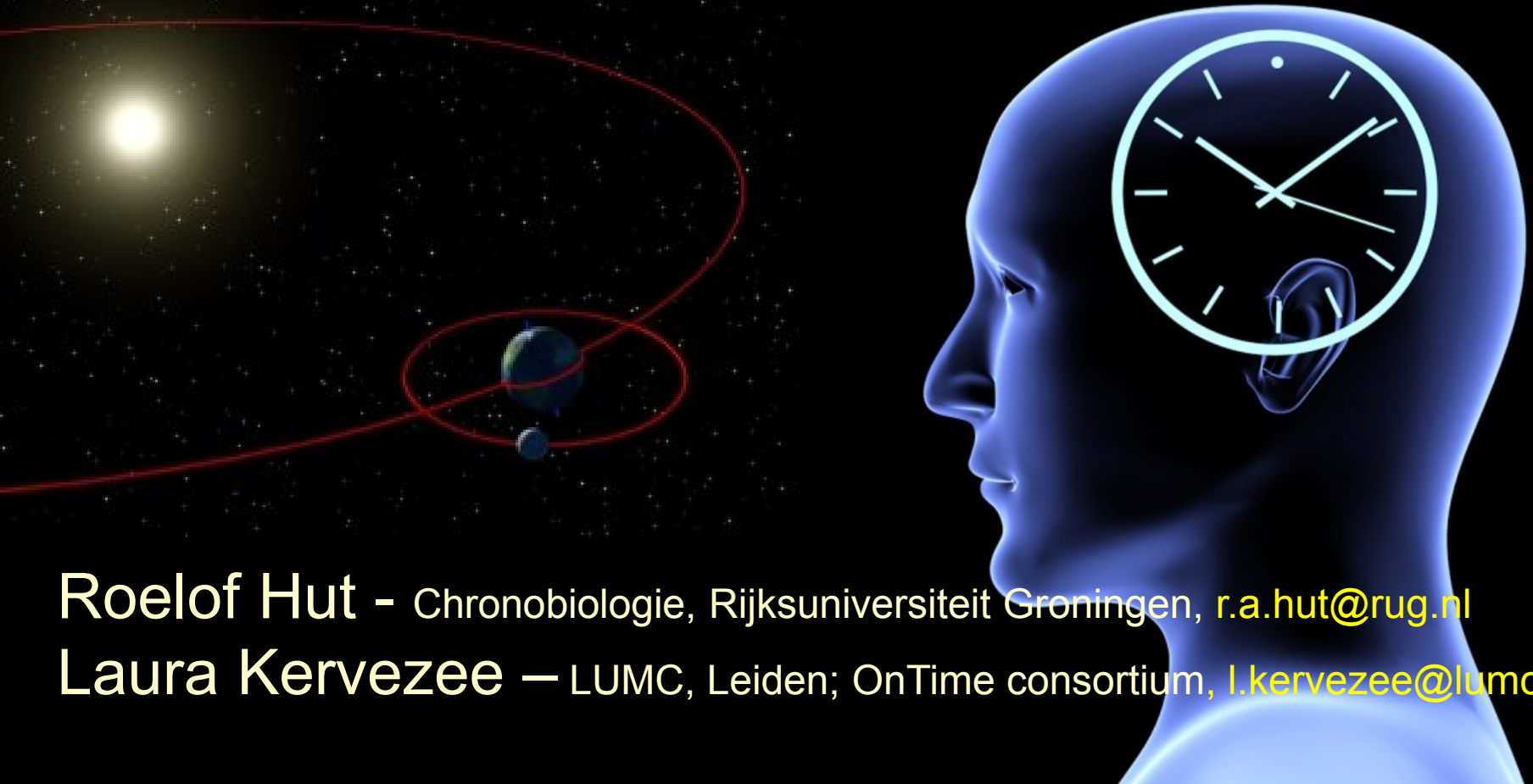


De Circadiane Klok in de Klas: basiskennis, toepassing, practicum, het lespakket



Roelof Hut - Chronobiologie, Rijksuniversiteit Groningen, r.a.hut@rug.nl

Laura Kervezee - LUMC, Leiden; OnTime consortium, l.kervezee@lumc.nl

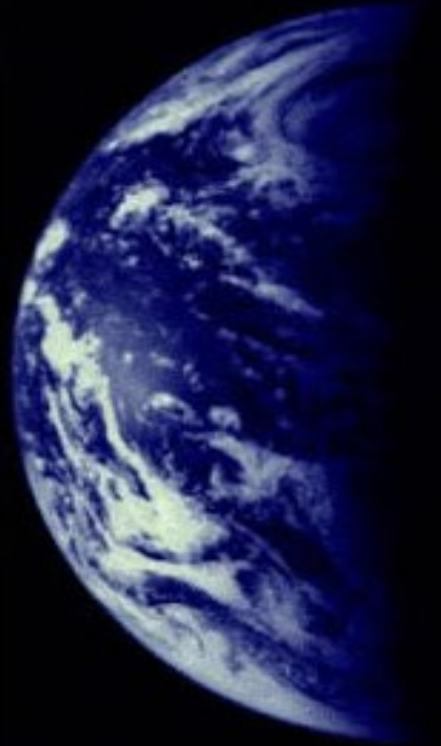
De Circadiane Klok: de interne bron van dagelijkse ritmiek

NV-1

vrijwel elk organisme heeft
een circadiane klok

NV-2

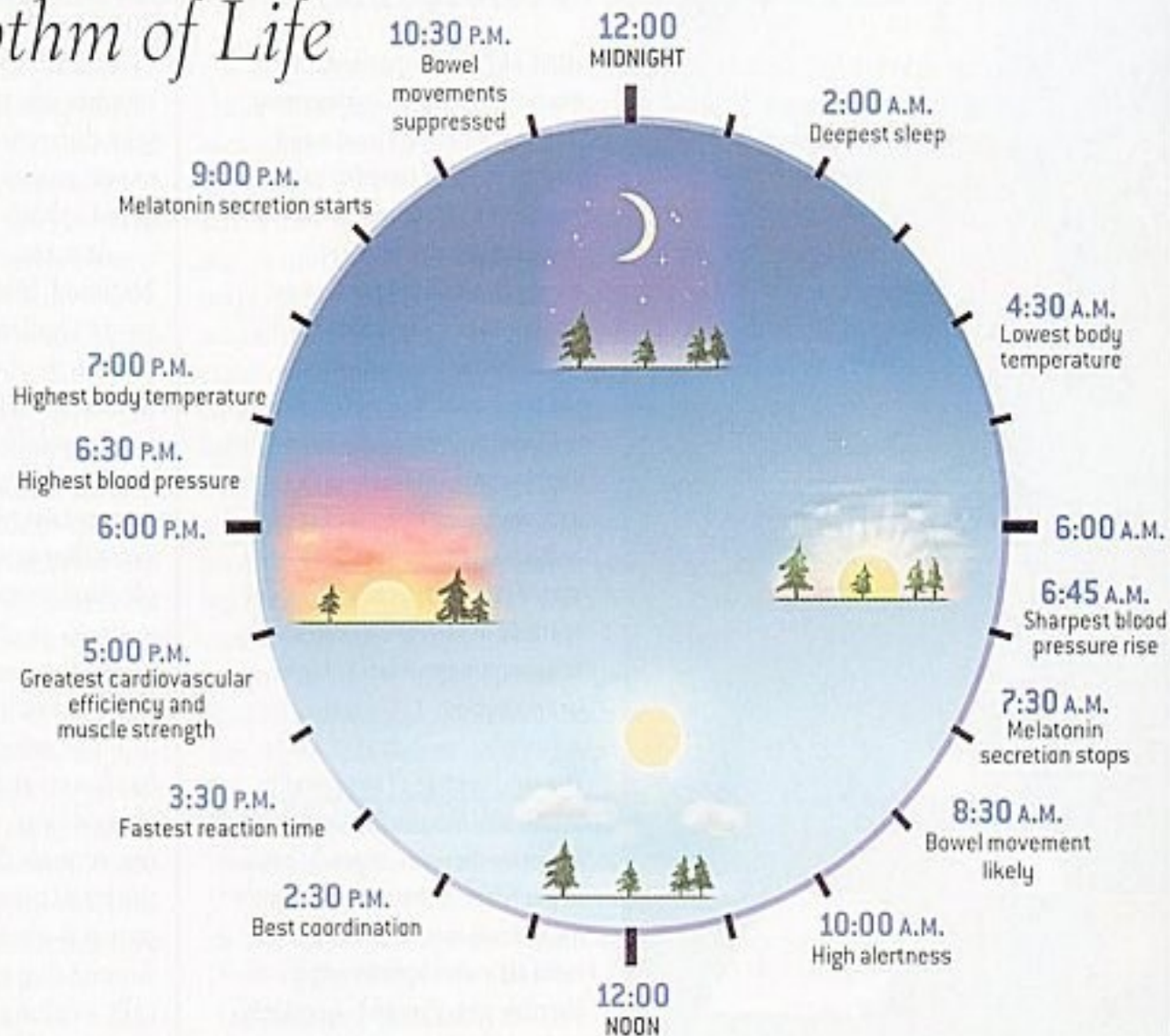
de circadiane klok coördineert
fysiologie, gedrag, psychologie



The Rhythm of Life

THE CIRCADIAN CLOCK

affects the daily rhythms of many physiological processes. The diagram at the right depicts the circadian patterns typical of someone who rises early in the morning, eats lunch around noon and sleeps at night. Although circadian rhythms tend to be synchronized with cycles of light and dark, other factors—such as ambient temperature, meal times, stress and exercise—can influence the timing as well. —K.W.



- 1) Wat is een 'biologische klok'?
- 2) Waar zit de 'biologische klok'?
- 3) Hoe werkt de biologische klok?
- 4) Hoe synchroniseert de klok aan dag/nacht?
- 5) Wat doet de 'biologische klok'?
- 6) De 'biologische klok' en slaap
- 7) De 'biologische klok' in het onderwijs

- 1) Wat is een 'biologische klok'?
- 2) Waar zit de 'biologische klok'?
- 3) Hoe werkt de biologische klok?
- 4) Hoe synchroniseert de klok aan dag/nacht?
- 5) Wat doet de 'biologische klok'?
- 6) De 'biologische klok' en slaap
- 7) De 'biologische klok' in het onderwijs

Wat is de biologische klok?

Het is niet:
- de menopouse
- de midlife crisis
- ouder worden



NV-3

biologische klok is een interne oscillator die ritmische processen in het lichaam aanstuurt



<u>ritme</u>	<u>interne klok</u>	<u>cyclus duur</u>
dag	circa-diaan	~24 uur
jaar	circa-annueel	~365 dagen

'free-running' sleep-wake rhythms in humans

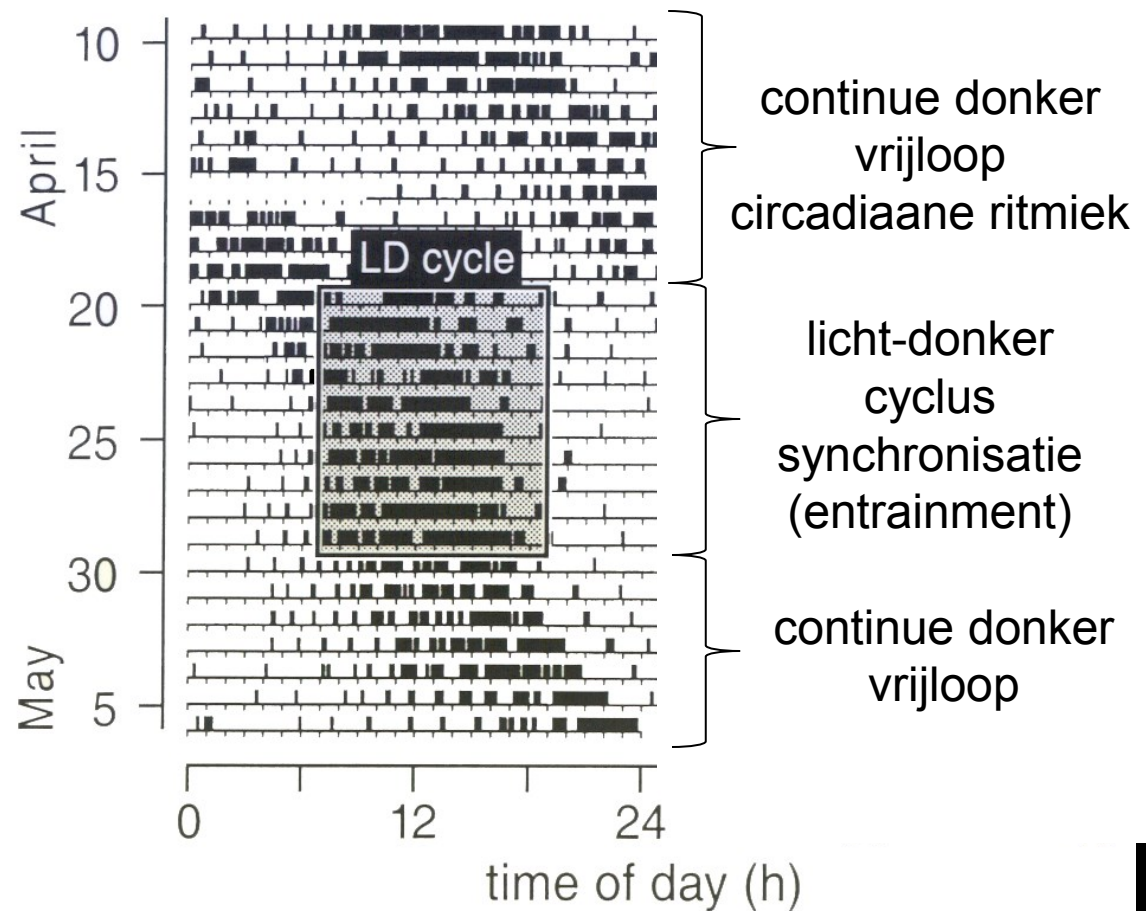
The 'Mammoth cave' experiment in 1938

Nathaniel Kleitman & Bruce Richardson

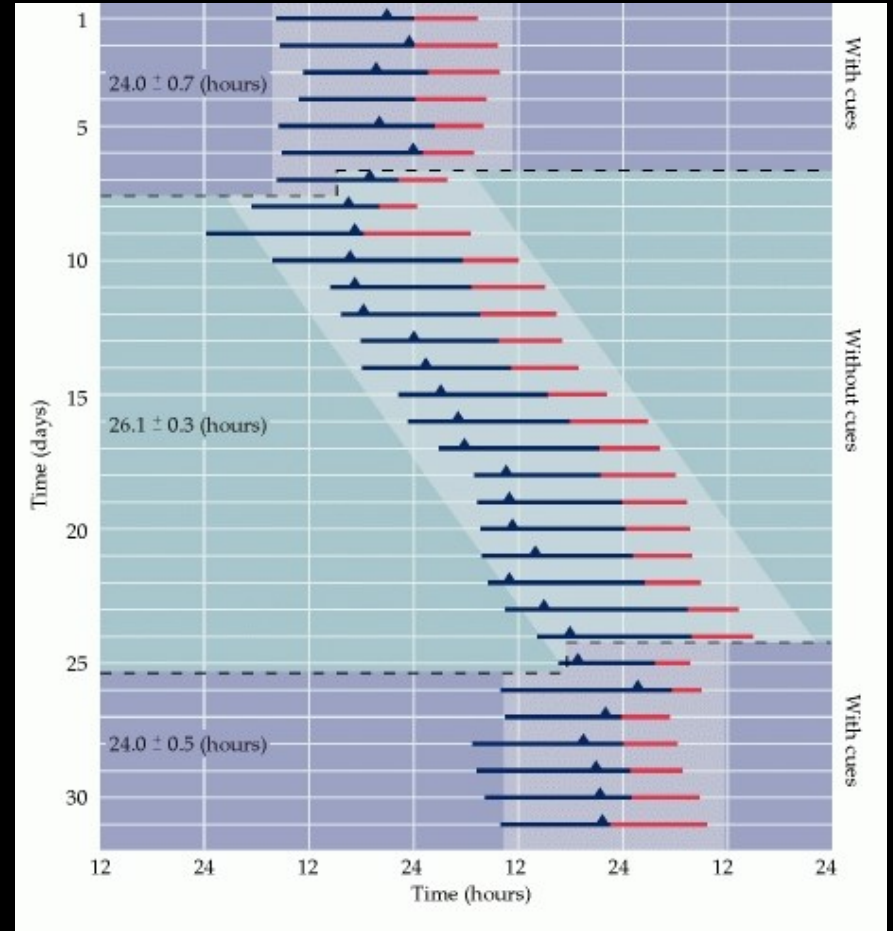
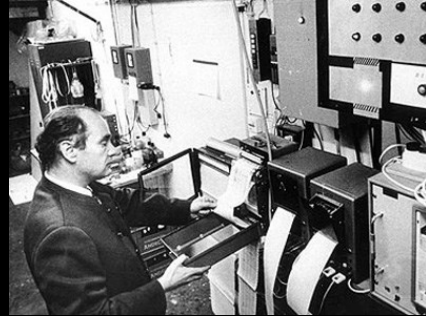
32 days underground to adapt to a 28h day.



