

DE TIJD VAN BINNEN

Meneer de Rector, Dames en Heren,

Tijd heeft op veel manieren invloed op ons gedrag. We maken afspraken op bepaalde tijden, de tijd waarin wij leven beïnvloedt ons gedrag in alle mogelijke opzichten, evenals de tijd van ons leven. De tijd van het jaar is van invloed, de tijd van de maand, de tijd van de dag. De tijd van de dag vertegenwoordigt in deze reeks een heel sterke invloed. Dat komt doordat de tijd van de dag nu eenmaal gekoppeld is aan de rotatie van de aarde, en daarmee aan grote dagelijkse veranderingen in onze leefomgeving. De omstandigheden van dag en nacht verschillen zodanig, dat het bijna niet anders kan dan dat het gedrag van elk dier, en ook van de mens, met de tijd van de dag verandert.



Op dit plaatje ziet u hoe de zon vandaag in Europa opgekomen zou zijn als er nergens wolken waren geweest. In het zuidwestelijk deel van Europa is het

nog nacht, en veel Europeanen liggen daar nog lekker te slapen. In het noordoostelijk deel is het inmiddels dag geworden, en ondanks dat het nog erg vroeg is zullen veel mensen al wakker zijn geworden en proberen ze op gang te komen. Deze overgang van nacht naar dag brengt voor veel mensen op voor hen vaste tijdstippen dagelijks dezelfde overgang van slapen naar waken met zich mee. Omdat die dagelijkse overgang zo voorspelbaar is, heeft het grote voordelen om er voor te zorgen dat het lichaam zich op die verandering voorbereidt. Als je alle veranderingen in het lichaam die nodig zijn om klaarwakker te worden pas zou starten nadat je wakker bent geworden, dan zou het veel te lang duren voordat je goed functioneert. Je zou achter de feiten aan blijven lopen. De regelmaat in de omstandigheden maakt dat het lichaam “weet” dat die overgang van nacht naar dag er aan komt, zodat het lichaam zich daar al tijdens de slaap op kan voorbereiden. Voor dat doel beschikken we over een biologische klok die zelfs tijdens de slaap aan allerlei processen in het lichaam vertelt hoe laat het is, zodat onze lichaamstemperatuur, onze hartslagfrequentie, bloeddruk, hormoonconcentraties, spijsvertering, al allemaal zijn voorbereid op de dingen die ook vandaag weer zullen komen. Die biologische klok geeft *de tijd van binnen*, en daarover wil ik het graag met u hebben.

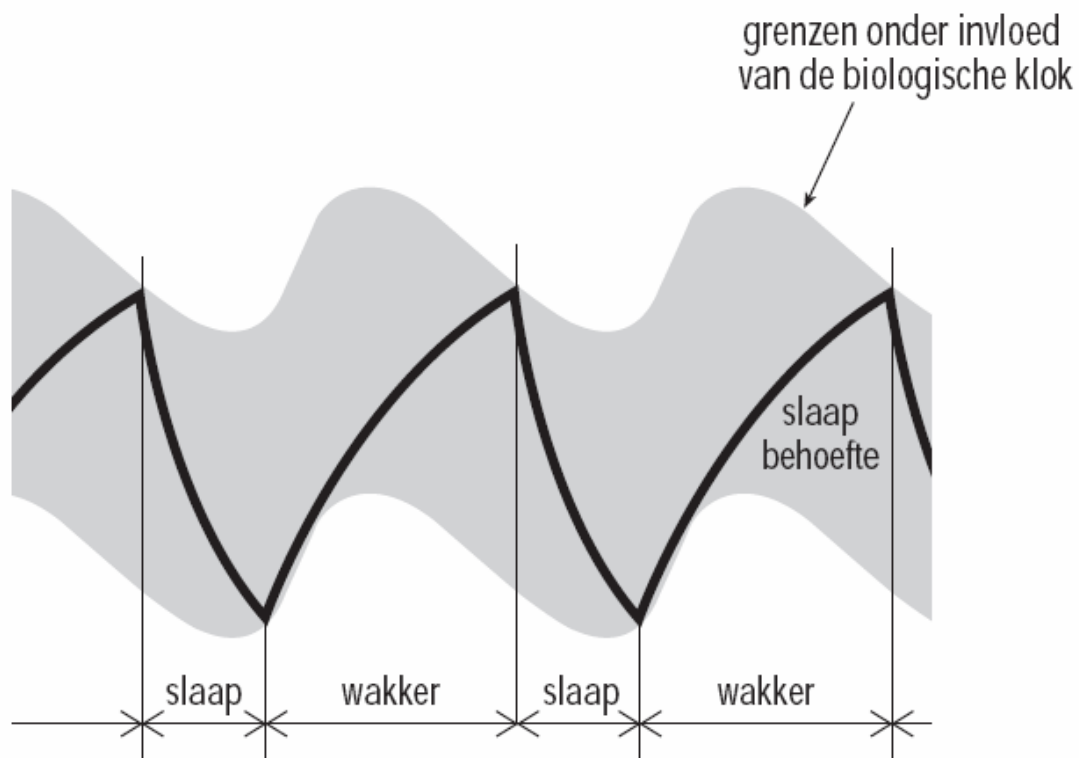
Dit thema, het van te voren zien aankomen van regelmatig terugkerende omstandigheden, hoort tot het vakgebied van de chronobiologie. Meer algemeen is de chronobiologie het vakgebied dat zich bezighoudt met die levensprocessen waarin TIJD een cruciale rol speelt. De meeste chronobiologen bestuderen processen die zich elke 24 uur herhalen. Er zijn echter ook chronobiologen die zich bezig houden met processen die zich elk jaar voordoen, zoals de trek van vogels, of jaarlijkse voortplantingsperioden. Dan zijn er chronobiologen die zich verdiepen in de vaste gedragspatronen en onderliggende processen bij dieren die in getijdenzones leven, zoals krabben langs de kust, waarbij de zon en de maan samen eb en vloed beheersen, en daarmee de regelmatige veranderingen in hun leefomgeving. Ten slotte zijn er chronobiologen die andere ritmische processen bestuderen, processen die kennelijk niet door de invloed van de zon of van de maan worden gestuurd, zoals de menstruatiecyclus, of de gedragsritmes van veldmuizen, die iedere 3 uur moeten eten. Chronobiologen hebben met elkaar gemeen dat ze geïnteresseerd zijn in de regelmaat in het gedrag van mens en dier en in de processen die daaraan ten grondslag liggen.

Mijn eerste kennismaking met het vakgebied van de chronobiologie vond plaats in 1979. Professor Rudi van den Hoofdakker had mij gevraagd om hem te komen helpen met zijn onderzoek naar de oorzaken en behandeling van bepaalde vormen van depressiviteit. Het betrof ernstig depressieve mensen, waarbij geen duidelijke oorzaak voor de depressie gevonden kon worden. Men veronderstelde daarom dat de depressie “van binnen uit” kwam. Veel van deze patiënten vertonen een 24-uurs patroon in hun stemming: ’s morgens zijn ze vaak depressiever dan ’s avonds. Bovendien is een ander 24-uurs ritme, het slaap-waak ritme, vaak verstoord, want de meeste van die patiënten kunnen maar moeilijk in slaap komen, slapen ’s nachts slecht, of

zijn 's morgens al veel te vroeg weer klaarwakker. Daar kwam bij dat men ontdekt had dat de stemming van veel van deze depressieve mensen flink kan verbeteren als dat slaap-waak ritme wordt veranderd, door de patiënt een hele nacht wakker te houden. Helaas blijft het gunstige effect van die slaapdeprivaties niet lang bestaan. Na de volgende nacht is een groot deel van het effect in de regel verdwenen. Van den Hoofdakker had in 1979 zelf al veel onderzoek gedaan naar die effecten van slaapdeprivatie, en hij probeerde manieren te vinden om de gunstige effecten langer vast te houden.

