

נוירולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא נוירולוגיה | דצמבר 2008-פברואר 2009 | גיליון מס' 9

A Publication of The MEDICAL Group

TIA

התרעת סיכון מיידי לאירוע
מוחי שלם

28

טרשת נפוצה

חשיבות האבחון
בגיל הילדות

36

חמצן נוירולוגי

יתרונות הרפואה
ההיפרברית במחלות
נוירולוגיות

39

12 הסוה הכחול

הפרויקט לפיצוח סודות הסוה

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורך: אביעד בית הלחמי

עורך מדעי: פרופ' עמוס קורצ'ין

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

חברי מערכת:

ד"ר איתן אוריאל – מרכז רפואי תל אביב

פרופ' יצחק ווירגין – המרכז הרפואי סורוקה

ד"ר לאה פולק – המרכז הרפואי אסף הרופא

פרופ' יואב צ'פמן – מרכז רפואי שיבא

פרופ' ישראל שטיינר – הדסה הר הצופים

משתתפים: ד"ר פאני אנדלמן, פרופ' ולדימיר ברגינר, פרופ' סם ברוקביק, ד"ר הדסה גולדברג-שטרן, ד"ר עופר גונן, טל דניאל, אביחי דר, ליאור ליאני, ד"ר ישראל מטות, ד"ר יהודה מלמד, ד"ר דודן מרימס, ד"ר שלמה פלכטר, ד"ר אבי רובינשטיין, ד"ר אייל רוזנברג, ד"ר אווילנה שבצוב, ד"ר יונתן שטרייפלר, ד"ר בוריס שיכמן

סמנכ"ל: רוגית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

aviad@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגוין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, כולל

כתובת, לפקס: 03-6493667 ט.ל.ח.

דבר העורך



סל הבריאות - שוב אכזבה

ועדות הסל התכנסו, והחליטו על התרופות שנוכל להעניק לחולינו, ובייחוד על אלו שלא תעמודנה לרשותנו. אם בוועדה של הר"י הייתה לנו השפעה, זו התאדנה כמעט לחלוטין בוועדת הסל הרשמית. תרופות אשר הומלצו על ידי החברה לנוירולוגיה, כגון אוזילקט ואקסלון לחולי פרקינסון לא נכנסו לסל, ואלו שנכנסו – קרוב לוודאי שהיו נכנסות גם ללא עזרתנו. המאמץ הגדול שעשו נציגינו היה איפוא בעל תוצאות מאכזבות.

יתכן והאשם איננו בכוחנו הדל, אלא בהרכב ומבנה הוועדה. התרופות שהומלצו על ידינו היו, ללא יוצא מהכלל, תרופות אשר משפרות את איכות החיים. ובמאבק נגד תרופות מאריכות חיים (כגון תרופות אונקולוגיות) ידנו הייתה, ותהיה תמיד, על התחתונה.

הדילמה בפניה עמדו חברי ועדת הסל היא קשה, ומחייבת גישה שונה: מתבקש כי יהיו שני סלי תרופות, עם הקצאות משאבים נפרדות: סל אחד לתרופות מאריכות חיים, וסל אחד המיועד לתרופות המשפרות את איכות החיים. בצורה כזו יימנע המאבק מהסוג שהוזכר לעיל וההחלטות תתקבלנה בתוך כל סל באופן ענייני, ולא כתוצאה של לחצים חיצוניים של קבוצות חולים, כגון חולי סרטן צעירים שנימוקיהם האמוציונליים יגברו על אלה של קשישים חולי אלצהיימר, שיכולת הביטוי שלהם פגועה.

הר"י אינה משתתפת בוועדת הסל הממשלתית, וגם בכך נגרע כוחנו להשפיע, אולם המכשלה העיקרית היא שיתופם בוועדת הסל של נציגי קופות החולים. אלה מייצגים גופים אינטרסנטים מובהקים, אשר להם לעתים קרובות שיקולים זרים. הם בוודאי לוקחים בחשבון מה תהיינה ההשלכות הכלכליות של הכנסת תרופה לסל. הקצבת האוצר לתרופות החדשות מתבססת על הערכה של מספר החולים שיוזקקו לתרופה מחד, ועל מחיר התרופה מאידך. אולם מחיר התרופה אשר נמסר לוועדה הנו מנופח, משום שלאחר אישור התרופה מתחיל מו"מ מסחרי בין היצרנים לבין קופות החולים, ובפועל המחיר משלמות הקופות נמוך מזה שעליו התבסס החישוב הנ"ל. נציגי הקופות בוועדה יודעים מי היצרן, ועד כמה ניתן להשפיע עליו להוריד את המחיר. יתר על כן, הם יודעים גם מה הסיכוי שתרופות גרורות תכנסנה לשוק. כניסת התכשירים הגנריים יוצרת תחרות בין היצרנים, תחרות שממנה נהנות הקופות (אך לא החולים), ותמים יהיה להניח שנציגי הקופות אינם לוקחים בחשבון נימוקים אלה בשיקוליהם האם לתמוך בהכללת תרופה זו או עם אחרת בסל הבריאות. חישוב העלות מתבסס גם על מספר החולים, אשר לגביהם יש הערכות שונות. שוב ניתן להניח שאם לדעת הקופות מספר החולים בפועל גדול יותר מזה שעליו נמסר לוועדה, תהיה להם סיבה שלא לאשר תרופה למחלה זו, ומאידך אם מספר החולים בפועל נמוך יותר מהנתון שנמסר לוועדה, הם יגלו התלהבות רבה להכללת התרופה למחלה זו, ומאידך אם מספר החולים בפועל נמוך מהנתון שנמסר לוועדה, הם יגלו התלהבות רבה להכללת התרופה למחלה זו שכן מדובר ברווח נטו לקופה. נציגי הקופה יודעים גם כי הכללת התרופה בסל פירושה שהם מקבלים תקציב לתרופה זו – אולם עדיין יש בידם הכוח לא לספק את התרופה כלל, או רק באופן מוגבל, בטענה שיש בסל גם חלופות אשר הן מועדפות. מכל האמור לעיל עולה כי הר"י צריכה לפעול במרץ כדי לשנות את מבנה ועדת הסל ולדאוג לכך שדיוניה יהיו לא רק גלויים יותר, אלא גם יתבססו על נתונים מלאים.

בברכה,

פרופ' עמוס קורצ'ין

מחלקת עצבים, בית חולים איכילוב

ראש הקתדרה לנוירולוגיה ע"ש שירצקי

בית הספר לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב

מדורים:

16	שאל את המומחה מה החדשות המעניינות ביותר ששמעת בכנס AES? ד"ר ישראל מטות, פרופ' טלי ברעם, פרופ' סם ברקוביק, ד"ר פאני אנדלמן
17	תיאור מקרה בת 42 במצב בלבול חריף ד"ר אוולניה שבצוב עורכת המדור: ד"ר לאה פולק
18	תחנת מחקר מחקרים קליניים חדשים
20	דו"ח עולמי הנחיות לאבחון וטיפול ניראלגיה טריגמינלית (Trigeminal Neuralgia) ד"ר בוריס שיכמן
21	כנסים ברחבי העולם
22	בית מרקחת
44	מחקרים אחרונים מחקרים עדכניים בתחום הנורולוגיה ד"ר אייל רוזנברג
46	מדור משפטי ועדות מעקב משפטיות - ציד מכשפות הדדי בין הרופאים ד"ר אבי רובינשטיין, אביחי דר
47	על המדף ביקורת על הספר "חסע אל תוך המוח" פרופ' עמוס קורצין
47	תשבץ ליאור ליאני



ראיונות:

- 8 המוח - מעגל של תפישה-פעולה**
פרופ' נפתלי תשבי מציג מודל מתמטי להסבר הפעילות המרכזית של המוח
טל דניאל
- 12 הפרויקט לפיצוח סודות המוח**
פרופ' עידן שגב מספר על פרויקט המוח הכחול, לבניית הדמיה ממוחשבת של רשתות עצביות במוח
טל דניאל
- מאמרים:**
- 24 CTX - Cerebrotendinous Xanthomatosis**
מחלה תורשתית-רצסיבית קטלנית אך ברת טיפול
פרופ' ולדימיר ברגינר
- 28 אירוע איסכמי חולף (TIA) כמצב חירום רפואי**
הסיכון המיידי לאירוע מוחי שלם
ד"ר יונתן שטרייפלר
- 30 התיאוריה של התודעה (TOM)**
הפרעות TOM באוטיזם, סכיזופרניה ופרקינסון
ד"ר דורון מרימס
- 32 אפילפסיה רולנדית שפירה של גיל הילדות**
פרמטרים קוגניטיביים בילדים עם אפילפסיה שפירה של גיל הילדות
ד"ר הדסה גולדברג-שטרן, ד"ר עופר גונן
- 36 טרשת נפוצה בילדים ונוער**
טרשת נפוצה נחשבת כמחלה של מבוגרים, אולם במקרים מסוימים היא מתפרצת גם בגיל הילדות
ד"ר שלמה פלכטר
- 39 חמצן כטיפול במחלות נוירולוגיות**
הרפואה ההיפרברית כטיפול בטוח במצבי חולי נוירולוגיים
ד"ר יהודה מלמד
- 55 תקצירי כנס החברה הישראלית לחקר השינה**
- 62 תקצירי כנס החברה הישראלית לאפילפסיה**

בעד ונגד טיפול בטיסברי לחולי טרשת נפוצה

תגובה למאמר שפורסם בגיליון 8

ד"ר ה. מיכלא

תרופת הטיסברי ממשיכה לעורר ויכוח בכל הנוגע בעיקר ליחס סיכון-תועלת בשימוש בה בטרשת נפוצה, ונובע מהקשר שלה לזיהומים אופורטוניסטיים, בראש ובראשונה ל-PML. ברוח זו גם התנהל הפולמוס מעל דפי MEDICINE נירולוגיה (גיליון מס' 8 עמודים 48-53) בין ד"ר פלכטר אשר מצדד במתן התרופה אחרי יידוע החולה על הסיכונים האפשריים, מכיוון שמדובר ב"מחלה כרונית נירודגנרטיבית קשה", לבין פרופ' שטיינר השולל הן את הטיפול בתרופה והן את הליכי בדיקתה ואישורה.

פרופ' שטיינר מנתח ומבקר את שני המחקרים בפאזה III עם התכשיר, וטוען שלא ניתן לקבוע אם התכשיר טוב יותר מטיפולים קיימים אחרים מכיוון שלא נבדק בצורה מבוקרת מול טיפולים אחרים ולא נבדקו end points והם לאלו שנבדקו בניסויים בתכשירים פרופילקטיים אחרים. טענות אלו אינן רלוונטיות לצורך הוכחת יעילותו של תכשיר במחלה מסוימת, וגם שאר התרופות הפרופילקטיות ב-MS נבדקו כ-gold standard מול פלאצבו ולא מול טיפול אחר לפני שאושרו (למעט מחקר ה-EVIDENCE המאוחר יותר שעוצב מראש כמחקר השוואתי לצורך ספציפי של הוכחת עליונות של תכשיר אחד על השני ולא לקביעת יעילות אבסולוטית). ה-end points של תדירות ההתקפים שנתית, מספר נגעים חדשים הקולטים גדוליניים ב-MRI ומידת התגברות החסר הנירולוגי אשר נבדקו במחקרי הטיסברי מקובלים מאד במחקרים ב-MS ושימוש בהם איננו גורע מחוזק העדויות לגבי יעילות התכשיר. יתרה מזאת, במחקרים השונים בתרופות ל-MS נעשה שימוש ב-end points ראשוניים שונים (בטאפרון - תדירות התקפים שנתית ושיעור החולים החופשיים מהתקף; אבונוקס - הזמן להחמרה בנכות;

קופקסון - תדירות ההתקפים השנתית, רכיב - מספר ההתקפים הכללי במחקר). נכון הדבר שהשוואת יעילותם היחסית של תכשירים שונים באותה התוויה צריכה להיעשות "ראש בראש" באותו מחקר עם אותם מדדי יעילות ואותה אוכלוסיית חולים, אולם היעדר מחקר כזה לא מוריד מרמת הראיית ליעילות של תכשיר בנפרד. גם ה-NICE הבריטי אותו מזכיר פרופ' שטיינר סבר שהטיסברי הינה תרופה יעילה ל-MS והמליץ שתהיה כלולה בסל הבריאות הבריטי, המלצה ששאר התרופות הפרופילקטיות ב-MS לא זכו לה. בהמשך, מתלונן המחקר על "קלות" הטיפול בטיסברי בארץ ועל כך ש"די לאבחון חולה כסובל מטרשת נפוצה בכדי לטפל במחלתו בנטליוזומאב", זאת לעומת המלצות האיחוד האירופאי ובבריטניה למתן טיסברי לחולים עם מחלה קשה בלבד. כדי לסבר את העין, הטבלה המצורפת, מסכמת את ההבדלים ברישום התרופה בין הארץ לאירופה: לפי הטבלה ברור שהאישור לסל התרופות בארץ לא רק שלא הרחיב את ההמלצות לטיפול כפי שנטען, אלא אפילו צמצם אותן יחסית לנהוג באירופה. גם אבחנת טרשת נפוצה, הן לפי Poser (עדות לשני אירועים קליניים מפורזים במקום ובזמן) וגם לפי מקדונלד (שני אירועים

קליניים כנ"ל או אירוע בודד ופיזור בזמן לפי דינמיקה מתאימה בשתי בדיקות MRI בהפרש של 1-3 חודשים) איננה דומה כלל לדרישה השלישית של מחלה פעילה מאד עליה מלין שטיינר. בהמשך המאמר מועלות מספר שאלות קריטיות המטילות ספק הגיוני ביעילות התכשיר בהתוויות הרשומות לו. ניתן להסכים עם חלקן, אך לא עם כולן: הטענה שהתגובה לטיסברי, כמו לטיפולים אחרים ב-MS, עלולה להיות פחותה בפרקטיקה השוטפת לעומת התגובה הטובה במחקרים, תיענה בטיעון מצדי שקיימות גם תצפיות ומחקרים אחרים בתכשירים פרופילקטיים ב-MS המראים השפעה טובה יותר אחרי השיווק מאשר במחקרים שהובילו לאישורם; הדבר תלוי באוכלוסיות החולים, עיצוב המחקר, סוג המעקב וכו'. שטיינר טוען גם שאין לצפות שתרופה אנטי-דלקתית כטיסברי תעבוד היכן שנכשלו תרופות אנטי-דלקתיות אחרות, ועצם התווייתה במצבים כאלו הוא פרוקס. אולם, הדלקת ב-MS מורכבת, פנים רבות לה ומרכיביה יכולים להיות שונים בחולים שונים לפי עבודות פתולוגיות. לכן, תרופות שמכוונות לאתרים שונים בתהליך הדלקתי המורכב במחלה עשויות להיות בעלות יעילות דיפרנציאלית במקרים שונים, וכולנו מכירים מצבים בהם חולי MS מסוימים מגיבים

ישראל	אירופה	כשולן טיפול קודם
חולים שנכשלו בטיפול באינטרפרון ביתא או קופקסון (שני התקפים או יותר בשנה האחרונה, או מספר התקפים גדול מאשר בשנה שקדמה לטיפול, או עלייה של נקודה או יותר ב-EDSS בשנה הקודמת)	חולים שנכשלו בטיפול באינטרפרון ביתא (התקף אחד או יותר בשנה הקודמת) + MRI עם 9 או יותר נגעי T2 או נגע אחד או יותר מואדר בגדוליניום	
שלושה או יותר התקפים בשנה האחרונה MRI- עם 9 או יותר נגעי T2 או נגע אחד או יותר מואדר בגדוליניום	שניים או יותר התקפים מגבילים בשנה האחרונה ו- MRI עם 9 או יותר נגעי T2 או נגע אחד או יותר מואדר בגדוליניום	מחלה פעילה מאד

תגובה לתגובה

(1) ראשית אני מציע שד"ר מילוא יקרא שנית את המאמר כי על פי תגובתו (לדוגמה סעיף 2 בהערותיו). אין כל סתירה בין כך שנוצרים נוגדנים עצמיים במחלה זו לכך שתאים מרוגשים חוצים את מחסום דם מוח במסגרת התהליך הפתוגני.

(2) כאשר רופא צריך לקבל החלטה לגבי טיפול-עומדים לנו עיני מכלול של גורמים החייבים להילקח בחשבון טרם קבלת ההחלטה ובהם תועלת/עילת אל מול תופעות לוואי אפשריות. הציוץ העלין של כל רופא קלינאי הינו קודם כל אל תזיק. PRIMUM NON NOCERE.

(3) כאשר להגדרת המחלה נדרש גורם גנטי, בהרצאות בן נסקרים ההיבטים הקליניים-פתולוגיים של המחלה וכן במחקרים רבים הוכח מזה כבר קיומו של תהליך הרסני מתקדם של רקמת המוח בחולי טרשת נפוצה, על רקע אובדן נייטרוסאטולי מתקדם המביא לאטופיה בלסת בהרבה מקרים, כך שהמושג מחלה עם היבטים נייטרוגנטיים ידוע זה מכבר לעוסקים בתחום. היום, הגדרת המחלה הינה רחבה יותר וכוללת גם את המושג נייטרוגנטיבי ולא רק מחלה דלקתית אוטואימונית דמילינטיבית המושרית באנשים עם נטייה גנטית כאשר לגורמים סביבתיים יש השפעה על מהלכה. על רקע זה יש היום מחקרים העוסקים בפיתוח תרופות בעלות פוטנציאל של הגנה עצבית NEUROPROTECTION טרשת נפוצה.

(4) כאשר למנען הפעולה של הטיסברי, ברור שניתן להעמיק ולהרחיב מאד בשאלה, יותר מכפי שתואר במאמרו, אך מאחר ולא זאת הייתה מטרת המאמר, הסתפקנו בתיאור מנען הפעולה הבסיסי של התרופה.

(5) תמונה בעיני תגובתו של ד"ר מילוא והגדרתו כי המאמר נושא מסר של עמימות מצידו וזאת מכיוון שאני נוטל צד ולאורא אני ממליץ על טיפול בתרופה. האם סבור ד"ר מילוא שרופא תפקידו להיות סוכן של חברות תרופות??? על הרופא לבדוק כל חולה ביסודיות ולהתאים לו את התרופה הטובה והמתאימה ביותר ובתנאי שהחולה עומד בכל הקריטריונים הרפואיים שאושרו לשימוש בתרופה במדינת ישראל, ומועד ליתרונות ולחסרונות של התרופה.

שוב אני שב לפתיח בתגובתי: הציוץ העלין של הרופא הקלינאי המטפל הינו-קודם כל אל תזיק. PRIMUM NON NOCERE.

בפסקה הראשונה מוגדרת טרשת נפוצה פעם כמחלה דלקתית ופעם כמחלה נייטרוגנטיבית ("עקב הנוק שהיא יוצרת ברקמת המוח"...).

ד"ר פלכטר מסביר ש "מנגנון המחלה הבסיסי הוא יצירת נוגדנים עצמיים של מערכת החיסון ע"י תאים מרוגשים...", ובהמשך משתנה ההסבר: "המנגנון הבסיסי והמרכזי של מחלת הטרשת הנפוצה מבוסס על קשירת תאי T ומקורפאגים בפריפריה לתאי האנדותרל..." מעבר לסתירה בין שני המשפטים, כל אחד מהם בנפרד איננו מדויק מבחינה אימונולוגית.

המשפט "אותה נוכחות מוגברת של מולקולות ההצמדות בסרום ובנוזל השדרה) לוותה בפעילות מוגברת של המחלה, והחמרה במצב החולים" אינו מדויק. למעשה, ההיפך הוא נכון, ונוכחות מולקולות ההצמדות בסרום ובנוזל השדרה (הקרויות גם Soluble adhesion molecule) שאמנם קשורה במחלה הדלקתית נמצאת בקורלציה דווקא עם מחלה פחות פעילה, עם האפקט הטיפולי של תרופות ב-MS שמעלות את רמתן ועם ירידה בקליטת גדוליניום ב-MRI, ולכן יש עדויות נרחבות בספרות. ההסבר לכך פשוט למדי - המולקולות המסיסות שניתקו מהתאים מצויות חופשיות בנוזלי הגוף ועשויות להתקשר - כמו נוגדנים - למולקולות ההצמדות הקומפלמנטריות שלהן ולמנוע את האינטראקציות שלהן עם התאים הרלוונטיים (אינני יודע מהן מובאות 13-18 במאמר התומכות בטענה הנ"ל מכיוון שהרשימה הביבליוגרפית נמנעת מהקוראים, אולם הספרות האימונולוגית המוכרת לי אינה תומכת בכך).

"הוחלט להקפיד את המשך הטיפול והשיוק בתרופה זו עד אשר נבדקו כל תיקי המטופלים..." "לאחר שנבדקו כל התיקים, התקבלה החלטה..." העובדות הן שנבדקו החולים עצמם: 3417 חולים שנחשפו לטיסברי במחקרים קליניים וזמנו לשלילת PML, מתוכם 3116 עברו הערכה קלינית, 2927 הוערכו גם ע"י MRI של המוח וב-396 נבדק גם נוזל השדרה לנוכחות JCV.

טעויות כאלו אינן ראויות שיופיעו בעיתון מדעי המשמש רופאים, אחיות ועובדים פרארפואיים אחרים להעשרת הידע הרפואי ולעדכון בחידושים האחרונים בנייטרוגנטיבית.

ד"ר ר. מילוא, מחלקה נייטרוגנטיבית, מרכז רפואי "ברזילי", אשקלון

לתכשיר "אנטי-דלקתי" אחד ולא לשני, ואחרים מגיבים דווקא לשני. הגורמים העומדים בבסיס התגובה הדיפרנציאלית מורכבים כנראה לא פחות מהתהליך הדלקתי, ונקבעים לא רק לפי סוג הדלקת והפתולוגיה, אלא גם לפי המערך הגנטי האינדיבידואלי (פרמקוגנטיקה). נכון הדבר שיעילות הטיסברי היכן שנכשלו תרופות אחרות טעונה בדיקה והוכחה, ואכן, ב-2004 היו תכניות ותחילת מחקרים שנועדו לבדוק שאלה זו, אולם "פרשת ה-PML" והקפאת הטיפולים בתרופה טרפו את קלפי התוכניות הנ"ל, שנכון יהיה אם תחזורנה. נימוק נוסף שמעלה שטיינר מדוע אין להשתמש בתרופה עם פוטנציאל לסיכונים קשים היא ש-MS פוגמת אמנם באיכות החיים, אך לא בתוחלת החיים. גם עם זה אין להסכים: מהספרות ידוע שתוחלת חיי חולי MS קצרה בממוצע בכ-10 שנים מזה הממוצעת באוכלוסיה הכללית. היא קרוב לוודאי קצרה עוד יותר בחולים הפעילים יותר להם מותויות התרופה. גם הפגיעה באיכות החיים עלולה להיות כל כך קשה במקרים רבים (נכויות כרוניות קשות עם הפרעות תפקודיות לרוחב מערכות רבות, דיכאון, הפרעות קוגניטיביות ומגוון סימפטומים מטרידים נוספים, המובילים לשיעורים ניכרים של חוסר תעסוקה, גירושין וכידור חברתי, עוני, תלות, סבל והתאבדות), שחולים רבים המודעים לסיכון שבטיסברי מוכנים בלב חפץ לקחת אותו, למען הסיכוי בשיפור המוכח באותה איכות חיים.