Vrijloop: het bewijs voor een interne circadiane klok



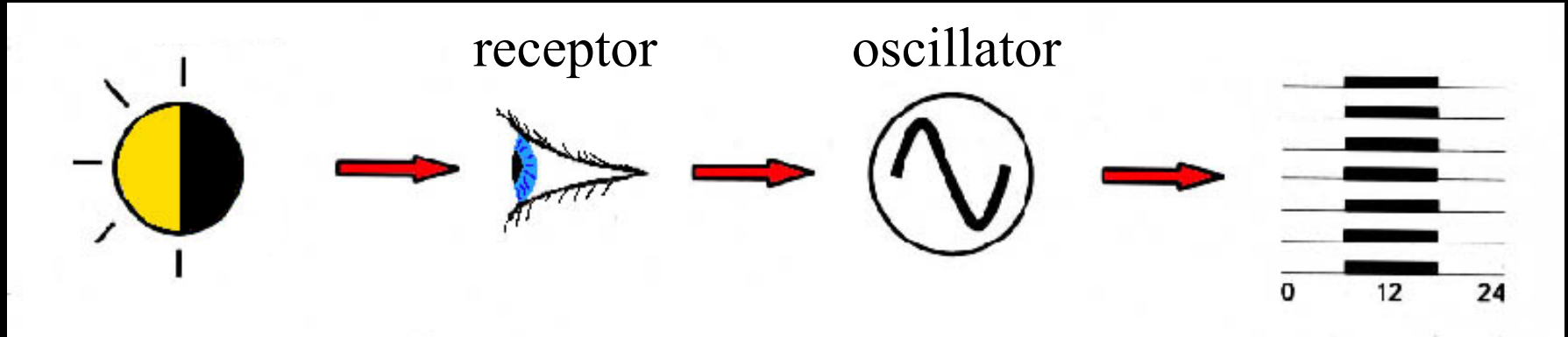
Free-running rhythms in humans: Aschoff's bunker studies



Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science*. (1965); 148: 1427–1432.

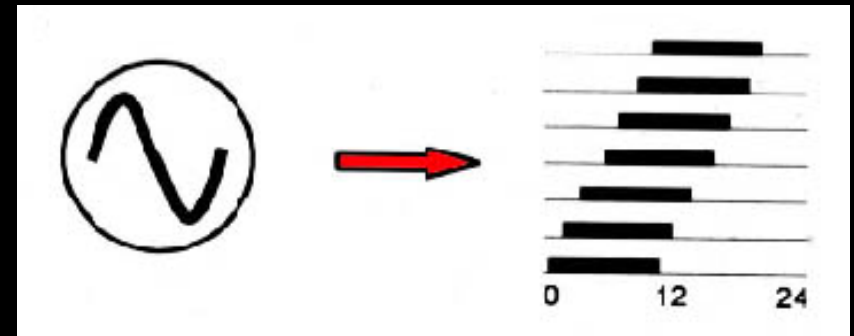
synchronisatie en vrijloop

entrainment



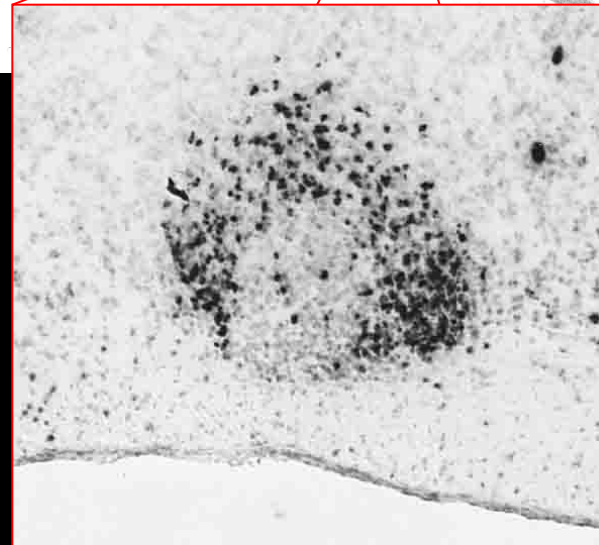
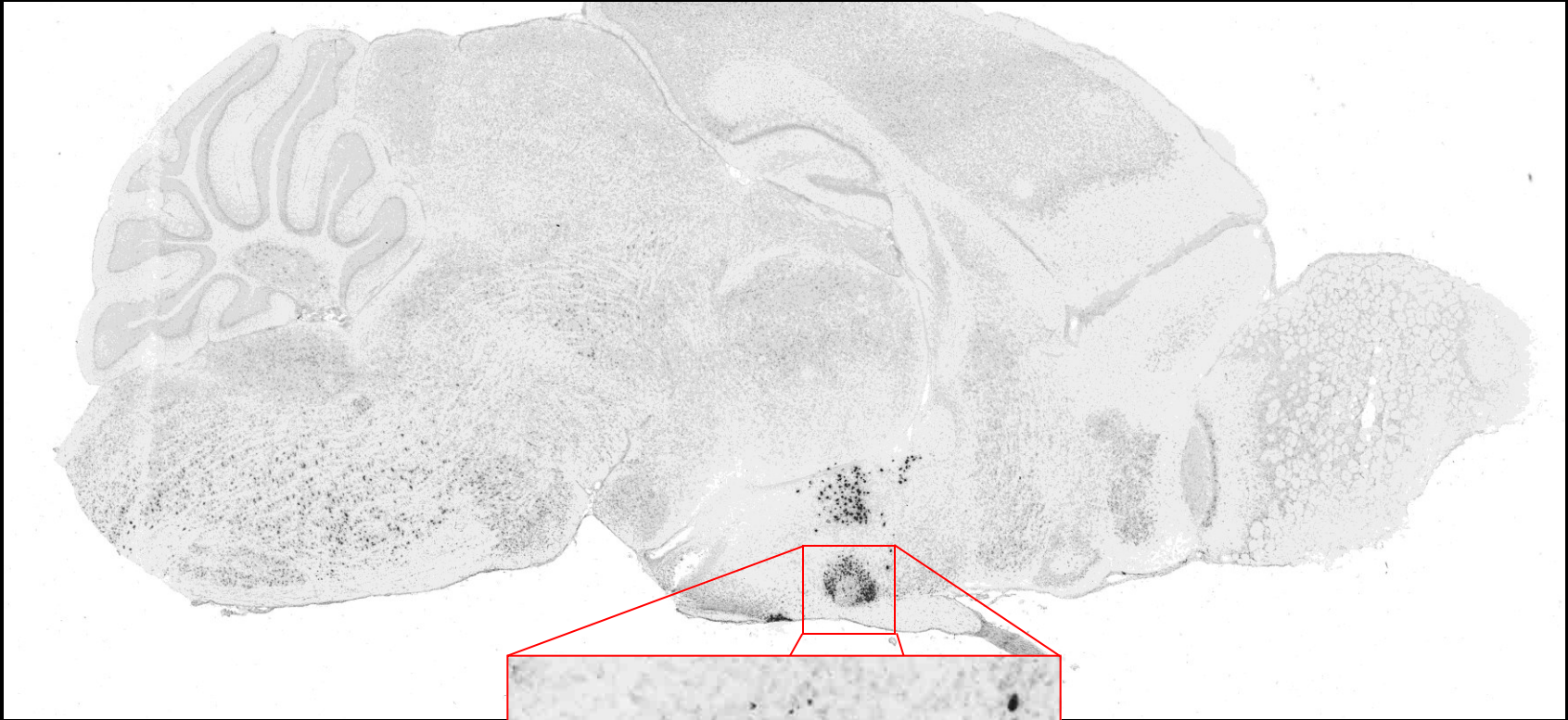
suprachiasmatische nucleus
(SCN)

vrijloop



- 1) Wat is een 'biologische klok'?
- 2) Waar zit de 'biologische klok'?
- 3) Hoe werkt de biologische klok?
- 4) Hoe synchroniseert de klok aan dag/nacht?
- 5) Wat doet de 'biologische klok'?
- 6) De 'biologische klok' en slaap
- 7) De 'biologische klok' in het onderwijs

De SCN: saggitale hersencoupe (muis) vasopressine mRNA label



Circadiane pacemaker:
suprachiasmatic nucleus (SCN)
(~20.000 neurons, bi-lateral)



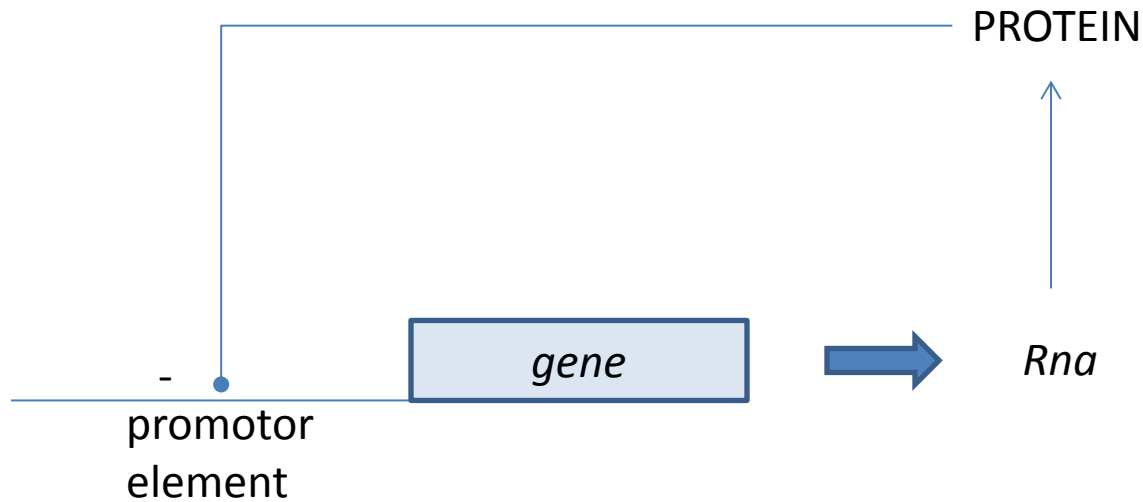
Iedere lichaamscel heeft een biologische klok,
maar de SCN is de pacemaker die alles synchroniseert.

- 1) Wat is een 'biologische klok'?
- 2) Waar zit de 'biologische klok'?
- 3) Hoe werkt de biologische klok?
- 4) Hoe synchroniseert de klok aan dag/nacht?
- 5) Wat doet de 'biologische klok'?
- 6) De 'biologische klok' en slaap
- 7) De 'biologische klok' in het onderwijs



HHMI

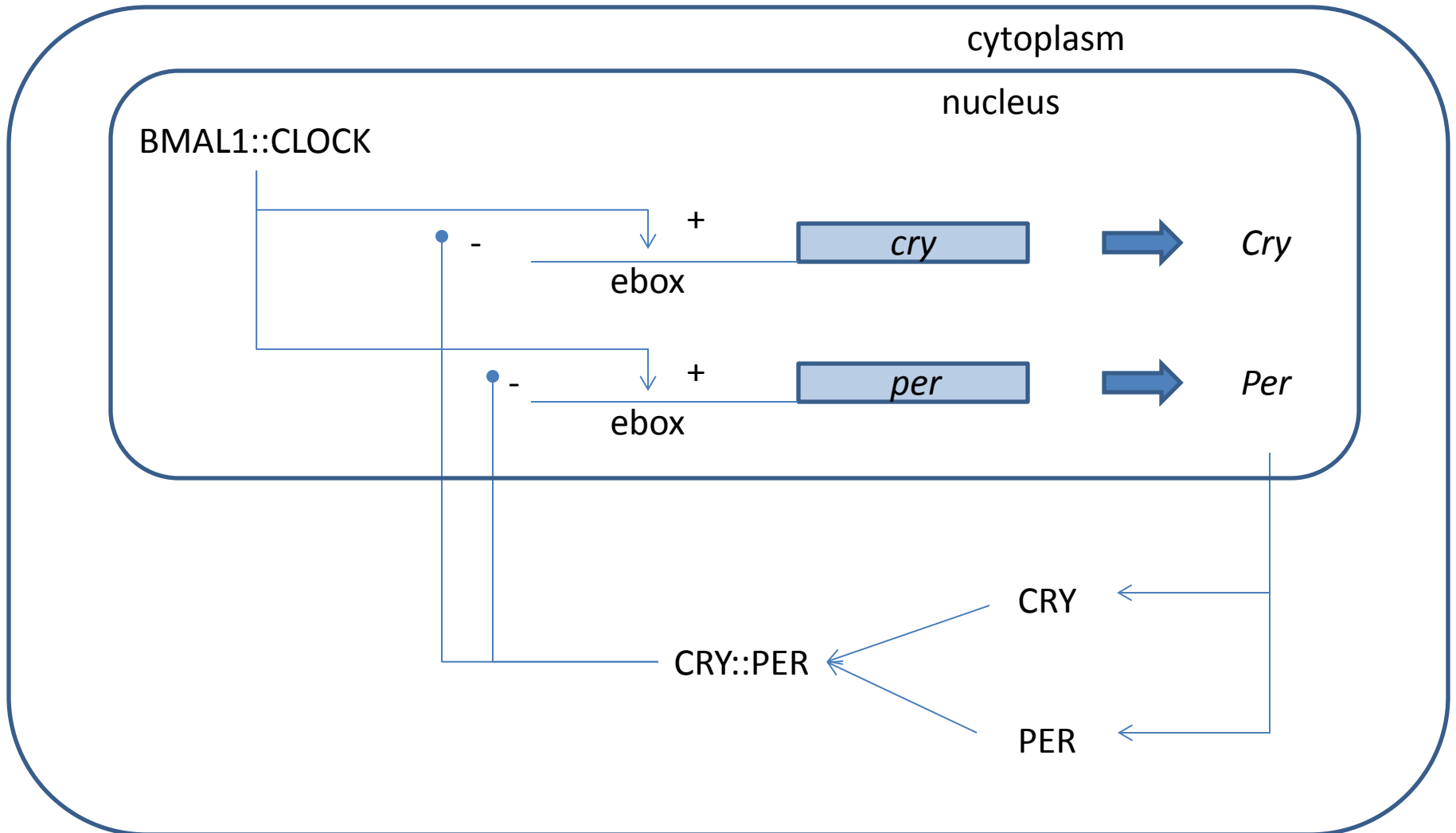
gen transcriptie: een algemene zelf-regulerende negatieve terugkoppeling



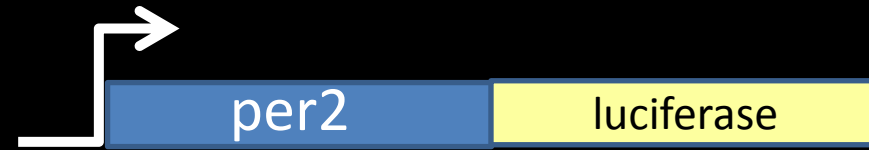
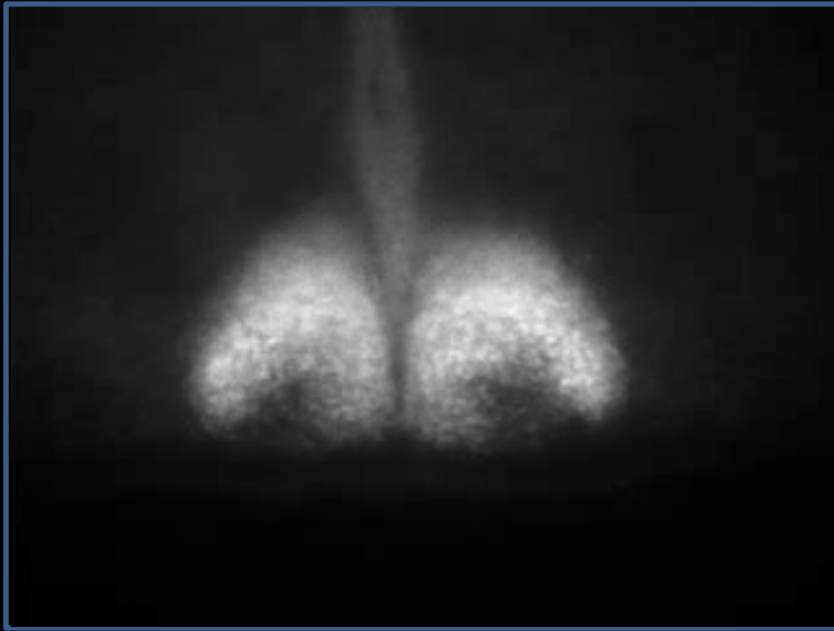
proteïne
productie



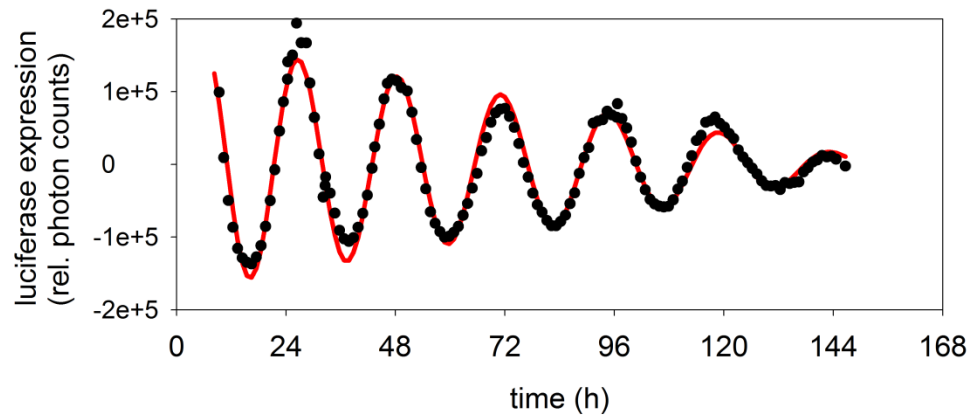
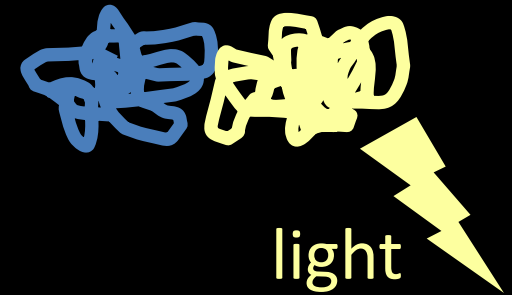
De basis van circadiane ritmiek: Een transcriptie-translatie terugkoppeling



