

I

GREENWICH MEAN TIME

Als je ooit op een lange vlucht tijdzones hebt overschreden, zal het gevoel van een jetlag je maar al te bekend voorkomen. Je weet dat er iets niet klopt: je voelt je futloos en vervreemd van je omgeving: het heldere zonlicht van je bestemming vloekt met je verlangen om in bed te kruipen. Er is de misselijkheid van het wakker moeten blijven terwijl elke vezel in je lichaam naar slaap verlangt; of de ongerijmdheid van het klaarwakker zijn om twee uur 's nachts terwijl de wereld om je heen sluimert en jij alleen maar aan ontbijt kunt denken. Gelukkig past je lichaam zich snel aan en binnen een paar dagen loop je weer synchroon met het leven om je heen. Maar stel je voor dat je je constant zo voelt, dat het de dagelijkse realiteit van je leven is en er geen hoop is op herstel.

Ik ontmoet Vincent en zijn moeder Dahlia in het Guy's Hospital. Hij is zestien jaar en deze kliniek is specifiek voor tieners die de overstap maken van de slaapdienst in het kinderziekenhuis naar de volwassen wereld. De kliniek is doorgaans drukbezet met kinderen met narcolepsie of een ernstige vorm van slaapwandelen. Maar Vincent is niet doorsnee in dit opzicht – of in welk opzicht dan ook. Hij is een verlegen en gesloten tiener, niet bijzonder lang maar gedrongen en goedgebouwd. Dat laatste blijkt een gevolg te zijn van zijn enthousiasme voor de bokssport. Dahlia daarentegen is uitgelaten en erg spraakzaam. Ze komt oorspronkelijk uit Zuid-Amerika, spreekt vloeiend

Engels maar in mitrailleurtempo en met een sterk accent. Voor het grootste deel zit Vincent er stilletjes bij, terwijl Dahlia me het verhaal van de afgelopen jaren vertelt en hij onderbreekt haar alleen als zijn frustratie overkookt. Als hij praat doet hij dat traag en aarzelend; hij vindt het soms moeilijk om de juiste woorden te vinden.

Samen schetsen ze een beeld van Vincents leven.

Vincent werd zich rond zijn negende jaar voor het eerst bewust van wat slaapmoeilijkheden, maar pas toen hij dertien was werden zijn problemen duidelijker. Dahlia denkt dat het begon nadat hij twee operaties aan zijn heup had ondergaan, waarbij tijdens de tweede operatie de metalen platen werden verwijderd van de eerste ingreep.

‘Nou, het ging een soort van geleidelijk. Eerst wist ik niet echt wat er gebeurde,’ vertelt Vincent. Aanvankelijk vond hij het steeds lastiger om in slaap te vallen en dommelde hij pas om drie of vier uur ’s nachts in. ‘De eerste keer dat ik echt besepte dat het een probleem was, was toen ik steeds probeerde om te gaan slapen en ik vervolgens elke keer de zon zag opkomen.’

Al snel bereikte Vincent het punt waarop hij wilde gaan slapen om elf uur ’s morgens, om daarna om negen uur ’s avonds wakker te worden. Het is geen verrassing dat zijn schoolprestaties daaronder begonnen te lijden. ‘Ik miste een hoop lessen. Eerst wilde ik niemand vertellen dat ik slaapproblemen had, want dan zouden ze denken dat ik gewoon lui was. Dus vertelde ik ze dat ik heel vaak ziek was.’

Deze periode in hun leven zit Dahlia nog steeds dwars. ‘Ik merkte dat ik hem, als ik hem probeerde te wekken om naar school te gaan, met geen mogelijkheid wakker kreeg. Ik schudde hem heen en weer, maar ik kreeg hem niet bij zijn positieven. Ik begreep er niets van, want op de basisschool was hij nog nooit te laat geweest. Nooit! Ik voelde me bekritiseerd

als moeder. Mogelijk voelde Vincent zich ook bekritiseerd als leerling. Ik kreeg zo veel problemen met zijn school. Ik kreeg een boete omdat Vincent zo weinig verscheen!’

Vincent herinnert zich ook dat hij zich bekritiseerd voelde: ‘De school, mijn pa en vrienden vonden het moeilijk te begrijpen.’ Sommige mensen, onder wie zijn vader, van wie Dahlia is gescheiden, meenden dat het gewoon een typisch geval was van een tiener die zich versliep, of dat het psychosomatisch was. Ik denk eigenlijk dat Vincents vader nog steeds gelooft dat dit het geval is. Bij één gelegenheid sprak ik Dahlia per telefoon en kon ik hem op de achtergrond horen roepen dat het ‘geen medische kwestie’ was.