לעומת פרופ' שטיינר המגייס ראיות ועדויות לדעתו הברורה שאישור הטיסברי היה נמהר ובלתי מבוסס, הרי שמאמרו של ד"ר פלכטר שאמור להגן על הטיפול במקרים המתאימים נשקפת עמימות ממנה לא ברורה עמדת הכותב: לאור תופעות הלוואי המוגדרות במאמר מספר פעמים כקשות - האם מומלץ לטפל בתרופה? באילו מקרים? האם יש להבין מ"הסיכון הלא מבוטל למטופל" לצד ציטוט האמרה "קודם כל אל תזיק" שאין להשתמש בתרופה כדי שלא תזיק? ומהו אותו סיכון לא מבוטל? אילו שיקולים צריכים להישקל בכובד ראש כדי להעריך את היחס סיכון-תועלת בכל מקרה ומקרה? האם היחס סיכון-תועלת הוא חישוב מתמטי בלבד לגבי PML בלבד כפי שצוטט מהמאמר ב-Neurology? לכל אלו אין התייחסות ראויה ואין תשובות.

בנוסף, לוקה המאמר באי דיוקים רבים ובטעויות, ואמנה רק כמה:

המוח

מעגל שכל תפישה-פעולה



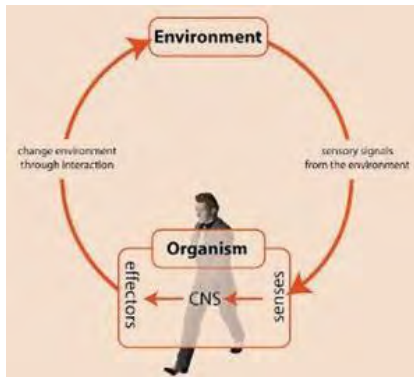
מדענים רבים מבקשים לגלות בדרכים שונות כיצד המוח 'עובד'. פרופ' נפתלי תשבי מציג מודל מתמטי שהוא מפתח בשנים האחרונות (עם עמיתיו ותלמידיו) להסבר הפעילות המרכזית של המוח - מעגל התפישה-פעולה באמצעות למידה, חיזוי ותגמול. פרופ' תשבי, מבית הספר להנדסה ומדעי המחשב והמרכז הרב-תחומי לחישוביות עצבית באוניברסיטה העברית, מתייחס בדבריו לשאלות מרתקות ובין השאר לאבולוציה שעבר מוח האדם, לפעולות סינון ואחסון המידע במוח, קבלת החלטות ותכנון פעולות עתידיות, ולחיים בכלל, כאל מעגל אינסופי של חישה ותגובה.

"ארגון קליפת המוח, הקורטקס, מתחלק באופן כללי לאזורי התפישה - בחלקים האחוריים ואזורים מקבילים בחלק הקדמי של קליפת המוח העוסקים, בין היתר, בקבלת החלטות, פעולה, תכנון לעתיד, ומה שניתן לכנות תפקודים ביצועיים (Executive Functions), כלומר, כל הפעילויות הדורשות תכנון ברמה כזו או אחרת", מסביר פרופ' תשבי. כפי

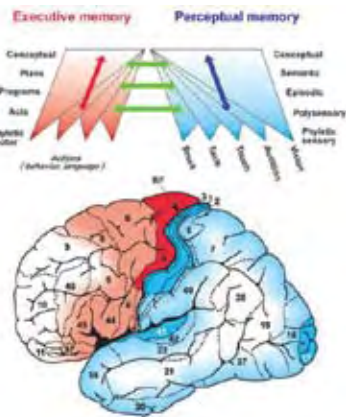
כמה מידע אנו קולטים? במה זה תלוי? איך אנו מפרידים את המידע החשוב ממה שאינו חשוב? מה הקשר בין המידע הנקלט ומסווג בחושים ובין מורכבות ההחלטות וההתנהגות שלנו בסביבה עם אי-ודאות תמידית? על שאלות אלו ואחרות מנסה לענות פרופ' נפתלי תשבי מבית הספר להנדסה ומדעי המחשב, והמרכז הרב-תחומי לחישוביות עצבית באוניברסיטה העברית, באמצעות מחקר ייחודי המתמקד בזרימת המידע במעגלי החישה-פעולה בין האורגניזם וסביבתו

טל דינאל

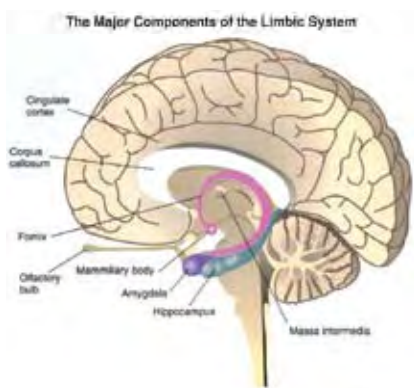
תמונה 1.



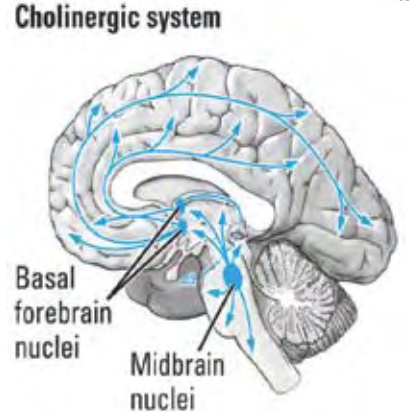
תמונה 2.



תמונה 3.



תמונה 4.



של התפישה והפעולה, יוצרת מעגל שבו המוח קולט מידע המגיע מהחושים, מעבד ומסנן אותו, ואז משתמש בו על מנת להתנהג בדרך מסוימת המועילה לאורגניזם בסופו של דבר. נצד אפוא מעגל זרימה אינסופית של מידע בין המוח לסביבה, שבו המידע נקלט מהסביבה, מעובד בחלק האחורי של קליפת המוח, ומייצר התנהגות אקטיבית, החוזרת לסביבה ומשפיעה עליה. כך למשל, כשאני מדבר, אני קולט ומעבד מידע העובר בערוץ השמיעתי, ומייצר באמצעות הדיבור מידע הנקלט ופועל על הסביבה.

זה לדעת תשבי התפקיד העיקרי של מערכת העצבים המרכזית, שהתפתחה במשך מאות מיליוני שנים כדי להגדיל את יעילות המעגל הזה, כדי להביא לכך שהמידע הנתפש יהיה ככל שניתן מועיל לאורגניזם. תשבי ועמיתיו מנסים להבין את החוקים המתמטיים השולטים בזרימת המידע הזה, ולענות על שאלות כמו – "כמה מידע אנו קולטים? במה זה תלוי? איך המוח מפריד את המידע החשוב מזה שאינו חשוב? מה הקשר בין המידע הנקלט ומסנן בחושים ובין מורכבות ההחלטות וההתנהגות שלנו בסביבה עם אי-ודאות תמידית?"

הטכניקה האלגוריתמית המתמטית של עיבוד המידע

כדי להסביר כיצד המוח ממצה באופן חישובי את המידע הרלוונטי עבורו, את המידע שישפיע על ההתנהגות שלנו, פרופ' תשבי מתאר לדוגמה מצב שבו האדם רואה מולו כלב ושואל כיצד מסנן המוח את המידע כדי "לתפוש", מהפרטים שטרשמו על הרשתות שלו, שלפניו אכן כלב, בתהליך התפיסתי מתרחש סינון אירי של מידע, הוא אומר. "המוח מתעלם ממרבית הפרטים ומתמקד רק בעיקר, כדי שיוכל לקבל החלטה בעשרות מילישניות. החלטה מהירה כזאת לא יכולה מבחינה חישובית להתקבל ע"י תפיסת הכלב מן הפרטים ("מהפרט אל הכלל" bottom-up) אלא חייבת להתקבל בסדר הפוך – מחזווי/יחוש "שיש כאן כלב" ואימות או פסילה ע"י בדיקת פרטים ("מהכלל אל הפרט" – top-down), ואכן מוצע מנגנון חישובי מעניין במיוחד המאפשר סינון המבוסס על חיזוי של המידע.

מעגל התפישה-פעולה עוסק בזרימת המידע במתח שבין העבר לעתיד. הוא קולט ומעבד התרחשויות שקרו בעבר ומעביר ומנצל אותם לדברים שיקרו בעתיד. כלומר, התפישה כולה מתרחשת בעבר, ואילו חלק הפעולה הביצועי יתרחש בעתיד. כל תנועה מורכבת, כל פעולה שלנו למעשה, מתוכננת לקראת דברים שעדיין לא קרו. המעגל הזה נראה כך: חישה (עבר) ← עיבוד מידע ← קבלת החלטות ← תכנון ← פעולה (עתיד) ← חישה. לפיכך, כדי לדעת כיצד להתנהג היטב בעתיד, עלינו לעבד ולשמור רק את המידע שיביא לנו תועלת. אבל כדי לשרת

שניתן לראות בתמונה 2, החלוקה הזו חדה במיוחד באזור הסנסורי-מוטורי במרכז קליפת המוח. חוש המגע נמצא בחלק הכחול ומצד שני המקביל, הצבע באדום כזה, נמצא החלק המוטורי. לכל חלק בצד הסנסורי יש מקבילה בצד המוטורי, כך למשל האזור האחורי ביותר, אזור 17 (לפי ברודמן) הוא האזור הראיתי ראשוני. אזורים מעניינים במיוחד הם האזורים 42-40 בצד התפיסתי הידועים כאחראים לתפישה של השפה (אזור Wernike), שמיעה והבנה של מילים. מצד שני אזורים 44-45 בחלק המוטורי הידועים כאזור Broca, שם מתבצעות פעולות דיבור ויצירה וקדוקיות (חיבור מילים למשפטים) של השפה. מעניין לציין שמעבר לחלוקה של המוח לשתי המיספרות (ימין-שמאל), החלוקה הביצועית – תפיסית, היא החלוקה הברורה ביותר של קליפת המוח לאזורים."

מוח האדם ממשיך לגדול

הדבר הבולט ביותר שקרה במהלך האבולוציה של מיליוני השנים האחרונות למוח האדם, הוא גידול מאוד משמעותי של האונה, המצחית, האזורים הפרונטלי והפה-פרונטלי העוסקים בקבלת החלטות ותכנון לטווח ארוך. לגידול הדרמטי הזה באונה הפרונטלית של המוח האנושי, אין מקבילה אצל יצורים חיים אחרים שאנו מכירים. לעומת זאת, החלקים החישיים במוח האדם, ומרכיבי התכנון המוטורי בזמנים קצרים יחסית, דומים במבנה הכללי לחלקים מקבילים ביונקים ובעלי-חוליות אחרים. אפילו בחרקים, ויצורים "עתיקים" הרבה יותר כמו נמטודות מיקרוסקופיות, מעגל החישה-פעולה נראה כתפקיד המרכזי של מערכת העצבים. לכולם יש מנגנונים עצביים לעיבוד מידע מהחושים ולתכנון ובקרת תנועה. פרופ' תשבי, שחקר גם עיבוד מידע עצבי אצל זבובים, מספר כי המידע הראייתי המגיע מעיניו הזוכב מתנקז ומסונן ב"מוח" הזעיר שלו במעין "צוואר בקבוק" תפיסתי. ומשם לאורך מספר קטן של קשרים עצביים הוא מומר לחלק המוטורי – העוסק ב"בקרת התנועה" כמו הפעלת הכנפיים של הזבוב. זהו מימוש מלא של מעגל החישה-פעולה בזמנים קצרים, גם אם ברמת מורכבות נמוכה יותר.

מעגל הפעולה-תגובה

המחקר הייחודי של פרופ' תשבי מתמקד כיום בזרימת המידע במעגל החישה-פעולה (תמונה 1), בין האורגניזם וסביבתו. למרות שזאת שאלה מרכזית, מרבית חוקרי המוח מתמקדים באחד המרכיבים של המערכת – תפישה או פעולה, או במנגנונים עצביים קטנים בהרבה. אולם, ברור שמרכיבי המעגל התפתחו ביחד, והם קשורים קשר הדוק למורכבות הסביבה שבה חי האורגניזם. יש לכן טעם לדעתו, לנסות לתאר מתמטית ולחקור ניסיונית את כל מרכיבי המעגל ביחד. "הדואליזם

של פרופ' תשבי מאפשר לחשב את האיוון האופטימאלי בין סינון העבר וחזיון העתיד, בהינתן זיכרון מוגבל של העבר.

תגמול ועונש

נשאלת השאלה כיצד לומר המוח לבצע את החזיון וסינון המידע הרלוונטי. הדבר נעשה, כמו שמתחייב מתורת הלמידה, על ידי הקטנת שגיאת החזיון או הקטנת ההפסד. אם החזיון צודק, המוח מקבל תגמול חיובי המחזק את המסלולים העצביים שהביאו לחזיון זה, ואם החזיון התבדה התגמול הוא שלילי וגורר אחריי החלשה של מסלולים שהביאו לחזיון השגוי. המערכת המתגמלת, האחראית ללמידה מחזיקים או מתגמלים חיוביים ושליליים, היא מערכת ביוכימית מרכזית, שאנחנו נושאים בתוככי מוחנו מאות מיליוני שנים לפני התפתחותה של קליפת המוח, הידועה כמערכת הלימבית או הכולינג'ית. "בתמונות 3-4 מוצגות המערכת הלימבית והכולינג'ית במוח האנושי. המערכת הלימבית היא המערכת הפנימית ביותר במעגל התפיש-פעולה, וכוללת את התלמוס ואת גרעיני הבסיס. המערכת הלימבית שייכת למוח הבסיסי והראשוני המשותף לכל בעלי החוליות, ואפילו אצל חסרי חוליות ישנם מקבילים עצביים לגרעינים האלה.

התלמוס הוא תחנת הממסר החושית-תפישית הראשונה, הנקודה שאליה מגיע המידע החושי שלנו לפני שהוא מועבר לאזנות האחוריות של קליפת המוח. היום מתברר יותר ויותר שהתפיש החושית נעשית על ידי מנגנון "המעלה השערות" כלליות המאומתות בפרטים בעזרת עיבוד מידע מפורט יותר בקליפת המוח. ההשערות הראשוניות האלה, שנתפשות אצלנו כ"הרגשה" או "אינטואיציה" לא מוסברת, קודמות להכרה התפישית שמתרחשת בקליפת המוח, ומקורן כנראה בתלמוס ובגרעיני הבסיס - שהם הגרעינים הפנימיים המקבילים לקליפת המוח הקדמית, המעורבים בקבלת החלטות ובתכנון הפעולות ברמה הנמוכה ביותר. כך למשל, כאשר אנו "רואים" כלב, התלמוס אחראי לתחושה-השערה, שלפנינו אכן כלב, שבעקבותיה מתרחשת בקליפת המוח "בדיקה" של הפרטים - כמו עיניים, פה, אף, זנב וכו', המאמתים או פוסלים את ההשערה שאכן כלב לפנינו. באופן כזה התפיש מתרחשת מן הכלל (הרמה הגבוהה יותר) של הפרט, במודל הקרוי "היררכיה-הפוכה" (Reverse Hierarchy), בניגוד למה שהיה מקובל בעבר כאילו התפיש מתרחשת מהפרטים אל הכלל.

נכונה את הצרכים שלנו בפעולותינו השונות, מעגל החישה-תגובה עובד על סקאלות זמנים שונות מאוד, חלק מהמידע התפישתי מגיע מתקופות קרובות וחלקו מהעבר הרחוק יותר. וכאן מתעוררת השאלה, איזה מנגנון מופעל, על מנת שהמוח יידע מה לשמור מכל מה שנקלט ומגיע מהחושים? ואיך הוא "יודע" להבחין בין המידע הרלוונטי שלו נזדקק, לבין המידע הטפל שלא יביא שום תועלת? "חשוב להבין שבעולם עם אי-ודאויות זאת שאלה סטטיסטית, שכן אין אפשרות לדעת בוודאות מה חשוב ומה לא, אלא רק מה סביר יותר שיביא תועלת בסדרה ארוכה של פעולות. ואכן, כל פעילות בחיים מתרחשת במספר גדול מאוד של חזרות של מעגל התפיש-פעולה הבסיסי.

המודל המתמטי של סינון המידע ואחסונו

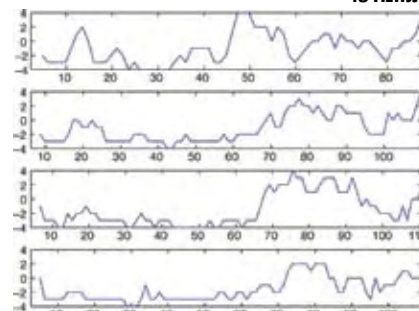
אז איזה מידע מהעבר מביא לנו תועלת בעתיד? כדי לענות על השאלה הבסיסית הזאת פיתחו פרופ' תשבי ועמיתיו מודל מתמטי קצת פשוט (כמו כל מודל) המתייחס לקונטקסט מסוים. "לפי המודל, תפקיד מרכזי של המוח הוא חיזוי של מה שהולך לקרות בטווחים שונים של זמן. אולם לא סתם חיזוי, אלא חיזוי של דברים שעל פי ניסיון העבר עשויים להביא תועלת או להשפיע על ההתנהגות. כמו במשחק שחמט, שבו אנו מנסים לנחש מה היריב יעשה על בסיס הניסיון מולו ולתכנן כיצד נגיב למהלכים אפשריים של היריב. למעשה, בכל תנועה שאנו עושים, כל שריר שאנו מפעילים, ישנו מרכיב חיזוי של התנועה, השפעתה על הסביבה והיכן נימצא בסופה. הדבר נכון גם עבור תנועות רפלקסיביות ולא רצוניות, אלא ששם אי-הוודאות של העתיד קטנה יותר ולכן לא נדרש חיזוי מורכב. בתנועות מורכבות, כמו הליכה, נהיגה, דיבור או כתיבה, המוח עוסק בחיזוי מה שיקרה בעקבות התנועה ולתקן ללא הרף בעזרת משוב חושי את החיזוי על מנת להגיע ליעד. לפי המודל הזה, מערכת העצבים המרכזית עוסקת בחיזוי העתיד הרלבנטי מצד אחד ובסינון רלבנטי לעתיד, של העבר, כלומר שמירה של התחושות והזיכרונות מהעבר שיביאו לנו תועלת בעתיד, ושיכחה של זיכרונות אחרים.

כשמשחקים כדורסל החיזוי הוא בטווח של שניות עד דקות, במשחק שחמט אנו תלויים בחיזוי של מספר מהלכים קדימה, כשמשקיעים בבורסה אנחנו מנסים לחזות חודשים או שנים. בכל פעולותינו, המוח כל הזמן מסנן ושומר מידע שעשוי לעזור בעתיד. המודל המתמטי



פרופ' נתנלי תשבי

תמונה 5.



תמונה 6.



תמונה 7.



המוח התפישתי עובד למעשה כמו מדען - הוא "מנחש", מעלה השערות, באמצעות חיזוי (מושכל) ומאמת אותן על ידי תצפיות חושיות מוכוונות השערה. התהליך לפי המודל הזה הינו כדלקמן: נוצר ניבוי של המציאות בתלמוס (למשל: לפני כלב) והתלמוס "מעלה השערה" שאומרת לקליפת המוח: יכול להיות שיש כלב (או משהו שדומה לכלב) בתמונה. קליפת המוח מתנהגת כמו תלמיד מחקר טוב ובודקת את ההשערה בעזרת תצפיות המפוענחות בקורטקס הראייתי. כאשר החיזוי מתאמת נכנסת לפעולה מערכת התגמול הביוכימית של גרעיני הבסיס, במיוחד חשוכים לענייננו התאים המייצרים את המוליך-העצבי דופאמין, הממלא תפקידים רבים וחשובים במנגנון הפעולה וקבלת ההחלטות בחלקים הקדמיים של המוח, והוא גם האחראי, כנראה, לתגמול החיובי ולתחושת הסיפוק על חיזוי שמתאמת, לפחות בזמנים הקצרים. רמת הדופאמין משמשת כמנגנון משוב על חיזוי המוח שהמוח מקבל על חיזוי מוצלח. כשהחיזוי מתאמת, ישנה הפרשה מוגברת של דופאמין מאזור מסוים בסטריאטום, ותוך שניות הוא מציף את כל המערכת, בעיקר בקליפת המוח הקדמית, וכל התאים שם "מתמלאים", דבר הגורם לתחושת סיפוק על ציפייה שהתגשמה. מצד שני, אם מה שציפינו לו לא התגשם, ישנה ירידה ברמת הדופאמין המורגשת, כמו עונש על הציפייה שלא התגשמה. זהו מנגנון משוב ביוכימי בסיסי החיוני לתהליך הלמידה מחיזויים, וסביר מאד שלנוכחות הדופאמין יש השפעה גם על חיזוק או החלשה של הקשרים הסינאפטיים בין תאי העצב, לצורך למידה לטווחים ארוכים."

התגלית

אחת העדויות המרתקות לתפקידו של הדופאמין במערכת התגמול על חיזוי מוצלח, מגיעה מההבנה המתפתחת של תופעות קליניות הקשורות לפגיעה במערכת הפעולה, כמו מחלת פרקינסון, או אפילו הפרעות קשב וריכוז. כשמשוהו משתבש במערכת הפרשת הדופאמין, אנו נתקלים בתופעות קשות כמו מחלת פרקינסון.

כשהמנגנון אינו מתפקד כשורה ולחולה משתבש מעגל המשוב שמתגמל ציפיות מתגשמות, הפגיעה המיידית של שיבוש משוב כזה היא באובדן שליטה מלאה במערכת המוטורית בדמות רעידות, קיפאון שרירי וכו'. כשהתאים המשחררים את הדופאמין אינם פועלים כהלכה ומנגנון החיזוי-תגמול משתבש, אנו לא מסוגלים להפעיל כהלכה את המערכת המוטורית, המבוססת על חיזוי ומשוב כהלכה, התלמוס

וקליפת המוח אמנם ממשיכים לעבוד, אבל החולה לא מסוגל לזוז.

מדוע אנו נהנים מחיזוי טובה?

