

Porucha chování v REM spánku

– *iniciální projev degenerativního onemocnění mozku*

Rozvoj medicíny je v posledních dekádách poznamenán množstvím skvělých objevů, které mohly být uskutečněny díky novým technologiím, ale již málo přibývá popisů nových nemocí vycházejících z klinického pozorování. Jedním z takových je objev poruchy chování ve spánku s rychlými očními pohyby (REM) – REM sleep behavior disorder (RBD) – v roce 1986. Přitom to je choroba s výraznými behaviorálními projevy, s důležitými patofyziologickými souvislostmi a s nezanedbatelným výskytem v současné stárnoucí populaci.

Historie poznání této poruchy chování začala animálním modelem v šedesátých letech 20. století v laboratoři profesora Michela Jouveta v Lyonu, aniž kdokoliv tušil, že existuje analogická humánní choroba. Profesor Jouvet je významný neurofyziolog, který na konci padesátých let objevil REM spánek.

Elektrofyziologické charakteristiky epizod spánku s rychlými pohyby očí popsali již v roce 1953 Američané Eugene Aserinski a Nathaniel Kleitman, ale Jouvet ukázal, že při epizodách spánku s rychlými pohyby očí se činnost mozku zcela liší od činnosti při jiných obdobích spánku a odpovídá spíše bdělosti. Proto také Jouvet použil pro tuto část spánku název paradoxní spánek a termín REM spánek se začal používat teprve později. V šedesátých letech se strukturální podklad řízení spánku a bdění studoval na lézionálních modelech (zvíře s navozeným vyřazením určité oblasti mozku je podrobně zkoumáno z hlediska sledované funkce). Jouvet a F. Delorme publikovali v roce 1965 popis behaviorálních projevů kočky po lézi retikulární formace v oblasti tegmentu (část kmene mozku). Pokusné zvíře v REM spánku nemělo svalovou atonii a vykonávalo pohyby charakteru komplexního chování naznačující nepřátelskou interakci s jiným zvířetem.

Identifikace RBD byla z dnešního pohledu blízko, když v roce 1972 francouzský neurolog Pierre Passouant popsal spánek s očními pohyby a přetrvávajícím svalovým tonusem při léčbě tricyklickými antidepresivy a Hisauki Tachibana a spolupracovníci z Japonska referovali, že v akutní psychóze při intoxikaci alkoholem nebo meprobamatem při REM spánku přetrvává svalový tonus. Tyto práce však na určitou dobu zcela zapadly.

První klinický popis poruchy chování ve spánku s rychlými očními pohyby včetně návrhu, že RBD je samostatná nosologická jed-

notka (choroba), podal v roce 1986 neurolog Carlos Schenck z Minnesoty se spolupracovníky a v roce 2005 byla RBD formálně uznána za nemoc zařazením do 2. vydání Mezinárodní klasifikace poruch spánku. Popis série prvních 4 nemocných od Schencka a kolektivu dokonale zachycuje základní charakteristiky RBD, zejména stereotypní pohyby horními končetinami, gestikulaci odpovídající dotýkání se a hledání imaginárních předmětů, údery pěstí, kopy, vokalizace více či méně nesrozumitelné a často vyjadřující nějakou emoci. Tyto projevy Schenck a spolupracovníci zaznamenali při noční videopolysomnografii, což je rutinní metoda pro vyšetřování poruch spánku a bdění (záznam elektroencefalografu, aktivity svalů brady, očních pohybů – parametrů nezbytných pro rozlišení jednotlivých stadií spánku a dalších funkcí, jako jsou dýchání, srdeční akce a aktivity vybraných svalů s průběžným videomonitoringem spící osoby). Chování při RBD autoři popsali jako uskutečnění snové imaginace.

