

De symfonie van het leven. Belang, interactie en visualisatie van biologische ritmes

M. Moser, M. Frühwirth en T. Kenner

3.1 Inleiding

Biologische ritmes zijn in een groot aantal frequenties aanwezig in het hele organisme en in alle levende cellen. Sommige van deze ritmes geven aanpassingen aan kosmische cycli weer en helpen te anticiperen op veranderingen in de omgeving. Andere ritmes integreren en coördineren lichaamsfuncties. Er is een verregaande coördinatie gevonden tussen verschillende ritmes, wat een aanwijzing is voor een systemische, temporele samenwerking. Ritmes en hun interacties zouden belangrijker kunnen zijn voor onze gezondheid dan we ons tot nu toe gerealiseerd hebben. Verstoring van de circadiane ritmes door nachtdiensten of jetlag verstoort niet alleen onze metabole balans, maar verhoogt ook het risico op kanker en hart- en vaatziekten, die samen 70% vormen van de doodsoorzaken in geïndustrialiseerde landen. Ritmes binnen het organisme hebben een duidelijk stabiliserende werking op de systemische functies. Ze handhaven de stabiliteit van het organisme door de kenmerkende eigenschappen van het systeem op elkaar af te stemmen tijdens de slaap en in rust, wanneer de ritmes ook het duidelijkst aanwezig zijn. Regulatiecurven in tijd en ruimte zijn van cruciaal belang voor het reguleren van een langdurige lichamelijke stabiliteit. Om zich voortdurend bewust te zijn van zijn eigenschappen, kan een autopoietisch systeem zijn parameters tegelijkertijd wijzigen op verschillende frequenties, afhankelijk van wat ons lichaam doet, bijvoorbeeld de hartslagvariabiliteit (heart rate variability, HRV). Methodes als de autochrone beeldvorming (Moser e.a., 1999; Moser & Frühwirth, 2000) maken het mogelijk de eigen ritmes van het lichaam, die aanwezig zijn in langetermijnopnamen van de hartslag en de hersengolven, zichtbaar te maken. Net als ruimtelijke röntgenopnamen van het lichaam geven ze een temporeel beeld van onze tijdsstructuur.

Het afstemmen en synchroniseren van ritmes vermindert het energieverbruik. Huygens nam al een synchronisatie waar bij twee slingerklokken die aan een muur hingen. De synchronisatie trad spontaan op en bleef stabiel, en verminderde het energieverbruik duidelijk. Later bleek dat synchronisatie een veelvoorkomend verschijnsel is in lichaamsritmes en bijvoorbeeld gevonden kan worden tussen hartslag en ademhaling en tussen bloeddruk en bloedperfusieritmes, vooral wanneer we ontspannen zijn of slapen. Op de momenten waarop het energieverbruik naar verwachting het laagst is, werkt ons lichaam het efficiëntst.

In twee recent verschenen artikelen (Tu e.a., 2005; Tu & McKnight, 2006) werd nog een aspect geïntroduceerd, dat de noodzaak van trillingen verklaart. Voor chemische reacties is een bepaalde omgeving nodig, bijvoorbeeld voor reductie of oxidatie. Omdat de ruimte binnen een cel beperkt is, maakt een temporele verdeling het mogelijk dat er verschillende omgevingen voorkomen in dezelfde ruimte, maar op verschillende tijden. Er is geen transport nodig en dezelfde ruimte kan gebruikt worden voor opeenvolgende chemische processen die niet tegelijkertijd mogelijk zouden zijn (Tu e.a., 2005) vanwege verschillende enzymatische en chemische vereisten. Een gelijksoortig concept kan ook van toepassing zijn op complexere organen en zelfs op organische processen. Systole en diastole, inademing en uitademing, inspanning en ontspanning, waken en slapen, uitputtende en ontspannende stadia kunnen niet efficiënt tegelijkertijd plaatsvinden. Temporele compartimentering is waarschijnlijk de efficiëntste manier om tussen deze twee polariteiten te bemiddelen en periodes voor beide polen ter beschikking te stellen. Het begrijpen van de cyclische aard van ons leven geeft een nieuw en bijzonder interessant inzicht in de werking van ons lichaam. Naarmate deze onderlinge verbanden beter begrepen worden, wordt er meer aandacht besteed aan de biologische tijd en zijn schommelingen en wordt deze belangrijker.

3.2 Kosmische verbanden

Het organische leven is al eonenlang blootgesteld aan verschillende kosmische cycli, waarvan de draaiing van de aarde, met als gevolg daarvan de geologische dag, wel de bekendste is. Dit gebeurde ongeveer een biljoen (10¹²) keer in de afgelopen 3000 miljoen jaar sinds het ontstaan van het leven. Al werd er lange tijd gedacht dat deze externe invloeden verantwoordelijk waren voor de cyclische fysiologische patronen, weten we sinds het werk van Aschoff (1960) dat onze lichaamsklokken onafhankelijk werken, maar op gang gebracht worden door 'Zeitgebers', die helpen biologische ritmes te vormen en in stand te houden. Temporele aanpassingen aan de

externe cycli van donker en licht of van kou en warmte hebben ten gevolge hiervan hun weg gevonden naar het menselijk genoom. Regulerende centra, zoals de suprachiasmatische nuclei of de hypofyse spelen een rol bij de coördinatie van de interne circadiane cycli, net als verschillende genen van de zogeheten klok-, cryptochroom- en tijdfamilies (Gillette & Sejnowski, 2005). De biologische betekenis van een geïnternaliseerd beeld van externe ritmes is duidelijk, want het helpt te anticiperen op veranderingen in de externe omgeving. De ergotrope functies van arbeid (verzamelen van of jagen op voedsel), vechten en vluchten zijn vooral overdag nodig, de trofotrope analoge functies spijsvertering, werking van het immuunsysteem en regeneratie worden onderhouden tijdens de rustfase, die voor mensen in de nacht valt. Deze scheiding maakt een gecoördineerde aanpassing van het organisme aan ergotropie of trofotropie mogelijk.

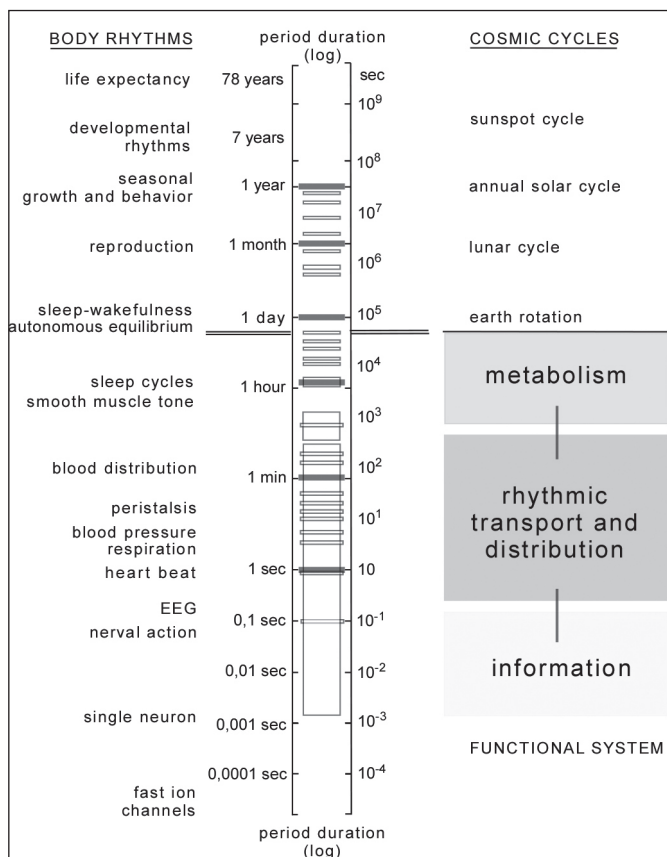
In de chronobiologie wordt een aanzienlijke hoeveelheid ritmes waargenomen op alle organische niveaus en van verschillende lengte.

