

# BIOLOGISCH RITME EN GEZONDHEID

17 juni 2022

Dr. Heidi Lammers-van der Holst

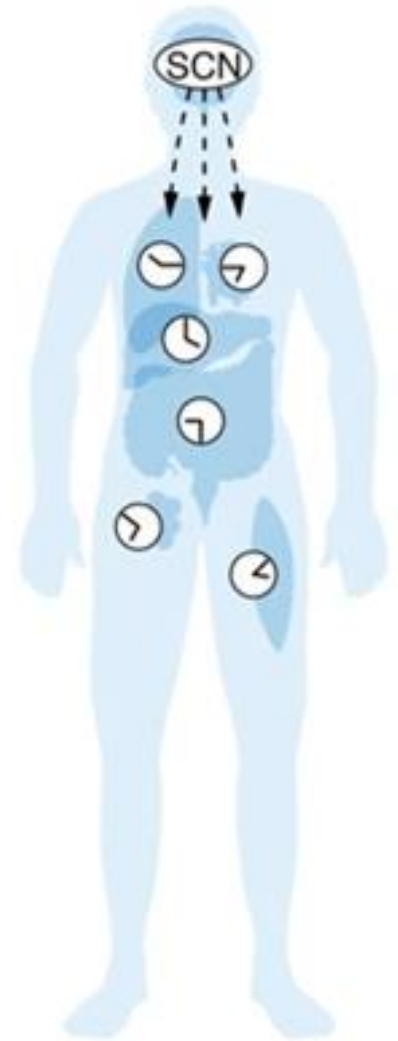
*[h.lammers-vanderholst@erasmusmc.nl](mailto:h.lammers-vanderholst@erasmusmc.nl)*



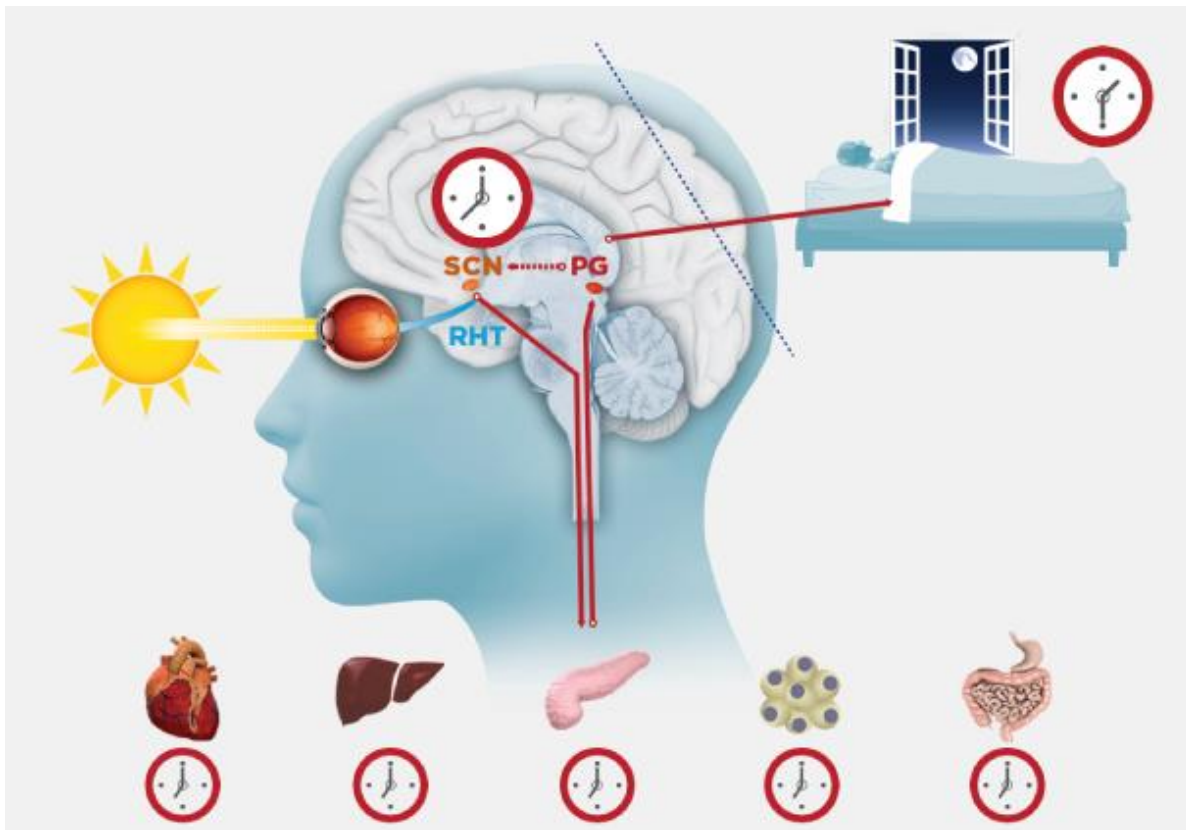
# Overzicht

- Mechanisme van de biologische klok
- Invloed biologische klok op gezondheid
- Verstoringen biologische klok
- Interventies biologische klok <-> optimaliseren gezondheid