לדבריו של פרופ' תשבי, התגמול על חיזוי נכון או העדרו הוא מנגנון יסודי ביותר הפועל כל הזמן ברמות השונות של התפישה האנושית. כך למשל, הוא מסביר, זה פועל גם על גירויים שמיעתיים. "המוזיקה", הוא אומר, "מנצלת תכונה בסיסית של המוח שלנו, הרצון הטבעי, הבלתי נשלט, לחזות את מה שהולך לקרות. כל מוזיקה טובה, מייצרת ציפיות שמיעתיות בטווחי זמן שונים. אנו שומעים וקולטים תבניות צליליות מהעבר, ומשתמשים בהן כדי לחזות את העתיד של הצלילים שעדיין לא שמענו. הציפיות הצליליות מתרחשות במרכיבים השונים של המוזיקה, החל במקצב, במרכיב המלודי, בטונליות מוגדרת, במבנה הרמוני מסוים, ובפרמטרים אקוסטיים נוספים שבכולם נוצרות ציפיות ויש מרכיב חיזוי. מוזיקה טובה אינה צפויה לגמרי כמובן, אחרת היא תשעמם אותנו במהירות, והיא חייבת להכיל "הפתעות". הפתעות מאתגרות את המערכת ברמות שונות של האזנה, ומחייבות לייצר חיזוי מתוחכם יותר ויותר של מה שהולך לקרות. כאשר החיזוי האקוסטי מתגשם, אנחנו מתוגמלים בדופאמין וזה גורם לנו הנאה עמוקה ותחושת סיפוק. אם המוזיקה צפויה מדי, המאזין מאבד עניין, הוא מפסיק להיות מאתגר ומפסיק להקשיב וליהנות. לכן, מוזיקה טובה חייבת להיות מבוססת על איוון נכון בין הצפוי למפתיע (הנמדד בכמות המידע החיזויי שהמערכת יכולה לנצל), וחייבת להמשיך לאתגר את מערכת החיזוי שלנו. מוזיקה טובה מנצלת את הצורך הזה של המאזין לחיזוי ולהפתעה, ברמות שונות של מורכבות ובסקאלות שונות של זמן. אפשר לחשב באופן מתמטי את מידת ההפתעה שיש במוזיקה מסוימת, ולהשוות אותה להפתעה הפיזיולוגית שיכולה להימדד באמצעים פיסיים שונים. מוזיקה טובה היא בדיק כזו שמספקת אתגרי חיזוי חדשים ככל שמאזינים לה יותר. זאת הסיבה שאנחנו מסוגלים ליהנות משמיעת אותה יצירה עשרות פעמים, כי בכל פעם שמאזינים לה, אנו משפרים את מודל החיזוי שלנו. גם אם בפעם הראשונה זה נשמע כמו סתם רעש, ככל ששומעים את היצירה יותר, מגלים בה תבניות שבאמצעותן ניתן למצוא את החוקיות ולצפות טוב יותר את העתיד לבוא.

ניתוח המוזיקה עצמה בלבד יכול לנבא עד כמה המאזין יכול להיות מופתע, כפי שנראה בתמונה 5. אם המאזין מקשיב למוזיקה במאמץ קטן, הוא יהיה מופתע ברמות נמוכות יותר, ממאזין

המקשיב קשב עמוק יותר. ככל שהמאזין מכיר טוב יותר את היצירה, הוא יותר שם לב לניואנסים, וניתן בעיקרון לחשב מראש את מידת ההפתעה של כל מאזין על פי איכות ההקשבה והרקע שלו."

"זהו אולי המנגנון העצבי של ההנאה ממוזיקה", מסביר פרופ' תשבי. "מה שיפה כאן מבחינת מחקר המוח הוא שיש לנו כלי מתמטי שבו לוקחים סדרה של צלילים ומחשבים עליה את מידת ההפתעה המתמטית, ואז מודדים אותה לא על פי מה שהמאזין מרווח, אלא על פי התגובה של המוח שלו לסדרת צלילים. ניתן לעשות זאת על ידי מדידת ההפתעה הפיזיולוגית (למשל ע"י EEG) ממרכיבים שונים של הצלילים. מדידה כזאת אפשר לעשות בעיקרון על בני אדם. בתמונות 6-7 מוצגות התגובות העצביות לצלילים בעלי מרכיב חיזויי שנמדד בקליפת המוח השמיעתית של חתול מורדם שנמדדה במעבדה של פרופ' ישראל נלקן באוניברסיטה העברית. מצאנו שהתגובה של התאים בקליפת המוח השמיעתית של חתולים אכן מקודדת הפתעה סטטיסטית. "אנחנו מקווים שנוכל בעתיד להשוות כך בין אנשים מוזיקאליים יותר ופחות, ולגבש זאת לתיאוריה תפישתית שמיעתית שלמה."

לסיכום, אמר פרופ' תשבי, "אחד מתפקידי המרכזים של המוח הוא חיזוי של מה שעומד לקרות על בסיס תפשיה חושית בעבר. אם החיזוי היה קל מדי, אנחנו משתעממים ומחפשים תבניות מורכבות יותר בעבר שיאפשרו לנו חיזוי טוב יותר של העתיד. זהו מנגנון בסיסי ביותר בהתפתחות של החיים, אבל הוא משמש כיום גם את האומנות בכלל ואת המוזיקה בפרט. המוזיקה מנצלת את היכולת הטבעית שלנו למצוא תבניות המאפשרות חיזוי, ולקבל באמצעותה הנאה וסיפוק. זה לא מתרחש כמובן רק במוזיקה אלא בכל פעילות בחיינו. כך למשל יש מרכיבים של חיזוי והפתעה בשפה עצמה. בזמן שאנו מקשיבים למישו מדבר אנו מנחשים באופן לא מודע בד"כ את המילה הבאה שתצא מפיו. אנו תמיד נמצאים במצב שאנו מצפים למשהו, הבנת השפה מבוססת על ההפתעות ובניה אף היא על האיוון בין הצפוי למפתיע. גם כשאנו מלמדים את המחשב "להבין" את השפה האנושית למשל, זה נעשה על ידי מודל דומה של חיזוי העתיד ולמידה של התבניות המאפשרות זאת בעבר.

הסוג הזה של מחקר מהווה שילוב של מדע כמותי מדויק עם תצפיות ביולוגיות ופסיכו פיזיות, והוא עשוי לאפשר חיזוי כמותי מדויק, מהסוג המוכר למשל בפיזיקה, גם בתחומים "רכים יותר" כמו מדעי המוח."

הפרויקט לפיצוח סודות המוח

פרויקט המוח הכחול, לבניית הדמיה ממוחשבת של רשתות עצביות במוח, הנו פרויקט בינלאומי הבוחן תופעות וכשלים כמו טרשת, סכיזופרניה, אוטיזם, פרקינסון ואלצהיימר. המידע שיתקבל יסייע בגיבוש דרכי טיפול בהפרעות ובמחלות בפרט. פרופ' עידן שגב, העומד בראש הצוות הישראלי בפרויקט, מסביר כיצד 100 חוקרים מנסים להוליד את החיקוי המושלם למוח האנושי

טל דינאל

פעילותו, ובאמצעות מניפולציות האפשרויות רק בעזרת מחשב, לבחון תופעות וכשלים כמו טרשת, סכיזופרניה, אוטיזם, פרקינסון ואלצהיימר. המידע שיתקבל יסייע בגיבוש דרכי טיפול בהפרעות ובמחלות בפרט, וכן הבנה בסיסית של המכונה המורכבת מכולן. פרופ' עידן שגב, מהמרכז הבין-תחומי לחישוביות עצבית באוניברסיטה העברית, ירושלים, העומד בראש הצוות הישראלי בפרויקט המוח הכחול, מסביר: "הפילוסופיה העומדת בבסיס הפרויקט היא שאי אפשר להבין מכונה מסובכת מבלי לבנות כמותה במחשב, לפני שבונים אותה פיזית. היום כבר ברור לנו שבעתיד נבנה מוחות מלאכותיים, ומה שאנו עושים פה זה שלב הביניים, כלומר, בניית מודל ממוחשב של המוח על

פעולתה של קליפת המוח, שבה מתרחשות פעילויות שכליות כמו למידה, זיכרון ושפה ובהמשך ימשיכו החוקרים בבניית מודל של המוח כולו. הפרויקט יצא לדרך לפני כ-4 שנים. ביוני 2005 נחתם הסכם בין מדעני המכון הטכנולוגי EPFL, שייסדו את הפרויקט בלוזאן שבשווייץ, לבין חברת IBM המספקת את מחשב העל שעליו הוא נעשה. הרציונאל המנחה את החוקרים הוא, שרק מודל מפורט של המוח, על כל מורכבותו, תאפשר הבנה מלאה של פעילותו. צוות של כ-100 חוקרים המעורבים בפרויקט, שבראשו עומד פרופ' הנרי מרקרם (Henry Markram), מבקשים לעשות סימולציה מדויקת של המוח על כל הפריטים הקטנים המרכיבים אותו ואת

קר ההבדלים בין פעילותו של מוח בריא למוח במצב חולני, גמע צעדים גדולים בשנים האחרונות. ואולם, למרות הגידול במספר המחקרים ההשוואתיים, רק לעתים רחוקות ניתן לראות במעבדה את ההבדלים ולרוב קשה להפריד בין הגורם העיקרי לפתולוגיה לגורמי הלוואי שלה. פרויקט המוח הכחול, לבניית הדמיה ממוחשבת של רשתות עצביות במוח, מציע אפשרות להתחקות אחר הגורמים העיקריים לליקויים בתפקוד המוח, באמצעות מודל ממוחשב שלו. ההנחה היא כי במודל כזה ניתן להגיע לתוצאות מדויקות יותר, ויתרה מכך, ניתן גם לבדוק השפעות של טיפול על המוח. המודל התלת ממדי, שייבנה בעזרת Blue Gene, מחשב העל של IBM, ידמה את

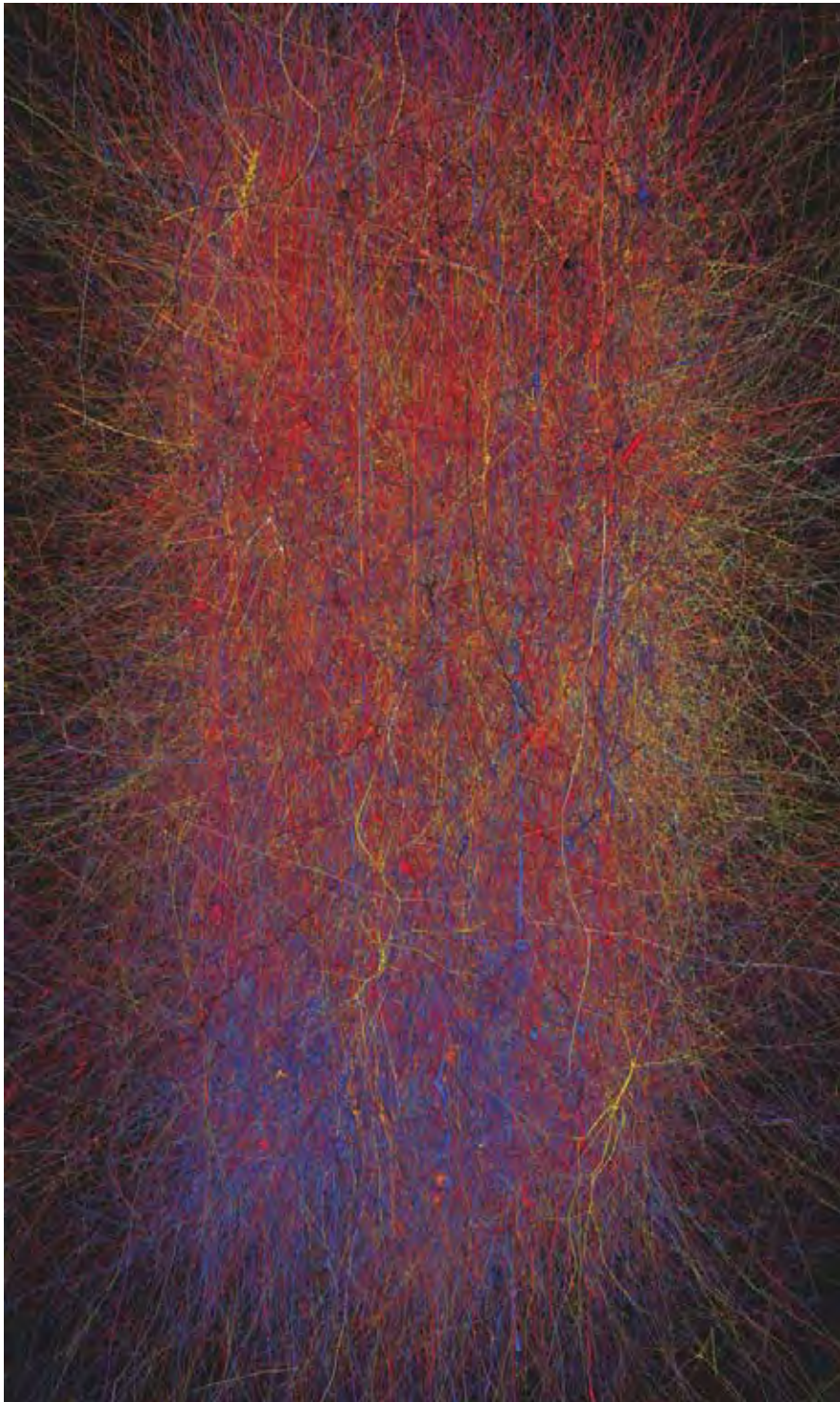
כל תאי העצב המרכיבים אותו והחיבורים הסינפטיים המקשרים ביניהם".

המטרות

באתר הרשמי של הפרויקט (<http://bluebrain.epfl.ch>), תחת הכותרת 'מה הפרויקט אינו', נכתב "פרויקט המוח הכחול הוא ניסיון לפרק את התכנון של המוח, לחשוף כיצד הוא מתפקד ולשמש ככלי למדעני מוח ולמחקרים רפואיים. הפרויקט אינו ניסיון ליצור מוח. הוא אינו פרויקט לבנינה מלאכותית, למרות, שיתכן שיום אחד נגיע לתוכנות ביחס לאופי הבסיסי של האינטליגנציה ולתודעה בעזרת שימוש בכלי זה. פרויקט המוח הכחול ממוקד ביצירת הדמיה פיזיולוגית ליישומים ביו-רפואיים".

"ישנם שני היבטים לפרויקט", מסביר פרופ' שגב. "האחד נועד לבניית מסד נתונים מסודר של המוח, הנובע מתחושה ברורה שמדענים הזניחו את הנתונים שנאספו במאה השנים האחרונות בחקר המוח. מאמרים רבים מאוד התפרסמו בעקבות הממצאים שהתגלו במעבדות שונות ברחבי העולם, אבל הנתונים המקוריים, למשל ביחס לאנטומיה של המוח, לפעילות הגומלין החשמלית והכימית בין התאים השונים, החיבורים והפעילות הכוללת של המוח, כגון זו הנרשמת ב-EEG או fMRI ועוד נתונים רבים, אבדו, ואינם קיימים יותר. הפרויקט נולד, בין השאר, בעקבות המחשבה שהאובדן הזה הינו אסון גדול. כי כדי ליצור מסד נתונים מסודר, אנו חייבים את המידע הנצבר כפי שנעשה בפרויקט הגנום האנושי. בפרויקט המוח הכחול אנו מנסים למסד את המידע בצורה מסודרת כך שכל המעבדות בעולם, העוסקות בחקר המוח יארגנו את החומר באותו מסד נתונים גדול ועל פי אותם פרמטרים בתבנית אחידה של ריכוז מידע על בסיס אחד. כמובן שזה יחייב לשנות את תרבות העבודה של המדענים במטרה ליצור שפה משותפת, אחידה, שתאפשר בהמשך להשוות נתונים ולעבוד איתם בצורה משותפת וכוללת".

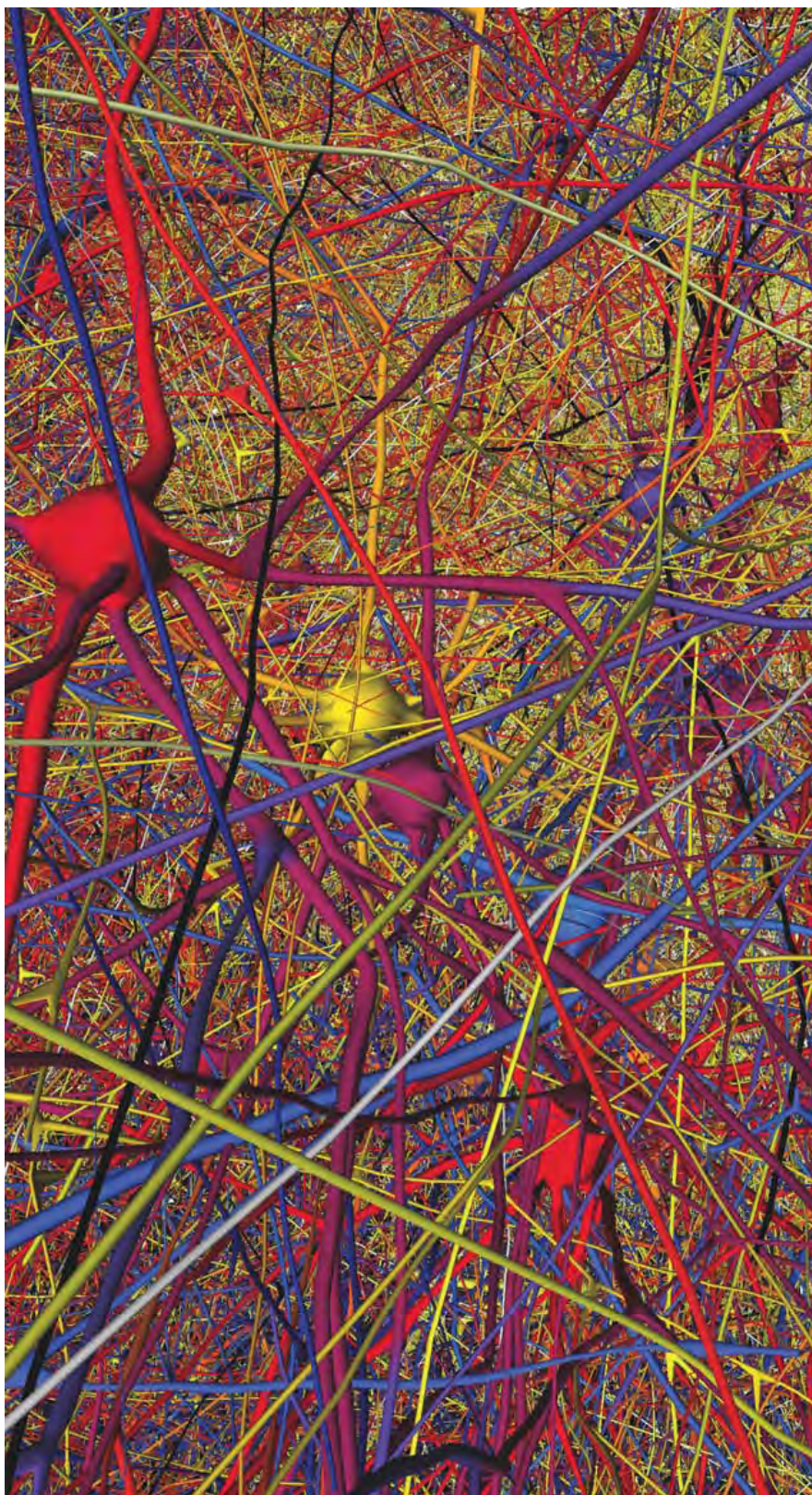
"החלק העמוק והמעניין יותר בפרויקט הינו בניית המודל הממוחשב של המוח", אומר פרופ' שגב ולהמחשת חשיבותו של המודל הממוחשב, בדרך אל ההבנה של המוח הוא מזכיר את מקרה חללית הקולומביה שהתרסקה בארה"ב. "כשהחללית קולומביה, שבה היה גם אילן רמון, התפרקה לפני כשש שנים בחלל האטמוספירה, לא היה ברור מה קרה שם ומה השתבש וגרם לאסון. בעקבות לחץ עצום מהקהל, קנו האמריקנים מחשב-על של סיליקון גריפיקס ואלפי מדענים עברו על



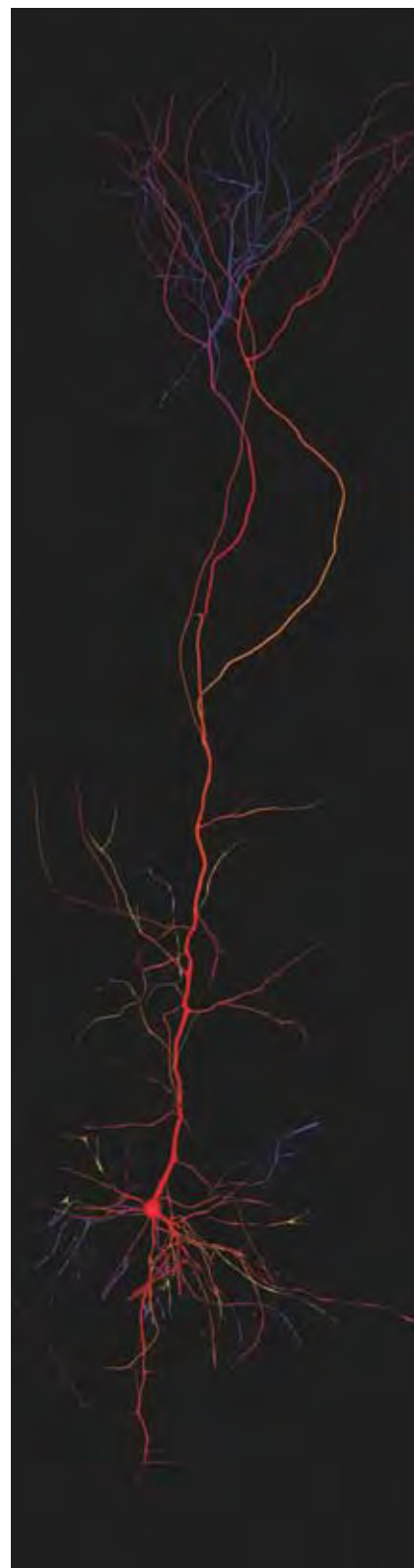
תמונה 1. מוצגים 1000 תאים (מתוך 10,000) בעמודה קורטיקלית על שש השכבות בעמודה שכזאת. מודל המחשב במסגרת פרויקט המוח הכחול מאפשר לבנות תאור מתמטי מפורט של העמודה, כאשר כל תא עצב מיוצג במעבד יחיד מתוך 10,000 המעבדים במחשב ה-Blue-Genie המצוי בלוצרן, שווייץ. הפעילות החשמלית בעמודה זאת מוצגת באמצעות צבעים - אדום מייצג מתח על-סופי וכחול מתח תת-סופי. במודל זה מחוברים התאים (המעבדים במחשב) זה לזה באמצעות "סינפסות" - שאף הן מיוצגות באמצעות מודל מתמטי מתאים.