Tato porucha chování ve spánku si pozornost kliniků získávala pomalu a dosud se na ni při vyšetřování poruch chování ve spánku myslí málo, přestože prevalence je ve stáří odhadována až na 0,5 %. K obecné znalosti této klinické jednotky přispěly spektakulární kasuistiky těžkých zranění partnerů nemocných. Byly publikovány různé typy ataků s následnými frakturami včetně zlomeniny báze lebni, kontuze měkkých tkání, včetně obtíží po rdoušení. Toto mnohdy velmi agresivní nebo násilné obranné chování nikterak nekoresponduje s osobnostní charakteristikou nemocného při vyšetření v době bdění – nemocní nevykazují ve zvýšené míře agresivní rysy proti běžné populaci.

Rozbor souvislosti snu a struktury osobnosti a zkušenosti přesahuje rozsah tohoto článku a kompetenci autora. Je však jisté, že nemocní často hlásí, že v období začátku příznaků se jim zmnožily sny (nebo si více sny pamatují) a že se změnil jejich obsah – přibylo snů, ve kterých nemocný musí bojovat s různě konkrétním nepřítelem, musí před ním bránit sebe a své bližní, je vystaven nějaké neřešitelné nepříjemnosti a podobně. Právě uskutečňování činností v těchto snech vede k úrazům nemocného a i jeho případného partnera na lůžku. Naše pracoviště to může jen potvrdit. Někteří nemocní byli doporučeni k vyšetření po zranění manželek (vyražené zuby, mnohočetná fraktura žeber a další) nebo zranění

KAREL ŠONKA

Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc., od promoce v roce 1982 na Fakultě všeobecného lékařství UK Praha byl v různých funkcích trvale zaměstnán na neurologické klinice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakulturní nemocnice v Praze. Hlavním profesním zájmem byly a jsou poruchy spánku a bdění. Zkušenost v této oblasti získal od svých učitelů Bedřicha Rotha (zakladatel spánkového pracoviště na neurologické klinice) a Michela Billiarda (dlouholetý přednosta centra pro poruchy spánku a bdění v Montpellier). Spolu se Soňou Nevšimalovou vydali v češtině dvě monografie o spánku.



„Kde se to zapíná?“

Kresba
© Pavel Kantorek.

sebe samého (otevřená fraktura bércce, zlomeniny obličejových kostí a kostí horních končetin při pádech z postele, dokonce impresní zlomenina lebky u nemocného, který na sebe srazil těžký obraz nad lůžkem, a další).

Klinické projevy při poruchách chování v REM spánku jsou odlišné od somnambulismu. Náměšičný člověk sice vypadá více či méně nepřičetně, ale v prostoru bytu se pohybuje orientovaně, vyhýbá se překážkám, přiměřeně manipuluje s předměty, i když cíl jeho chování je nesmyslný a může skončit také zraněním, např. pádem z okna, které si předtím otevřel. Naopak nemocný při atace RBD se orientuje zcela podle své imaginární, snové představy o okolí a situaci. Má zavřené oči a je zcela odtržen od reality. Proto ani v pokročilých stavech s úplným chyběním svalové atonie v REM spánku není schopen chůze, protože narazí na první překážku, popřípadě přes ni upadne, a proto také může zranit svého partnera na lůžku, který je buď na „nesprávném místě“ v době fiktivního souboje nemocného, anebo je chybně nemocným chráněn před nějakou vnější agresí. Nemocní s RBD si na rozdíl od somnambuliků sny do značné míry pamatují (často je epizoda abnormálního chování při REM spánku ukončena probuzením).

Porucha chování ve spánku s rychlými očními pohyby byla rozdělena na idiopatickou (iRBD) a sekundární, která se vyskytuje zejména při neurodegenerativních nemocech se strádáním alfa synukleinu ve vulnerabilních populacích neuronů a glie v mozku (tzv. synukleionopatie – Parkinsonova nemoc, demence s Lewyho tělísky, multisystémová

atrofie) a při narkolepsii. Idiopatická RBD je velice pomalu progresivní nemoc začínající po padesátém roce. Příznaky iRBD jsou zpočátku jen diskrétní pohyby, případně jen nezvyklé sny a vokalizace nebo smích ve spánku. S postupem choroby pohyby získávají na síle a rozsahu (svalová atonie v REM spánku postupně úplně mizí).