# Mensen zijn dagdieren



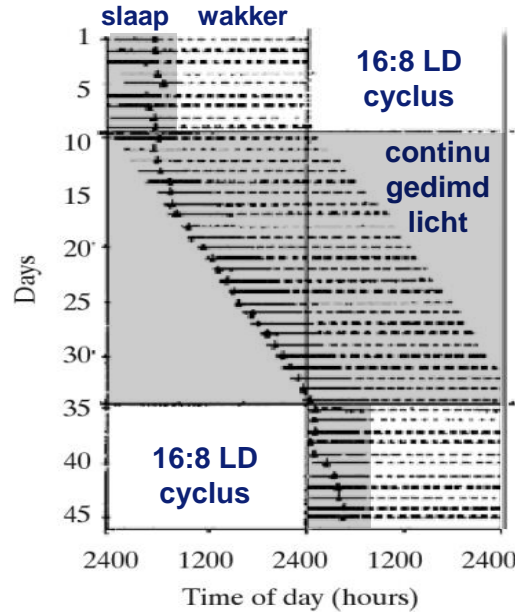
# Mechanisme biologische klok



# De slaap-waak cyclus van de mens

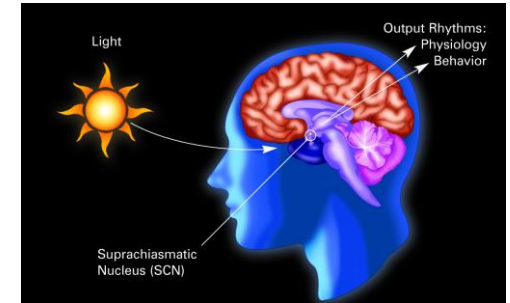
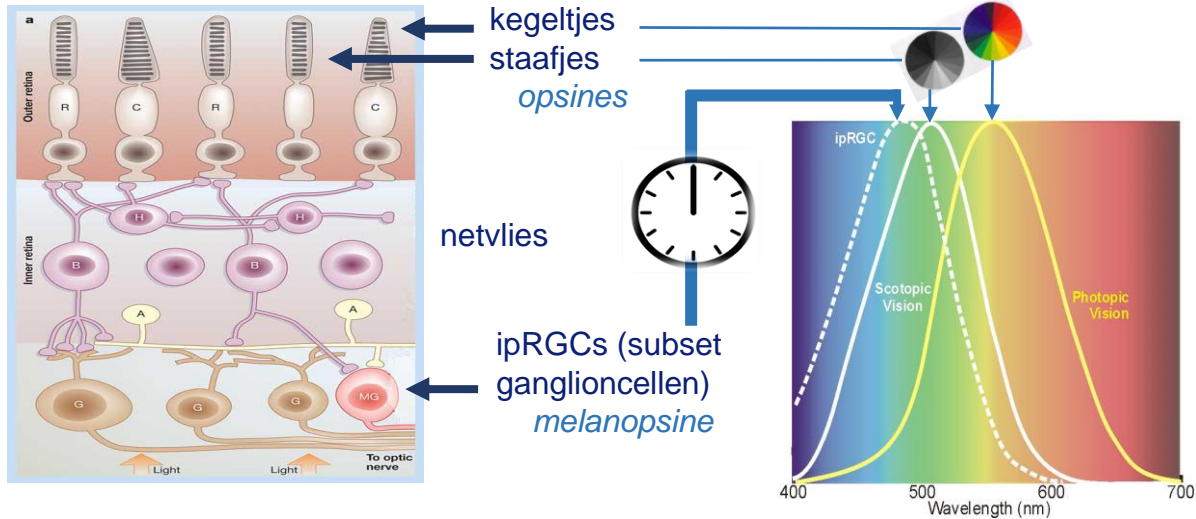


Jürgen Aschoff (1913-1998)



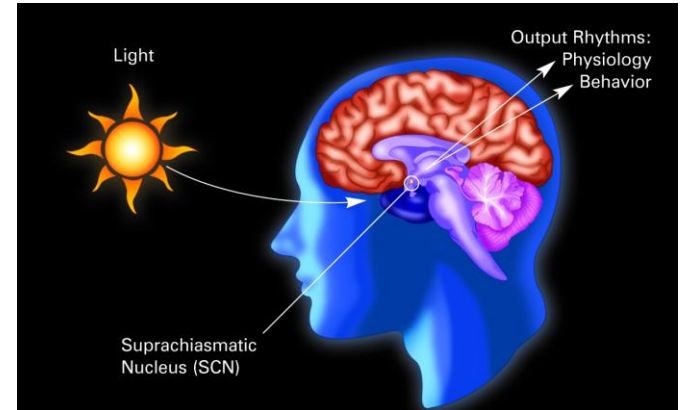
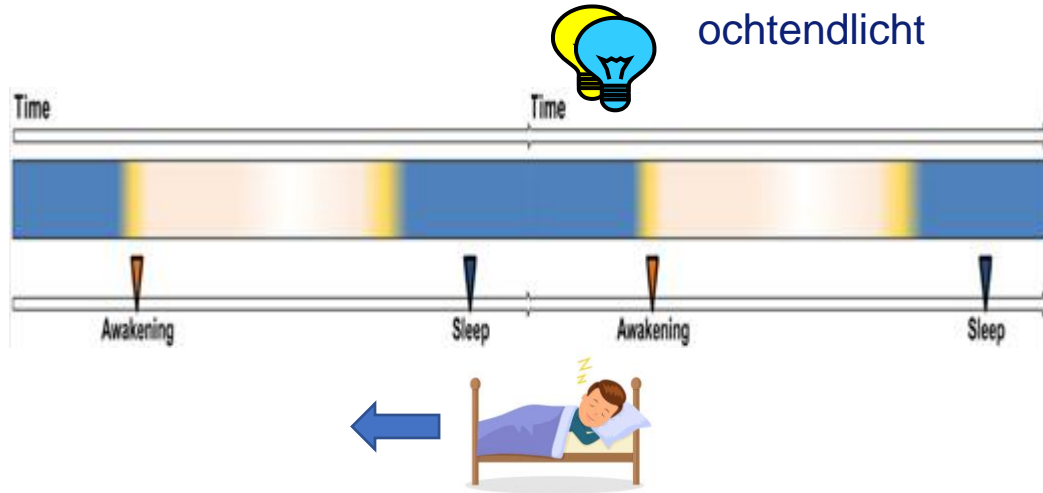
- interne biologische klok met een omlooptijd van ongeveer (circa) 24 uur (dies) (circadiane klok)
- dagelijks gelijk gezet door licht (photoentrainment)