Bovendien stelt de verandering in hartritme, hormoonspiegels en elektrolyten, om maar eens enkele parameters te noemen die tijdens de circadiane cyclus schommelen, de interne sensoren bloot aan verschillende systemische niveaus, stemt ze op elkaar af en maakt het ze mogelijk hun autoregulerende werk te doen.

3.3 Het lichaam werkt als een orkest

Naast het circadiane ritme wordt binnen de chronobiologie een aanzienlijke hoeveelheid ritmes waargenomen, op alle organische niveaus en van verschillende lengtes (Hildebrandt, Moser & Lehofer, 1998; Strogatz, 2003; Winfree, 2000). Het ritmische orkest dat tot nu toe onderzocht is, loopt van de milliseconde van een zenuwontlading tot het jaarlijkse ritme van de winterslaap (afbeelding 3.1). Al zijn het circadiane ritme en het langetermijnritme behulpzaam bij het anticiperen op veranderingen in de omgeving die samenhangen met de bewegingen van de aarde en de zon, het zijn de snellere ultradiane ritmes die het samenspel tussen de verschillende orgaansystemen regelen. Er bestaat een horizontale orkestratie van lichaamsfuncties, vergelijkbaar met de thema's van een symfonie, en een verticale orkestratie die vergelijkbaar is met de ritmische interactie tussen verschillende instrumenten in een muzikaal ensemble. Het menselijke organisme heeft de beschikking over achtenveertig octaven, waarvan er tien hoorbaar zijn voor het menselijk oor. Er zijn ook langere cycli van zeven jaar waarneembaar, bijvoorbeeld in de biografieën van beroemdheden als Goethe, die gewoonlijk met deze duidelijke periodiciteit van aanbeden dame wisselde. Het optreden van het wisselen van het melkgebit (~7 jaar), de puberteit (~14 jaar)

en de adolescentie (~21 jaar) verloopt ook in dergelijke cycli. De volledige levensduur, die voor iemand die in 2001 in de Verenigde Staten geboren is naar verwachting ongeveer 78 jaar bedraagt, is de langste cyclus in het leven van de mens.



Afbeelding 3.1 Spectrum van biologische ritmes gevonden in het menselijk organisme (met gebruik van gegevens uit Hildebrandt, Moser & Lehofer, 1998)

Aan de andere kant van het spectrum kunnen er zeer korte periodes gevonden worden, slechts microseconden, in het uurwerk van de receptorkanalen op het celoppervlak [8]. Muzikaal gezien kunnen er 48 octaven geteld worden vanaf de frequentie van een snel ionenkanaal (29 000 Hz) tot de gemiddelde levensduur van de mens (~78 jaar), wat ongeveer zes keer het bereik is van een concertpiano.

Tijdens recente onderzoeken zijn aanwijzingen gevonden dat de verschillende ritmes onderling verbonden zijn, in elk geval bij gezonde mensen, door fasekoppeling [9], synchronisatie (Challet e.a., 2003; Cysarz e.a., 2004; Zhou, Chen & Aihara, 2005) of wederzijdse modulatie (Hildebrandt, Moser & Lehofer, 1998; Hrushesky e.a., 1984; Pedemonte, Rodriguez-Alvez & Veluti, 2005). Net als in een symfonieorkest werken verschillende oscillatoren samen binnen en tussen cellen en organen, van planten (Harmer e.a., 2000) tot mensen. Het hieruit voortkomende tijdnetwerk ondersteunt de regulatie van het organisme en vormt een belangrijke voorwaarde voor het behoud van een normale ontwikkeling en gezondheid. Derhalve is er nu steeds meer bewijs dat de afbraak van de biologische ritmes en hun synchronisatie een verlies van gezondheid tot gevolg heeft.

Het circadiane ritme zelf verschijnt kort na de geboorte en wordt gedurende de eerste zestien tot twintig weken van het leven gesynchroniseerd met de externe dag (Rivkees, 2003).

Peuters die blootgesteld werden aan een lichtcyclusprogramma vertoonden een betere groei en een betere afstemming op het circadiane ritme dan peuters die blootgesteld waren aan voortdurend schemerlicht of fel licht (Brandon, Holditch-Davis & Belyea, 2002; Rivkees e.a., 2004).

De beweging van de aarde rond de zon heeft het geologische jaar tot gevolg, waardoor de organismen die onder de invloed hiervan leven, reageren met een jaarritme. Mogelijk is de periode van de maancyclus te vinden in de vrouwelijke menstruatiecyclus, al is er tegenwoordig een aantal onderzoeken waarin een significant verband wordt gevonden (Cutler, 1980; Cutler e.a., 1987; Law, 1986) met waarschijnlijk de lichtvervuiling in stedelijke gebieden, die de invloed van de maan kan belemmeren. In veel traditionele samenlevingen was het sociale leven door het jaar heen georganiseerd in synchroniciteit met de maancyclus (Endres & Schad, 1997).

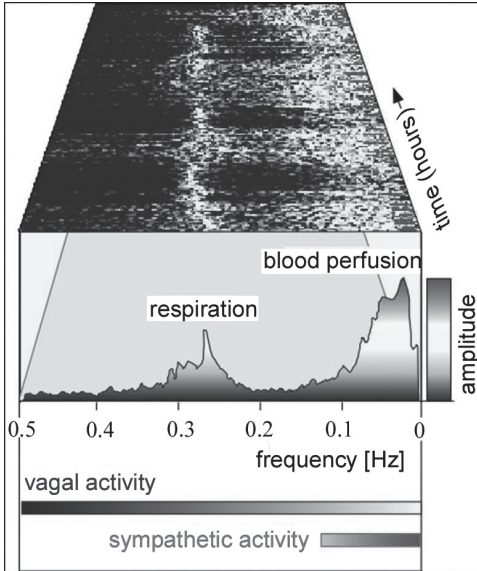
Zoals we al opmerkten lijkt het voordelig voor het organisme om zijn functies synchroon af te stemmen met externe dirigenten, zoals kosmische ritmes, en ook om de interne ritmes onderling af te stemmen. Dit gebeurt bij de circadiane ritmes, die met de externe dag en nacht gesynchroniseerd worden door zeitgebers, waarvan licht (Edery, 2000; Zeitzer e.a., 2005), eten (Challet e.a., 2003) en temperatuur (Klerman e.a., 1998) de belangrijkste zijn. Het licht worden in de ochtend brengt een aantal hormonale reacties op gang, die de immuuncelreacties, de neiging tot slapen en de productie van groeihormoon en melatonine verminderen (Edery, 2000). Aan de andere kant is er een toename van de hartfrequentie, de alertheid, de afscheiding van epinefrine, cortisol en andere hormonen die nodig zijn voor activiteiten tijdens de wakende periode. Het is gemakkelijk te begrijpen dat dit synchroon en gecoördineerd moet verlopen, anders zou de hieruit voortvloeiende chaos

noch een actieve dag, noch een verkwikkende slaap tot gevolg hebben. Kortere ritmes dan het circadiane ritme weerspiegelen geen kosmische cycli, al stellen sommige auteurs dat er een verband bestaat tussen lichaamsritmes en zonnegebeurtenissen (Watanabe e.a., 2001), waarvan er een aantal circadiane cycli kunnen vertonen.

