

University of Groningen

Chronobiologie en werktijden

Gerkema, Menno

Published in:
Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde

DOI:
[10.1007/s12498-011-0230-5](https://doi.org/10.1007/s12498-011-0230-5)

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):
Gerkema, M. (2011). Chronobiologie en werktijden. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde*, 19(10), 454-457. <https://doi.org/10.1007/s12498-011-0230-5>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chronobiologie en werktijden

Menno Gerkema

Zo langzamerhand beginnen we te begrijpen wat de biologische achtergrond is van gezondheidsproblemen in ploegendienst. In een vergrijzende beroepsbevolking leidt langdurige blootstelling aan onregelmatige werktijden tot problemen met slaap, overgewicht en gezondheid. Een belangrijke indicator voor ploegendienstproblemen is in elk geval het aantal dienstjaren dat in ploegendienst is doorgebracht. Bijvoorbeeld: problemen met slaap en overgewicht nemen toe met het aantal dienstjaren.

Twee recente, nieuwe bevindingen over onze inwendige biologische kloksystemen werpen nieuw licht op het hoe en wat van die ontregeling. Naast de al langer bekende centrale dag-en-nachtklok in de hypothalamus blijken we over tal van perifere klokken op orgaanniveau te beschikken, en het samenspel tussen die klokken kan door onregelmatig werken, en in het bijzonder in de nacht, verstoord worden. Daarnaast zijn er individuele verschillen aan het licht gekomen in de spontane voorkeur van timing van activiteit en rust in het etmaal. Het mondiale fenomeen van vroege en late chronotypes blijkt een genetisch gefundeerd verschijnsel te zijn dat leeftijdsafhankelijk forse gevolgen kan hebben voor de fysieke en psychische gevolgen van ploegendienst. Bij alle directe gevolgen van ploegendienst is er nog een ander fenomeen dat direct gerelateerd is met leeftijd: veranderingen in de biologie van het kloksysteem. Voor we daar verder op ingaan, wordt het tijd voor een update van onze huidige inzichten in het functioneren van biologische kloksystemen.

ONZE BIOLOGISCHE KLOKKEN

Onder in de hypothalamus, precies boven op de kruising van de oogzenuwen, liggen bij alle zoogdieren, en dus ook bij de mens, twee kleine, peer-vormige kerngebieden, elk tienduizend neuro-

nen groot. Deze suprachiasmatische kernen (SCN) hebben de afgelopen dertig jaren ongeken- de aandacht gekregen. Ruim 5000 gerefereerde publicaties (twee per week!), meerdere symposia en boeken, en dat alles omdat de SCN de centrale dag-en-nachtklok bij mens en (zoog)dier bevat- ten. De ligging van deze kernen op het chiasma is geen toeval. Een belangrijke functie van de klok is het doorgeven van licht-donkerinformatie aan het lichaam. Onder normale omstandigheden wordt de klok in de SCN aan de dag-en-nachtcy- clus gelijk gezet, geëntreineerd, resulterend in tal van ritmes in gedrag en fysiologie met een perio- de van 24 uur. In constante omstandigheden komt de inwendige klok in de SCN tot uiting, dan stuurt de SCN ritmen aan met een periode van ongeveer 24 uur, de zogenoemde circadiane perioden (figuur 1). Er ontstaat dan een vrijloop, elke dag begint de activiteit systematisch iets eerder of later. Bij de mens is bijvoorbeeld de gemiddelde vrijlooperperiode in activiteit en fysio- logie 24,5 uur. Als de klok experimenteel uitges- chakeld wordt, door laesies van het hersenweef- sel, verandert de vrijloop in een onregelmatig, arit- misch patroon dat dag en nacht doorgaat. Toenemende onregelmatigheid in activiteitspa- tronon kan ook een kenmerk van veroudering bij dier en mens zijn. Het doorslaggevende argu- ment dat de SCN onze circadiane klok bevat, kwam voort uit experimenten van Ralph et al.¹ waarbij de klok van mutante hamsters met een heel kort vrijlooperitme van 20 uur kon worden overgezet in normale, wildtype hamsters met een periode van 24,5 uur en vice versa.

