



Een verschil van dag en nacht

De biologische klok als dirigent van ons lichaam

Dr. Laura Kervezee, universitair docent, Leids Universitair Medisch Centrum

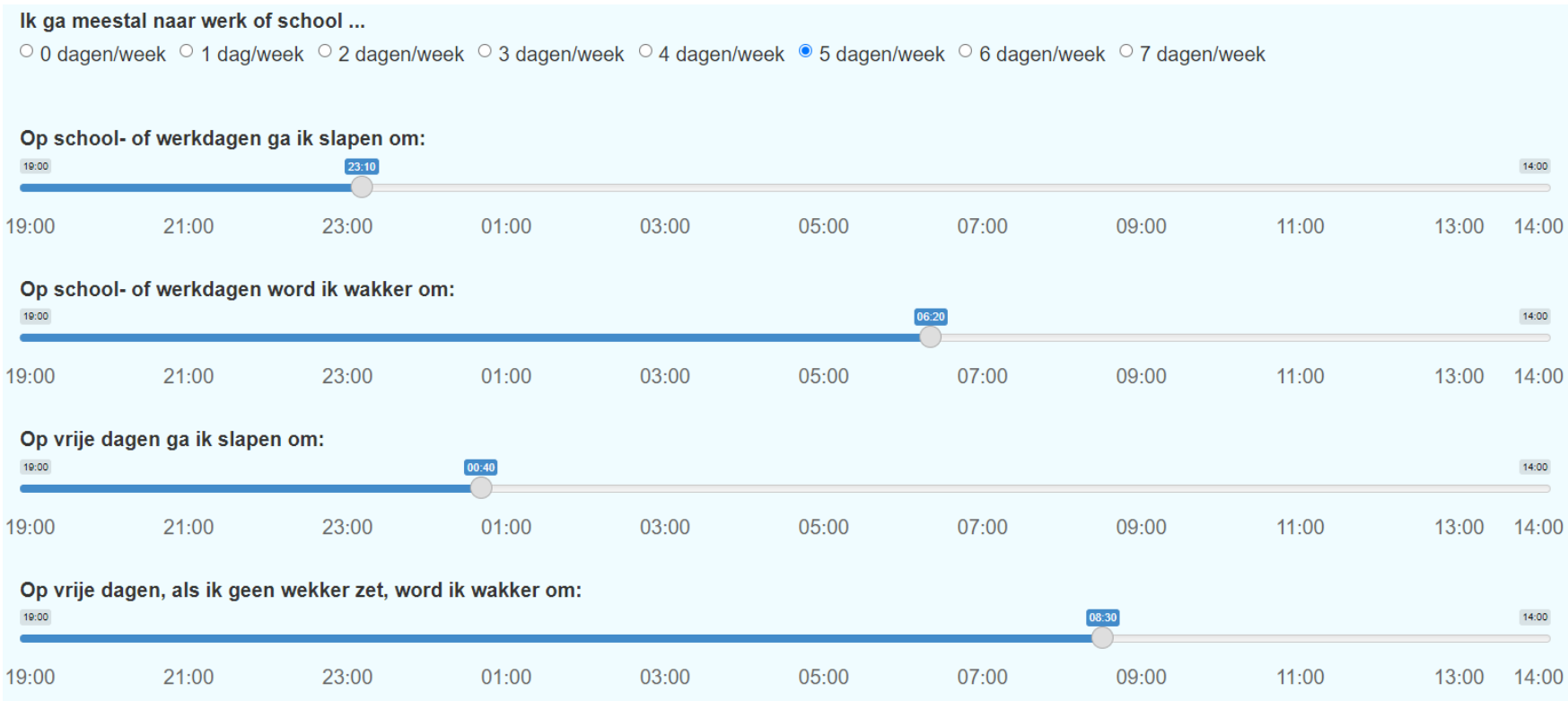
Vroege vogel of nachtuil: wie zit er in de zaal?

1) Doe de test:



<http://tiny.cc/chronotypeNL>

Vroege vogel of nachtuil: wie zit er in de zaal?



Jouw chronotype is: 04:20. Je bent daarom **een beetje een avondmens**. Je hebt elke week een sociale jetlag van 1 uur en 50 minuten.

1) Doe de test:



<http://tiny.cc/chronotypeNL>

2) Ga naar <https://menti.com>

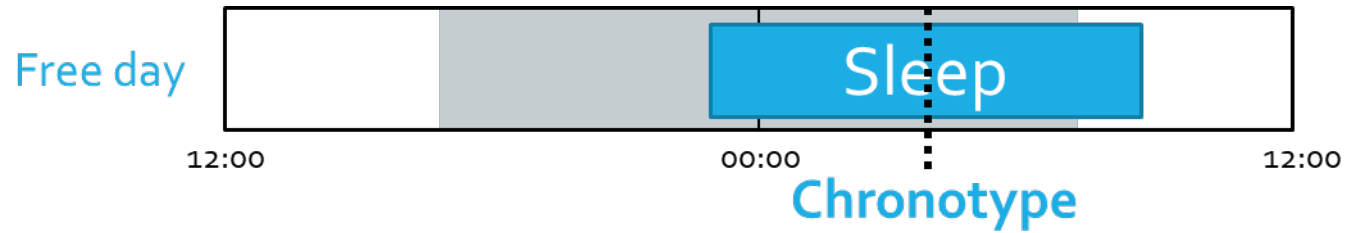


Vroege vogel of nachtuil: wie zit er in de zaal?



Jouw chronotype is: 04:20. Je bent daarom een beetje een avondmens. Je hebt elke week een sociale jetlag van 1 uur en 50 minuten.

Vroege vogel of nachtuil: wie zit er in de zaal?



Jouw chronotype is: 04:20. Je bent daarom een beetje een avondmens. Je hebt elke week een sociale jetlag van 1 uur en 50 minuten.

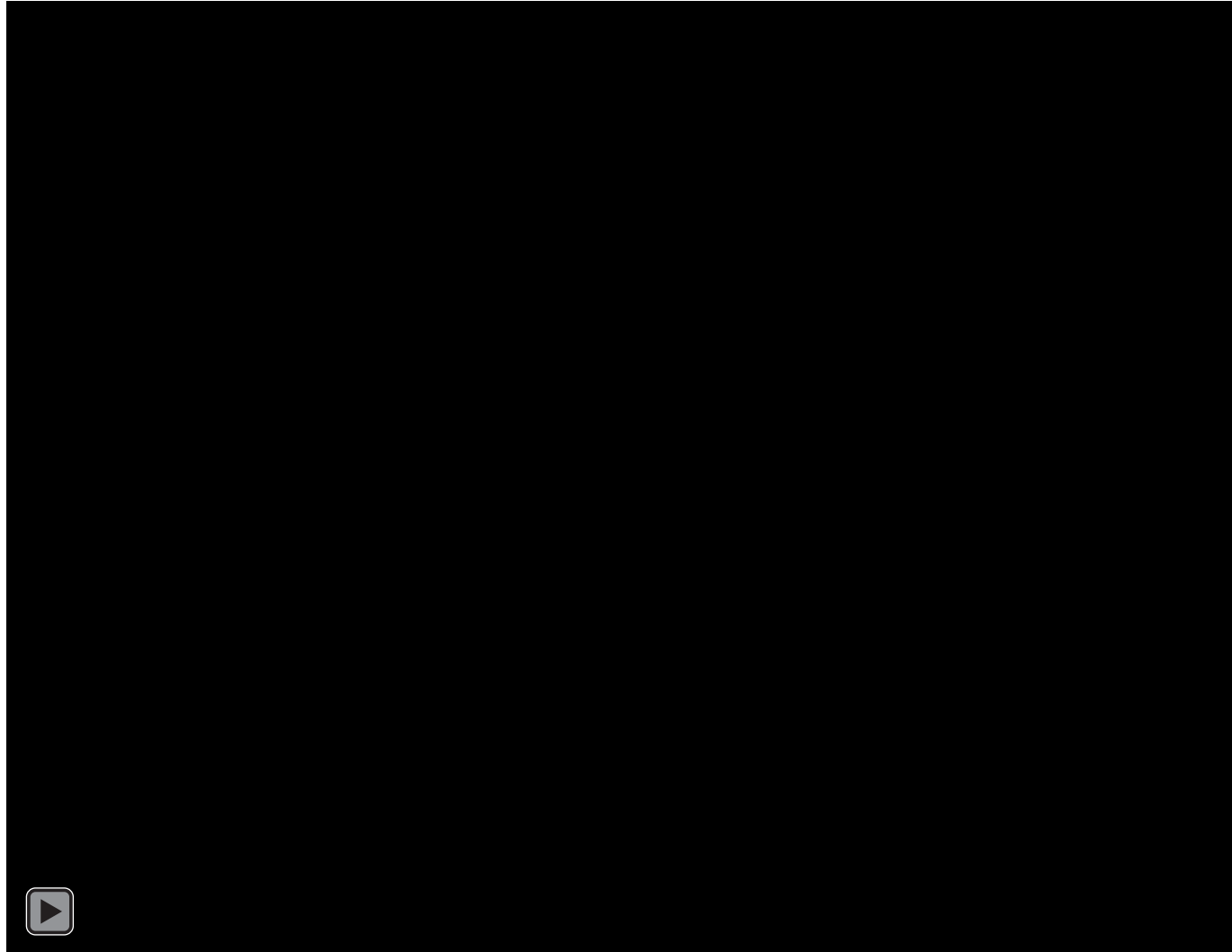
Indeling

1. Wat is de biologische klok, waar bevindt 'ie zich & hoe werkt 'ie?
2. Wat zijn de gevolgen van verstoring van de biologische klok?
3. Hoe ziet een *circadian-proof* samenleving (en school!) eruit?
4. Hoe kan je de biologische klok in de biologielees verwerken?

Het leven op aarde is geëvolueerd in een 24-uurslicht-donker cyclus



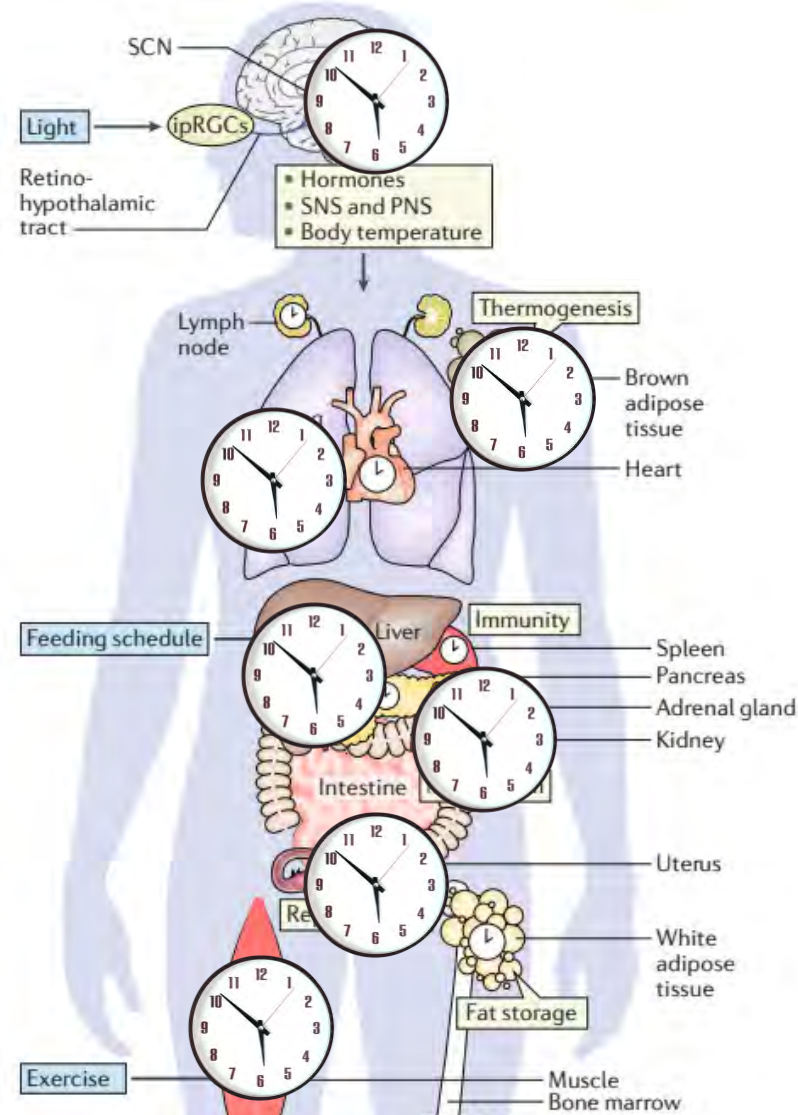
De biologie heeft zich aangepast aan die licht/donker cyclus



Vrijwel alle fysiologische processen vertonen een 24-uursritme

Er zijn dag-nacht ritmes in:

- Immuun systeem
- Metabolisme
- Longfunctie
- Maag-darmstelsel
- Hormoonhuishouding
- Neurotransmissie
- Gen expressie
- Eiwit hoeveelheid
- ...



Wat stuurt deze 24-uurs ritmes aan?

Zijn de 24-uursritmes een reactie
van het lichaam op de omgeving

OF

Worden ze aangestuurd door een
interne klok

?