Die verschijnselen van een 24-uurs ritme in de stemming, een verstoord slaap-waak ritme, en de invloed op de stemming ten gevolge van een verdere verstoring van het slaap-waak ritme werden allemaal gezien als aanwijzingen dat er bij deze depressieve mensen wel eens iets mis zou kunnen zijn met hun biologische klok; er zou wel eens sprake kunnen zijn van een chronobiologische stoornis. Ik wist weinig over chronobiologie en begon mij daar dus in te verdiepen. Al snel kwam ik er achter dat er aan de Rijksuniversiteit Groningen veel kennis over de chronobiologie bestond. Prof Serge Daan leidde een kleine onderzoeksgroep die zich bezig hield met vragen over functie en mechanisme van de biologische klok. Ik zocht contact met deze groep, en viel met mijn neus in de boter. Serge Daan had net een nieuwe visie ontwikkeld over hoe het *circadiane systeem* in elkaar zou kunnen zitten. Het circadiane systeem is het hele systeem van 24-uurs ritmes. Daaronder valt het slaap-waak ritme, maar ook 24-uurs ritmes in hormoonconcentraties, in de lichaamstemperatuur, enzovoorts. Al die ritmes zijn verschillend. Sommige hormoonconcentraties zijn het grootst in de ochtend, anderen in de avond. Serge Daan realiseerde zich dat al die ritmes, ondanks die grote onderlinge verschillen, toch allemaal onder invloed zouden kunnen staan van één enkele biologische klok in de hersenen. Hij was begonnen dat idee uit te werken voor het slaap-waak ritme. Heel concreet vroeg hij zich af hoe het komt dat we op het ene moment van de dag besluiten om naar bed te gaan en hoe het komt dat we op een ander moment weer wakker worden. Die tijdstippen zouden bepaald kunnen worden door de biologische klok, maar dan wel in wisselwerking met ons eigen voorafgaande slaap-waak gedrag. Immers als we aan het begin van de avond een flinke dut zouden doen, dan rusten we daar van uit, en dan worden we daarna natuurlijk later moe dan zonder zo'n dut. Het is dus wel duidelijk dat de biologische klok niet op z'n eentje verantwoordelijk is voor het gevoel van vermoeidheid.

Serge Daan en ik hebben die ideeën uitgewerkt in een wiskundig model dat later het twee-processen model is gaan heten, en dat ook een belangrijke rol heeft gespeeld in het onderzoek naar oorzaken en optimale behandeling van sommige vormen van depressiviteit. Alvorens terug te keren naar het depressie onderzoek wil ik iets meer over dat twee-processen model vertellen, omdat het onze manier van denken erg heeft beïnvloed, en omdat het de manier van werken illustreert die ik ook graag in mijn toekomstige werk wil hanteren.



Deze grafiek schetst hoe het model in elkaar zit. De tijd loopt van links naar rechts. Er zijn iets meer dan twee dagen en nachten naast elkaar weergegeven. De dikke zwarte lijn stelt schematisch het verloop van de behoefte aan slaap voor. De behoefte aan slaap neemt natuurlijk toe naarmate we langer wakker zijn. We zien de lijn dan omhoog gaan. Tijdens de slaap neemt de behoefte aan slaap weer af en loopt de lijn naar beneden. De grijze band in het plaatje geeft de invloed van de biologische klok weer. De biologische klok stelt, als het ware, grenzen aan de slaapbehoefte. Overdag zit de grijze band hoger dan 's nachts. Zodra de slaapbehoefte (de dikke zwarte lijn) in de buurt komt van de bovenste rand van de grijze band, dan wordt de betreffende persoon moe en zal deze weldra besluiten om naar bed te gaan. Tijdens de slaap neemt de slaapbehoefte af en als de slaapbehoefte lijn zo ver gedaald is dat deze de onderkant van de grijze band bereikt dan gaat als het ware een inwendige wekker af, en zal de persoon wakker worden. De grenzen die de biologische klok stelt zijn niet keihard. Het is niet zo dat iemand plotseling in slaap valt als de vermoeidheid de bovengrens bereikt, maar de kans dat de betreffende persoon zal besluiten om te gaan slapen neemt wel flink toe.

Toen we dit schema zo'n beetje op papier hadden, was de volgende stap dat we deze globale ideeën probeerden om te zetten in wiskundige formules. Ik

denk dat velen van U niet direct gedacht zouden hebben dat het omzetten van je ideeën in wiskundige formules zo'n belangrijke stap in het wetenschappelijke proces zou zijn. Toch is dat zo. Daar zijn verschillende redenen voor.

Eén belangrijke reden is dat wiskundige formules het verloop van de processen exact beschrijven. Door wiskundige formules te gebruiken dwing je jezelf om je globale gedachten tot in het kleinste detail te specificeren. Zo ziet u, bij voorbeeld, in de figuur dat de lijnen die de slaapbehoefte weergeven krom zijn en niet recht. Aanvankelijk hadden we overwogen of ze niet recht moesten zijn. Maar toen we met de wiskundige formulering bezig waren, realiseerden we ons dat je na hele lange slaap zo uitgerust moet zijn dat het niet verder kan, en dat de lijn dus niet steeds verder naar beneden doorgetrokken kan worden, maar uiteindelijk vlak moet gaan lopen. Hij moest dus krom zijn. Evenzo zou er ook wel een grens zijn aan het maximale gevoel van vermoeidheid. Zo werden de lijnen krom.

Tegelijk met Serge Daan had Professor Alexander Borbély uit Zürich een vergelijkbaar idee over de wisselwerking tussen biologische klok en gedrag gekregen. We besloten om samen te werken. Bepaalde slaap-EEG gegevens uit het laboratorium van Alexander Borbély bleken het vermoeidheidsproces heel goed te beschrijven. Ook uit die gegevens bleek dat de lijnen krom lopen. Door dit soort beschouwingen wordt een oorspronkelijk ruw idee steeds precieser, en daardoor ben je steeds beter in staat om het idee kritisch te testen. Immers, als je heel precies beschrijft hoe het werkt, dan kun je ook precies voorspellen wat er zal gebeuren als je mensen, bij voorbeeld, op een heel ander tijdstip laat slapen. Je kunt dan van tevoren al zeggen wat er aan hun slaap-EEG zal veranderen, en ook wanneer ze wakker zullen worden. Bij een precies uitgewerkt model zal het eerder gebeuren dat de voorspellingen niet goed overeenkomen met de werkelijke uitkomsten van de proef dan met een vaag model. Dat lijkt een nadeel maar het is juist een voordeel. Door een wiskundige vertaling te maken van je ideeën weet je eerder of de theorie goed is.

De tweede belangrijke reden is dat je met een wiskundig model van alles kunt uitrekenen. Als je mensen in de nachtdienst wilt laten werken, en je wilt er voor zorgen dat ze zo weinig mogelijk last hebben van hun eigen slaapbehoefte, dan kun je met het wiskundige model uitrekenen wanneer je ze het beste kunt laten slapen, en hoe lang, om er op die manier voor te zorgen dat ze optimaal presteren.

