De onzichtbare tijdwaarnemer en de cadans van de natuur

Tekst: Paul Op Heij



Andries Kalsbeek is emeritus hoogleraar neuro-endocrinologie[1], met als specialisatie de biologische klok. Hij was verbonden aan het Nederlands Herseninstituut en het Amsterdam UMC. Een analyse van de aard, werking, verstoringen en maatschappelijke implicaties van de biologische klok in de hersenen en de klokken in organen. Over ochtend- en avondpubers en het belang van onderzoek.

In onze door technologie gedreven cultuur neigen we er toe om de mens te beschouwen als een wezen dat losstaat van de natuur. We controleren ons binnenklimaat met airconditioning, verdrijven de duisternis met kunstlicht en richten onze dagen in rondom kloktijden. De psychologie en vroege geneeskunde hebben de mens in isolatie bestudeerd. Echter, door werk binnen de chronobiologie en de ethologie - wetenschappers die de mens herpositioneren als onderdeel van het planten- en dierenrijk, heeft er een paradigmaverschuiving plaatsgevonden – een biologisering van ons mens- en wereldbeeld. We zijn gaan beseffen dat ons lichaam niet functioneert als een machine, maar als een ecosysteem dat pulseert met het ritme van de aarde.[2]

De spil in dit netwerk van periodiciteit is de biologische klok.[3] Dit klokmechanisme reguleert[4] een scala aan processen: van onze lichaamstemperatuur en hormoonafgifte tot ons prestatievermogen en immuunsysteem. Waar werd aangenomen dat de mens bepaalt wanneer hij slaapt, eet of actief is, toont de wetenschap aan dat onze cellen en organen onderworpen zijn aan een ritmische hiërarchie. Wanneer dit systeem door verplichtingen uit de pas gaat lopen met het ritme van de aarde, ontstaan er fricties. 'Als je kijkt naar de periode van die klok, dan varieert die met onze leeftijd. Pubers en tieners hebben een late klok en zijn geneigd om laat naar bed te gaan en laat op te staan. Middelbare scholen zouden daarom om 10 uur moeten beginnen', aldus chronobioloog Andries Kalsbeek.

VAN MIMOSA TOT MASTERKLOK

Het experiment dat het bestaan van een interne klok suggereerde, werd uitgevoerd door de astronoom Jean-Jacques d'Ortous de Mairan in 1729. Kalsbeek: 'Hij bestudeerde de *Mimosa pudica*, het kruidje-roer-me-niet, een plant waarvan bekend was dat de bladeren een duidelijke beweging vertonen waarbij ze overdag breed uit staan en 's nacht slap neerhangen. De Mairan vroeg zich af of deze beweging een reactie was op de afwisseling van zonlicht en duisternis, dan wel voortkwam uit sturing. Door de planten in een donkere ruimte te plaatsen, ontdekte hij dat de bladeren zich op dezelfde tijdstippen openden en sloten. Dit leverde het bewijs dat er zoiets bestaat als een endogeen ritme: een ritme dat van binnenuit het organisme wordt gegenereerd en niet van buitenaf wordt opgelegd door veranderingen in licht.'

> 'Middelbare scholen zouden daarom om 10 uur moeten beginnen.'

Hoewel het concept van endogene ritmes hiermee was geboren, bleef de lokalisatie van dit mechanisme bij zoogdieren en mensen een mysterie. In het midden van de 20e eeuw werden de eerste ritmes beschreven in zoogdieren, maar wetenschappers tastten in het duister omtrent de bron. Kalsbeek: 'Men speculeerde dat deze ritmes gegenereerd werden door klieren, zoals de bijnier of hypofyse, vanwege hun rol in de hormoonhuishouding. De doorbraak liet op zich wachten tot het begin van de jaren 70. In 1972 toonden experimenten in proefdieren aan dat er een "masterklok" in het brein huist. Door een groep cellen in de hypothalamus – de *nucleus suprachiasmaticus*, de SCN, uit te schakelen, verdwenen ritmes in het lichaam. Zonder deze dirigent verviel het organisme in een staat van anarchie.'