Eerste aanwijzing voor het bestaan van een interne biologische klok in mensen

Aschoff's time isolation experiments (1965)



- Slaap
- Wakker
- ▲ Minimum lichaamstemperatuur

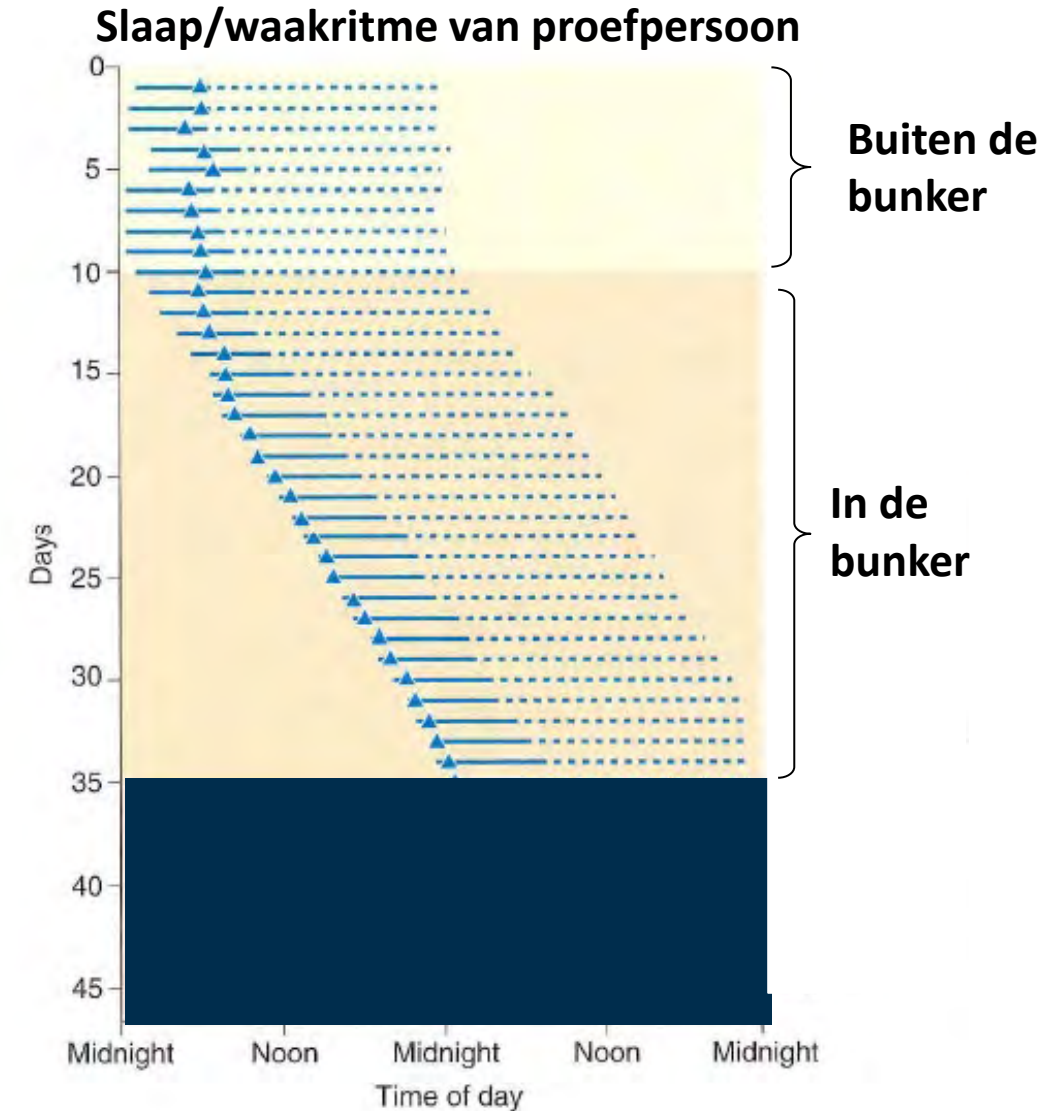


Eerste aanwijzing voor het bestaan van een interne biologische klok in mensen

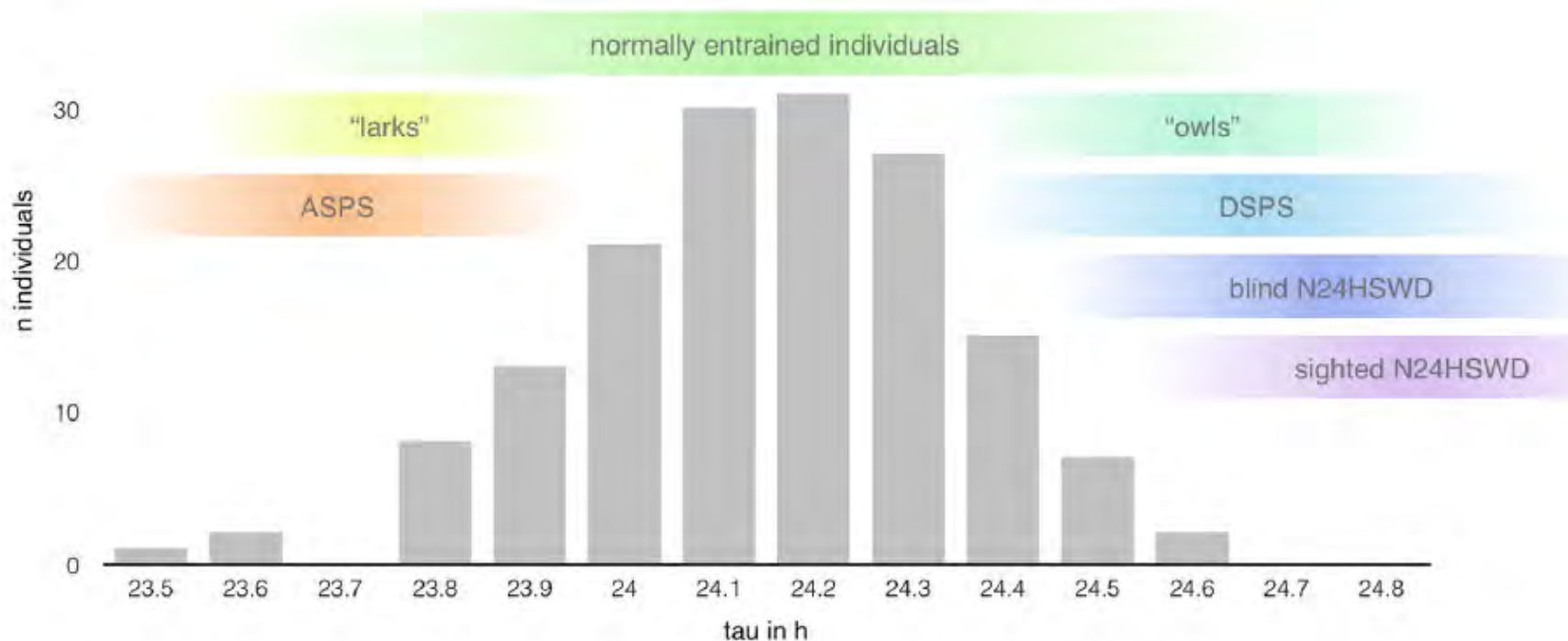
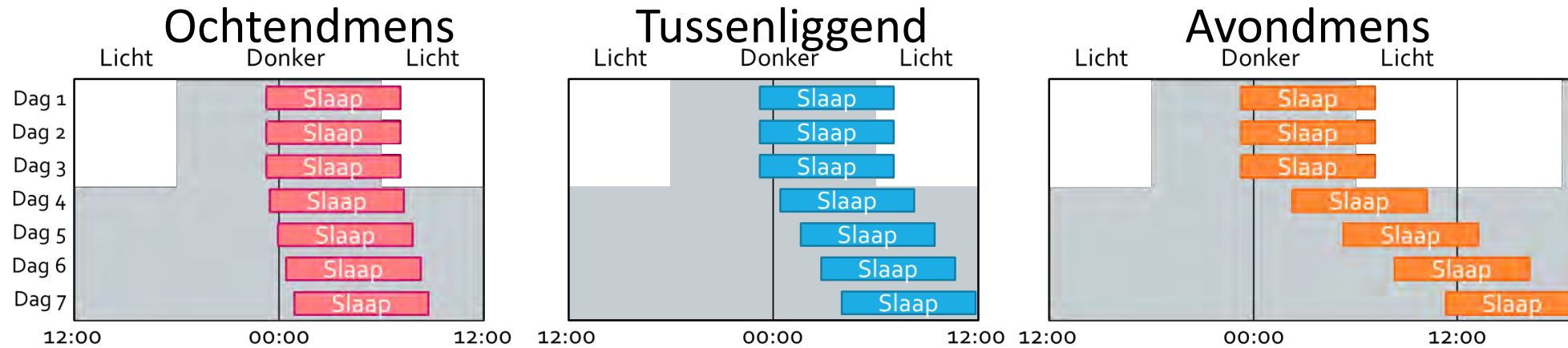
Aschoff's time isolation experiments (1965)



Circadiaan ritme: *circa* (ongeveer) + *dies* (dag)



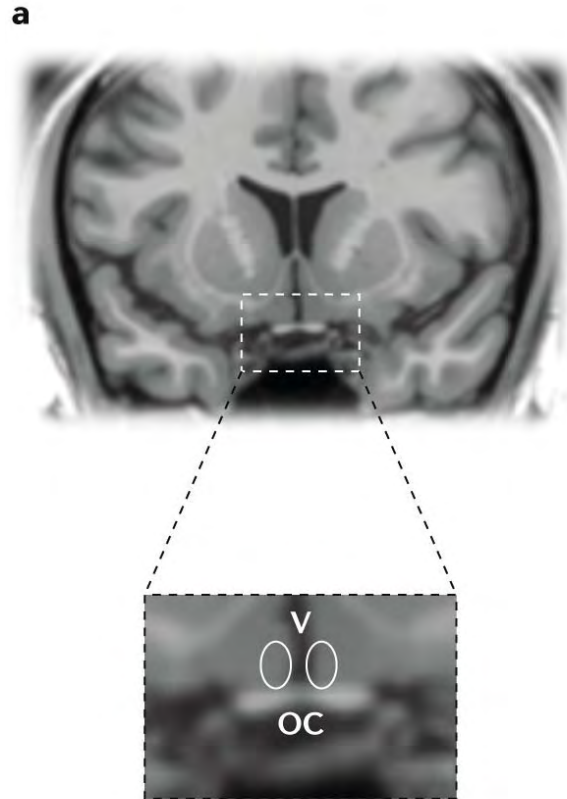
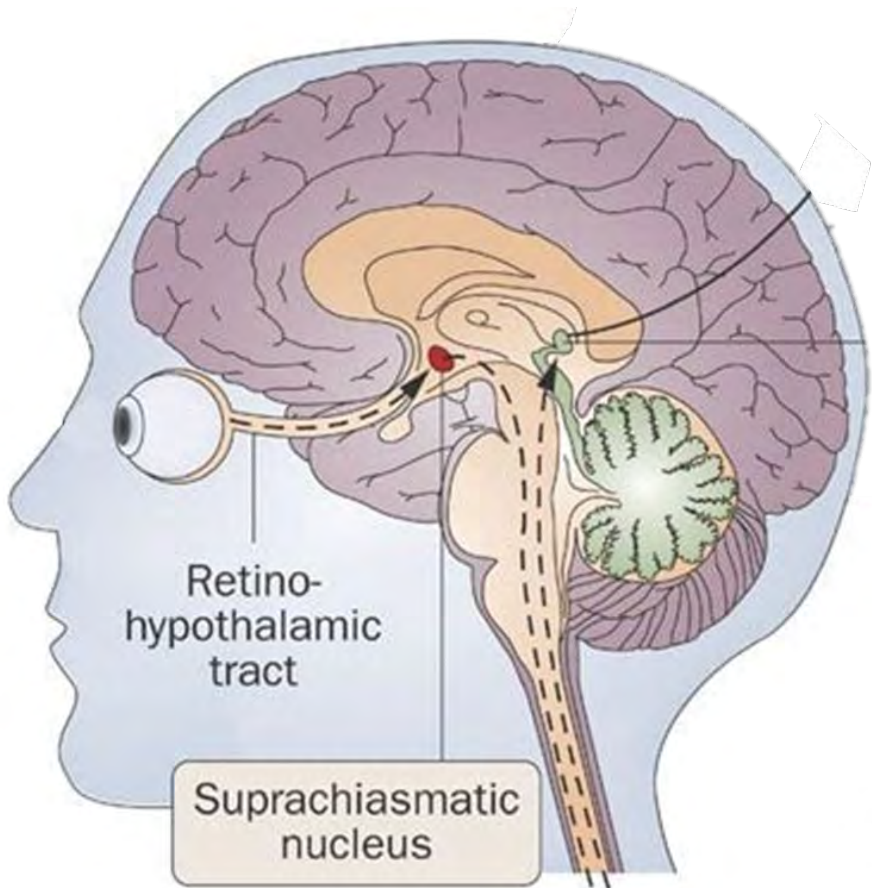
Verband tussen chronotype & omlooptijd





**Waar in het lichaam bevindt die
interne klok zich?**

Suprachiasmatische nucleus (SCN)

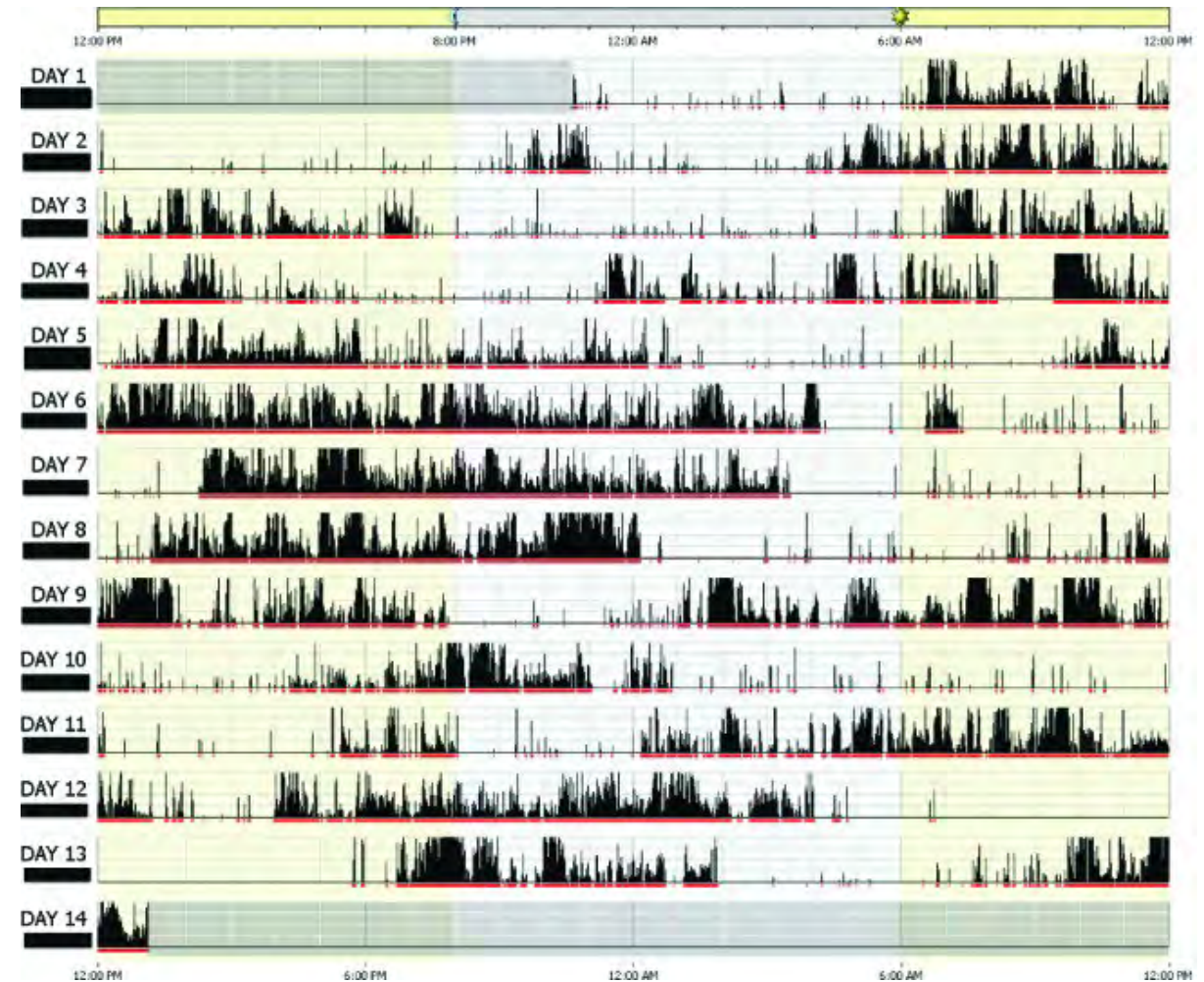
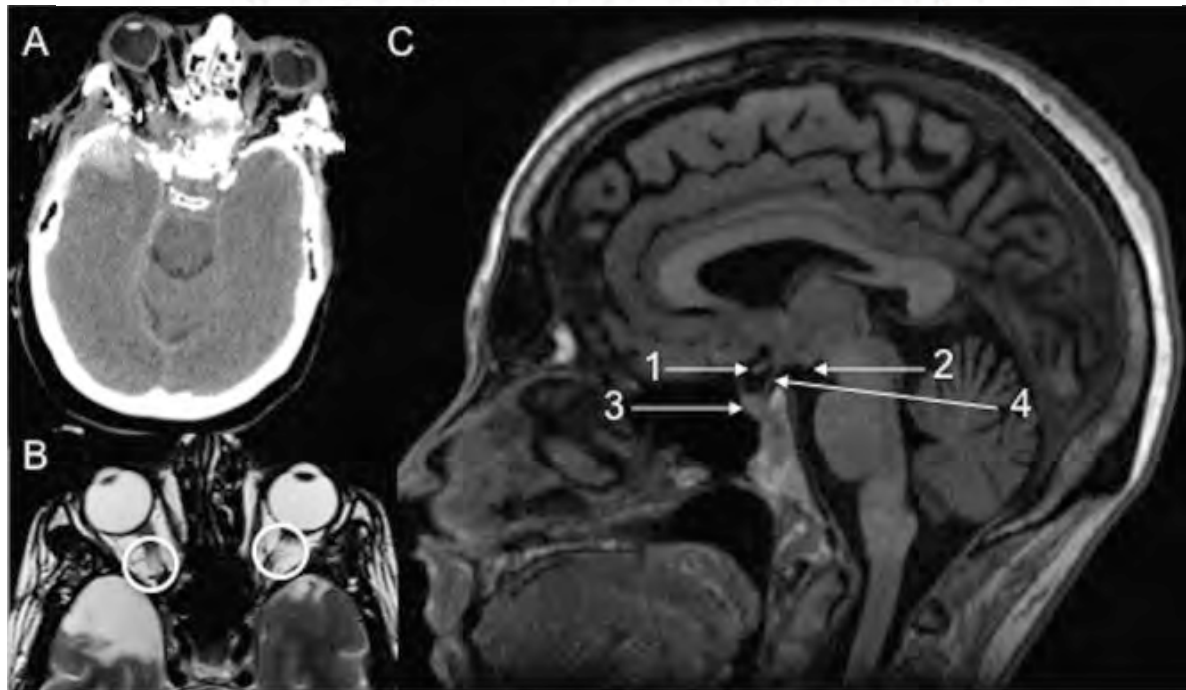