Een derde reden om een wiskundig model te maken is dat dat model je uiteindelijk nieuwe inzichten oplevert. Zo is ons bij voorbeeld gebleken dat de kromming van de lijnen die het verloop van de slaapbehoefte weergeven een rol speelt in het regelsysteem. Doordat die lijnen krom zijn blijft het slaap-waak ritme beter in de pas lopen met de biologische klok dan wanneer het rechte lijnen waren geweest.

Ook leert het twee-processen model ons dat er verschillende soorten van 24-uurs ritmen zijn. Je hebt het ritme van de biologische klok dat altijd doorgaat of je nu wakker bent of slaapt, en je hebt het ritme van de slaap-waak

afwisseling dat zich meestal wel voegt naar het ritme van de biologische klok, maar dat daar ook best van kan afwijken, bijvoorbeeld als we een nacht wakker blijven.

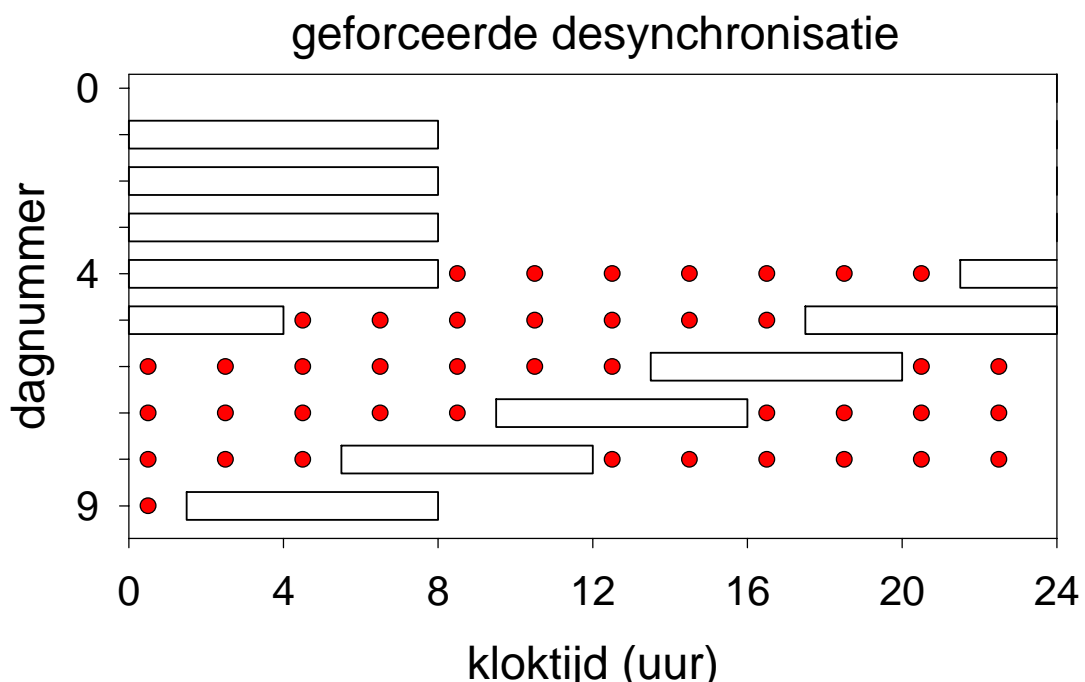
Toen het wiskundige model voldoende vorm had gekregen hebben we aan de hand van het model een aantal voorspellingen gedaan. We voorspelden wat er met de slaap zou gebeuren als we die slaap gedeeltelijk zouden verstoren; we voorspelden wat er met de slaap en het verloop van de lichaamstemperatuur zou gebeuren als we proefpersonen aan helder licht zouden blootstellen, en dergelijke. Samen met Derk-Jan Dijk zijn die voorspellingen in een aantal experimenten getoetst, en de resultaten waren erg bemoedigend. Het model bleek goede voorspellingen op te leveren. Derk-Jan Dijk stelde bovendien vast dat sommige getallen in het wiskundige model verschillend moeten zijn voor jonge tegenover oude mensen, en voor mannen tegenover vrouwen.

Het model had ook consequenties voor het depressieonderzoek. Nu we ons gerealiseerd hadden dat er verschillende soorten 24-uurs ritmes waren, gingen Rudi Van den Hoofdakker en ik heel anders aankijken tegen de stemmingsgegevens van depressieve patiënten. We hadden misschien wel te snel aangenomen dat er iets mis was met hun biologische klok; misschien was de biologische klok van depressieve mensen wel prima in orde, maar moesten we de stemmingsproblemen eerder in verband brengen met andere 24-uurs ritmen, zoals de slaap-waak afwisseling. Samen met Marijke Gordijn, Netty Bouhuijs en Simon Elsenga bedachten we verschillende experimenten om hier achter te komen. Immers als we konden bewijzen dat er niets mis was met de biologische klok en dat, bij voorbeeld, de slaap-waak afwisseling een rol speelde, dan wisten we voor de toekomst waar we onze aandacht op zouden moeten richten. We deden verschillende experimenten waaraan depressieve patiënten als proefpersoon deelnamen, en kwamen inderdaad steeds meer tot de overtuiging dat er niet veel mis was met de biologische klok van die groep van ernstig depressieve patiënten waar van den Hoofdakker tot dan toe aan had gewerkt.

Tegelijk onderzochten we de slaap van dezelfde patiënten. We registreerden de slaap-EEGs en probeerden even hard om er achter te komen of er dan aan de slaap iets bijzonders te zien was. We zagen inderdaad dat de slaap van deze depressieve patiënten veel te wensen over liet. De slaap was vaak oppervlakkig en verbrokkeld. Echter met de onderliggende regulatie van de slaapbehoefte bleek niets mis te zijn. Als je depressieve mensen een poos wakker houdt slapen ze daarna evenveel dieper dan anders als gezonde mensen. We vonden dus wel een verstoorde slaap, maar geen aanwijzingen voor een verstoorde regulatie van de slaapbehoefte.

Inmiddels was er internationaal een nieuwe patiëntencategorie onderscheiden: de winterdepressie. Het betreft patiënten die zonder aanwijsbare oorzaak steeds weer in de winter depressief worden, terwijl dat in het voorjaar weer over gaat. Veel winterdepressie patiënten hebben de neiging om tijdens hun