Dahlia wist echter dat er meer aan de hand was dan tiener-slaappatronen en toen Vincents schoolverzuim nog verder uit de hand liep, zocht ze medische bijstand. Dahlia herinnert zich dat ze Vincent meenam naar hun huisarts. ‘We gingen iets van zeven of acht keer, met een paar maanden ertussen, alleen maar om te zeggen dat Vincent een slaapprobleem had. We kregen de gebruikelijke aanbevelingen – geef hem een warme melkdrink voor het slapengaan, geen tv- of computerschermen ’s avonds – dat werk. Lavéndelolie...’ schimpt ze.

Het probleem hield niettemin aan en uiteindelijk werd Vincent doorverwezen naar een kinderarts. En pas toen, zo’n twee jaar nadat hij had beseft dat hij een probleem had, kreeg Vincent eindelijk een diagnose: zijn interne lichaamsklok leek de verkeerde tijd aan te geven. Hij kreeg te horen dat de klok niet was afgestemd op de wereld om hem heen, maar in plaats daarvan enkele uren achterliep op die van alle andere mensen. Hij werd gediagnosticeerd met het vertraagde-slaapfasesyndroom (DS-PS: ‘delayed sleep phase syndrome’).

* * *

We zijn allemaal kinderen van de zon. We worden erdoor be-
toverd en onderworpen; we marcheren op de maat van haar
trom. Ons slaappatroon wordt bepaald door het 24 uursritme
van de omwenteling van de aarde en onze blootstelling aan het
licht van de zon. Dit is ook volkomen logisch: ooit was het
cruciaal voor ons overleven om wakker te zijn en voedsel te
zoeken als het licht was en we prooi en roofdieren konden
zien, en om te slapen als het donker was en we kwetsbaar wa-
ren als prooi. Maar niet alleen onze slaap wordt door dit ritme
bepaald.

Typ ‘circadiaans ritme’ in (Latijn voor ‘ongeveer een dag’, en
de naam van deze 24 uurscyclus) op PubMed, een elektroni-
sche database met wetenschappelijke artikelen die wordt on-
derhouden door de Amerikaanse National Library of Medicine,
en je krijgt meer dan 70.000 hits, met artikelen die variëren
van ‘Biologische klokken en ritmes van woede en agressie’ en
‘Circadiaanse regulering van de nierfunctie’ tot ‘Biologische
klokken: hun relevantie voor immuun-allergische ziekte’. Ons
24 uursritme beïnvloedt ons brein, onze darmen, onze nieren,
onze lever en onze hormonen – in feite elke cel in ons lichaam.
Sterker nog, verwijder een cel, leg hem in een petrischaaltje en
hij zal op de een of andere manier een 24 uursritme vertonen.
Veertig procent van onze genen die eiwitten coderen wordt
zelfs gereguleerd door dit circadiaanse ritme.

Het is echter niet gewoon een kwestie van blootstelling aan
licht. De zon is niet de enige metronoom die dit ritme gaande
houdt – niet meer tenminste. Zet mensen in schemerlicht zon-
der blootstelling aan de opkomst en ondergang van de zon en
het ritme zal zich handhaven.

In 1938 experimenteerde Nathaniel Kleitman, een van de
grondleggers van de moderne slaapwetenschap, met zichzelf
en anderen in de diepte van de Mammoth Cave in Kentucky,
het langste bekende grotsysteem ter wereld. Diep onder de

grond, zonder licht of fluctuaties in temperatuur of vochtigheid, probeerde hij een 28 uurscyclus af te dwingen, maar ontdekte hij dat dat niet ging. Zelfs bij afwezigheid van het externe signaal van het licht van de zon behouden lichaamstemperatuur, slaap en fysiologische parameters dit 24 uursritme, wat impliceert dat er ergens binnen in ons een klok zit die de tijd bijhoudt.

Het lijkt er ook op dat al het leven op aarde zo'n klok heeft. Bacteriën, ééncellige organismen, planten, vliegen, vissen en walvissen: ze hebben allemaal deze interne klok. Voor sommige levensvormen is de noodzaak van die klok duidelijk. Maar waarom zouden bacteriën moeten weten hoe laat het is, of zelfs planten? Planten moeten uiteraard weten wanneer de zon schijnt en weten wanneer ze hun bladeren moeten openen voor de fotosynthese, maar dat hoeft niet te worden geleid door een interne klok; het vermogen om licht te detecteren zou op zich voldoende moeten zijn. En waarom houden vissen in onderaardse grotten, die blind zijn en al duizenden generaties geen zonlicht hebben gezien, vast aan deze klok? Het feit dat ze dat doen impliceert dat dit circadiaanse ritme zit ingebakken in de essentie van het leven zelf, dat sinds het bestaan van de laatste 'universele gemeenschappelijke voorouder', de oorsprong zelf van alle levensvormen op aarde, evolutionaire druk en natuurlijke selectie ervoor hebben gezorgd dat deze interne klok is behouden.

