

Het probleem van late chronotypes

Mechanismes van de humane klok, invloed op het dagelijks leven en mogelijke interventies.

Bachelorscriptie Chronobiologie

Naam: Freek Schueler

Studentnummer: S2177846

Begeleider: Prof. Dr. R.A. Hut

Datum: 08-06-2016

Samenvatting

Chronotype is de afstemming van de interne klok met de natuurlijke dag/nacht-cyclus. Veel onderzoeken hebben uitgewezen dat het hebben van een laat chronotype van slechte invloed kan zijn op de gezondheid. Zo zouden late chronotypes een hogere kans hebben op slaapproblemen, depressie, obesitas en zouden ze slechtere schoolresultaten behalen. Het vervroegen van je chronotype zou een positieve uitwerking kunnen hebben op de gezondheid. Het vervroegen van chronotype kan in gecontroleerde omgeving op verscheidene manieren worden bereikt. De translatie van het lab naar het dagelijks leven blijkt een grote stap, maar relatief eenvoudige maatregelen kunnen worden getroffen om het circadiane ritme te verschuiven. Het blokkeren van blauw licht, of structureel op gezette tijden sporten zijn mogelijke oplossingen, garanties zijn het echter zeker niet. De complexiteit van de circadiane klok en de wisselwerking tussen de sociale factoren en de hoeveelheid licht die de SCN ontvangt, maakt dat het veranderen van chronotype geen simpele opdracht is.

Inhoudsopgave

Inhoud

Samenvatting.....	2
Inhoudsopgave	3
Inleiding	4
Chronotype.....	5
Late chronotypes: slecht?	6
Hoe komt het verschil in chronotypes?.....	6
Neurogenetica: SCN	7
Ontstaansgeschiedenis.....	7
Werking	8
Ontwikkeling.....	9
Sociale & Omgevingsinvloeden	9
Is er wat aan te doen?	11
Conclusie & Discussie: terugkoppeling naar het dagelijks leven.....	12
Bibliografie	13

Inleiding

De regulatie van slaap bestaat, volgens het “two-process model”, uit twee componenten: een homeostatische en een circadiane component (Borbély, 1982). De circadiane component stimuleert wakker zijn gedurende de biologische dag en stimuleert slaap gedurende de biologische nacht. De homeostatische component wil zeggen dat gedurende de dag de slaapdruk toeneemt. De kans om in slaap te vallen is optimaal wanneer de slaapdruk groot is en de alertheid, gestimuleerd door de circadiane component, afneemt.

Met de term “chronotype” wordt de afstemming van de circadiane klok op de licht/donker-cyclus bedoeld. Net als veel andere biologische eigenschappen varieert de interne klok tussen individuen. Late chronotypes hebben de neiging om relatief laat in slaap te vallen en wakker te worden, waar vroege types het tegenovergestelde laten zien. In mensen wordt de interne klok gereguleerd door de *Suprachiasmatic Nucleus* (SCN). (Van der Vinne, 2015)

Verschillende onderzoeken hebben uitgewezen dat vaak een laat chronotype vaak negatieve gevolgen met zich meebrengt. Late chronotypes ervaren meer stress (Lucassen, 2013), hebben een grotere kans op obesitas (Arora, 2015), behalen slechtere schoolresultaten (Van der Vinne, 2015) en hebben meer last van slaapstoornissen en depressie (Chan, 2014) (Yun, 2015). Over hoe dit komt en wat de mechanismes erachter zijn, is nog veel discussie. In deze scriptie zal ik daarom trachten een antwoord te geven op de vraag: *“Wat is de invloed van chronotype op het dagelijks leven en wat zijn de mechanismes hierachter?”*.

Chronotype

Met de term “chronotype” wordt de afstemming van de het lichaam op de licht/donker-cyclus bedoeld. In zoogdieren wordt deze afstemming gereguleerd door de suprachiasmatic nucleus (SCN), gelegen in de hypothalamus in het brein. De SCN staat in contact met de rest van het lichaam, en krijgt via *intrinsically photoreceptive retinal ganglion cells* (ipRGC's), lichtgevoelige cellen in de retina, informatie binnen over de hoeveelheid licht in de buitenwereld. Licht is de *zeitgeber*: de tijdaanduiding van de omgeving.