KLOKLICHT: NIEUWE RECEPTORCELLEN

Veel nieuwe inzichten zijn verworven over hoe de *entrainment* van de circadiane klok door licht en donker tot stand komt. Daarbij zijn onze inzichten over functie en opbouw van het oog fors opgeschud. Het klassieke beeld, dat alleen staafjes en kegeltjes verantwoordelijk zijn voor het doorgeven van visuele informatie, en daarmee ook van licht-donkerinformatie in de omge- ving is onjuist gebleken. Gemuteerde muizen, die niet langer over functionele staafjes en kegeltjes beschikken, konden nog wel worden geëntrai- neerd door licht-donkercycli. Een zelfde fenomeen was ook waargenomen bij een categorie blinde patiënten die geen visuele informatie kun-

M.P. Gerkema is als hoogleraar chrono- biologie van gedrag verbonden aan het Centrum voor Levenswetenschappen, Rijksuniversiteit Groningen.

CORRESPONDENTIEADRES

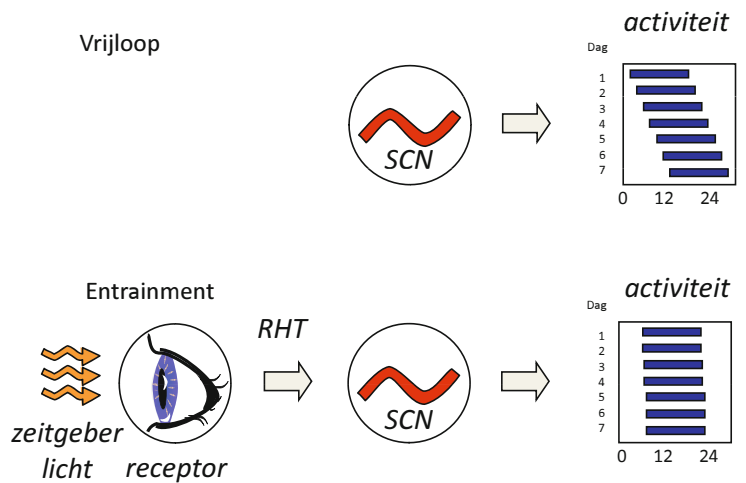
E-mail: m.p.gerkema@rug.nl.

CHRONOBIOLOGIE,
PLOEGENDIENST,
JETLAG

nen waarnemen, maar wel keurig in de daglengte-
 tepas blijven lopen. Terwijl andere blinden, waar-
 bij de totale oogfunctie verloren was, een extra
 handicap hadden doordat zij in een vrijlopend
 ritme leefden, voortdurend uit fase met de maatschap-
 pij. Analyses, eerst bij vissen en later bij alle
 vertebraten, maakten duidelijk dat er een derde
 fotoreceptorsysteem is, de retinale ganglioncel-
 len, bijzonder gevoelig voor met name een blau-
 we lichtcomponent zoals we dat overdag waarne-
 men, met een specifiek opsine in de vorm van
 melanopsine. Bovendien bleek dat de lichtinfor-
 matie over veel grotere tijdseenheden geïnte-
 greerd verder werd gegeven dan de snelle visuele
 informatie. Op die manier wordt een geïntegre-
 erde lichtmeting, wat je kloklicht zou kunnen no-
 men, doorgegeven aan de circadiane klok in de
 SCN, via een specifieke lichtweg, de *retino-hypo-*
thalamic tract. Deze specifieke, en voor ons geheel
 nieuwe oogfysiologie geeft aan wat voor een
 belangrijke rol de entrainment van kloksyste-
 men in het leven van dier en mens speelt (voor
 een aardig boek over de recente circadiane ont-
 dekkingsreis zie Foster & Kreitzman²).