3.4 De eigen tijdsymfonie van het lichaam

Een van de opvallendste korte cycli is de hartslag, waarvan de tijdsduur beïnvloed wordt door een aantal andere lichaamscycli en gebruikt kan worden om inzicht te krijgen in die lichaamscycli. De hartslagvariabiliteit, of HRV, is op een eenvoudige manier niet-invasief te meten met een 24-uurs Holter-ECG en geeft de ritmische activiteit van het vagale en het sympathische zenuwstelsel weer, die de hartactiviteit coördineert. De autonome activiteit is altijd cyclisch en wordt geproduceerd door oscillatoren in de hersenstam. Omdat de autonome modulatie van de hartfrequentie in verhouding is met de sympathische of vagale toon, kan er informatie over de sympathicovagale balans verkregen worden uit de amplitude van de hartslagvariabiliteit, die zodoende toegang geeft tot de staat van het autonome zenuwstelsel, dat bijna alle lichaamsfuncties regelt.

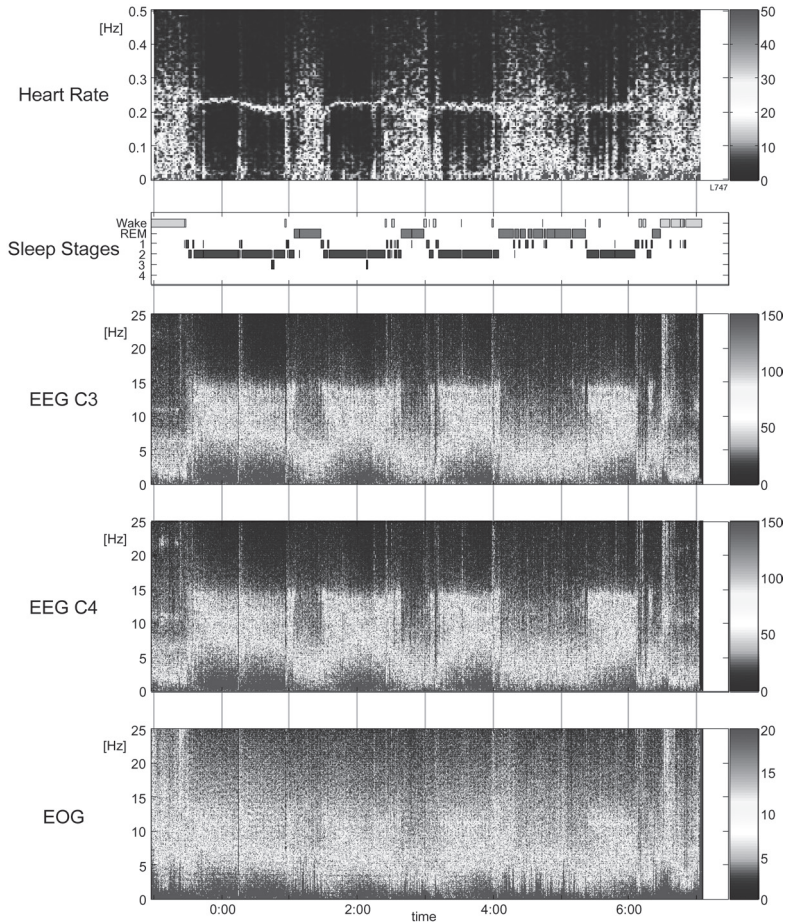
Een indrukwekkend overzicht van de ritmes binnen een persoon kan verkregen worden uit een tijdvariante analyse van de HRV. Wij hebben een speciale methode ontwikkeld om deze ritmes zichtbaar te maken uit langdurige opnames van de HRV (Moser e.a., 1999; Moser & Frühwirth, 2000a) (zie ook www.heartbalance.com). De hieruit voortkomende grafiek, het autochrone beeld (in het Grieks betekent 'autos' zelf of eigen en 'chronos' tijd) is een portret van de ritmes die de slag van het belangrijkste orgaan van het lichaam moduleren en in beweging brengen (afbeelding 3.2).



Afbeelding 3.2 Tijdvariant spectrogram van een multi-oscillair biologisch ritme, in dit geval HRV. Na het met grote nauwkeurigheid gedurende meerdere uren samplen van de intervals tussen de slagen (samplingfrequentie = 4000 Hz), wordt elke vijf minuten een Fouriertransformatie gemaakt. De voor elke vijf minuten ontstane amplitudecurven krijgen een kleurcode, zodat kleine amplitudes blauw worden, gemiddelde wit en grote amplitudes rood, bij elke gegeven frequentie. Na samenvoeging wordt er een beeld van de verschillende ritmes zichtbaar (autochroon beeld, bovenste deel van de afbeelding). Voorbeelden in kleur zijn te vinden via www.heartbalance.org.

Bepaalde frequenties zijn te zien als lijnen die door het bovenste deel van de afbeelding lopen en chaotisch verdeelde autonome activiteit is te zien als visuele ruis in de afbeelding. De afbeelding toont meerdere uren HRV tijdens verschillende slaafasen.

Deze activiteit is ook nauw verbonden met onze emotionele toestand en onze staat van bewustzijn, met werkdruk of ontspanning (afbeelding 3.3). Het autochrone beeld is sindsdien op grote schaal gebruikt bij projecten op het gebied van gezondheidsbevordering in het werkveld (Moser e.a., 2000b), werken in ploegendienst en zelfs voor geneeskunde in de ruimtevaart (Moser e.a., 1992a; 1992b) om de kwaliteit van de slaap en ritmeverstoringen te diagnosticeren (afbeeldingen 3.4 en 3.5). De hartfrequentie wordt gesynchroniseerd met verschillende andere cycli, zoals bijvoorbeeld de ademhalingscyclus, het ritme van de bloeddruk en het ritme van de perifere bloedsomloop. De synchronisatie vindt zeer sterk plaats tijdens rust en ontspanning en is niet aanwezig als mensen onder grote spanning staan of zwaar belast worden. Deze omstandigheden staan geen afstemming toe en verbruiken daarom meer metabole energie dan de goed uitgebalanceerde slaap.



Afbeelding 3.3 HRV, slaapfasen (indeling volgens Rechtschaffen en Kales), elektro-encefalogram (EEG C3 en C4) en elektro-oculogram (EOG; oogbewegingen) tijdens de slaap, geanalyseerd met tijdvariante spectraalanalyse (autochrom beeld, van boven naar beneden). Blauw betekent kleine, wit gemiddelde en rood grote amplitudes. Slaapfasen met langzame golven komen in het EEG overeen met perioden van met diepe ademhaling samenhangende sinusaritmie in de HRV (losse lijnen in het bovenste deel), wat een sterke, vage overgebrachte modulatie van de hartslag aangeeft. Fasen met snelle oogbewegingen (REM) hebben geen ritmes in de EEG-opnamen en worden gekenmerkt door een chaotische HRV. (Voorbeelden in kleur zijn te vinden via www.heartbalance.org.)