# Licht als 'tijdgever' van de circadiane klok

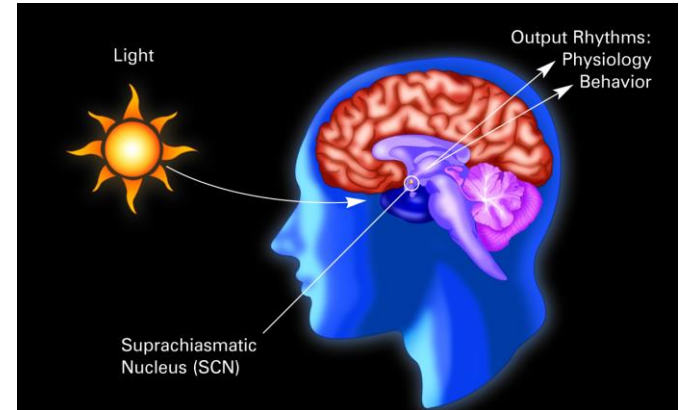
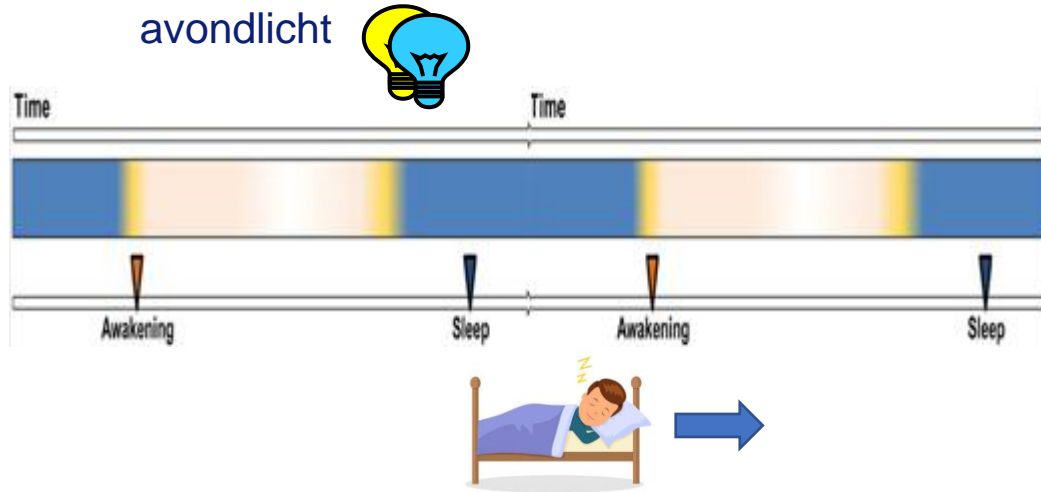