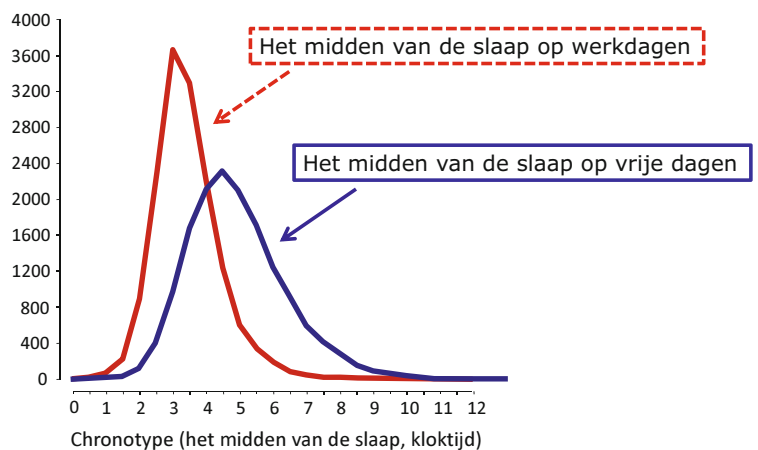
LICHT, JETLAG, SOCIALE JETLAG EN PLOEGENDIENST

Bij iedere oost- of westwaartse vlucht over een
 langere afstand merken we dat ons lichaam tijd
 nodig heeft zich aan de verschoven licht-donker-
 schema's ter plekke te wennen. Deze re-entrain-
 ment problemen, ook wel bekend als jetlag, kun-
 nen dagenlang problemen veroorzaken, vooral
 met ons concentratievermogen, onze slaap en
 spijsvertering. Zeer veel algemener is het fenomeen
 van wat we sinds een kleine tien jaar onderken-
 nen als sociale jetlag. Voor veel mensen is er
 een fors tijdsverschil tussen het opstaan door de
 week, bepaald door werkgever of onderwijsin-
 stelling, en in het weekend, voor een aantal van
 ons onder eigen regie. Dit betekent in feite dat er
 van vrijdag op zaterdag en van zondag op maan-
 dag sprake is van een jetlag, met alle gevolgen
 van dien (figuur 2). Blijkbaar is ons kloksysteem
 niet in staat zo snel te reageren op verschoven
 licht-donkeromstandigheden. Dat geldt ook voor
 de soms bizarre licht-donkercycli waaraan ploeg-
 dienstwerkers blootgesteld worden, alleen al
 als zij reizen van en naar hun werk. Men kan ver-
 moeden dat ten gevolge van lichtpulsjes op onge-
 wone momenten in de slaap-waakcyclus de klok
 steeds weer aan re-entrainment begint, maar in
 feite niet de tijd krijgt dat proces te voltooien. Het
 is verontrustend dat Davidson et al.⁴ bij muizen
 aantoonde dat herhaalde blootstelling aan jet-
 lag tot levensduurverkorting leidt, zeker ook in



Figuur 1. De circadiane klok in de suprachiasmatische kernen (SCN) van zoog-
 dieren in constante omgevingsomstandigheden stuurt gedrag met een vrijlopende
 periode van ongeveer 24 uur (bij de mens 24,5 uur). In een 24-uurs licht-
 donker-cyclus wordt dit vrijlopend patroon geëntreineerd, resulterend in een
 24-uursgedragspatroon.