De orkestratie van het ritmische systeem heeft een horizontaal en een verticaal aspect. Op horizontaal vlak sturen ritmes als het circadiane ritme de reeksen aan die nodig zijn voor de dagelijkse activiteiten, op het moment dat ze nodig zijn. Dit komt overeen met de opeenvolging van thema's in een symfonie. De temporele compartimentalisatie die uit deze beweging

ontstaat, maakt het oxidatie- en reductiereacties mogelijk ongestoord naast elkaar te verlopen binnen hetzelfde deel van de ruimte.

Zoals we al opmerkten is dit onlangs onderzocht in gistcellen (Tu e.a., 2005; Tu & McKnight, 2006) en de ritmiciteit wordt onder voedingsarme omstandigheden zeer sterk.

Het is opmerkelijk dat er gevonden werd dat vermindering van de voedingsstoffen ook het leven verlengt (Masoro, 2003; Piper, Mair & Partridge, 2005), wat het verband tussen ritmiciteit, gezondheid en een lange levensduur nog sterker maakt.

Op verticaal vlak werken ritmes als de hartslag en de ademhaling samen om elkaar ongeveer om de vier cycli een 'high five' te geven (kort de handen tegen elkaar slaan). In een orkest zou dit overeenkomen met de ritmische interactie tussen de verschillende instrumenten tijdens het stuk, bijvoorbeeld de relatie van de violen met de langzame contrabas. De samenwerking kan een fasekoppeling zijn, een wederzijdse modulatie of een synchronisatie (Cysarz e.a., 2004; Moser e.a., 1995).

De verkregen synchronisatie spaart duidelijk energie, zoals klokken die hun slag synchroniseren als ze aan dezelfde muur hangen [34], wat aangeeft dat de gesynchroniseerde situatie de minste energie verbruikt.

Ritmische regulatie van de genen is ook belangrijk voor een normale embryonale ontwikkeling (Pourquie, 2003).

Tijdens de ontwikkeling worden tijdstructuren in de genexpressie en de celdeling vertaald in ruimtelijke vormen, waardoor exacte timing van cruciaal belang wordt om de vorm van de zich ontwikkelende structuren te bepalen (Duboule, 2003). Het lijkt daarom logisch dat de abnormale ontwikkeling zoals die in kankercellen gevonden wordt, ontstaan zou kunnen zijn uit ritmeverstoringen. Zoals te verwachten was, zijn er inderdaad ernstig verstoorte ritmes gevonden bij kankerpatiënten.

3.5 Circadiane ritmestoringen bij kanker

Bij kanker zijn circadiane ritmes verstoord, wat betreft de hartfrequentie en de HRV (Bettermann e.a., 2001; Moser e.a., 2006). De kwaliteit van de slaap is bij kankerpatiënten extreem verslechterd (O'Donnell, 2004), wat ook wijst op een verstoord circadiaan systeem (Lavie, 2001).

In een onderzoek dat door onze groep werd uitgevoerd in een Duitse kankerkliniek, was het met name het circadiane profiel van de sympathische geregelde laagfrequente HRV van ongeveer 0,1 Hz die verschilde tussen de gezonde personen en alle groepen kankerpatiënten (Moser e.a., 2006). Verstoringen van de biologische ritmes zijn ook te vinden in kankercellen en in de bloedvaten die het kankerweefsel onderhouden. Zo lang hun metabo-

lisme beperkt blijft, delen kankercellen zich redelijk langzaam en zijn ze niet verbonden met de bloedsomloop.

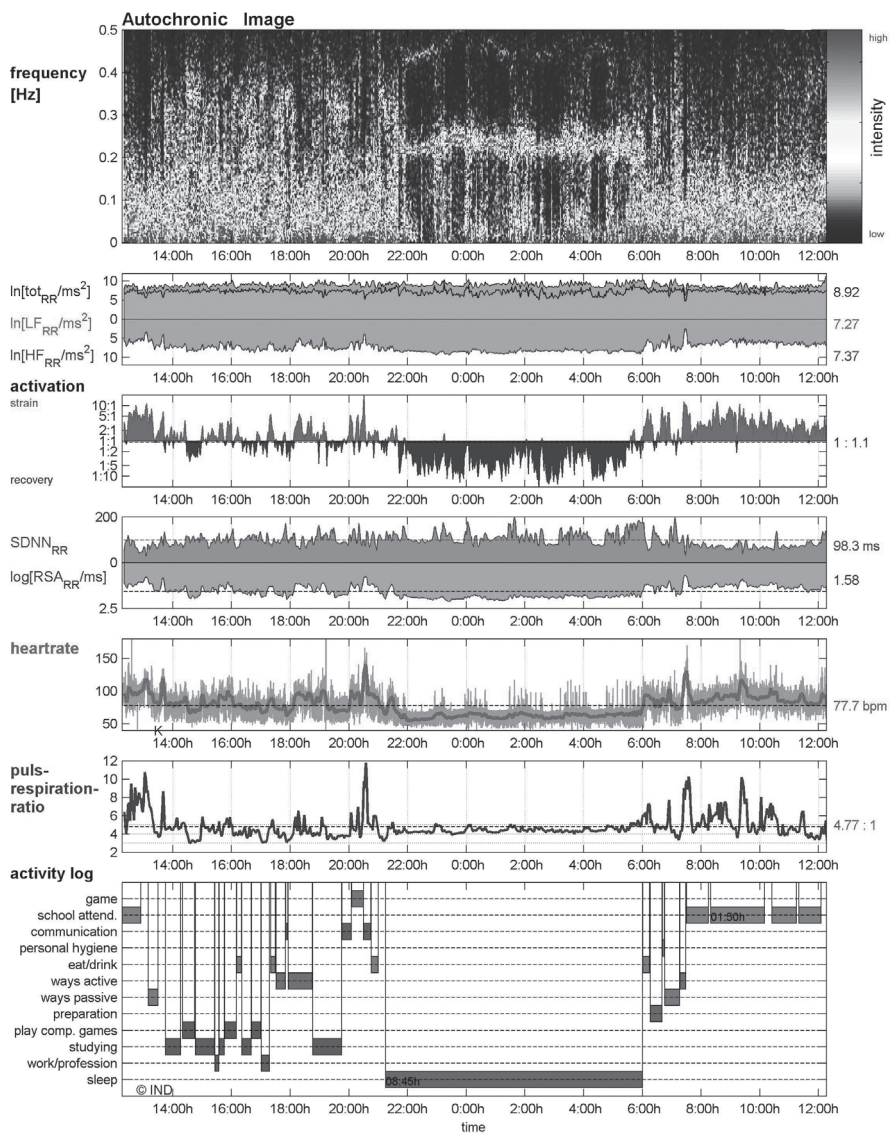
De vaatvorming die kankerweefsel echt schadelijk maakt, wordt in gang gezet door angiogenetische hormonen die door bepaalde kankercellen worden uitgescheiden. Deze nieuwe bloedvaten, die vertakkingen zijn van normale bloedvaten, kennen geen normale ontwikkeling en zijn vanwege hun snelle groei ongeorganiseerd en chaotisch (Jain, 2003; Keith, Oleszczuk & Laguens, 2001). Er bevindt zich geen glad spierweefsel in de vaatwand van deze vaten, zodat ze niet reageren op de hormonen die de normale vaatluminaal in een circadiaan profiel reguleren. Omdat er geen temporele beperking op de groei aanwezig is, groeien de betrokken kankercellen sneller dan normale cellen. Bovendien is er een chaotisch circadiaan temperatuurprofiel waarneembaar (Bartsch e.a., 1981; Keith, Oleszczuk & Laguens, 2001; Salhab, Al Sarakbi & Mokbel, 2005). Kankerweefsel lijkt een ander ritme te hebben dan de weefsels in de rest van het organisme.