שבמהלך המעוף והכניסה לכדור הארץ, ניתקה חתיכת קרח מגוף החללית ויצרה חריץ בכנף והוא זה שגרם להתפרקות החללית.

בניית הדמיה של החללית והאטמוספירה, כיוון הרוח וכל הפרמטרים שהרכיבו את התמונה הכללית. רק בעזרת המחשב הענק הזה גילו



תמונה 3. zoom-in אל תוך העמודה הקורטיקלית שבתמונה 1. כפי שניתן לראות היטב, רוב רובה של העמודה (והמוח כולו) מורכב מסיבים - דנדריטים מאקסונים. עיקר פעולת החישוב ועיבוד המידע נעשים על גבי העץ הדנדריטי ואולי הקלטים הסינפטיים שעל פניו.



תמונה 2. תא עצב פירמידלי מקליפת המוח של העכבר, ששוחזר בתלת מימד. המודל הממוחשב של תא זה מציג את המתח לאורך מבנה התא, בעקבות גירוי גוף התא ברם דפולריזטור על סיפי. צבע אדום - פוטנציאל פטולה המתפשט באקסון ובדנדריט



פרופ' עיזן שגב

כמו בסימולציה של החללית, על מנת לגלות את הפרט שגורם לכשל, כך גם בהבנה של מכונה כל כך מורכבת כמו המוח, צריך לבנות הדמיה של המוח על כל הפרטים המרכיבים אותו במחשב-על שעדיין לא נבנה בעוצמה הנכונה ולחקות את פעילות המוח. כמו שבמקרה ההוא הסימולציה הממוחשבת של החללית איפשרה לאתר את מקור התקלה, כך סימולציה ממוחשבת מפורטת של המוח, באמצעות מחשב-על שייבנה בשנים הקרובות, תבהיר לנו מהם הגורמים לתקלות שונות במוח החולה".

ההדמיה

צוות המומחים שעליו נמנה פרופ' שגב, עורך סימולציה של קטע קטן מהמוח על מנת להתנסות בתהליך. "אנו עורכים כיום סימולציה של חתיכת מוח קטנה כדי לראות איך אותה פיסת מוח פועלת, כדי להבין מה קורה במכונה הזו, כשמשהו מתקלקל, כשהרשת העצבית חולה", מסביר פרופ' שגב. "בפועל, אין לנו כיום כל הידע הנדרש, ולכן אנו צריכים להכיר את כל סוגי התאים במוח ואת כל סוגי החיבורים ביניהם ואיך הם משתנים. כל החוקים והפרמטרים האלה צריכים להיכנס למודל שלנו. במוח נמצאים ביליוני תאי עצב (ניורונים). הקורטקס, קליפת המוח האחראית על התפקודים הגבוהים במוח, בנויה מכמיליון אבני בניין קטנות הנקראות עמודות, ונראות כמו חביות קטנות בנפח של כמ"מ מעוקב כל אחת. בכל עמודה כזו כעשרת אלפים עד מאה אלף תאים, כעשרת אלפים ניורונים וכמיליארד קשרים ביניהם.

לכל עמודה תפקיד פונקציונאלי חישובי מוגדר באחת המערכות - מערכת הראייה, השמיעה וכו'. כך לדוגמה, עמודה מסוימת בקליפת המוח הראייתית מגיבה חזק באופן חשמלי כשהעין רואה זווית מסוימת בעולם הראייתי והתגובה הזו, ביחד עם התגובות בעמודות אחרות, מרכיבות את התמונה כולה. במקרה השמייתי, יש עמודה המגיבה חזק לצליל בתדר מסוים וכל התגובות לכל הצלילים יוצרות יחד את המוזיקה הכוללת. לפיכך, כל עמודה ממונה על אספקט אחד, בחלק שהיא אחראית עליו, במערכת הראייה, השמיעה וכו', וכולן יחד, כל הפרטים הקטנים הללו, יוצרים את התמונה הכללית. בעוד בניית סימולציית מחשב של פעילות תא עצב בודד הינה משימה פשוטה יחסית, ואנו אף יכולים כיום לבנות עמודה אחת של המוח, המכילה 10,000 תאים, הדמיית פעילותם של מיליארדי התאים הקשורים ביניהם בקשרים עצביים דורשת יכולת חישובית גדולה במיוחד. אנו רוצים

שלו למעלה מ-8,000 מעבדים מקבילים. כוחו החישובי העצום של מחשב זה מאפשר ביצוע כ-28 טריליון חישובים בשנייה וביצוע של מספר החישובים שהוא מסוגל לבצע ביום עשוי להימשך שנים אחדות במחשב שולחני רגיל. זהו אחד מ-15 המחשבים הגדולים ביותר בעולם כיום. במחשב "המוח הכחול" כל מעבד אחראי לייצג באופן מתמטי את פעולתו החשמלית של ניורון יחיד, דבר המאפשר הדמיה מקבילית של רשת עצבית עם כעשרת אלפים ניורונים, המקושרים זה לזה בעשרה מיליארד סינפסות.

הצוות המרכיב את הפרויקט

כ-100 מומחים, מדעני מוח, ביולוגים וחוקרים מתחום מדעי המחשב, מרכיבים את הצוות העובד על הפרויקט. הצוות הישראלי, שפרופ' שגב עומד בראשו, עוסק בצד הייצוג המתמטי של הרשת. "אני המודליסט, העוסק בצד החישובי, בבניית המודל עם המחשב. תפקידי לייצג את התאים באופן מתמטי. הצוות השוויצרי, המקומי, מביא את הנתונים הפיזיולוגיים האנטומיים של המוח ולאחרונה הצטרפה ממשלת ספרד באופן רשמי לפרויקט, העומד להפוך לפרויקט בינלאומי. "אני מקווה שכל מדינה תתרום כסף וידע כדי שהאנושות כולה תנכס את הידע המצטבר על המוח בעולם כולו", אומר פרופ' שגב. לשאלה, איזה מוח הוא הופך למודל, הוא משיב "כמו בגנום האנושי, גם אנחנו מתייחסים למוח ממוצע גנרי, ואחר כך נעשה וריאציות על המודל ונשווה את השינוי למשל בין מוח חולה לבריא ובין מוח אחד למשנהו".

ליצור מודלים של כל העמודות הללו, כדי שתהיה לנו סימולציה של המוח כולו", הוא אומר.

בראשית, יצרו החוקרים תאי עצב ממוחשבים מתוך מאגר של 400 סוגי תאי עצב שונים בגודל ובצורה, כשכל תא עצב מקושר לעשרות ואלפי תאים אחרים באמצעות מערכת קשרים עצביים סבוכה. בהדמיה, מקשר המחשב בין התאים במבנה תלת-מימדי ונוצרת תמונת תלת מימד ויזואלית של פעילות המודל. בנובמבר 2007 הכריזו המומחים על השלמת השלב הראשון של הפרויקט. ההישגים שאליהם הגיעו בשלב זה היו יצירת תשתית להבניה אוטומטית, על פי דרישה, של מעגלים עצביים שנבנו על פי המידע הביולוגי; תהליך חדש של הדמיה וכיל, המנתח באופן אוטומטי ושיטתי את המהימנות הביולוגית והעקביות של כל שינוי במודל; ומודל של העמודה הקורטיקלית עצבית ברמת התא, שנבנה כולו ממידע ביולוגי ושיכול כעת לשמש ככלי מפתח למחקר המבוסס על הדמיה של כל רשת עצבית רצויה.

מחשב העל

שמו של הפרויקט 'המוח הכחול' נגזר מהמחשב שעליו הוא נעשה. המדובר, כפי שמסביר פרופ' שגב, במחשב-על של IBM. "המחשב של IBM, שעליו עשו את פרויקט הגנום האנושי נקרא "The Blue Gene", ואנו הפכנו אותו ל-"The Blue Brain". אנו עובדים על ממשק מוח-מכונה (BMI - Brain Machine Interface) על בניית מודל מתמטי מורכב של המוח. בניית הדמיית מחשב מפורטת של מילימטר מעוקב בקליפת המוח, מתאפשרת בעזרת מחשב-על



מה החדשות המעניינות ביותר ששמעת בכנס AES?

בתהליכים קוגניטיביים גבוהים ביותר. במידה רבה עבודה אלגנטית זו מהווה המשך מודרני לקביעה הקלאסית של תפקודי חלקי המוח על ידי פנפילד לפני 50 שנה.

פרופ' סם ברקוביק, University of Melbourne, Australia

התערבות כירורגית

הנושא שזכה למירב ההתעניינות בכנס נגע להתערבויות הכירורגיות באפילפסיה, ובפרט לגרייה חשמלית כאמצעי טיפול. היו לפחות 4 ישיבות שהתייחסו להשתלות אלקטרודות עומק (עם אולמות דחוסים). הרעיון הוא להשתיל אלקטרודות עומק, אם להפוקמפוס למנוע את הופעת ההתקף או לתלמוס כדי למנוע את התפשטותו. המועמדים להשתלה הם חולים שלא ניתן לנתחם לאור תוצאות מבחן Wada או כאלה שטיפול על ידי גירוי וואגאלי נכשל. הטיפול עודנו ניסיוני והפרמטרים של הגירוי עדיין אינם סופיים. התוצאות הראשוניות התבססו על גירויים בי-פולאריים בתדירות גבוהה. כיום מתבצעים חמישה מחקרים כאלה. תופעות הלוואי המדווחות כוללות חרדה, דיכאון, והפרעות זיכרון. למרות התוצאות הראשוניות המעודדות נדרש מעקב ארוך טווח. יש כנראה הסכמה כי הטיפול באפילפסיה בעזרת גרייה חשמלית לעומק המוח יכול אולי להיות בעתיד טיפול בחירה, אך יש צורך במעקב ממושך יותר. המנגנון איננו ברור לחלוטין, וכן לא ידוע מי החולים המתאימים ביותר לצורת טיפול זו, ומהם האתרים המועדפים לגירוי להשגת תוצאות אופטימליות. מתוכננים ניסויים מבוקרים.

ד"ר פאני אנדלמן, היחידה לניתוחי אפילפסיה, ביה"ח איכילוב

מידע נוסף

תוצאות מחקר NEAD שדווחו בכנס הצביעו על הסכנות שבשימוש בוולפרואט בהריון. נוסף להשפעות הטרטוגניות הידועות, הוכח בעבודה זו קיום סיכון להפרעה בהתפתחות הקוגניטיבית של ילדים אשר אמותיהם טופלו בעת ההריון בוולפרואט.

Zarontin יעילה יותר

מחקר מבוקר, רב מוסדי, כפול סמיות המתבצע עתה בארה"ב מצביע על כך כי התרופה Zarontin (ethosuximide) (אשר הוצאה מהשימוש השוטף כאן בארץ ומצריכה אישור מיוחד) יעילה יותר בטיפול ב-Childhood Absences בהשוואה לחומצה ולפרואית ועוד יותר בהשוואה ל-Lamotrigin שהן נכון להיום התרופות המשמשות כקו הראשון לטיפול במחלה זו בארץ.

ד"ר ישראל מטות, נירולוגיה של הילד, ביה"ח הדסה, הר הצופים, ירושלים

בירור גנטי

אחת התופעות שצינו את הכנס הייתה ההעברה המהירה בין מחקר בסיסי לשימוש קליני מעשי. דוגמא מצויינת לכך הייתה בשני סימפוזיונים, האחד Ion Channel Traffic Jams in Epilepsy שאורגן על ידי, שבו נידון האם וכיצד ריגוש של נוירונים נקבע לא על ידי תעלה יונית אחת אלא על ידי שיווי משקל והפעלה יחידנית של מספר תעלות. למרות שהנושא נראה רחוק משימוש קליני, בסימפוזיון השני שהוקדש לתסמונת Dravet, נידונה השפעת מוטציות בתעלות יוניות (כגון תעלת הנתרן SCN1A) בגרימת האפילפסיה הקשה הזו בתינוקות. כיום יש המלצה לבירור גנטי של תינוקות עם התכווצויות חום אשר בהם מופיעות בהמשך גם התכווצויות ללא חום.

פרופ' טלי ברעם, University of California, Irvine, CA, USA

גירויי ראייה

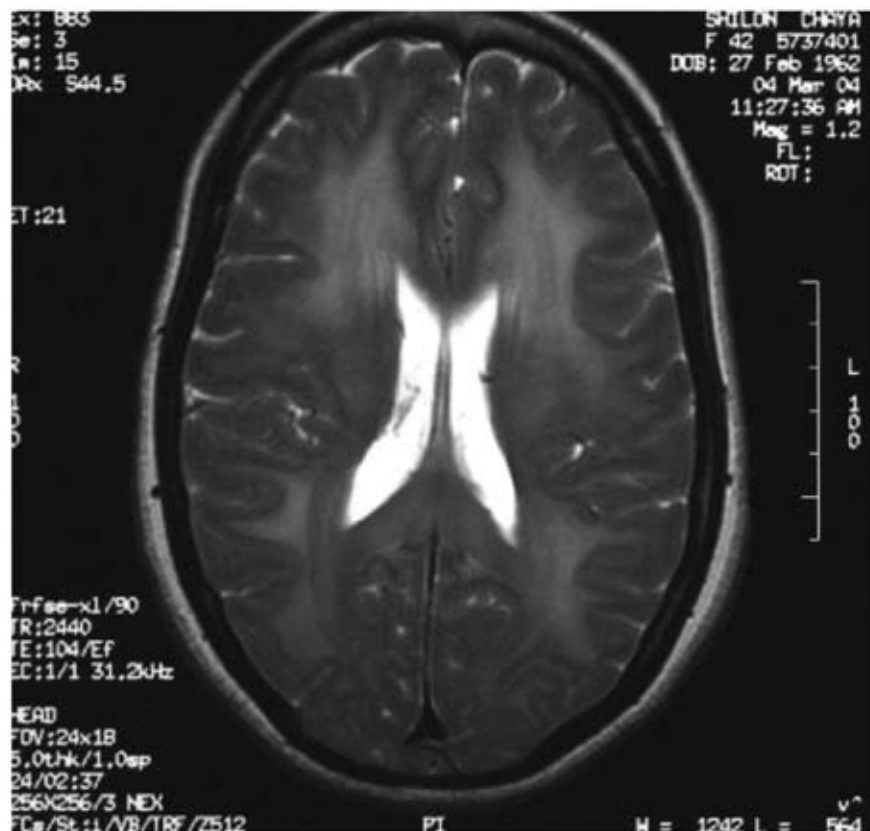
אחת ההרצאות המרכזיות בכנס ניתנה במסגרת הסימפוזיון הנשיאותי ע"י פרופ' יצחק פריד, שתאר סדרת ניסויים בהם נערך רישום מתאים בודדים באונת הרקה בחולים עם אפילפסיה, ומדידות תגובתם לגירויי ראייה. נמצאו נוירונים שהגיבו רק לדמות מסוימת, של אנשים מפורסמים או דמויות טלביזיוניות. התגובה לא הייתה תלויה בתמונה עצמה אלא במרכיבים של פירוש התמונה, כלומר נוירונים המעורבים



מקרים חריגים ומלמדים

אסירה במצב בלבול חריף

ד"ר אוולניה שבצוב



תמונה 1. ממצאי בדיקת MRI (סדרת T2). נראים שינויים נרחבים בחומר הלבן בשתי ההמיספירות

בת 42 הועברה לבית החולים מבית סוהר בגלל מצב בלבול חריף אשר החל שלושה ימים טרם קבלתה. אז התחילה להיות באגיטיה, דיברה לא לעניין ואיבדה שליטה על השתן והצואה.

עד אז היא הייתה בריאה אף שהייתה מכורה לסמים.

בבדיקה, החולה הייתה בהכרה מלאה ושיתפה פעולה באופן חלקי. התמצאותה בזמן ובמקום הייתה לקויה, עצבי הגולגולת היו תקינים והכוח וטונוס שרירים בגפיים היו תקינים. כל ההחזורים הגידיים נמצאו ערים למדי ולא הופקו החזורים פתולוגיים. תפקודי המוח היו שמורים, ובדיקות מעבדה כולל ספירת דם, סוכר, אקלטורליטים, תפקודי כליות וכבד היו תקינים. רמת אמוניה, לקטט ורמת ויטמינים (B₁ B₁₂, folic acid) היו בתחום הנורמה.

כמו כן, דגימה מנוזל השדרה הייתה תקינה. בדיקות טוקסיקולוגיות בשתן הראו עקבות של בנווריאופינים, Phencyclidine (PCP), methamphetamine-1.

לאישה בוצע CT מוח בלי ועם חומר ניגוד שהיה תקין. EEG הראה האטה כללית קלה עם האטה אינטרמיטנטית פרונטו-טמפורלית דו-צדדית.

בהמשך, נעשה MRI מוח אשר גילה שינויים דיפוזיים בחומר הלבן בשתי ההמיספירות (תמונה 1).

במשך החודשים הבאים מצבה של החולה השתפר באופן ספונטני. היא חזרה לבית הסוהר, אך נשארה עם ירידה קוגניטיבית קלה.

אבחנה:

Toxic leukoencephalopathy m/p due to ecstasy abuse.

דיון:

MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) או ecstasy הוא נגזרת של methamphetamine. בדומה לתסמינים של שימוש באמפטמין, הוא יכול לגרום לעלייה בחום, הזיות והפרעות אחרות

רעילה ישירה של התרופות הנ"ל על אנדוליום. הסימפטומים של PRES כוללים כאבי ראש, התקפים אפילפטיים, בלבול והפרעות ראייה. הפגיעה האנטומית הבולטת נמצאת בחומר הלבן של החלק האחורי של שתי ההמיספירות, אך תוארה גם מעורבות של גזע המוח והמוחון. רוב המקרים של PRES הם הפיכים וחולפים בדרך כלל תוך שבועות ספורים.

בפרצפציה. מחקרים חדשים הראו ש-MDMA גורם לעלייה של דופאמין וסרוטונין במוח וייתכן שמהווה גורם סיכון להופעה של הפרעות ניורופסיכיאטריות.

תסמונת ה-PRES (Posterior reversible leukoencephalopathy Syndrome) יכולה להופיע אחרי חבלת ראש, הרעלת הריון או כתוצאה מהשפעת תרופות סימפטומטיות או אימונוסופרסיביות.

מנגנון הפעולה לא ברור - הפגיעה מתרחשת כנראה על רקע התכווצות כלי דם מוחיים בעקבות עלייה בריכוז של אנדולין כתוצאה מהשפעה

ד"ר אוולניה שבצוב, המחלקה לנירולוגיה, מרכז רפואי אסף הרופא



מחקרים קליניים חדשים

אלצהיימר

טיפול במחלת אלצהיימר בתכשיר חדש - מעכב של האנזים גמא-סקרטאז - למניעת התקדמות המחלה. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות בפאזה III, מיועד לחולים במחלת אלצהיימר בדרגת חומרה קלה עד בינונית המטופלים כבר בתרופה מקובלת במחלה, אשר יקבלו בנוסף מינון נמוך או גבוה של תרופת המחקר או פלצבו במשך 23 חודשים. בהמשך מתוכנן מחקר פתוח, במסגרתו יקבלו כל המשתתפים את התרופה הפעילה.

פרטים אצל מרי, בית חולים ברוזלי, מתאמת מחקרים, טל: 08-6745958, או אצל ד"ר מילוא, 052-2938758, בית חולים איכילוב, רחל, מתאמת מחקרים, טל: 052-6973698, או אצל ד"ר וכפוב, טל: 052-4262399

או פרופ' אהרון או ד"ר קליאוש דוריטה, ביה"ח רמב"ם בטלפונים - 04-85431901 או לפנות למתאמת המחקר ואחות המרפאה - מיכל לבכי 04-8543439

פרקינסון

טיפול בשני מינונים או פלצבו של Safinamide, מעכב MAO-B סלקטיבי, הפיך ופוטנטי חדש. בחולי פרקינסון בדרגה II-IV עם פלוקטאציות ומצבי OFF המקבילים L-Dopa וטיפול אופטימלי מקובל בפרקינסון.

המחקר הוא בינלאומי, רב מרכזי, אקראי ומבוקר פלצבו בפאזה III למשך חצי שנה, שאחריה תהיה אפשרות לעבור למחקר פתוח ארוך טווח בתרופה.

פרטים אצל ד"ר רון מילוא, בית החולים ברוזלי, אשקלון, טל: 08-6745958, 052-2938758, אצל ד"ר שבתאי, בית חולים איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913 או אצל פרופ' ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218

בדיקת פוטנציאל ההתמיינות של תאי גזע לתאי עצב ממח עצם של חולי פרקינסון ו-ALS.

פרטים אצל פרופ' ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218

מחקר מבוקר כפול סמיות לבדיקת בטיחות, סבילות ויעילות תרופה Neu-120 נגד דיסקינזיות בחולי פרקינסון המטופלים בלדופא.

פרטים אצל פרופ' ג'לדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218

מחקר מבוקר כפול סמיות לבדיקת יעילות של תכשיר חדש דמוי אמנטדין כטיפול בדיסקינזיות. הטיפול הקודם יימשך במהלך הניסוי שנמשך חודש, וכולל אשפוז למשך שני לילות.

פרטים אצל ד"ר שבתאי, ביה"ח איכילוב, טל: 052-4266741, 03-6974913.

טרשת נפוצה

טיפול בטרשת נפוצה התקפית-הפוגתית בנוגדן המונוקלונלי Campath-1H (Alemtuzumab) בשני מינונים הניתנים בעירוי לווריד פעם בשנה בהשוואה לטיפול ברכיף. על החולים להיות בגיל 18-55, עם EDSS = 0-5.0, משך מחלה עד 10 שנים, התקף אחד לפחות בשנה אחרונה או שניים בשנתיים אחרונות וטיפול קודם (מעל חצי שנה) באינטרפרון ביתא או קופקסון.

פרטים אצל מרי - מתאמת מחקרים בבי"ח "ברזילי" - 08-6745958, 052-4224680, או ד"ר מילוא - 052-2938758

מחקר הבודק את יעילות הפחתת עייפות והשפעה על איכות חיים של MODAFINIL (PROVIGIL), בחולי טרשת נפוצה (RRMS) הסובלים מעייפות והמתחילים טיפול ב-AVONEX. החולים נמצאים במעקב במהלך שנה. המחקר רב מרכזי, אקראי והשוואתי.

פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481

שבץ מוח

TIMI 50 - TRA2P: מחקר להערכת יעילות ובטיחות של תרופה חדשה - SCH 530348 (אנטגוניסט לקולטן של תרומבין), בשילוב עם טיפול מקובל, למניעה שניונית של אירועים איתורומבוטיים איסכמיים.

מיועד לחולים עם היסטוריה של טרשת: חולים לאחר אירוע לבבי או מוחי בשנה האחרונה או חולים עם מחלת כלי דם היקפיים סימפטומטית. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות בפאזה 3. החולים יקבלו תרופת מחקר או פלצבו במשך שנתיים.

פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481

ARISTOTLE: טיפול בתרופה חדשה - מעכבת של גורם קרישה XaFXa. מדובר בטיפול מונע לשבץ מוח איסכמי/המורגי או תסחיפי סיסטמי, בחולים עם פרפור פרוזודורים וגורמי סיכון נוספים לשבץ מוח. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות, בפאזה 3.

פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481

ANCROD - ACUTE STROKE: טיפול תוך ורידי (חומר המופק מארס נחשים), בעל תכונות תרומבוליות (דה-פירינוגניציה), הניתן תוך שש שעות מהתחלת תסמינים של אירוע מוחי איסכמי. חולים הנכללים במחקר הינם בגילאי 18 ומעלה עם NIHSS יותר מ-5.

משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, הגליל המערבי, רמב"ם, ברוזלי, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה.

פרטים אצל ד"ר שופין, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266735.

שעברו אירוע מוחי או התקף לב ב-12 החודשים האחרונים. מדובר בתכשיר שפעולתו הינה במנגנון של selective thrombin receptor blocker שניתן גם לחולים המקבלים ASPIRIN או PLAVIX כתוספת לטיפול הקיים. פרטים אצל ד"ר שופין או ד"ר בוזה, בי"ח איכילוב, טל: 03-6973414/24

סיגרנה

טיפול בתרופה חדשה - MK-0974 (אנטגוניסט תחרותי סלקטיבי של קולטן CGRP) לטיפול אקוטי של מיגרנה עם וללא אאורה. הטיפול מיועד לחולים הסובלים ממיגרנה מעל שנה החווים 8-1 התקפים בינוניים עד קשים לחודש. פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481 ואצל ד"ר מוסק, בי"ח איכילוב, 03-6974874

טיפול בסובלים מכאב ראש כרוני יומי (מעל 15 יום בחודש) בעזרת רפלקסולוגיה. יינתן טיפול אמיתי ומדומה ברפלקסולוגיה אחת לשבוע במשך 12 שבועות וייערך מעקב איכות חיים. פרטים אצל ד"ר אמנון מוסק, המרפאה לכאבי ראש, המחלקה לנזירולוגיה, המרכז הרפואי ת"א, 03-6974874

ANCROD: תרופה חדשה (Viprinex) לטיפול בשבץ מוח איסכמי, הניתנת דרך הווריד תוך 6 שעות מתחילת השבץ. המחקר בינלאומי, אקראי, כפול סמיות, מבוקר פלצבו. החולים נמצאים במעקב במשך 90 יום. משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, הגליל המערבי, רמב"ם, ברזילי, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה. פרטים אצל ד"ר גרוס, בי"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481 ואצל ד"ר שופין, בי"ח איכילוב, 052-4266735

IRIS (insulin resistance intervention after stroke trial): מחקר למניעה שניונית לאחר אירוע מוחי איסכמי או TIA בחולים בעלי עמידות לאינסולין, תוך חצי שנה מאירוע מוחי, בגילאי 45 ומעלה. משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, רמב"ם, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה. פרטים אצל ד"ר שופין, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266735.

TABASCO: מחקר עוקב (פרוספקטיבי) לאחר אירוע מוחי איסכמי ראשון או TIA, במטרה לבדוק מנבאים להתפתחות שטיון, אירוע מוחי חוזר ונפילות בגילאי 50 ומעלה. פרטים אצל ד"ר שופין, בי"ח איכילוב, טל: 052-4266735.

TIMI 50: מחקר למניעה שניונית של אירוע מוחי איסכמי לחולים מגיל 18



:::: הנחיות לאבחון וטיפול ניראלגיה טריגמינלית ::::

Trigeminal Neuralgia

ד"ר בוריס שיכמן

לנגליון גסריאני (Gasserian ganglion). שני ניסויים נרדמאליים מבוקרים (דרגה I) לא הראו השפעה על הכאב של הזרקות סטרפטומיצין יחד עם לידוקאין לעומת לידוקאין בלבד. שיטות אחרות כגון קריוטרפיה, נאוראקטומיה, הזרקות אלכוהול, הזרקות פנטל, דיקור סיני, הרס עצבי בגלי רדיו, תרמוקואגולציה דווחו כקבוצות מקרים (דרגה IV) והראו חזרת הכאבים תוך שנה אצל 50% מהחולים. לשיטות אלו אופיינית תחלואה נמוכה. ב. שיטות מכוונות דרך העור אל נגליון גסריאני (rhizotomies).

שיטות אלו כוללות חדירה דרך פורמן אוכלה עם קטלה עם פגיעה תחת שליטה את בנגליון הטרמינלי או השורש על ידי השפעה תרמית (radiofrequency thermocoagulation) RFT, השפעה כימית (הזרקות גליצרול) או בעזרת לחץ מכני על ידי בלון שהוכנס לתוך Meckel's cave. קיימים מחקרים בודדים בלתי מבוקרים של קבוצות מקרים לגבי טיפול תת עורי. ל-90% מהחולים הכאבים חלפו, אך כעבור שנה נשאר בין 68% ל-85%, וכעבור 3 שנים רק 64%-54% נותרו ללא כאבים. אחרי 5 שנים מביצוע ה-REF 50% מהחולים נשארו ללא כאבים.

איבוד תחושה בפיזור של העצב הטרמינלי מתפתח אצל 50% מהחולים. שכיחות של 6% - anesthesia dolorosa. סיבוכים חמורים יותר לאחר הניתוחים כוללים דלקת קרומי המוח, לרוב אספטי ב-0.2%.

ג. ניתוחים בעזרת סכין גמא (gamma knife surgery) קרינה מכוונת לשורש הטרמינלי בגומה האחורית. פורסמו 3 עבודות (דרגה III). כעבור שנה מהטיפול 69% מהחולים היו ללא כאבים, כעבור 3 שנים המספר ירד ל-52%. ירידת הכאב בדרך כלל מופיעה רק לאחר כחודש. סיבוכים תחושתיים היו ל-6%-13% מהחולים, ללא הופעת anesthesia dolorosa.

ד. דקומפרסיה מיקרו-וסקולרית (microvascular decompression): הפעולה הניירוכירורגית העיקרית. היא דורשת קראניוטומיה וכניסה לעצב הטרמינלי בתוך הגומה האחורית לצורך גילוי של כלי דם הלוחצים על העצב ונטרולם. 5 עבודות התפרסמו בנושא זה בדרגה III. 90% מהחולים היו ללא כאב לאחר הניתוח, 80%

הפרעה סימפטומטית. מעורבות של הענף הראשון עם עמידות לטיפול כנראה איננה קשורה לעליית סיכון לנ"ט סימפטומטית. הפרעה בהזורים הטרמינליים (רגישות 87%, ספציפיות 94%) עשויה להבדיל בין מחלה קלסית וסימפטומטית (מחקר אחד בדרגה I ושני מחקרים בדרגה II).

א. האם לחולי נ"ט קלסית הבדיקה האופטימלית בזיהוי של לחץ נאורו-וסקולרי היא MRI? כיום, לאור תוצאות מנוגדות של עבודות שונות אין מספיק נתונים כדי להמליץ או להפריך שימוש ב-MRI במטרה לשלול לחץ כזה. ב. מה התרופות היעילות לכאב על רקע נ"ט קלסית?

• קרבמזפיין (Carbamazepine) הוכחה כיעילה לשליטה על כאבים (מחקרים מרובים בדרגה I ו-II). אוקסרקבזפיין (Oxcarbazepine) כנראה יעילה אף היא לטיפול בכאבים אלה (שלושה מחקרים בדרגה II).

• בקלופן (Baclofen), למוטריגין (Lamotrigine) ופימוזיד (Pimozide) גם הן יכולות לעזור בטיפול (מחקר בודד בדרגה II לכל תכשיר).

• הרדמה מקומית של הענף הראשון הוכחה כיעילה נגד כאב (מחקר בודד דרגה I).

• אין מספיק נתונים לכיסוס שימוש בקלונופס, גאבאפנטין, פניטואין, טיזידין, קפסאצין מקומי וחומצה וולפרואית.

א. מה התרופות היעילות לכאב של נ"ט סימפטומטית?

אין עבודות שהוכיחו יעילות תרופות כנגד כאב על רקע זה.

א. האם יש מקום לטיפול פראנטרלי כטיפול בנ"ט חריפה?

כעת אין מספיק נתונים כדי לבסס טיפול תוך ורידי בנ"ט חריפה (מחקר דרגה IV).

א. מה ההתוויות לטיפול כירורגי? אין כעת הנחיות מבוססות לטיפול כירורגי בנ"ט (שני מחקרים דרגה II).

א. איזו שיטה כירורגית גורמת לחלון המקסימלי ללא כאבים?

א. שיטות היקפיות: שיטות אלו כוללות חסימה או הרס של העצב הטרמינלי, בחלקן דיסטלי

ויראלגיה טריגמינלית (נ"ט) היא סיבה שכיחה לכאבים בפנים. בסקר חדש שמתבסס על חקר של הספרות הקיימת בנושא זה שהתפרסם באוגוסט 2008 על ידי American Academy of Neurology יש ניסיון לענות למספר שאלות לגבי אבחון וטיפול במחלה זו.

נ"ט מוגדרת כהתפרצות פתאומית חוזרת של כאבים חזקים קצרים ודוקרים, בדרך כלל חד צדדיים, בפיזור של ענף אחד או יותר של העצב הטרמינלי. השכיחות השנתית של נ"ט היא בין 4 ל-5 מקרים על מאה אלף איש. לפי הקלסיפיקציה האחרונה של International Headache Society מבדילים את נ"ט לנוראלגיה קלאסית וניירולוגיה סימפטומטית. הראשונה כוללת מקרים ללא אטיולוגיה ידועה, במילים אחרות נוראלגיה אידיופטית, או עם אפשרות של לחץ על שורש העצב הקרניאלי החמישי על ידי כלי דם. אבחנת נ"ט קלאסית דורשת חוסר ממצאים חולניים בבדיקה הקלינית.

אבחנת נ"ט סימפטומטית נעשית בנוכחות של נגע סטרוקטורלי (פרט לקומפרסיה וסקולרית על העצב). המצבים החולניים כוללים טרשת נפוצה, גידולים ומחלות עם מעורבות של בסיס הגולגולת.

א. מה הסיכוי לזהות נגע סטרוקטורלי בבדיקות הדמיה רוטיניות (MRI, CT) חוץ מלחץ וסקולרי של העצב הטרמינלי?

הסיכוי לזהות נגע סטרוקטורלי על סמך בדיקות הדמיה רוטיניות הוא סביב 15% (דרגת מחקרים III).

א. מה בדיקת הבחירה לזיהוי נ"ט סימפטומטית?

לחלואה עם נ"ט בגיל צעיר (דרגת מחקר I אחד ושלושה מחקרים בדרגה II) ותגובה אבנורמלית של פוטנציאל מעוררים (evoked potentials) של העצב הטרמינלי (שני מחקרים בדרגה II ושני מחקרים בדרגה III) כנראה מעלים סיכוי לקיום הפרעה סימפטומטית. אמנם קיימת חפיפה עם חולי נ"ט קלסית וזה מוריד את המשמעות של הקריטריונים הקליניים האלו.

הפרעה תחושתית בפיזור של העצב הטרמינלי, ונ"ט דו-צדדית כנראה מעלים סיכון לקיום

כנסים מסביב לעולם

7-6 בינואר 2009, מלון דן פנורמה, תל אביב
כנס החברה לנירולוגיה

19 בינואר 2009, בית החולים, תל השומר
כנס החברה הישראלית לחקר השינה

21 בינואר, מלון שרתון סיטי טאואר, רמת גן
כנס הליגה הישראלית למניעת אפילפסיה

3-2 בפברואר 2009, וושינגטון הבירה, ארה"ב
Drug Discovery for Neurodegeneration
www.alzdiscovery.org

17-16 בפברואר 2009, תל אביב
5th Annual Update Symposium Series on Clinical Neurology and Neurophysiology
www.neurophysiology-symposium.com

4-1 במרץ 2009, וינה, אוסטריה
Second Joint Congress of GCNN and SSNN
www.snn.ro

15-11 במרץ 2009, פראג, צ'כיה
International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases - ADPD
www.kenes.com/adpd/Pages/Home.aspx

1 באפריל 2009, מלון שרתון סיטי טאואר, רמת גן
הוועידה ה-3 לעידכונים במחלות נוירולוגיות
www.themedical.co.il

25 באפריל-2 במאי, סיאטל, ארה"ב
American Academy of Neurology Annual Meeting
www.aan.com/go/am

27 במאי 2009, מלון שרתון סיטי טאואר, רמת גן
הכנס הבינתחומי לנירולוגיה וקרדיולוגיה - סינקופה או אפילפסיה
www.themedical.co.il

24-20 ביוני 2009, מילאנו, איטליה
European Neurological Society Meeting
www.akm.ch/ens2009

28 ביוני - 2 ביולי, בודפשט, הונגריה
International Epilepsy Congress (ILAE & IBE)
www.epilepsybudapest2009.org

2 בספטמבר 2009, מלון שרתון סיטי טאואר, רמת גן
הכנס הבינתחומי לנירולוגיה ופסיכיאטריה
www.themedical.co.il

9-12 בספטמבר 2009, דיסלדורף, גרמניה
ECTRIMS (MS) 2009
www.akm.ch/ectrims2009

15-12 בספטמבר 2009, פירנצה, איטליה
European Federation Of Neurological Societies (EFNS)
www.efns.org/efns2009

16-12 בספטמבר 2009, איסטנבול, טורקיה
European College of Neuropsychopharmacology
www.ecnp.eu/emc.asp?pagelid=1196

11-8 באוקטובר 2009, פראג, צ'כיה
Controversies in Neurology (CONy)
comtecmed.com/cony/2009

30-24 באוקטובר 2009, בנגקוק, תאילנד
World Congress of Neurology
www.wcn2009bangkok.com

22-19 בנובמבר 2009, ברצלונה, ספרד
International Congress on Vascular Dementia
kenes.com/Vascular/Pages/Home.aspx

8-4 בדצמבר 2009, בוסטון, ארה"ב
63rd Annual Meeting of the American Epilepsy Society



נשארו ללא כאבים כעבור שנה, 75% אחרי 3 שנים ו-73% אחרי 5 שנים.

התמותה בממוצע הייתה 0.2% ועלתה עד ל-0.5% בעבודות שונות. 4% סבלו מדליפת נוזל מח, אוטמים והמטומות. מנינגיטס אספטית הופיעה אצל 11% מהחולים ואיבוד תחושה ב-7%, ירידת שמיעה לטווח ארוך אצל 10% מהחולים.

לסיכום: פעולות תת עוריות על גנגליון גסריאני, סכין גמא ודקומפרסיה מיקרו-וסקולרית כנראה יעילות כטיפול בנ"ט (מחקרים מרובים דרגה III). תוצאות של מחקרים על שיטות היקפיות הן שליליות או לא מספיקות.

בהשוואה לא ישרה של מחקרים מרובים דרגה III חולים שעברו דקומפרסיה מיקרו-וסקולרית היו זמן ארוך יותר ללא כאבים לעומת חולים שעברו התערבות כירורגית אחרת. אמנם לא נעשו עבודות עם השוואה ישירה של שיטות כירורגיות.

❏ איזו פעולה כירורגית מומלצת לחולי טרשת נפוצה עם נ"ט?

כעת אין מספיק נתונים לגבי נושא זה.

המלצות:

לחולה נ"ט ביצוע הדמיה רוטينية (MRI מוח) יכול לגלות ממצא אנטומי האחראי להפרעה.

קיום של חסר תחושות או מעורבות דו-צדדית מתאימה יותר לחולי נ"ט סימפטומטית, העדר הסימנים הללו אינו שולל נ"ט סימפטומטית.

הארכת החזרי העצב הטריגמינלי במסגרת בדיקה אלקטרופיזיולוגית עוזרת להבדיל ניראלגיה קלאסית מסימפטומטית.

הופעה בגיל צעיר, מעורבות של ענף הראשון, עמידות לטיפול, תגובה חולנית של פוטנציאלים מחשידות לנ"ט סימפטומטית.

טיפול בכאבים אצל חולי נ"ט הוא: קרבמזפין (200 - 1200 מ"ג ליום), אוקסקרבזפין (600 - 1800 מ"ג ליום) וכנראה בנוסף - באקלופן, למוטריגין ופימוזיד. הרדמה מקומית אינה מומלצת.

לחולים עמידים לטיפול תרופתי יש לשקול טיפול ניתוחי מוקדם. יש לקחת בחשבון פעולות תת עוריות על גנגליון גסריאני, סכין גמא, ודקומפרסיה מיקרו-וסקולרית.

ד"ר בוריס שיכמן, היחידה לנירולוגיה, ביה"ח הדסה הר הצופים



זומיג (Zolmitriptan)

זומיג (Zolmitriptan) משווקת על ידי חברת אסטרזניקה בישראל. זומיג זמינה בפרונצטיה של טבליה רגילה במינון 2.5 מ"ג הניתנת לבלעיה וכטבליה מסיסה בטעם תפוז, גם היא במינון 2.5 מ"ג. זומיג כטבליה בבלעיה זמינה בכל קופות החולים. זומיג כטבליה מסיסה (ZOMIG Rapimelt) זמינה בשירותי בריאות כללית, קופת חולים לאומית וקופת חולים מאוחדת. המינון המומלץ בטיפול בהתקף מיגרנה עם או בלי אוריה הינו 2.5 מ"ג. במידה ויש צורך במינון נוסף ניתן ליטול זומיג 2.5 מ"ג לאחר שעתיים. המינון המקסימלי שניתן ליטול במהלך יממה (24 שעות) הינו 10 מ"ג. ניתן ליטול את הטבליה המסיסה ישירות, ללא צורך בשתיית מים.

טרקספין, Oxcarbazepine

תרופה משווקת בארץ את התרופה טרקספין, Oxcarbazepine, לטיפול כקו-ראשון, מונותרפיה, באפילפסיה מוקדית. התרופה מופיעה בשני מינונים 300, 600 מ"ג.

טרקספין מותווית כ-first-line מונותרפיה באפילפסיה מוקדית על ידי משרד הבריאות הישראלי, כן על ידי American Academy of Neurology וה-American Epilepsy Society.

מחקרים קליניים רבים מראים כי לטרקספין יש מאזן סיכון/תועלת גבוה בהשוואה לתרופות אנטי אפילפטיות אחרות, במיוחד בהשוואה לקרבמזפין בשל אפקטיביות מוכחת ופרופיל סבילות טוב יותר.

טרקספין צברה ניסיון טיפולי של למעלה ממיליון שנות טיפול ברחבי העולם.

התרופה הינה נגזרת מולקולרית של קרבמזפין אשר יש לה תהליך מטבולי לינארי ופחות נטייה ליצור אינדוקציה של אנזימים בכבד.

להלן יתרונות הטיפול הנובעים מכך:

טיטראציה קלה ופשוטה - ניתן להגיע למינון הממוצע מהר - תוך כשבועיים.

שיעור פריחה נמוך בהשוואה לתרופות אנטי אפילפטיות אחרות.

אין צורך לעקוב אחרי רמות התרופה בדם, מאחר וקיים יחס ישר בין הכמות הנלקחת לרמת התרופה בדם.

פחות אינטראקציה בין תרופות:

ניתן לשלב אותה בקלות יותר עם תרופות אנטי אפילפטיות אחרות ותרופות ידועות כמו קומדין, אלגולזין ואנטיביוטיקות מסוג אריתרומיצין.

ניתן לטפל במטופלים בעלי אי ספיקת כבד קלה עד בינונית ללא צורך בשנייה המינון.

טרקספין מאפשרת לחולים באפילפסיה מוקדית חופש מהתקפים ושיפור איכות החיים.

*המידע נמסר ע"י חברות התרופות



Cerebrotendinous Xanthomatosis

מחלה הרסנית וקטלנית לברת טיפול

פרופ' ולדימיר ברגינר



שכלי ואפילפסיה בילדים יהודים ממוצא מרוקאי שעלו לישראל. אבחנו שישה מקרים כאלו בזמן שבועלם כולו היו ידועים רק 12 מקרים. הצענו^{6,7} שהתסמינים הנורולוגיים ב-CTX נובעים מאנצפלופתיה מטבולית יותר מאשר מהרס לא הפיך על ידי כסנתומות מוחיות.

לאור זאת, בחנו את האפשרות של טיפול תחליפי ארוך-טווח על ידי CDCA⁸. טיפול זה דיכא את תהליך יצור חומצות מרה הפגום, הביא את רמות הכולסטרול בפלסמה ובנוזל השירדה (CSF) לערכים נורמאליים, שיפר את התפקוד העצבי ועצר את התקדמות ההסתמנויות האחרות של המחלה ברוב חולי CTX⁶⁻⁸. בעקבות זאת, חיים היום מספר חולי CTX עם תפקוד קוגניטיבי ומוטורי תקין וללא פרכוסים.

לאחרונה, תיעדנו בשתי אחיות צעירות חולות CTX, אשר אובחנו על בסיס גנטיקה מולקולארית לפני הופעת תסמינים, ושהחלו טיפול ב-CDCA, מניעה של הופעת התמונה הקלינית של CTX במהלך ולאחר 14 שנות מעקב⁸.

גנטיקה ואפידמיולוגיה

CTX מורשת תכונה אוטוזומלית רצסיבית⁹⁻⁶. נישואי קרובים תועדו בסדרות שלנו בכמחצית מהמשפחות הסובלות מהמחלה. Cali ואחרים⁵ מצאו כי מוטציות בגן CYP27 (sterol 27-hydroxylase), הממוקם

ב-1937, Van Bogaert ואחרים¹ תיארו חולה עם מחלה נורולוגית, ירוד (קטרקט) וכסנתומות גידיות על אף רמות נורמאליות של כולסטרול בנסיוב, מצב הנקרא CTX (Cerebrotendinous Xanthomatosis). הינה מחלה תורשתית-רצסיבית קטלנית המדרדרת באיטיות¹⁻⁴ שסימניה הקליניים הבולטים כוללים כסנתומות בגידים פושטים (אקסטנסורים), בעיקר בגיד אכילס, קטרקט נעורים, שלשול כרוני בילדים ופגיעה מדרדרת בתפקוד מערכת העצבים, המתבטאת בפיגור שכלי המדרדר לשיטיון (דמנציה), פרכוסים וליקויים מוטוריים, הן פירמידליים והן צרבלריים, לעיתים עד כדי פארא-פרזיס.

30 שנים מאוחר יותר, Menkes ואחרים² דיווחו כי cholestanol, גזרת⁵ Alpha-hydro של כולסטרול, הוא החומר השומני המצטבר ב-CTX (תרשים 1). עודף כולסטרול קיים למעשה בכל רקמה, גם בהיעדר שינויים היסטולוגיים או תפקודיים^{3,4}, והוא מצטבר ביחד עם כולסטרול כמשקעים מוקדיים או כסנתומות בגידים ובמוח.