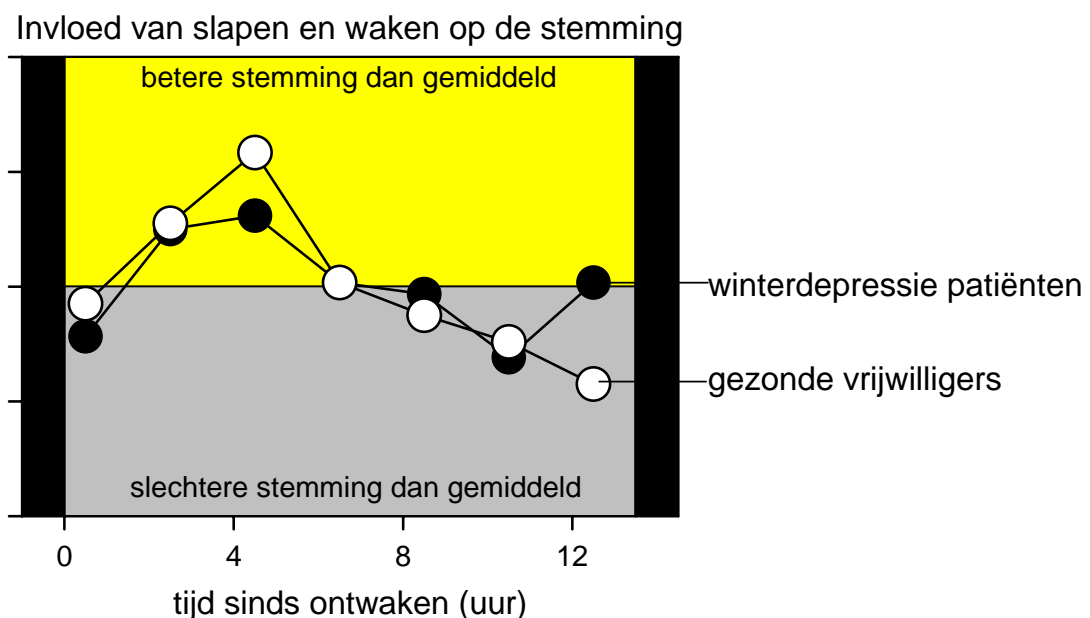
depressieve periode relatief veel te slapen en relatief veel te eten. De meerderheid van deze patiënten is goed te behandelen met lichttherapie. Van den Hoofdakker betrok de winterdepressiepatiënten bij het onderzoek van de afdeling en bood hen behandeling. De betrokken medewerkers werden aangevuld met Ybe Meesters en later met PeterPaul Mersch. Opnieuw waren er veel aanwijzingen dat de biologische klok betrokken zou kunnen zijn bij het ontstaan van, ditmaal, winterdepressie: we wisten al dat de biologische klok betrokken is bij de regulatie van seizoensgebonden activiteit; dat de biologische klok verzet kan worden met behulp van licht; dat veel winterdepressiepatiënten dagelijkse schommelingen in hun stemming vertonen; en dat veel patiënten een veranderde timing van hun slaap hebben. Opnieuw deed zich dus de vraag voor in hoeverre de biologische klok en/of de slaap-waak afwisseling een rol speelden bij deze vorm van depressie. Na het nodige voorwerk door Els Hiddinga, heeft Kathelijne Koorengel deze vraag aangepakt. We wilden weten of de dagelijkse schommelingen in de stemming bij deze patiënten veroorzaakt werd door de biologische klok, of dat dat een gevolg was van de afwisseling tussen slapen en waken. Normaal loopt het slaap-waak ritme netjes met de biologische klok in de pas, en kom je er dus moeilijk achter welk van de twee de grootste invloed heeft op de stemming. We moesten het slaap-waakritme proberen los te koppelen van de biologische klok.



Op dit plaatje staat hoe we dat gedaan hebben. Voor elke proefpersoon duurde het onderzoek 9 dagen. Elke volgende dag is onder de vorige getekend. De rechthoeken geven de tijden aan waarop de proefpersoon mocht slapen. Tijdens de eerste 4 nachten sliepen de proefpersonen tussen middernacht en 8 uur 's morgens. Vanaf de vijfde nacht hebben we de slaap

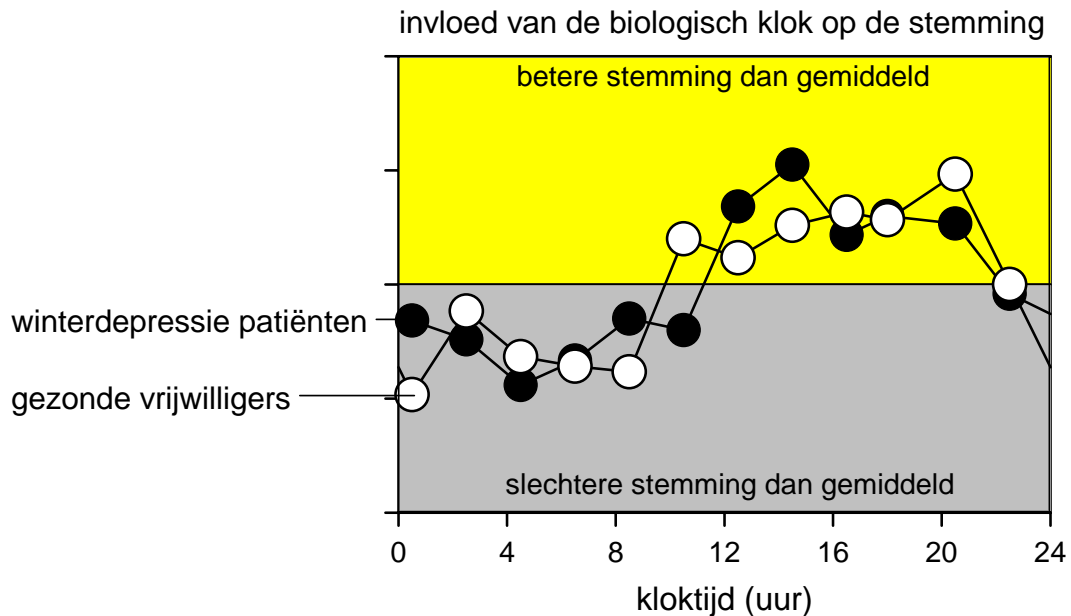
verkort en vervolgens hebben we elke volgende slaaperiode 4 uur eerder laten beginnen dan de vorige. Daardoor wordt de duur van de wakkerperiode in verhouding ongeveer evenveel verkort als de slaaperiode. Gedurende het onderzoek schuift de slaap geleidelijk door de hele dag heen: Op elke tijd van de dag wordt wel een keer geslapen. De rode punten zijn de momenten waarop we een reeks van metingen hebben gedaan, waaronder metingen van de stemming van de proefpersonen. Het onderzoek is in het schemerdonker uitgevoerd. Er was net genoeg licht om een boek te kunnen lezen. Dat hebben we gedaan omdat uit ander onderzoek was gebleken dat de biologische klok zich in het schemerdonker niets aantrekt van de slaaptijden, maar gewoon doorgaat met een 24-uurs ritme. Slapen en waken hebben door onze ingreep in de slaaptijden een 20-uurs ritme gekregen. De beide ritmes worden daardoor uit elkaar getrokken. Dat heet geforceerde desynchronisatie.

Onze vraag was of de dagelijkse variatie in de stemming nu door de biologische klok wordt beheerst of door de afwisseling van slapen en waken. Dat kunnen we nu vaststellen. Als de afwisseling van slapen en waken de oorzaak is, dan moeten we dat kunnen zien omdat de stemming dan op en neer zal gaan met een 20-uurs ritme, net als slapen en waken. Omgekeerd, als de biologische klok de oorzaak is van de stemmingveranderingen over de dag, dan moet de stemming op en neer gaan met een 24-uurs ritme, dus dan vinden we de momenten met een slechte stemming steeds op dezelfde tijd van de dag. Er is wat rekenwerk nodig als zowel de slaap als de biologische klok invloed hebben op de stemming.



Dat rekenwerk hebben we gedaan. Het resultaat van de variatie in de stemming die samenhangt met slapen en waken staat in dit plaatje. We zien dat de stemming inderdaad varieert met de tijd sinds je wakker bent

geworden, zowel bij de winterdepressie patiënten als bij de gezonde vrijwilligers. Zowel de patiënten als de gezonde proefpersonen voelen zich tijdens de eerste helft van hun wakker periode beter dan tijdens de tweede helft. Bovendien zien we dat de grafieken voor de beide groepen niet erg van elkaar verschillen.