De daaruit voortvloeiende desynchronisatie verzwakt de circadiane trilling en vermindert de amplitude van het circadiane profiel van kankerpatiënten. Al in de jaren tachtig vonden Bartsch en zijn medewerkers bij borstkankerpatiënten een verstoorde melatonine-uitscheiding, die niet gesynchroniseerd was met het circadiane ritme, vergeleken met de gesynchroniseerde patronen van de controlepersonen (Bartsch e.a., 1981). De circadiane klok, die het ritme vertegenwoordigt dat het uitgebreidst onderzocht is, wordt steeds meer erkend als belangrijke tumorsuppressor (Fu & Lee, 2003).

3.6 Ultradiane ritmes

Ultradiane lichaamsritmes trillen sneller dan eens per dag, maar zijn meestal een veelvoud van de circadiane ritmes.

Een voorbeeld hiervan is de basale rust- en activiteitscyclus, die de fasen van diepe slaap en REM-slaap regelt in een circa 90 minuten durend patroon, wat overeenkomt met 16 cycli per etmaal. Deze ritmes hebben bij gezonde mensen een fasekoppeling met de circadiane ritmes, zodat hun toppen en dalen elke dag ongeveer op dezelfde tijd optreden. Kortdurende ritmes zijn in de menselijke bloedsomloop aanwezig en maken onderzoek mogelijk naar de mogelijke voordelen van oscillerende parameters die het homeodynamische evenwicht in het lichaam in stand houden (Lloyd, Aon & Cortassa, 2001).

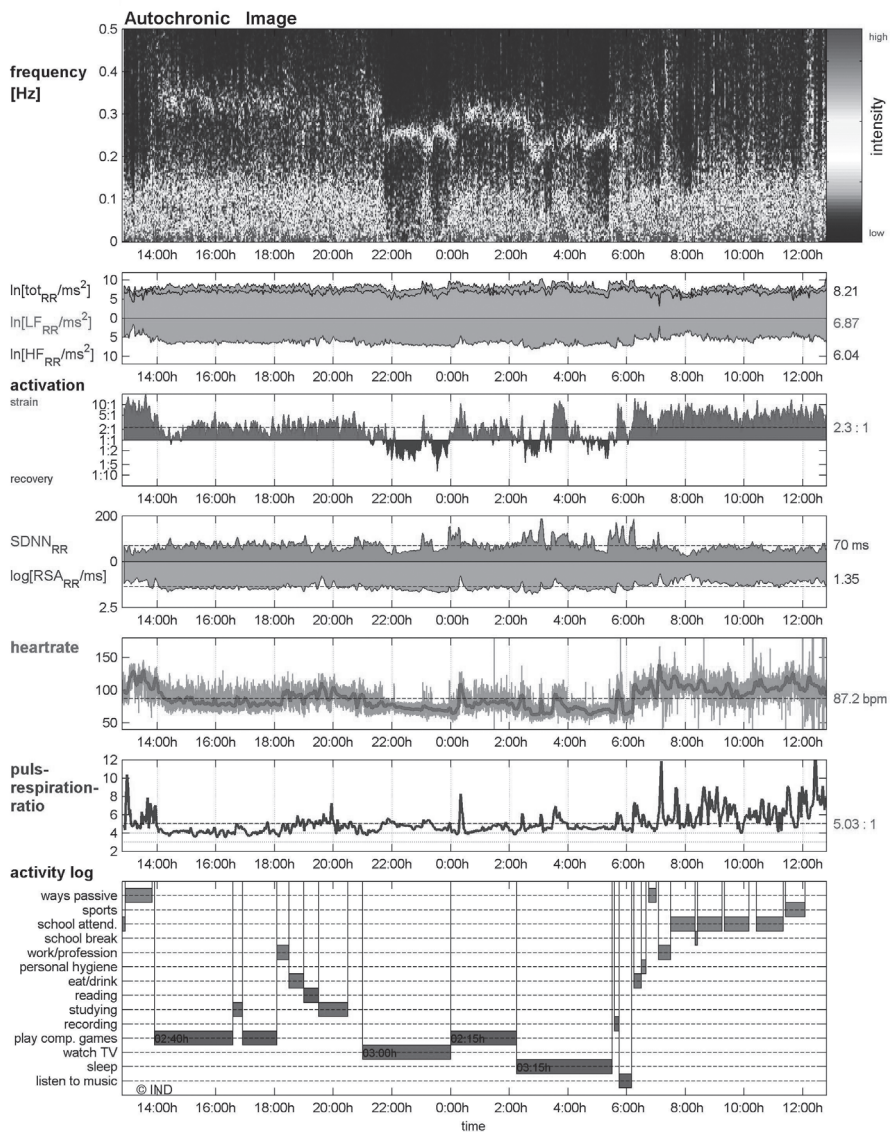


Afbeelding 3.4 Voorbeeld van de multi-oscillerende ritmes van HRV bij een 11 jaar oude jongen die nog niet in de puberteit is. Overdag [(a), links en rechts] is er een sterke variabiliteit aanwezig, wat wijst op een actieve cardiovasculaire regulatie. Gedurende de nacht [(a), midden] is er een sterke respiratoire sinusaritmie te zien tijdens de rustige slaafase met langzame golven. Blauwe gebieden in de autonome balans [(c), midden] wijzen op een vagaal overwicht en een ontspannende slaap. (Een voorbeeld in kleur is te vinden via www.heartbalance.org.) Cardiorespiratoire synchronisatie (verhouding 4:1) is zichtbaar in het pols-ademhalingsquotient tijdens de slaap (groene lijn). Volgens zijn activiteitenlijstje ondernam de jongen verschillende activiteiten en was hij goed geïntegreerd in het gezin.

Het beheersen van de bloeddruk werd al in de jaren dertig onderzocht. De bloeddrukcyclus werd onder experimentele omstandigheden onderbroken en er werd een afhankelijkheid gevonden van de bloeddruk en de hartfrequentie. Verhoging van de druk in de sinus carotis (de plaats waar de bloeddruk gemeten wordt) leidt in een klassiek experiment uitgevoerd door Koch (1931) via vagale wegen tot een compenserende afname van de hartfrequentie (afbeelding 3.6).

In een gebied met verschillende drukken werd een s-vorm voor de daaruit voortvloeiende regulatiecurve gevonden. Het is interessant om op te merken dat het steilste deel, of het buigpunt van deze regulatiecurve, vrijwel exact op het punt ligt waar de normale systolische druk wordt gevonden, bij ongeveer 120 mmHg. Omdat lichamelijke sensoren zich aanpassen aan elke regelmatige stimulus, zou de regulatie van de bloeddruk na enige tijd verschuiven en instabiel worden, als er geen schommelingen in de druk optraden. Een kleine variatie in de hartfrequentie (die te vinden is in de hiervoor genoemde HRV) voorkomt deze aanpassing door een hieruit voortvloeiende voortdurende variabiliteit van de bloeddruk. Zodoende krijgt de bloeddrukcyclus de nodige feedback om een schatting te maken van de wijziging in hartritme die nodig is voor een bepaalde toename of afname van de bloeddruk.