De mijlpaal was halverwege de jaren 90, toen wetenschappers erin slaagden het mechanisme achter deze breinklok te ontrafelen. 'Men ontdekte dat het tikken van de klok wordt aangedreven door een feedbackloop[5] binnen de cel, waarin de activiteit van klokgenen, zoals *Period* en *Cryptochrome*, na verloop van tijd wordt geremd door de productie van hun eigen eiwitten. Dit mechanisme bleek zich niet te beperken tot de masterklok in het brein. Het werd duidelijk dat ditzelfde netwerk actief is in weefsels en organen van ons lichaam, waaronder de lever, het spierweefsel en het vetweefsel. Deze ontdekking luidde een nieuw tijdperk in binnen de chronobiologie: de transitie van een gecentraliseerd model naar een netwerk van perifere klokken.'



LUX EN DE PARADOX VAN DE BLINDE

Een kenmerk van de biologische klok is dat het gegenereerde ritme niet exact 24 uur duurt, maar circadiaan is (afgeleid van het Latijnse *circa* wat 'ongeveer' betekent en *dies* wat 'dag' betekent). Bij de meerderheid van de mensen loopt de interne klok iets langzamer dan de rotatie van de aarde, met een periode van rond de 24 uur en 20 tot 30 minuten. Dit houdt in dat onze klok elke dag moet worden gelijkgezet (*entrainment*), omdat we anders uit de pas zouden lopen met de buitenwereld. Indien deze dagelijkse reset achterwege blijft, accumuleert de afwijking zich: na een week loopt het ritme twee uur achter op de realiteit. De hoofdrolspeler in dit synchronisatieproces is licht.

Kalsbeek: 'De verbinding tussen licht en de masterklok werd blootgelegd toen bleek dat de SCN beschikt over een directe zenuwverbinding met de retina[6] van het oog: de *tractus retinohypothalamicus*. Het belang van deze verbinding wordt ook duidelijk als we kijken naar het slaap/waak ritme van blinde mensen. Velen van hen leidden een regulier leven, met een baan, een wekker en gezinsverplichtingen. Desondanks bleken deze prikkels, *Zeitgebers* genoemd, ontoereikend om hun klok te synchroniseren; zij misten de visuele lichtinvoer. Als gevolg hiervan gaat de klok bij blinde mensen "vrijlopen". Dit leidt ertoe dat zij om de twee à drie weken kampen met slaapproblemen. In de periodes dat hun vrijlopende klok overdag aangeeft dat het nacht is, worden zij overmand door slaperigheid, terwijl ze 's nachts – wanneer de klok "licht" signaleert, in bed liggen. Weken later bevindt de klok zich door het verschuiven weer in fase met de astronomische dag, waardoor de klachten verdwijnen.'

Er bleek echter een paradox toen onderzoekers ontdekten dat er een subgroep van blinde mensen bestaat die geen visueel vermogen bezit, vertelt hij, maar bij wie de SCN klok wel synchroniseert met het licht-donkerschema en bij wie blootstelling aan licht de afgifte van melatonine onderdrukt. Hoe kon een oog dat blind is, toch lichtinformatie doorgeven aan de breinklok? 'Het antwoord luidde een revolutie in de oogheelkunde in. Men ontdekte dat het oog naast staafjes en kegeltjes die verantwoordelijk zijn voor ons visuele vermogen, beschikt over een derde type lichtreceptor. Een klein percentage, 1 à 2%, van de ganglioncellen in de retina bleek lichtgevoelig te zijn. Deze cellen bevatten het enzym melanopsine. In tegenstelling tot staafjes en kegeltjes projecteren deze melanopsinecellen niet naar de visuele cortex, maar vooral naar de *nucleus suprachiasmaticus*. Zij registreren de aanwezigheid en intensiteit van omgevingslicht, onafhankelijk van het zien.'

> 'Voor onze biologische klok is het hier binnen te donker.'

