

Wijzer van de klok

Ons bioritme wordt steeds vaker verstoord nu we in een 24-uursmaatschappij leven. Naar de klachten die dit kan veroorzaken, doet hoogleraar chronobiologie **Roelof Hut** al jaren onderzoek. 'Bij de een duurt de dag korter dan 24 uur, bij de ander aanzienlijk langer.'

TEKST EN FOTO HANS VAN WETERING

De 'suprachiasmatische kern': u bent zich er wellicht niet van bewust dat u die heeft, maar bestond zij niet dan waren uw dagen geteld. Een klontje zenuwcellen ter grootte van een zandkorrel, meer is het niet, maar klein als het is stuurt het vanuit zijn plek onder in het brein, vlak achter de ogen, allerlei processen in het lichaam aan. Het zorgt het ervoor dat lichaamstemperatuur, hormoonafgifte en celdeling het ritme van dag en nacht volgen, en zo regelt het uw slaap-waakritme. De biologische klok, want daar gaat dit over, is een machtig ding. Of tenminste, eigenlijk is het een concert van ontelbare klokjes in ons lichaam, verduidelijkt hoogleraar chronobiologie **Roelof Hut** in zijn kamer op de Groningse universiteits-campus, een concert gedirigeerd door dat ene zandkorreltje. 'In alle cellen zitten klokgenen die onze dag-en-nachtcyclus verzorgen. Die cyclus komt voort uit de rotatie van de aarde, maar op een gegeven moment heeft men ontdekt dat die inwendige 24-uursklok per persoon behoorlijk kan verschillen: bij de een duurt de dag korter dan 24 uur, bij de ander aanzienlijk langer.' De klokken lopen dan als het ware uit de pas met die omwenteling van de aarde. En daar komt dat wonderlijke zandkorreltje om de hoek kijken. 'In onze ogen hebben we speciale cellen die lichtintensiteit

meten, die met name sterk reageren op zonlicht. Die informatie geven ze vervolgens via de oogzenuwen direct door aan de suprachiasmatische kern. Met die informatie over de licht-donkericyclus corrigeert die kern de inwendige klokjes die te traag of te snel lopen.'

Hersenplakje

De suprachiasmatische kern dwingt de afwijkende klokjes als het ware in het gareel, met behulp van het zonlicht. Perfect geregeld, zou je denken, maar helaas werkt dat correctiemechanisme niet altijd even goed en loopt het in onze 24-uursmaatschappij, waarin alles altijd aan staat, steeds vaker spaak. Ons activiteitenpatroon is slecht afgestemd op onze innerlijke klok, we werken als het tijd is om te slapen, staan te vroeg op, zitten tot in de late uurtjes achter schermpjes, badend in kunstlicht. 'Kijk, dit is het nou.' Even tevoren zijn we via een lichtdichte sluisdeur een kleine ruimte binnengekomen. 'Een donkere kamer eigenlijk, licht is hier taboe, zelfs een ledje zou verstoren.' Op het petrischaaltje ligt een minuscuul snotje. 'Dit hier is de biologische klok.' Geen wijzer-tjes, niets tikt, nee natuurlijk niet. 'De klok van een muis,' verheldert Hut. 'Als je zo'n hersenplakje onder de microscoop legt kun je live zien hoe die cel bezig is dat

klokgen aan te maken. Fascinerend!' Zo kun je ook bestuderen in hoeverre kunstlicht dat mechanisme (negatief) beïnvloedt. Verstoring van de biologische klok kan leiden tot tal van gezondheidsklachten. Depressie, hart- en vaatziekten, obesitas, kanker, immuun-stoornissen. Het inzicht leidde in 2021 tot oprichting van het BioClock Consortium, een met tien miljoen euro door de Nationale Wetenschapsagenda gesubsidieerd samenwerkingsverband van universiteiten en instellingen waarin 24 promovendi onderzoek doen naar onze biologische klok (en die van planten en dieren, want ook die beschikken over zo'n uurwerkje) en de versturende effecten van onze moderne wereld daarop.

Chronobioloog **Roelof Hut**



Melatonine

'We weten nu dat die klok er is,' zegt Hut. 'De volgende stap is: wat kan ons onderzoek betekenen voor de samenleving?' Er wordt onderzoek gedaan naar lichttherapie bij depressie; onderzoek naar de ontwikkeling van de biologische klok bij te vroeg geboren; naar het effect van poedermelk, het moeten missen van moedermelk. En onderzoek naar nieuwe medicijnen om de biologische klok te 'repareren' van mensen bij wie die klok door ziekte of ouderdom niet meer goed werkt, mensen die slecht, of nauwelijks meer slapen. Nee, over melatonine hebben we het dan niet, zegt Hut. Dat zogeheten slaaphormoon dat de laatste jaren zo populair is geworden, is juist de pest. Hut maakt zich

kwaad. 'Melatonine is geen slaaphormoon, het is het hormoon van de biologische klok. Bij mensen is het toevallig zo dat ze van nature gaan slapen als de melatonine hoog is. Maar je moet het in veel te hoge doses nemen om je slaperig te voelen.' Hij haalt een grafiek tevoorschijn. 'Bij de