De kleine trillingen die in het organisme aanwezig zijn ondersteunen de zelfkalibratie van de organische functies. De bloeddruk wordt dus duidelijk niet geregeld door een enkel neuronencentrum dat de geplande waarde op 120 mmHg zet. Het is eerder het resultaat van een democratisch verkregen regulatiecurve die alle relevante parameters verenigt, zoals de elasticiteit van de bloedvaten, het bloedvolume, de viscositeit van het bloed en de perifere weerstand. Op het buigpunt wordt het sterkste verband tussen de hartfrequentie en de bloeddruk gevonden, zodat de regulatie dichtbij deze waarde het gevoeligst wordt, en daardoor het stabielst voor de bloedsomloop. Omdat het organisme kiest voor een stabiele toevoer van bloed en zuurstof, is het niet verrassend dat het zijn normale bloeddrukwaarde naar dit buigpunt verschuift.



Afbeelding 3.5 De andere jongen, van dezelfde school, was 14 jaar en al in de puberteit. Er zijn verstoorde en onregelmatige ritmes te zien tijdens de slaap. Ze worden veroorzaakt door langdurig televisiekijken tussen 21 uur en 0 uur en het spelen van computerspelletjes van 14-18 uur en van 0 tot 2 uur. De kwaliteit van de slaap is dienovereenkomstig slecht dankzij het sympathische overwicht [(c), midden] en de cardiorespiratoire synchronisatie is verstoord en onregelmatig (groene lijn). Zulke uitingen van verstoorte lichaamsritmes zijn heel begrijpelijk na enige uitleg en kunnen heel behulpzaam zijn om gezond gedrag te bevorderen tijdens gezondheidsprojecten op de werkplek (de methode is beschikbaar via www.heartbalance.org).

Dit is vooral het geval in rust, waarbij vaker regelmatige trillingen met grotere amplitudes voorkomen. Onder ergotrope omstandigheden bepalen de metabole behoeften de hartfrequentie en de bloeddruk, en de HRV wordt klein of verdwijnt omdat het zijn belang voor de regulatie verliest. Daarom worden ritmes vooral gevonden wanneer het energiegebruik geminimaliseerd moet worden, dus tijdens de economische en rustige periodes 's nachts en in rust. Er is nog een tweede geval waarbij ritmes kunnen voorkomen, vooral bij goed getrainde mensen. Lange periodes van gelijksoortige inspanning leiden ook niet tot veranderingen in de bloeddruk die nodig zijn om afwijkingen in de bloeddruk te voorkomen. Zodoende kunnen zich onder deze omstandigheden ritmische variaties op de hartfrequentie voordoen.

Het is nog niet bekend of s-vormige regulatiecurven zoals die in afbeelding 3.6 ook voor hormonen bestaan.

Uitgaande van de bekende pulserende hormoonsecretie lijkt het erg waarschijnlijk dat andere controlecycli op een gelijksoortige manier in stand gehouden worden, ook weer vooral in geval van rust, als het pulserende hormonale proces het duidelijkst is (Gronfier & Brandenberger, 1998; Koutkia e.a., 2004). Trillingen werken in deze context duidelijk als zoekfuncties, die zoeken naar punten waar de regulatie in ons organisme optimaal is. In recent werk werd de afname van het dynamische bereik van omgevingsfactoren in moderne samenlevingen in verband gebracht met waargenomen biologische stoornissen, zoals insuline-ongevoeligheid en metabole aandoeningen (Yun e.a., 2005). Een dynamisch systeem zonder variabiliteit heeft meer kans om zijn kalibratiepunten kwijt te raken.

3.7 Chronamines

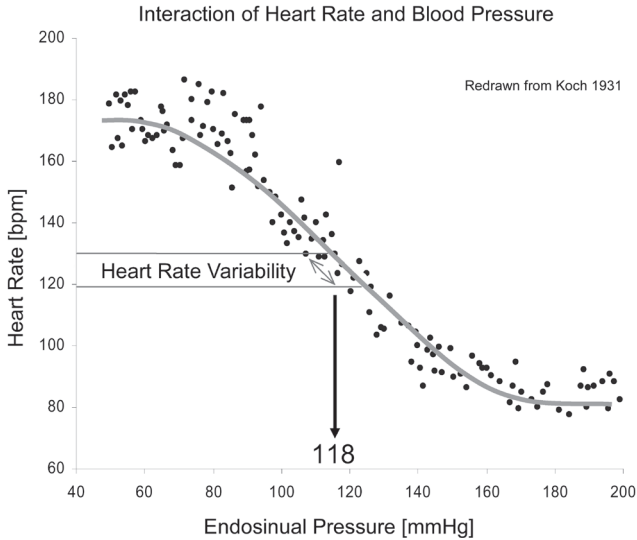
Als een afname van de ritmes schadelijk is, is het te verwachten dat een toename van ritmiciteit de organische functies kan verbeteren. Het moderne leven heeft de ritmiek beperkt, dankzij kunstlicht, temperatuurregeling en het beperken van activiteiten buitenshuis.

Zoals vitamines ontbreken in moderne voeding, ontbreken ritmes in het moderne leven. Deze kennis kan behulpzaam zijn bij het aanbieden van therapieën die gebaseerd zijn op chronamines (Moser e.a., 2006) en van levensstijlen die dynamische omgevingsprikkels bieden (Moser e.a., 2005; Tun e.a., 2005). Bij muziekinstrumenten wordt een langdurige stabiliteit van het geluid verkregen door ze te bespelen, dus door het instrument een bepaalde tijd te laten trillen. Deze stabiele toestand kan zelfs geïmiteerd worden door het instrument kunstmatig te laten trillen (Institute for Applied Acoustics). In diverse onderzoeken die nog niet in het Engels gepubliceerd zijn, vonden we dat therapieën die gebaseerd zijn op kunst en ritmiciteit zeer succes-

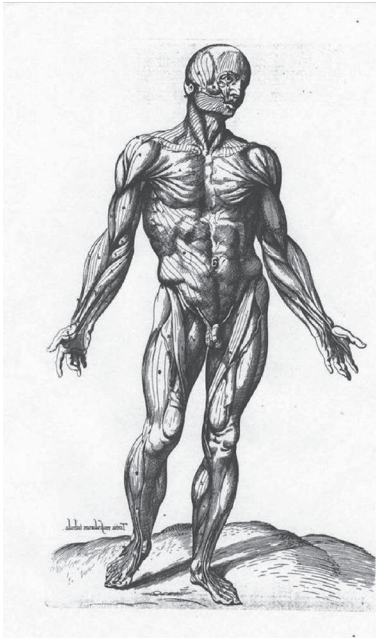
vol zijn voor het verbeteren van zowel de subjectieve als de fysiologische slaapkwaliteit en het welzijn. De hartfrequentie daalde bij de behandelde personen en de autonome circadiane amplitude nam toe. Bij bouwvakkers daalde het aantal ongelukken van twaalf procent van de medewerkers per jaar tot nul in een bedrijf met driehonderd medewerkers (Moser e.a., 2000b). De slaapkwaliteit verbeterde alleen significant in de ritmetherapiegroep, terwijl de controlegroep, die alleen met eenvoudige gymnastiekoefeningen behandeld werd, deze verbetering niet vertoonde.