Op dezelfde manier hebben we ook uitgerekend wat het effect van de biologische klok op de stemming is. We zien dat de stemming inderdaad op een systematische manier varieert met de tijd van de dag. Zowel de patiënten als de gezonde vrijwilligers voelen zich 's nachts somberder dan overdag, en ook nu lijken de grafieken sterk op elkaar.

We hebben in dit onderzoek nog veel meer gegevens geanalyseerd. De resultaten waren duidelijk: De eigenschappen van de biologische klok van winterdepressiepatiënten leken als twee druppels water op die van gezonde vrijwilligers. Tegelijk varieerde de depressieve stemming mee met de biologische klok, en ook met het slaap-waak ritme. Er is dus wel een duidelijke invloed van de biologische klok op de stemming vast te stellen, en ook van de slaap, maar met de klok zelf is niks aan de hand.

De algemene conclusie is dan ook dat de biologische klok in beide onderzochte patiëntengroepen geen meetbare afwijkingen vertoont. Andere processen lijken verantwoordelijk te moeten worden gehouden voor het ontstaan van depressiviteit.

Aan de ene kant voelt die conclusie als een mislukking: we hebben geen afwijkingen van de biologische klok kunnen aantonen. Aan de andere kant is het echter een stap vooruit: we weten nu dat er niets mis is met de biologische klok van depressieve patiënten. Tegelijk hebben we laten zien dat

die klok wel invloed heeft op de stemming. Op die momenten waarop de klok aan het lichaam meldt dat het nacht is, en wij dus eigenlijk zouden moeten slapen, voelen de patiënten zich het meest depressief. Het is alsof de extra energie die de klok overdag weet te mobiliseren om een mens wakker te houden met zich mee brengt dat een depressieve patiënt zich op die tijd gemiddeld minder depressief voelt.

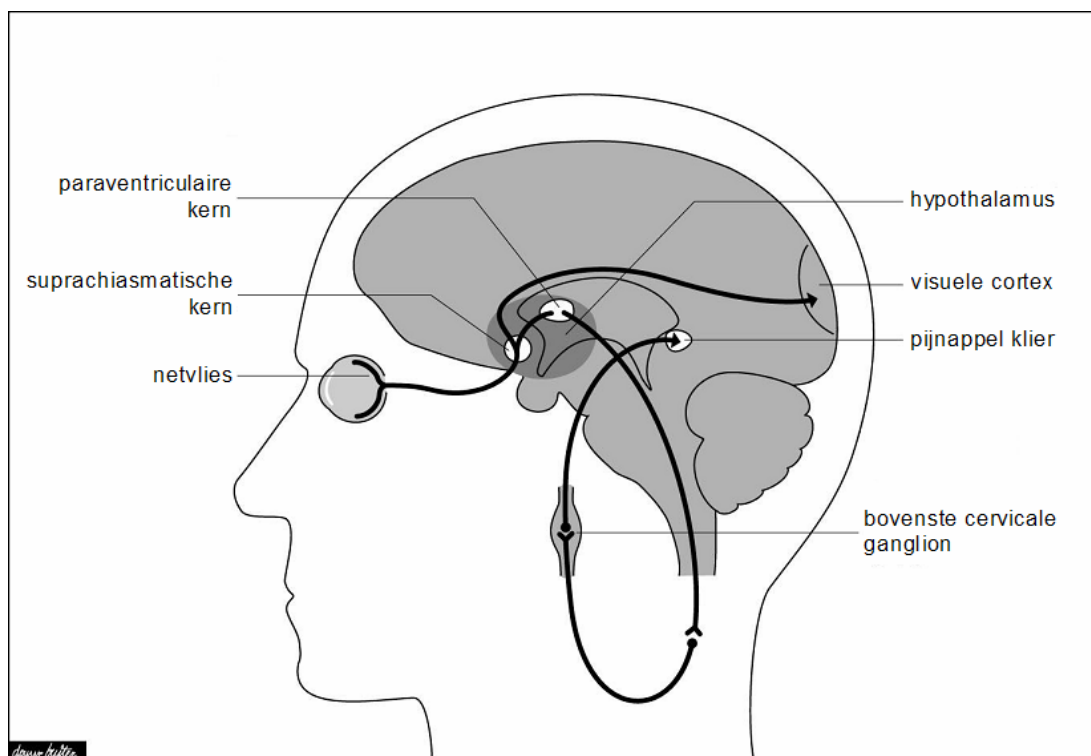
Onze manier van denken over de biologische klok is door het onderzoek drastisch veranderd. In plaats van één soort van 24-uurs ritmiek is duidelijk geworden dat er meerdere soorten zijn. Er is één centrale klok die andere ritmische processen beïnvloedt. Dergelijke ontwikkelingen maken duidelijk dat onze kennis over het circadiane systeem beperkt is. Het is belangrijk dat we proberen om onze kennis van de biologische klok toe te passen ten gunste van depressieve patiënten, maar als die kennis te kort schiet, dan is het minstens even belangrijk om die kennis uit te breiden. Er moet veel meer fundamenteel onderzoek plaatsvinden alvorens het op dit terrein zin heeft om terug te keren naar de toepassingen bij depressieve patiënten. Hoe helder deze conclusie ook lijkt te zijn, eenvoudig uitvoerbaar is ze niet. Voor onderzoek is geld nodig. Er is tegenwoordig weinig geld beschikbaar voor fundamenteel onderzoek. Het is gemakkelijker om fondsen te verwerven voor toegepast onderzoek. Ik vind dat een verkeerde strategie. Je kunt kennis nu eenmaal pas toepassen als je die kennis ook werkelijk hebt. De resultaten uit het fundamentele onderzoek vormen de bron waaruit het toegepaste onderzoek moet putten. We moeten er voor oppassen dat die bron niet opdroogt.

Terug naar het onderzoek. Want, terwijl ik samen met al die andere onderzoekers nadacht over *de tijd van binnen*, stond de tijd buiten niet stil. Op diverse plaatsen in de wereld werd hard gewerkt om meer te weten te komen over hoe die klok in elkaar zit bij dieren en bij mensen. Een reeks van ontdekkingen heeft ons beeld van de biologische klok de laatste tijd fors bijgesteld. Het is een enorm dynamisch onderzoeksgebied, en ik vind het fantastisch dat Prof Serge Daan mij sinds 1996 een plek heeft geboden in zijn groep, en daarmee in het onderzoeksveld van de chronobiologie.

Op de nieuwe werkplek kon geen patiëntenwerk worden gedaan. Toch konden we een aantal vragen oppakken die waren voortgekomen uit het eerdere onderzoek met depressieve patiënten. Eén daarvan was de vraag wat blootstelling aan helder licht nu eigenlijk met iemand doet. Verandert zijn slaperigheidsgevoel door dat licht, en als dat zo is, hoe komt dat dan? Melanie Rüger, Marijke Gordijn, Serge Daan en ik gingen daar mee bezig. We vonden inderdaad dat licht de alertheid verhoogt en het slaperigheidsgevoel van mensen vermindert. De effecten blijken even groot te zijn of je dat licht nu overdag aanbiedt of 's nachts. Dat laatste hadden we helemaal niet verwacht. 's Nachts hebben we relatief veel melatonine in ons lichaam, overdag helemaal niets. Melatonine is een hormoon, waarvan gedacht werd dat het onder andere de slaperigheid regelt. Als je mensen een melatoninepil

laat slikken, dan worden ze daar slaperig van. Bovendien weten we dat licht 's nachts de hoeveelheid melatonine onderdrukt. We hadden dus verwacht dat licht 's nachts het vermoeidheidsgevoel zou laten afnemen doordat het licht de melatonine hoeveelheid in het lichaam zou verminderen. Overdag kan dat niet, omdat er helemaal geen melatonine in het lichaam voorkomt, en dus hadden we overdag een veel kleiner effect van licht op de vermoeidheid verwacht. De manier waarop de vermoeidheid wordt geregeld is dus niet zo eenvoudig als we hadden gedacht. Dat is een belangrijk probleem en er is duidelijk meer onderzoek nodig om er achter te komen hoe vermoeidheid wordt geregeld. Hoewel vragenlijsten heel bruikbare instrumenten zijn om de mate van vermoeidheid vast te stellen, zou het bij dergelijk onderzoek toch handig zijn om vermoeidheid ook op een objectieve manier te kunnen meten. Arjen Strijkstra in onze groep heeft onder meer laten zien dat sommige aspecten van het wakker-EEG hiervoor in aanmerking komen.