Om meer grip te krijgen op de term chronotype en om het te kunnen kwantificeren, worden verschillende methodes gebruikt. De twee belangrijkste zijn de Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) en de Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ) (Levandovski, 2013). Hieronder staan de beide methodes kort uitgelegd met de bijbehorende voor- en nadelen. De rest van dit onderzoek zal verder niet ingaan op de verschillen.




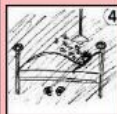
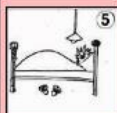

Morningness-Eveningness Questionnaire

De MEQ bestaat uit 19 subjectieve vragen, waarbij de ondervraagde **zelf** antwoord geeft op vragen zoals “Hoe laat zou u opstaan als u de hele dag vrij was?”. De uitkomst van de MEQ is een getal tussen de 16 en 86, waarbij een hoger nummer een sterkere voorkeur voor de ochtend representeert. (Horne & Ostberg, 1976)

Munich Chronotype Questionnaire

De MCTQ bestaat eveneens uit subjectieve vragen (figuur 1). De MCTQ maakt echter onderscheid tussen werkdagen en vrije dagen. Het chronotype wordt berekend door het verschil in fase te nemen tussen *Mid-Sleep* op werkdagen en op vrije dagen. De mid-sleep is het midden van de slaafase, dus het middelpunt van de tijd dat men in slaap valt en de tijd dat men wakker wordt. De MCTQ zou meer gebaseerd zijn op het werkelijke *slaapgedrag* in tegenstelling tot de *slaapvoorkeur*. Een nadeel van de MCTQ is echter dat er strikte criteria nodig zijn om bepaalde groepen uit te sluiten (bijvoorbeeld mensen die een alarmklok gebruiken op werkvrije dagen). (Levandovski, 2013)

Work Days

	1 I go to bed at <input type="text"/> : <input type="text"/> o'clock.
	2 Note that some people stay awake for some time when in bed!
	3 I actually get ready to fall asleep at <input type="text"/> : <input type="text"/> o'clock.
	4 I need <input type="text"/> minutes to fall asleep.
	5 I wake up at <input type="text"/> : <input type="text"/> o'clock.. <input type="radio"/> with an alarm clock <input type="radio"/> without an alarm clock
	6 After <input type="text"/> minutes, I get up.

Figuur 1. Voorbeeld Munich Chronotype Questionnaire vragen

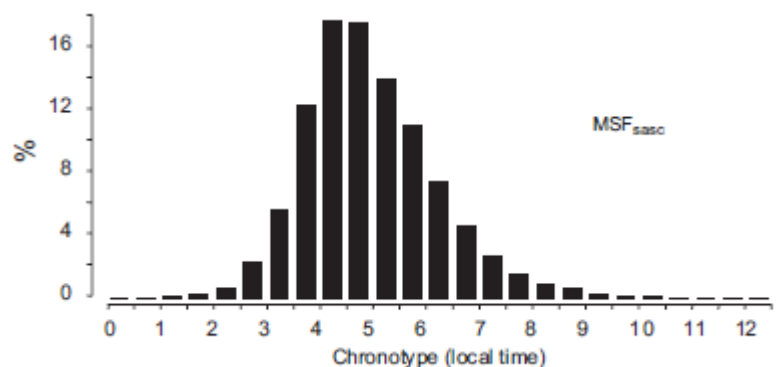
Late chronotypes: slecht?

Verschillende onderzoeken hebben uitgewezen dat vaak een laat chronotype vaak negatieve gevolgen met zich meebrengt. Late chronotypes ervaren meer stress (Lucassen, 2013), hebben een grotere kans op obesitas (Arora, 2015), behalen slechtere schoolresultaten (Van der Vinne, 2015) en hebben meer last van slaapstoornissen en depressie (Chan, 2014) (Yun, 2015). De precieze oorzaken van deze ongemakken en de mechanismes erachter zijn veelal nog onbekend.

Volgens veel onderzoekers valt dit te wijten aan de 'social jetlag'. Social jetlag wil zeggen dat er een verschil is tussen de tijd van opstaan op werkvrije dagen en werkdagen. Hoe groter dit verschil, hoe groter de social jetlag. De persoon in kwestie moet vroeger opstaan dan zijn interne klok zegt, waardoor er een slaapschuld ontstaat. Deze schuld bouwt gedurende de week op en moet weer ingehaald worden met extra slaap gedurende de weekenden. In het kort is het een discrepantie tussen de circadiane en de sociale klok.

Hoe komt het verschil in chronotypes?