Pro neurologii se iRBD stala extrémně zajímavou, když si v Minnesotě, v Montrealu a v Barceloně všimli, že se u nemocných po delším trvání této choroby objevil parkinsonismus (porucha hybnosti vyskytující se při Parkinsonově nemoci a dalších neurodegenerativních chorobách) nebo demence, které byly většinou později diagnostikovány jako výše zmíněné synukleionopatie. Riziko takového vývoje je po pěti letech trvání RBD 25 až 40 %, za 10 let 40 až 65 % a v delší perspektivě je tato pravděpodobnost ještě vyšší. Riziko vzniku neurodegenerace je velmi vysoké a nemocní s iRBD by měli být považováni spíše než za osoby v riziku za nemocné v iničiálním stadiu synukleionopatie. Další výzkum ukázal, že přítomnost některých přidružených poruch nebo abnormit zvyšuje pravděpodobnost vzniku (nebo časnějšího vzniku) neurodegenerace při iRBD. Jde o poruchy, které se často se synukleionopatiemi vyskytují: dysfunkce autonomního nervstva, drobné motorické obtíže, mírné kognitivní změny, ztráta čichu, porucha barveného vidění, atypie při zobrazení mozkuvého přenašeče dopaminu při jednofotonové emisní tomografii, ultrazvuková hyperechogenita substantia nigra (ztráta neuronů v této oblasti mozku je zodpovědná za motorické příznaky Parkinsonovy nemoci).

Výzkum příčin poruch chování v REM spánku pokračoval kohortovými studii, které recentně ukázaly, že rizikovými faktory v historii nemocných jsou podobně jako u Parkinsonovy nemoci práce s pesticidy (práce v zemědělství) a úraz hlavy. Na rozdíl od Parkinsonovy nemoci je rizikem RBD kouření. Tento rozdíl může naznačovat, že nikotin má preventivní vliv proti rozvoji symptomů Parkinsonovy nemoci a nikoliv proti postižení mozku strádáním alfa-synukleinu.

Porucha chování při spánku s rychlými očními pohyby se často vyskytuje u nemocných léčených antidepresivy (nejvíce se tato souvislost vyskytovala po selektivních blokátorech zpětného vychytávání serotoninu a po mirtazapinu); podle některých prací až 6 % nemocných na antidepresivech trpí RBD. Vzhledem k tomu, jak časté je užívání antidepresiv, je důležité vědět, jestli případná porucha atonie v REM spánku je prostý efekt antidepresiva, nebo je to také stav suspektní z iničiálního stadia neurodegenerace. V prospektivní kohortové studii srovnávající nemocné s iRBD s antidepresivy a bez antidepresiv a kontroly se ukázalo, že nemocní s antidepresivy měli nižší riziko přechodu do nějaké neurodegenerativní nemoci než nemocní s iRBD bez antidepresiv, ale stejně se u nich objevily prodromální známky neurodegenerativních chorob ve větším měřítku než v kontrolní skupině. To

naznačuje, že iRBD vyvolaná antidepressivy může být také signálem začínající neurodegenerace.

RBD se často vyskytuje u narkolepsie s kataplexií (choroba projevující se nadměrnou denní spavostí a krátkými atakami ztráty svalového napětí při bdělosti), a to v některých případech již od začátku nemoci a v dětství. Patofyziologie RBD u narkolepsie je zřejmě odlišná od patofyziologie u iRBD a souvisí s abnormitou řízení svalového tonu při kataplexii.

Léčba RBD je vzhledem k rizikům úrazů a nakonec i vzhledem k nepříjemnému obsahu snů a následné fragmentaci spánku jednoznačně indikovaná, přestože se jedná pouze o léčbu symptomů a nikoliv podstaty choroby. Základním lékem je od doby prvních kasuistik Schencka a spolupracovníků benzodiazepin klonazepam podávaný před večerním ulehnutím. Alternativou je melato-

nin, jehož efekt přetrvává pravděpodobně déle než jednu noc. Až se úspěšně dokončí testování léků zabraňujících progresi Parkinsonovy nemoci, bude třeba vyzkoušet, jestli použití takového léku u RBD zabrání vzniku parkinsonismu a demence. Klinici zabývající se RBD v to vkládají velké naděje.