- SCN ligt in de hypothalamus, boven het optisch chiasma (OC)
- ~10,000 cellen aan beide zijde van het derde ventrikel (V)
- De SCN wordt gezien als de *centrale circadian klok* en stuurt de circadiane ritmes in het lichaam aan

Sleep-Wake Pattern Following Gunshot Suprachiasmatic Damage

Lourdes M. DelRosso, M.D.^{1,2}, Romy Hoque, M.D.¹; Stephanie James, M.D.²; Eduardo Gonzalez-Toledo, M.D. Ph.D.^{1,3};
Andrew L. Chesson Jr., M.D., F.A.A.S.M.¹

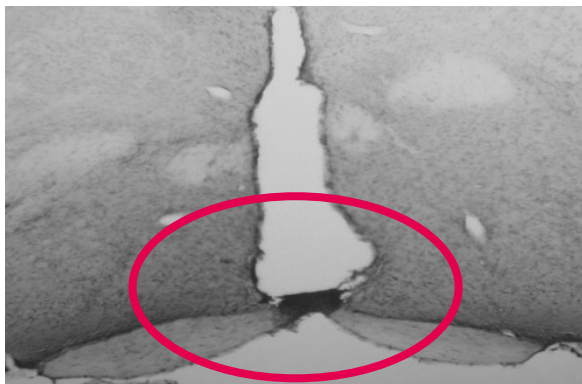
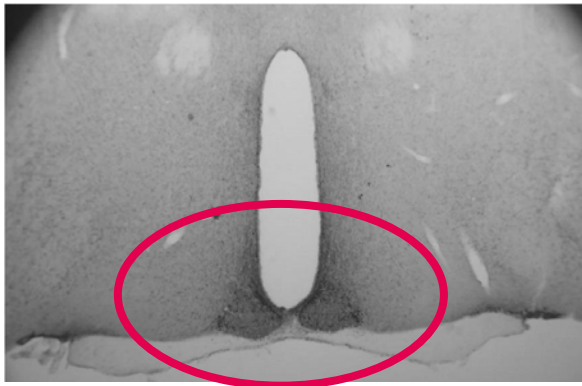
¹Division of Sleep Medicine, Department of Neurology, Louisiana State University School of Medicine, Shreveport, LA; ²Department of Family Medicine, Louisiana State University School of Medicine, Shreveport, LA; ³Department of Radiology, Louisiana State University School of Medicine, Shreveport, LA



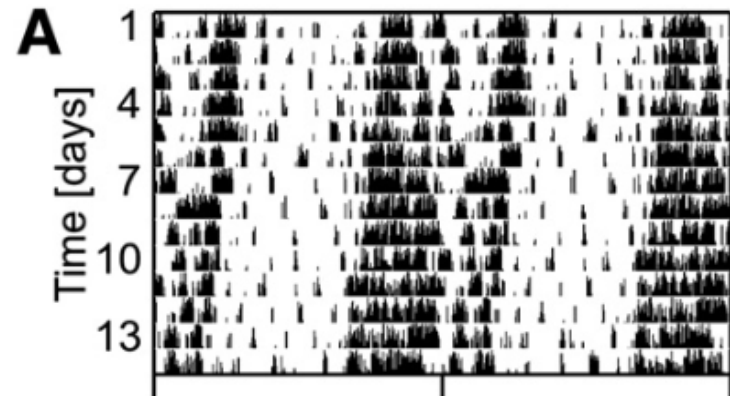
SCN genereert circadiane ritmes in gedrag



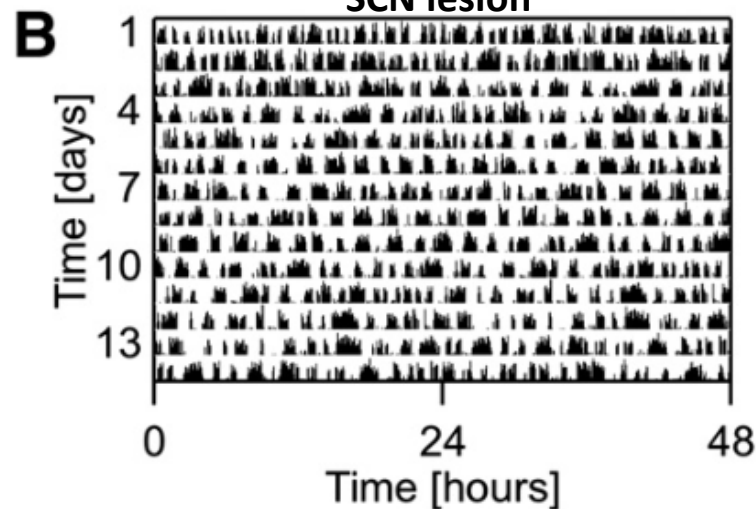
1) Patronen in fysieke activiteit na SCN ablatie



Sham lesion (control)

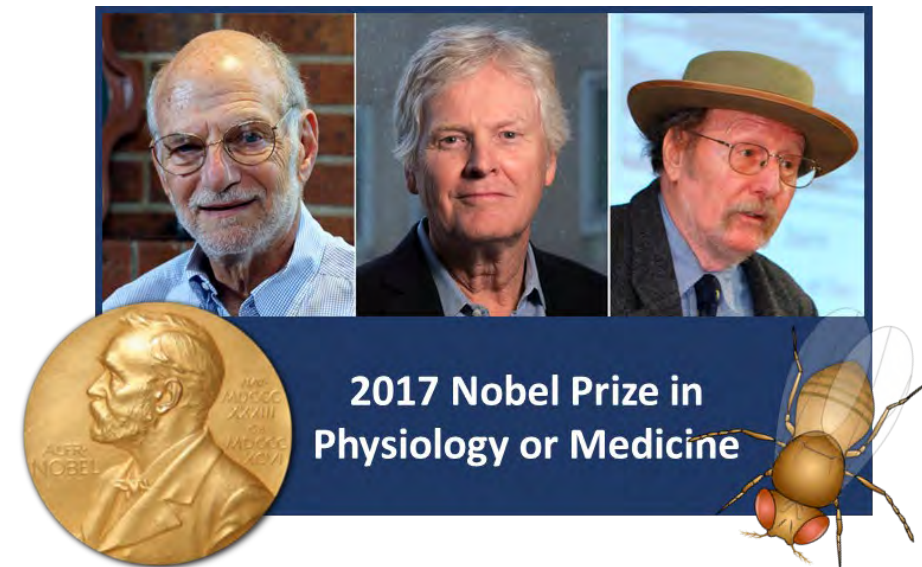
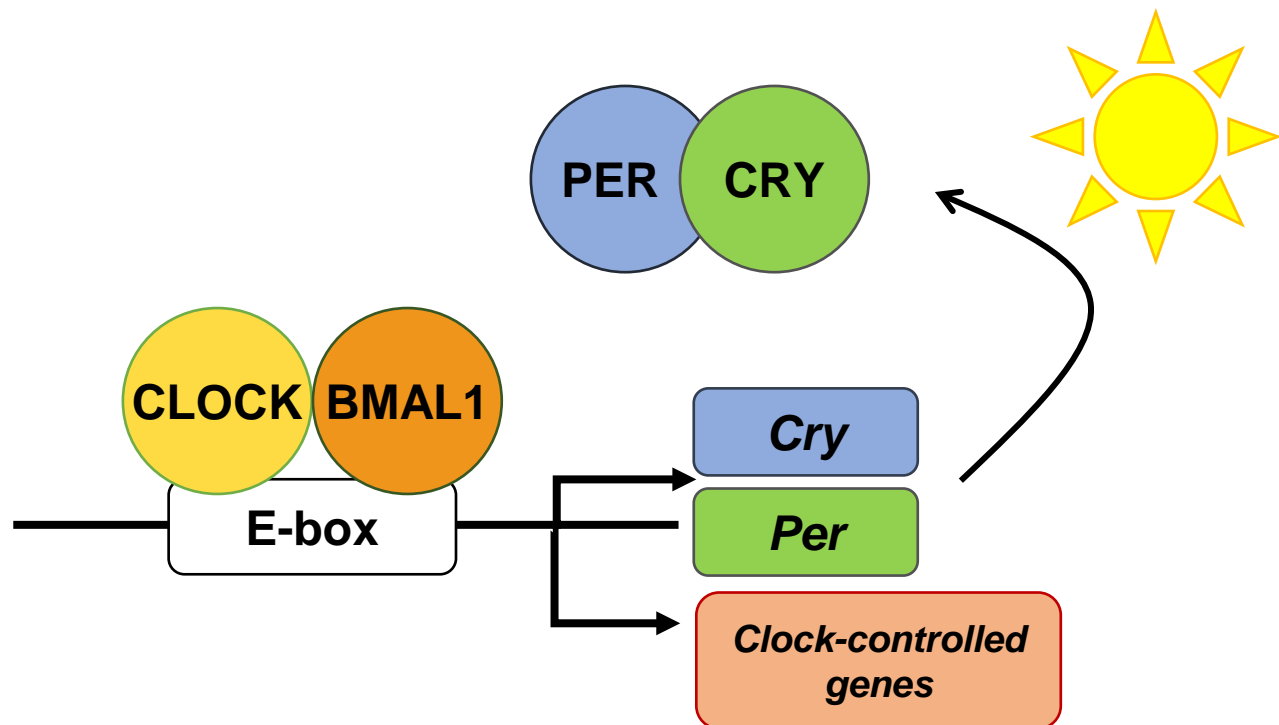