- blauw licht meest efficiënt voor circadiane synchronisatie

# Licht-resetting van de circadiane klok

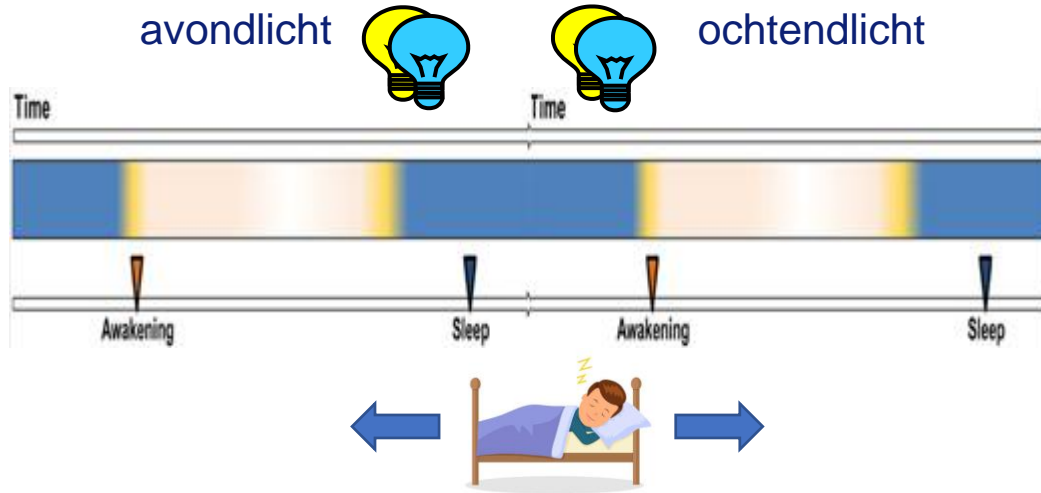


# Licht-resetting van de circadiane klok

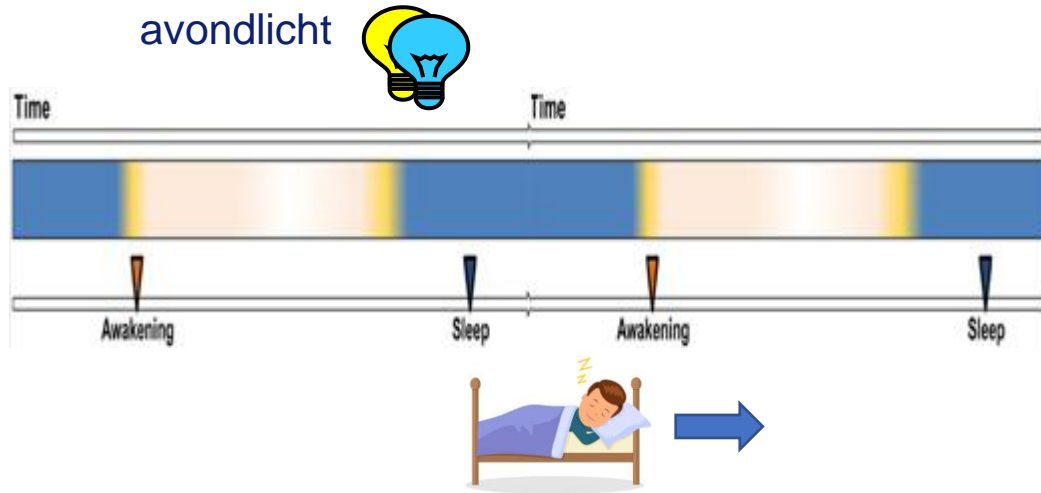




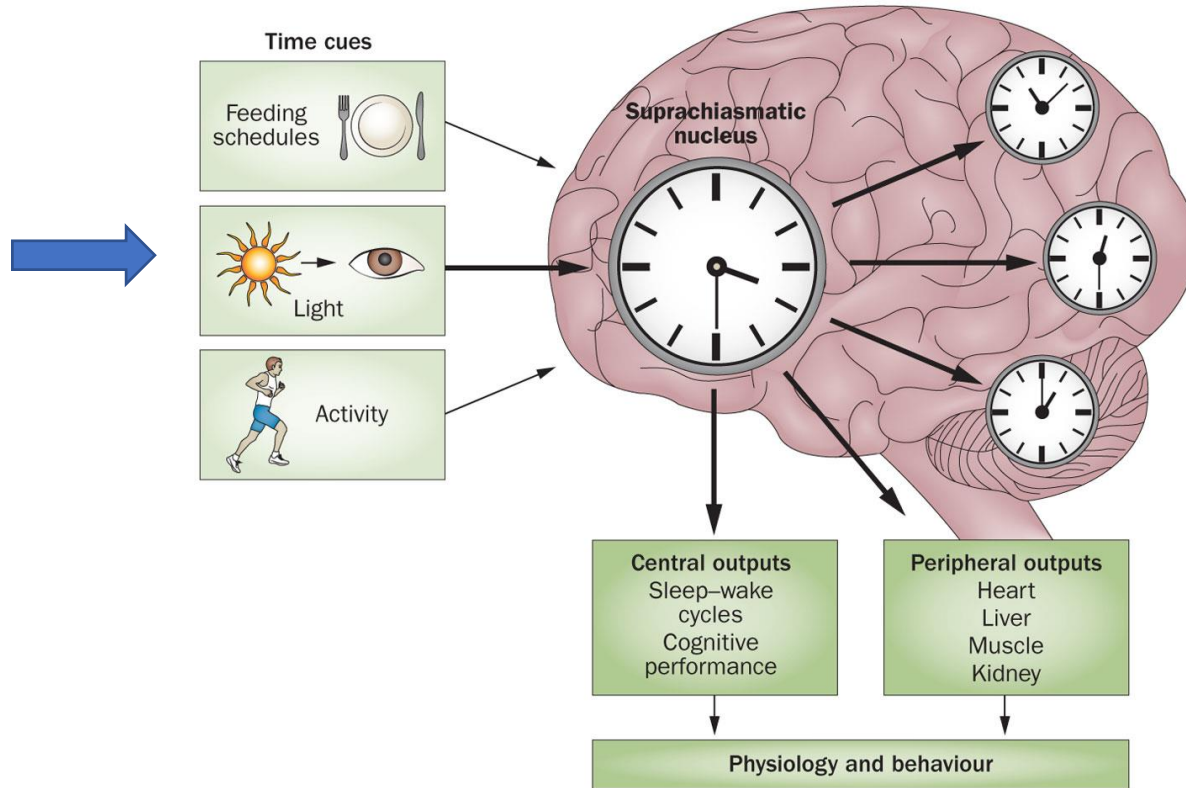
# Licht-resetting van de circadiane klok



# Licht en onze slaap-waak cyclus

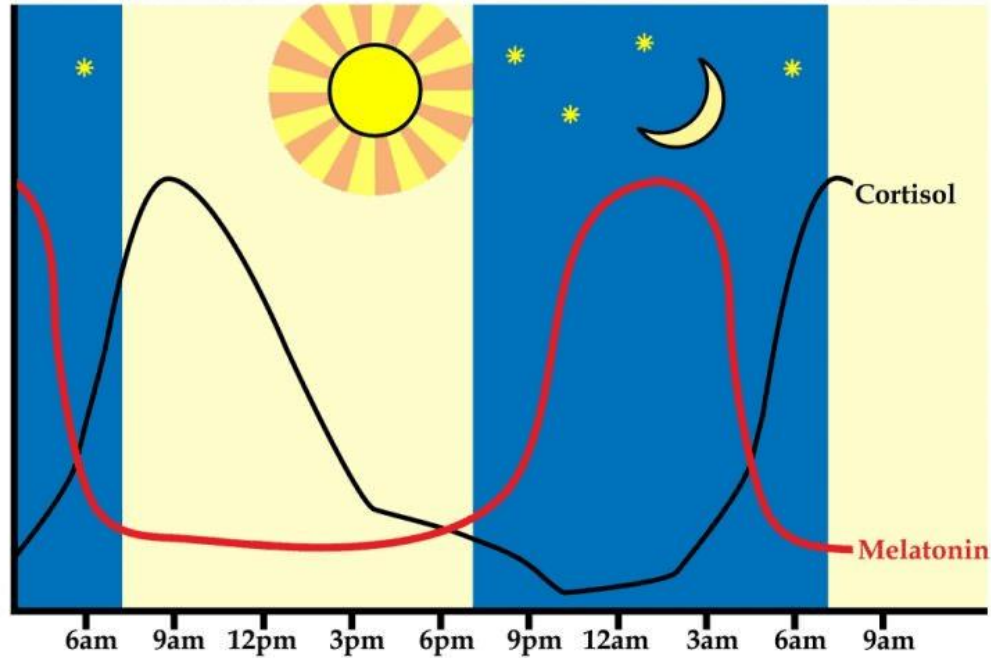


# Invloed biologische klok op gezondheid



Videnovic, A. et al. (2014),  
*Nat. Rev. Neurol.*

# Melatonin & Cortisol ritme



Bron: [www.thepaleomom.com](http://www.thepaleomom.com)