Buitenlicht varieert gedurende de dag van kwaliteit; 's ochtends bevat het meer blauwe golflengtes, terwijl het 's avonds neigt naar rood en geel. Melanopsine is een eiwit in het oog dat gevoelig is voor blauw licht. Het eiwit speelt geen rol bij direct zien, maar regelt onze biologische klok, de aanmaak van het slaaphormoon melatonine, en de pupilreflex. Daarnaast is de lichtintensiteit, uitgedrukt in lux, van belang. In een binnenruimte bedraagt de intensiteit circa 200 tot 300 lux, legt Kalsbeek uit. 'Stappen we op een bewolkte dag naar buiten, dan worden we blootgesteld aan 2000 tot 3000 lux. Op een zonnige dag kan dit oplopen naar 10000 lux. Ons visuele systeem compenseert dit verschil, waardoor we de overgang niet als dramatisch ervaren, maar voor onze biologische klok is het hier binnen te donker.'

DYNAMIEK TUSSEN BREIN EN ORGANEN

Lange tijd domineerde het dogma dat de biologische klok top-down werkte. In dit model fungeerde de SCN in het brein als een heerser die via signalen processen in de rest van het lichaam dicteerde. De ontdekking van de perifere klokken in de jaren 90 daagde dit beeld uit en dwong wetenschappers de dynamiek tussen brein en organen te heroverwegen. In eerste instantie dacht men nog dat perifere klokken afhankelijk waren van de masterklok om gelijkgezet te worden. Aangezien organen als de lever of het spierweefsel in het lichaam liggen en geen licht-donkerinformatie ontvangen, lag het voor de hand dat ze hun synchronisatiesignaal vanuit de breinklok moesten betrekken.

Dit perspectief veranderde begin 2000 door een experiment met knaagdieren. Ratten en muizen zijn nachtactief; zij slapen overdag en consumeren hun voedsel gedurende de nacht. Kalsbeek: 'Wetenschappers ontwierpen een proefopstelling waarbij de dieren werden gedwongen om overdag te eten, door het voederluikje alleen tijdens de lichtperiode te openen. De resultaten waren helder: terwijl de masterklok in het brein bleef meelopen met het licht-donkerregime, verschoof de perifere klok in de lever met twaalf uur. De leverklok koppelde zich los van de regie van de SCN en synchroniseerde zich met het voedingstijdstip. Dit experiment leverde het bewijs dat perifere klokken autonoom reageren op andere vormen van input dan licht, waarbij metabole energie[7] de factor is.'

Tegenwoordig weten we dat de relatie tussen de masterklok en de perifere klokken een samenspel is van *top-down*- en *bottom-up*werkingen. 'De klok in het brein fungeert als de dirigent die de structuur bewaakt, gesynchroniseerd door het licht-donkerschema. De perifere organen zenden feedbacksignalen naar het brein. De lever levert energie aan het lichaam en beïnvloedt de status van de klok; activiteit en energieverbruik sturen signalen *bottom-up*waarts. Wanneer we op afwijkende tijden eten of actief zijn, ontstaat er een conflict: het brein ontvangt via de ogen het signaal dat het nacht is, terwijl de lever via de instroom van voedingsstoffen registreert dat de dag is aangebroken. Deze desynchronisatie - waarbij klokken in het lichaam andere tijden aanwijzen, vormt de kern van veel hedendaagse gezondheidsklachten.'



MISBEGREPEN 'DONKERHORMOON'

In de publieke opinie en de commerciële gezondheidssector heeft het hormoon melatonine de reputatie verworven het 'slaaphormoon' te zijn, zegt Kalsbeek. 'Vanuit chrono biologisch perspectief is dit een inaccurate benaming. Melatonine, dat door de pijnappelklier in de hersenen, de epifyse, wordt afgescheiden onder regie van de SCN, functioneert in de natuur niet als een inductor[8] van slaap, maar als een chemisch signaal voor duisternis. Het is een "donkerhormoon". Het vertelt het organisme wanneer de nacht is aangebroken.'

Het biologische bewijs voor deze stelling ligt in de vergelijking tussen dag- en nacht actieve diersoorten. 'Nachtdieren, zoals ratten en muizen, vertonen dezelfde melatoninecurve als mensen: hun spiegels stijgen ook zodra de duisternis invalt. Op het moment dat de melatonineconcentratie haar piek bereikt, worden deze knaagdieren niet slaperig, maar komen zij in hun fase van activiteit, exploratie en voedselconsumptie. Voor een nachtdier is het donkerhormoon een signaal om wakker te worden. De fysiologische effecten van melatonine zijn context- en soortafhankelijk: de klok aan de muur vertelt hoe laat het is, maar wat het organisme met die informatie doet, wordt bepaald door zijn aanpassing.'