SCN lesion

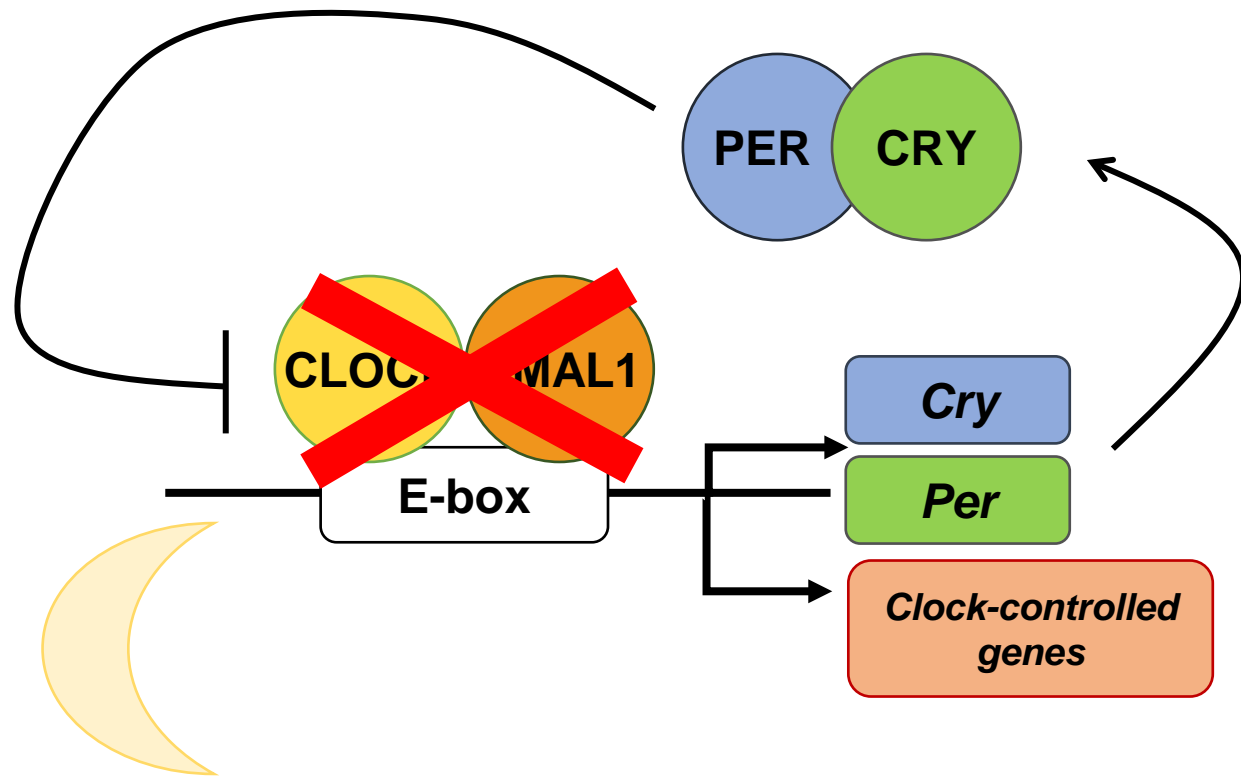


Coomans et al. (2013) Diabetes

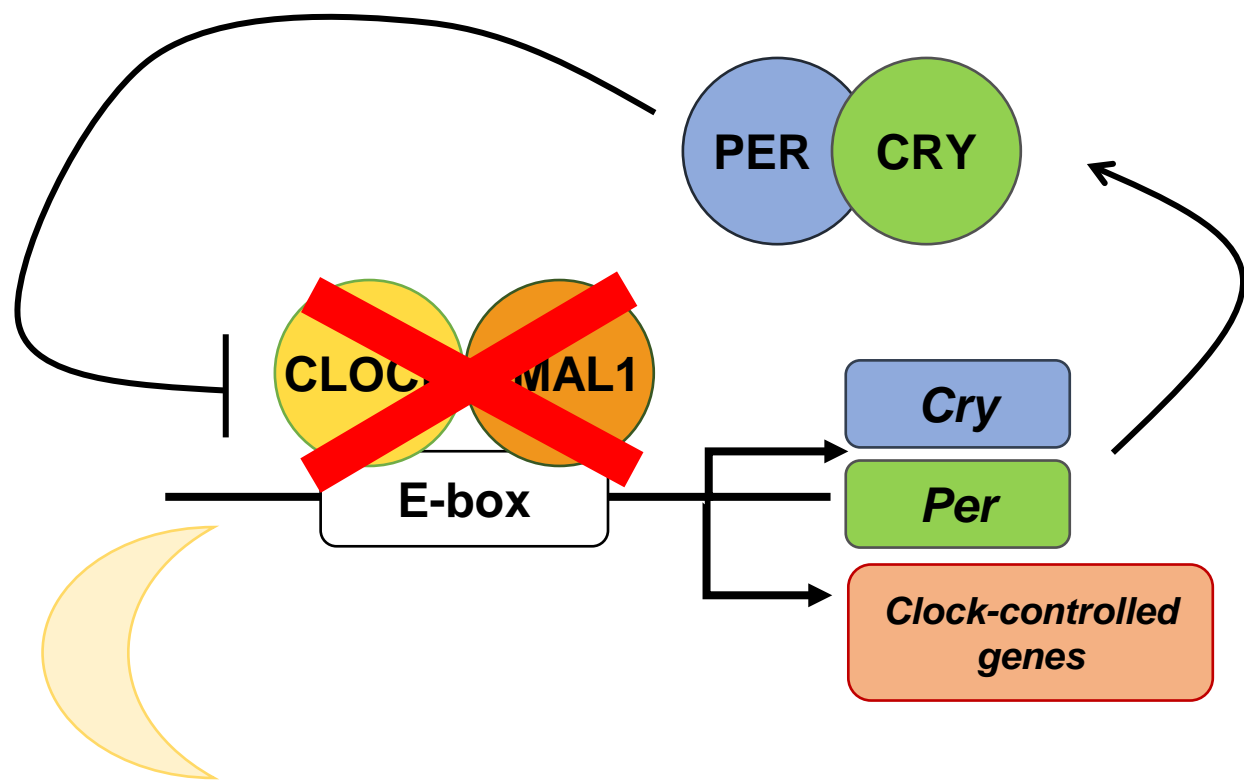
Moleculair terugkoppelingsmechanisme genereert circadiane ritmes in elke cel



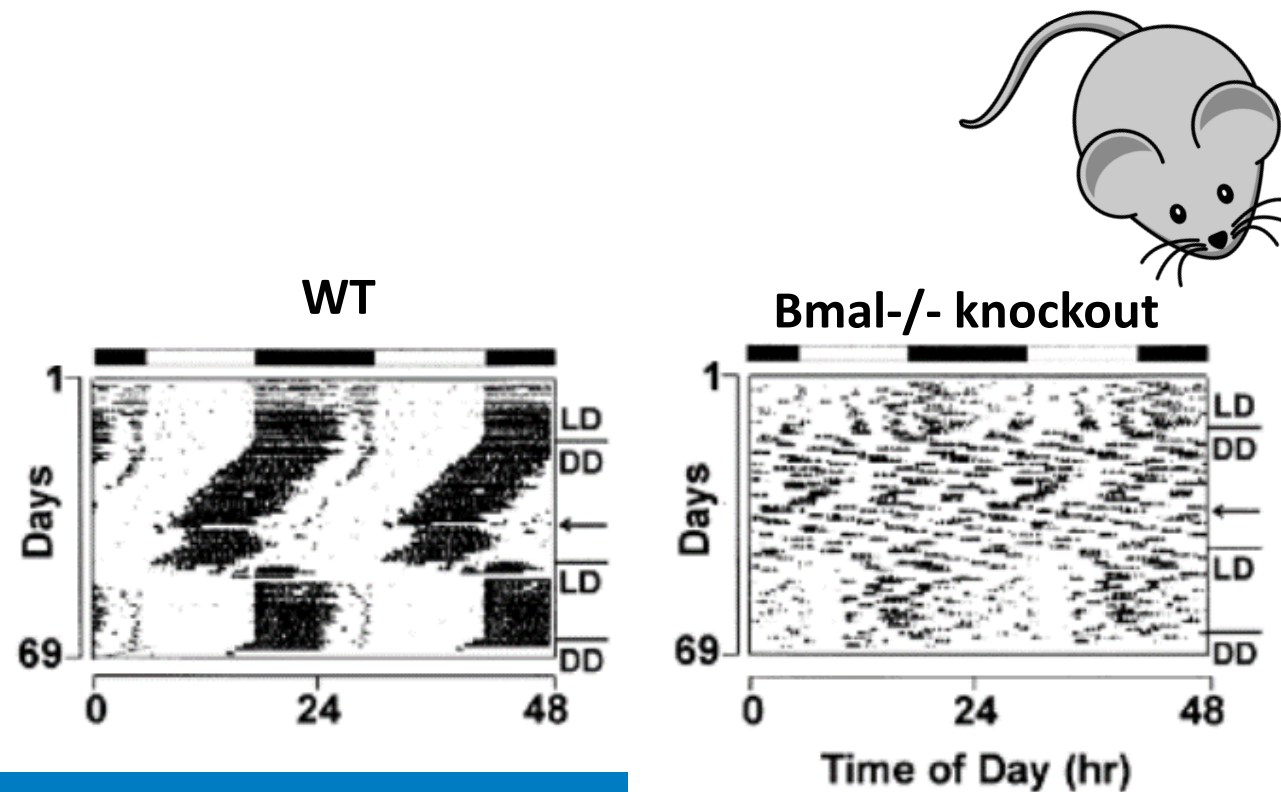
Moleculair terugkoppelingsmechanisme genereert circadiane ritmes in elke cel



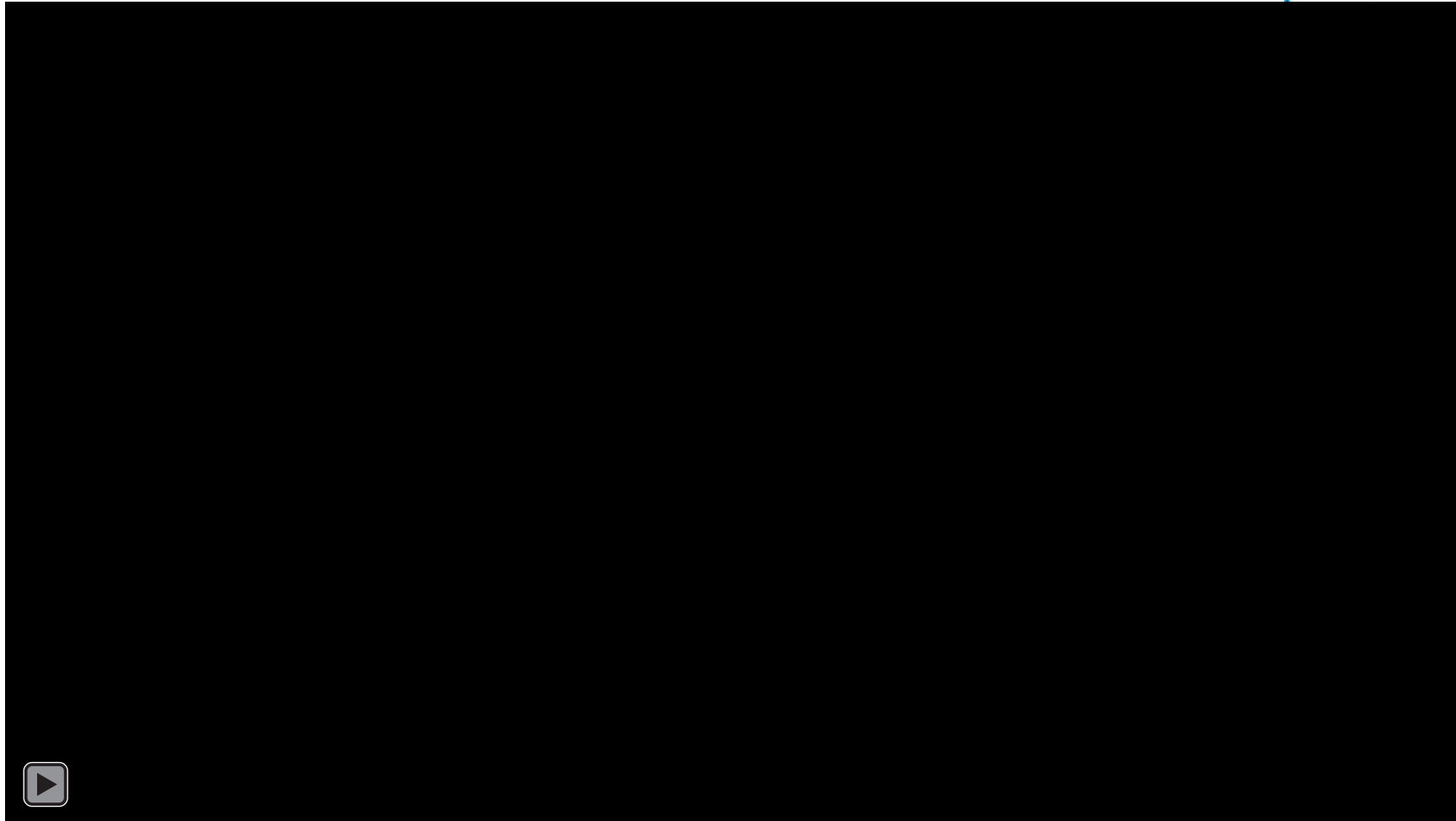
Moleculair terugkoppelingsmechanisme genereert circadiane ritmes in elke cel



Bunger et al (2002) Cell



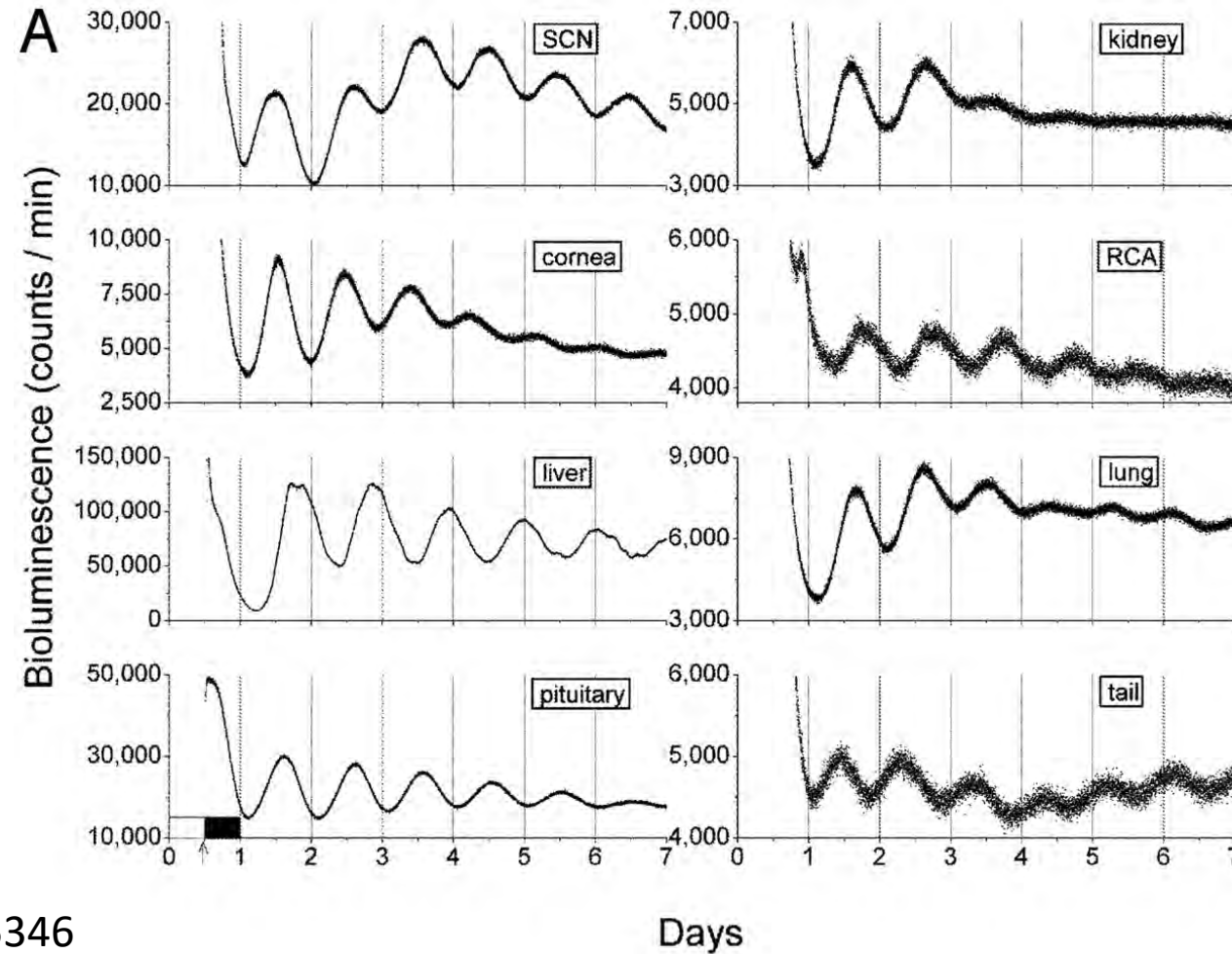
Circadiane ritmes in de expressie van het *Per2* gen in de SCN