# Invloed biologische klok op gezondheid

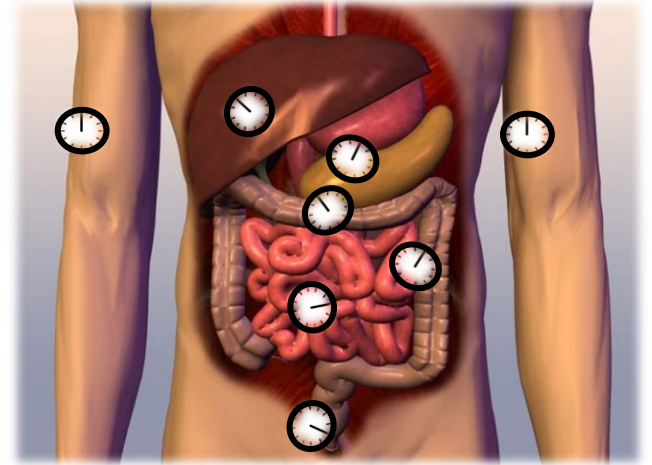


**Gedrag**

**Fysiologie**

**Stofwisseling**

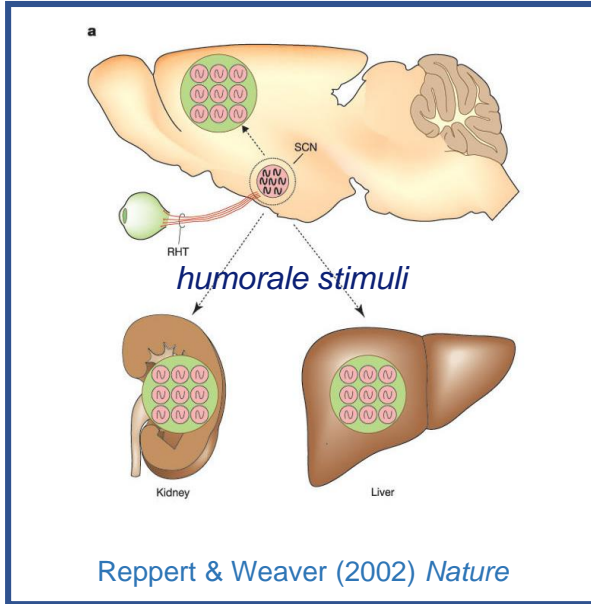
# Het nut van de biologische klok



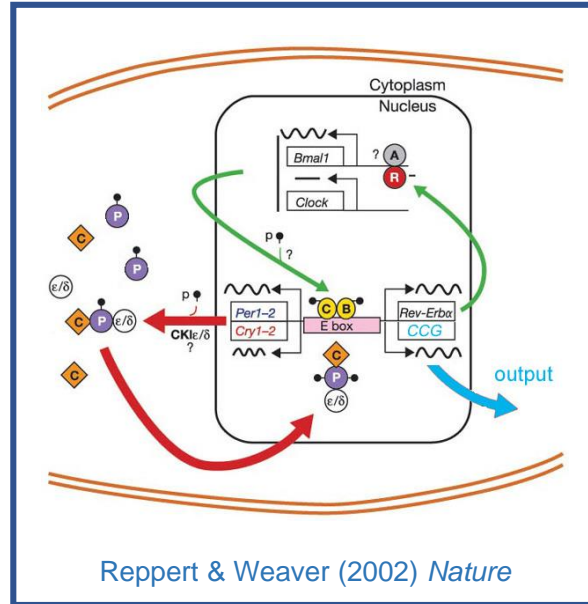
De circadiane klok:

- stelt onze lichaamsfuncties in staat te **anticiperen** op de specifieke behoefte op bepaalde momenten van de dag
- geeft **tijdstructuur** aan onze cellen en organen

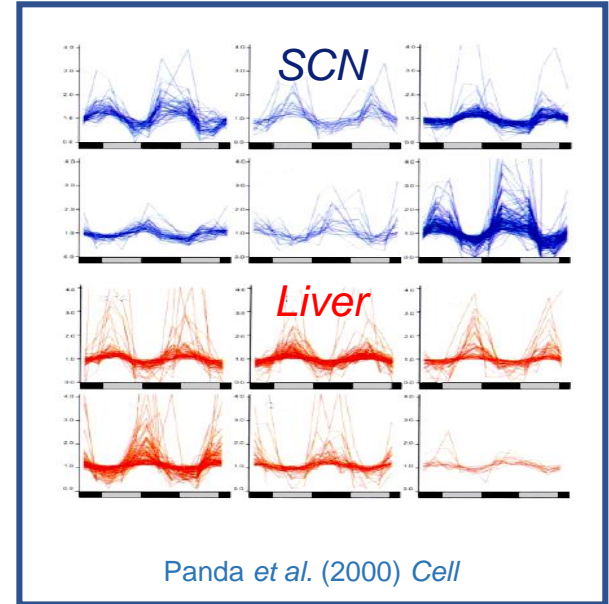
# Highlights 25 jaar klok onderzoek zoogdieren



Centrale hersenklok (licht)  
Perifere klokken in alle andere  
cellen en weefsels



Moleculaire mechanisme van  
de klok is bekend



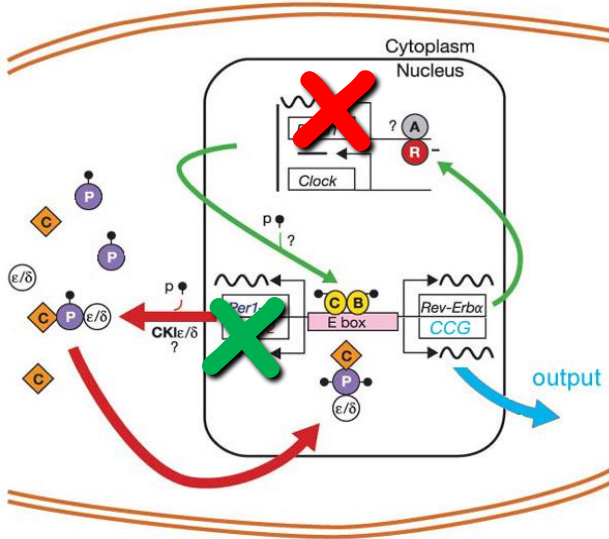
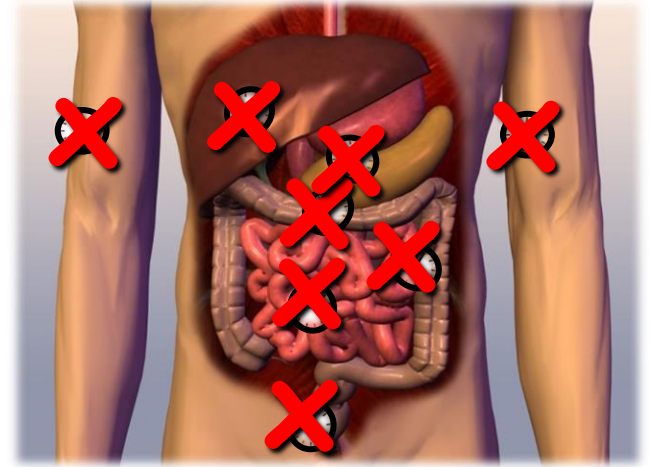
De circadiane klok controleert  
10-20% van onze genen

# Belang circadiane klok

## Genetische verstoring van de klok

compleet verlies circadiane klok

alleen in (knockout) laboratoriumdieren



normale muis  
normale klok  
normale veroudering



*Bmal1* KO muis  
defecte klok  
**snellere veroudering !  
gevoeliger voor kanker**