Závěr

RBD je nemoc charakterizovaná uskutečňováním snového chování. Pohyby a vokalizace při tomto chování jsou více či méně dokonalé a často mají obranný nebo agresivní charakter. RBD postihuje osoby nad 50 let a u významné části z nich se později rozvinou příznaky neurodegenerativní nemoci s ukládáním alfa synukleinu do neuronů a glie. Příznaky RBD se medikamentózně potlačují, protože RBD představuje velké riziko úrazů a sny bývají pro nemocného nepříjemné a ruší spánek. ☞

Neutrofilní granulocyty bojují proti nádorům

Jak je již dnes dobře známo, monoklonální protilátky se stávají standardními a optimálními (leč velmi drahými) léčivy u některých autoimunitních a nádorových onemocnění. V případě nádorových chorob, resp. hematologických malignit (některých typů leukemie a lymfomů), je jejich působení založeno na několika mechanismech.

Monoklonální protilátka se např. může vázat na receptor odpovědný za proliferaci nádorových buněk takovým způsobem, že nežádoucí aktivaci mutantního receptoru zablokuje. V jiných případech může blokovat mutantní růstový faktor, který spouští receptorovou signalizaci. Obvykle jsou ale terapeutické monoklonální protilátky zaměřeny na nějakou povrchovou molekulu více nebo méně specifickou pro určitý typ nádoru. Navázání protilátky může pak v některých případech vyvolat apoptotickou smrt nádorové buňky. Místo samotné monoklonální protilátky se může použít její konjugát s nějakým toxinem nebo radioaktivně značenou látkou. Buňka, na kterou se takový „imunotoxin“ nebo „radioimunotoxin“ naváže, pak hyne působením onoho smrtonosného nákladu přineseného protilátkou.

Nejčastěji ale terapeutické monoklonální protilátky prostě obalí (opsonizují) nádorovou buňku (podobně jako protilátky opsonizují infekční mikroorganismy), a tím ji označí pro likvidaci pomocí fagocytujících buněk. Fagocytující buňky (makrofágy, monocyty, dendritické buňky, různé typy granulocytů) mají na svém povrchu (kromě mnoha jiných)

také Fc-receptory, tedy receptory pro Fc-části protilátkových molekul („nožičky“ molekul tvaru písmene Y). Pomocí těchto receptorů fagocyty rozeznají částice opsonizované protilátkami (např. bakterie, viry, poškozené vlastní buňky nebo jejich fragmenty). Fc-receptor potom spustí signalizační děje, které vedou k zahájení fagocytózy a aktivaci mechanismů ničících pohlcený materiál ve fagocytu – produkují se „chemické zbraně“ (oxidační látky jako aktivovaný kyslík, peroxid vodíku nebo chlornany), z cytoplazmatických „granulí“ (přeměněných lyzozomů) se do fagocytu vylijí hydrolytické enzymy.

Pokud je opsonizovaný objekt příliš velký, než aby mohl být pohlcen, „vyplivuje“ na něj fagocyt tyto agresivní látky a tím jej poškozují (současně ale více nebo méně poškozují i okolní tkáň). Podobně také napadají opsonizované buňky tzv. NK-lymfocyty, vybavené Fc-receptory a několika jinými smrtonosnými mechanismy ukrytými v cytoplazmatických granulích.

Doposud se předpokládalo, že hlavním typem fagocytů zprostředkujících protinádorové působení terapeutických protilátek jsou makrofágy a monocyty. To se prokázalo např. u protilátek zaměřených na povrchový protein CD20 maligních (ale i normálních) B lymfocytů. Značný význam se připisoval také NK lymfocytům. Nyní se ale ukazuje, že v některých případech (nebo snad dokonce většinou) jsou nejdůležitějšími zabijáky opsonizovaných nádorových buněk neutrofilní granulocyty.¹

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Prof. RNDr. Václav Hořejší, CSc., viz Vesmír 93, 76, 2014/2.

1) Albanesi et al, Blood 122 (18), 3160, 2013.


NOVINKY 7
Z IMUNOLOGIE