

KLOKKEN TEGEN



Afvallen? Een kwestie van meer bewegen en minder eten, zo weet iedereen. Maar mogelijk moet daarnaast een derde weg worden bewandeld: een betere afstelling van onze biologische klok. In de moderne 24-uurs maatschappij is die flink van slag, waardoor ook de natuurlijke stofwisseling verstoord lijkt. Dat opperden onderzoekers van het AMC en het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen onlangs in *Endocrinology*.

Met een perfect gevoel voor timing haalden chronobiologen van de Rijksuniversiteit Groningen eind oktober het nieuws. Uitgerekend in de week dat de zomertijd afliep werden de resultaten bekend van een grote internationale online-enquête onder vijftigduizend personen. Vooral avondmensen zouden gedurende de zomertijd kampen met een verstoord slaapritme, terwijl hun problemen verdwijnen zodra de wintertijd weer ingaat. Daarmee lijkt het effect van de zomertijd op onze biologische klok veel groter dan tot nu toe werd gedacht. Misschien moet het halfjaarlijkse geschakel zelfs helemaal worden afgeschaft, suggereerden de Groningse onderzoekers in de media.

Volgens bioloog Dries Kalsbeek van het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (NIN, het vroegere Herseninstituut achter het AMC) gaat dat laatste wat ver. 'Al klopt het helemaal dat een verstoorde biologische klok veel invloed heeft op ons lichaam. Maar dat is niets nieuws. We zien het ook in onze eigen studies en iedereen kent wel de jetlag na een lange vliegreis vanuit een andere tijdzone.'

NIEUW FENOMEEN

Begin vorig jaar kwam daar in de wetenschappelijke literatuur een nieuw fenomeen bij: de 'sociale' jetlag, waarbij de werkelijke en de gevoelsmatige tijd (lees: de biologische klok) voortdurend uit de pas lopen. Die sociale jetlag werd geïntroduceerd door Till Roenneberg van de Ludwig-Maximilians-Universiteit in München, het instituut waar ook de Groningse biologen mee samenwerken. Roenneberg en consorten ontdekten tijdens een grote studie naar slaap- en waakgedrag dat getuwoordig bij meer dan de helft van de mensen de

VET

lichaamsklok uit fase is met de omgevingstijd. 'Heel vroeger zag je dat eigenlijk alleen gebeuren bij arbeiders die ploegdiensten draaiden', vertelt Kalsbeek. 'De leefstijl van de westerse bevolking is de afgelopen vijftig jaar echter drastisch veranderd. Door de 24-uurs economie zit er bij de moderne mens nauwelijks meer logica in de cycli van waken en slapen, dag en nacht, of activiteit en inactiviteit. En datzelfde geldt voor de cycli van de maaltijden.'

Het gevolg is dat onze biologische klok voortdurend verkeerde signalen krijgt, schreven Kalsbeek en AMC-hoogleraar Neuro-endocrinologie Eric Fliers eind september samen met collega's in het wetenschappelijke tijdschrift *Endocrinology*. 'Een slecht afgestelde biologische klok gaat op zijn beurt ook weer verkeerde signalen afgeven aan het lichaam', aldus Kalsbeek. 'En de gevolgen daarvan gaan veel verder dan alleen maar slecht slapen. Ook de aansturing van ons eetgedrag raakt in de war. Simpel gezegd vertelt je lichaam op de verkeerde momenten dat je honger hebt. Wij denken daarom dat een deel van de obesitas-problematiek te wijten is aan een ontregelde biologische klok. Een goede afstelling van die klok zou dus mogelijk kunnen bijdragen aan het bestrijden van overgewicht.'