Op het simpelste levensniveau dat we kennen, dat van bacteriën en wieren, is het echter lastig om te achterhalen wat die druk kan zijn geweest. Men heeft wel geopperd dat de oorsprong kan liggen in een wens om celreproductie, en het daarmee gepaard gaande kopiëren van genen, te voorkomen op momenten van blootstelling aan ultraviolet licht, dat zoals bekend mutaties produceert. Een breder geaccepteerde hypothese is dat deze ritmes evolueerden om de productie van genen te sturen

die de dagelijkse fluctuaties in zuurstofniveaus en de schade door zuurstof ontcrachten en tegenwerken. Het circadiaanse ritme kan dateren van de grote zuurstofcatastrofe, zo'n 2,45 miljard jaar geleden. Deze periode werd gekenmerkt door de evolutie van zogenaamde cyanobacteriën, de vermoedelijk eerste microben die in staat waren tot fotosynthese – het, met behulp van de energie van zonlicht, omzetten van kooldioxide in zuurstof. Vóór die tijd was het atmosferische zuurstofgehalte laag en werd alle vrije zuurstof snel chemisch gebonden aan andere substanties. Maar de plotse, door cyanobacteriën veroorzaakte stijging van vrije atmosferische zuurstof zou een van de grootste massa-extincties in de geschiedenis van de aarde hebben veroorzaakt en de meeste organismen waarvoor zuurstof uiterst giftig was, hebben gedood. Overlevende organismen moesten vervolgens mechanismen ontwikkelen om zich te beschermen tegen de gevaarlijke effecten van vrije zuurstof. Men neemt aan dat deze noodzaak voor bescherming resulteerde in de evolutie van zogenaamde redoxeiwitten, die de giftige bijproducten van chemische reacties met zuurstof opruimen. Volgens de theorie zouden organismen zich zijn gaan beschermen tegen gifschade, door zich in te stellen op het zonlicht en het stijgen van de zuurstofniveaus, en deze eiwitten op het juiste tijdstip van de dag te genereren. Maar goed, in feite is de oorsprong van het circadiaanse ritme nog altijd een mysterie.

Elke klok moet verstelbaar zijn of teruggezet kunnen worden, zoals een klokkenmaker prutst aan de slinger van grootvaders klok om hem op tijd te laten lopen. Het circadiaanse ritme, met name dat van complexere organismen, moet worden bijgesteld volgens de veranderende patronen van onze seizoenen. De afgelopen decennia is ons inzicht in de manier waarop dit gebeurt vergroot. We zijn ons nu bewust van de invloed van omgevingssignalen die onze circadiaanse ritmes zachtjes vooruit of achteruit duwen. Deze worden *zeitgebers*

genoemd, Duits voor ‘tjdaanduiders’. Als het menselijke circadiaanse ritme ongemoeid wordt gelaten, staat het afgesteld op 24,2 uur, en zonder zeitgebers zou onze interne klok dus uiteindelijk uit de pas gaan lopen met de wereld om ons heen. Onze interne klok is gevoelig voor temperatuur, fysieke activiteit en eten, maar de verreweg krachtigste zeitgeber is licht – en dan met name licht aan het blauwe uiteinde van het spectrum, zoals zonlicht. Terwijl onze circadiaanse klok dus onafhankelijk is gebleken van de zon, oefent deze er nog wel steeds de grootste invloed op uit.