Het verschil in chronotype is groot. De distributie is bijna normaal, er is een kleine verschuiving richting de late types (figuur 2). Late chronotypes ondervinden allerlei nadelen, maar wat zorgt ervoor dat iemand een laat chronotype heeft? Dit is afhankelijk van zowel genetische als omgevingsfactoren. Om hier een inzicht in te krijgen zijn deze factoren hieronder onderverdeeld in 3 categorieën: de (neuro)genetica, de ontwikkeling en de sociale invloeden.

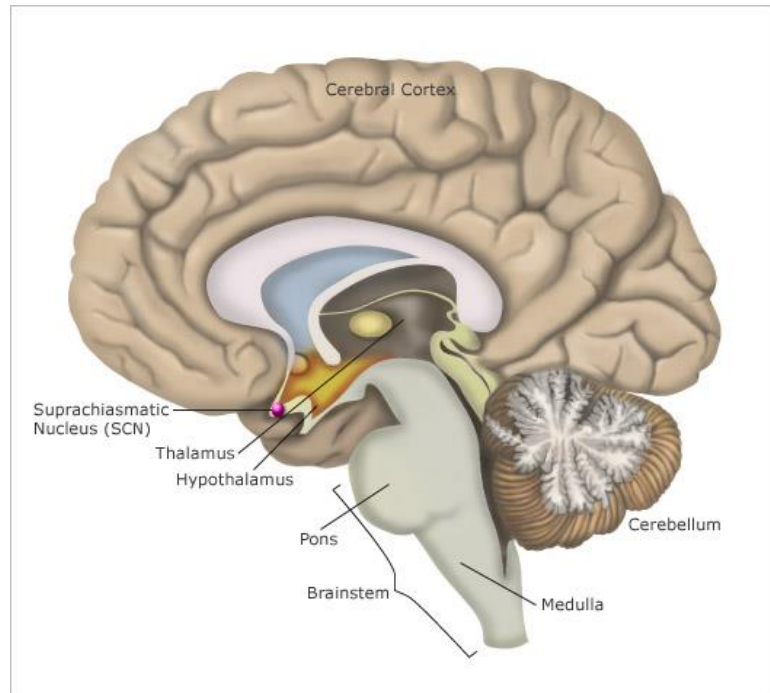


Figuur 2. Distributie in chronotype. Midslaap op vrije dagen, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en slaapschuld. (bron: (Roenneberg, Epidemiology of the human circadian clock, 2007))

Neurogenetica: SCN

Ontstaansgeschiedenis

Bijna alle levensvormen hebben een circadiane klok. Dankzij deze klok is het mogelijk om gedrag te timen met een specifiek dagdeel. Dit zorgt ervoor dat organismes hun energie zo efficiënt mogelijk kunnen gebruiken en eventuele risico's kunnen minimaliseren. In zoogdieren worden cruciale homeostatische processen zoals hormoonsecretie en de slaap/waak-cyclus, gereguleerd door deze circadiane ritmes.



Figuur 3. Dwarsdoorsnede humane hersenen en locatie SCN.

In de meeste levensvormen is het een moleculaire klok die het circadiane systeem op celniveau bestuurt. Vaak in de vorm van een negatieve feedbackloop, met een heterodimerisch transcriptioneel complex (in zoogdieren, Bmal1/Clock) dat de expressie van genen stimuleert die hun eigen transcriptie blokkeren (in zoogdieren, Per en Cry). Verschillende mechanismes kunnen deze inhibitie vertragen of versnellen, zodat omgevingsfactoren, met als belangrijkste licht, de moleculaire klokfase en periode kunnen aanpassen.

Naarmate multicellulaire organismes groeiden, kwamen sommige cellen geïsoleerd te zitten van de primaire "zeitgeber": licht. In respons hierop kwam specialisatie. De cellen die nog in contact stonden met licht bleven lichtgevoelig. De klokmechanismes van deze weefsels werden zelfvoorzienende oscillatoren en begonnen synaptische en humorale signalen zoals melatonine gebruiken, als communicatiesignaal naar weefsels die waren afgesloten van licht.