> 'Nachtdieren, zoals ratten en muizen, vertonen dezelfde melatoninecurve als mensen.'

Kalsbeek: 'Bij de mens heeft het donkerhormoon een faciliterende functie ten aanzien van de slaap. De synthese van melatonine wordt geremd door licht; zodra er 's avonds licht in de ogen valt, stort de productie in. Blijft het donker, dan stijgt de melatoninespiegel en zet het hormoon een fysiologische voorbereiding in gang. Een van de effecten is het openzetten van de perifere bloedvaten in de handen en de voeten – vasodilatatie. Hierdoor begint het lichaam warmte af te geven aan de omgeving. Deze warmteafgifte is een voorwaarde voor de initiatie van de slaap, aangezien onze kernlichaamstemperatuur moet dalen alvorens we in slaap kunnen vallen. Voor blinde mensen biedt melatonine uitkomst: door dagelijks 1.5 a 2 uur voor de gewenste bedtijd een melatoninepil te slikken, bootsen zij het donkersignaal na. Dit fungeert als een *Zeitgeber* waarmee zij hun circadiane klok dwingen in de pas te blijven lopen met het 24-uursritme.'

CIRCADIAAN, ULTRADIAAN, INFRADIAAN

Naast het 24-uursritme (circadiaan) kent de biologie processen op andere tijdschalen. Deze biologische periodiciteiten vallen onder te verdelen in vier categorieën: circadiane ritmes, ultradiane ritmes (korter dan 24 uur), infradiane ritmes (langer dan 24 uur) en seizoensritmes.

Kalsbeek: 'Ultradiane ritmes, die zich manifesteren in pulsen van een aantal uren, zijn zichtbaar als men met hoge frequentie bloedmonsters afneemt. Hormonen zoals groeihormoon vertonen meerdere pieken gedurende het etmaal. Het exacte mechanisme achter deze oscillaties blijft een mysterie. Wetenschappers hebben geen specifiek neuraal centrum voor een ultradiane pacemaker gevonden; er is geen "4-uursklok" in het brein. Zelfs de menselijke hartslag is een kort ultradiaan ritme. Infradiane ritmes, zoals de menstruatiecyclus, zijn juist verweven met de circadiane klok. Knaagdieren kennen een oestruscyclus van vier tot vijf dagen. Wanneer men bij vrouwelijke ratten de eierstokken verwijdert en oestrogeen via een pellet[9] op een constant niveau houdt, vertonen de dieren niet eens in de vier dagen, maar elke dag paringsgedrag en zijn ze dagelijks vruchtbaar. Dit bewijst dat de circadiane klok dagelijks een basissignaal geeft dat pas tot uiting komt wanneer de hormoonspiegel de juiste drempelwaarde bereikt. Er is geen aparte langetermijnklok nodig; het berust op een wisselwerking tussen de klok en perifere hormonen.'

Seizoensritmes zijn verbonden met de geografische breedtegraad. Ver van de evenaar varieert de daglengte sterk tussen zomer en winter. Omdat de synthese van melatonine gekoppeld is aan de duur van de duisternis, is de melatoninepiek in de winter lang en hoog, en in de zomer kort en laag. Dieren met een seizoensritme gebruiken de duur van het melatoninesignaal als een kalender. Het geeft aan wanneer zij voortplantingsorganen moeten activeren – zodat jongen in de lente worden geboren, of wanneer zij zich moeten voorbereiden op de winterslaap of de trek.[10]

LICHAMELIJKE KOSTEN VERSTORING

De discrepantie tussen onze biologische klok en de eisen van de 24-uursmaatschappij leidt tot ritmeverstoringen. Een belangrijke oorzaak is de introductie van ledverlichting in beeldschermen (smartphones, tablets, computers) en lampen binnenshuis. Ledlicht[11] bevat een sterke blauwe component. De melanopsinecellen in onze retina reageren op dit blauwe licht. Blootstelling hieraan in de avond stuur het signaal naar de masterklok in ons brein dat het dag is. Dit avondlicht vertraagt de biologische klok en verschuift de slaapbehoefte. Waar ochtendlicht de klok helpt vervroegen, remt avondlicht de melatonineproductie en houdt het ons alert. Het advies om 's avonds terug te keren naar warm licht of schermfilters te installeren, is biologisch onderbouwd. Verstoring beperkt zich niet tot het brein. Ook wanneer we binnen drie uur voor het slapengaan eten, alcohol drinken of intensief sporten, veroorzaken we ontregeling in de periferie.