Andere weefsels hebben ook een moleculaire circadiane klok

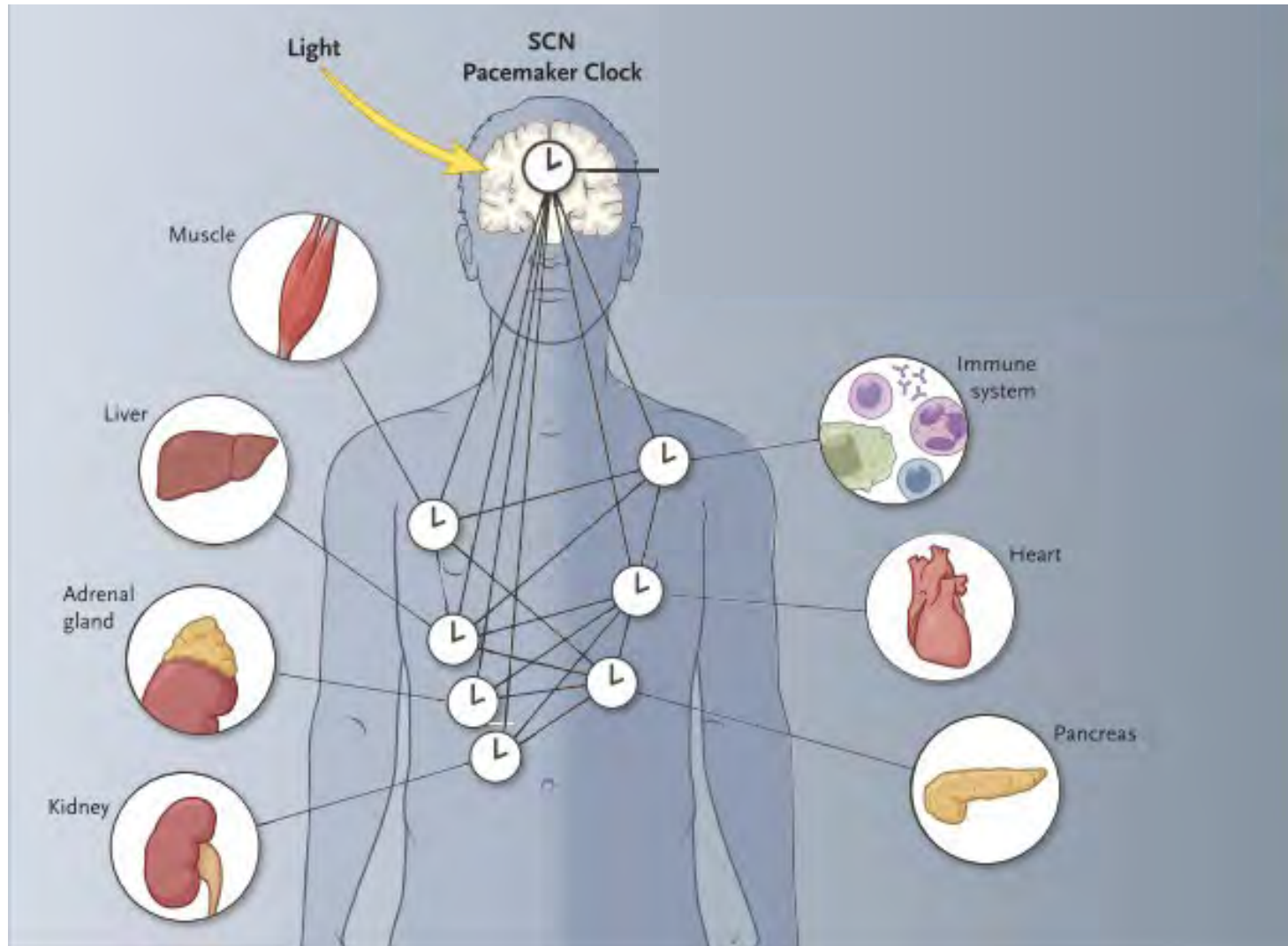


PER2:LUC bioluminescence



Yoo et al (2004): PNAS 101: 5339-5346

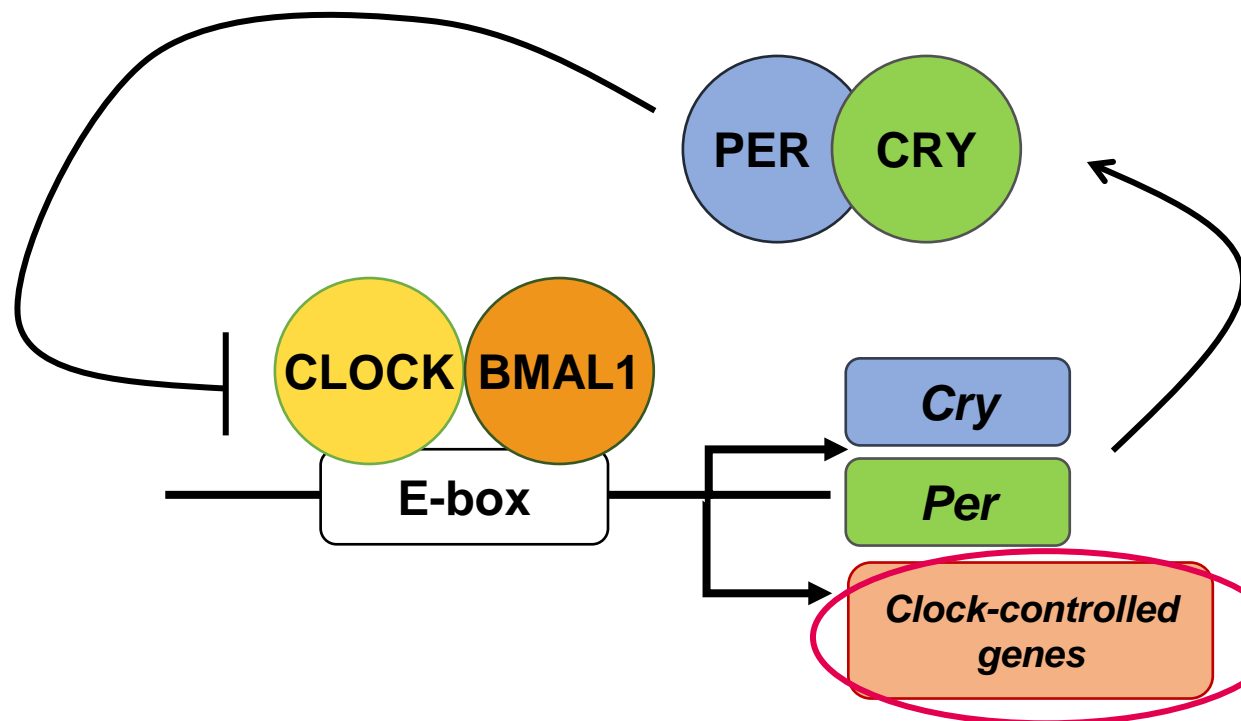
Functies van de centrale circadiane klok in SCN



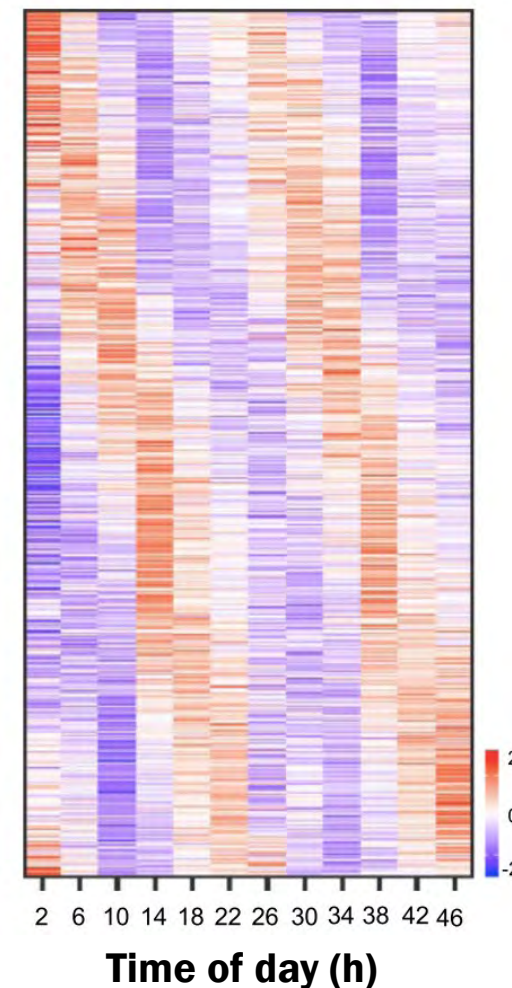
1. De SCN stuurt perifere klokken in het lichaam aan
2. De SCN zorgt ervoor dat alle ritmes in de pas blijven lopen met de 24-uurscyclus in de omgeving

Allada et al 2021, *NEJM*

Moleculair terugkoppelingsmechanisme genereert circadiane ritmes

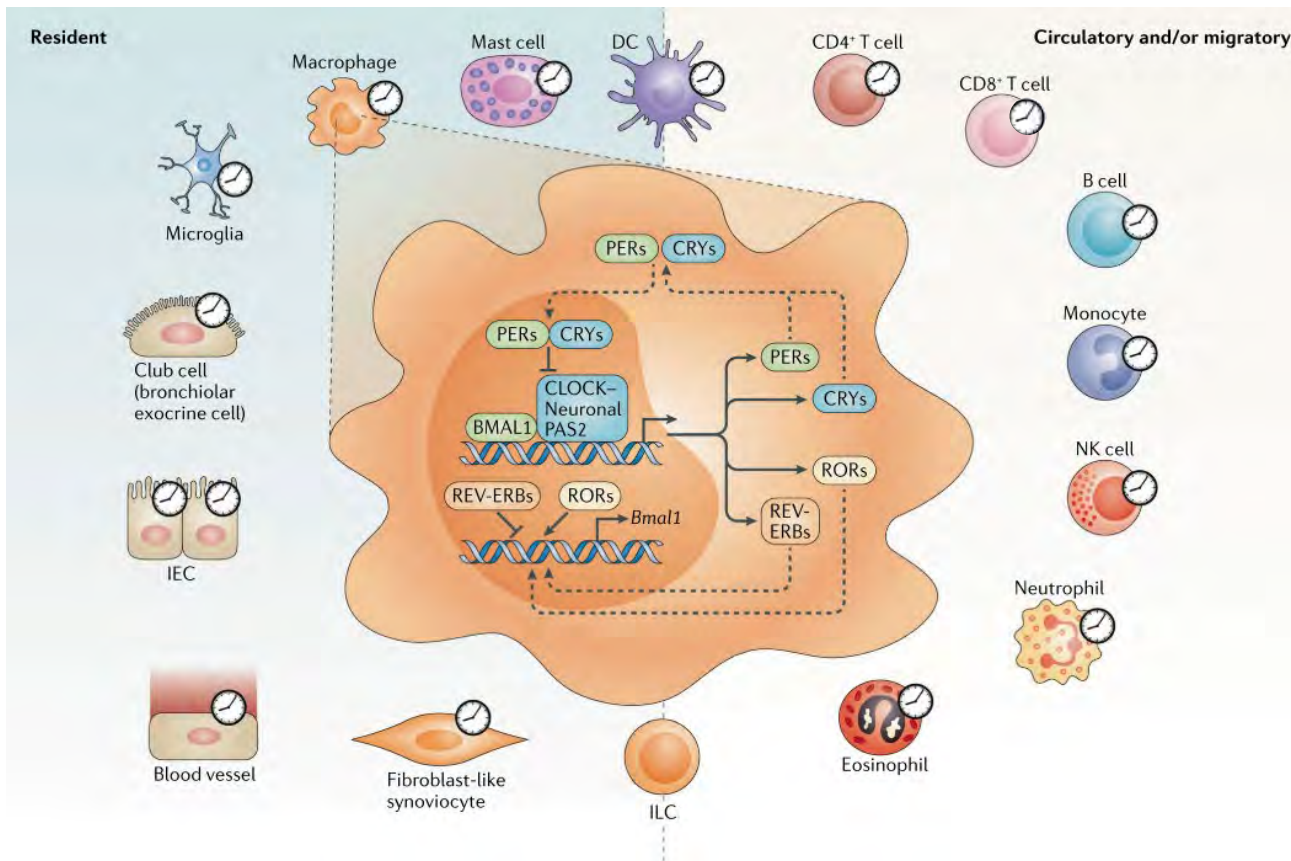


Klok-gereguleerde genexpressie in lymfeknopen



Sancar & van Gelder (2021) *Science*

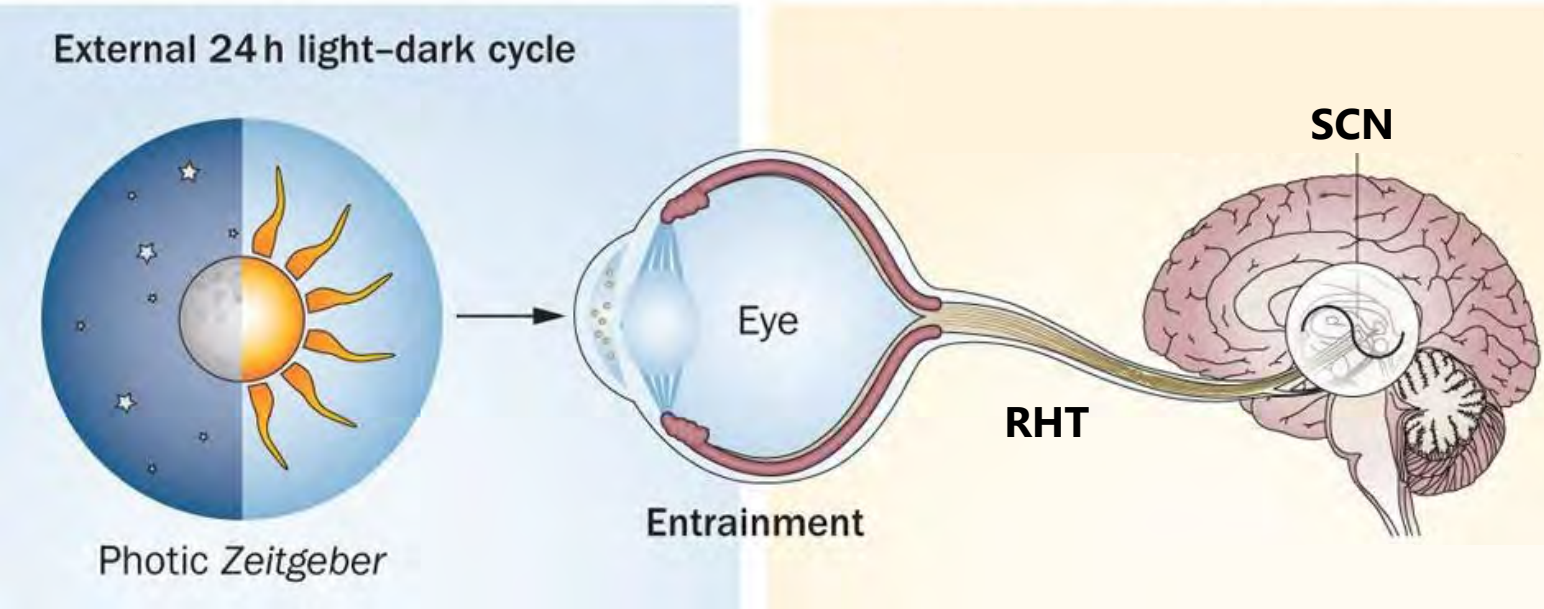
De biologische klok in het afweersysteem



- Neurodegeneration (multiple sclerosis)**
Melatonin decreases severity and/or incidence of experimental autoimmune encephalomyelitis¹³²
- Vaccination**
Increased influenza antibody titres in morning versus evening in vaccinated elderly population (≥65 years)⁷⁷
- Asthma**
Timed dosing increases effectiveness of multiple treatments¹³⁴
- Chemotherapy**
Timed treatment increases therapeutic index¹³³
- Arthritis**
Slow-release prednisolone allows peak drug availability at time of greatest need¹⁰⁸
- Bone marrow transplant**
Appropriately timed graft prolongs graft survival in mouse model⁴⁰

Scheiermann et al (2018) Nat. Rev. Immunol.