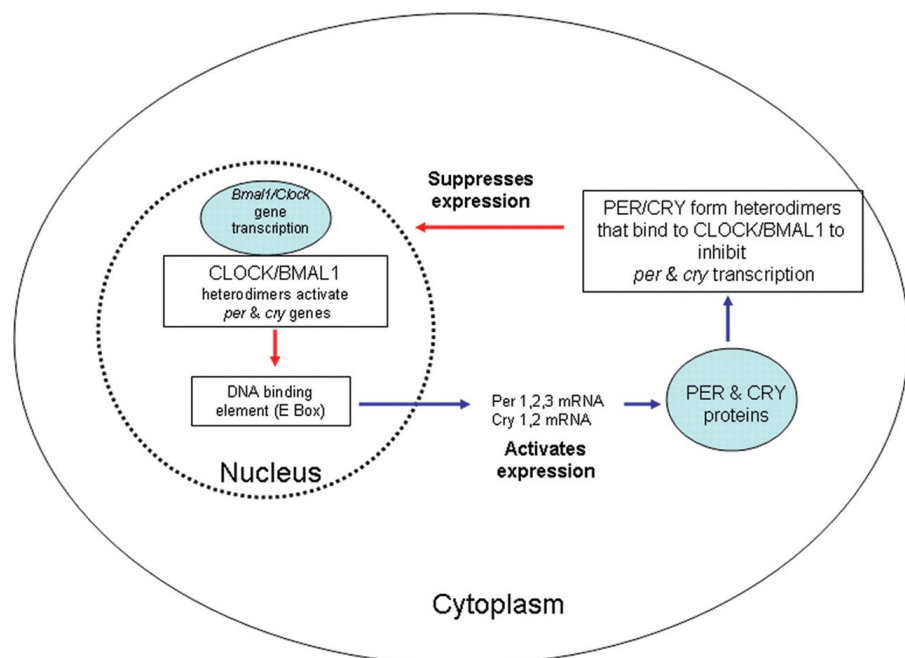
In mensen is er slechts één weefsel over die lichtgevoelig is: de retina. Om toch een circadiaan ritme te hebben in andere weefsels, evolueerde de suprachiasmatische nucleus (SCN) tot de 'hoofdklok' van het lichaam (figuur 3). De SCN evolueerde zich tot een essentieel onderdeel in de mens voor het reguleren van een circadiaan ritme. (Bedont & Blackshaw, 2015)

Werking

Nagenoeg alle eiwitten in ons lichaam hebben een circadiaan ritme. Zo pieken glucocorticoiden vlak voordat je wakker wordt, om het lichaam voor te bereiden op energieverbruik en is de secretie van het groeihormoon het grootste gedurende de slow-wave slaap, wanneer het zijn reparerende en versterkende functie het best kan uitvoeren. Het ritme van deze eiwitten wordt veroorzaakt door losstaande endocriene weefselklokken die gedurende de dag de hormoon productie en secretie reguleren. Deze endocriene klokken zijn centraal gereguleerd door de SCN. Licht komt via ipRCG's in de retina de SCN binnen. De SCN is de link tussen de klokken binnenin het lichaam en de omgeving. De informatie wordt doorgestuurd naar andere kernen van de hypothalamus en de epifyse, die op hun beurt de rest van het lichaam aansturen. Naast de *photic input*, kan de SCN ook entrainen aan *non-photic input* zoals lichamelijke activiteit of voedselbeschikbaarheid.

De SCN zelf is een neuronaal netwerk van cellulaire klokken die met elkaar samenwerken en een functioneel geheel vormen. Er wordt een groot scala aan neurotransmitters en neuropeptides geproduceerd voor de communicatie met de rest van het lichaam. Naast het signaleren van informatie naar downstream klokken, functioneren de signalerende moleculen van de SCN ook als factoren die de netwerkfunctie onderhouden en versterken. SCN neuronen in een netwerk produceren zodoende ritmes die sterker en preciezer zijn dan de ritmes van een geïsoleerd SCN neuron. Bovendien synchroniseren de onderlinge neuronen van de SCN wanneer ze in een netwerk zitten.