We maken deel uit van meerdere revoluties in ons inzicht in het leven, en een daarvan zou wel eens gebaseerd kunnen zijn op de resultaten van de moderne chronobiologie. Net als Andrea Vesalius, die de ruimtelijke aspecten van ons lichaam zo prachtig beschreef en ons zodoende toegang verschafte tot de anatomische vorm van onze spieren en botten (Vesalius, 1543), is de chronobiologie nu bezig met het onthullen van de geheimen van onze verborgen tijdvorm. Dit is ook uit filosofisch oogpunt interessant, omdat de natuurwetenschap nu toegang krijgt tot een gebied dat geen fysieke materie bevat, een stof, de concentratie daarvan, energie of zelfs ruimte – het gaat om de tijd en de biologische structuur daarvan.

Op een bepaalde manier ontdekken we wat we zouden kunnen omschrijven als een anatomie en een histologie van de tijd, vertegenwoordigd door de verschillende ritmes die actief zijn in ons lichaam en het symfonieorkest dat de melodie van ons leven speelt (afbeelding 3.6). Dit heeft gevolgen voor de manier waarop we gezondheid en de manier om die te behouden begrijpen. Al in de jaren dertig werd een aftreksel van de epifyse, de bron van het circadiane hormoon melatonine, met verrassend veel succes gebruikt als een remedie tegen kanker (Bartsch & Bartsch, 2006). Zelfs tegenwoordig nog wordt de melatonine in de epifyse beschouwd als hulpmiddel tegen bepaalde tumoren. Er zijn sterke aanwijzingen dat de waargenomen verbetering in de slaapkwaliteit en de heilzame immunologische werking van melatonine (Cardinali e.a., 1999) alleen aanwezig zijn als melatonine 's avonds wordt toegediend (Cardinali e.a., 2002), terwijl het dan ook de amplitude van het circadiane ritme verbetert. Veel nieuwe successen van de toegepaste chronobiologie, zoals het met een bepaalde timing toepassen van een geneesmiddel, geven ons het vermoeden dat de medische professie de menselijke ritmes in de toekomst steeds meer zal gaan gebruiken om hun therapieën te ondersteunen (Mormont & Levi, 2003). Spelen in harmonie met het orkest van het lichaam is duidelijk niet alleen eleganter en aantrekkelijker, maar ook effectiever dan gewoon hard spelen.



Afbeelding 3.6 Voorbeeld van een fysiologische feedbackcyclus met zijn normale waarde dicht bij het buigpunt van de s-vormige systeemkenmerken. Het verband tussen de bloeddruk in de sinus carotis en de hartfrequentie is zichtbaar. De hartslagvariabiliteit werkt zeer waarschijnlijk als een zoekfunctie, door constant wisselen zoekend naar de optimale plek op de regulatiecurve. Regulatie is het gevoeligst op het buigpunt, dat ook de normale waarde van de systolische bloeddruk weergeeft (naar gegevens uit Koch, 1931).



Afbeelding 3.7 (a) De fysieke anatomie van het menselijk lichaam is sinds het werk van Andrea Vesalius wetenschappelijk beschreven en onderzocht. (b) De medische wetenschap is zich pas sinds kort bewust van de complexe patronen van waarneembare lichaamsritmes, bijvoorbeeld door spectrumanalyse van langetermijnopnames van de hartfrequentie (autochroon beeld). Lichaamsritmes vertonen duidelijk waarneembare perioden van chaos (vooral overdag) en ordening ('s nachts tijdens gezonde slaap). Ze worden horizontaal georkestreerd, bijvoorbeeld door de circadiane klok, die de temporele ordening van verschillende organen aanstuurt, en verticaal door de ritmische interactie van parameters als de ademhaling en de bloedsomloop. Ze worden zichtbaar in de verhouding 4:1 van het pols-ademhalingsquotiënt [(b), groene lijn] die tijdens de slaap en periodes van rust bereikt wordt [(a) uit Vesalius, 1543].

Literatuur

- Aschoff, J. (1960). Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. In *Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology*, 25, 11-28. Cold Spring Harbor, NY: CSHL Press.
- Bartsch, C., Bartsch, H., Jain, A.K., Laumas, K.R. & Wetterberg, L. (1981). Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J. Neural. Transm.*, 52(4), 281-294.
- Bettermann, H., Kroz, M., Girke, M. & Heckmann, C. (2001). Heart rate dynamics and cardiorespiratory coordination in diabetic and breast cancer patients. *Clin. Physiol.*, 21(4), 411-420.
- Brandon, D.H., Holditch-Davis, D. & Belyea, M. (2002). Preterm infants born at less than 31 weeks' gestation have improved growth in cycled light compared with continuous near darkness. *J. Pediatr.*, 140(2), 192-199.
- Cardinali, D.P., Brusco, L.I., Cutrera, R.A., Castrillon, P. & Esquifino, A.I. (1999). Melatonin as a time-meaningful signal in circadian organization of immune response. *Biol. Signals Recept.*, 8(1-2), 41-48.
- Cardinali, D.P., Brusco, L.I., Lloret, S.P. & Furio, A.M. (2002). Melatonin in sleep disorders and jet-lag. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 23(1), 9-13.
- Challet, E., Caldelas, I., Graff, C. & Pevet, P. (2003). Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. *Biol. Chem.*, 384(5), 711-719.
- Cutler, W.B. (1980). Lunar and menstrual phase locking. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137(7), 834-839.
- Cutler, W.B., Schleidt, W.M., Friedmann, E., Preti, G. & Stine, R. (1987). Lunar influences on the reproductive cycle in women. *Hum. Biol.*, 59(6), 959-972.
- Cysarz, D., Bonin, D. von, Lackner, D., Heusser, P., Moser, M. & Bettermann, H. (2004). Oscillations of heart rate and respiration synchronize during poetry recitation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 287(2), 579-587.
- Duboule, D. (2003). Time for chronomics? *Science*, 301(5631), 277.
- Ederly, I. (2000). Circadian rhythms in a nutshell. *Physiol. Genomics*, 3(2), 59-74.
- Endres, K.P. & Schad, W. (1997). *Lunar Biology* (in German). Stuttgart: S. Hirzel.
- Fu, L. & Lee, C.C. (2003). The circadian clock: Pacemaker and tumour suppressor. *Nat. Rev. Cancer*, 3(5), 350-361.
- Gillette, M.U. & Sejnowski, T.J. (2005). Physiology. Biological clocks coordinately keep life on time. *Science*, 309(5738), 1196-1198.
- Gronfier, C. & Brandenberger, G. (1998). Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med. Rev.*, 2 (1), 17-29.
- Harmer, S.L., Hogenesch, J.B., Straume, M., Chang, H.S., Han, B., et al. (2000). Orchestrated transcription of key pathways in arabidopsis by the circadian clock. *Science*, 290(5499), 2110-2113.
- Hildebrandt, G., Moser, M. & Lehofer, M. (1998). *Chronobiology and Chronomedicine* (in German). Heidelberg: Hippokrates.
- Hrushesky, W.J., Fader, D., Schmitt, O. & Gilbertsen, V. (1984). The respiratory sinus arrhythmia: A measure of cardiac age. *Science*, 224(4652), 1001-1004.
- Huygens, C. (2003). *Horoloquium Oscilatorium*. Paris: Apud F. Muguet, 1673.