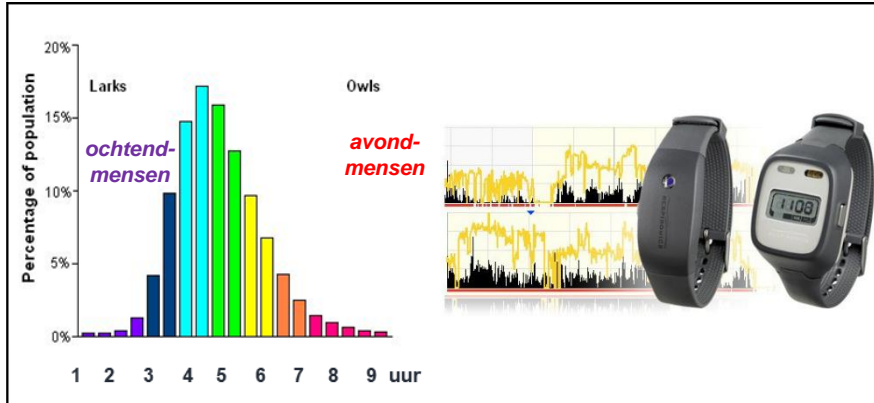


*Cry1/Cry2* KO muis  
defecte klok  
**tragere veroudering !**



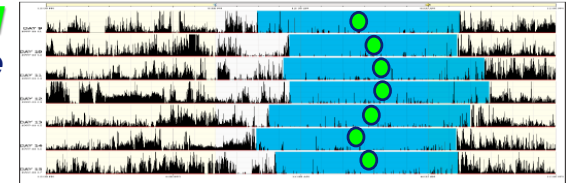
# Chronotype

- Genetische variatie van de klok



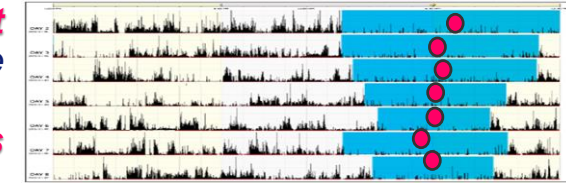
12:00 18:00 00:00 06:00 12:00

*normaal  
chronotype*



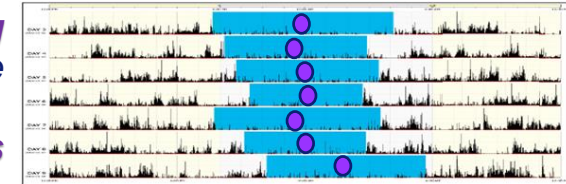
*laat  
chronotype*

*avondmens*



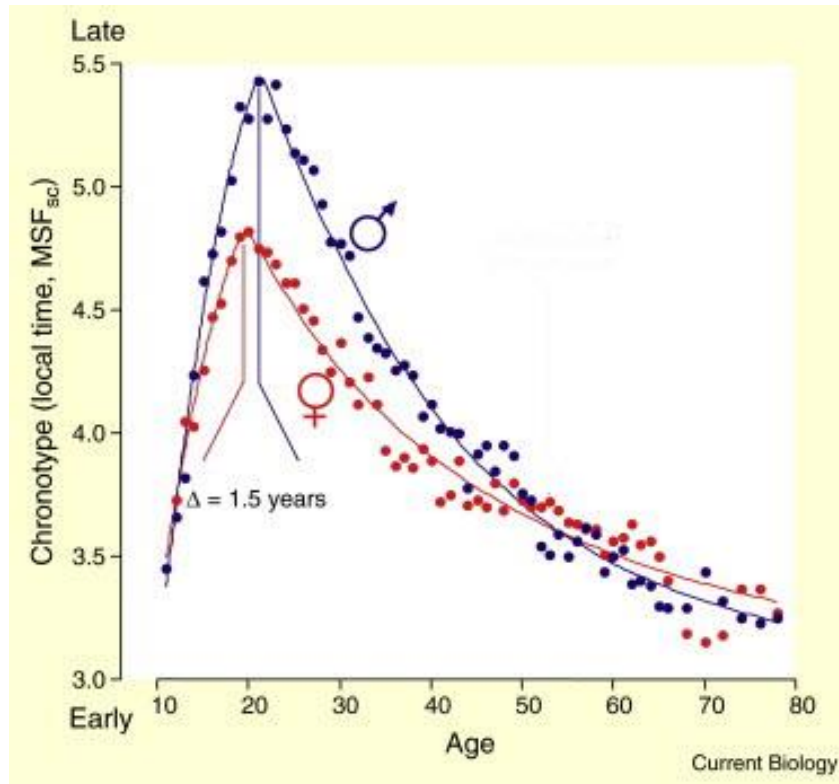
*vroeg  
chronotype*

*ochtendmens*



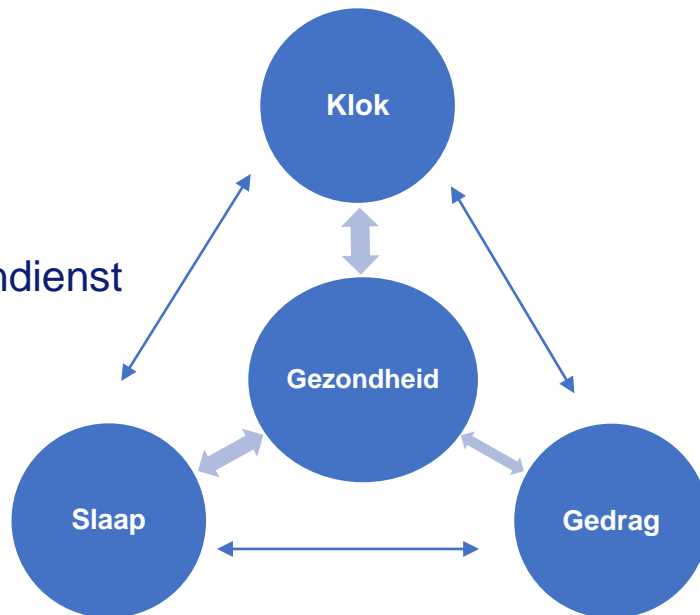
- Laat chronotype geassocieerd met verhoogd risico op gezondheidsklachten