Echter, geïsoleerde SCN neuronen vertonen ook een (zwakker) intrinsiek ritme. Dit komt door vertraagde feedback mechanismes op cellulair niveau, die de transcriptie van 'clock-genes' en 'clock-controlled genes' reguleren (figuur 4). Deze feedbackloop heeft positieve elementen (CLOCK en BMAL1), die de transcriptie stimuleren en negatieve elementen (PEROID en CRYPTOCHROME), die de transcriptie onderdrukken. CLOCK en BMAL1 vormen een dimeer die de expressie van PER en CRY genen activeert. De PER en CRY eiwitten vormen vervolgens een dimeer, verplaatsen naar de nucleus en inhiberen hun eigen transcriptie door



Figuur 4. Autoregatoire feedback mechanismes betrokken bij de regulatie van de circadiane klok. (bron: Oxford University Press)

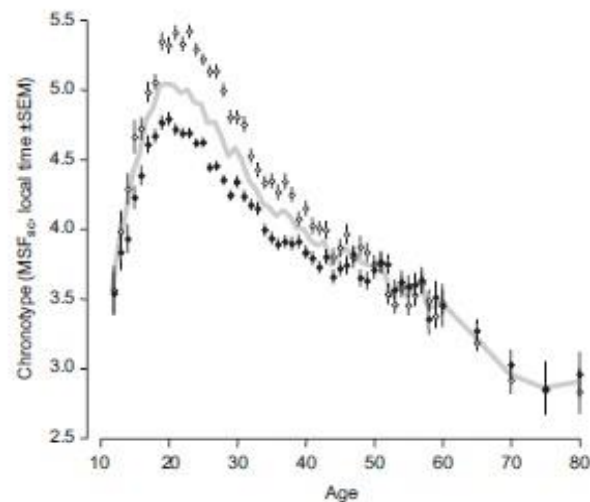
de CLOCK-BMAL1 functie te verhinderen. De verlaagde PER en CRY eiwitniveaus zorgen er dan weer voor dat CLOCK en BMAL1 hun functie weer kunnen uitvoeren en de cyclus begint opnieuw. (Evans, 2016)

In een recente Britse genom studie met meer dan 100.000 individuen zijn 12 nieuwe loci geïdentificeerd die invloed hebben op de reeds bekende componenten van de klokmechanisme. Zoals met elke genetische eigenschap verschillen deze genen van persoon tot persoon, wat resulteert in een verschillend chronotype (Lane, 2016).

Ontwikkeling

Chronotype verandert ook met de leeftijd (figuur 5). Babies en bejaarden hebben een extreem vroeg chronotype. Adolescenten en jong-volwassenen hebben een relatief laat chronotype. Naarmate de leeftijd vordert, verschuift het chronotype naar de vroege kant.

Dit komt door de hormonale veranderingen die samengaan met de puberteit en adolescentie, zoals de secretie van het groeihormoon, die piekt bij een leeftijd tussen de 16 en 25 jaar. Ook zijn er kleine verschillen tussen mannen en vrouwen. Vrouwen neigen eerder hun 'piek' chronotype te bereiken dan mannen (19,5 jaar tegenover 21 jaar). Mannen zijn gemiddeld ook latere chronotypes dan vrouwen. Dit verschil verdwijnt rond het 50^e levensjaar, wanneer vrouwen de menopauze in gaan. (Roenneberg, 2007)



Figuur 5. Distributie in chronotype (zwarte stippen, vrouwen; grijze stippen, mannen; de grijze lijn is het gemiddelde van de gehele populatie. (bron: (Roenneberg, Epidemiology of the human circadian clock, 2007))

Sociale & Omgevingsinvloeden

Photic Entrainment

Een derde belangrijke factor die van invloed is op chronotype, is de omgeving. Waar je aan geslacht en leeftijd weinig kan veranderen, zijn omgevingsfactoren variabel en interessant om te onderzoeken. Voor de humane klok is (zon)licht de belangrijkste zeitgeber. Licht komt via de lichtgevoelige cellen van de retina bij de SCN terecht en past zich zo aan aan de dag/nacht cyclus. Epidemiologische studies hebben uitgewezen dat de gemiddelde

slaapduur wereldwijd is afgenomen en dat de steeds maar groter wordende hoeveelheid (onnatuurlijk) licht op aarde onze natuurlijke donkerperiode beïnvloedt. Licht verandert de circadiane *entrainment*. Een direct gevolg hiervan is een verandering in slaap timing. (Kantermann, 2013)

Opmerkelijk is, dat niet te veel licht, maar eerder te weinig licht van grote invloed is op het circadiane ritme. In een studie van Wright et al., werden 8 proefpersonen gedurende een protocol van 2 weken onderzocht. Allereerst werd de interne circadiane timing onderzocht, na één week onder normale omstandigheden: werk, school, sociale activiteiten, slaaptijden en de hoeveelheid blootstelling aan kunstmatig licht werd door de proefpersoon zelf bepaald. De tweede week bestond uit een week lang kamperen, waarbij kunstmatig licht volledig was uitgesloten en er dus alleen blootstelling was aan zonlicht. Hierbij mochten de slaaptijden ook zelf bepaald worden. Ze vonden dat de gemiddelde blootstelling aan licht in de tweede week een viervoud was van de eerste week.