'Biologische klok-kijken' d.m.v. luciferase reporter gen technologie

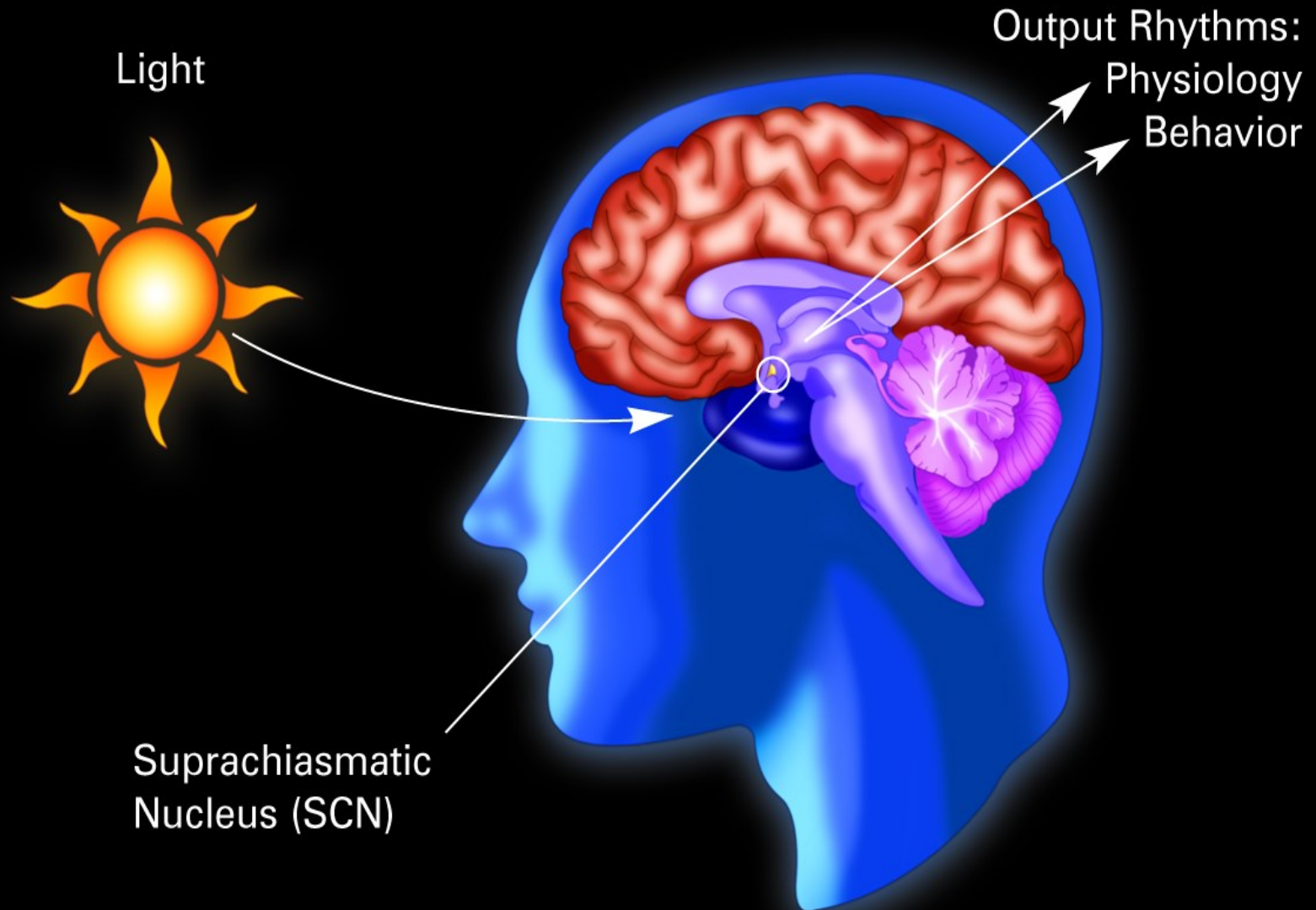


original gene product
replaced by fusion protein



- 1) Wat is een 'biologische klok'?
- 2) Waar zit de 'biologische klok'?
- 3) Hoe werkt de biologische klok?
- 4) Hoe synchroniseert de klok aan dag/nacht?
- 5) Wat doet de 'biologische klok'?
- 6) De 'biologische klok' en slaap
- 7) De 'biologische klok' in het onderwijs

De circadiane pacemaker in de suprachiasmatische kern



Melanopsine: een nieuwe photoreceptor in zoogdieren

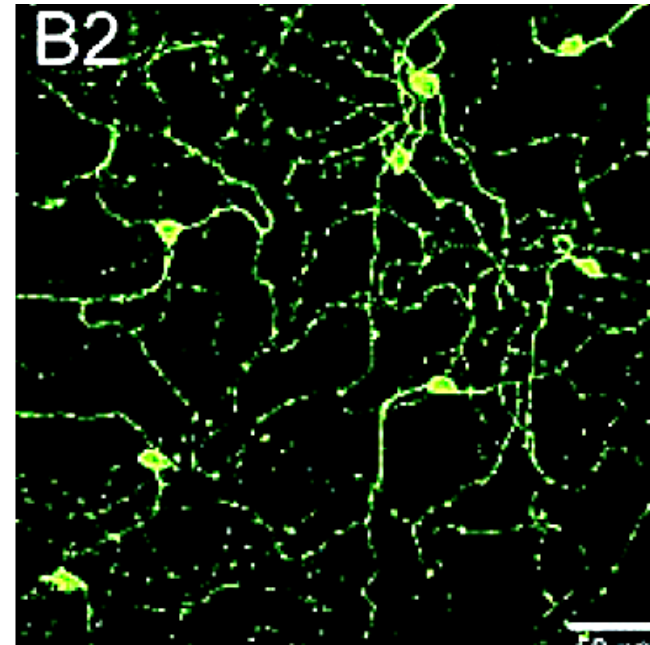
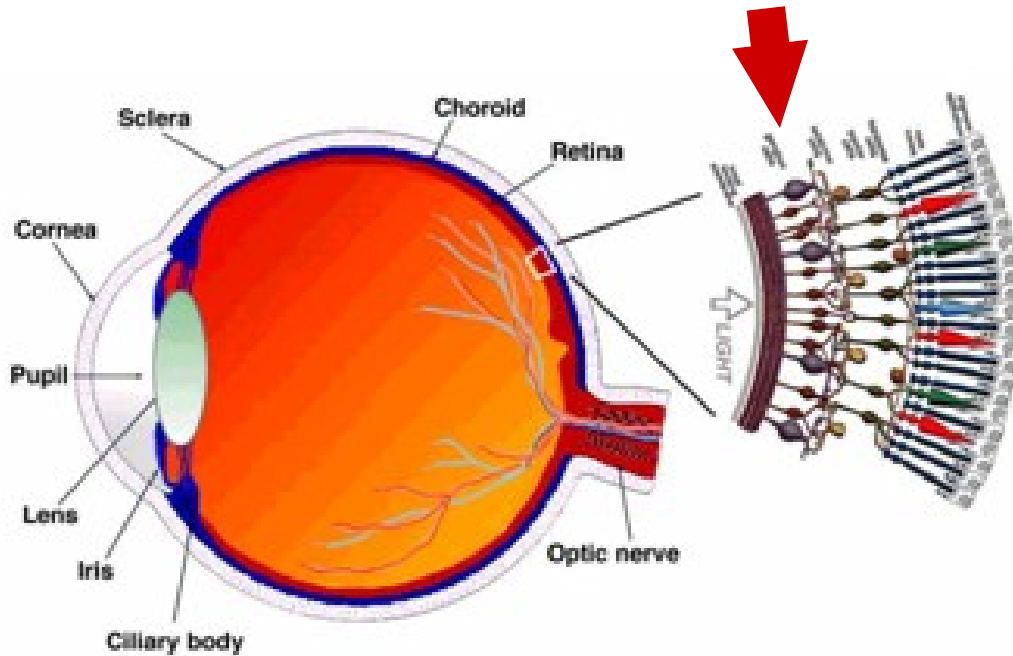
Melanophoren in *Xenopus* reageren
op lichtintensiteit



Ignatio Provencio
(University of Virginia)



Melanopsine ganglioncellen in de retina: niet-beeldvormende licht respons



Hattar et al 2002, Science

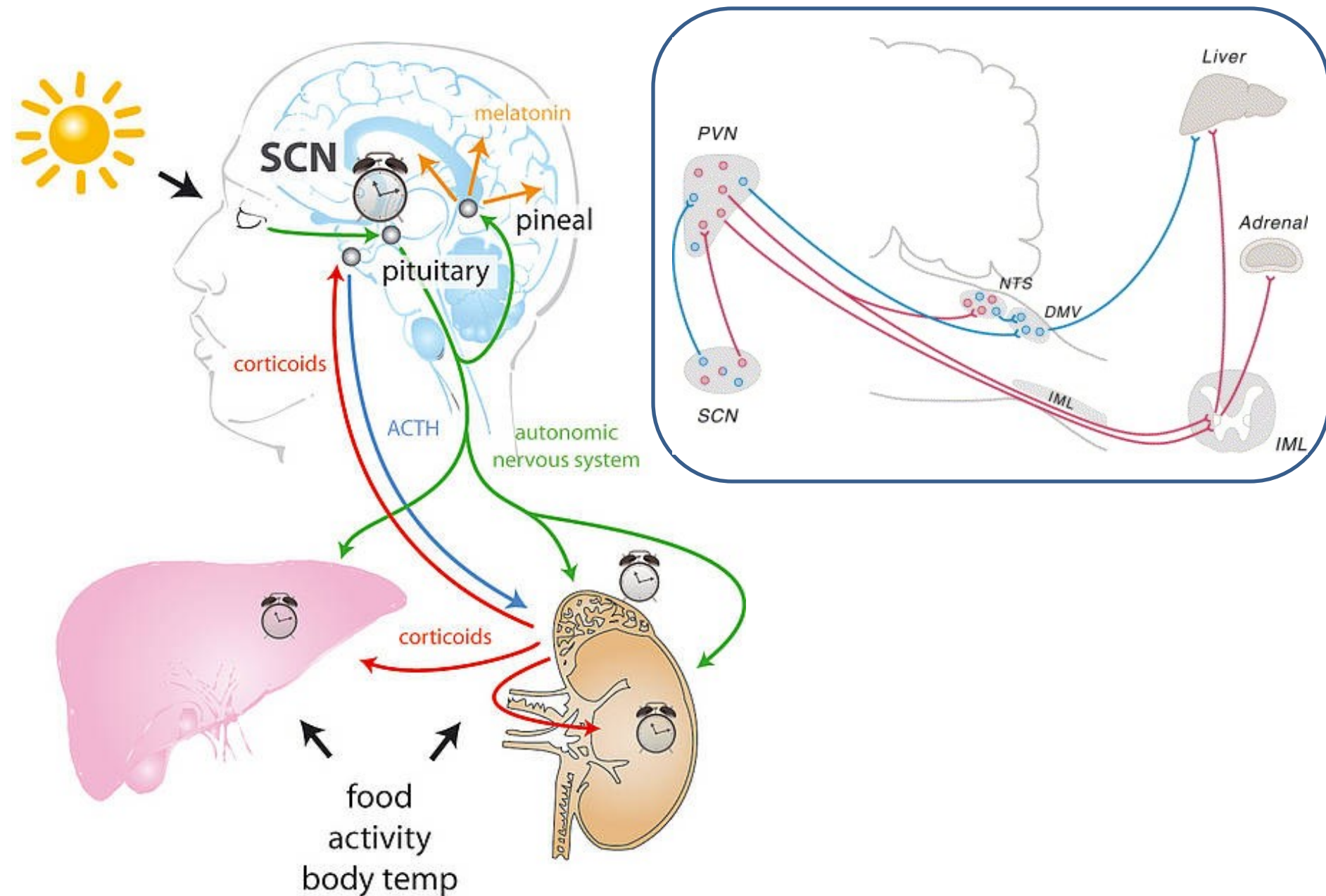
Berson et al 2002, Science



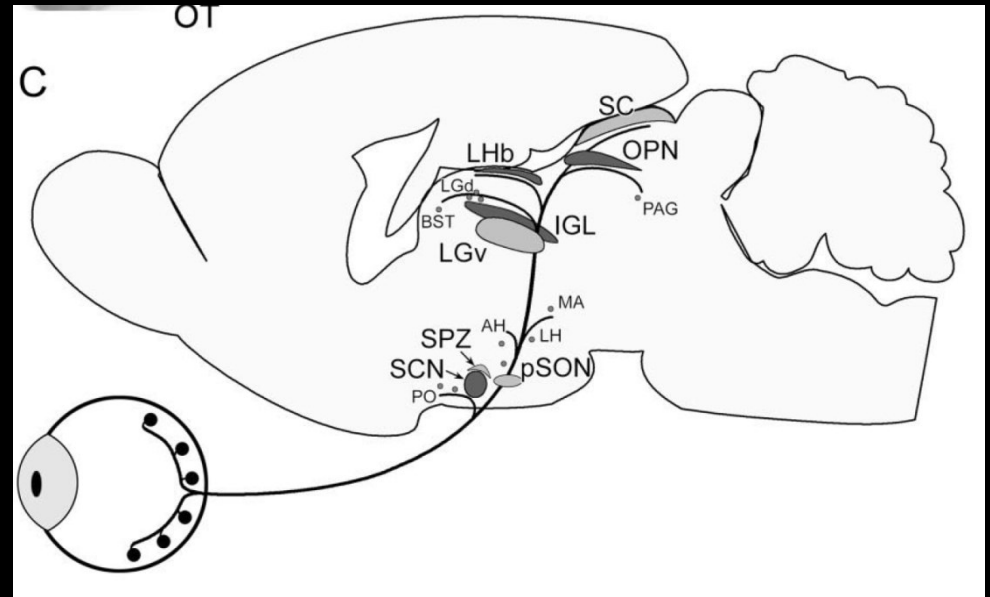
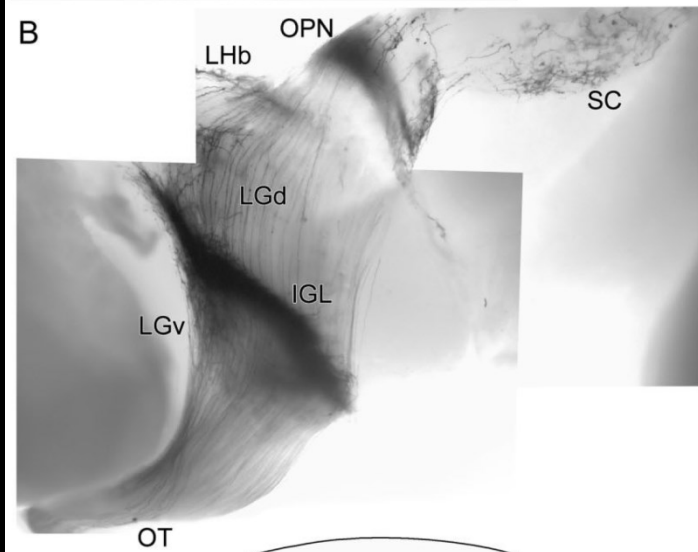
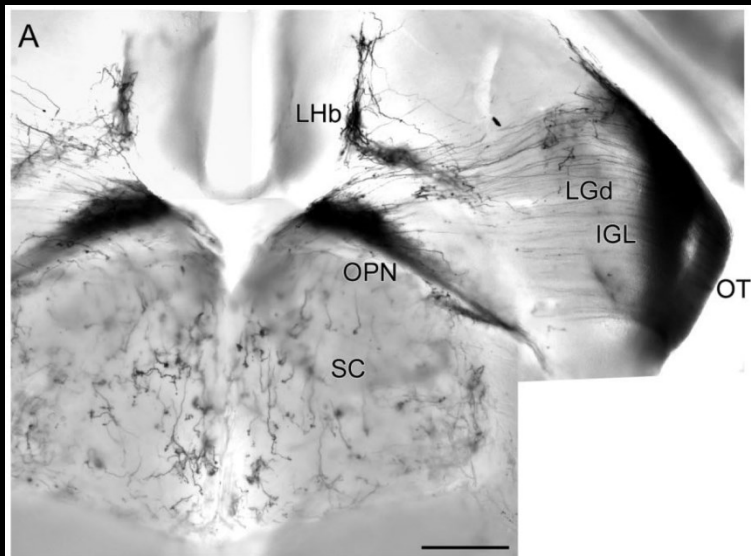
Gevoelig voor blauw licht (~480nm)

- 1) Wat is een 'biologische klok'?
- 2) Waar zit de 'biologische klok'?
- 3) Hoe werkt de biologische klok?
- 4) Hoe synchroniseert de klok aan dag/nacht?
- 5) Wat doet de 'biologische klok'?
- 6) De 'biologische klok' en slaap
- 7) De 'biologische klok' in het onderwijs

De SCN stuurt het autonome zenuwstelsel aan



Projecties van het Melanopsine systeem Hattar et al. 2006



strong innervation:

Suprachiasmatic nucleus
Intergeniculate leaflet
Lateral Habenula
Olivary Pretectal Nucleus

medium innervation:

Superior colliculus
Subparaventricular zone
v.Geniculate nucleus
Perisupra optic nucleus

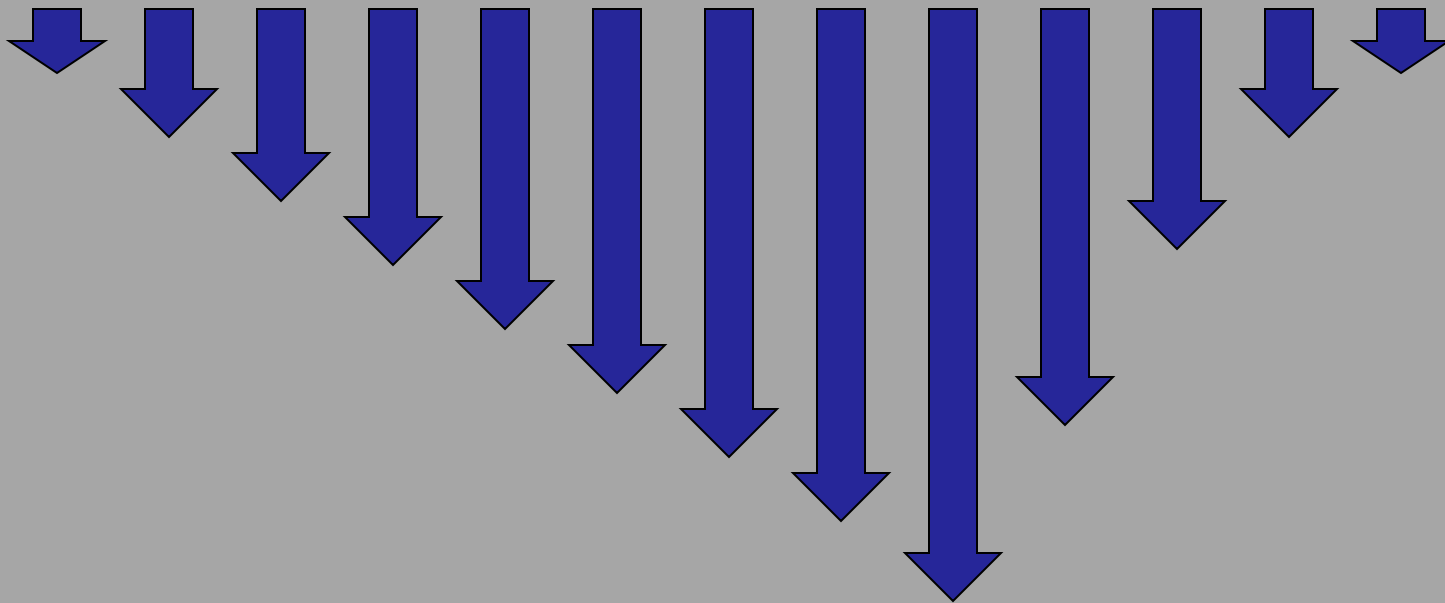
minor innervation:

Pre-optic area
Lateral hypothalamus
Anterior hypothalamus
dGeniculate nucleus
Vento-lateral preoptic area
Medial amigdaloid nulceus
Bed nucleus stria terminalis

- 1) Wat is een 'biologische klok'?
- 2) Waar zit de 'biologische klok'?
- 3) Hoe werkt de biologische klok?
- 4) Hoe synchroniseert de klok aan dag/nacht?
- 5) Wat doet de 'biologische klok'?
- 6) De 'biologische klok' en slaap
- 7) De 'biologische klok' in het onderwijs

alertheid

slaapdruk

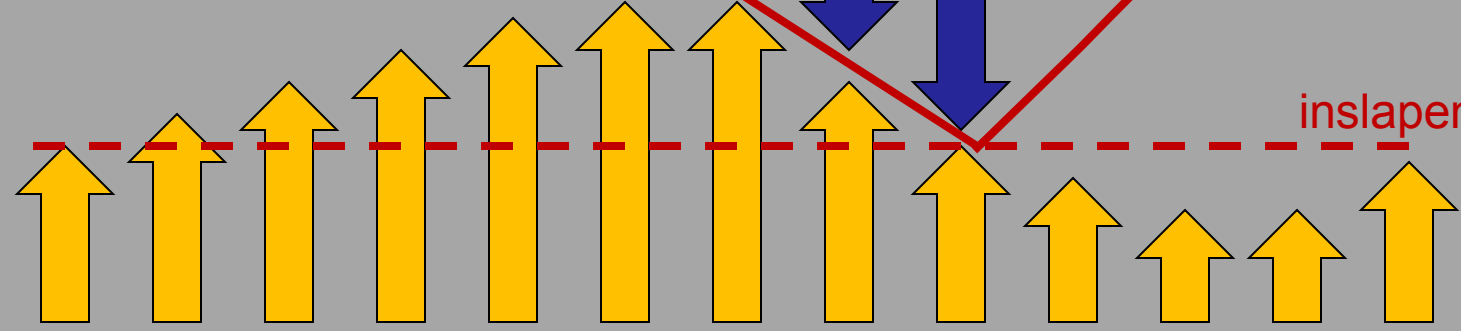
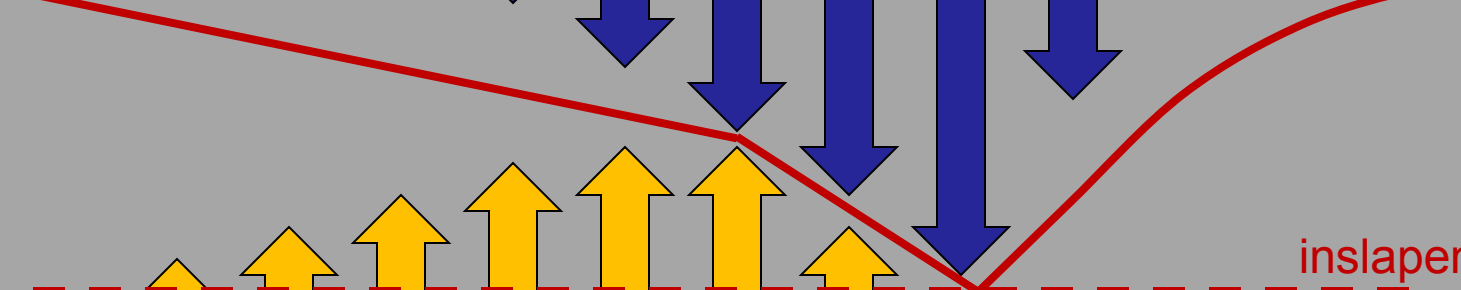
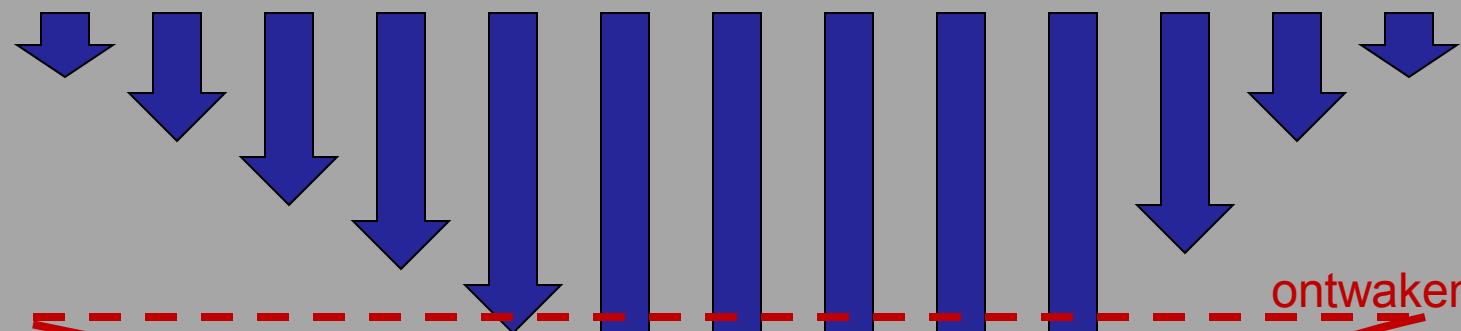


wakker

slaap

alerteid

slaapdruk



circadiane klok

wakker

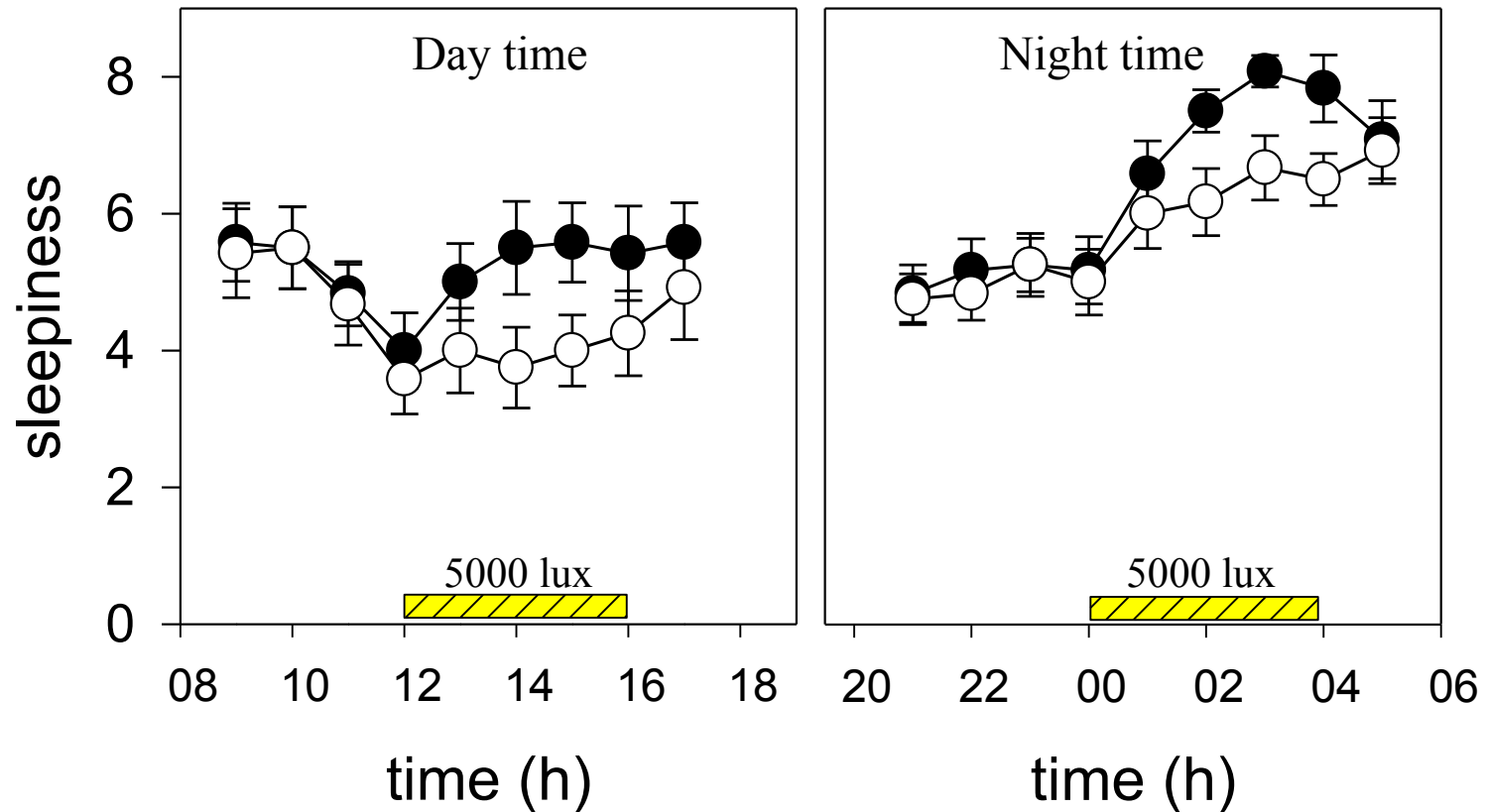
slaap

De verstoorde slaap als risicofactor:

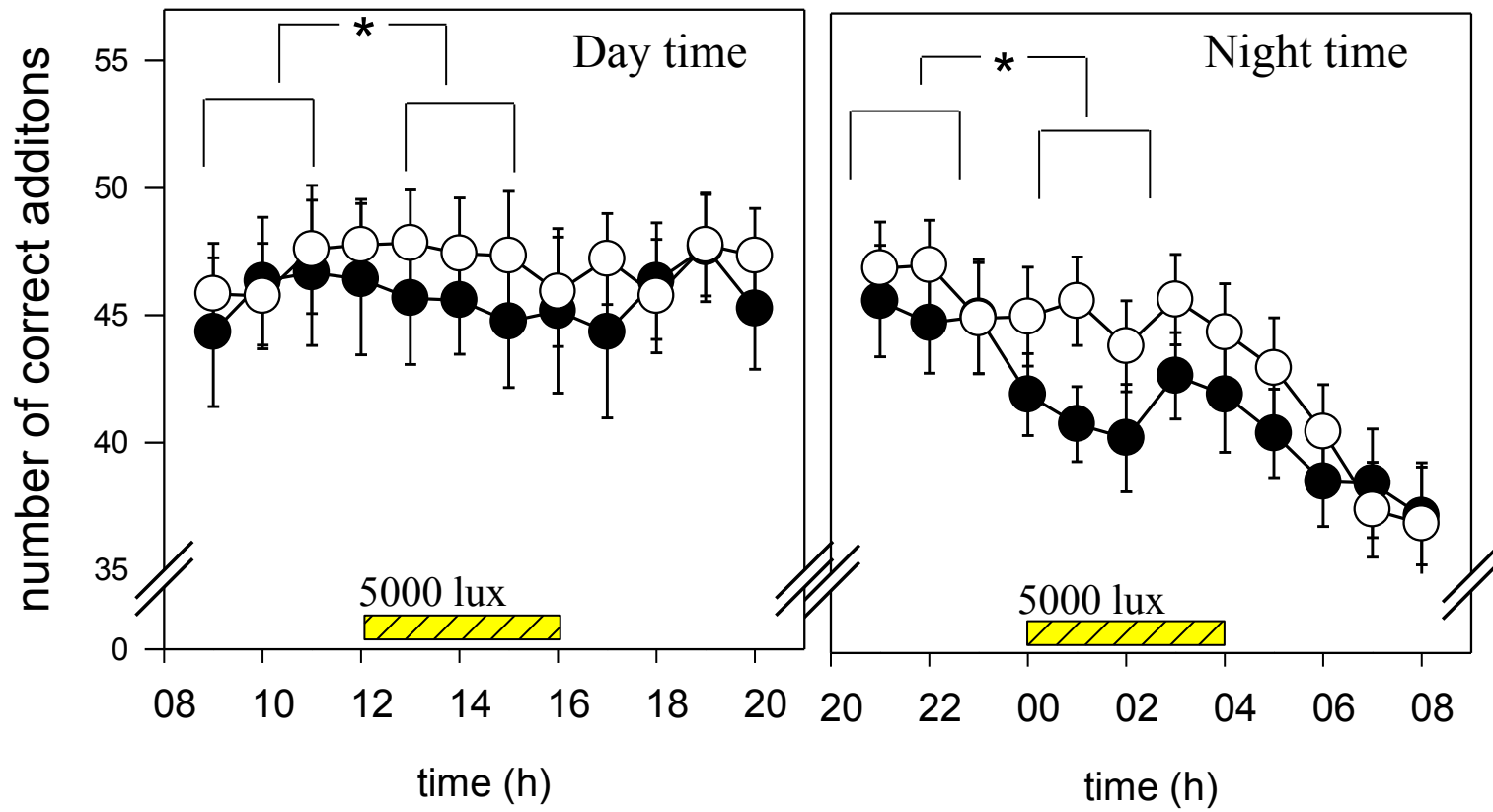
- vermoeidheid
- verminderde alertheid
- onbetrouwbaar geheugen van gebeurtenissen
- stemmingstoornissen
- cardio-vasculaire problemen
- verminderde immunofunctie
- overgewicht en diabetes
- verminderd inzicht in eigen prestatie

**Dr. Peter Meerlo – Slaap is nodig om te Leren
(15:45-17:00)**

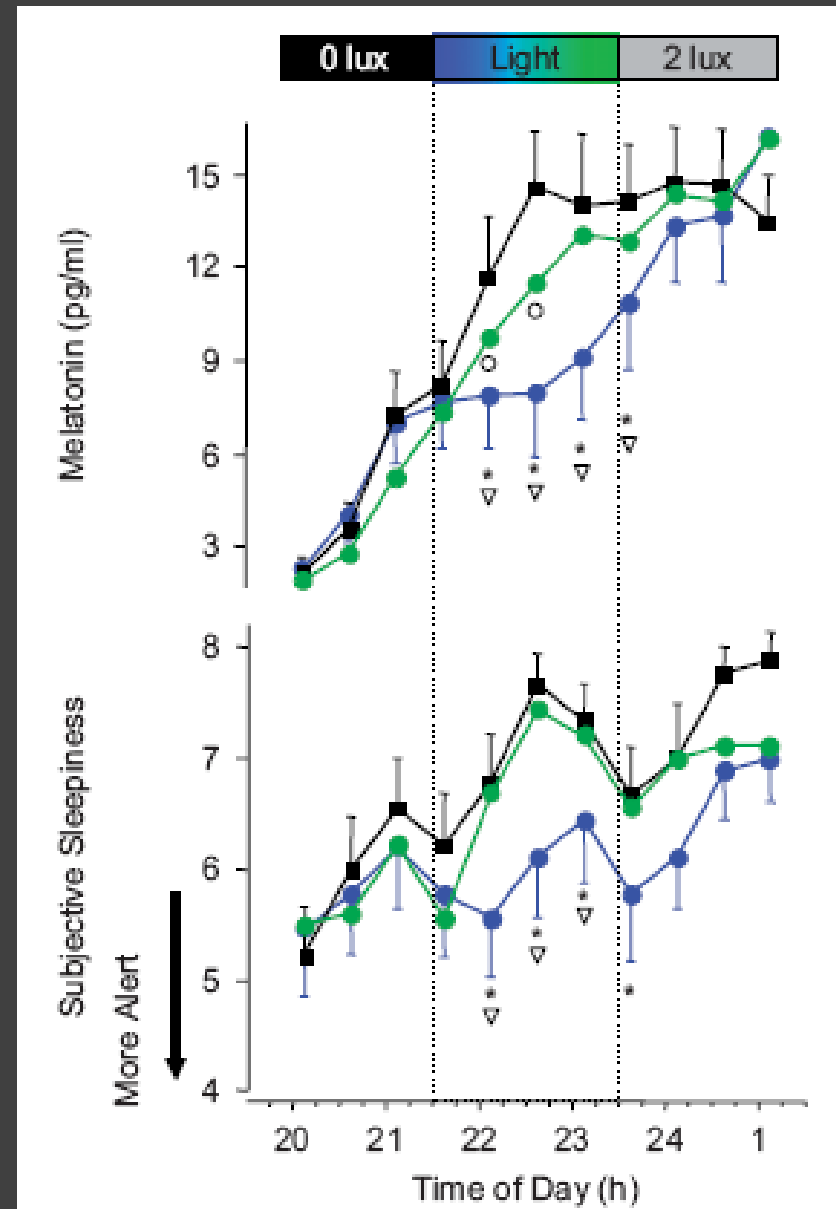
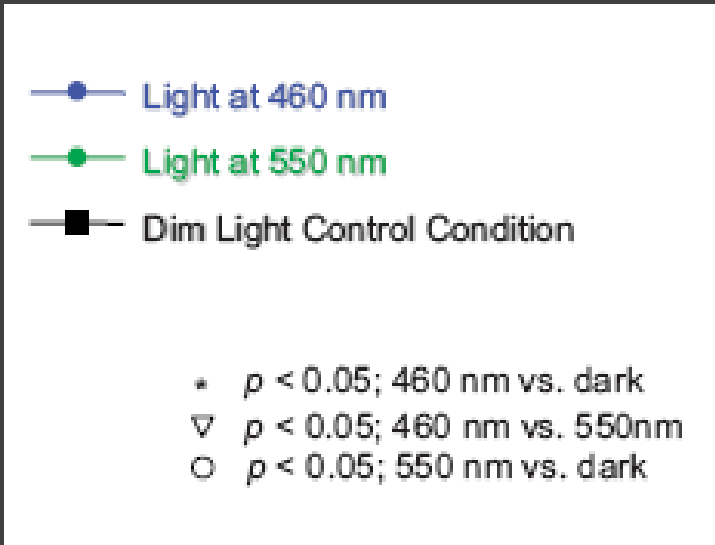
Sterk licht vermindert slaperigheid...