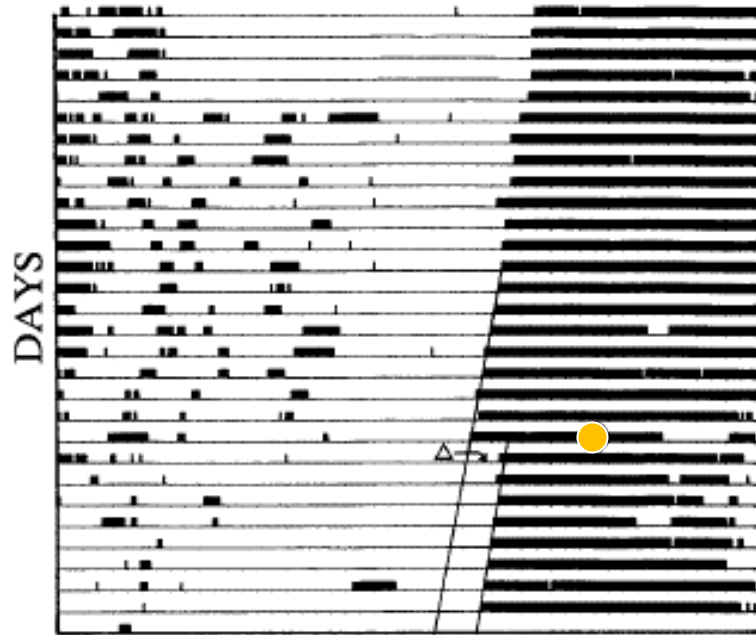
Functies van de centrale circadiane klok in SCN



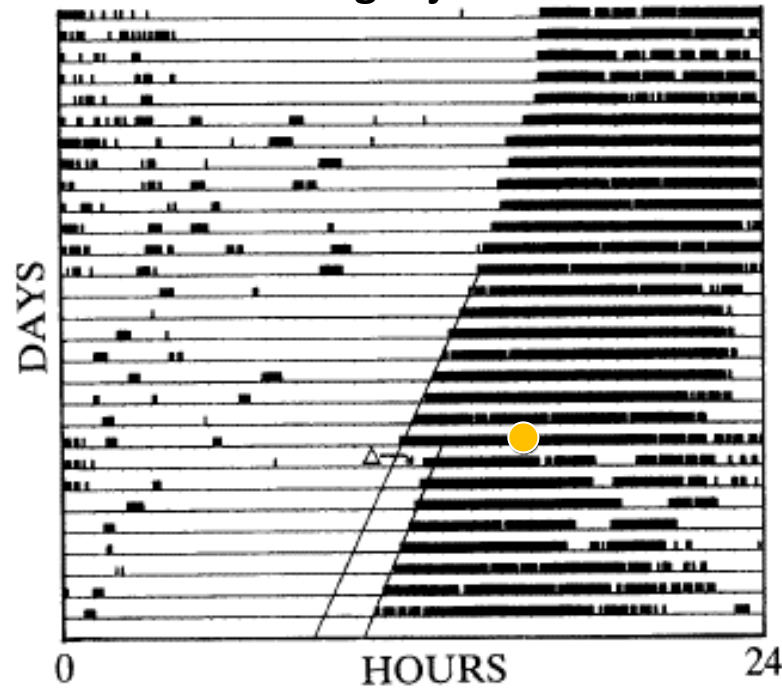
1. De SCN stuurt perifere klokken in het lichaam aan
2. De SCN zorgt ervoor dat alle ritmes in de pas blijven lopen met de 24-uurscyclus in de omgeving

Mysterie: de klok reageert ook zonder staafjes & kegeltjes op licht!

Wildtype muis



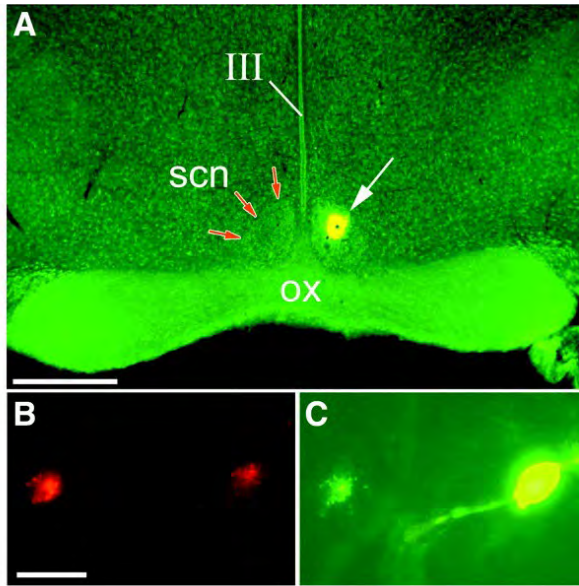
Muis zonder staafjes & kegeltjes



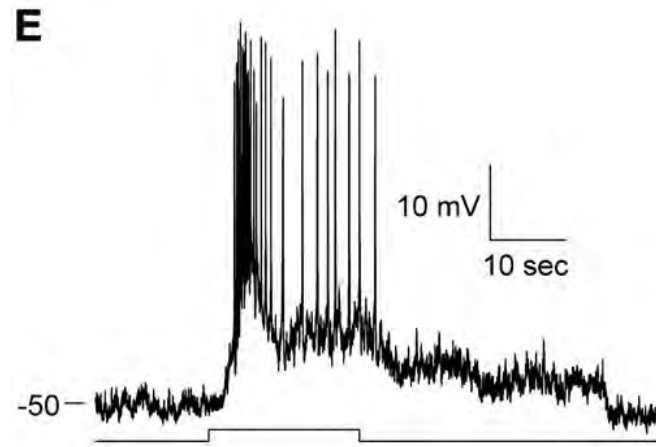
● Lichtstimulus

Is er een ander soort fotoreceptor dat signalen doorstuurt naar de SCN?

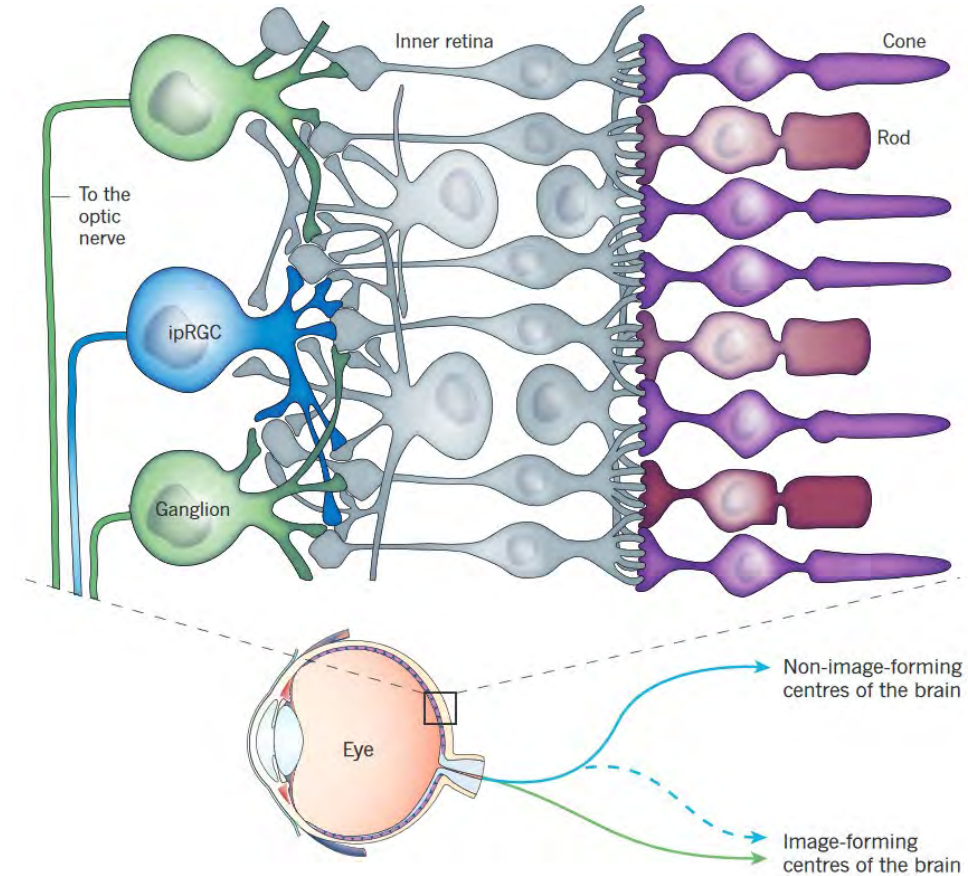
Sommige retinale ganglion cellen zijn lichtgevoelig en hebben directe projecties naar de SCN



Retrograde tracing from SCN cells revealed input from retinal ganglion cells



These cells are light responsive



Samenvatting Deel 1

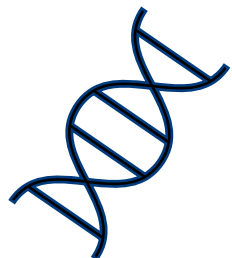
- Wat is de biologische klok?
 - De biologische klok is een intern uurwerk dat de 24-uursritmes in ons gedrag & fysiologie aanstuurt
- Waar zit de biologische klok en hoe werkt 'ie?
 - Dit circadiane systeem bestaat uit een centrale klok in de SCN en perifere klokken in vrijwel alle cellen in ons lichaam
 - In alle cellen komt een moleculair mechanisme tot expressie dat het ritme genereert
 - Licht zorgt ervoor dat het circadiane systeem in de pas blijft lopen met de omgeving

Deel 2: Wat zijn de gevolgen van verstoring van de biologische klok?

De samenleving is drastisch veranderd



Oorzaken van circadiane verstoring



Genetische factoren



Onregelmatige voedingspatronen



Ploegen-
diensten



(Sociale)
Jetlag



Slaap tekort



Ziekte &
veroudering



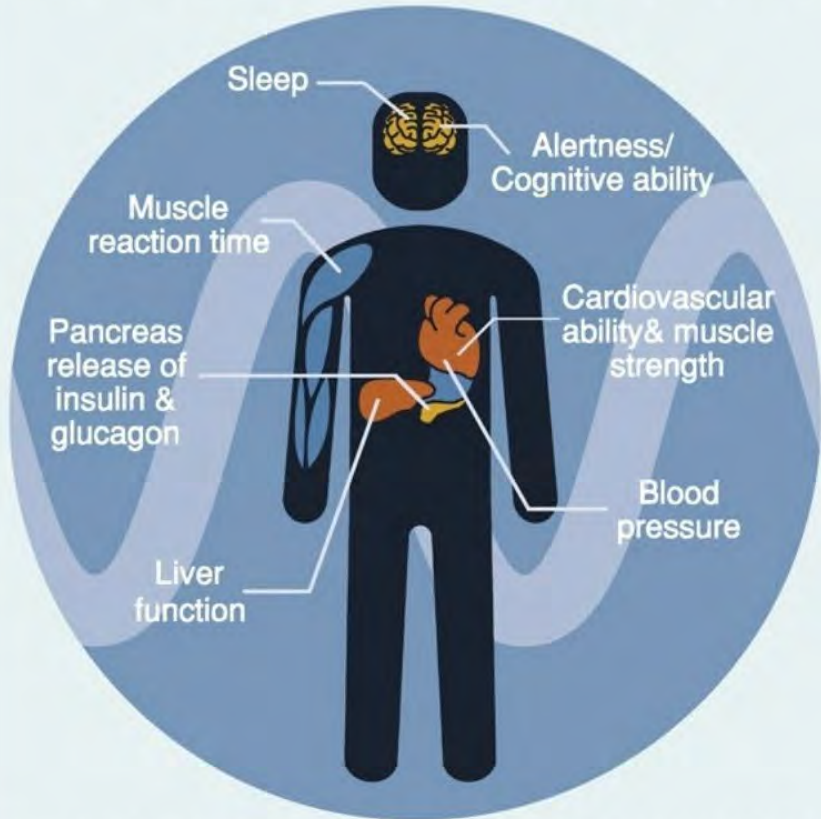
Kunst licht
tijdens de
nacht



Gevolgen?