Verskillende parameters werden geobserveerd en onderzocht, zoals de gemiddelde melatonine – een hormoon wat het slaap-waak ritme reguleert – onset en midpoint, en de duratie, start en einde van de slaap zelf. Grote verschillen werden gevonden: alle gemeten markers van de interne circadiane tijd waren ongeveer 2 uur eerder. Ook was de melatonine onset, offset en midpoint sterk veranderd. Waar na de eerste week de onset 2 uur vóór het in slaap vallen was, het midpoint in de 2^e helft van de nacht en de offset na het wakker worden, vielen na de 2^e week de onset en offset precies gelijk met de zonsopkomst en – ondergang. Het midpoint van het melatonineniveau was in het midden van de nacht. De verschillen tussen de week mét kunstmatig licht en zonder kunstmatig licht bleken groter bij de personen met een laat chronotype. (Wright, 2013)

Non-photoc entrainment

Hoewel licht de belangrijkste zeitgeber is, is het zeker niet de enige. Zo blijkt bijvoorbeeld uit een experiment waarbij ratten in een constant donkere of verlichte omgeving werden gehouden, zodat licht niet meer als zeitgeber functioneerde en daarmee de licht/donker-cyclus werd geëlimineerd. Vervolgens werd er op vaste tijden voedsel aangeboden. De ratten bleken hun ritme zo te verschuiven dat ze entrainden aan de voedsel-stimulus. (Lax, 1999)

Ook interactie met soortgenoten blijkt van invloed. Free-running hamsters die bij elkaar in de kooi gezet worden, ondergaan een phase-shift, afhankelijk van de tijdstip van de dag: in het midden van de subjectieve dag volgt er een phase advance, in het midden van de subjectieve nacht een phase delay. (Mrosovsky, 1988)

Een ander onderzoek in muizen liet zien dat lichamelijke activiteit kan leiden tot een verschuiving van het circadiane ritme. De muizen hadden vrij beschikking tot een loop rad in de kooi, maar het looprad van de muizen kon alleen op gezette tijden vrij draaien. De

circadiane slaap/waak en drink ritmes werden in 11 van de 15 muizen afgestemd op de fysieke activiteit. Echter, een hele stabiele entrainment werd alleen bereikt wanneer de activiteit plaatsvond midden in de subjectieve nacht. (Edgar & Dement, 1991)

Uit later onderzoek bleek dat ook temperatuur of zelfs psychologische factoren zoals angst als non-photic zeitgeber kunnen fungeren.

Is er wat aan te doen?

De problemen rondom het missen van essentiële slaap en de gezondheidsproblemen die de social jetlag met zich meebrengt zijn groot. Ongeveer 80% van de populatie staat tijdens de werkweek op met een alarmklok. Dit betekent dat bij 4 op de 5 mensen de interne klok niet gelijk loopt met de sociale klok en dus last heeft van de gevolgen van social jetlag. Dit wordt gecompenseerd met langere slaaperiodes gedurende het weekend. Vroeger naar bed gaan lijkt een voor de hand liggende oplossing. Echter, de interne klok blijkt sterker dan de vrije wil om te gaan slapen. (Kantermann, 2013)

De vraag is hoe we de fase van de interne klok dan wél kunnen verschuiven. Om een faseverschuiving te krijgen, blijkt het op het juiste moment toedienen van licht van grote invloed. Wanneer men proefpersonen blootstelt aan kamerlicht, vroeg in de morgen, blijkt de timing van de circadiane klok significant naar *voor* te verschuiven: een phase advance. Wanneer de proefpersonen worden blootgesteld aan licht in de avond, of gedurende de eerste helft van de nacht, verschuift de circadiane klok naar *achter* – een phase delay. (Zeitler, 2000)

Specifieker, feller licht in de ochtend en gedimd licht in de avond zorgt voor een verschuiving richting vroeger opstaan voor de meeste mensen. Ook blijkt de licht-donker cyclus van veel grote waarde te zijn als het gaat om een fase verschuiving, dan het strak reguleren van het slaaptijden. Zo blijkt uit een studie waarbij 21 proefpersonen een protocol van 12 dagen volgden. De ene helft van de groep kreeg een licht-donker cyclus ontworpen om een phase advance te veroorzaken ('s ochtends blauw licht, 's avonds lichtrestrictie), de andere groep onderging een lichtprotocol bedoeld om een phase delay te veroorzaken. Beide groepen werden opgedragen om 90 minuten later te gaan slapen dan normaal. (Appleman, 2013)