...en licht bevordert de reken prestaties



Niet alleen licht intensiteit – ook kleur van belang



NV-6

Moet de leerling alerter & scherper ?
Pak een blauwe schijnwerper....

- 1) Wat is een 'biologische klok'?
- 2) Waar zit de 'biologische klok'?
- 3) Hoe werkt de biologische klok?
- 4) Hoe synchroniseert de klok aan dag/nacht?
- 5) Wat doet de 'biologische klok'?
- 6) De 'biologische klok' en slaap
- 7) De 'biologische klok' in het onderwijs

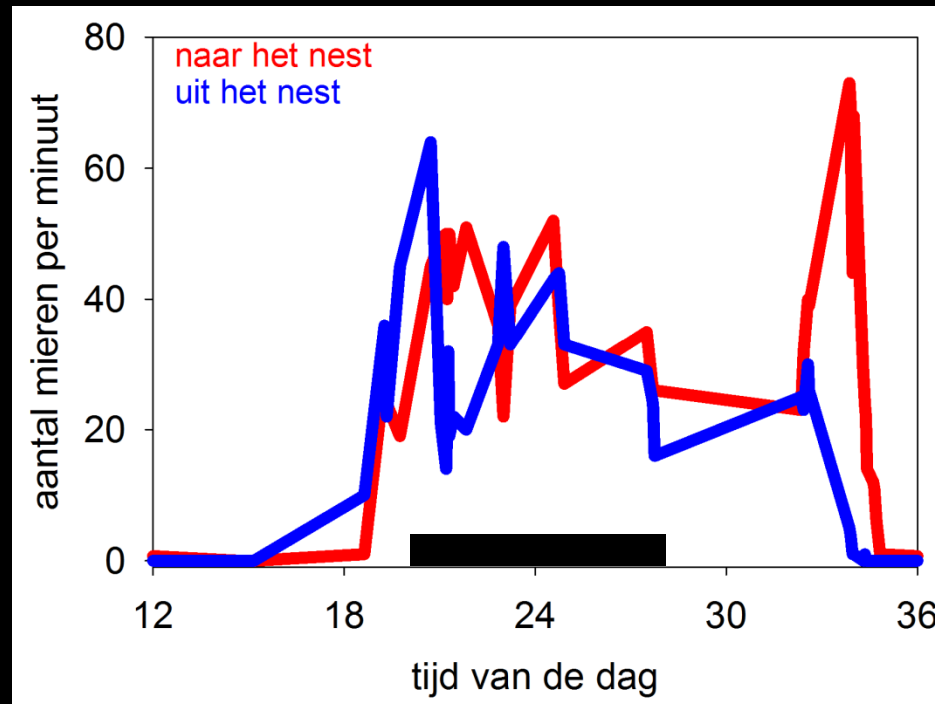
De biologische klok verdient een plaats in het onderwijs

Theorie: neurobiologie
gentranscriptie
hormoonhuishouding
evolutie
ecologie
gedrag
slaap
leerlingen hebben zelf een biologische klok

De biologische klok verdient een plaats in het onderwijs

- Theorie: neurobiologie
gentranscriptie
hormoonhuishouding
evolutie
ecologie
gedrag
slaap
leerlingen hebben zelf een biologische klok
- Practicum: plant een bloemenklok (Linnaeus' flower clock)
activiteitspatronen van organismen

Activiteitspatronen van mieren



De biologische klok verdient een plaats in het onderwijs

Theorie: neurobiologie
gentranscriptie
hormoonhuishouding
evolutie
ecologie
gedrag
slaap
leerlingen hebben zelf een biologische klok

Practicum: plant een bloemenklok
activiteitspatronen van organismen
meet de klok van de leerlingen

Chronotype: vroegge slapers vs. late slapers



Chronotype: wanneer slaap je?

<https://goo.gl/6hFnEv>

On Free Days (and on evenings before free days)...

Please use 24 hour scale, e.g. 23:00 instead of 11:00 p.m.!!!

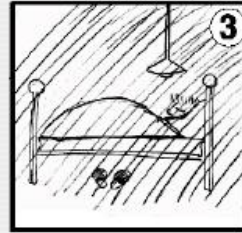
Q1



I go to bed at

00 : 30 o'clock

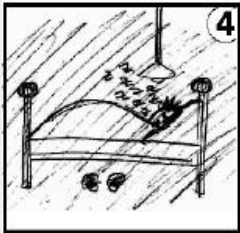
Q2



I prepare for sleep at

00 : 55 o'clock

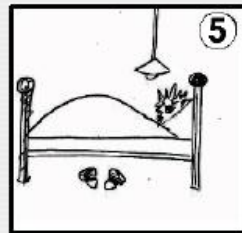
Q3



To fall asleep, I need

5 minutes

Q4



I wake up at

9 : 30 o'clock

with an alarm clock

Q5



I get up after

15 minutes

Q6

How long per day are you outside in daylight without a roof above your head?

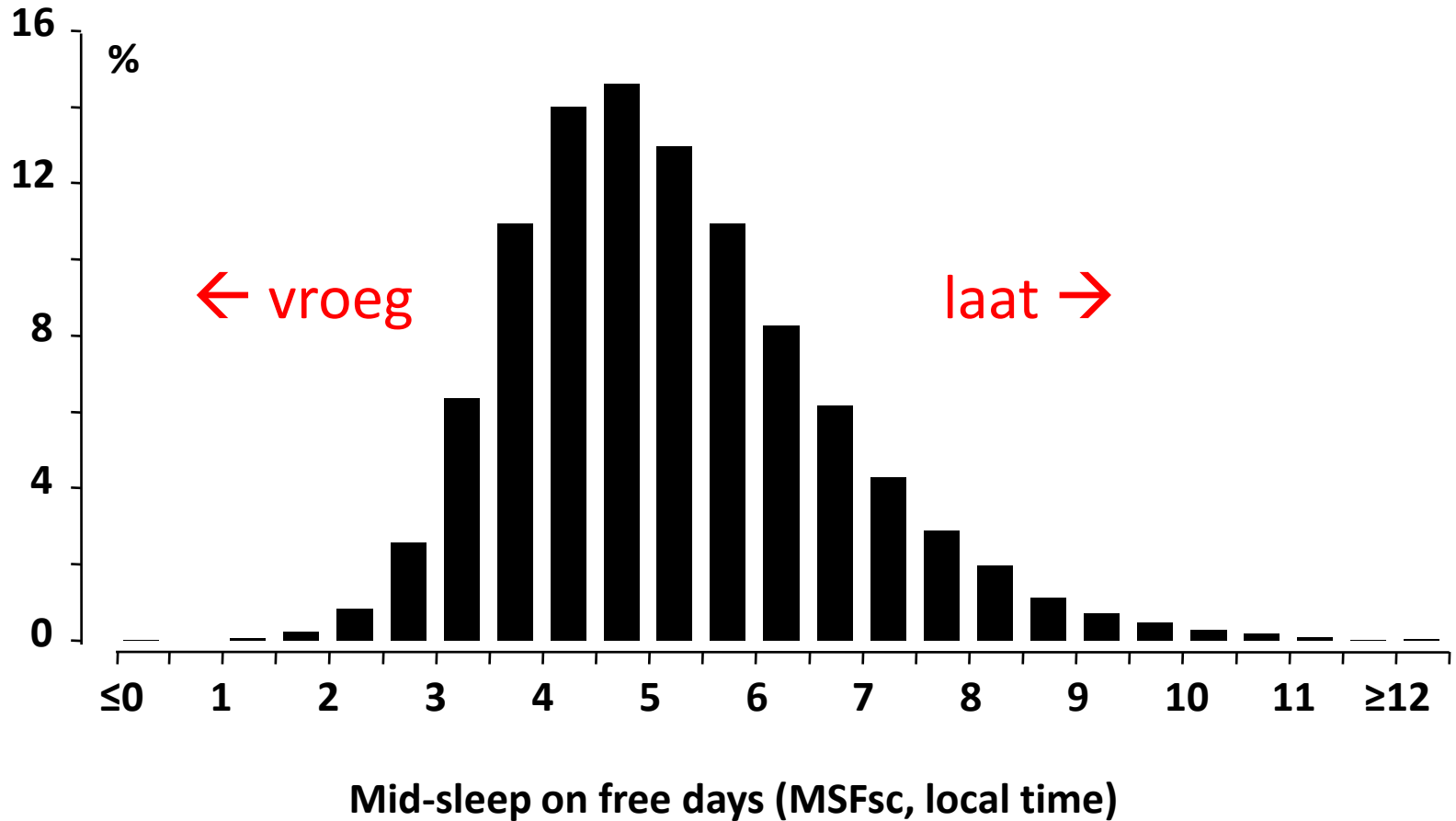
0 h 15 min

01:00

09:00

Mid Sleep = 5
(on free-days)

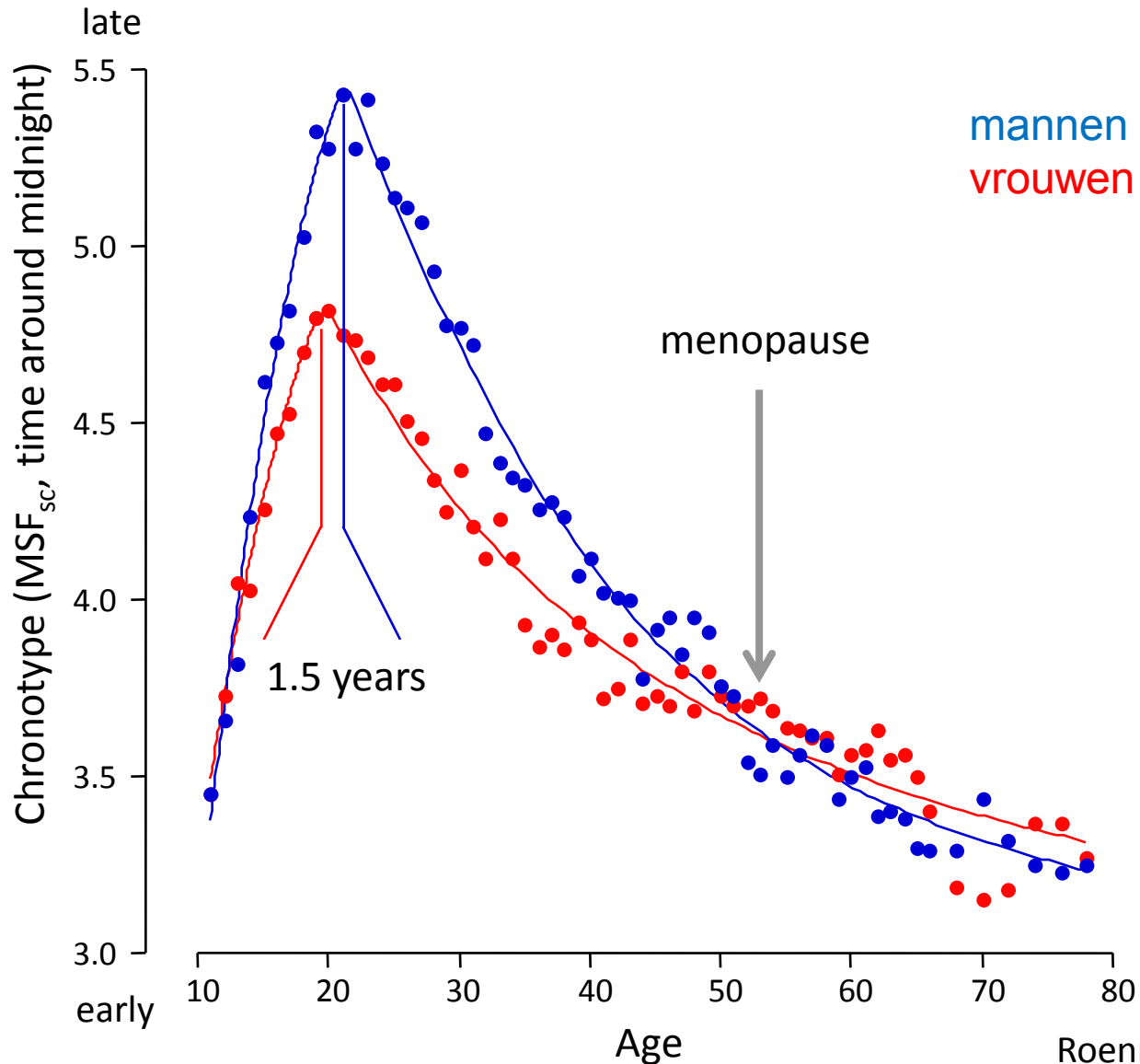
chronotype



N>150.000

Chronotype meten

Chronotype hangt af van geslacht en leeftijd



Een Profiel-werkstuk
Anne Siersema & Amy Pieper
(De Nieuwe Veste – Coevorden/Hardenberg)

Timing of Examinations Affects School Performance
Differently in Early and Late Chronotypes

Vincent van der Vinne,^{*,1} Giulia Zerbinì,^{*,1} Anne Siersema,[†] Amy Pieper,[†] Martha Merrow,^{*,‡}
Roelof A. Hut,^{*} Till Roenneberg,[‡] and Thomas Kantermann^{*,§,2}

**Chronobiology unit, Groningen Institute for Evolutionary Life Sciences, University of Groningen, Groningen, the Netherlands, [†]High school De Nieuwe Veste, Coevorden, the Netherlands, [‡]Institute of Medical Psychology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany, and [§]Institute for Occupational, Social and Environmental Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany*

JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS, Vol. 30 No. 1, February 2015 53–60
DOI: 10.1177/0748730414564786

schoolprestaties

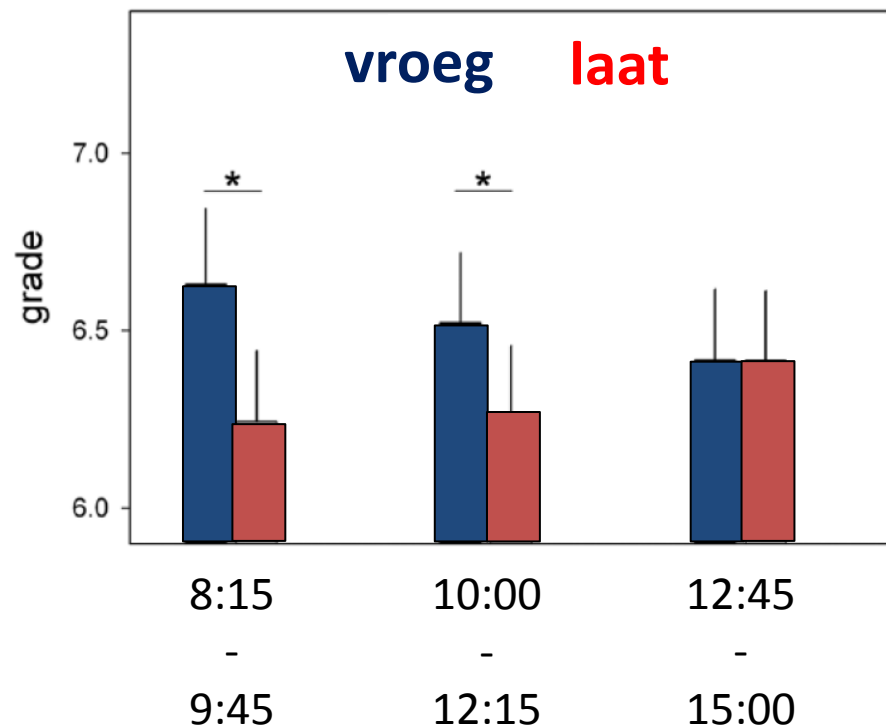
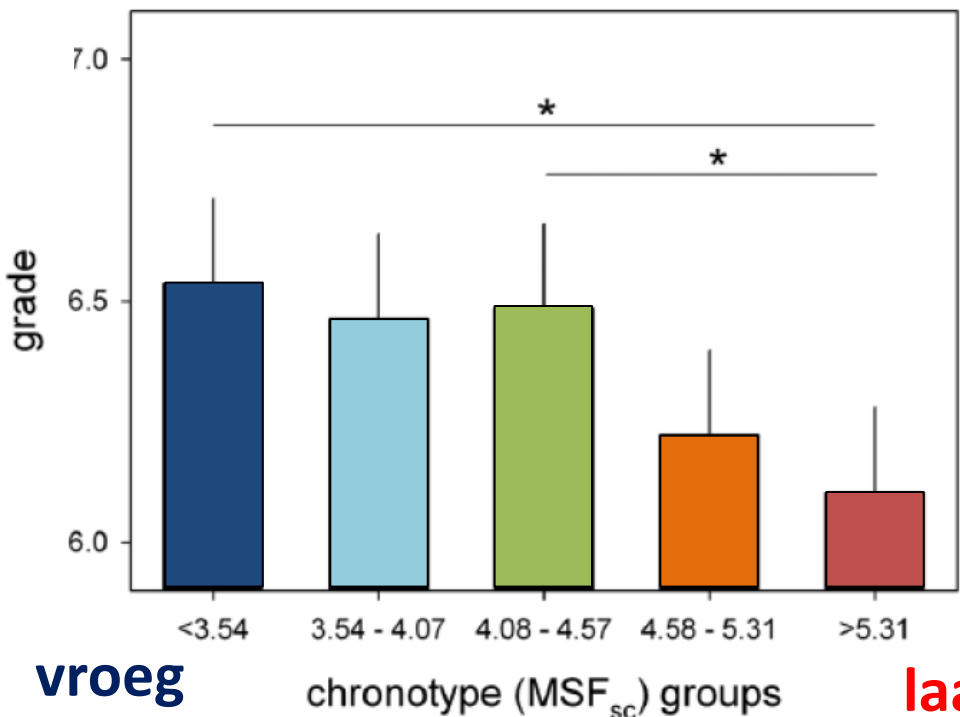
- 887 scholieren (Coevorden)
- 364 mannen en 377 vrouwen (N=741)
- Leeftijd: 14.09 (SD=1.65)
- 742 MCTQs
- 5572 toetscijfers
- sep – nov 2013
- HAVO en VWO (alle jaren)
- 17 vakken



Anne Siersma Amy Pieper

lesuur	tijd
1	8:15 – 9:00
2	9:00 – 9:45
3	10:00 – 10:45
4	10:45 – 11:30
5	11:30 – 12:15
6	12:45 – 13:30
7	13:30 – 14:15
8	14:15 – 15:00

avondmensen halen lagere cijfers (vooral 's ochtends!)