SPELDEKNOPJE

Deze hypothese komt niet zomaar uit de lucht vallen. Het NIN bestudeert al jarenlang samen met de endocrinologen van het AMC de relatie tussen de energiebalans en de biologische klok – ook wel bekend als suprachiasmatische nucleus. Dat is een klein speldeknopje met zo'n twintigduizend zenuwcellen die deel uitmaken van de hypothalamus, het gebied in de hersenen dat de hormoonhuishouding regelt. 's Nachts zorgt de klok voor de afgifte van melatonine, 's ochtends voor de afgifte van cortisol. Beide hormonen sturen volgens een vast ritme het autonome zenuwstelsel aan en regelen op die manier de activiteit én inactiviteit van ons lichaam. Dit gebeurt zowel via het sympatische zenuwstelsel (dat zorgt voor *fight*-, *flight*- en *fright*-reacties) als via de tegenhanger: het parasympatische zenuwstelsel dat betrokken is bij *rest*- en *digest*-processen. De klok speelt dus een belangrijke rol binnen de energiehuishouding van het lichaam.

Via een ingenieuze combinatie van experimenten hebben de NIN-onderzoekers de afgelopen jaren stukje bij beetje de betrokken zenuwen blootgelegd. Kalsbeek: 'De biologische klok werkt op basis van terugkoppeling, zowel door hormonen als door zenuwsignalen.'

Als je bepaalde zenuwbanen doorsnijdt en vervolgens het effect daarvan bepaalt, kun je exact achterhalen hoe de route van die signalen loopt. Daarnaast maken we gebruik van virus-tracing: we spuiten een mank virus-fragment met een lichtgevende marker in de zenuwbaan en bekijken vervolgens waar dat fragment naartoe wordt getransporteerd. En tot slot passen we micro-infusie toe, waarbij we via kleine naaldjes heel lokaal stoffen in de hersenen en zenuwen kunnen toedienen om het effect ervan te meten. Voor alle duidelijkheid: deze experimenten vonden allemaal plaats bij muizen en ratten.'

INTERVENTIE

'Onze klinische belangstelling voor dit onderzoek groeide eind jaren negentig', vertelt Fliers. 'In het AMC zagen we toen bij sommige patiënten met een HIV-infectie een opvallende aandoening. Mensen die behandeld werden met moderne aidsremmers kregen vaak een bijzondere vorm van lipodystrofie, een verstoorde verdeling van het vetweefsel binnen het lichaam. In hun gezicht en ledematen werd vetweefsel afgebroken, terwijl ze tegelijkertijd een soort bierbuikje ontwikkelden door de opslag van vet rond hun middel. Endocrinologisch konden we dat niet goed verklaren. We wisten destijds al dat het hormoon leptine betrokken is bij de vethuishouding, maar leptine wordt via het bloed vervoerd en komt dus op alle plekken in het lichaam. Waarom zou het ene vet dan anders reageren dan het andere? Vervolgens realiseerden we ons dat die lokale verschillen wellicht ontstonden door de aansturing via het autonome zenuwstelsel. Dit concept is verder uitgewerkt, onder andere door Kalsbeek en de toenmalige promovendus Felix Kreier.'

Volgens Fliers is de tijd nu rijp om de resultaten van deze NIN-studies te vertalen naar de kliniek. 'Inmiddels weten we steeds meer over de hypothalamus, over de rol van onze biologische klok en het effect op de stofwisseling', aldus de hoogleraar. 'Maar wat is daarvan de praktische betekenis? Om dat te achterhalen legt een van mijn collega's binnen de afdeling, internist-endocrinoloog Peter Bisschop, momenteel een grote database aan. Daarin worden de gegevens verzameld van patiënten met een slecht functionerende hypofyse of hypothalamus. Het gaat om de relevante waarden van hun hormoonhuishouding en stofwisseling, hun slaap/waak-gedrag en eventuele medicatie.' Zodra deze database is gevuld kunnen de AMC'ers de volgende stap zetten. Fliers: 'We denken aan circadiane interventie – het bijsturen van de biologische klok met metabole *Zeitgebers*. De komende jaren willen we uitzoeken wat het precieze effect daarvan is op het metabolisme. Zo kunnen we onze hypothese toetsen over de link tussen de biologische klok en overgewicht. Maar verwacht nu niet dat we daarmee dé oplossing vinden voor het obesitas-probleem. Wie weet kan het bijdragen, maar vooral lifestyle-veranderingen blijven natuurlijk cruciaal om af te vallen.'

FOTO: DARREN GREENWOOD/
DESIGN PICS/CORBIS

Arthur van Zuylen