Het Royal Observatory in Greenwich, op slechts een paar minuten met de trein vanaf het slaapstoorniscentrum van het Guy’s Hospital, ligt op een heuvel die uitkijkt over een grote bocht in de Theems. Vanaf de dertigste verdieping van het hospitaal kan ik de heuvel geleidelijk zien oprijzen richting zuidoost-Londen, maar het gebouw zelf kan ik niet echt onderscheiden tussen het woud aan lelijke jarenzestigtorens en nieuwe wolkenkrabbers. Op het dak van het observatorium steekt een hoge metalen mast met een windwijzer aan het uiteinde de typisch grijze Londense lucht in. Aan deze mast is een grote rode bal gespietst. Elke dag om 12.55 u Greenwich Mean Time (GMT) in de winter en tijdens de Britse zomertijd, stijgt de bal naar halverwege de hoogte, om dan, om 12.58, de top te bereiken. Exact om 13.00 u glijdt de bal naar beneden langs de mast. Tegenwoordig wordt het gebied rond het observatorium gedomineerd door de wolkenkrabbers van Canary Wharf, het belangrijkste financiële centrum van Londen dat van over de rivier dreigend neerkijkt op de stad. Halverwege de negentiende eeuw zou de Theems aan de voet ervan echter bomvol zeilschepen hebben gelegen die cruciale handelswaar over het Britse rijk verspreidden. Honderden telescopen werden dan gericht op de tijdbal van het observatorium in afwachting van het vallen van de bal. Dat was het moment voor de zeelui om

de scheepschronometer aan boord van het schip af te stellen op de Greenwich Mean Time, wat onmisbaar was voor de berekening van de geografische lengte op hun reizen naar India en verder.

Net als de chronometers op deze schepen is er een veelvoud aan klokken in het menselijk lichaam, maar de zetel van de moederklok – de grote rode bal van het Royal Observatory – in mensen en alle andere gewervelden, is een klein hersengebied dat de suprachiasmatische kern heet. Dit gebiedje bestaat uit slechts een paar duizend zenuwcellen en bevindt zich in de hypothalamus, direct boven het *chiasma opticum* waar de oogzenuwen samenkomen die informatie van de ogen overbrengen. Dit kleine stukje weefsel is de controlekamer voor alle circadiaanse ritmes in het hele lichaam en beschadiging van de suprachiasmatische kern resulteert in het verlies van ritmiek.

Binnen de zenuwcellen van de suprachiasmatische kern vindt elke dag een complexe dans plaats met een interactie tussen diverse genen, met namen als *clock* en *period*, die elkaar feedback geven en het tikken van onze klok dirigeren. Maar licht laat, als zeitgeber, deze dans vooruit en achteruit bewegen. Op het netvlies in de achterkant van het oog, zitten naast de staafjes en kegeltjes die licht omzetten in beeld, zogenaamde retinale ganglioncellen. Een aantal van deze cellen draagt helemaal niets bij aan het zicht. Hun doel is juist het doorgeven van signalen naar de suprachiasmatische kern, via een directe verbinding, de zogenaamde *tractus retinohypothalamicus*. Via deze zenuwbaan beïnvloedt licht het ritme in de suprachiasmatische kern, en beïnvloedt het zowel de fase, de relatie van het 24 uursritme met de buitenwereld, als de amplitude, de kracht waarmee dit ritme verloopt. Voor mensen zonder gezichtsvermogen kan het beheersen van het circadiaanse ritme dan ook problematisch zijn, zoals we later zullen zien.

* * *

De diagnose van de kinderarts dat Vincent leed aan het vertraagde-slaapfasesyndroom was logisch. Bij mensen met deze aandoening loopt het circadiaanse ritme achter op dat van de buitenwereld. Terwijl de meeste mensen willen gaan slapen tussen tien uur 's avonds en middernacht en wakker worden tussen 6 en 8 uur 's morgens willen mensen met het vertraagde-slaapfasesyndroom mogelijk pas om 3 uur 's nachts, of zelfs pas om 7 uur 's morgens naar bed, om daarna zeven of acht uur later wakker te worden. Als ze deze hoeveelheid slaap krijgen, voelen ze zich prima. Helaas zit het leven soms slaap in de weg en binnen de beperkingen van de moderne samenleving wordt het met dit slaapschema lastig, zo niet onmogelijk, om een baan te behouden of onderwijs te volgen.

Tot op zekere hoogte is de neiging om vroeg op te staan en vroeg naar bed te gaan, of laat op te staan en laat naar bed te gaan, normaal. Er is een breed spectrum aan zogenaamde chronotypes – iemands voorkeur om op een bepaalde tijd te gaan slapen en wakker te worden. Aan de uitersten van dit spectrum bevinden zich die individuen die we 'vroegge vogels' of 'nachtuilen' noemen. Mensen met het vertraagde-slaapfasesyndroom kunnen worden gezien als extremen van het extreme, 'nachtuilen' wier circadiaanse ritme zo vertraagd is dat het negatieve gevolgen heeft voor hun leven.