Proefwerk afnemen tussen 13:00 – 15:00

- Geen discriminatie van 'late chronotypes'!
- De prestaties van de leraar lijken beter!

De 'biologische klok' in het onderwijs



De biologische klok hoort in het
biologie onderwijs

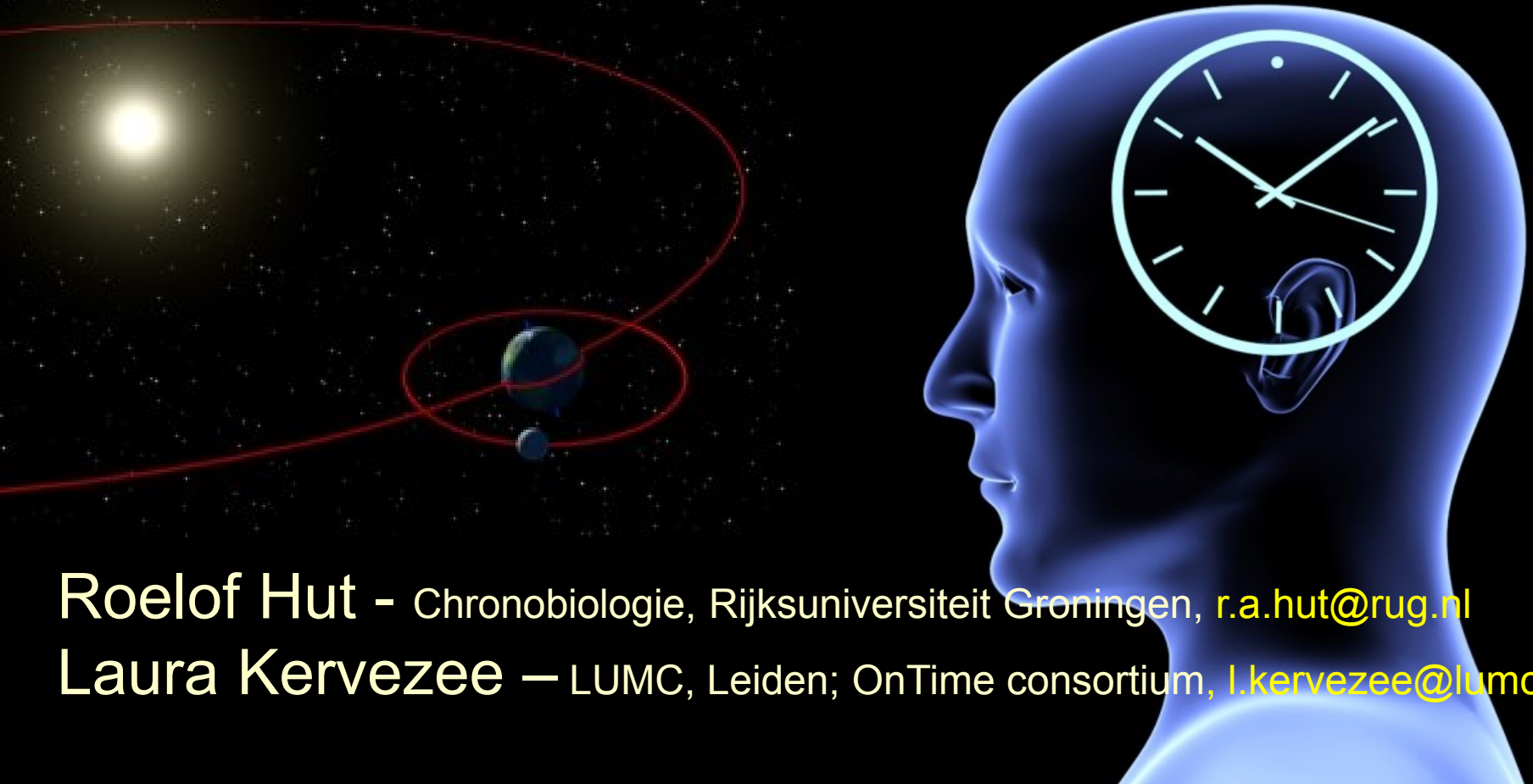
> Les pakket komt beschikbaar!
l.kervezee@lumc.nl



Scholen moeten rekening houden met
de biologische klok van hun leerlingen

> Bepaal het chronotype van uw leerlingen:
<https://goo.gl/6hFnEv>

De Circadiane Klok in de Klas: basiskennis, toepassing, practicum, het lespakket



Roelof Hut - Chronobiologie, Rijksuniversiteit Groningen, r.a.hut@rug.nl

Laura Kervezee - LUMC, Leiden; OnTime consortium, l.kervezee@lumc.nl



BI⌚KL⌚K

- De biologische klok in de bovenbouw -

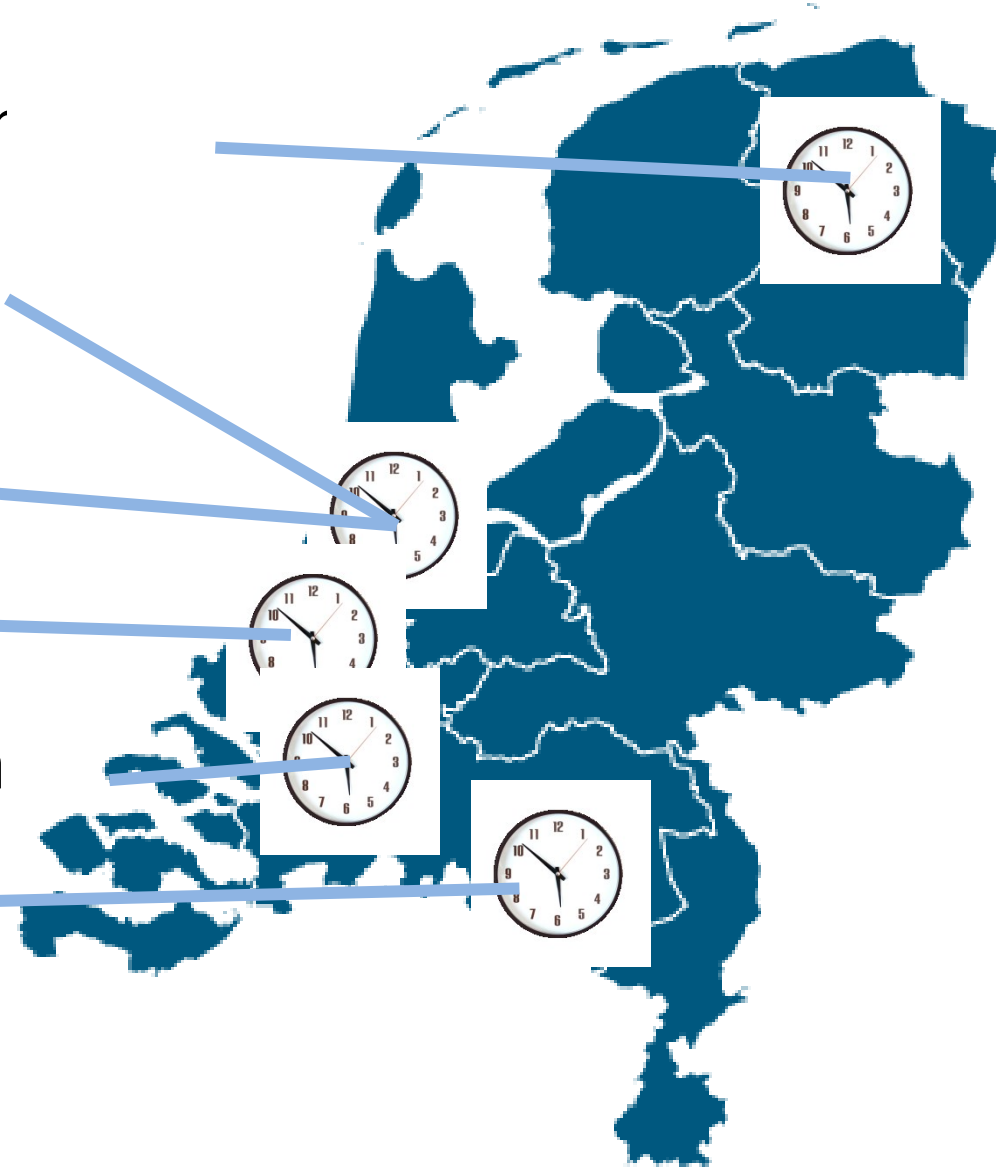
15 januari 2016 – NIBI conferentie
Laura Kervezee (l.kervezee@lumc.nl)
namens STW OnTime commissie



Enabling new technology

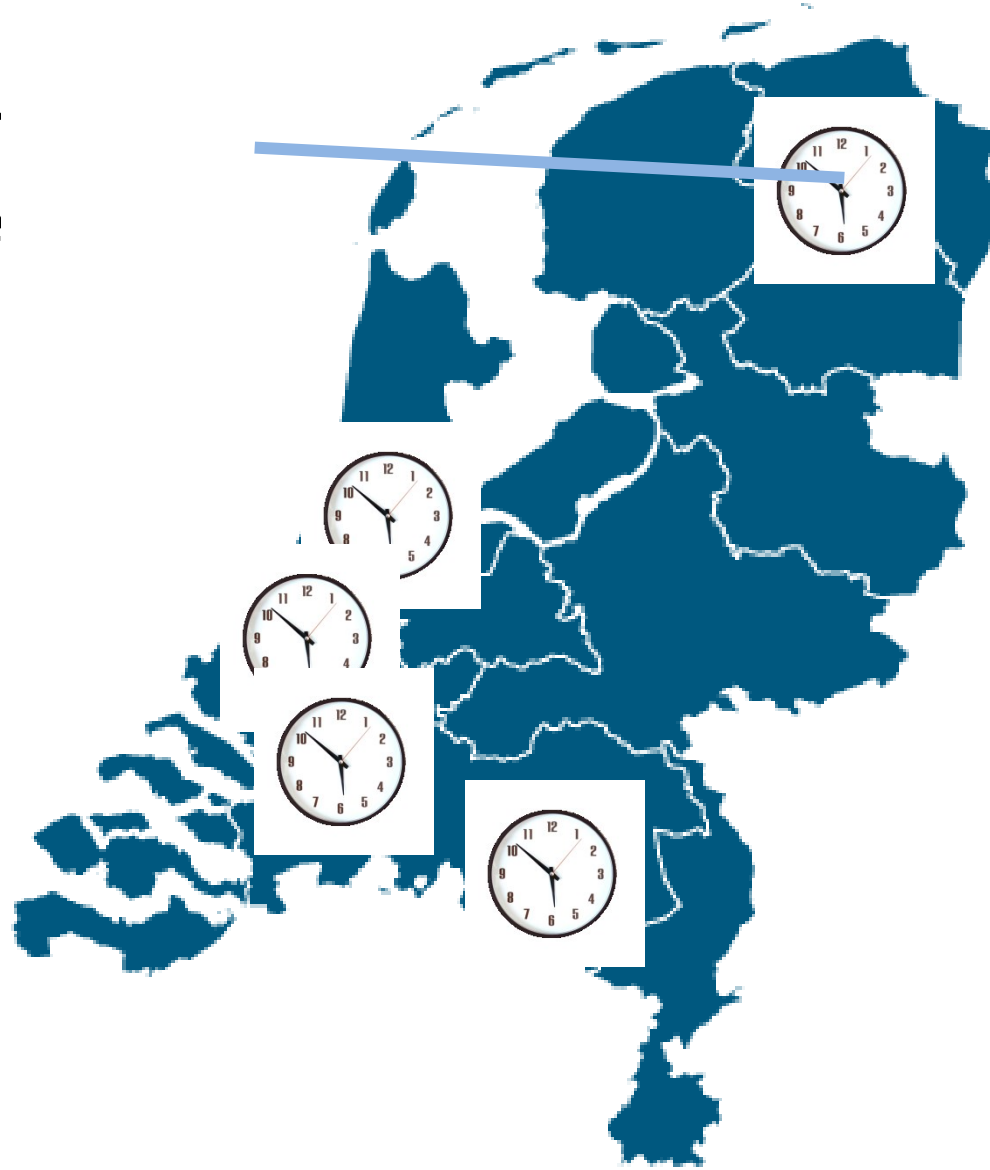
STW OnTime consortium

- Rijksuniversiteit Gronir
- Nederlands Instituut Neurowetenschappen
- AMC (Amsterdam)
- LUMC (Leiden)
- Erasmus MC (Rotterda
- TU/e (Eindhoven)



STW OnTime consortium

- **Rijksuniversiteit Gron**
 - Algoritmes voor het be de circadiane fase
 - Sociale jetlag
 - Ploegendiensten



STW OnTime consortium

- **Nederlands Instituut
Neurowetenschappen**
 - Slaapproblemen



STW OnTime consortium

- **AMC (Amsterdam)**
 - Voeding



STW OnTime consortium

- **LUMC (Leiden)**
 - Farmacologie
 - Metabolomics
 - Slaap



STW OnTime consortium

- **Erasmus MC (Rotterdam)**
 - Veroudering



STW OnTime consortium

- **TU/e (Eindhoven)**
 - Monitoren van persoonlijke biologische ritmes



Biologische klok in het examenprogramma

Domein C: Zelforganisatie

*“Een voorbeeld is de **biologische klok** bij de mens: sommige klokcellen zijn overdag actief, andere klokcellen juist 's nachts, weer anderen pieken juist 's morgens. De optelsom hiervan heeft een eigenschap die de afzonderlijke cellen niet hebben: de biologische klok kan de daglengte en de tijd van het jaar registreren. Het geheel is dus meer dan de som van de delen.”*

Biologische klok in het examenprogramma

Subdomein D3: Gedrag en Interactie

*“De kandidaat kan in contexten bijvoorbeeld: [...] factoren uit de interne omgeving beschrijven zoals: hormonen, **biologische klok**, stofwisselingsveranderingen, impulsen vanuit hersengebieden”*

Biologische klok tikt mee op Spelen

Op de Spelen van 2016 beginnen veel wedstrijden ongebruikelijk laat zien dat atleten er dan baat bij hebben aan hun biologische sleutelen. Is de sport er klaar voor?

Door: Toni

Een druppel bloed leidt voortaan naar tijdstip misdaad

Een druppel bloed is voldoende om te achterhalen wanneer een delict is gepleegd. Nu nog met een speling van acht uur, maar die marge wordt kleiner, hopen Rotterdamse onderzoekers.

Door: Maarten Keulemans 12 januari 2016, 08:30

Papier slaapt stukl - heter

Nachtrust J achtergror

Kop koffie in de avond vertraagt biologische klok

Voor het eerst is de invloed van cafeïne op het slaappatroon in harde cijfers uitgedrukt. Uit een experiment blijkt dat een kop koffie in de avond de biologische klok wel 40 minuten kan vertragen. De resultaten bevestigen de versturende invloed van koffie op onze slaap, maar leiden mogelijk ook tot middelen tegen bijvoorbeeld een jetlag, zo schrijft

27 DECEMBER 21

L ezi v? v

Voor tien uur heb je helemaal niets aan

moet je 's ochtends vroeg waken, ontdekten twee kstuk is nu

biologische klok maakt muizen dik

muizen niet r ag eten. En op 1 goede klok. I eekend in het

echniek het

Biologische klok in lesmethodes

???

BioKlok - Lesmateriaal

- In samenwerking met de Praktijk
- Vanaf April 2016 beschikbaar
- Doelgroep: biologielessen in de bovenbouw havo/vwo
- Achtergrond informatie, leerlingen materiaal, docentenhandleiding

Doel

- Biologische klok als context voor verschillende onderwerpen:
 - Gedrag en interactie
 - Waarneming
 - Genetica
 - Zelforganisatie van het organisme
- Onderzoeksvaardigheden
- Bevorderen van systeemdenken

Achtergrond informatie



Module A

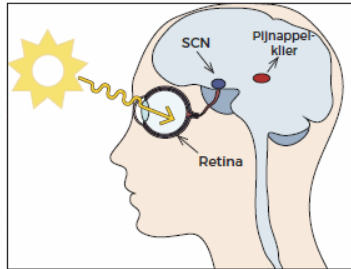
3

Factsheet - Biologische klok

Circadiane ritmes

Het leven op aarde heeft altijd blootgesteld gestaan aan licht- en temperatuurschommelingen die worden veroorzaakt door de dagelijkse opkomst en ondergang van de zon. Veel organismen, van bacteriën en schimmels tot dieren en planten, hebben hun leefwijze en fysiologie aangepast aan deze voorspelbare licht-donker cyclus. Bepaalde diersoorten zijn bijvoorbeeld vooral 's nachts actief, zodat ze minder zichtbaar zijn voor roofdieren. Andere diersoorten kunnen met behulp van de stand van de zon navigeren naar hun nest of naar voedsel. Om te kunnen anticiperen op de dagelijkse licht-donker cyclus op aarde, blijken bijna alle organismen een intern klok mechanisme te hebben ontwikkeld.