Nadelige gezondheidseffecten van verstoorde klok

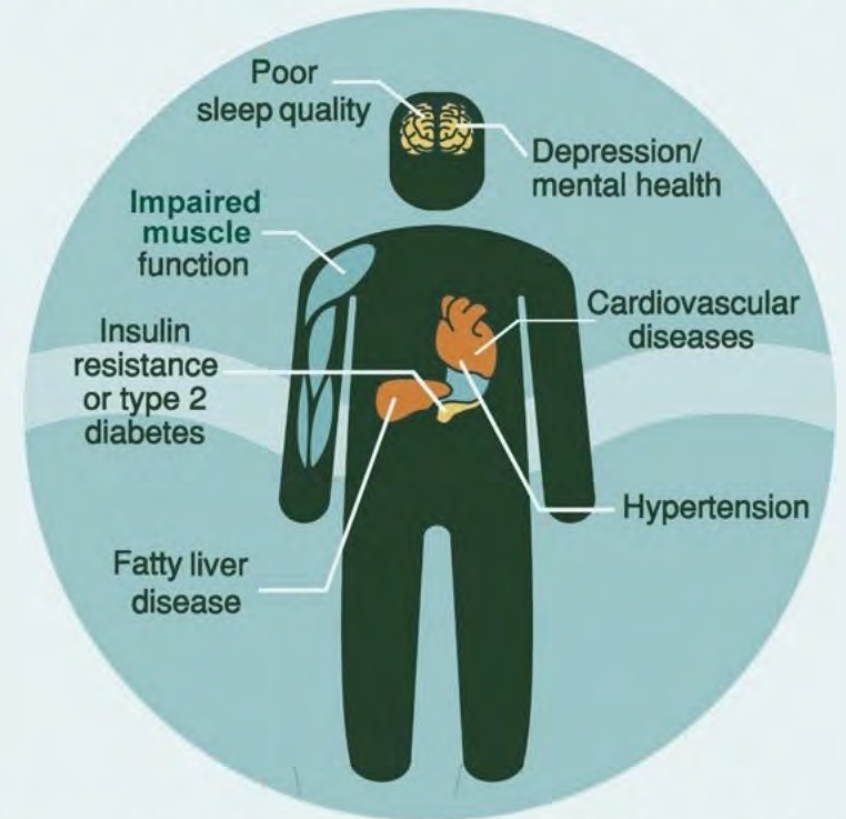
A HEALTHY CLOCK



Behavior that decreases circadian health & demotes healthy aging

- Shift work
- Jet lag
- Aging
- Erratic Lifestyle

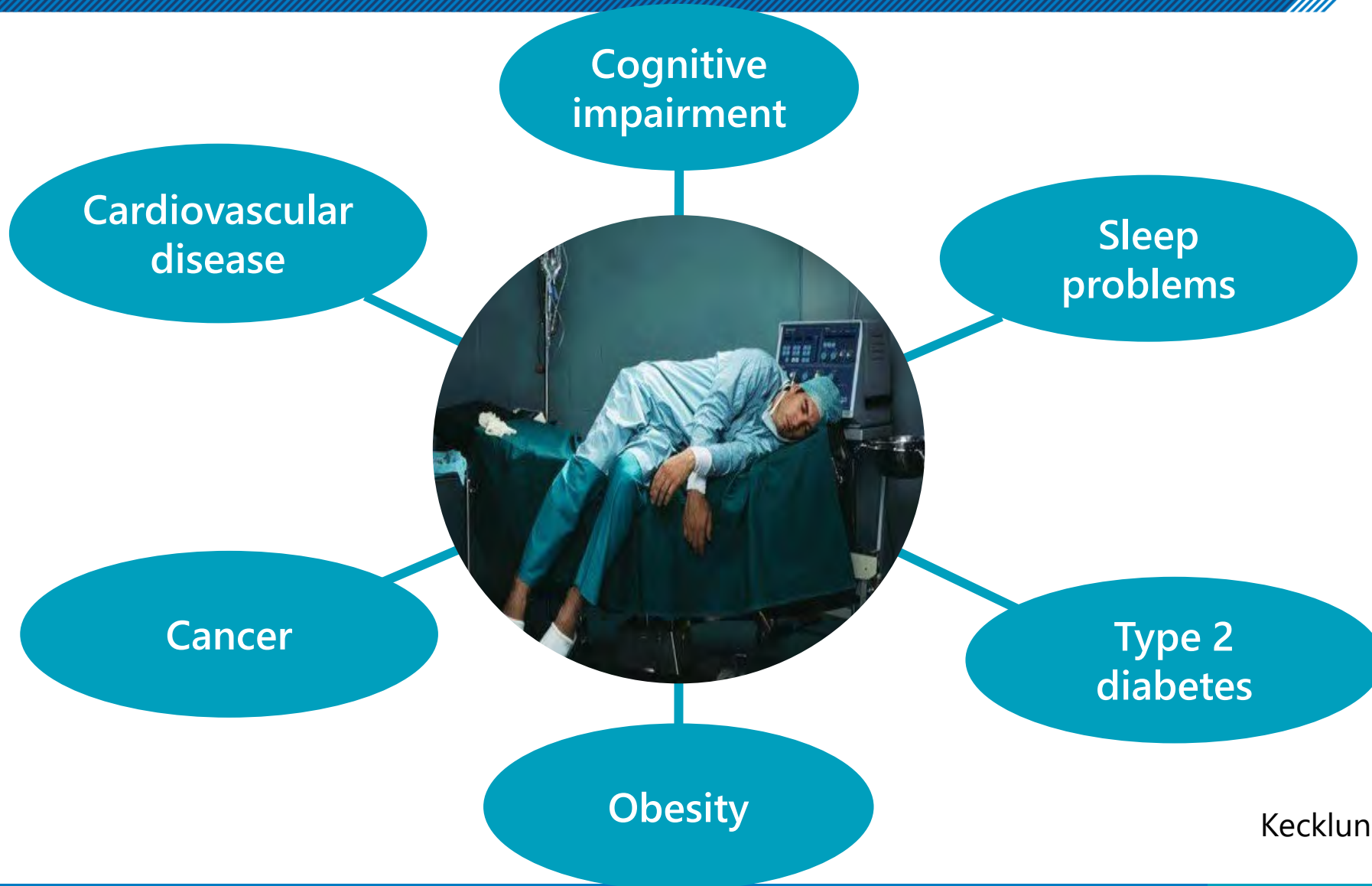
A DISRUPTED CLOCK



Improved sleep quality, mood, metabolism, cardiovascular health.
Decreased risk for disease.

Decreased sleep quality, mood, metabolism, cardiovascular health.
Increased risk for disease.

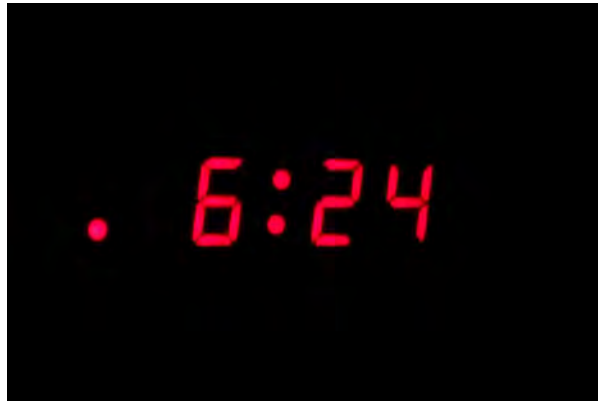
'Natuurlijk experiment': nachtdienstwerk



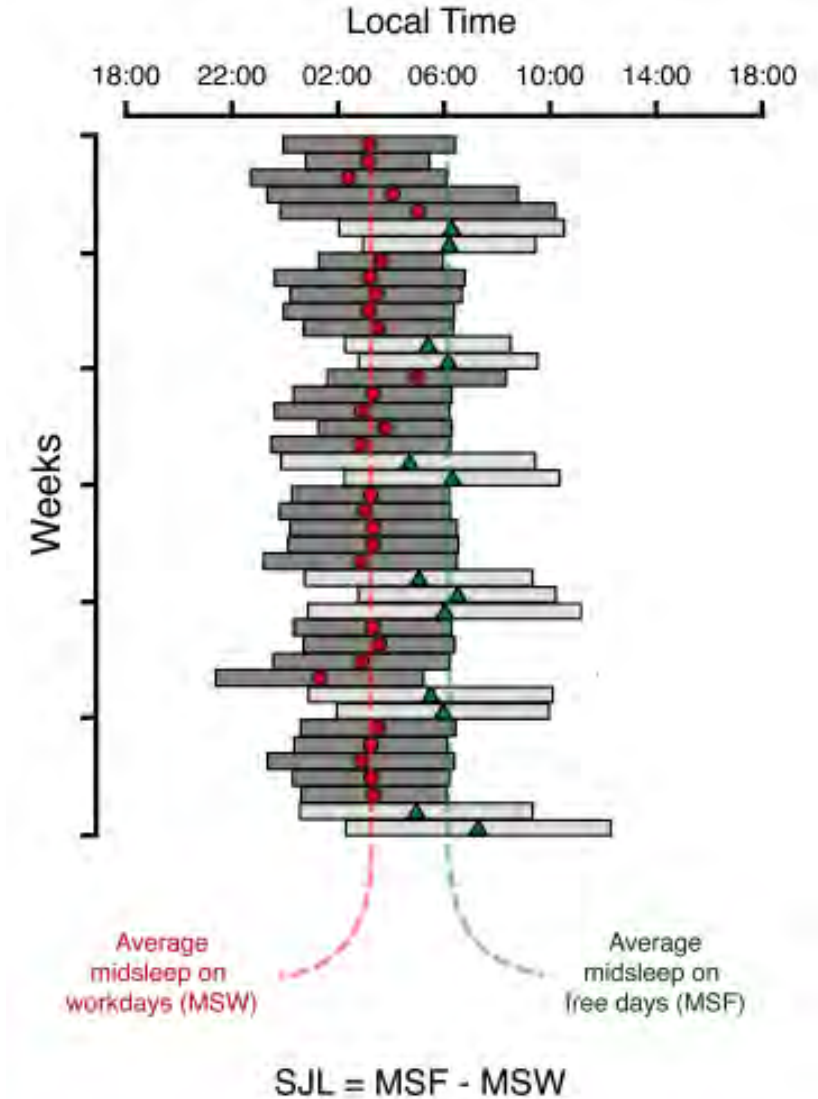
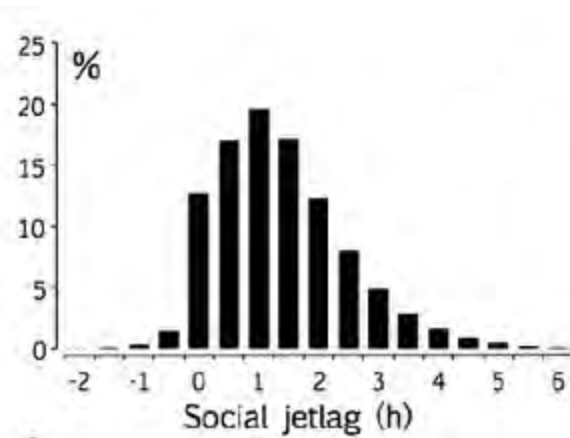
Kecklund et al (2016) BMJ

Sociale jetlag: mismatch tussen de interne biologische klok & sociale verplichtingen

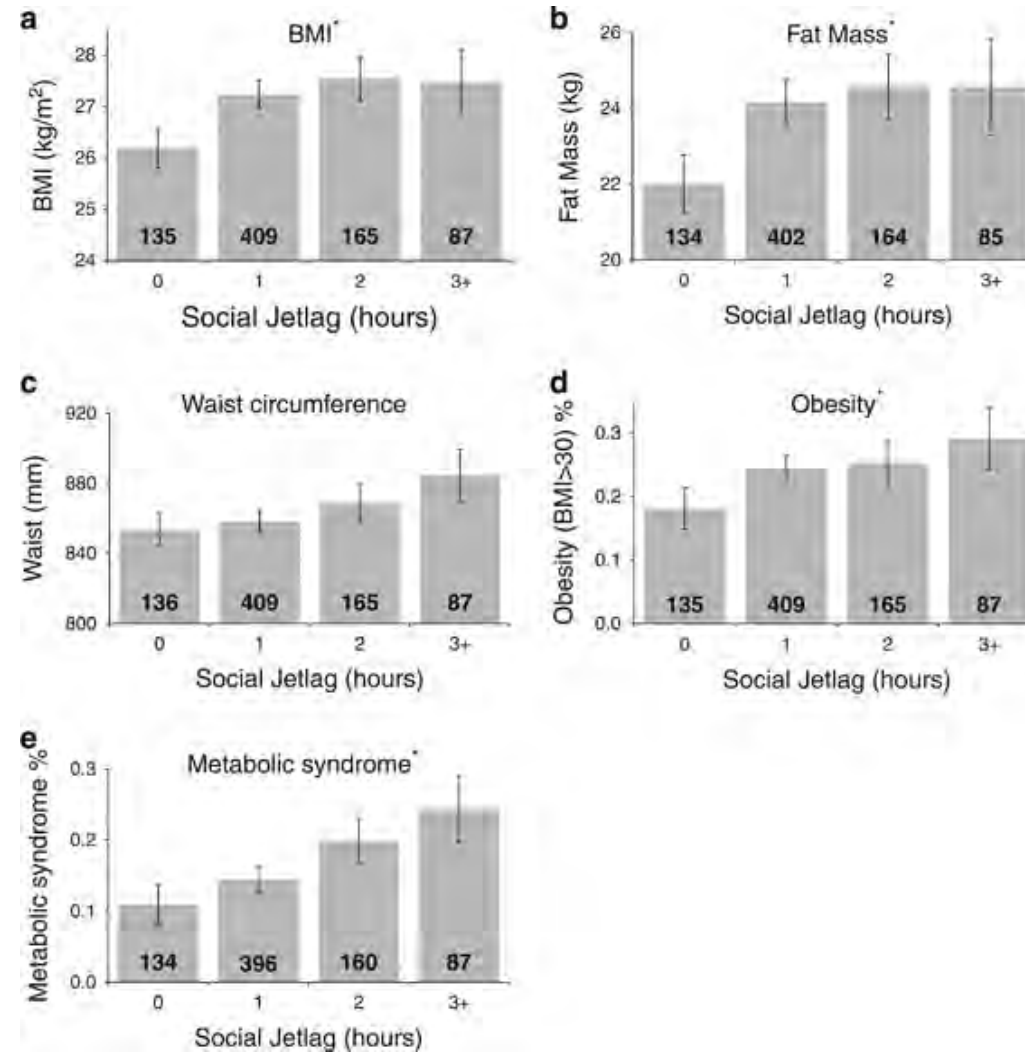
School- & werkdagen



Weekend



Sociale jetlag en metabole problemen



Parsons et al. (2015)
Int J Obesity

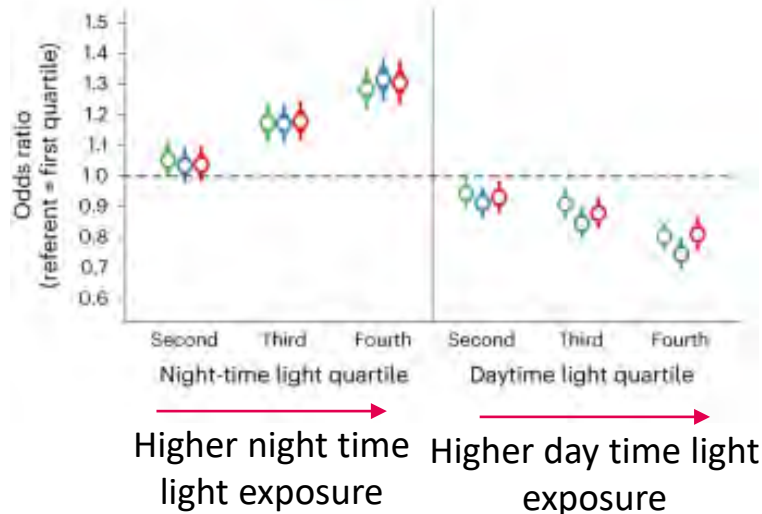
Ook belangrijk: voldoende licht & donkerte!



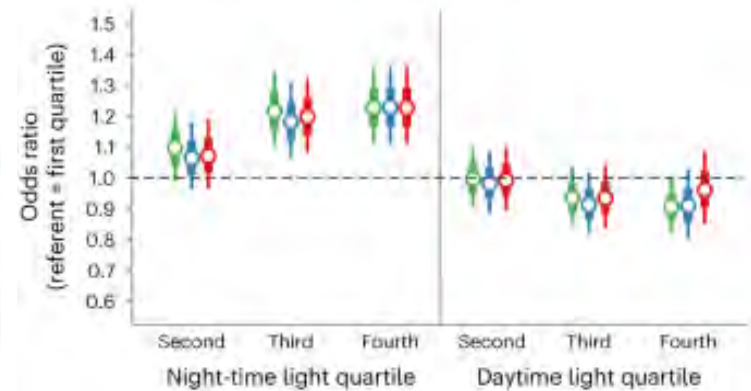
The Sydney Morning Herald

**‘Almost like injecting a drug’:
Sunlight seems to protect us from
depression, anxiety**

Major depressive disorder



Generalized anxiety disorder



Samenvatting Deel 2

- Allerlei aspecten van de 24-uursmaatschappij leiden tot verstoring van de biologische klok
- Circadiane verstoring gaat gepaard met allerlei nadelige gezondheidseffecten

Een *circadian-proof* samenleving

De 24-uursmaatschappij is een feit, maar wat kunnen we doen om meer rekening te houden met het circadiane systeem?