In de rest van dit betoog wil ik u iets vertellen over wat er de laatste tijd zoal is duidelijk geworden over het circadiane systeem, en ook over de manier waarop ik denk dat ik zelf kan bijdragen aan de verwerving van nieuwe kennis.



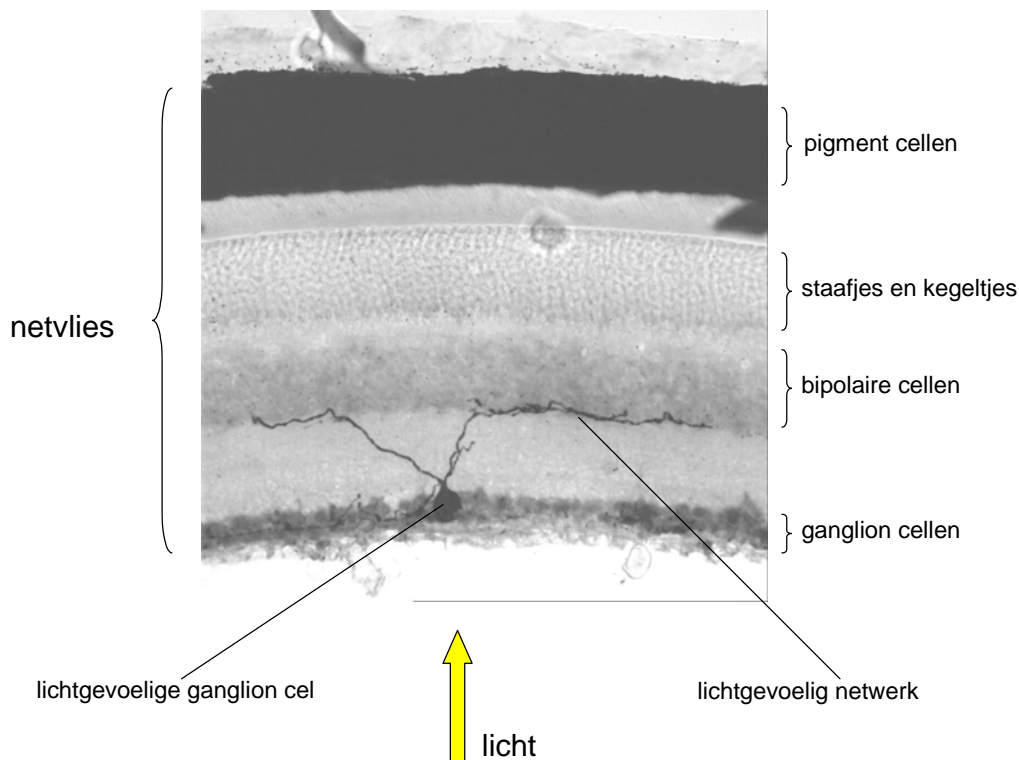
Bij zoogdieren, en ook bij de mens, zit de biologische klok in de suprachiasmatische kern. Dat is een klein gebiedje in de hersenen van een paar kubieke millimeter groot, dat bestaat uit twee klontjes met cellen. De klok in de suprachiasmatische kern beïnvloedt allerlei processen in het lichaam en in de hersenen, waaronder de aanmaak van melatonine in de pijnappelklier.

Veel van de cellen in de suprachiasmatische kern veranderen hun elektrische activiteit in de loop van de dag, waarbij de meeste cellen overdag actiever zijn dan 's nachts. Bij de totstandkoming van dat ritme in elektrische activiteit blijkt een stukje van de genetische code die in de celkern ligt opgeslagen betrokken te zijn. Die code wordt steeds opnieuw afgelezen, en dat leidt er uiteindelijk toe dat de cel bepaalde eiwitten gaat produceren. Die eiwitten verplaatsen zich door de cel, waar ze andere eiwitten kunnen tegenkomen. Soms koppelen ze zich aan zo'n ander eiwit. Als het ontstane duo weer terugkeert in de celkern, dan kan dit duo het aflezen van de genetische codes waaruit ze zelf zijn ontstaan tegenhouden. Er wordt dan geen nieuw eiwit van dit type meer gevormd. Dat duurt net zo lang tot het duo door andere processen is afgebroken. Pas dan verliest het z'n invloed en kan het hele verhaal weer opnieuw beginnen. Dit is het mechanisme waardoor een 24-uurs ritme ontstaat. Alle stappen in dit proces van afwisselingen in de mate van eiwitproductie duren tezamen ongeveer 24 uur.

Er is een flink aantal genen bij dit proces betrokken, en vele tientallen scheikundige reacties. Tegen de achtergrond van dit enorm gecompliceerde geheel is het signaal dat de cel afgeeft tamelijk globaal van aard: tijdens sommige uren van de dag is de cel elektrisch behoorlijk actief, en tijdens andere uren niet. Omdat het toeval bepaalt wanneer het ene eiwit het andere tegenkomt, en ook wanneer het duo weer terugkeert in de celkern, zal elke cel op zichzelf geen erg nauwkeurig 24-uurs ritme kunnen afleveren. De cellen blijken echter aan elkaar gekoppeld te zijn. Ze geven informatie over hun eigen elektrische activiteitsniveau door aan hun buren. Met een dergelijk mechanisme kan een cel die van plan was later dan de anderen actief te worden door de anderen worden aangespoord om ook actief te worden. Een cel die vroeg actief dreigt te worden wordt juist door de andere cellen afgeremd. Zo stellen we ons voor dat het systeem werkt. Door de wisselwerking tussen heel veel minder nauwkeurige cellen ontstaat een kloksignaal met een heel stabiele periode, en dat heel precies aan de rest van het lichaam kan doorgeven hoe laat het is. De periode van het kloksignaal varieert van dag tot dag maar een paar minuten.