# Chronotype & leeftijd



# Verstoringen biologische klok

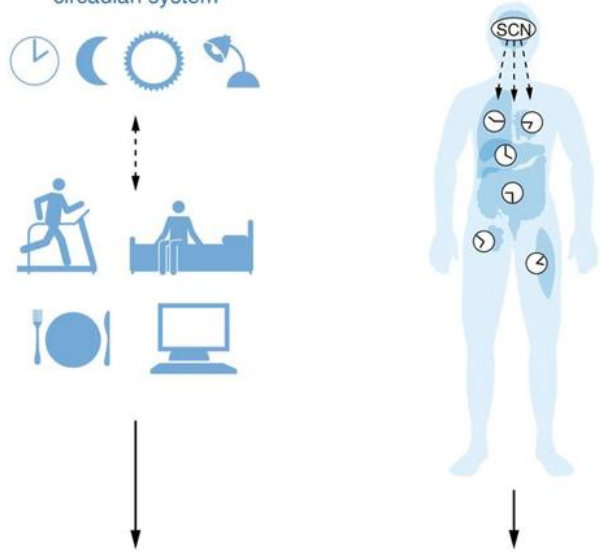
- Complex systeem
- tijdelijk of chronisch
- mate van verstoring
- jetlag, sociale jetlag en ploegendienst



**“**  
Als je langdurig uit fase leeft met je klok, loop je een hoger risico op aandoeningen

# Circadian disruption

Misalignment between behavior and environment/endogenous circadian system ↔ Misalignment among tissues/organs



## Implication of circadian disruption on health

- Sleep-wake disorders
- Neurologic
- Psychiatric
- Cardiovascular
- Metabolic
- Allergic, immunologic
- Cancer
- Gastrointestinal
- Rheumatic
- Pulmonary

# Schoolprestaties en chronotype

887 scholieren  
HAVO / VWO  
leeftijd 11-18 jaar

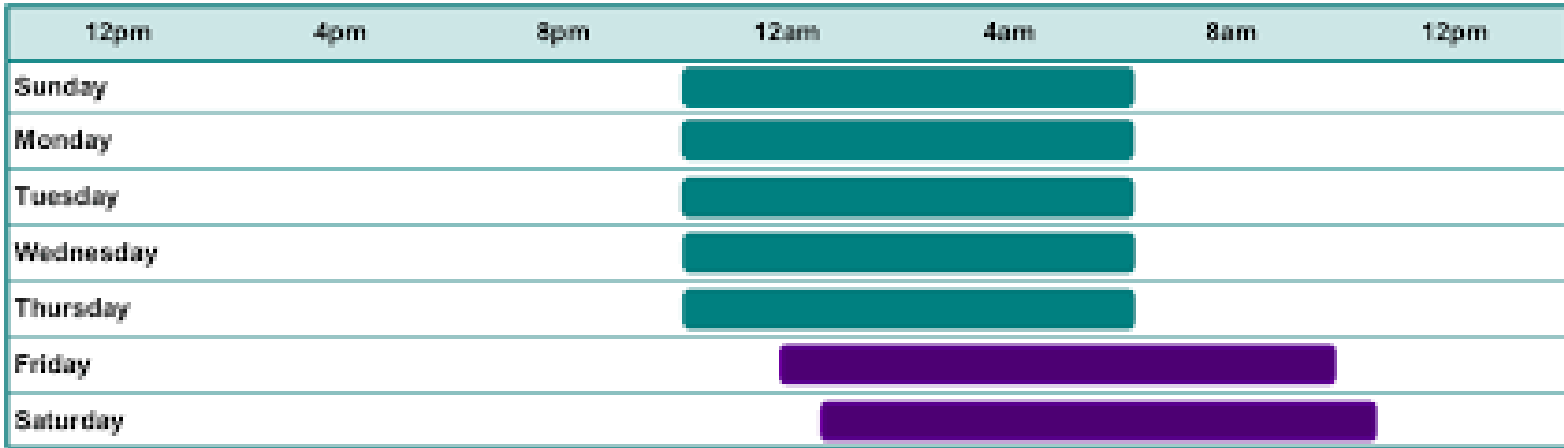
17 vakken  
5572 cijfers



- Avondmensen halen lagere cijfers (vooral 's ochtends)

*Van der Vinne et al. (2015) J Biol Rhythms*

# Sociale jetlag



- In 70% van de bevolking, minimaal 1 uur verschil
- chronisch slaaptekort
- geassocieerd met metabool syndroom

# Lange termijn effecten chronisch circadiane verstoring



## Epidemiologische studies

Verhoogd risico borst kanker (1.5) bij nachtwerkers en stewardessen

*Megdal et al. (2005) Eur J Cancer*

Verpleegkundigen (>100.000) in ploegendienst:  
verhoogd risico borstkanker (1.79)

*Schernhammer et al. (2006) Epidem*



## Cauaal verband onduidelijk

bijna onmogelijk in humane setting  
(duurt decennia, logistiek, veel confounders)