Conclusie & Discussie: terugkoppeling naar het dagelijks leven

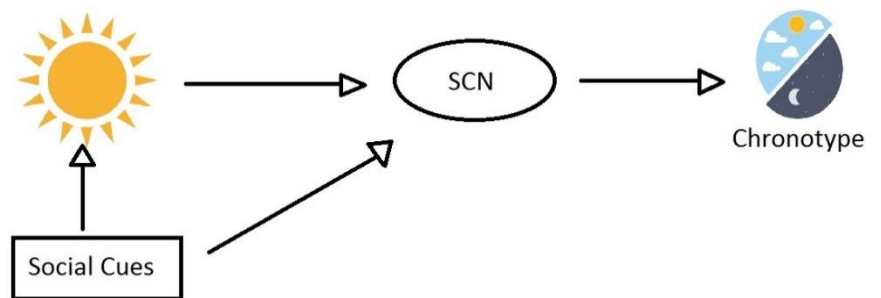
De interne klok is van groot belang in het reguleren van allerlei fysiologische processen en voor een juiste afstemming met de omgeving. De SCN speelt een sleutelrol en verbindt de zeitgebers uit de buitenwereld met de rest van het lichaam. De variatie in de afstemming van de SCN, oftewel het circadiane ritme, met de omgeving kan samengevat worden in de term chronotype. Het hebben van een laat chronotype correleert met talloze gezondheidsproblemen zoals een verhoogde kans op diabetes, slaapproblemen maar ook een vergrote kans op roken en slechtere schoolprestaties. Het vervroegen van je chronotype zou dus een gunstig effect kunnen hebben op de gezondheid.

In deze scriptie is getracht de klokmechanismes uiteen te zetten en de factoren die van invloed zijn op de interne klok, en in staat zijn een phase shift te veroorzaken, te benoemen. Dat de achterliggende mechanismes erg complex zijn, blijkt uit de vele manieren waarop je de klok kan beïnvloeden. Zowel het veranderen van zeitgebers als het aanpassen van de leefomgeving, de voedselinname of de hoeveelheid activiteit kunnen voor een shift zorgen. Bovenstaande interventies zijn echter allemaal getest in gecontroleerde omgevingen. Kunnen we deze methodes gebruiken in het dagelijks leven om zo een “therapie” tegen een laat chronotype te vinden?

Het onderzoek van Wright et al. laat zien dat het compleet afsluiten van kunstlicht je chronotype kan vervroegen. Praktisch is dit uiteraard niet haalbaar. Het reguleren van de hoeveelheid licht die je gedurende de dag binnen krijgt is tot op zekere hoogte wel te beïnvloeden. Zeitzer et al. en Appleman et al. lieten zien dat blauw licht in de avond je chronotype verlaat. In de praktijk wordt dit op kleine schaal al gedaan met simpele oplossingen: het, al dan niet 's avonds, dragen van een bril die het blauwe licht blokkeert, of het installeren van programma's op laptops en telefoons die het blauwe licht van de schermen filteren. Alhoewel de markt hierin groeiende is, blijft het een niche.

Non-photoc zeitgebers kunnen wellicht ook helpen bij het verschuiven van de klok. Lichamelijke activiteit op gezette tijden zou een verandering van het circadiane ritme teweeg kunnen brengen. In een pilot studie van Wams et al. is dit onderzocht. In deze studie werden 4 jongvolwassenen opgedragen om op gezette tijden een indoor cardiotraining te doen. De training duurde 1 uur en werd op 5 achtereenvolgende dagen uitgevoerd. Dim Light Melatonin Onset (DLMO) werd gebruikt als marker voor de fase van de circadiane klok. De resultaten doen vermoeden dat lichamelijke activiteit in de namiddag (13.00 -14.00u) een DLMO advance veroorzaakt.