> 'Dieren met een seizoensritme gebruiken de duur van het melatoninesignaal als een kalender.'

Kalsbeek: 'Alcohol wordt soms gebruikt als inslaapmiddel vanwege het verdovende effect, maar het fragmenteert de slaap en ontregelt het circadiane systeem. Late sportbeoefening en voedselinname dwingen spieren en lever tot activiteit op een tijdstip dat de centrale klok in het brein uitgaat van rust. De lever raakt hierdoor in verwarring. Het immuunsysteem raakt ontregeld, de darmperistaltiek stagneert, het concentratievermogen overdag neemt af en vermoeidheid bouwt zich op. Deze chronische desynchronisatie vormt een bodem voor metabole syndromen, cardiovasculaire aandoeningen en psychische klachten.'

TIENERTIJD EN ONDERWIJSDEBAT

Het bestaan van ochtend- en avondmensen is geen kwestie van karakter of discipline, maar is verankerd in onze genetica. Kalsbeek: 'Mutaties en polymorfismen[12] in klokgenen bepalen de intrinsieke snelheid van de moleculaire feedbackloop. Mensen met een genetisch snellere klok, dichter bij de 24 uur, zijn ochtendtypes; zij ontwaken moeiteloos en bereiken vroeg hun intellectuele piek. Mensen met een tragere klok zijn avondtypes; zij komen later op stoom en ondervinden moeite met vroege starttijden.'

Dit genetische fundament fluctueert gedurende de levensloop. Kinderen zijn over het algemeen ochtendtypes. Tijdens de puberteit verandert de hormoonhuishouding, wat een verschuiving van de biologische klok veroorzaakt. 'De klok van pubers vertraagt structureel, waardoor zij transformeren in avondtypes. Zij kunnen biologisch niet vroeg in slaap vallen en hun ontwaakmoment verschuift naar de ochtend. Pas rond het twintigste levensjaar wordt het maximale avondchronotype bereikt, waarna de klok gedurende de volwassenheid weer langzaam terugschuift naar het ochtendtype. Onderzoek toont aan dat dit omslagpunt bij meisjes rond 20 tot 21 jaar net iets eerder ligt dan bij jongens. Pas na de menopauze verdwijnt dit genderverschil onder invloed van stabiliserende hormoonspiegels.'

'Een grootschalig Duits onderzoek van de Universiteit van München illustreert hoe dominant de licht-donkerfactor blijft. Door het slaapmiddelpunt te berekenen via enquêtes, ontdekten onderzoekers dat er in Duitsland een verschil van dertig minuten bestaat tussen het chronotype van inwoners in het oosten en het westen van het land. Omdat de zon in Oost-Duitsland dertig minuten eerder opkomt, staan mensen daar gemiddeld dertig minuten eerder op, ondanks gelijke kantoortijden. Dit effect was het sterkst op het platteland en verdween in grote steden, waarschijnlijk door kunstmatige lichtvervuiling. Het toont aan hoe gevoelig de menselijke biologie blijft voor het ritme van de zon.'

> 'Alcohol fragmenteert de slaap en ontregelt het circadiane systeem.'