Roelof Hut 'Chronobiologen hebben zelf een beroerd bioritme, want ze draaien altijd ploegendienst'

drogist haal je pillen met vijf of tien milligram, dat geeft bijna duizendmaal hogere concentraties dan wat je normaal in je bloed hebt. Dit moet gedurende de nacht worden afgebroken, maar bij zulke hoeveelheden lukt dat niet helemaal en blijft je melatonineniveau overdag hoog, terwijl het dan juist nul moet zijn. Je biologische klok raakt daardoor verstoord. En huisartsen schrijven het voor, je kunt het bij de drogist kopen. Idioot gewoon! We lopen verder door het gebouw, komen bij de 'humane faculteit', waar onderzoek op mensen wordt gedaan. Een deur gaat open, een kamer. In de hoek staat een eenpersoonsbed, aan de andere zijde een lange tafel met daarop een zestal platte lichtschermen.

Roelof Hut 'Huisartsen schrijven melatonine voor, je kunt het bij de drogist kopen. Idioot gewoon!'

Waterbed

We bevinden ons in een van de vier 'slaapkamers' van het lab. Hier doen Hut en de aio's die hij in Groningen binnen het BioClock Consortium begeleidt onderzoek naar lichtverstoring, naar hoe die lichtsignalen vanuit het oog worden omgezet naar een signaal in de hersenen. Begrijp je dat beter, is het idee, dan kun je vervolgens mogelijk lichtbronnen ontwikkelen die de biologische klok minder of niet verstoren. 'We werken hier met chromatisch licht, we kijken welke kleuren effect hebben op de biologische klok. De biologische klok stuurt de melatonineproductie. Door melatonine te meten kun je iets zeggen over hoe sterk de biologische klok reageert op bepaalde soorten licht.'

Onderzoeken duren soms meerdere dagen, gaan dan 24/7 door, onderzoekers moeten daarbij continu aanwezig zijn. 'Ze moeten zelf ploegendienst draaien.' Hut lacht. 'Chronobiologen hebben zelf altijd een beroerde biologische ritmiek.' Het gewone licht gaat uit, de gekleurde schermen veranderen de kamer in een sciencefictiondecor. 'We hebben het nu over licht gehad,' zegt Hut terwijl hij naar het bed loopt. 'Maar met de bedden doen we ook funky dingen. Dit hier is een gewoon matras, maar we hebben ook waterbedden waarvan we de temperatuur kunnen veranderen. We hebben nu ontdekt dat licht via je biologische klok ook een effect lijkt te hebben op de thermoregulatie, op de verandering van je lichaamstemperatuur, en dat kan de slaap weer beïnvloeden. Hoe dat precies zit willen we gaan onderzoeken.'

Clocking the drug

Het (jonge) vakgebied chronobiologie gaat een gouden toekomst tegemoet,

dat is wel duidelijk. Die biologische klok van ons is een veelvraat, bemoeit zich echt met van alles en nog wat. Hij is als 'intermediair' ook betrokken bij gezondheidsschade als gevolg van chronische stress, is de conclusie van een proefschrift dat een Groningse aio vorige maand verdedigde: 'Als je een muis vijf dagen stress geeft, bijvoorbeeld door hem bij een dominante muis te zetten, dan zie je dat de klokken in de organen allemaal anders gaan lopen, waardoor de onderlinge afstemming misgaat. Als je het klachtenlijstje van chronische stress legt naast dat van ploegendienst, waarvan we weten dat het desastreus effect heeft op de gezondheid, dan zie je dat ze vrijwel hetzelfde zijn.'

Een van de gebieden waarvan Hut verwacht dat inzichten uit de chronobiologie grote impact zullen hebben op de gezondheidszorg is de zogeheten chronofarmacologie. 'We doen al wel veel aan "drugging the clock": de biologische klok aanpassen of in de hand houden met medicijnen, met lichttherapie. De volgende stap is "clocking the drug". De effectiviteit van een medicijn hangt ook af van het moment op de dag waarop je het toedient, weten we inmiddels. Toegediend op een verkeerd tijdstip kunnen medicijnen zelfs een negatief effect sorteren.' Het inzicht is ook van betekenis waar het gaat om ons immuunsysteem, want ook dat let goed op de biologische klok. En dan heb je het vanzelf ook over vaccineren, zegt Hut. Bij een van de onderzoeken binnen het bioconsortium is ook het RIVM betrokken. 'Er bestaat misschien wel een optimale tijd van vaccineren, waardoor vaccinaties veel efficiënter werken. Moet je voorstellen wat voor verschil dat tijdens covid had kunnen maken!'

In de documentaire *Tegen de tijd* volgt filmmaker Nelleke Koop enkele mensen die niet meer kunnen slapen. Ze zijn vastgelopen, op school of in hun werk, en ondergaan nu een behandeling. Ligt de oorzaak in de uitputtende ratrace, de smartphone of toch in iets anders?

2Doc: Tegen de tijd

► DONDERDAG, NPO 2, 22.15-23.20 UUR