ואחרים Salen הבחינו בהפרעה ביצור חומצות המרה והיעדר כמעט מוחלט של חומצה כנוראוקסיכולית CDCA - chenodeoxycholic acid במרה של חולי CTX⁴.

נתקלנו לראשונה ב-CTX בתחילת שנות ה-70' במסגרת הערכת מקרים של פיגור

על כרומוזום 2, עומדות בבסיס CTX (תרשים 2). אבחנה מולקולרית מאפשרת זיהוי נשאים הטרוזיגוטיים ואיתור טרום-תסמיני וטרם-לידתי של הומוזיגוטיים (תרשים 3). מומלץ יעוץ גנטי, בדיקה של בני משפחות הסובלים מהמחלה ואיתור נשאים¹⁰. למעלה מ-250 חולים ברחבי העולם תוארו כסובלים מ-CTX ועשרות מוטציות שונות דווחו בגן CYP27 ביותר מ-30 ארצות מכל היבשות. לא ניתן לבסס מתאם גנוטיפ-פנוטיפ ספציפי. האוכלוסיות הגדולות של חולי CTX נמצאו בישראל^{6,7}, הולנד¹¹, יפן¹² וארה"ב^{4,6}. בישראל, 50 מתוך 61 חולי CTX ידועים הינם יהודים ממוצא ספרדי^{6,7}. ו-10 הינם דרוזים מכפר אחד^{6,7,13}. בשתי אוכלוסיות אלו אשר סובלות מ-CTX באופן בולט נפוצים באופן מסורתי נישואי קרובים. ביהודים ממוצא מרוקאי בישראל, ישנה היארעות גבוהה של CTX⁶. על אף שניכר כי CTX נפוצה יותר באוכלוסיות מסוימות, המנגנון הניצב בבסיס התפשטות המחלה אינו ברור. השפעות של גן-מייסד יכולות להיות אחראיות להימצאות המוגברת שלה, אך הנוכחות של מוטציות שונות הגורמות ל-CTX בקרב האוכלוסייה היהודית ממוצא מרוקאי (תרשים 4)¹⁵ ובקרב משפחות חולות CTX יפניות^{12,16} אינן עולות בקנה אחד עם הבלעדיות של אפשרות זו. הוצע כי לחצים בררניים יכולים להיות האחראים להתפשטות של הגנים המוטנטים באוכלוסיות אלו. טענתנו היא כי קיימים מקרי CTX רבים שאינם מאובחנים או בעלי אבחנה שגויה. האבחנה הראשונית במקרים מבודדים מבוססת בדרך כלל על התסמינים, במקרה והרופא אינו ממשיך בבירור הגורם. אבחנות תסמיניות כאלו יכולות לכלול פיגור שכלי, דמנציה, פארא-פרזיס, ניוון צרבלרי, אפילפסיה, קטרקט נעורים או שברי עצמות מסיבה לא ידועה^{6,7,35}. לעיתים, CTX מאובחנת בטעות כתסמונת¹⁷ Marinesco-Sjogren. האבחנה הנכונה מתעכבת בדרך כלל למשך שנים או עשורים (טבלה 1), בעיקר בהיעדר קטרקט נעורים או כסנתומות גידיות, אשר אופייניים למחלה אך לא מופיעים בכל החולים.

ביטויים קליניים

למרות שהפגם הגנטי משפיע על העובר ההומוזיגוטי, ההתבטאות הקלינית מתפתחת לאט ובהדרגה שנים רבות לאחר מכן (טבלה 2). שלשול כרוני בילדות וקטרקט נעורים יכולים להיות ביטויים מוקדמים של CTX⁹. מעורבות מערכת העצבים המרכזית

מסתמנת בהתחלה כפיגור שכלי, קשיים אינטלקטואליים המופיעים בדרך כלל בילדות, ורוב החולים לא מצליחים להשלים את בית הספר היסודי. ה-IQ הביצועי (performance IQ) בדרך כלל מושפע יותר מאשר ה-IQ המילולי (verbal IQ). הפיגור השכלי מדרדר לאט ופעמים רבות מסתיים בדמנציה. עם זאת, בכ-7%-8% מחולי CTX האינטליגנציה נשמרת ונותרת נורמאלית, באופן יחסי, למשך עשורים^{4,6,8}. הפרעות התנהגותיות (שינויי אישיות, אייטביליות, עצבנות ותוקפנות) ותסמינים נפשיים אחרים תוארו בחולי CTX¹⁸. סימנים פירמידליים קיימים בכ-85%-90% מחולי CTX וכוללים רפלקסים גדיים עמוקים מוגברים ותגובה פלנטרית אכסטנסורית (רפלקס בבינסקי). בשלב מאוחר יותר מופיעים חולשת גפיים ושיתוק ספסטי, ובשלב המאוחר שיתוק של ארבעת הגפיים. שיתוק בולברי, כולל דיספגיה ואפנויה עוליים להופיע בהמשך. סימנים צרבלריים, בעיקר אטכסיה ודיסארטריה נמצאים במרבית חולי CTX ויכולים להיות הסימן המציג הראשון. ציור 6 מתאר את הממצאים הפתולוגיים הגסים והמיקרוסקופיים מהצרכולם של חולה CTX חמורה. פרכוסים אפילפטיים מסוגים שונים תוארו בכ-40%-50% מחולי CTX ויכולים גם הם להיות הסימן המציג של המחלה^{6,7,8,11,19,20,22,23}. בחולי ה-CTX שלנו, לאחר טיפול בעזרת CDCA הפרכוסים נעלמו וניתן היה להפסיק את מתן התרופות נוגדות-הפרכוסים. הפרעות EEG נמצאו בכ-90%-95% מחולי CTX. תרשים הא"ג הראה האטה ממושטת של פעילות הרקע ופרצים תכופים של זיזים ופעילות איטית במתח גבוה. רישומי הא"ג הפכו לנורמאליים או השתפרו באופן משמעותי לאחר טיפול ב-CDCA^{6,7,8,11,19,20,22,23}. נזירותה אקסונלית ודה-מיילינטיבית כרונית תועדה בחולי CTX באופן אלקטרופיזיולוגי ומורפולוגי. מהירות הולכה עצבית ופוטנציאלים מעוררים חזותיים, שמיעתיים ותחושתיים-תנועתיים היו איטיים יותר בחולי CTX והשתפרו לאחר טיפול בעזרת חומצה כנורדאקסיכולית^{6,7,8,22,23}.

דימות מוחי, כולל CT מוח, ובמיוחד MRI, הדגימו בחולי CTX אטרופיה מוחית ושרדרתית ממושטת, היפו-דנסיות של החומר הלבן במוח מעל, ובמיוחד מתחת לטנטוריום^{6,7,8,24,25}. ממצאים אלו יוחסו בחלקם להסגנת הסטרול ודה-מיילינציה משנית. נגעי מוח מוקדניים דו-צדדיים נצפו ב-MRI בעיקר באזורי גרעיני

הבסיס והמוח התיכון (mesencephalon). טיפול ב-CDCA לא הביא לשיפור משמעותי בתמונות הדימות המוחי²⁵. הסתיידויות תוך-מוחיות נמצאות רק במקרים נדירים של CTX²⁶.

ממצאי פתולוגיית מוח של CTX נסקרו מחדש לאחרונה¹⁸.

מקרי קטרקט נעורים נצפו ביותר מ-90% מחולי CTX. עכירות קליפתיות חגורתיות של העדשה יכולות להופיע בגיל 5-6 שנים או מוקדם יותר, אולם בדרך כלל הקטרקט מתגלה בעשור השני או השלישי לחיים, והוא יכול להיות הסימן המציג של המחלה^{6,8,29}.

כסנתומות גידיות הן תופעה כמעט הכרחית של CTX^{4,5,6,8,30}. ישנה העדפה חזקה לגיד אכילס, אולם כסנתומות וכסנתומות פקעיות (tuberous) נראו גם בגידים של שרירים אקסטנסורים אחרים. הכסנתומות יכולות להופיע בגיל 6-7 שנים אך בדרך כלל החולים מבחינים בהן בעשור השני או השלישי לחיים. באופן טיפוסי מתפתחות נפיחויות בצורת בננה של גיד אכילס. את גודל הכסנתומה ניתן לתעד בצורה טובה על ידי צילום CT ו-MRI^{4,6,30,31,32}. כסנתומות דומות נצפו בחולי היפרכולסטרולמיה משפחתית או דיסבטאליפופרוטאינמיה משפחתית, אך במחלות עורך כולסטרול אלו לא מופיעים תסמינים נזירותה או קטרקט נעורים³⁵.

כך רגל קעורה (Pes cavus) נצפתה כמעט בכל חולי ה-CTX שלנו, וניידות יתר מפרקית דווחה גם היא³⁴. אוסטאופורוזיס נמצא בחולי CTX ודבר זה יכול לחשוף אותם לשכיחות מוגברת של שברי עצמות^{6,7,35}. רמות סידן, זרחן לא-אורגני, פוספטז בסיסית, הורמון הפארא-תירואידי, קלציטונין ו-1(OH)^{1,25} D2 בנסיוב היו נורמאליות בחולי CTX. רמות הנסיוב של 25-hydroxyvitamin D2 הייתה נמוכה וריכוז, 24-25 dihydroxyvitamin D2 היה גם הוא מופחת³⁵. פנים מוארכות דמויות-מיופתיה עם פה פתוח במקצת וסינוסים פארא-נזליים גדולים נצפו במרבית חולי ה-CTX שלנו. רבים מהם סבלו גם מבעיות שיניים. דווח גם על שינויים מיטוכונדריאליים בשרירים³⁸.

הפרעות קליניות אחרות שתועדו בחולי CTX כוללות טרשת עורקים מואצת^{4,39}, קשריות ריאתיות, הפרעות אנדוקריניות⁴ ושלשול כרוני בילדים^{8,40}. אבני מרה וכליה נמצאו גם כן בחולי CTX^{4,6}.

הפרעות ביוכימיות

ההפרעות הביוכימיות המרכזיות המבדילות CTX מכסנתומטוזות אחרות כוללות ריכוזים

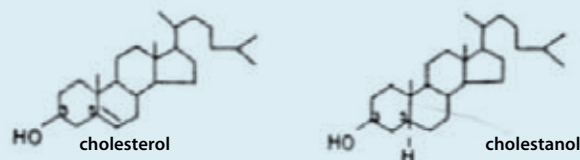
מוגברים של כולסטרול בפלסמה וברקמות ומשקעים גדולים במיוחד במוח, כסנתומות ומרה; ריכוז נורמאלי-נמוך של כולסטרול בפלסמה; פגיעה בתהליך יצור חומצות מרה ראשוניות המביא לירידה ניכרת ביצור חומצה כולית וכנודאוקסיכולית, כאשר גודל מאגר והחלק היחסי של CDCA נמוך בצורה לא פרופורציונית בהשוואה לחומצה כולית; עלייה בכמויות של כוהלי מרה (מבשרים) של חומצות מרה) ותוצריהם (גלוקורונידים) במרה, שתן, צואה ופלסמה והפרעה במחסום דם-מוח עם כמויות מוגברות של כולסטרול ואפוליפופרוטאין B בנוזל השדרה⁴⁴.

כמויות מוגברות של כולסטרול במוח של חולי CTX התגלו על ידי Menkes ואחרים². כולסטרול הינו נגזרת $^5\alpha$ -hydro של כולסטרול הנמצאת בכמויות קטנות הקשורות לכולסטרול, למעשה בכל רקמות הגוף ובפלסמה. באנשים בריאים, כולסטרול מייצג כ-0.1%-0.2% מכלל הכולסטרול. בניגוד לכך, בחולי CTX כמות הכולסטרול גבוהה פי 10-100 כך שהוא מהווה כ-2% מכמות הסטרולים בפלסמה וברקמות, כאשר ברקמות מסוימות חלקו גדול אף יותר כגון מוח (עד 50%), כסנתומות גידיות (10%) ומרה (10%)^{2,5}.

בדומה לכולסטרול, כולסטרול מועבר בדם על ידי ליפופרוטאין נמוך-צפיפות (LDL) וליפופרוטאין גבוה-צפיפות (HDL). על אף הייצור המוגבר של שני סוגי הסטרול, בפלסמה של חולי CTX ריכוז ה-LDL היה נמוך וכן ריכוז HDL היה מופחת⁴². תחלופת LDL בחולי CTX הייתה מהירה באופן מיוחד בהשוואה לנבדקים נורמאליים. על אף שייצור חלקיקי LDL מחלקיקי VLDL היה מוגבר, פירוק LDL על ידי הביטוי המוגבר של קולטני LDL היה מהיר מספיק לשמירה על ריכוזי פלסמה נמוכים⁴². רמות HDL היו תת-נורמאליות בחולי CTX רבים, ויכולות להיות אחראיות להצטברות סטרולים רקמתיים בנגעי טרשת-עורקים וכסנתומות על ידי הפרעה להובלה ההפוכה של סטרולים אל הכבד⁴⁵.

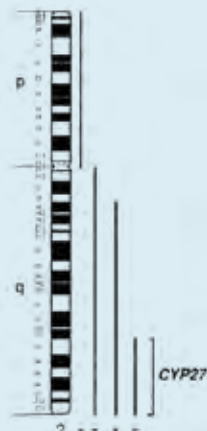
יצור פגום של חומצות מרה

ממצא מוקדם חשוב בחולי CTX היה היעדרה, למעשה, של CDCA מהמרה^{4,9}. ממצא זה העלה את החשד שיתכן וישנו פגם בייצור חומצות המרה, וחשד זה הפך לווראי על ידי הדגמת יצור מופחת של חומצות מרה ראשוניות בשילוב עם הפרשה מוגברת של אלכוהולים גלוקורונידיים מרתיים מסוג C27 במרה ובשתן של חולי CTX⁴⁵.

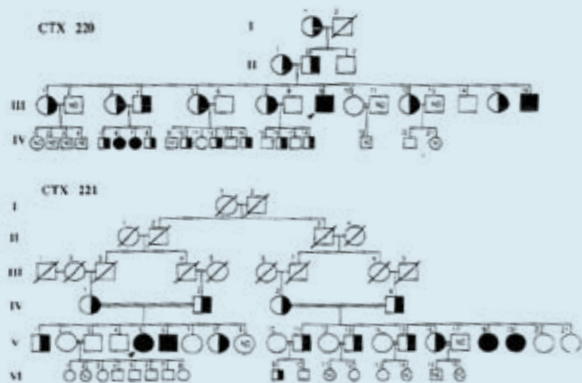


תרשים 1. מבנה כולסטרול וכולסטנול (5 α -cholestan-3 β -ol)

תרשים 2. מיפוי אזור הגן CYP27 (sterol 27 hydroxylase) על כרומוזום 2 אנושי. האזורים הנמצאים בארבעת שורות תאי-הכלאיים שנבדקו מצוינים בקווים אנכיים לצד קריינגרם של כרומוזום 2. תספיג (Southern blot) של DNA של שורת תאי-כלאיים תוך שימוש בגלאי DNA-ל (cDNA) של sterol 27 hydroxylase חשף את מנחות (+) או היעדר (-) מקטעי CYP27 אנושי כפי שמצוין. סימן הסוגריים תוחם את אזור q33-qter המכיל את מיקום CYP27 (locus). [הודפס מחדש בהסכמה מתוך, Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. J Biol Chem. 1991 Apr 26;266(12):7779-83.]



תרשים 3. עץ משפחה של משפחת CTX מספר 220. מקרי המפתח מצוינים על-ידי חיצים. סמלים מושהים ומושהים למחצה מציינים מקרים שאובחנו מולקולרית כהומוזיגוטים והטרוזיגוטים, בהתאמה. ND = אנשים שלא אופיינו מולקולרית.



תרשים 4. ניתוח רצף דנ"א של הגן המוטנטי ב-CTX. אקסונים 4-5 והרצפים הממוקמים לצידם הוגברו ב-PCR תוך שימוש בדנ"א ממקרי CTX 206-1 ו-201-7, בהתאמה. דגימות ביקורת נכללו לאורך השוואה. ניתוח הרצף בוצע על דנ"א משובט. הרצף הנורמאלי מוצג יחד עם המיקום המדויק וטבען של שתי המוטציות. אותיות גדולות מציינות רצפי אקסון ואותיות קטנות מציינות רצפי אינטרון. הרצפים המוצגים כאן הינם הגדילים המקודדים של שני האללים המוטנטים (הודפס מחדש בהסכמה מ, Leitersdorf E, Reshef A, Meiner V, Levitzki R, Schwartz SP, Dann EJ, Berkman N, Cali JJ, Klapholz L, Berginer VM. Frameshift and splice-junction mutations in the sterol 27-hydroxylase gene cause cerebrotendinous xanthomatosis in Jews of Moroccan origin. J Clin Invest. 1993 Jun;91(6):2488-96.)

גיל התחלת ביטויים קליניים ובעת האבחנה הנכונה ב-40 חולי Cerebrotendinous Xanthomatosis ישראליים		
אבחנה נכונה (מס' החולים)	התחלת ביטויים קליניים (מס' החולים)	גיל (שנים)
*4	14	לפני גיל 10
*6	26	20-11
13	-	30-21
15	-	40-31
2	-	50-41

* חולים שהתגלו על-ידי בדיקת בני-משפחה של משפחות הסובלות מהמחלה

ביטויים קליניים של Cerebrotendinous Xanthomatosis

- פיגור שכלי ושיטיון (דמנציה)
- תסמונת מוחון (cerebellar syndrome)
- ביטויים פירמידליים: חולשה, שיתוק בולברי
- פרכוסים אפילפטיים
- ניוחפתיה היקפית
- EEG: פעילות איטית ממושטת
- MRI ו-CT: אטרופיה של המוח וחוט השדרה, נגעים היפו-דנטיים בחומר הלבן
- הפרעות נפשיות
- פנים דמויות-מויפתיה
- קטרקט נעורים
- כסנתומות של גידי אכילס וגידים אחרים
- אוסטיאופורוזיס ושברים
- שלשול כרוני בילדים
- סינוסים פארא-מליים גדולים

התהליך הפגום של יצור חומצות המרה הינו ההפרעה התורשתית הראשונית ב-CTX של שני פגמים אנזימטיים נחשבו כחלק מ-CTX: פגם בהידרוקסילציה-24S המיקרוזומלית⁴⁷ ופגם בהידרוקסילציה-26 המיטוכונדרילית⁴⁸. אנליזות מולקולאריות מצביעות על כך שהמוטציה באנזים יצור חומצות המרה sterol 27 hydroxylase (CYP27), אנזים P-450 מיטוכונדרילי המזרז תגובות חמצון מרובות בתהליך יצור חומצות המרה, עומד בבסיסה של CTX^{5,49}.

אבחנה

אבחנה קלינית של CTX מבוססת על רביעייה ייחודית: כסנתומות (בעיקר בגיד אכילס), קטרקט נעורים, שלשולים כרוניים בילדות והפרעות נירולוגיות (כולל בעיות התנהגותיות, פיגור שכלי ודמנציה, חסרים פירמידליים וצרבלריים, פרכוסים אפילפטיים וניוירופתיה פריפרית). בדיקות אלקטרו-

אבחנה מולקולרית מאפשרת אבחנה מדויקת ואיתור טרום-לירתי או טרום-תסמיני של נשאים והומוזיגוטיים.

טיפול

ההיפותזה בבסיס הטיפול ב-CTX היא שייצור מוגבר של כולסטרול וכולסטנול השוקעים במוח, כלי דם וכסנתומות נובע מפגם מורש בייצור חומצות מרה⁴ וש-CTX נותרת, למשך שנים רבות, בעיקר אנצפלופתיה מטבולית הפיכה לפני הפעת כסנתומות הרסניות ברקמות המוח^{6,8,24}. על כן, נבחנה האפשרות של טיפול תחליפי על ידי CDCA, חומצת המרה החסרה ביותר במאגר האנטרו-הפטי⁸. טיפול ארוך-טווח עם CDCA (750 מ"ג ליום) דיכא את יצור חומצות המרה כפי שנראה מההחזרה המלאה כמעט של CDCA למאגר האנטרו-הפטי והיעלמות גלוקורונידים אלכוהולים מרתיים מהמרה, פלסמה ושתן⁴⁵. ריכוזי כולסטרול בפלסמה ונוזל השדרה ירדו לרמות הנורמאליות^{8,44}. טיפול על ידי CDCA ביסס מחדש את החדירות הבררנית של מחסום דם-המוח כפי שהובחן על סמך ירידה ניכרת בריכוזי כולסטרול ואפוליפרופרוטאין B בנוזל השדרה⁴⁴. התגובה הנירולוגית הקלינית לטיפול בעזרת CDCA בחולי CTX הייתה מרשימה^{6,8}. לאחר שנה אחת, הדמנציה נעלמה והתנהגות חולי CTX רבים השתפרה; סימנים פירמדיליים, אכסטר-פירמדיליים וצרבלריים וכן פרכוסים אפילפטיים נעלמו או השתפרו; תרשים ה-EEG הפך לנורמאלי או הראה פחות הפרעות, ומהירויות ההולכה העצבית ופוטנציאלים מעוררים השתפרו^{6,11,22-9,14,44-25,46}.

הטיפול הנירולוגי היה טוב יותר כאשר הטיפול הוחל בחולים צעירים. טיפול סדיר בעזרת CDCA יכול למנוע את התקדמות ההסתמנויות הקליניות האחרות של CTX, והתחלה מוקדמת של הטיפול הינה קריטית⁸.

סימבסטטין ולובסטטין, מעכבי האנזים HMG-CoA reductase, שימשו יחד עם CDCA במסגרת הטיפול ב-CTX^{32,51} אך מעכבי יצור כולסטרול אלו לא הביאו לתועלת ביוכימית נוספת בהשוואה לטיפול בעזרת CDCA בלבד⁵².

חשוב להדגיש ש-CDCA הינה טיפול תחליפי לכל החיים. לא נצפו השפעות לא רצויות בחולי CTX שטופלו על ידינו בעזרת CDCA למשך למעלה מ-20 שנים.

הרשימה הביבליוגרפית המלאה מצויה במערכת

אירוע איסכמי חולף

כמצב חירום רפואי

גדול בימים הראשונים והמסקנה המתבקשת היא שמדובר במצב דחוף הדורש בידור וטיפול מיידיים.