Onderzoek uit Groningen onderzocht examenresultaten van scholieren in relatie tot hun chronotype en het toets tijdstip. 'Avondpubers scoorden significant slechter op tentamens die in de vroege ochtend werden afgenomen. Werd ditzelfde examen in de middag gepland, dan verdween deze achterstand en presteerden beide groepen optimaal. In de middag zijn zowel ochtend- als avondtypes alert. Dit verschijnsel zie je ook in de topsport. Uit analyses van zwemtijden op de Olympische Spelen bleek dat toptijden op bijvoorbeeld de 100 meter borst*crawl* aan het einde van de middag worden gezwommen. Omdat starttijden worden gedicteerd door kijkcijfers, moeten atleten soms 's ochtends en soms 's avonds aantreden. De chrono biologische fluctuatie in hun spierkracht en coördinatie is zo groot dat het verschil tussen een ochtend- en late middagprestatie het verschil kan markeren tussen een gouden of bronzen medaille.'

Dit roept de vraag op of we scholieren wel een eerlijke kans bieden wanneer we cruciale toetsen om acht uur 's ochtends inplannen. Hoewel leraren vaak bezwaar maken tegen latere schooltijden, omdat zij als volwassenen een vroeger chronotype bezitten, dwingt de biologische realiteit van het tienerbrein tot heroverweging van de schooltijden, meent Kalsbeek.



GEVAREN VAN DE ZOMERTIJD

De maatschappelijke discussie over het verzetten van de klok wordt vaak gereduceerd tot een economisch of recreatief debat. Fysiologisch is de abrupte overgang naar de zomertijd echter een aanslag op de gezondheid. Onze biologische klok kent een fysiologische traagheid: bij een intercontinentale vlucht kan de klok zich per dag met maximaal anderhalf tot twee uur aanpassen.[13] Aanpassing aan een verlenging van de dag (reizen naar het westen) verloopt soepeler dan aan een verkorting (reizen naar het oosten), omdat onze interne klok van nature trager loopt dan 24 uur.[14] Bij de overgang naar de zomertijd in het voorjaar wordt de klok een uur vooruitgezet, wat neerkomt op een gedwongen reis naar het oosten en een uur minder slaap. In de eerste twee à drie dagen na ingang van de zomertijd is het aantal ziekenhuisopnames wegens acute hartaanvallen verhoogd. Dit hangt rechtstreeks samen met de anticipatiefunctie van onze biologische klok.

Kalsbeek: 'Als je wakker moet worden met die wekker, dan is dat een enorme dreun voor het lichaam. 's Ochtends ontwaken betekent een grote verandering in je fysiologie. In rust heb je een lage lichaamstemperatuur, hartslag en bloeddruk. Dat moet opeens omhoog als je opstaat en actief wordt. Het hart en de bloedvaten worden onvoorbereid geconfronteerd met een belasting. Voor individuen met cardiovasculair lijden kan deze wekkerfrictie de bekende druppel zijn. Onze biologische klok bereidt je normaal voor op zo'n verandering. Bij een stabiel biologisch ritme anticipeert de SCN op het ontwaken. Voordat de wekker afgaat, initieert de klok een opstartprocedure: de kernlichaamstemperatuur stijgt, de hartslag intensiveert en het stresshormoon cortisol komt vrij. Hierdoor is het cardiovasculaire systeem voorbereid op de transitie van rust naar activiteit.'

CHRONOFARMACOLOGIE EN NIEUWE ZINTUIGEN

Het chronobiologische onderzoeksveld bevindt zich op het kruispunt van klinische toepassingen en theoretische vernieuwingen. Een praktische ontwikkeling is de zoektocht naar een laagdrempelige speeksel- of bloedmeting waarmee de individuele kloksnelheid en circadiane fase van een patiënt in kaart wordt gebracht. Kalsbeek: 'Het bepalen van iemands klokperiode is nu een moeizaam proces dat langdurige isolatie vereist. Door patronen van klokgen-expressie in een speekselmonster wiskundig te combineren, hopen wetenschappers een diagnostische tool te ontwikkelen die direct de unieke temporele vingerafdruk van een individu blootlegt.'

Nieuw is ook de samenwerking tussen slaap- en klokonderzoekers. 'Historisch waren dit gescheiden werelden: de "klokmensen" werkten aan ritmes en wiskundige modellen, de "slaapmensen" aan EEG-registraties en slaapstoornissen. Tegenwoordig smelten deze velden samen, onder meer in speciale tracks op het Europees Chronobiologie Congres. Dit is logisch, want de systemen zijn verbonden: wanneer men in het laboratorium de leverklok van een dier ontregelt door het voedingsschema aan te passen, heeft dat secundaire effecten op het slaap-waakritme.'