Frequentieverdeling chronotypes (N=50.000)



Figuur 2. Sociale jetlag is het verschil in chronotype tijdens werkdagen en vrije
 dagen. Op werkdagen ligt het midden van de slaaptijd in de populatie gemid-
 deld twee uur eerder dan op vrije dagen; op vrije dagen is er een grotere spre-
 ding in chronotype. Naar gegevens van Wittmann et al.³

verband met de correlatieve studies die bij vlieg-
 personeel en ploegdienstwerkers een ver-
 hoogd voorkomen van verschillende kankers
 meldde.⁵

EEN ROBUUSTE CENTRALE KLOK EN DE VERBINDINGEN MET HET LICHAAM

Zoals de transplantatie-experimenten al sugge-
 reerden, is de circadiane klok in de SCN heel
 robuust. Het bleek mogelijk SCN-hersenenweefsel
 buiten het lichaam maanden in een glasschaaltje
 in leven te houden, en gedurende die tijd ook als

klok te laten functioneren. Dat weten we doordat we al die maanden een ritmische afgifte door het klokweefsel van het neurohormoon vasopressine konden meten, met een periode van ongeveer 24 uur.⁶ Dat robuuste karakter van de SCN komt mede door de zeer sterke onderlinge koppeling van de neuronen in de SCN die ook zorgt voor een sterke synchronisatie van de neuronale activiteit binnen de SCN. Voor de communicatie met andere hersencentra maar ook met organen verspreid over het gehele lichaam gaan er vanuit de SCN chemische boodschapperstoffen als neurohormonen het lichaam in. Maar daarnaast is er een zeer uitgebreid stelsel van neuronale verbindingen vanuit de SCN, voor een deel via een dorsaal in de hypothalamus gelegen relay-station. Binnen iedere SCN-cel zorgt een moleculair klokwerk voor een inwendig celritme. Daarbij staat centraal de aflezing van klokgen DNA in RNA en omzetting in eiwit in het cytoplasma. Vervolgens vindt er een negatieve terugkoppeling van die eiwitten op de aflezing van hun eigen DNA plaats. En dat resulteert, samen met een fosforeringcyclus en een geleidelijke degeneratie van de klokeiwitten in een ongeveer 24-uurscelritme.

EEN ENSEMBLE VAN PERIFERE KLOKKEN

Het moleculaire kloksysteem bleek niet alleen in SCN neuronen aanwezig te zijn maar ook in de meeste andere lichaamscellen. De kennis van in de klokregulatie betrokken genen maakt het mogelijk nieuwe technieken toe te passen, zoals de inbouw van bioluminescentie in klokgenen. Daardoor kan de 24-uursexpressie van het kloksysteem simpel en direct worden gemeten aan de hand van het periodiek oplichten van het te onderzoeken weefsel. De bioluminescentiegenen zijn afkomstig van organismen die spontaan licht afgeven, zoals vuurvliegjes en zeevossen, eencellige algen uit de zee. Op die manier is ontdekt dat klokgenen in bijvoorbeeld leverweefsel elke 24 uur 'oplichten'. Zo kon met deze technieken aangetoond worden dat naast de SCN

tal van organen functioneren als perifere klokken. De stabiliteit van deze perifere klokken is niet zo groot als die van de SCN, omdat de cellen minder goed aan elkaar gekoppeld zijn. Ook bleken perifere klokken sterker beïnvloed te kunnen worden door externe factoren, en door het gedrag van het dier zelf. Zo staat de leverklok uit bij woelmuizen als ze *ad libitum* gevoerd worden en geen toegang tot een loopwiel in hun kooi hebben. De leverklok gaat weer aan zo gauw ze kunnen rennen of niet altijd gevoerd worden.⁷ Op grond van dit soort experimenten blijkt dat conflicterende signalen uit de omgeving, zoals licht-donker, die de centrale klok sturen en voedsel dat de lever aanstuurt tot conflicterend gedrag gaat leiden.⁸ Gebaseerd op dergelijke experimenten interpreteren we nu veel problemen die ontstaan bij jetlag en ploegendienst als een probleem tussen de afstemming van centrale en perifere kloksystemen die met verschillende snelheden op conflicterende omgevingsinformatie reageren (figuur 3).