Veel lichaamsprocessen in mensen vertonen ook een ritme van 24 uur, zoals lichaamstemperatuur, hormoonspiegels, orgaanfunctie en hartslag. Een ander voorbeeld is slaap-waakgedrag: de meeste mensen slapen 's nachts en zijn overdag wakker. Zelfs als mensen een aantal weken in een bunker worden opgesloten en geen informatie krijgen over het tijdstip van de dag, vertoont hun slaap-waak gedrag nog steeds een ritme van ongeveer 24 uur. Een biologisch ritme met een periode van ongeveer 24 uur dat blijft voortbestaan zonder invloeden van buitenaf, wordt een *circadiaan ritme* genoemd. Blijkbaar hebben mensen dus ook een interne klok. Waar zit die biologische klok en hoe werkt die?



Suprachiasmatische kernen

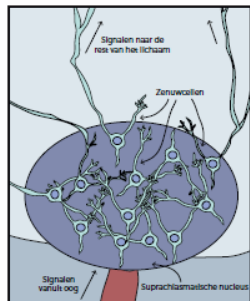
Diep in de hersenen, net boven de kruising van de oogzenuw, zitten de suprachiasmatische kernen (SCN), een onderdeel van de hypothalamus. De SCN bevat de biologische klok die alle ritmes in het lichaam coördineert. Het ritme van de SCN is niet precies 24 uur. Dit blijkt uit onderzoek waarin mensen een aantal weken worden opgesloten in een bunker en geen informatie krijgen over het tijdstip van de dag. Hun slaap/waakgedrag heeft een omlooptijd die gemiddeld iets langer is dan 24 uur.

Om ervoor te zorgen dat het ritme niet opschuift ten opzichte van de licht-donker cyclus, moet het elke dag worden bijgesteld. Dit bijstellen (synchroniseren) gebeurt door lichtsignalen die op de retina vallen, maar kan ook plaatsvinden door sociale omstandigheden of door schommelingen in temperatuur of in de beschikbaarheid van voedsel.

De SCN bestaat uit een paar duizend zenuwcellen. Deze cellen zijn gedurende de dag actiever dan in de nacht en geven hiermee een ritmisch signaal af aan de rest van het lichaam. Het ritme van de SCN blijft ook bestaan in constante omstandigheden, zonder blootstelling aan licht- of temperatuurschommelingen.

Melatonine

De zenuwcellen in de SCN geven hun ritmische signaal af aan andere hersengebieden, waaronder de *pijnappelklier*. De



Module A

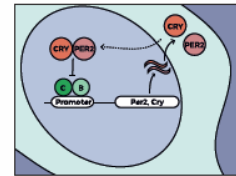
4

Factsheet - Biologische klok

pijnappelklier produceert het hormoon *melatonine*, een hormoon dat het slaap-waakritme beïnvloedt. De afgifte van melatonine aan het bloed is overdag laag en wordt hoger in de loop van de avond. 's Nachts wordt het hoogste punt bereikt. Bij mensen zorgt melatonine voor een slaperig gevoel. Blootstelling aan licht 's avonds remt de afgifte van melatonine, waardoor het slaperige gevoel uitgesteld wordt.

Klokgenen

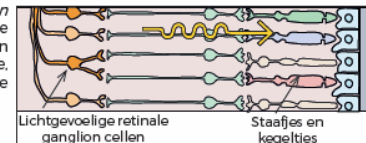
Het circadiane ritme van de SCN wordt in stand gehouden door middel van een negatief terugkoppelingssysteem dat bestaat uit een aantal genen (*klokgenen*) en hun eiwitten die elkaars transcriptie en translatie achtereenvolgens remmen en stimuleren. In de figuur hiernaast is te zien dat de transcriptiefactoren B en C de expressie van de klokgenen *Per2* en *Cry* activeren. De producten van deze genen, de eiwitten PER2 en CRY remmen vervolgens de werking van transcriptiefactoren B en C, waardoor hun eigen expressie wordt geremd. Vervolgens daalt het aantal PER2 en CRY eiwitten en wordt de remming van transcriptiefactoren B en C weer opgeheven. Het ritme in de hoeveelheid PER2 en CRY eiwitten heeft een omlooptijd van ongeveer 24 uur.



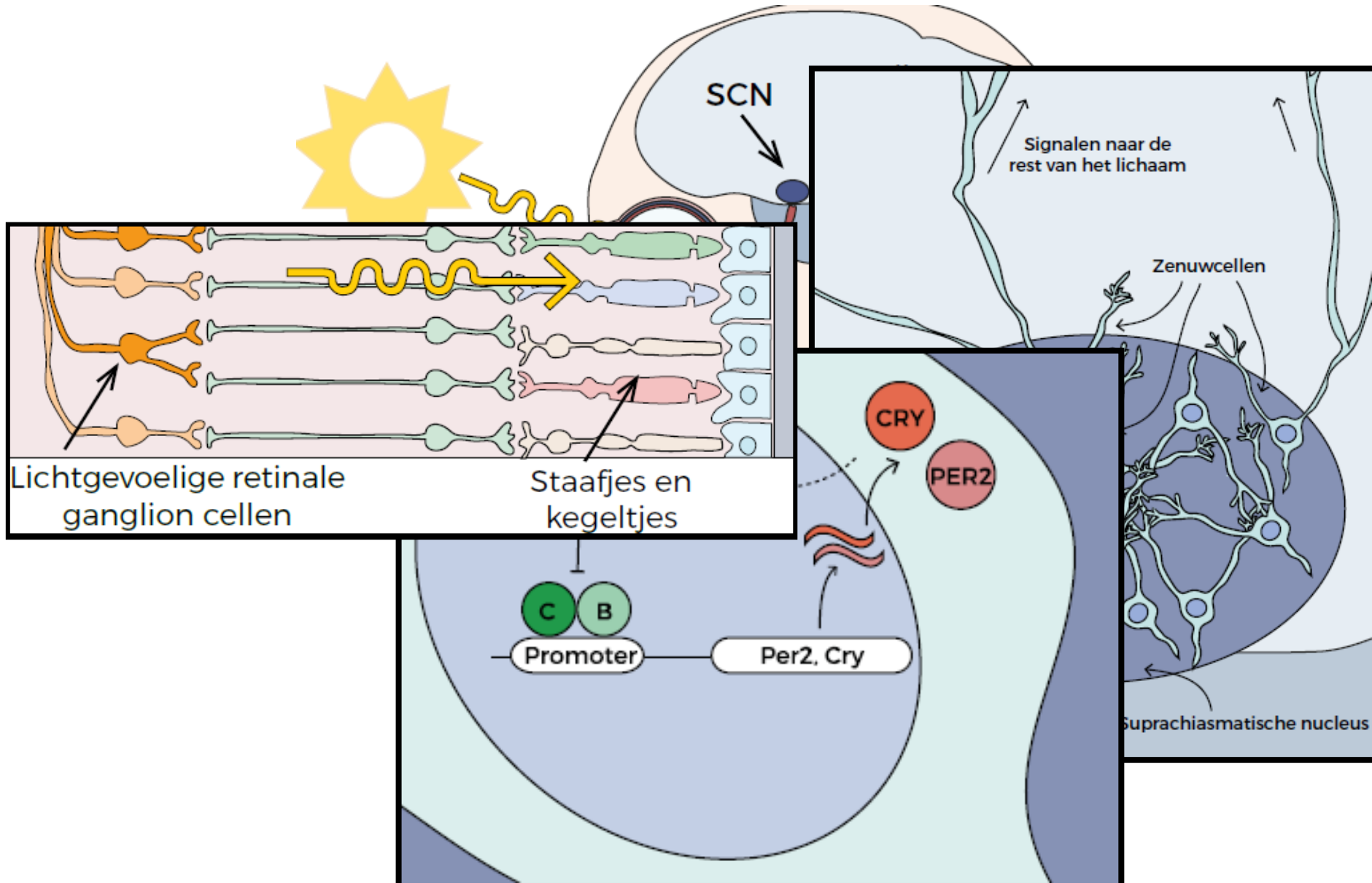
Klokgenen komen niet alleen tot expressie in de zenuwcellen van de SCN, maar in vrijwel alle celtypen in het lichaam. Door deze genen worden ook andere processen in de cel aangestuurd, die op hun beurt ook een ritme van ongeveer 24 uur vertonen. De SCN zorgt ervoor dat de ritmes gesynchroniseerd blijven met de 24-urige licht-donker cyclus op aarde.

Licht

Hoe bereiken lichtsignalen de SCN? Lichtsignalen die op de retina vallen, worden omgezet in elektrische signalen door lichtgevoelige cellen. Naast staafjes en kegeltjes zijn er een derde type lichtgevoelige cel: de *retinale ganglion cel*. Via deze cellen wordt lichtinformatie doorgegeven aan de SCN. Retinale ganglion cellen bevatten het fotopigment melanopsine, dat vooral gevoelig is voor licht met korte golflengtes (blauw licht).



Organisatie niveaus



Module A: ochtendmensen, avondmensen

Module A
Ochtendmensen, avondmensen 1

Inleiding
Maandagochtend, het is 7:00, tijd om op te staan! Zou je liever nog wat langer willen blijven liggen of sta je voordat je wakker is afgegaan al naast je bed? Dit zal deels afhangen van hoe laat je de avond ervoor naar bed bent gegaan, maar ook je persoonlijke voorkeur speelt hierbij een belangrijke rol. Sommige mensen staan het liefst om 6:00 uur op en beginnen gelijk fluitend aan hun dag, zelfs als ze vrij zijn. 's Avonds worden ze moe en gaan ze het liefst vroeg naar bed. Anderen blijven veel liever nog een paar uur liggen, maar leven juist 's avonds helemaal op.

In deze module kom je meer te weten over de biologische achtergrond van deze verschillen in slaap-waakgedrag.

Chronotypes
Mensen kunnen worden verdeeld in verschillende *chronotypes*: van extreme ochtendmensen tot extreme avondmensen en alles daar tussenin. Lees hiernaast de toelichting over chronotypes.

Denk jij dat je een ochtend- of avondmens bent, of zit je ertussenin? Dit kan je testen met behulp van de Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ). In het kader hiernaast vind je meer informatie over deze vragenlijst.

Opgdracht: Bepaal nu zelf je chronotype met de MCTQ. Ga naar www.auclock.org, klik op Nederlands, en dan op "Bepaal je chronotype".
Let op: in de vragenlijst worden met "werkdagen" ook "schooldagen" bedoeld. "Vrije dagen" zijn dagen waarop je wakker wordt zonder wakker en je zelf kan beslissen hoe laat je naar bed gaat.

Bekijk het resultaat en neem het mee naar de les. Je leraar zal uitleggen wat je er verder mee gaat doen.

De biologische klok
Als je de resultaten van de MCTQ met de klas hebt besproken, zal je gezien hebben dat er veel verschillen zijn in ieders ideale bedtijd. We gaan nu kijken hoe die verschillen tot stand komen en welke biologische processen spelen daarbij een rol spelen. Lees de informatie op bladzijde 3 en 4 goed door, want hierna wordt je kennis getest door middel van een quiz.

MCTQ
Iedereen heeft een eigen slaap-waakritme: sommige mensen gaan graag laat naar bed, terwijl anderen geneigd zijn om vroeg op te staan. Deze voorkeur wordt je chronotype genoemd.

Met de Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) kan je berekenen wat je chronotype is. Het chronotype wordt berekend aan de hand van vragen over slaaptijden op werkdagen en vrije dagen (waarop iemand geen wakker nodig heeft om wakker te worden). Het chronotype wordt weergegeven als het tijdstip halverwege het begin en het eind van de slaap op dagen dat iemand niet beperkt wordt door sociale omstandigheden en geen last heeft van een eerder opgebouwd slaapttekort.

Zoals je hieronder kan zien, bestaat de uitslag van de MCTQ uit twee grafieken. **Grafiek A** is een staafdiagram die de verdeling van verschillende chronotypes onder de bevolking laat zien. De rode pijl laat zien bij welk chronotype de invuller van de vragenlijst hoort. Degene in het voorbeeld is dus een "moderate early type". **Grafiek B** is een histogram en laat het slaapttekort op werkdagen of vrije dagen zien in de bevolking. De blauwe pijl laat zien dat deze persoon op werkdagen een slaapttekort heeft van maximaal 30 minuten. Dit betekent waarschijnlijk dat deze persoon in op vrije dagen het slaapttekort inhaalt.

Voorbeeld van een uitslag van de Munich Chronotype Questionnaire

Module A
Ochtendmensen, avondmensen 2

Quiz
Ga naar www.kahoot.it om de quiz te spelen. Je docent geeft je de game-pin die je op deze site moet invullen als het tijd is om de quiz te spelen.

Schoolprestaties en de biologische klok
Je hebt nu geleerd dat de biologische klok het lichaam aanpast aan de 24-uurs cyclus op aarde. Door de aanwezigheid van de biologische klok vertonen veel lichaamsprocessen, zoals hormoonspiegels en lichaamstemperatuur, en ook gedragspatronen, zoals slaap-waakgedrag, een 24-uurs ritme. Ook fysieke en mentale prestaties kunnen variëren over de dag. Dat dit belangrijk is blijkt uit een profielwerkstuk van twee middelbare scholieren. Met hulp van wetenschappers van de Rijksuniversiteit Groningen (RUG) vonden zij dat toetsresultaten van middelbare scholieren afhankelijk zijn van het tijdstip waarop een toets wordt afgenomen en van het chronotype.

Het onderzoek van de leerlingen is gepubliceerd in een wetenschappelijk tijdschrift en heeft behoorlijk veel aandacht gekregen in de media. Er is een discussie losgebarsten over de ideale lestijden.

Lees hierover de volgende twee krantenartikelen:

- "Tiener voelt school als nachtdienst" in Trouw: <http://www.trouw.nl/tr/nl/4324/Nieuws/article/detail/3817342/2014/12/24/Tiener-voelt-school-als-nachtdienst.dhtml>
- "Latere schooltijden zinloos voor pubers" in het NRC Handelsblad: <http://www.nrc.nl/opinie/2015/01/12/latere-schooltijden-zinloos-voor-pubers/>

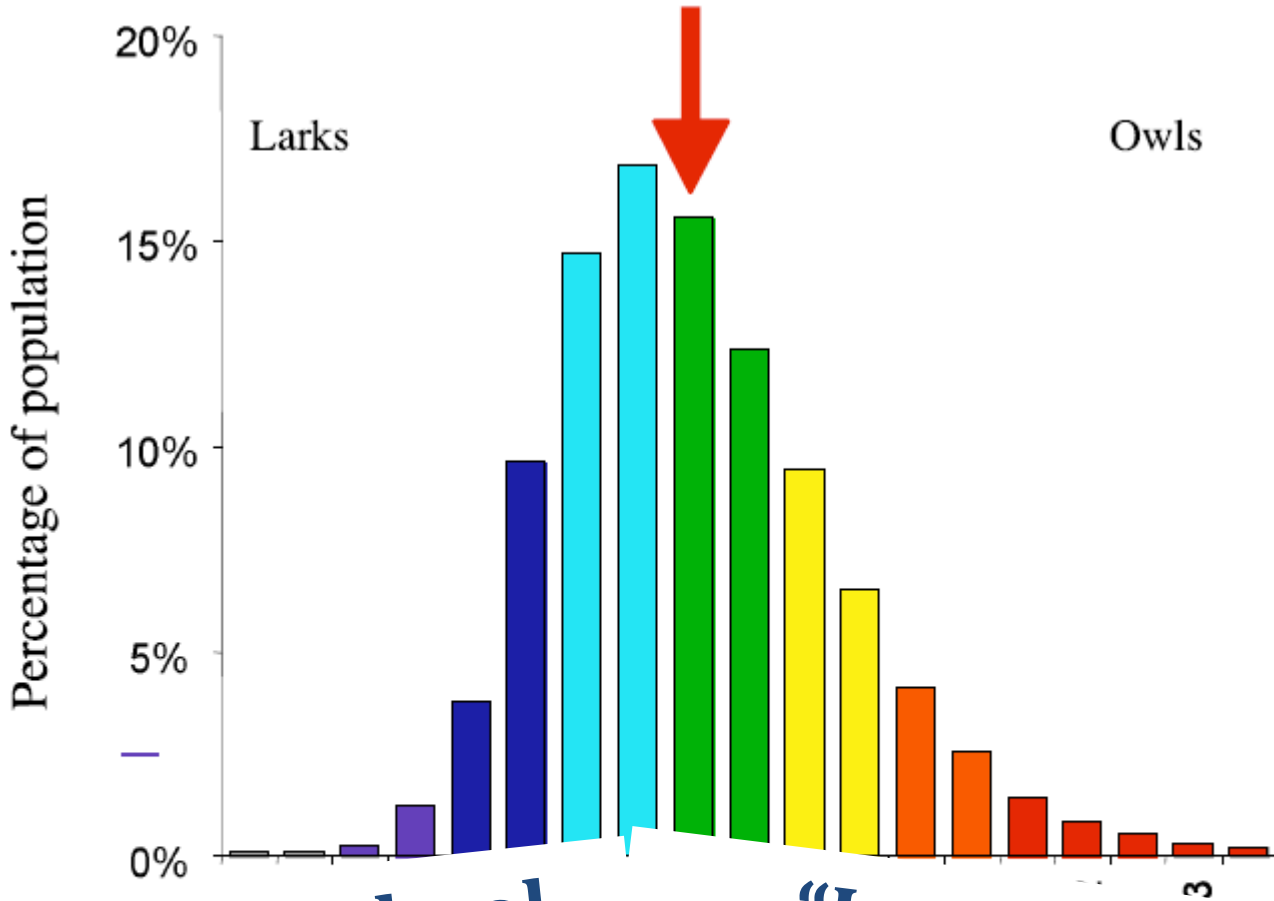
In het eerste artikel wordt geopperd dat leerlingen er wellicht baat bij hebben als scholen wat later zouden beginnen. In het tweede artikel wordt gesteld dat deze maatregel weinig effect zou hebben: net als met de overgang naar de wintertijd, voelt het een paar dagen fijn dat je wat later op kan staan, maar al snel merk je dat voordeel niet meer.