Deze diagnostiek vormt de sleutel tot chronofarmacologie: het toedienen van medicatie op maat van de biologische klok. Vrijwel alle farmaceutische stoffen worden door de lever gemetaboliseerd en afgebroken. 'Aangezien de enzymatische activiteit van de lever onder circadiane controle staat, varieert de snelheid waarmee een medicijn wordt afgebroken sterk gedurende het etmaal. Neemt een patiënt een medicijn in op een tijdstip dat de lever het nauwelijks kan verwerken, dan blijft de actieve stof langer in het bloed circuleren met bijwerkingen of toxiciteit tot gevolg. Neemt men het in bij maximale leveractiviteit, dan wordt het wellicht zo snel verwerkt dat de therapeutische werking in het gedrang komt. De toekomst van de geneeskunde ligt in het personaliseren van het tijdstip van inname. Dit kan bij oncologische behandelingen en bloeddrukregulatie van levensreddend belang zijn.'

Tegelijk vindt er een theoretische vernieuwing plaats omtrent de werking van het brein. Binnen klassieke neurowetenschappen wordt het brein vergeleken met een computer waar men willekeurig zintuigen op kan aansluiten. Chronobiologen bekritiseren deze metafoor. De biologie werkt met circulaire tijd; cultuur en techniek werken met lineaire tijd. 'Een computer kent in zijn architectuur geen biologische tijd; tijd is daar louter een externe klokpuls om lineaire logica te ordenen. Er is in een computer geen biologische klok. Een nieuwe hersenmetafoor zal deze twee modaliteiten moeten integreren, waarbij de biologische klok het fundament vormt van het neurale verwerkingssysteem.'

Ten slotte opent het onderzoek zijstraten naar het bestaan van alternatieve zintuigen. In zijn boek *Brein*[15] suggereert neurowetenschapper David Eagleman dat we ooit het radarsysteem van de vleermuis kunnen aansluiten op het menselijk brein. We doen wel degelijk nog grote ontdekkingen, zegt Kalsbeek. 'Een voorbeeld is recent onderzoek naar de oriëntatie van trekvogels op bewolkte dagen. Wanneer zij de zon of sterren niet zien, vertrouwen zij op een intern magnetisch kompas. IJzerhoudende cellen in de lever, die verbonden zijn met het ijzermetabolisme, spelen hierin een sleutelrol. Door genen die het ijzermetabolisme reguleren uit te schakelen bij postduiven, verloren de vogels op bewolkte dagen hun vermogen tot ruimtelijke oriëntatie. Dit toont aan dat krachten zoals geomagnetisme kunnen functioneren als een extra zintuig dat verweven is met hoe organismen navigeren door ruimte en tijd.'

LEVEN OP DE RITMEN VAN DE NATUUR

De biologische klok is geen geïsoleerd overblijfsel uit het evolutionaire verleden, maar een fijnmazig netwerk dat ons lichamelijk en geestelijk bestaan structureert, van de masterklok in het brein tot de biochemische processen in onze lever- en spiercellen. De moderne maatschappij, met ledverlichting, nachtelijke activiteit en vroege onderwijsschema's, pleegt roofbouw op dit systeem. De kosten hiervan zijn meetbaar in verminderde schoolprestaties bij avondlijke tieners, een verhoogd risico op hart- en vaatziekten tijdens de zomertijd, en een achteruitgang van ons metabole en immunologische welzijn.

> 'De lineaire as van de klok aan de muur en de circulaire as van het metabolisme.'

Andries Kalsbeek: 'De weg voorwaarts ligt in het leren waarderen en respecteren van onze interne tijd. Cultuur en biologie bewegen op twee verschillende assen: de lineaire as van de klok aan de muur en de circulaire as van het metabolisme. Door het onderwijssysteem flexibeler in te richten – bijvoorbeeld door examens voor adolescenten naar de middag te verschuiven en door kritisch te kijken naar kunstmatig blauw licht in de avonduren, kunnen we maatschappelijke frictie reduceren. Chronofarmacologie en fasediagnostiek beloven instrumenten te leveren voor een geneeskunde die niet alleen kijkt naar wat we toedienen, maar vooral naar wanneer we dat doen. Alleen door ons leven weer synchroon te laten lopen met de cadans van de natuur, kunnen we onze gezondheid, ons welzijn en ons intellect optimaal benutten.'