# Long term effects of chronic circadian disturbance

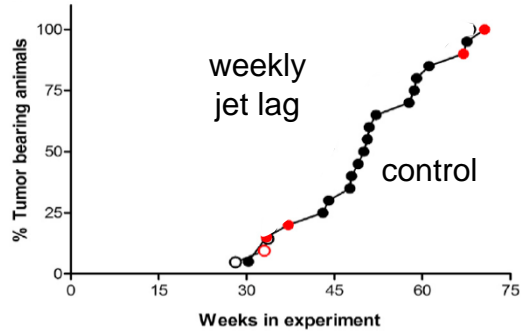


no jet lag

weekly jet lag



Li-Fraumeni breast cancer mouse model



Van Dycke *et al.* (2015) *Curr Biol*

**Chronische jet lag:**

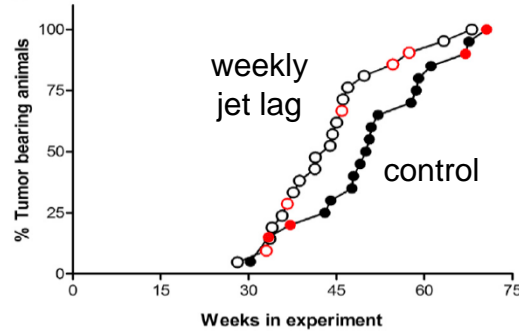
Toename in ontstaan tumor en tumorgroei



# Lange termijn effecten chronisch circadiane verstoring



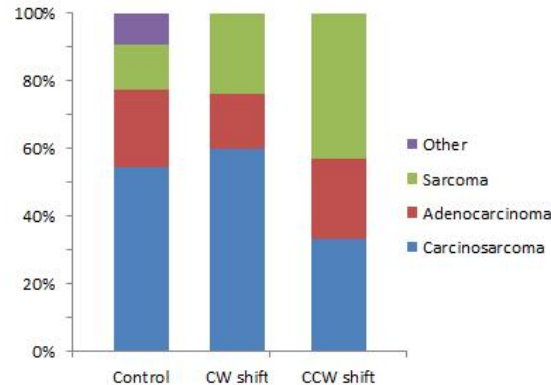
Li-Fraumeni breast cancer mouse model



Van Dycke *et al.* (2015) *Curr Biol*

## Chronische jet lag

Toename in ontstaan tumor en tumorgroei



Van Dycke, Streng *et al.* (2018) *unpublished*

## Chronische shift work

Verstoorde tumor spectrum

Circadiane verstoring is een verhoogd risico voor borstkanker

Erasmus MC



# Jet lag & ploegendienst



**Hoe maken we dit gezonder?**

## Lange termijn gezondheidsrisico

- cardiovasculaire ziekten
- metabole aandoeningen (diabetes)
- verstoring immuunsysteem
- slaapproblemen

## Acute klachten

- slaaptkort
- verminderde alertheid
- vermoeidheid
- verminderd prestatievermogen

# Mogelijkheden voor interventies



*Licht*



*Slaap*



*Voeding*



*Roosters*



**TNO** innovation  
for life

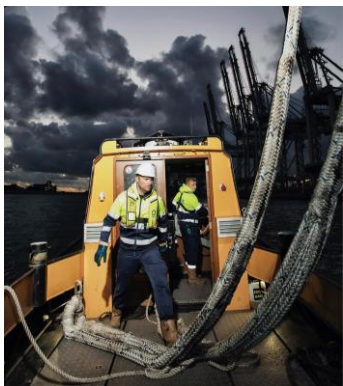


Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
Ministerie van Volksgezondheid,



Erasmus MC  
*Erasmus*

# Onderzoek naar preventieve maatregelen



**BIOCLOCK**

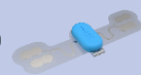
Biomarkers circadiane verstoring



Interventie metingen



Deelname/gebruik,  
ervaringen,  
performance (bijv.  
alerteit),  
welbevinden, voeding

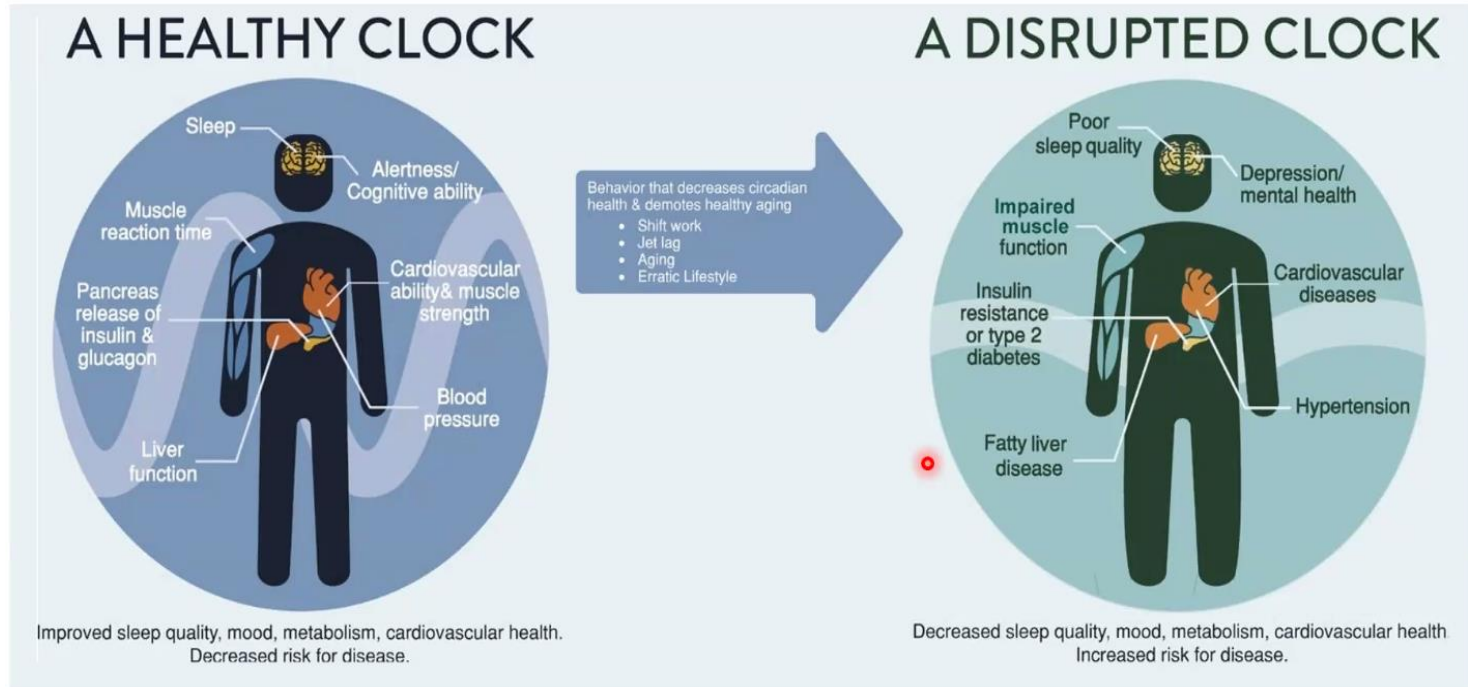


Slaap & glucose  
ritmiek,  
inflammatie



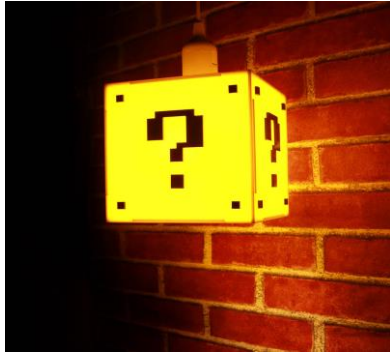
Klinische  
bloedwaarden en  
biomarkers, BMI

# Luister naar je biologische klok!



Manojan & Panda 2017, *Aging Research Reviews*

# BEDANKT VOOR UW AANDACHT



*[h.lammers-vanderholst@erasmusmc.nl](mailto:h.lammers-vanderholst@erasmusmc.nl)*



Erasmus MC  
University Medical Center Rotterdam