Zoals voor veel aspecten van onze slaap geldt, lijkt ons persoonlijke chronotype in zekere mate bepaald te worden door onze genen. Uit tweeling- en gezinsstudies blijkt dat wel vijftig procent van ons chronotype onder genetische sturing valt, en varianten in de genen die ons circadiaans ritme reguleren zijn in verband gebracht met zowel extreem avondgedrag als extreem ochtendgedrag. Bij een in een hele familie voorkomende vorm van wat bekendstaat als het 'versnelde-slaap-

fasesyndroom', een veel zeldzamer syndroom dan het vertraagde-slaapfasesyndroom, waarbij patiënten juist vroeg in de avond naar bed willen en extreem vroeg wakker worden, werd een mutatie geïdentificeerd in één specifiek circadiaans gen, genaamd PER. Bovendien lijken mutaties in een ander circadiaans gen, DEC2, de hoeveelheid tijd die we wakker doorbrengen te verlengen en de hoeveelheid benodigde slaap te reduceren. Voor de meeste mensen zijn het echter niet deze paar mutaties die hun waak-slaappatroon beïnvloeden, maar eerder de cumulatieve effecten van meerdere mildere varianten in al deze genen.

Het lijkt er bovendien op dat zich ook verschuivingen in ons chronotype voordoen terwijl de hersenen rijpen. Circadiaanse ritmes bij tieners verschuiven naar later op de dag, voordat ze weer terug verschuiven in de volwassenheid. Ik zie dit gebeuren bij mijn oudste dochter. Het wordt steeds moeilijker om haar 's morgens uit bed te krijgen – net als om haar 's avonds op een redelijke tijd naar bed te sturen. Ongetwijfeld wordt deze verschuiving in de lichaamsklok bij tieners nog gecompliceerd door het gebruik van elektronische gadgets laat op de avond. Als je in bed gekluisterd bent aan je tablet, laptop of smartphone, zoals dat bij veel tieners het geval is, levert dat een krachtige lichtbron op die fungeert als zeitgeber, waardoor de ritmevertraging ernstiger wordt. Dit is een echt probleem. En de consequentie daarvan is dat veel tieners, die vanwege school nog steeds vroeg op moeten staan, slaaptkort hebben en een slaaptkort is zowel gecorreleerd aan slechtere leerprestaties als gedragsproblemen en spanningen. Personen met het vertraagde-slaapfasesyndroom lijken echter extra gevoelig voor lichtblootstelling en de effecten ervan op het circadiaanse ritme. Een felle lichtbron in de avond lijkt op gevoelige individuen een veel groter vertragend effect op de circadiaanse klok te hebben dan bij andere personen.

Dus wellicht is de oplossing voor Vincents probleem gewoon zo simpel als het 's avonds uitsluiten van elektronische apparatuur. Of zelfs 's avonds een zonnebril dragen om te zorgen dat er zo min mogelijk licht, en dan met name blauw licht, op zijn retinale ganglioncellen valt. Het probleem van deze 'oplossing' is echter dat Vincent in feite niet het vertraagde-slaapfasesyndroom heeft en dat wat hij wel heeft veel zeldzamer is.

Als je zorgvuldig naar zijn verhaal luistert, wordt dat al snel duidelijk, omdat Vincent niet elke avond (of overdag) op dezelfde tijd wil gaan slapen.

'In wezen verschuift mijn slaappatroon constant, zodat mijn lichaam elke dag een uur later wil gaan slapen,' zegt Vincent. 'Dus als ik de ene dag om 10 uur 's avonds naar bed ga, dan ben ik vanzelf geneigd om de volgende dag om 11 uur te gaan slapen, enzovoort.'

Voor Vincent betekent dit constante verschuiven van zijn interne lichaamsklok dat zijn bedtijd, en dus ook zijn wakker zijn, per dag met een uur vooruitschuift. Elke maand loopt hij daarom een paar dagen synchroon met de wereld om hem heen, maar al snel schuift hij weer uit de pas. 'Ongeveer een week kan ik sociale uren aanhouden, maar de rest van de tijd loop ik niet synchroon.' Op het beroerdste moment is Vincent in feite een nachtwezen en hij vertelt me dat hij soms wil gaan slapen om 11 uur 's morgens, waarna hij dan om 9 of 10 uur 's avonds wakker wordt.

De impact van dit schuivende patroon is enorm en het gevolg is dat Vincent vaak ongelooflijk veel slaap tekortkomt. Voor het grootste deel van de cyclus die hij doorloopt vindt hij het lastig om op de gepaste tijd in slaap te vallen, maar dwingt hij zich om op tijd op te staan voor school. Op sommige dagen is dat het equivalent van ruw te worden gewekt om 2 of 3 uur 's nachts om vervolgens om 4 of 5 uur aandachtig de les te volgen. In wezen heeft hij vrijwel constant een jetlag.