גורמי סיכון

בכדי להבין מי מהחולים הוא בסיכון גבוה יותר לפתח אירוע מוחי קבוע לאחר א"ח, נבחנו מספר פרמטרים:

א. נתונים קליניים: נתונים ראשוניים שקל לקבלם נבחנו במספר מחקרים והראו שגם נתונים בסיסיים יכולים לאתר את החולים בהם הסיכון גבוה ויש להחיש במיוחד את הבידור והטיפול: פותח סולם שנקרא ABCD2 score הכולל את הניקוד הבא: A עבר גיל: נקודה אחת עבור גיל הגבוה מ-60 שנה. B עבר יתר לחץ דם: נקודה אחת עבור לחץ דם שנמדד מעל 140/90 מ"מ כספית. C עבר תסמונות קליניות: 2 נקודות עבור אירוע של חולשת גפיים ונקודה אחת עבור הפרעות בדיבור. אין ניקוד עבור הפרעות תחושה. D עבר משך הזמן: 2 נקודות עבור תסמינים הנמשכים מעל לשעה ונקודה אחת עבור אלו שנמשכים מעל 10 דקות. ה-D השני עבור סוכרת: כשקיימת, ניתנת נקודה אחת.

הניקוד נע בין 0 ל-7 והסתבר שחולים עם ניקוד של 6 או 7 נקודות היו בעלי סיכון של 8.1% לפתח אירוע מוחי תוך יומיים: ככל שהניקוד ירד כך קטן גם הסיכון (1% סיכון בבעלי 0-3 נקודות).

ב. אטיולוגיה: הסיבה לא"ח נבדקה גם היא. בעיקר נבחנו הסיבות העיקריות לאירוע מוחי הסלילות: מקור מכלי הדם הגדולים, מקור לבבי, מקור של כלי הדם הקטנים ומקור לא ידוע. מסתבר שהסיכון הגבוה יותר קשור עם מחלה

בזיהוי. זיהוי נכון מוביל לביצוע מכלול בדיקות וטיפולים הנחוצים לשם הקטנת הסיכון לאירוע מוחי קשה, גורם נבות ואף עלול לגרום למוות. עם זאת, עד לשנים האחרונות לא הייתה מודעות לדחיפות בבידור ובטיפול כי הנתונים התייחסו בדרך לסיכון עתידי של 3 חודשים או שנה (הגם שדיווחו על שכיחות של עד 10% תוך 3 חודשים).

הסיכון המיידי

עבודות חדשות מראות שהשכיחות של אירוע מוחי היא גבוהה ביותר בימים הראשונים שלאחר א"ח. בעבודה פרוספקטיבית מאזור אוקספורד באנגליה, נמצא ששיעור האירועים הוא 8% בתוך שבוע, 11.5% תוך חודש ו-17.3% תוך 3 חודשים. בעבודה מאזור סינסינטי בארה"ב הנתונים הצביעו על סיכון של 3.9% תוך יומיים, 7% תוך שבוע ו-11.2% תוך חודש. במחקר מקליפורניה נמצא סיכון של 5.3% תוך יומיים ומחקר מאלברטה בקנדה מצא סיכון של 6.7% בתוך חודש ימים.

במטאאנליזה של המחקרים הרלבנטיים, חושב סיכון של 3.1% תוך יומיים, 6.4% תוך חודש ו-8.7% תוך 3 חודשים. בקבוצת המחקרים בהם היה תשואל ייחודי ומעקב פעיל, נמצא סיכון גבוה יותר: 9.9%, 13.4% ו-17.3% בהתאמה.

בנוסף, כשמתחקרים נפגעי אירוע מוחי, מסתבר שכ-15%-20% מהם מדווחים על א"ח שקדם לאירוע ושוב, ברוב המחקרים האירוע התרחש בימים האחרונים שלפני האירוע המוחי (43% בתוך השבוע האחרון).

המחקרים מצביעים, אם כן, שהסיכון המיידי הנו

TIA הוא סמן חשוב לסיכון מיידי לאירוע מוחי שלם. לכן, יש להגביר את המודעות לתסמונת הן אצל הרופאים הראשוניים והן אצל החולים

ד"ר יונתן שטרייפלר

אירוע איסכמי חולף (TIA-Transient Ischemic Attack), הוא אירוע של הפרעה בתפקוד המוח (או העין) החולף לחלוטין בתוך 24 שעות. הגדרה חדשה מצמצמת את טווח הזמן לשעה בלבד ואת בתנאי שהבדיקה הניירולוגית תקינה ובהדמיה מוחית אין עדות לאוטם מוחי טרי. אירוע איסכמי חולף (א"ח) הוא מצב שעלול להקדים אירוע מוחי שלם ולכן הוכרה החשיבות

טרשתית של כלי הדם הגדולים. במחקר מאזור אוקספורד נמצא שהסיכון לאירוע מוחי היה 12.6% בתוך חודש בעוד שכשהסיבה הייתה מחלת כלי דם קטנים הסיכון היה רק 2%. כשהאטיולוגיה הייתה מקור לבבי או מקור לא ידוע, הסיכון נע בין 4.6% ל-6.5%. בטכנות היצרות קרוטינית משמעותית. הסיכון לאירוע שלם (במחקר NASCET) היה 5.5% תוך יומיים ו-20.1% תוך 3 חודשים. גם בטכנות של היצרות כלי דם גדולים תוך גלגלתיים סוכה בסיכון מוגבר לאירוע מוחי. הסיכון מיידי יותר כאשר אא"ח (ולא אירוע מוחי שלם) הוא הסיבה לביצוע הבירור הוסיקולרי. לפיכך, הדמיה דחופה של העורקים המובילים דם למח היא חשובה במיוחד במסגרת הבירור הדחוף לחולי אא"ח. בדיקה זו לא בצעה בדחיפות הראויה ברוב המחקרים שהוכרו לעיל וכן במחקרים אחרים.

ג. הדמיה מוחית: חשיבות קיימת גם להדמיה המוחית, אפילו שמדובר באא"ח. מסתבר שקיים אטמים מוחיים ישנים ב-CT או MRI מוחיים כרוך בסיכון מוגבר יותר לאירוע מוחי ולכן, קיימת המלצה לבצע הדמיה מוחית בכל חולה אא"ח בהקדם ויש המוסיפים את תוצאות הבדיקה לסולם הניקוד הקליני (ABCD2) וכך משפרים את התחזית. לאחרונה, הוצע להוסיף לניקוד הקליני 2 נקודות אפשריות נוספות לפי תוצאות MRI עם דפיוזה ופרפוזיה: עדות לנגע חדש בבדיקת דפיוזה נתנת נקודה אחת ועדות לחסימת כלי דם תוך גלגלתי מוסיפה נקודה נוספת. במחקר קנדי זה נכללו 180 חולים והסיכון הכללי לאירוע המוחי ב-90 יום היה של 11.1%. מתוך כלל החולים נמצא סיכון של 32.1% בבעלי ניקוד של 7-9 לעומת סיכון של 5.4% בבעלי סיכון בינוני (5-6 נקודות) ו-0% בבעלי הסיכון הנמוך. מכאן, שיש לצרף לבירור הדחוף גם בדיקת הדמיה מוחית, רצוי MRI.

דרכים להקטנת הסיכון

מובן שצריכה להיות מודעות גבוהה לתסמונת הן אצל הרופאים הראשוניים והן אצל החולים. חולים שסבלו מאא"ח חייבים להתייבב בדחיפות לבדיקת רופא ועליו לשקול את מידת הסיכון המידי.

ניתן להשתמש בסולם ABCD2, אך הצורך בהדמיה מוחית ושל כלי הדם (לפחות דופלקס של עורקי התורדמה) מצריך מאמץ מיוחד כשמדובר במרפאה ראשונית בעוד שבבית חולים ניתן לבצע את הבדיקות במהירות רבה יותר. עקב כך מומלץ להפנות לאשפוז דחוף כל חולה עם אא"ח. הפרוגנוזה נמצאה טובה יותר ובאופן תאורטי, במידה ולא מצליחים למנוע את האירוע המוחי השלם, יוכל חולה זה לקבל טיפול תרומבוליטי מהר יותר כשהוא בבית חולים וכתוצאה מכך סיכויי ההחלמה שלו יהיו גבוהים יותר.

טיפול חירוי

טיפול תרופתי מיידי נבדק במספר מחקרים: במסגרת המחקר באוקספורד נפתחו מרפאות אא"ח ייחודיות בהן ניתן שירות מהיר וזאת גם ע"י הפניה ישירה של החולים. נעשתה הערכה קלינית ראשונית דחופה, בחלק מהחולים בצעה הדמיה דחופה (מוח וכלי דם) ולכולם ניתן טיפול תרופתי מיידי שכלל טיפול אנטייתרומבטי חדש או נוסף, טיפול להורדת לחץ דם - שינוי או הוספת תרופות וטיפול בסטטינים. כאשר השוו גישה זו לעומת הגישה ה"שמרנית" שננקטה ע"י אותם חוקרים 2-4 שנים קודם לכן, נמצאה הקטנת סיכון יחסית של אירוע מוחי בשיעור של 80% בתוך 3 חודשים (מ-10.3% בעבר ל-2.1% במחקר זה).

מאמץ דומה בצעו בפרס, צרפת בה נפתחה מרפאת TIA-SOS, בבית חולים, בה ניתן שירות 24 שעות ביממה לחולי אא"ח. הבדיקות, כולל הדמיה, בצעו בכל החולים בתוך 4 שעות וכתוצאה מכך עברו 5% התערבות קרוטינית דחופה ו-5% נוספים קיבלו טיפול לפרפור פרוחוריים. רוב החולים נשלחו הביתה באותו היום ובמעקב של 90 יום, שיעור האירועים המוחיים היה רק 1.24%.

חסינות והמלצות

אא"ח הוא סמן בולט לסיכון לאירוע מוחי מיידי. בטכנות גורמי סיכון מסרימים הסיכון מגיע עד קרוב ל-10% בתוך יומיים כשהמשך, הסיכון פוחת בתלילות. עקב כך, הבירור הטיפולי צריכים להיות דחופים ביותר. אם כך נעשה, הסיכון המידי קטן באופן משמעותי.

פרמטרים קליניים פשוטים (סולם ABCD2) בתוספת הדמיה מוחית ועורקית, מאפשרים זיהוי מהיר של רוב החולים בעלי הסיכון הגבוה: אלו יקבלו את הטיפול הדחוף במסגרת אשפוז ומעקב צמוד והסיכויים שלהם לפרוגנוזה טובה יעלו לאין ערוך.

ההמלצות המתבקשות הן:

- העלאת המודעות הציבורית לתסמינים של אירוע מוחי חולף.
- הגברת המודעות הציבורית לכך שמדובר בתסמונת עם סיכון מיידי גבוה לאירוע מוחי.
- העלאת רמת המודעות של רופאי הקהילה לנושא - כולל הכרת גורמי הסיכון שפורטו לעיל והצורך בהדמיה וטיפול מהירים. כל זמן שאין מרפאות ייחודיות בנושא, המשמעות היא הפניה דחופה לבית חולים.
- העלאת מודעות רופאי חדר המיון והתורנים לדחיפות האבחון והבירור, לא בדרך של הפניה לאשפוז, אלא בדרך של השלמת הבירור הראשוני והתחלת הטיפול כבר בחדר המיון.
- העלאת מודעות הנהלות בתי החולים והמכונים הרלבנטיים לדחיפות הבירור: מדובר בעיקר בביצוע הדמיה מוחית וקרוטינית דחופה ולפעמים גם בהדמיית הלב.
- שיקול שינוי תרופתי מהיר או תוספת טיפול בתחומים הבאים: טיפולים אנטיאגרנטיים, אנטיהיפרטנסיביים וטיפול בסטטינים.
- קיימת הערכה שהטיפולים הנ"ל ביחד עם הכוונה לדיאטה נכונה ולפעילות גופנית, יקטינו גם את הסיכון העתידי רחוק הטווח בכ-80%.
- אא"ח מהווה מצב חירום. טיפול מהיר ונכון ימנע הופעות אירועים מוחיים וגורמי נכות וישאיר את רוב החולים ללא הפרעה בתפקודם היומיומי.

ד"ר יונתן שטרייפלר, מנהל היחידה לנירולוגיה, מרכז רפואי רבין-ב"ח השרון, דוא"ל jonathans@clalit.org.il

הרשימה הביבליוגרפית המלאה מצויה במערכת



אדם יש יכולת לייצג במוח מצבים נפשיים כדוגמת אמונות, מחשבות, רצונות ורגשות. התיאוריה של התודעה (Theory of Mind), ToM היא היכולת שלנו לייחס מצבים נפשיים אלה לעצמנו ולאחרים. יכולת זו תלויה בהכרה כי לאנשים שונים יש כוונות ואמונות שונות והם פועלים על סמך אותן כוונות ואמונות. היכולת לייחס מצבים נפשיים לאדם אחר, להבין את אמונותיו ולשער את כוונותיו, עוזרת לנו לנבא כיצד הוא יתנהג ובהתאם לכך לתכנן את פעולותינו, דבר הנשאר עימו יתרון אבולוציוני משמעותי.

מבחינה אנטומית, היכולת לייחס מצבים מנטאליים לאזור מרכזות ב-3 אזורים עיקריים במוח. אזורים אחריים כולל החלק התחתון של האונה הפרטאלית (inferior parietal cortex) והסלקוס הטמפוראלי העליון (superior temporal sulcus). אזורים לימביים ופרא-לימביים (limbic-paralimbic areas) כולל האמיגדלה (amygdala) והקורטקס האורביטופרונטאלי

(orbitofrontal cortex), הקורטקס הפרונטאלי (prefrontal cortex) וגירוס הצניגולט הקדמי (anterior cingulate gyrus). להמיספרה הימנית חשיבות ב-ToM. פגיעה בהמיספרה הימנית יכולה לגרום לפגיעה ביכולות המעורבות בייחוס דעה או כוונה לאחר. לאונה הפרונטאלית הימנית תפקיד מרכזי ב-social cognition, כולל התייחסות לרגשות של אחרים. לדוגמה, יכולת לחוש אמפתיה כלפי אחרים וההבנה של אידוניה וסיקום. Stuss בדק את ה-ToM ב-32 חולים עם נגעים פרונטאליים ונגעים מוחיים שלא באזור הפרונטאלי. ToM נמצא כפגוע יותר בנבדקים עם נזק פרונטאלי ימני. חשיבות מיוחדת נמצאה לאזורים ה-ventro-medial של האונה הפרונטאלית, יתכן עקב הקשרים בין אזורים אלה לגרעין האמיגדלה ולאזורים אחרים במערכת הלימבית.

התפתחות ToM

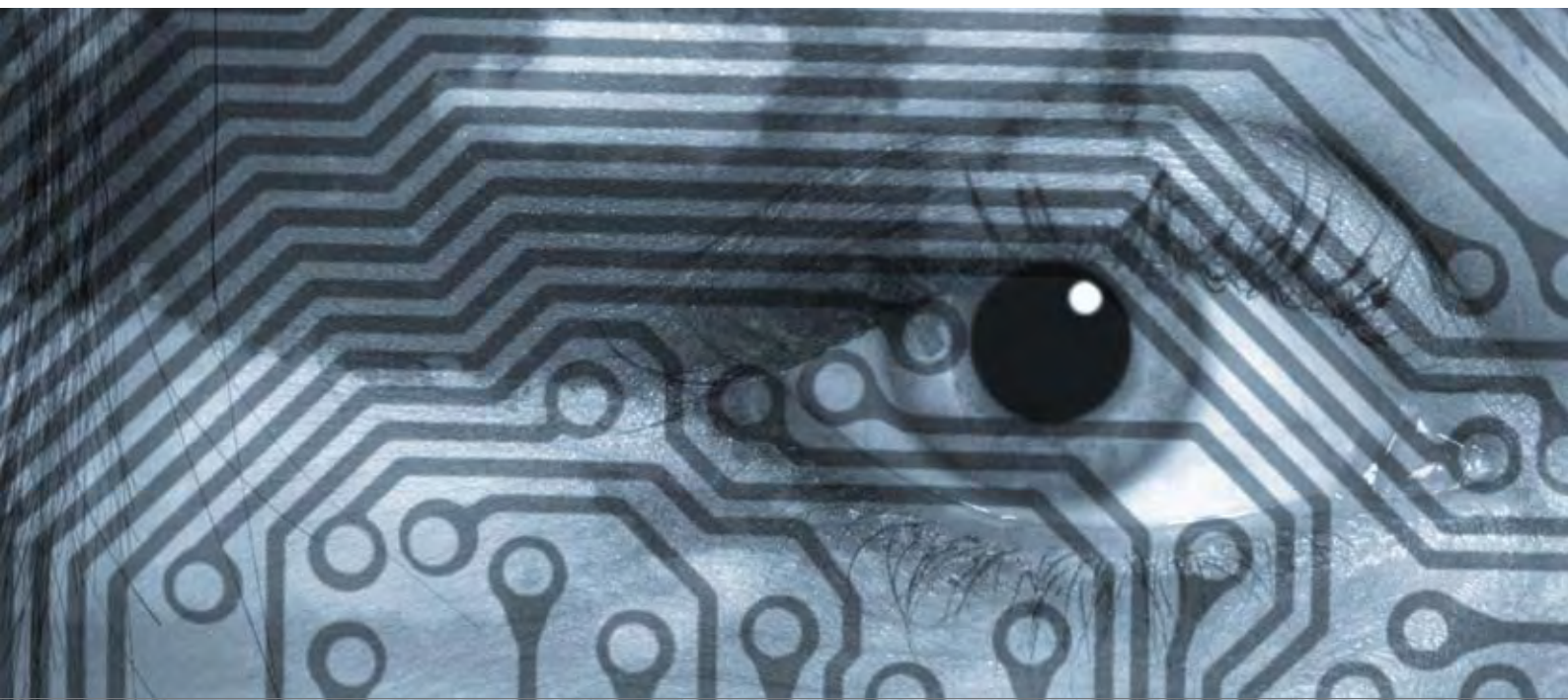
ילדים מתחת לגיל 4 שנים הם בעלי תוכנה

(insight) לפעילות חברתית, היכולה לייחס לאחר false belief, וכפי שבאה לידי ביטוי במבדקים (מתואר בהמשך) מופיעה בסביבות גיל זה. יכולת זו ממשיכה להתפתח, וילדים בגיל 7 רוכשים הבנה של second order false belief. בגיל ההתבגרות משתנה המודעות החברתית. קיימת חשיבות להבנת השינויים הקוגניטיביים המתרחשים בגיל זה, בין השאר כיוון שסכיופריה מתחילה בגיל זה. ישנן עדויות ב-fMRI לכך שעם ההתפתחות בתפקוד ה-ToM, הפעילות עוברת מהחלק הונטראלי של הקורטקס המדיאלי הפרה-פרונטאלי (medial prefrontal cortex) לחלק הדורזאלי. ניתן להניח כי ההתפתחות של הקורטקס הפרה-פרונטאלי מבחינה אנטומית ותפקודית בגיל הילדות המאוחרת מהווה בסיס להתפתחות של ה-ToM. Happe השווה תפקוד של ToM בקשישים בריאים בגילאי 61-80 לקבוצת צעירים בריאים בגיל 16-30. תפקוד ה-ToM בגיל הקשיש, נמצא שמור ואף מעל לזה של הצעירים. עורכי המחקר מציינים את הקשר המעניין

Theory of Mind התיאוריה של התודעה

ToM היא היכולת של האדם לייחס מצבים נפשיים לעצמו ולאחרים, ולהבין כי לאחרים יש אמונות, כוונות ורצונות שונים משלו. על הפרעות ב-ToM באוטיזם, סכיזופרניה, פרקינסון ועוד

ד"ר דורון מריסס



בין התוצאות לבין האמונה העממית המשותפת לתרבויות שונות, כי האדם הופך חכם יותר בגיל המבוגר, בעוד שאנו יודעים כיום כי עם תהליך ההזדקנות (normal aging), תפקודים קוגניטיביים שונים – לדוגמה הזיכרון – נפגעים.

קיימים מבחנים רבים להערכת מידת ההפרעה ב-ToM. ה- first and second order false belief tasks הם מבחנים אשר נמצאים בשימוש נרחב.

במבחן זה מוצגים לנבדק מספר סיפורים בעלי מסר דומה. הסיפורים מלווים בתמונות המתארות את השתלשלות האירועים. השימוש בתמונות עוזר להקטין את העומס על הזיכרון. בסיפור, אדם א' מניח חפץ בחדר בטוחות של אדם ב' ועוזב את החדר. אדם ב' (אשר נשאר בחדר) מזה את החפץ למקום אחר בזמן שאדם א' מחזיר לחדר אינו מודע לשינוי. אדם א' חוזר לחדר הנבדק נשאל "היכן אדם א' חושב שהחפץ נמצא?" מתן תשובה נכונה דורש מהנבדק להבין מצב מנטאלי של אחרים. נבדק בעל תפקוד תקין של ToM ידע כי אדם א' אינו מודע לשינוי במקום החפץ ויצביע על המקום בו הונח לראשונה, בעוד שנבדק עם הפרעה ב-ToM עלול לענות בצורה מוטעית ולייחס לאדם א' את המחשבה שהחפץ הועבר למקום אחר למרות שהוא לא נכח בחדר ולא היה עד להעברה של החפץ.

Second order false belief task – משימות אלה הן מסובכות יותר מה- First order false belief task ודורשות יכולת הבנה עמוקה יותר של מחשבותיו של האחר. במבחן, סיפורים מלווים בתמונות בדומה לסיפורים של ה- First order false belief task. ההבדל הוא בכך שהאדם אשר עוזב את החדר (אדם א') מציץ פנימה בזמן שזה אשר נשאר בחדר (אדם ב') מזה את החפץ. אדם ב' לא ידע שאדם א' ראה אותו מזה את החפץ. השאלה אותה נשאל הנבדק היא: "היכן אדם ב' חושב שאדם א' חושב שהחפץ נמצא?".

מצבים בהם ישנה הפרעה ב-ToM

מחקרים רבים בנושא ה-ToM נערכו בילדים עם אוטיזם, בילדים אלה יש הפרעה בשיפוט חברתי. הפרעות ב-ToM נחקרו גם בקבוצות חולים אחרות, חולים עם סכיזופרניה, חולים עם דמנציה, חולים לאחר חבלת מוח ועוד.

חסרים ב-ToM אופייניים לחולים בספקטרום של התסמונות האוטיסטיות השונות. לילדים רבים הסובלים מאוטיזם יש הפרעה ב-ToM. את ההפרעה ביטלת של ילדים אוטיסטים לתפקוד מבחינה חברתית ניסו לייחס להפרעה ב-ToM. בילדים עם תסמונת אספרגר יש הפרעה בתפקוד ה-ToM. למאובחנים בתסמונת זו הפרעות חברתיות דומות לאלה של ילדים אוטיסטים, אך באופן יחסי בקבוצה זו תפקודי השפה והתפקודים הקוגניטיביים האחרים שמורים.