De stap van het lab naar de echte wereld is groot. Hoewel ook in de moderne wereld, met alle huidige technologie, licht nog steeds de belangrijkste zeitgeber is, is de mens onderhevig aan talloze invloeden van buitenaf die van grote invloed kunnen zijn op ons chronotype. Belangrijk om te beseffen is dat de mens controle heeft over de hoeveelheid licht die binnenkomt. Een alarmklok zorgt ervoor dat je ogen eerder open gaan en de SCN dus eerder wordt geprikkeld. Zo kunnen sociale factoren van invloed zijn op de zeitgeber licht (figuur 6).



Figuur 6. Sociale factoren kunnen van invloed zijn op de zeitgeber licht.

Een ander goed voorbeeld is de het verzetten van de klok met ingang van de zomer- of wintertijd. De sociale leefomgeving zorgt er op populatieniveau voor dat de timing van de binnenkomst van licht veranderd.

Samenvattend is de humane interne klok nog te veelomvattend om te weten hoe we die het beste kunnen manipuleren. De SCN is uitgebreid onderzocht, maar veel pathways en functies zijn nog niet bekend. Wellicht worden er in de verre toekomst technieken of medicijnen ontwikkeld die de klok kunnen beïnvloeden, maar zo ver zijn we nog niet. Voorlopig zijn het slechts kleine aanpassingen, die niet altijd effect hebben. Het vervroegen van je chronotype blijkt helaas lastig. De realisatie in de medische wereld dat chronotype van grote invloed kan zijn is echter groeiende: er gloort nog hoop aan de horizon.

Bibliografie

Appleman, K. (2013). Controlling light-dark exposure patterns rather than sleep schedules determines circadian phase. *Sleep Med*, 456-61.

Arora, T. &. (2015). Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *International Journal of Obesity*, 39-44.

- Bedont, J., & Blackshaw, S. (2015). Constructing the suprachiasmatic nucleus: a watchmaker's perspective on the central clockworks. *Front. Syst. Neurosci.* .
- Borbély, A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, 195-204.
- Brainard, G. (2001). Action Spectrum for Melatonin Regulation in Humans: Evidence for a novel circadian photoreceptor. *The Journal of Neuroscience*, 6405-6412.
- Chan, J. e. (2014). Eveningness and Insomnia: Independent Risk Factors of Nonremission in Major Depressive Disorder. *SLEEP*.
- Edgar, D., & Dement, W. (1991). Regularly scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse circadian clock. *American journal of physiology*, 928-933.
- Evans, J. (2016). Collective timekeeping among cells of the master circadian clock. *Journal of endocrinology*.
- Horne, J., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 97-110.
- Kantermann, T. (2013). Circadian Biology: Sleep-Styles shaped by Light-Styles. *Current Biology*, 689-690.
- Lall, G. (2012). Circadian entrainment and its role in depression: A mechanistic review. *Journal of Neural Transmission*, 1085-1096.
- Lane, M. J. (2016). Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Bank. *Nature communications* .
- Lax, P. (1999). Food-entrained feeding and locomotor circadian rhythms in rats under different lighting conditions. *Chronbiol Int*, 281-291.
- Levandovski, R. (2013). Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*, 3-11.
- Lucassen, E. e. (2013). Evening Chronotype Is Associated with Changes in Eating Behavior, More Sleep Apnea, and Increased Stress Hormones in Short Sleeping Obese Individuals. *PLOS ONE*.
- Mrosovsky, N. (1988). Phase response curves for social entrainment. *J Comp Physiol A*, 35-46.
- Roenneberg, T. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*, 429-438.
- Roenneberg, T. (2012). Social Jetlag and Obesity. *Current Biology*, 939-943.
- Van der Vinne, V. (2015). Timing of Examinations Affects School Performance Differently in Early and Late Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, 53-60.
- Walsh, J. (2014). An insight into light as a chronobiological therapy in affective disorders. *ChronoPhysiology and therapy*, 79-85.

- Wams, J., Riede, S., Van de Laan, I., Ten Bulte, I., & Hut, R. (sd). Mechanisms of non-photic entrainment. In V. Kumar, *Biological timekeeping: Clocks, rhythm and behaviour*.
- Wright, K. (2013). Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark cycle. *Curr Biol*, 1554-1558.
- Yu, J. e. (2015). Evening Chronotype Is Associated With Metabolic Disorders and Body Composition in Middle-Aged Adults. *J Clin Endocrinol Metab*, 1494-1502.
- Yun, J. e. (2015). The Relationship between Chronotype and Sleep Quality in Korean Firefighters. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 201-208.
- Zeitler, J. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol*, 695-702.