- Institute for Applied Acoustics. Sound optimization [Online]. Available: <http://www.klangoptimierung.de/en/>
- Jain, R.K. (2003). Molecular regulation of vessel maturation. *Nat. Med.*, 9(6), 685-693.
- Keith, L.G., Oleszczuk, J.J. & Laguens, M. (2001). Circadian rhythm chaos: A new breast cancer marker. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 46(5), 238-247.
- Klerman, E.B., Rimmer, D.W., Dijk, D.J., Kronauer, R.E., Rizzo, J.F., et al. (1998). Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am. J. Physiol.*, 274(4), 991-996.
- Koch, E. (1931). The reflectory self-control of circulation (in German). In: *Ergebnisse der Kreislaufforschung*, vol. 1, B. Kisch, Ed.. Dresden: Steinkopff.
- Koutkia, P., Canavan, B., Breu, J., Johnson, M.L. & Grinspoon, S.K. (2004). Nocturnal ghrelin pulsatility and response to growth hormone secretagogues in healthy men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 287(3), 506-512.
- Lavie, P. (2001). Sleep-wake as a biological rhythm. *Annu. Rev. Psychol.*, 52, 277-303.
- Law, S.P. (1986). The regulation of menstrual cycle and its relationship to the moon. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 65(1), 45-48.
- Li, H., Hou, Z. & Xin, H. (2005). Internal noise stochastic resonance for intracellular calcium oscillations in a cell system. *Phys. Rev. E, Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.*, 71(6), 061916.
- Lloyd, D., Aon, M.A. & Cortassa, S. (2001). Why homeodynamics, not homeostasis? *Scientific World J.*, 1, 133-145.
- Masoro, E.J. (2003). Subfield history: Caloric restriction, slowing aging, and extending life. *Sci. Aging Knowledge Environ.*, 2003(8), RE2.
- Mormont, M.C., Levi, F. (2003). Cancer chronotherapy: Principles, applications, and perspectives. *Cancer*, 97(1), 155-169.
- Moser, M., Gallasch, E., Rafolt, D., Jernej, G., Kemp, C., et al. (1992a). Monitoring of cardiovascular parameters during the AUSTROMIR space flight. In *Proc. Cosy & Symp. Utilisation of Earth Orbiting Laboratories* (pp. 169-174). Munich Germany.
- Moser, M., Gallasch, E., Rafolt, D., Jernej, G., Kemp, C., et al. (1992b). Cardiovascular monitoring in micro-gravity: The experiments PULSTRANS and SLEEP. In: *Health from Space Research: Austrian Accomplishments. Austrian Society for Aerospace Medicine* (pp. 167-189). Vienna: Austria: Springer.
- Moser, M., Lehofer, M., Hildebrandt, G., Voica, M., Egner, S. & Kenner, T. (1995). Phase- and frequency-coordination of cardiac and respiratory function. *Biol. Rhythm Res.*, 26(1), 100-111.
- Moser, M., Frühwirth, M., Bonin, D. van, Cysarz, D., Penter, R., et al. (1999). The autonomic (autochronic) image as a method to visualize the rhythms present in the human heart-beat. (in German). In P. Heusser, Ed. *Hygiogenese* (pp. 207-223). Bern: Peter Lang.
- Moser, M. & Frühwirth, M. (2000a). Heart rate variability in sleep medicine. The autonomic (autochronic) image of the heart (in German). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 112(5), 18-19.

- Moser, M., Frühwirth, M., Lackner, H., Muhry, F., Semler, I., et al. (2000b). *Stress in construction workers. Visualized by the heart beat* (in German). AUVA, Austria, Baufit final research report, 56-70.
- Moser, M., Schaumberger, K., Frühwirth, M. & Penter, R. (2005). Chronomedicine and the new importance of time in cancer diagnosis and therapy (in German). *Promed*, 2, 16-23.
- Moser, M., Frühwirth, M., Penter, R. & Winker, R. (2006). Why life oscillates. From a topographical towards a functional chronobiology. *Cancer Causes Control*, 17(4), 591-599.
- O'Donnell, J.F. (2004). Insomnia in cancer patients. *Clin. Cornerstone*, 6(1D), 6-14.
- Pedemonte, M., Rodriguez-Alvez, A. & Velluti, R.A. (2005). Electroencephalographic frequencies associated with heart changes in RR interval variability during paradoxical sleep. *Auton. Neurosci.*, 123(1-2), 82-86.
- Piper, M.D., Mair, W. & Partridge, L. (2005). Counting the calories: The role of specific nutrients in extension of life span by food restriction. *J. Gerontol. A, Biol. Sci. Med. Sci.*, 60(5), 549-555.
- Pourquie, O. (2003). The segmentation clock: Converting embryonic time into spatial pattern. *Science*, 301(5631), 328-330.
- Rivkees, S.A. (2003). Developing circadian rhythmicity in infants. *Pediatrics*, 112(2), 373-381.
- Rivkees, S.A., Mayes, L., Jacobs, H. & Gross, I. (2004). Rest-activity patterns of premature infants are regulated by cycled lighting. *Pediatrics*, 113(4), 833-839.
- Salhab, M., Al Sarakbi, W., Mokbel, K. (2005). The evolving role of the dynamic thermal analysis in the early detection of breast cancer. *Int. Semin. Surg. Oncol.*, 2(1), 8.
- Simpson, H.W. (1996). Sir James Young Simpson Memorial Lecture 1995. Breast cancer prevention: A pathologist's approach. *J. R. Coll. Surg. Edinb.*, 41(6), 359-370.
- Strogatz, S. (2003). *Sync: The Emerging Science of Spontaneous Order*. New York: Hyperion.
- Tu, B.P., Kudlicki, A., Rowicka, M. & McKnight, S.L. (2005). Logic of the yeast metabolic cycle: Temporal compartmentalization of cellular processes. *Science*, 310(5751), 1152-1158.
- Tu, B.P. & McKnight, S.L. (2006). Metabolic cycles as an underlying basis of biological oscillations. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 7(9), 696-701.
- Vesalius, A. (1543). *De corporis humani fabrica libri septem*. Basel: Joannis Oporini. [55]
- Bartsch, C., Bartsch, H. (2006). The anti-tumor activity of pineal melatonin and cancer enhancing life styles in industrialized societies. *Cancer Causes and Control*, 17(4), 559-571.
- Watanabe, Y., Cornelissen, G., Halberg, F., Otsuka, K. & Ohkawa, S.I. (2001). Associations by signatures and coherences between the human circulation and helio- and geomagnetic activity. *Biomed. Pharmacother.*, 55(1), 76s-83s.
- Winfrey, A. (2000). *The Geometry of Biological Time*. New York: Springer.

- Yun, A.J., Bazar, K.A., Gerber, A., Lee, P.Y. & Daniel, S.M. (2005). The dynamic range of biologic functions and variation of many environmental cues may be declining in the modern age: Implications for diseases and therapeutics. *Med. Hypotheses*, 65(1), 173-178.
- Zeitzer, J.M., Khalsa, S.B., Boivin, D.B., Duffy, J.F., Shanahan, T.L., et al. (2005). Temporal dynamics of late-night photic stimulation of the human circadian timing system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 289(3), 839-844.
- Zhou, T., Chen, L. & Aihara, K. (2005). Molecular communication through stochastic synchronization induced by extracellular fluctuations. *Phys. Rev. Lett.*, 95(17), 178103.