CHRONOTYPES, VERGRIJZING EN PLOEGENDIENST

Mensen kunnen nogal verschillen in de timing van hun slaap en waakgedrag. Zoals uit de populatiegegevens in figuur 2 blijkt, is er spreiding met een minderheid van heel vroege types, en wat meer extreem late types. Afgezien van individuele variaties is er op populatieniveau een duidelijke koppeling van het chronotype op vrije dagen met leeftijd. Kinderen beginnen als vroege types, maar worden als snel later. Inmiddels wordt als criterium voor de jonge adolescentie het extreem late chronotype aanvaard (let wel, dit is een biologisch en geen sociologisch fenomeen). Vervolgens wordt het chronotype langzaam aan weer vroeger, eerder bij vrouwen maar uiteindelijk ook bij mannen. Aan de vaststelling van sociale jetlag (figuur 2) zijn nogal wat consequenties verbonden. Hoe groter de sociale jetlag, hoe groter de kans dat de betrokkene rookt, en ook zijn er correlaties met psychische aandoeningen zoals depressie. Onder normale werktijden komt bij late chronotypes de meeste sociale jetlag voor, in ploegendiensten ligt dit ingewikkelder (figuur 4), hier is de nachtdienst juist gunstig voor late chronotypes.⁹ Een en ander zou pleiten voor flexibele en individuele inroostering in ploegendienschema's. Daarbij vormt een groot probleem dat juist bij oudere werknemers het vroegere chronotype weer sterker vertegenwoordigd is, en zij dus meer problemen in de nachtdienst zullen ervaren. Op hogere leeftijd treden er nog meer problemen op met de aanpas-

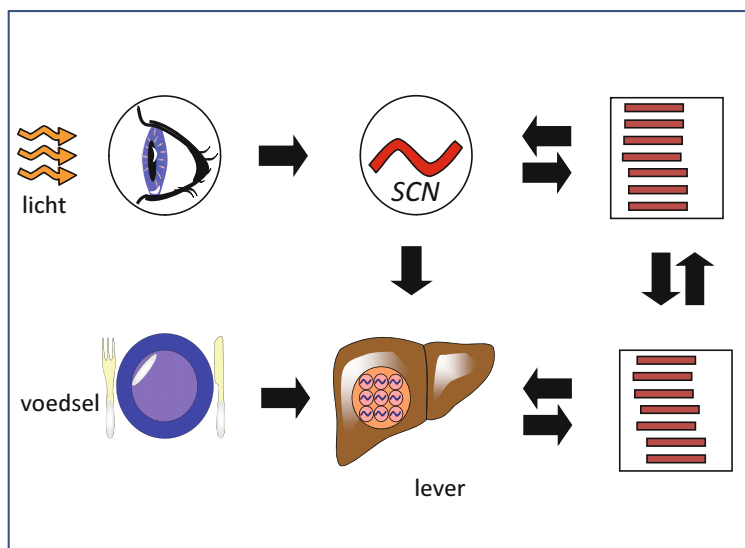
I De suprachiasmatische kernen, onder in de hypothalamus gelegen, bevatten de centrale dag-en-nachtklok. Ze reageren op licht en donker.

I Gezondheidsproblemen bij onregelmatig werk, in het bijzonder nachtarbeid, zijn te verklaren door het aanbieden van conflicterende signalen voor de verschillende biologische klokken, zoals licht-donker en voedsel dat het perifere kloksysteem in de lever beïnvloedt.