BioClock consortium (2021 – 2027)



Miljoenen subsidie om biologische klok gezond te houden

25 november 2020

Nederlandse onderzoekers slaan de handen ineen om samen met een reeks maatschappelijke partners onderzoek te doen om de biologische klok gezond te houden in onze moderne 24-uursamenleving. Het BioClock consortium ontvangt daarvoor een subsidie van maar liefst 9,7 miljoen euro. Het is een van de projecten die financiering

het programma van de Nationale Wetenschapsagenda (NWA) van de NWO, publiek vragen voor de wetenschap kon indienen.

biologische klok raakt verstoord door de 24-uursmaatschappij waarin we nu leven. Met het roject BioClock gaan onderzoekers zorgen dat de biologische klok gezond blijft. De plannen jken de hele samenleving: van de gezondheid van mensen tot en met de levende natuur en ehoud van biodiversiteit. Onderwerpen zoals ploegendiensten, optimale tijden voor



CLUSTER 1 – CLOCKS IN SOCIETY

- Gezonde verlichting
- Interventies voor nachtdienstwerkers
- Veroudering
- Onderwijs

CLUSTER 2 – CLOCKS IN HEALTHCARE

- Slaap & de klok in het ziekenhuis
- Mentale gezondheid
- Optimaliseren van vaccinatie
- Chronofarmacologie

CLUSTER 3 – CLOCKS IN THE ENVIRONMENT

- Nacht- vs dagdieren
- Lichtvervuiling & ecologie
- Spectrale effecten
- Biodiversiteit

Chronobiologie in het ziekenhuis

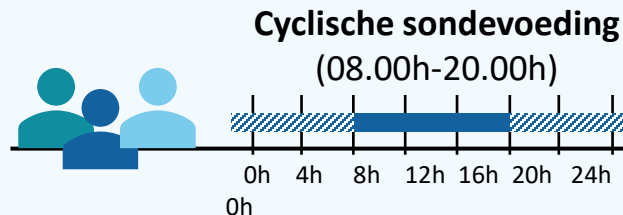
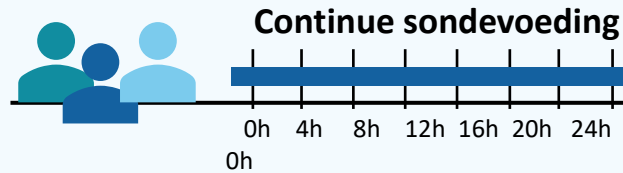
- Slechte slaap & verstoorde dag-nachtritmes behoren tot de meest gehoorde klachten van patiënten in het ziekenhuis
- **Hypothese:** verbeteringen in de licht-donkercyclus, voedingspatroon, geluid, interventies kunnen dit (gedeeltelijk) voorkomen

Verbetering van circadiane ritmes op de Intensive Care afdeling



Studiepopulatie:

- Patiënten op de Intensive Care
- Sondevoeding



Day 3



- 24-h rhythms in:**
- Body temperature
 - Heart rate variability
 - Vital signs
 - Sleep depth
 - Melatonin levels
 - Clock gene expression

CLUSTER 1 – CLOCKS IN SOCIETY

- Gezonde verlichting
- Interventies voor nachtdienstwerkers
- Veroudering
- **Onderwijs**

CLUSTER 2 – CLOCKS IN HEALTHCARE

- Slaap & de klok in het ziekenhuis
- Mentale gezondheid
- Optimaliseren van vaccinatie
- Chronofarmacologie

CLUSTER 3 – CLOCKS IN THE ENVIRONMENT

- Nacht- vs dagdieren
- Lichtvervuiling & ecologie
- Spectrale effecten
- Biodiversiteit

Chronotype beïnvloedt schoolprestaties (afhankelijk van tijdstip van de dag)

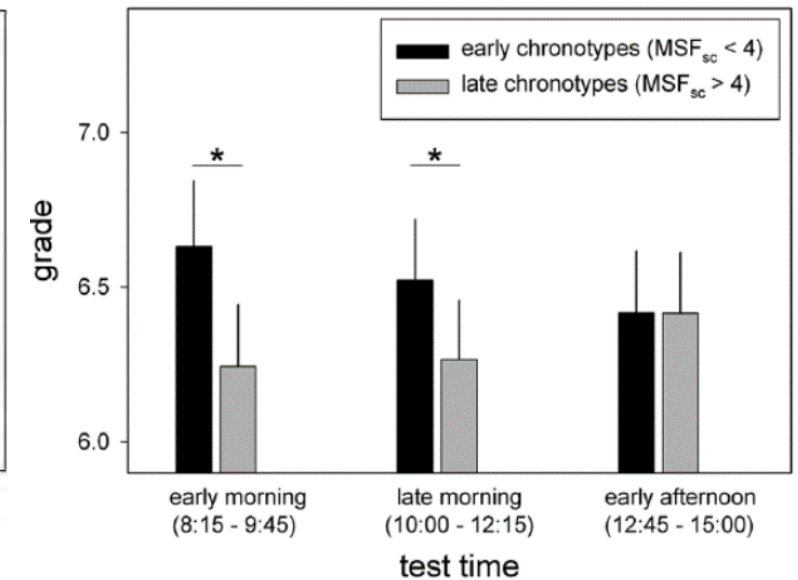
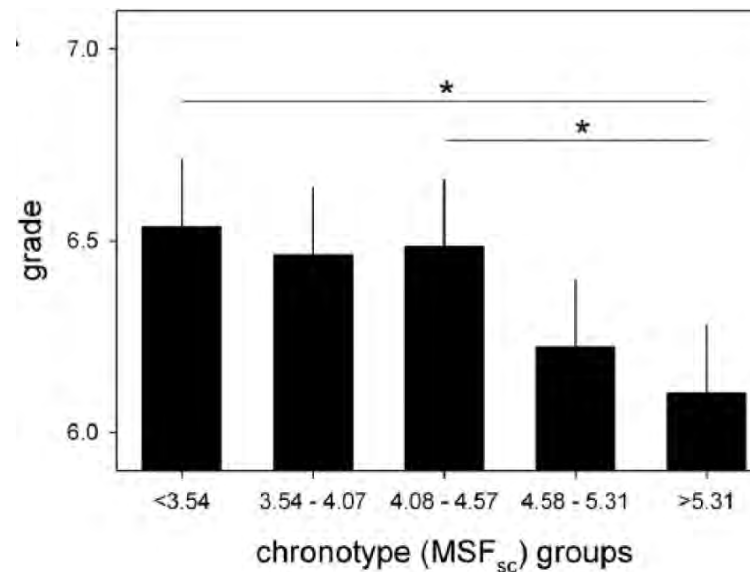


Voor tien uur heb je helemaal niets aan een tiener

Biologische klok Tieners moet je 's ochtends vroeg geen proefwerken laten maken, ontdekten twee scholieren. Hun profielwerkstuk is nu een wetenschappelijke publicatie.

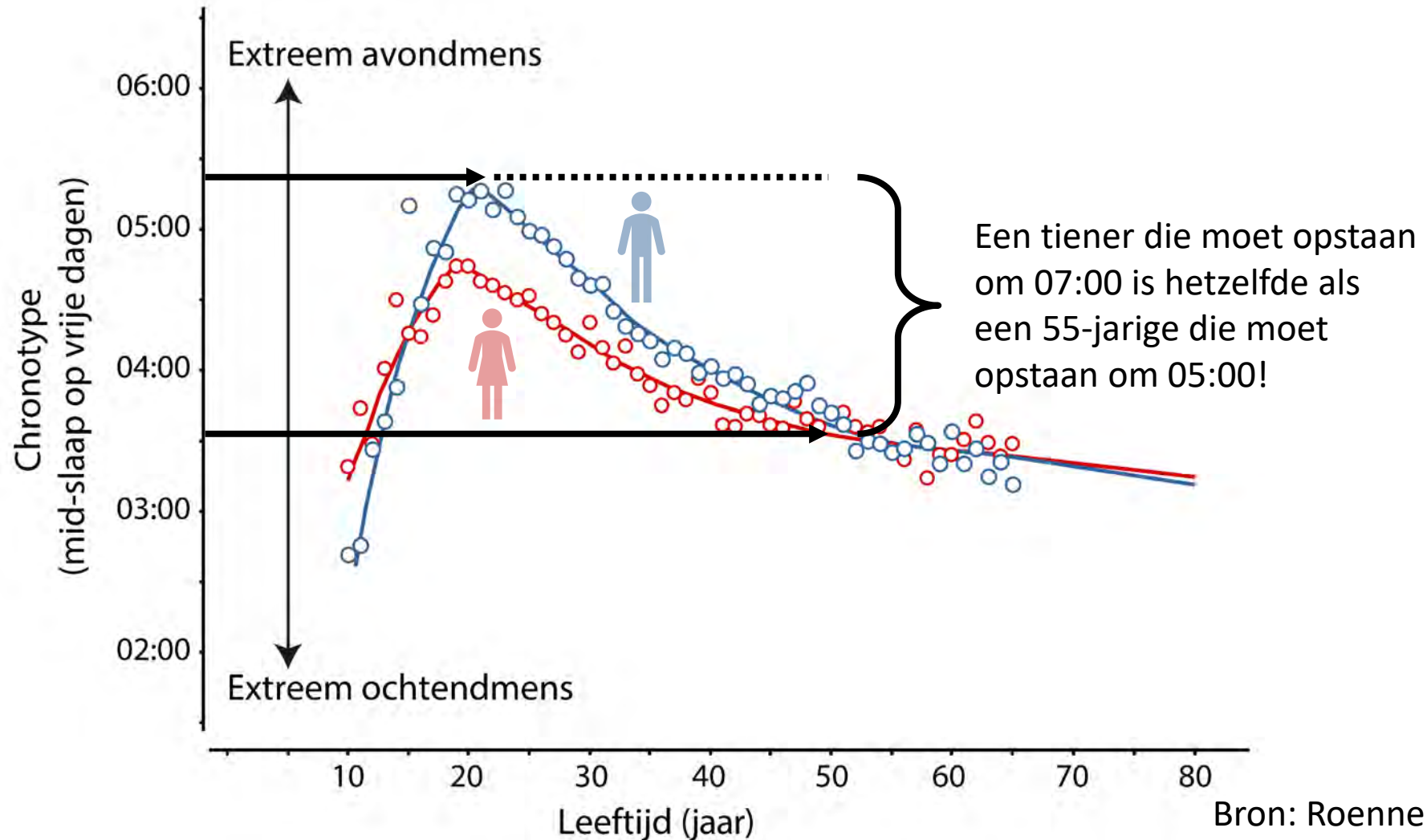
Door ELLEN DE BRUIN 27 DECEMBER 2014

Analyse van 4734 toetscijfers van 741 leerlingen van een school in Coevorden



Van der Vinne et al. (2015)
Journal of Biological Rhythms

Chronotype & leeftijd



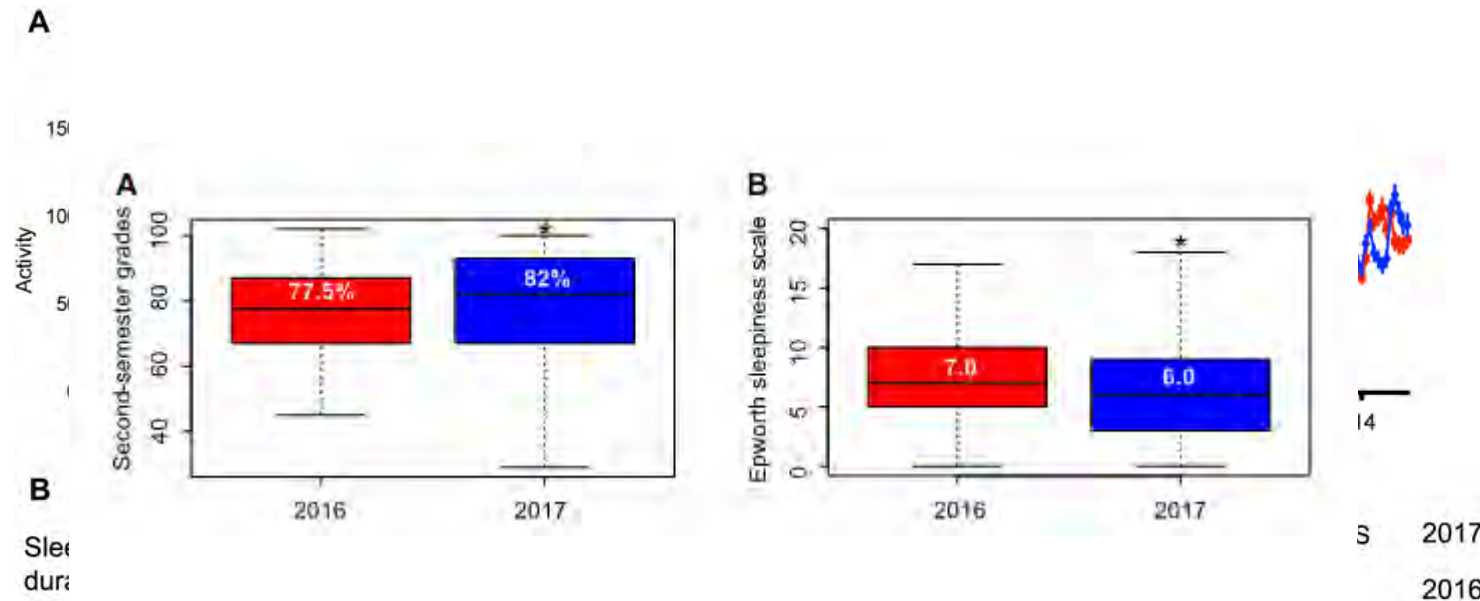
Bron: Roenneberg, 2004

Chronobiologie op school

- Begin van de schooldag verplaatst van 07:50 naar 08:45 bij alle middelbare scholen van het Seattle School District
- Slaap & activiteit gemeten d.m.v. accelerometer (polsbandje) in 80 leerlingen
- Slaapduur neemt toe door later begin van de schooldag
- Ook verbetering van cijfers & minder slaperige leerlingen!

Sleepmore in Seattle: Later school start times are associated with more sleep and better performance in high school students

Gideon P. Dunster¹, Luciano de la Iglesia¹, Miriam Ben-Hamo¹, Claire Nave¹, Jason G. Fleischer², Satchidananda Panda², Horacio O. de la Iglesia^{1,3*}



De biologische klok in de biologieles

- Sluit aan bij de directe belevingswereld van leerlingen

Papier slaapt stukken heter

Nachtrust Lezen in bec
achtergrondverlichting

27 DECEMBER 2014

Kop koffie in de avond vertraagt biologische klok

Voor het eerst is de invloed van cafeïne op het slaappatroon in harde cijfers uitgedrukt. Uit een experiment blijkt dat een kop koffie in de avond de biologische klok wel 40 minuten kan vertragen. De resultaten bevestigen de verstorende invloed van koffie op onze slaap, maar leiden mogelijk ook tot middelen tegen bijvoorbeeld een jetlag, zo schrijven onderzoekers uit Colorado in het vakblad *Science Translational Medicine*.

Door: Mickey Steijaert 16 september 2015, 17:59

Biologische klok ti
e klok: (

Voor tien uur heb je helemaal niets aan een tiener

ochtends vroeg
itdekten twee
nu een

voor hun profielwerkstuk, in
ijs van de Koninklijke
i. Maar de mooiste prijs kregen
(18) uit Dalen afgelopen
hrift *Journal of Biological*
de statistische analyses en het
ogen en psychologen uit

De biologische klok in de biologieles

- Sluit aan bij de directe belevingswereld van leerlingen
- Kan het systeemdenken bevorderen

De biologische klok in de biologieleles

- Sluit aan bij de directe belevingswereld van leerlingen
- Kan het systeemdenken bevorderen
- **Biologische klok kan gebruikt worden als context voor verschillende onderwerpen:**
 - Gedrag en interactie
 - Waarneming & zintuigen
 - Genetica
 - Evolutie
 - Hormoonhuishouding

De biologische klok in de biologieles

- Sluit aan bij de directe belevingswereld van leerlingen
- Kan het systeemdenken bevorderen
- Biologische klok kan gebruikt worden als context voor verschillende onderwerpen:
 - Gedrag en interactie
 - Waarneming & zintuigen
 - Genetica
 - Evolutie
 - Hormoonhuishouding
- Kan een leuke manier zijn om onderzoeksvaardigheden op te doen

Meer informatie & inspiratie

- www.bioklok.nl
- www.bioclockconsortium.org
- In ontwikkeling: lesmateriaal over de biologische klok



Hogeschool van Amsterdam



Samenvatting

- De biologische klok is een intern uurwerk dat de 24-uursritmes in ons gedrag & fysiologie aanstuurt
- 24-uursmaatschappij leidt tot circadiane verstoring, wat gepaard gaat met nadelige effecten voor de gezondheid
- De mogelijkheden om meer rekening te houden met de biologische klok in de samenleving zijn eindeloos
 - Ziekenhuizen, gezondheidszorg, scholen, werktijden, natuur
- De biologische klok verdient een plek in het onderwijs



Dank voor het luisteren!

Vragen?