Bronnen:

1. Neuro-endocrinologie is het vakgebied dat de wisselwerking tussen het zenuwstelsel en het hormoonstelsel bestudeert. Het richt zich op hoe de hersenen de aanmaak van hormonen reguleren en hoe hormonen ons zenuwstelsel en gedrag beïnvloeden.
2. In zijn boek Tijdwachters (2017) maakt Simon Garfield duidelijk hoe de wereldtijd van de atoomklok (400 atoomklokken verspreid over de wereld) gebaseerd is op de rotatie van de aarde. Het boek laat zien hoe we onder invloed van Taylors management onder een tijdregime terecht zijn gekomen, ook in het onderwijs.
3. In de voorbereiding van mijn gesprek met Andries Kalsbeek las ik het boek De klok met de duizend wijzers. Hoe de biologische klok je leven beïnvloedt (2023) van chronobiologen Anneloes Opperhuizen en Marijke Gordijn. Opperhuizen heeft bij Kalsbeek promotieonderzoek gedaan; haar proefschrift had als titel: Effect of feeding time and light on energy metabolism in rats.
4. Waarbij we ons moeten realiseren dat met reguleren niet het waarnemen van tijd bedoeld wordt, zegt Kalsbeek, maar 'het "maken" van tijd'.
5. Een feedbackloop is een proces waarin de output van een systeem of actie wordt gebruikt als input om prestaties te meten en aanpassingen door te voeren. Kalsbeek vergelijkt het met een thermostaat.
6. De retina (het netvlies) is het lichtgevoelige weefsel achterin het oog dat licht omzet in elektrische signalen. Deze signalen gaan via de oogzenuw naar de hersenen, waardoor we beelden en kleuren kunnen zien.
7. Metabole energie is de hoeveelheid energie uit voeding die na de spijsvertering door het lichaam gebruikt kan worden. Het is de energie in voedsel min de energie die verloren gaat via ontlasting, urine en gassen.
8. Chronische desynchronisatie ontstaat wanneer het interne circadiane ritme langdurig niet synchroon loopt met het externe licht-donker- en activiteitsritme.
9. Een pellet die continu oestrogeen afgeeft, is een vorm van subcutane hormoontherapie (vaak bio-identieke hormoontherapie genoemd). Dit is een implantaat – niet groter dan een rijstkorrel, dat door een arts onder de huid wordt geplaatst (meestal in de bil of heup) en gedurende 3 tot 6 maanden langzaam hormonen afgeeft.
10. Pilcher, Helen (2023). De biologische klok. Levensritmes in beeld, KNNV Uitgeverij.
11. Als je googelt op LED (Light Emitting Diode, een elektronische halfgeleider die licht uitstraalt wanneer er elektrische stroom doorheen loopt) staat daar dat één van de nadelen van LED-verlichting is dat de lampen gevoelig zijn voor oververhitting, wat de levensduur niet ten goede komt. Andere nadelen worden niet genoemd. Het grote voordeel is echter dat ze veel minder energie verbruiken dan gloeilampen.
12. Polymorfisme (veelvormigheid) duidt in de biologie en genetica op natuurlijke variaties in het DNA die bij minimaal 1% van de bevolking voorkomen. Het is de reden waarom mensen bijvoorbeeld verschillende bloedgroepen of oogkleuren hebben, zonder dat dit direct als een ziekmakende afwijking wordt gezien.
13. Dit doet ook denken aan Einsteins Relativiteitstheorie, die onder andere stelt dat tijd verandert als we in beweging zijn doordat we ons verplaatsen.
14. In zijn boek De tijdreiziger (2026) toont historicus en journalist Philip Dröge aan hoe het hem is gelukt per vliegtuig niet naar de volgende maar naar de vorige dag te reizen.
15. Eagleman, David (2021). Stroom. Over ons voortdurend veranderende brein, De Bezige Bij.