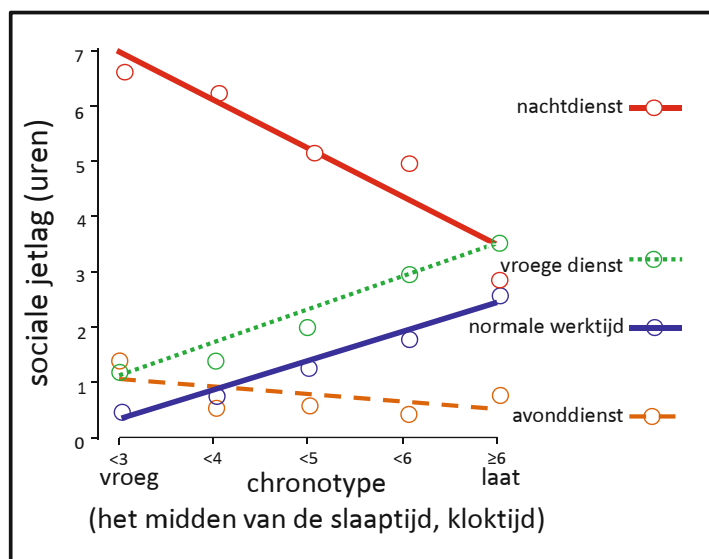
singsmogelijkheden van het biologische kloksysteem. Het lichaam heeft langer nodig voor aanpassing aan andere licht-donkerschema's. De slaap wordt gefragmenteerd. De dag-en-nachtregulatie van hormonen, waaronder die van het nachthormoon melatonine, vlakkt af. De posities van centrale en perifere klokken lopen eerder uit de pas. De problemen die iedere nachtwerker heeft – men moet energie tot zich nemen om de fysieke arbeid te kunnen verrichten, maar op een tijdstip dat ons spijsverteringsstelsel vrijwel afgeschakeld is – worden daardoor nog versterkt. Algemene adviezen gelden ook voor de oudere werknemer (zorg voor een goede slaaphygiëne, ook en juist als men overdag moet slapen, houdt vast aan een maaltijdpatroon, eet gevarieerd en niet te zwaar, stel je niet de hele nacht bloot aan hoge lichtintensiteiten). Maar voor gerichte en individuele adviezen moet nog veel werk verzet worden. In elk geval is het van belang om rekening te houden met het individuele chronotype (zie de website www.testuwslaap.nl).

LITERATUUR

1. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990; 247: 975-978.
2. Foster RG, Kreitzman L. *Rhythms of life: the biological clocks that control the daily lives of every living thing*. New Haven CT: Yale University Press, 2004.
3. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 2006; 23: 497-509.
4. Davidson AJ, Sellix MT, Daniel J, et al. Chronic jetlag increases mortality in aged mice. *Current Biol* 2006; 26: 914-916.
5. Erren TC, Pape HG, Reiter RJ, Piekarski C. Chronodisruption and cancer. *Naturwissenschaften* 2008; 95: 367-382.
6. Jansen K, Zee EA van der, Gerkema MP. Being circadian or not: vasopressin release in cultured SCN mirrors behavior in adult voles. *Neuroreport* 2000; 11: 3555-3558.
7. Veen DR van der, Minh N Le, Gos P, et al. Impact of behavior on central and peripheral circadian clocks in the common vole *Microtus arvalis*, a mammal with ultradian rhythms. *PNAS* 2006; 103: 3393-3398.
8. Veen DR van der, Saaltink DJ, Gerkema MP. Behavioral responses to combinations of timed light, food availability, and ultradian rhythms in the common vole (*Microtus arvalis*). *Chronobiol Int* 2011; 28: 563-571.
9. Vetter C. Exploring the impact of internal time in real life. PhD thesis, University of Munich (LMU), 2010.



Figuur 3. Schema van een circadiaan systeem bestaande uit een centrale klok (SCN) gevoelig voor lichtinformatie en een perifere klok (in dit geval de lever) gevoelig voor voedselbeschikbaarheid. Door conflicterende terugkoppelingen, zoals tijdens nachtdienst, kan de coördinatie tussen klokken en externe factoren ontregeld worden.



Figuur 4. Effecten van chronotype op sociale jetlag in verschillende schema's voor ploegendienst. Onder normale werktijden en in vroege diensten ondervinden late chronotypes wat meer sociale jetlag. In de avonddienst zijn er niet veel verschillen en is de sociale jetlag gering, maar in de nachtdienst hebben vooral vroege chronotypes een zeer forse sociale jetlag. Gebaseerd op gegevens van Vetter.⁹