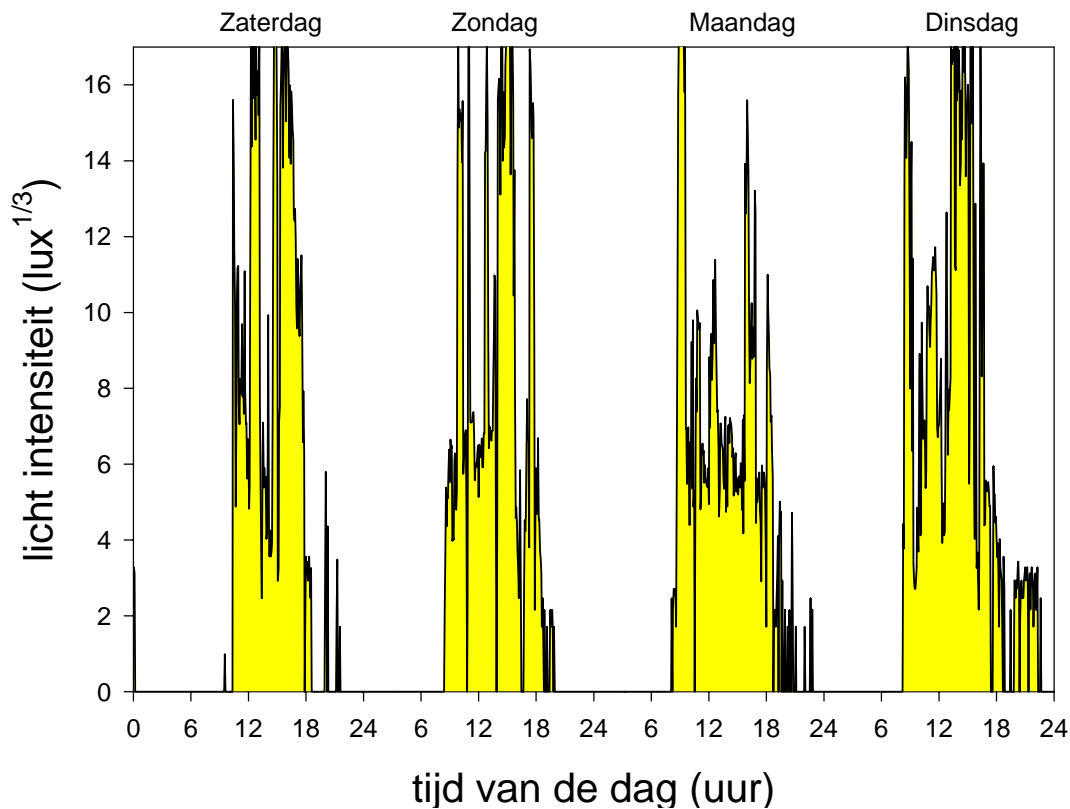
Ondanks die precisie moet de klok toch regelmatig worden bijgesteld. Immers zelfs al zou de klok per dag slechts 5 minuten te langzaam lopen, dan nog zou de klok na twee dagen al 10 minuten achter lopen, en na verloop van een heleboel dagen zo ver zijn achter geraakt dat deze aan het lichaam zou doorgeven dat het nacht is, terwijl buiten de zon schijnt. Zonder regelmatige bijstelling van de biologische klok zou een dagdier nooit z'n hele leven een dagdier kunnen blijven.

Die bijstelling gebeurt dagelijks, en bij de mens gebeurt dat vrijwel uitsluitend door de blootstelling aan licht. Wij blijken daar in ons netvlies aparte zintuigcellen voor te hebben.



M. Van der Pol, R. Hut

We weten al heel lang dat de staafjes en de kegeltjes in ons netvlies reageren op het licht dat door onze ooglenzen op het netvlies wordt geprojecteerd. De staafjes en de kegeltjes vormen als het ware de puntjes, de pixeltjes, waaruit de hersenen een beeld van de omgeving reconstrueren. Sinds kort weten we dat het netvlies naast staafjes en kegeltjes nog over een derde type lichtgevoelige cel beschikt. Dat zijn zogenaamde retinale ganglioncellen. Ze zijn vooral gevoelig voor blauw licht. In tegenstelling tot de staafjes en de kegeltjes bezit elk van deze cellen een uitgebreid netwerk van lichtgevoelige elementjes en elke cel verzamelt daarmee lichtinformatie over een groot gedeelte van het netvlies. In tegenstelling tot de staafjes en de kegeltjes zijn deze cellen blijkbaar geïnteresseerd in de hoeveelheid licht die over grote delen van het netvlies binnenkomt, dus uit een groot stuk van de ruimte om ons heen. De retinale ganglioncellen meten de gemiddelde helderheid van onze omgeving. Met die informatie kan de pupil optimaal worden ingestuurd, en met die informatie kan ook de biologische klok worden bijgesteld. Als de retinale ganglioncellen 's morgens al licht waarnemen, terwijl de biologische klok nog aangeeft dat het nacht moet zijn, dan klopt dat niet met elkaar, en dan zal de biologische klok morgen op een eerder tijdstip moeten gaan aangeven dat de nacht voorbij is. De klok moet worden bijgesteld. 's Avonds geldt het omgekeerde: Als de biologische klok al aangeeft dat het nacht is geworden terwijl de ganglioncellen aan de hersenen doorgeven dat het nog licht is, dan moet de biologische klok morgen juist op een later moment gaan aangeven dat het nacht wordt. De klok moet 's avonds dus de andere kant op worden bijgesteld.



De biologische klok heeft het daarbij niet gemakkelijk. Het lichtsignaal waarmee die klok moet worden bijgesteld verloopt namelijk uitermate grillig. Zeker bij de mens! Dat komt voor een flink deel door ons eigen gedrag. We gebruiken gordijnen om soms het zonlicht te weren, en met kunstlicht verjagen we de duisternis. Grote delen van de dag verblijven we in donkere gebouwen, we doen onze ogen dicht, er kunnen wolken zijn of schaduw, enzovoorts enzovoorts. In dit plaatje ziet u een voorbeeld van de lichtintensiteitspatronen waaraan een proefpersoon zich gedurende 4 achtereenvolgende dagen heeft blootgesteld.

Hoe is het mogelijk dat de biologische klok uit zo'n grillig verlopend signaal toch de informatie weet te halen die de klok in de pas houdt met de buitenwereld?

Zo'n vraag kun je op verschillende niveaus proberen te beantwoorden. Je kunt je bijvoorbeeld afvragen hoe het netvlies omgaat met het lichtsignaal, maar ook hoe de cellen in de suprachiasmatische kern er mee omgaan. Misschien kan het netvlies de ergste fluctuaties in de lichtintensiteit onderdrukken, waardoor de biologische klok toch nog een redelijk duidelijk signaal krijgt aangeboden. Zo'n probleem kan in feite theoretisch worden aangepakt. Je kunt immers allerlei manieren bedenken waarop het lichtsignaal wordt gefilterd, om te zien hoe je het meest stabiele resultaat kunt krijgen. Je rekent dan als het ware terug vanuit de functie van de klok naar het werkingsmechanisme.

Nadat het signaal door het netvlies is bewerkt zal het doorgegeven worden aan de suprachiasmatische kern, die het signaal weer verder zal bewerken om uiteindelijk *de tijd van binnen* aan het lichaam te kunnen doorgeven. Daarbij is het waarschijnlijk dat er 's morgens hele andere processen een rol spelen dan 's avonds. Dat denken we omdat veel nachtdieren in hun gedrag het verloop van de seizoenen volgen. Ze beginnen hun nachtelijke activiteit kort nadat de zon is ondergegaan en ze keren terug in hun hol rond zonsopkomst. Veel dagdieren doen precies het omgekeerde. Met de verandering van de daglengte verandert ook de duur van de actieve periode. Al vele jaren lang werd verondersteld dat verschillende onderdelen van de biologische klok hiervoor verantwoordelijk zouden zijn. Eén onderdeel zou er voor zorgen dat de activiteit voor dagdieren zou beginnen bij zonsopkomst, en voor nachtdieren daar zou eindigen. Dat deel van het systeem wordt de ochtend-oscillator genoemd. Een ander deel van het systeem zou de activiteit synchroniseren met de avondschemering. Dat deel heet de avond-oscillator. Veel onderzoekers hebben hun onderzoeksresultaten geïnterpreteerd tegen de achtergrond van zo'n Ochtend en Avond gedachte. Tot voor kort was er echter helemaal geen duidelijkheid dat zulke deelsystemen daadwerkelijk zouden bestaan. Het was meer een aantrekkelijke theorie. Sinds vorig jaar weten we echter dat fruitvliegjes in dit verband beschikken over twee verschillende gebiedjes in hun hersenen. Het ene gebiedje bemoeit zich vooral met het dagelijkse begin van de activiteit van de fruitvlieg, en het andere gebiedje vooral met het einde van de activiteit. Er zijn zoveel parallellen tussen de biologische klok van de fruitvlieg en die van zoogdieren, dat het helemaal niet onredelijk is om vanuit het bestaan van een Ochtend- en een Avond-systeem bij de fruitvlieg aan te nemen dat dat ook zo zal zijn bij zoogdieren.

