleine jetlag te verwerken. “Als je daar veel last van hebt, zou ik aanraden altijd hetzelfde ritme aan te houden.” Maar, relateert Meijer: “Uitgaan is leuk. De sociale prijs voor een gezond ritme kan ook te hoog zijn.”

Ploegendiensten

Ze ziet wel een probleem in de ploegendiensten. Het is vaak regel om mensen niet meer dan drie nachten achtereen te laten werken. “Maar in drie nachten kun je je niet aanpassen aan een ander ritme. Daar heb je meer tijd voor nodig. Ik heb regelmatig buschauffeurs aan de telefoon en mensen die 's nachts werken op Schiphol. Zij vertellen dat ze om sociale redenen maar drie nachten achtereen mogen werken, maar zich dan totaal belabberd voelen. Vroeger mochten ze twee of drie weken aaneengesloten de nachtdienst in. Dan voelden ze zich de eerste paar nachten beroerd, maar functioneerden ze daarna 's nachts heel goed.”

Veel ongelukken die worden veroorzaakt door menselijk falen gebeuren 's nachts, en dat is niet voor niets, zegt ze. “Je lichaam staat in de nachtstand, het is er niet op ingesteld om oplettend te zijn, en dat betekent dat je net zo alert bent als iemand die twee glazen alcohol heeft gedronken.”

De nachtdienst is de extreme variant van een ontwikkeling die de afgelopen vijftig jaar heeft plaatsgevonden: het grootschalig gebruik van kunstlicht in de avond, om de licht-donker-cyclus te doorbreken die er in al die millennia daarvoor is geweest en waarop alle organismen zijn ingericht. Het kunstlicht heeft ons bevrijd van het keurslijf van twaalf uur licht, twaalf uur donker dat de natuur ons oplegt. Maar dat heeft een keerzijde, zegt Meijer: “Van licht is lang gedacht dat het een neutrale stimulus is. Sigaretten roken is slecht, vet eten ook, maar niemand kwam op het idee dat licht in de avond en de nacht misschien ook slecht voor ons is.

Beeldschermlicht

Tegenwoordig maken mensen zich druk over de kwalijke invloed die het blauwe beeldschermlicht op de slaap zou hebben, maar Meijer maakt zich vooral zorgen over de lange daglengte, waardoor de biologische klok afvlakt. Vorig jaar publiceerde ze, samen met veertien andere LUMC-onzoekers, in vakblad *Current Biology* een onderzoek dat laat zien welke ingrijpende negatieve gezondheidsgevolgen kunstlicht kan hebben.

De wetenschappers stelden muizen – die dezelfde biologische klok hebben als mensen – 24 weken lang 24 uur per etmaal bloot aan een lage lichtsterkte tijdens de nacht. Een extreme conditie die laat zien hoe vergaand invloed van licht kan zijn. Niet alleen vlakke het ritme van de biologische klok dramatisch af, de muizen kregen ook zwakke spieren, broze botten en diabetes type 2. Dat alles herstelde toen ze aan een normale licht-donker-afwisseling werden blootgesteld.

Meijer: “Periodieke nacht- en ploegendiensten hebben geen blijvende gevolgen voor onze klok; daar is hij veel te robuust voor. Maar gezien de gezondheidsschade die een slecht functionerende biologische klok kan veroorzaken – zoals depressiviteit, overgewicht, hart- en vaatziekten, diabetes type 2 en slaapproblemen – zouden we wel grote vraagtekens moeten zetten bij de alomtegenwoordigheid van kunstlicht en lichtvervuiling.”



'Als je beter wilt slapen, moet je elke dag op precies dezelfde tijd opstaan, ongeacht je bedtijd en je slaapuren.' FOTO HH

Goed geslapen?

Wie het heeft over de biologische klok, denkt al gauw aan slaap en aan slaapproblemen. Lang niet iedereen heeft een goede, gezonde slaap, blijkt uit onderzoek dat hoogleraar epidemiologie Henning Tiemeier (Erasmus UMC) en slaapprofessor Eus van Someren (VU, Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen) deden in opdracht van de Hersenstichting. Ze analyseerden 34 bevolkingsonderzoeken van de afgelopen vijftig jaar, die gegevens bevatten van 140.000 mensen.

Van Someren: "Negentig procent van de mensen neemt voldoende tijd om te slapen, maar dat betekent niet dat ze ook goed slapen tijdens de uren die ze in bed liggen. Wat opvalt, is dat vrouwen fors slechter slapen dan mannen."

"Dat begint al als ze een jaar of veertien zijn. De drie slapeloosheidssymptomen – moeite met in slaap komen, moeite met doorslapen en (te) vroeg wakker worden – zien we vaker naarmate mensen ouder worden. Alleen 'moeite met inslapen' komt vaker voor bij jongeren; de leeftijdsgroep van 18 tot 25 jaar."

Waarom? Van Someren grinnikt. "Die zijn dag en nacht met elkaar bezig. Dat deed ik op die leeftijd ook." De slaap van ouderen is kwetsbaarder omdat hun biologische klok het slechter doet, zegt Van Someren. "Jongeren kunnen de stijging van hun lichaamstemperatuur vroeg in de ochtend negeren, ouderen lukt dat veel moeilijker." En dus worden zij vaker en eerder wakker.

Minder dan zes uur en meer dan negen uur

slapen is niet goed voor je gezondheid, en heel gefragmenteerd slapen ook niet. Het grootste risico op gezondheidsproblemen lopen heel korte slapers die ook nog eens gebroken nachten hebben. Van Someren: "Veel mensen zoeken de oplossing voor hun slechte slaap in wat eerder naar bed gaan en wat langer blijven liggen. Want dan pak ik misschien nog wat slaap mee, redeneren ze. Dat is het slechtste wat je kunt doen. Ook met stukjes bijslapen – de powernap of het Journaaldutje – ontregel je je slaap. Als je beter wilt slapen, moet je elke dag op precies dezelfde tijd opstaan, ongeacht je bedtijd en je slaapuren."

Beknibbelen op slaap is ook een slecht idee: "Dan ga je lijken op iemand die diabetes aan het ontwikkelen is." Slecht slapen verergert de

last bij gezondheidsproblemen zoals hart- en vaatziekten, obesitas, Alzheimer en diabetes type 2, en vergroot het risico erop. Andersom – Van Someren wil geen paniek zaaien, maar toch – kan het ook zijn dat je slecht slaapt omdat je al iets onder de leden hebt.

Overigens is het een groot misverstand dat we van nature wakker zijn als het licht is, en slapen in het donker. Van Someren: "Onderzoek onder natuurvolkeren laat zien dat mensen 's avonds nog lang blijven doorrommelen. Ze worden wakker na een heel geconsolideerde slaap van zes tot zeven uur, en dat ontwaaken hangt meer samen met de omgevingstemperatuur dan met de zonsopkomst." Dat lukt ons, in onze geïsoleerde, centraal verwarmde huizen, niet meer.