Welk advies zou jij aan jouw schoolbestuur willen geven? Verwerk in je antwoord de argumenten uit beide krantenartikelen en wat je net hebt geleerd over de biologische klok.

- 1 lesuur
- huiswerk voor&na

Module A: Ochtendmensen en avondmensen

- Chronotype
- The
- Op
- wol
- van



“Tiener voelt school als nachtdienst”
Trouw, 24/12/2014

vs.

“Latere schooltijden zinloos voor pubers”
NRC, 12/01/2015

lok

Module B: Extreme chronotypes



Module B

Extreme chronotypes

1

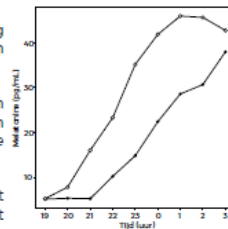
In deze module ga je je verdiepen in de behandeling van twee mensen met slaapproblemen en leer je wat de rol van de biologische klok kan zijn bij het ontstaan van deze problemen.

DEEL 1: Vertraagd slaapfase syndroom

Bekijk samen met de klas een fragment uit het wetenschapsprogramma Labyrint over Marloes. Marloes heeft een slaapprobleem dat *vertraagd slaapfase syndroom* wordt genoemd (ook wel: "delayed sleep phase syndrome"). Hier kan je het filmpje zelf bekijken: http://www.npo.nl/labyrint/10-10-2012/VPWON_1179057?start_at=370 (start automatisch bij 6:10. Het fragment kan gestopt worden bij 08:45).

Melatoninebepaling

Marloes vertelt in het filmpje dat bij haar een melatoninebepaling is uitgevoerd. In onderstaande grafiek zie je het resultaat van zo'n bepaling in twee verschillende mensen.



Vraag 1: Leg uit wat melatonine is en wat het verschil is tussen een patiënt met vertraagd slaapfasesyndroom en iemand met een normaal slaap-waakritme. Maak zo nodig gebruik van informatie op internet en noteer van welke bron je gebruik hebt gemaakt.

Vraag 2: Welke lijn in de grafiek hiernaast hoort bij een patiënt met vertraagd slaapfasesyndroom en welke lijn bij iemand met een normaal slaap-waakritme? Leg uit.

Behandeling

Er zijn enkele manieren waarop vertraagd slaapfasesyndroom behandeld kan worden, bijvoorbeeld door:

1. Aanpassen van het slaapgedrag
2. Lichttherapie
3. Melatonine inname

Meer informatie over vertraagd slaapfasesyndroom en de behandelingen kan je vinden in de begrippenlijst op www.bioklok.nl of door te zoeken op internet.

Van de docent krijg je een nummer (1, 2 of 3). Zoek het volgende uit van de behandeling die bij jouw nummer hoort:

- Wat houdt deze behandeling voor vertraagd slaapfase syndroom in?
- Wat is de relatie tussen deze behandeling en de werking van de biologische klok?
- Hoe kan de behandeling bijdragen aan het verminderen of voorkomen van vertraagd slaapfase syndroom?
- Wat zijn de mogelijke nadelen van deze behandelingsvorm?

Na het beantwoorden van deze vragen vorm je een drietal met twee leerlingen die elk een andere behandeling hebben onderzocht. Vertel elkaar over jouw behandeling en schrijf samen een advies voor Marloes.

Ga op de volgende bladzijde verder met Deel 2 van de les.



Module B

Extreme chronotypes

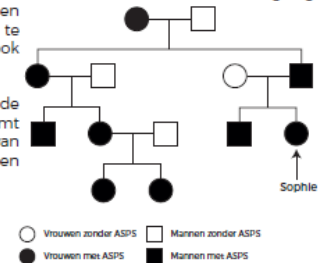
2

DEEL 2: Vervroegd slaapfase syndroom

Sophie (17 jaar, 5 havo) kan vaak 's avonds nauwelijks wakker blijven. Ze is meestal te moe om uit te gaan met haar vrienden en voor de televisie valt ze vaak in slaap. In de ochtend wordt ze een paar uur voor de wekker wakker en kan ze niet meer verder slapen. Dan voelt ze zich wel actief en wakker. Als Sophie zelf haar bedtijden kan bepalen, is de kwaliteit van haar slaap goed en slaapt ze goed door. Omdat het vroeger moe worden haar sociale leven beïnvloedt, wil Sophie graag weten of hiervoor een oplossing is. Haar huisarts stuurt haar door naar een arts die gespecialiseerd is in slaapproblemen.

Nadat de arts met Sophie heeft gesproken en een melatoninebepaling heeft laten uitvoeren, vermoedt hij dat Sophie *vervroegd slaapfase syndroom* heeft. Als behandeling stelt hij lichttherapie in het begin van de avond voor. Ook raadt hij Sophie aan haar slaapkamer zo donker mogelijk te maken, zodat ze juist 's ochtends minder wordt blootgesteld aan licht. Deze behandeling blijkt Sophie goed te helpen, al gaat ze nog steeds graag vroeger naar bed dan de meeste andere mensen.

Sophie heeft de arts ook verteld dat dit gedrag in haar familie zit. De arts wordt nieuwsgierig, want vervroegd slaapfase syndroom is vrij zeldzaam en kan erfelijk zijn. Hij vraagt Sophie om een stamboom te maken van haar familieleden en aan te geven wie ook deze aandoening hebben.



Vraag 1: In de stamboom hiernaast kan je zien dat de aandoening bij veel familieleden van Sophie voorkomt en dat het waarschijnlijk erfelijk is. Van welke vorm van overerving is hier waarschijnlijk sprake? Geef ook een toelichting bij je antwoord.

- A. Autosomaal recessief
- B. X-chromosomaal recessief
- C. Autosomaal dominant
- D. X-chromosomaal dominant

De arts besluit verder op onderzoek uit te gaan. Hij weet dat deze slaapproblemen veroorzaakt kan worden door een verandering in het hPer2 gen. Hij besluit daarom om het genotype van deze patiënt en haar familie in kaart brengen.

Het blijkt inderdaad dat het hPer2 gen in één basepaar afwijkt in de familieleden met symptomen van vervroegd slaapfase syndroom vergeleken met familieleden die normaal slaap-waak gedrag vertonen.

Basevolgorde van drie clons in een exon van het hPer2 gen (template strand in 3'→5' richting):

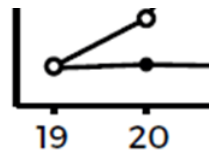
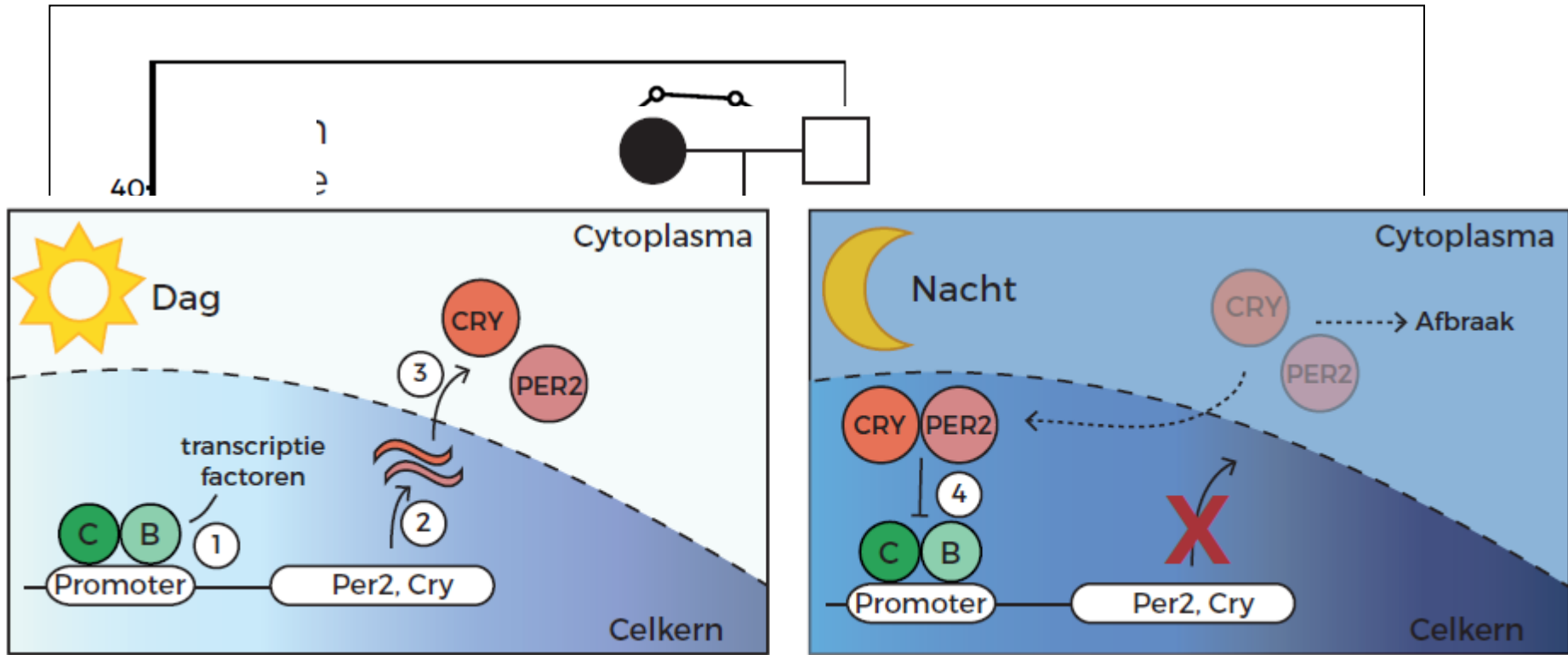
- Familieleden met normaal slaap-waakritme: ... CTC TCA CAC ...
- Familieleden met vervroegd slaap-waakritme: ... CTC CCA CAC ...

Vraag 2: Van welke soort mutatie is hier sprake?

- A. Substitutie
- B. Deletie
- C. Chromosomale mutatie
- D. Insertie

1 lesuur
huiswerk

Module B: Extreme chronotypes



- Vrouwen zonder ASPS
- Vrouwen met ASPS
- Mannen zonder ASPS
- Mannen met ASPS

Module C: Praktische opdracht



Praktische opdracht



De biologische klok in de praktijk

"Ready...Set...Go..." zal het straks galmen door de stadions tijdens de Olympische spelen in Rio. Wie zullen er winnen? De olympische atleten zijn stuk voor stuk de besten in hun sport, dus komt het aan op de details: wie reageert het snelst op het startschot, wiens spieren leveren nét wat extra kracht en bij wie werken de hart en de longen het beste samen?

Recent onderzoek heeft laten zien dat sportprestaties kunnen schommelen in de loop van de dag en dat het tijdstip waarop een atleet het beste presteert, per persoon verschilt. Lees hierover het artikel "Biologische klok tikt mee op Spelen Rio" in de Volkskrant: <http://www.volkskrant.nl/sport/biologische-klok-tikt-mee-op-spielen-rio-a3843066/>

Dit zou kunnen betekenen dat de atleet die het beste presteert op het tijdstip dat de wedstrijd gehouden wordt, de grootste kans heeft om te winnen. Waar zouden die verschillen gedurende de dag vandaan komen?

In deze praktische opdracht ga je zelf op onderzoek uit. Op welk tijdstip is jouw reactietijd het snelst, is je geheugen het best of ben je het sterkst? Om hier achter te komen, kies je met jouw groepje één van de onderstaande testjes uit, die je vervolgens op verschillende tijdstippen van de dag gaat uitvoeren. Luister naar aanwijzingen van je docent en lees de instructies goed door.

Testen

1. Reactiesnelheid
2. Visueel kortetermijngeheugen
3. Numariak kortetermijngeheugen
4. Hartslag tijdens rust
5. Knijpkracht
6. Eigen idee, in overleg met de docent

- 1-3 lesuren
- huiswerk



Praktische opdracht

1



De biologische klok & reactiesnelheid

Inleiding

Als zintuigen een prikkel waarnemen, sturen ze dit door naar de hersenen. Daar worden de signalen verwerkt en doorgestuurd naar de rest van het lichaam zodat het lichaam kan reageren op de prikkel. De snelheid waarmee dit gebeurt, wordt reactiesnelheid genoemd. Zou reactiesnelheid beïnvloed worden door het tijdstip van de dag?

Achtergrond

Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat reactiesnelheid (de snelheid waarmee iemand reageert op bijvoorbeeld een visuele stimulus) een piek vertoont in de late middag of vroege avond. Deze variatie volgt de dagelijkse schommeling in lichaamstemperatuur. Een verklaring voor dit verschijnsel is dan ook dat de geleidingssnelheid van zenuwen met 2.4m/s toeneemt als de lichaamstemperatuur met 1°C stijgt.

Benodigheden

- Per leerling een laptop of smartphone die gebruikt kan worden om de reactietijd-test te doen. Het is belangrijk dat je elke keer hetzelfde apparaat gebruikt.
- Tabel om de resultaten te noteren (zie voorbeeld). Elke leerling gebruikt een eigen tabel.

Vorbereiding

- Formuleer de onderzoeksvraag en een hypothese.
- Bepaal je onderzoeksoepzet. Houd hierbij rekening met:
 - Een leereffect. Denk je dat je reactiesnelheid verbetert als je het testje vaker uitvoert en hoe kan je voorkomen dat dit je resultaten beïnvloedt?
 - Zijn er andere factoren die je resultaten kunnen beïnvloeden? Hoe kan je dit voorkomen?
 - Spreek met je groepsgenoten af.
- Op welke tijdstippen je gaat meten. Kies vier of vijf tijdstippen verdeeld over de dag, bijvoorbeeld 08:00, 12:00, 16:00 en 20:00.
- Hoe vaak je de meting gaat herhalen. Op de website wordt je gemiddelde reactietijd van vijf pogingen berekend. Herhaal de meting in ieder geval drie keer op hetzelfde moment. Gaan jullie ook de metingen herhalen op hetzelfde tijdstip, maar op een andere dag?
- Hoe jullie de resultaten gaan noteren. Gebruik hiervoor de tabel in de bijlage of maak je eigen tabel.
- Hoe jullie de resultaten uiteindelijk gaan verwerken. Hoe kan je de resultaten het beste weergeven in een grafiek? Wat zijn de afhankelijke en onafhankelijke variabelen?
- Hoe jullie de verdere taken gaan verdelen.

Reactiesnelheid meten

- Op deze website kan je je reactietijd meten: <http://www.humanbenchmark.com/tests/reactiontime>, deze website werkt goed op zowel laptops als smartphones en is eenvoudig te gebruiken. Om de test te beginnen, druk je op "start". Er komt een rood scherm in beeld die binnen een willekeurig aantal seconden op groen springt, waarna je zo snel mogelijk moet klikken. De website laat vervolgens de reactietijd zien in milliseconden. Dit wordt vijf keer herhaald, waarna de gemiddelde score wordt getoond.

Resultaten verwerken

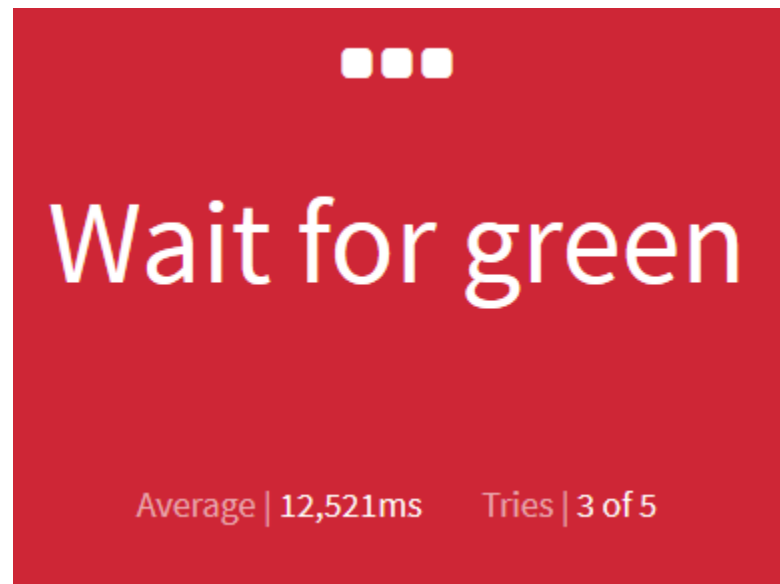
Van je docent krijg je te horen hoe je de resultaten moet verwerken.

Module C: Praktische opdracht

- Ontwikkelen van onderzoeksvaardigheden
 - Data verzamelen en analyseren
 - Verslaglegging d.m.v. presentatie, verslag, poster
- Onderzoek heeft laten zien dat sportprestaties afhangen van het tijdstip van de dag
- Leerlingen voeren bepaald testje uit op verschillende momenten van de dag

Module C: Praktische opdracht

- Reactietijd



Module C: Praktische opdracht

- Reactietijd
 - Visueel / numeriek geheugen
 - Hartslag in rust of na inspanning
 - Knijpkracht
-
- Eigen ideeën (afhankelijk van beschikbare materialen, zoals bloeddrukmeter)

Samenvattend

- Biologische klok sluit aan bij:
 - Alle aspecten van de biologie
 - Belevingswereld van leerlingen
- BioKlok lesmateriaal:
 - Biologische klok als context om verband tussen verschillende organisatieniveaus te benadrukken

- Vanaf april 2016 beschikbaar op www.praktijk.nu
- Testdocenten -> lijst (na afloop lezing of bij stand van de Praktijk)
- Voor vragen / suggesties
 - 14:00 - 15:15 uur: W15 Hersenen en hersenonderzoek in de klas
 - L.kervezee@lumc.nl

Met dank aan...

- NIBI
- Deniz Haydar (RuG)
- Docenten van Stedelijk gymnasium (Leiden), Bonhoeffer College (Enschede), Praedinius Gymnasium (Groningen), Alfrink College (Zoetermeer)



De **P**raktijk

Kahoot quiz

- Hoe zit het met jullie kennis van de biologische klok?
- Ga naar: www.kahoot.it
- Vul Game-Pin in
- Punten voor goede antwoorden en snelheid!