Laten we daar vooreerst eens van uitgaan. Hoe zouden die Ochtend-cellen en Avond-cellen dan op licht moeten reageren om een goed werkende biologische klok te krijgen? We weten dat de meeste cellen in de biologische klok van zoogdieren overdag actief zijn. Dat zal dus ook wel voor de Ochtend-cellen gelden. Die Ochtend-cellen moeten de ochtendschemering volgen. Ze moeten dus actief worden rond het moment waarop ze verwachten dat 's morgens de zon op komt. Doordat de cellen allemaal wat verschillen in hun eigenschappen zullen sommige cellen te vroeg met hun activiteit beginnen en anderen te laat. De wisselwerking tussen de cellen zal er voor moeten zorgen dat de trage cellen worden versneld en de snelle worden vertraagd. Als de zon eerder opkomt dan de Ochtend-cellen hadden verwacht, dan moeten de cellen reageren op het licht zodat ze morgen op tijd zijn. De hele groep moet dan morgen eerder actief worden. Als de zon later opgaat dan verwacht, dan zou de hele groep iets later actief moeten worden. Hieruit kun je al afleiden dat licht de Ochtend-cellen moet versnellen en duisternis ze moet vertragen. Het omgekeerde geldt natuurlijk voor de Avond-cellen. Licht moet de Avond-cellen vertragen en duisternis moet ze versnellen.

Logisch redeneren stelt ons dus in staat om enkele basiseigenschappen van de Ochtend- en de Avond-cellen bij voorbaat vast te leggen. Aan dit soort

ontwikkelingen wil ik graag meewerken. Globale ideeën over hoe de biologische klok in elkaar moet zitten om zijn functie als biologische klok te vervullen wil ik graag omzetten in wiskundige modellen, zodat we kunnen doorrekenen of het systeem inderdaad wel zo zou kunnen werken als we denken. Dat rekenwerk zal steeds weer verwachtingen opleveren met betrekking tot de uitkomsten van nog nooit eerder uitgevoerde experimenten. Die experimenten zullen dan gedaan moeten worden om de theorie te testen. In die geest zijn Marijke Gordijn, Andrei Zavada, Serge Daan en ik momenteel bezig om uit te zoeken waardoor het precies komt dat vroege slapers en late slapers op de tijden slapen waarop ze dat doen, en in die geest is Marina Giménez bij ons komen werken om er met ons achter te komen hoe die grillige lichtintensiteitsveranderingen die wij in de loop van de dag waarnemen toch kunnen leiden tot een goed functionerende biologische klok. Op dezelfde manier ben ik betrokken bij het onderzoek van Kamiel Spoelstra en van Marian Comas, die zich afvragen hoe sommige diersoorten gebruik maken van licht om hun biologische klok bij de stellen, en ook bij het onderzoek van Cornelis van Houwelingen, die zich als psychiater afvraagt hoe het komt dat de kans dat iemand zichzelf van het leven berooft zo sterk afhangt van de tijd van de dag en de tijd in het jaar.

Fundamentele kennis is nodig om te kunnen begrijpen hoe de biologische klok werkt en om te weten te komen hoe deze het beste beïnvloed kan worden. Dat willen we graag weten om er voor te kunnen zorgen dat mensen die in ploegendienst werken voldoende alert zijn om hun werk goed te kunnen doen. We willen het weten om mensen te kunnen helpen die last hebben van het feit dat ze een ochtendtype of een avondtype zijn. We willen met die kennis jetlag kunnen bestrijden. Ook willen we bij voorbeeld kunnen uitrekenen hoe erg het is voor een patiënt op een intensive care afdeling dat hij voortdurend aan licht wordt blootgesteld, en we willen weten wat voor lichtomstandigheden optimaal zijn voor een prettige en productieve werkomgeving. Boven alles willen we het weten omdat onderzoekers nu eenmaal altijd gewoon nieuwsgierig zijn.

Bij veel van dit onderzoek maken we graag gebruik van de mens als "proefdier". Een mens kun je vragen hoe hij zich voelt. Je kunt ook aan een mens uitleggen waarom je graag wilt dat hij voor het onderzoek, bij voorbeeld, een nacht wakker blijft, waardoor het onderzoek niet erg veel stress oplevert. Biologisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers: dat gebeurt niet veel in Nederland. Te weinig, naar mijn smaak.

Met deze voordracht heb ik geprobeerd om u te laten zien hoe het toegaat in ons wetenschappelijke onderzoek. Hoe komt het toch dat allerlei processen in ons lichaam nu al weten wanneer de duisternis vanavond over Europa zal invallen? Ik heb geprobeerd duidelijk te maken hoe groot de vragen zijn waar we mee worstelen, en ook hoe beperkt de omvang van de bestaande kennis toch nog is, waarmee we die vragen te lijf moeten gaan. In sommige opzichten lijkt het doen van onderzoek op het werk van een kunstenaar.



Het liefst wil je een meesterwerk afleveren dat een hele nieuwe kijk geeft op het leven, maar je weet nooit wanneer dat gaat gebeuren en je weet zelfs niet van te voren hoe dat meesterwerk er uit zou moeten zien. Dus verdiep je je in de materie die je belangrijk vindt en maakt detailstudies van onderdelen die later misschien hun plaats krijgen in een groter geheel. Het zijn maar kleine stapjes op een ontzettend lange weg. Elke stap is er echter een. Gelukkig ben je als onderzoeker niet alleen.

Ik prijs me gelukkig deel uit te maken van de afdeling Chronobiologie van de Rijksuniversiteit Groningen, waarin veel mensen (sommigen als vaste medewerker, sommigen als tijdelijk medewerker, sommigen als gast, sommigen in het recente verleden en sommigen in de nabije toekomst) zich met mij en anderen buiten deze afdeling inzetten om er achter te komen hoe *de tijd van binnen* nu al weet wanneer de duisternis vanavond over Europa zal invallen. Samen komen we er achter!

Basiseenheid Chronobiologie

Serge Daan, Menno Gerkema, Martha Merrow,
Marijke Gordijn, Roelof Hut, Arjen Strijkstra
Kamiel Spoelstra, Melanie Rüger, Daan van der Veen,
Andre Zavada, Marian Comas, Soumya Ghosh,
Marina Giménez, Ate Boerema, Corry Bijlsma,
Susann Zirzow, Zheng Chen,
Gerard Overkamp, Leon Steijvers, Margriet van der Pol,
Bonnie de Vries, Ellis Mulder, Maarten Lasthuizen,
Aukje Adams, Carine Bruins

Ik heb gezegd.