ToM בסכיזופרניה

לחולים בסכיזופרניה יש ירידה קוגניטיבית כללית. לאחרונה Sprong ערכה מטה-אנליזה של 29 מחקרים הדנים בקשר בין ToM וסכיזופרניה וכך נאספו כ-1,500 משתתפים ונמצאה ירידה בתפקוד ToM לעומת בריאים. מחקרים שונים הראו כי הירידה ב-ToM היא הפרעה ממוקדת ואינה ביטוי של ירידה קוגניטיבית כללית. בהתאמה בין קבוצות חולים ובריאים בעלי דמיון ביכולת הקוגניטיבית, הירידה ב-ToM נמצאה כלא תלויה בתפקודי שפה הידועים כפגועים בחולי סכיזופרניה.

ToM בחולים עם נזק סטרוקטוראלי לאונה הפרונטלית

Rowe בדק חולים עם נגעים פרונטליים חד צדדיים. בחלק מהחולים הנגע היה בהמיספירה ימנית ובחלקם בהמיספירה שמאלית. שתי הקבוצות הראו הפרעה משמעותית ב-ToM. הפרעה משמעותית בתפקודים ביצועיים נמצאה בחולים משתי הקבוצות, אך נראה כי ההפרעה ב-ToM וההפרעה בתפקודים ביצועיים אינן תלויות זו בזו. לחולים עם פגיעה פרונטלית, הפרעה בתפקוד החברתי ויתכן כי הפרעה ב-ToM תורמת לכך.

ToM במחלות ניווניות [Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Frontotemporal dementia]

תת קבוצה של חולי FTD [Frontotemporal dementia (FTD) fvFTD] מתאפיינים בשינויים בולטים בהתנהגות ובאישיות. מחקר שהשווה חולי FTD variant fvFTD לחולי אלצהיימר ובריאים הראה כי בעוד לחולי fvFTD הייתה הפרעה משמעותית במבדקים השונים ל-ToM, לחולי אלצהיימר נמצאה הפרעה רק במבדק second order false belief. את המבחן הזה מאפיין העומס המוטל על זיכרון העבודה. נמצאה התאמה בין ההפרעה ב-ToM ומידת הניזון במוח בחולי fvFTD כפי שבאה לידי ביטוי בבדיקת MRI. ממצאים אלה תומכים בחשיבות האונה הפרונטלית לגבי ToM, אך אינם שוללים כי הפרעה זו קיימת גם בחולי AD.

ToM במחלת אלצהיימר

לא ברור אם ישנה הפרעה ב-ToM בחולים עם מחלת אלצהיימר. במחקר אשר השווה חולי אלצהיימר לקבוצת בקרה וכלל מבחנים של ToM ומבחנים קוגניטיביים אחרים, נמצא כי במבחנים בהם הדרישות של תפקודים קוגניטיביים אחרים נמוכה, ההישגים של חולי AD היו טובים. לעומת זאת, במבחנים אחרים בהם המעמסה על הזיכרון והיכולת הקונספטואלית היו גבוהים, הצלחת החולים הייתה נמוכה ומקבילה להפרעה בתפקודים הקוגניטיביים האחרים. דעת

החוקרים היא כי יתכן וההפרעה ב-ToM בחולים עם מחלת אלצהיימר אינה בהכרח הפרעה ראשונית אלא משנית לירידה הקוגניטיבית בתפקודים אחרים.

ToM במחלת פרקינסון

זלצמן בדקה ToM בחולים עם מחלת פרקינסון בהשוואה לקבוצת ביקורת של מבוגרים בריאים וסטודנטים צעירים ובריאים. הפרעה משמעותית ב-ToM נמצאה בחלק מהמבחנים בחולי פרקינסון כמו למשל ב-False belief tasks. נמצא קשר בין הפרעה ב-executive functions והפרעה ב-ToM בבדקים עם מחלת פרקינסון. לעומת זאת, בהשוואה בין קבוצות הביקורת המבוגרת והצעירה, נמצאו הבדלים עם תפקוד ירוד יותר של המבוגרים רק בחלק מהמבחנים של ToM. ברוח המבחנים קבוצת המבוגרים תפקודה בצורה מצוינת בדומה לצעירים.

ToM ולחיות פראנאידליות

האדם הוא יצור חברתי. ליכולת הקוגניטיבית ToM חשיבות רבה בקיום קשרים יום יומיים בין בני אדם ואנו משתמשים בה באופן שוטף במהלך החיים. הפרעה ב-ToM יכולה לגרום להפרעה קשה בתקשורת הבין אישית ובפעילות החברתית. הפרעה ב-ToM יכולה להתבטא בכך שהפרש שניתן לסווגו של העומד מולו ידעה מוטעה. טעות זו תשפיע על אמונתו וסווגו הפעילות שנקוט בעקבות זאת. תיתכן גם הפרעה ב-ToM בכך שניחש לזה העומד מולו אמונות וכוונות אשר כלל אינן מחזיקות. הפרעה מסוג זה מזכירה באופייה את התופעה הפסיכטית של מחשבות שוא (דלזיות). למרות המחקרים שנערכו כדי לבדוק האם מדובר במצבים שמקורם באטיולוגיה דומה אין כיום תשובה חד משמעית לשאלה זו. המחקר אשר עסק בשאלת הקשר בין שני מצבים אלה התמקד בעיקר בשני מצבים: סכיזופרניה ותסמונת אספרגר. במצבים אלה נמצא שילוב של שני המצבים, שכיחות גבוהה של מחשבות שוא בקרב החולים והפרעה ניכרת בתפקוד ה-ToM.

ל-ToM חשיבות מכרעת בתפקוד החברתי של האדם. עיקר המחקר התמקד עד היום בילדים בריאים וילדים עם תסמונות בספקטרום הפרעות האוטיסטיות. קבוצה נוספת אשר בה נערך מחקר מקיף ב-ToM הם צעירים, בעיקר אלה הסובלים מסכיזופרניה. בולטים בבדיקות מחקרים ספורים בלבד אשר חקרו הפרעה זו במחלות ניווניות של המוח. אחת הסיבות האפשריות לכך היא הקושי בבדיקת חולים עם מחלות ניווניות של המוח אשר פגועים בטווח בתפקודים קוגניטיביים אחרים.

ד"ר דורון מרימס, נירדולוג,
dmerims@Baycrest.org דוא"ל:

הרשימה הביבליוגרפית המלאה מצויה במערכת

אפילפסיה רולנדית שפירה של גיל הילדות: האומנם "שפירה" מבחינה קוגניטיבית?

על הקשר שבין אפילפסיה ושינויים קוגניטיביים והתנהגותיים

ד"ר הדסה גולדברג-שטרן, ד"ר עופר גזן



ממחקרים שונים עולה כי תסמונות אפילפטיות שונות, בעיקר בילדות ובהתבגרות, מלוות בקשיי למידה ובהפרעות התנהגות. בילדים עם אפילפסיה ראשונית (ללא סיבה ידועה, ללא פיגור התפתחותי), למרות אינטליגנציה תקינה כפי שנבדק על סמך מבחני IQ - מוצאים לא פעם לקויות למידה בתחומים שונים כולל קריאה, מתמטיקה, קשב, מהירות תגובה, זיכרון ועוד. לקויות למידה בקרב האוכלוסייה הכללית מופיעות ב-2%-10% והן רבות יותר בתחום הקריאה, ואילו בקרב חולי אפילפסיה מדווח על כ-25% לקויות למידה. לקויות אלה יכולות להיות קבועות עקב נזק מוחי קבוע או זמניות ואף הפיכות אם הן

נגרמות עקב השפעת תרופות אנטי אפילפטיות או קצרים חשמליים מרובים במוח, כמו במקרים של Non Convulsive Status Epilepticus. בעבודה אחת דווח כי כ-30% מחולי אפילפסיה עמידים לטיפול תרופתי - כלומר, מקרים קשים שלא הגיבו לטיפול תרופתי בלמעלה מ-3 תרופות - נזקקו לעזרה מיוחדת בלימודים או למסגרת חינוך מיוחד לעומת כ-9% באוכלוסייה הכללית. אפילפסיה מופיעה כידוע באחוז אחד מכלל האוכלוסייה ושכיחותה גבוהה יותר בילדים. הקשר בין פעילות חשמלית לא תקינה במוח לבין ליקויים קוגניטיביים והתנהגותיים הינו קשר צפוי מצד אחד אך אינו תמיד ניתן לניבוי: לעיתים יש חולים עם התפרקויות אפילפטיות מרובות

יחסית ללא הפרעה קוגניטיבית ולעיתים מקרים של אפילפסיה מוקדית (לדוגמה טמפורלית או פרונטלית) עם פעילות אפילפטית נקודתית, לא סוערת במיוחד, הסובלים מהפרעות התנהגות, קשיי זיכרון ולקויות למידה רבות. אפילפסיה מוקדית שפירה של גיל הילדות, נחשבת לבעלת פרוגנוזה טובה יחסית מבחינת היעלמות הפרוסים עם הגיל, אולם בשנים האחרונות עלתה השאלה האם אכן מדובר באפילפסיות "שפירות" מבחינת ההשלכות הקוגניטיביות שלהן. בעבר היה מקובל כי באפילפסיות השפירות של גיל הילדות הכוללות את האפילפסיה הרולנדית השפירה (Benigen Rolandic Epilepsy) BRE או בשמה הנוסף: Benigen Childhood ECECTS



(Epilepsy With Centrottemporal Spikes
 ואת האפילפסיה האוקסיפטלית - הפרוגנוזה
 הקוגניטיבית טובה.

ממחקר שבוצע במרפאת האפילפסיה במרכז
 שניידר לרפואת ילדים בישראל, והוצג בכנס
 האפילפסיה האירופי שנערך לאחרונה בברלין
 בספטמבר 2008 - עולה כי לילדים הלוקים
 באפילפסיה רולנדית שפירה יש קשיים בתפקודים
 קוגניטיביים הקשורים לשפה בהשוואה לילדים
 בריאים בני אותו הגיל. עבודה זו תומכת בממצאי
 סדרות דומות, ממרכזים גדולים בעולם שפורסמו
 בשנה האחרונה בעיתונות הבינלאומית.

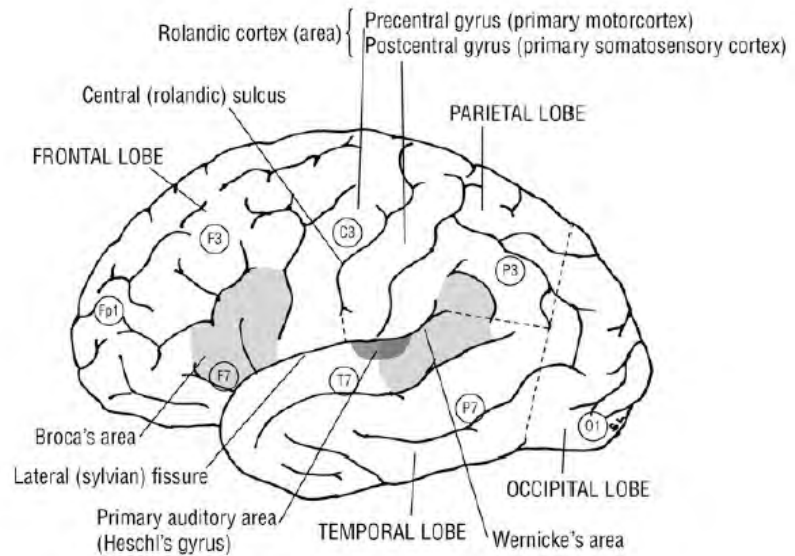
שכיחות, מאפיינים קליניים ואלקטרוגרפיים

אפילפסיה רולנדית שפירה שייכת לקבוצת
 האפילפסיות המוקדיות השפירות של גיל הילדות,
 והיא סוג האפילפסיה השכיחה ביותר בילדים
 בגילאי 5-15 שנים. מקור השם "אפילפסיה
 רולנדית" הוא במיקום המוקד האפילפטי במקרים
 אלה - באזור התחתון של החריץ הרולנדי
 במוח (תרשים 1). חריץ זה נקרא על שמו של
 פרופסור לאנטומיה שחי באיטליה במאה ה-18
 ונקרא רולנד. על פי גרסה אחרת, יש לייחס את
 גילוי התסמונת למרטינוס רולנדוס (1532-1602)
 שהיה רופא גרמני בבואריה, ותיאר את המקרה.
 הראשון בספרות ב-1597 אצל ילד בן 10 שנים.
 יש לציין שהתיאור המעודכן של התסמונת על
 כלל מאפייניה הקליניים והאלקטרוגרפיים הופיע
 רק ב-1958. באלקטרואנצפלוגרם (EEG) מופיעים
 זיזים דיפאזיים באזורים הצנטרו-טמפורליים, חד
 או דו-צדדיים, בזוגות או בקבוצות, שמתגברים
 בנמנום ובשינה, ונוטים לעבור לעיתים מצד לצד
 (תרשים 2).

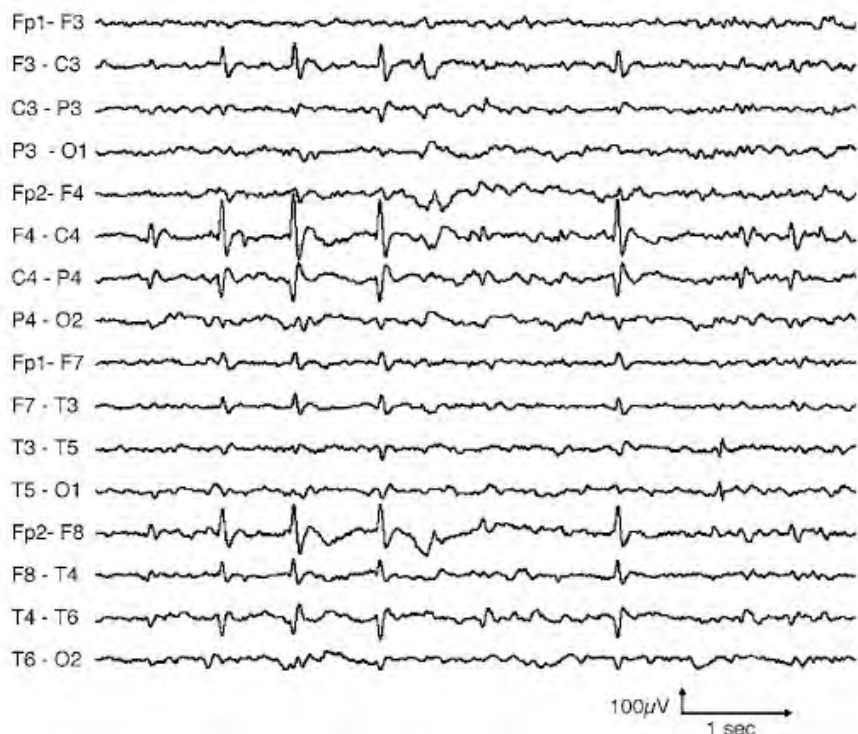
מבחינה קלינית, הפרוסים נוטים להופיע בלילה
 מתוך שינה או סמוך להתעוררות, ובאים לידי
 ביטוי בעיוות בפנים, ריוור יתר וחוסר יכולת
 לדבר, עם או בלי הכללה משנית. זיזים רולנדיים
 ב-EEG מופיעים ב-2% מילדים בריאים (יותר
 בילדים עם כאבי ראש, הפרעות קשב ולמידה
 וסינדרומים גנטיים מסוימים) אך באחוז ניכר
 מהילדים יש רק הפרעה חשמלית ללא אירועים
 קליניים. כ-8% מבעלי זיזים רולנדיים סובלים
 מהפרעה אפילפטית קלינית.

מקובל לא לטפל באפילפסיה רולנדית שפירה
 אלא אם כן יש תדירות גבוהה של אירועים,
 אירועים ממושכים במיוחד או חדרה משפחתית
 מפני אירוע נוסף. תרופה אנטי אפילפטית
 מקובלת בשימוש במקרים אלה, בעיקר בארץ
 ובגרמניה, היא Sulthiam (Ospolot). תרופה זו
 הוכנסה לשימוש באפילפסיה שפירה של גיל
 הילדות בסוף שנות ה-80 ע"י Doose וחבריו.
 זוהי נגזרת ממשפחת הסולפונאמידים והיא

תרשים 1: ההמיספירה השמאלית עם תיאור החריץ הרולנדי ופיחט המיקום המקובל של אלקטרודות ה-EEG בשיטת 10-20
 Modified from: Lundberg S. Rolandic epilepsy. A neuroradiological, neuropsychological and oromotor
 study. 2004. Acta Universitatis Upsaliensis



תרשים 2: EEG אינטראיקטלי בילדה עם פרוסום בצד שמאל (זיזים אופייניים ב-C4)
 Modified from: Lundberg S. Rolandic epilepsy. A neuroradiological, neuropsychological and
 oromotor study. 2004. Acta Universitatis Upsaliensis



פועלת ע"י חסימת האנזים Carbonic Anhydrase במוח בתאי הגליה וכך מובילה לאגירת פחמן דו חמצני וחמצת מקומית. החמצת גורמת לעלייה בסף האפילפטי ומונעת התפרצויות אפילפטיות. נמצא קשר בין היכולת למנוע פרכוסים לבין מידת חסימת אנזים זה במוח.

במחקר כפול סמיות שנערך במשך חצי שנה, נבדקה יעילות הטיפול ב-Sulthiam באפילפסיה רולנדית שפירה והיא נמצאה יעילה במניעת פרכוסים ב-81% מהחולים בהשוואה ל-29% ממקבלי האינובו.

במשך שנים רבות אפילפסיה זו נחשבה שפירה משום שהפרוגנוזה מבחינת הפרכוסים מצוינת ובכל המקרים יש החלמה מלאה עד גיל 14-16 שנים ולעיתים אף לפני כן. התמונה האלקטרואנצלוגרפית נעלמת לעיתים רק לאחר הפסקת האירועים מבחינה קלינית. בספרות המקצועית קיים ויכוח מה המשמעות של הפעילות החשמלית הלא תקינה, שיכולה להיות סוערת ביותר לעיתים, בעיקר בשינה, והאם יש צורך להתערב תרופתית כדי להרגיעה.

בשנים האחרונות החלו להופיע דיווחים על קשיים בלימודים ובהתנהגות ושכיחות יתר של בעיות קשב וריכוז בילדים עם הפרעה חשמלית מסוג זה בין אם סבלו מאירועים פרכוסיים קליניים ובין אם לאו. חוקר בשם Binnie קבע את המושג TCI (Transient Cognitive Impairment), כאשר דיווח, על סמך מבחנים נייורופסיכולוגיים שנערכו לחולים תוך כדי ביצוע EEG, שהפעילות המוחית החשמלית הלא תקינה גורמת לליקוי קוגניטיבי חולף, בתחום בו קיימת הפרעה החשמלית. לדוגמה: זיזים באזור ההמיספירה הדומיננטית במוח יגרמו לליקוי מילולי וזיזים בהמיספירה הנגדית להפרעות בתחום הלא מילולי. בשנים האחרונות מצטברות גם עדויות לקשר בין תדירות ההפרעה החשמלית לבין חומרת ההפרעה הקוגניטיבית, במיוחד בתחומי זיהוי ושלילת מידע שפתי. כמו כן, היו דיווחים על קשיים בעיבוד מידע שפתי בטוחות רעש רקע בילדים עם BCECTS, מה שמהווה גורם סיכון לירידה בהישגים האקדמיים לפי מחקרים מסוימים.

תוצאות מחקר קוגניטיבי

מחקרים קודמים בנושא כללו מספר מועט יחסית של נבדקים, ללא קבוצת בקרה שביצעה EEG ובעיקר ללא סינון החולים שהיו תחת טיפול תרופתי אנטי אפילפטי, כך שלא ניתן היה לשלול בוודאות שהליקויים הקוגניטיביים שהתגלו אינם בעצם השפעת לוואי של הטיפול התרופתי.

בעבודה הנוכחית, שבוצעה במסגרת מרפאת האפילפסיה במרכז שניידר לרפואת ילדים, נבדקו 36 ילדים שאובחנו כלוקים ב-BRE על סמך קריטריונים קליניים ואלקטרוגרפיים עוד בטרם

החלו כל טיפול אנטי אפילפטי, כדי לנטרל את האפשרות של השפעה תרופתית כלשהי והושוו ל-15 נבדקים בריאים, שעברו EEG בשינה מסיבות אחרות כגון כאבי ראש, ואצלם נמצאה פעילות חשמלית תקינה.

במסגרת המחקר, כל הנבדקים עברו מבחנים נייורופסיכולוגיים מפורטים שהקיפו תחומים קוגניטיביים שונים, כולל אינטליגנציה כללית, יכולת שפתיות וחישוביות, זיכרון חזותי ושמיעתי לטווח קצר וארוך, ויכולת מרחביות שונות. המבחנים כללו 7 תת מבחנים מתוך סוללת מבחני ווקסלר (Wechsler) שמודדים סוגים שונים של אינטליגנציה כללית. כמו כן, בוצעו 3 תת-מבחנים מסוללת קאופמן (Kaufman) שבדקים יכולת ביצועית בתחומי קריאה, כתיבה וחשבון. בנוסף, נבדקו שטף שפתי פונטי וסמנטי, מבחן קוביות קורסי (Corsi) הבודק יכולת זיכרון מרחבי, מבחני זכירת סיפורים, זכירה והעתקת צורה מורכבת ע"ש ריי (Rey) ומבחן הלמידה השמיעתית-שפתי ע"ש ריי. כל המבחנים בוצעו טרם התחלת טיפול תרופתי כלשהו. התוצאות והשוויון לתוצאות הנבדקים בקבוצת הביקורת שכללה, כאמור, 15 ילדים בריאים עם EEG תקין.

לאחר תקנון על פי גיל, בילדים הלוקים באפילפסיה רולנדית שפירה, נמצאו ציונים נמוכים באופן מובהק סטטיסטית במבחנים שבדקו תפקודי שפה. מבחנים אלה היו מבחני השטף השפתי הסמנטי, מבחני הידע הכללי ואוצר המילים מסוללת ווקסלר ומבחן זכירת הספרות מסוללת ווקסלר הידוע ממחקרים קודמים כבעל קורלציה גבוהה לתפקוד שפתי. לא נמצא קשר בין ההמיספירה שבה היה ממוקם המוקד האפילפטי לבין הציונים במבחנים אלה וכן לא נמצאה קורלציה למספר הפרכוסים טרם האבחון הקוגניטיבי.

הקשיים בתפקודים הקשורים ליכולת שפתית מתאימים לתוצאות מחקרים קודמים וכמו-כן למיקום על פני קליפת המוח של ההתפרקויות החשמליות הבלתי-תקינות באזור הקורטקס הרולנדי. מתוצאות המחקר עולה שליקויים חשמליים אלה הם ככל הנראה הגורם לקושי בתפקודי שפה ולא הפרכוסים עצמם.

ההשלכות של גילוי ליקויים קוגניטיביים

לתוצאות אלה יכולות להיות השלכות על ההתייחסות הטיפולית לחולים אלה: בעבר הומלץ להתחיל טיפול תרופתי אנטי אפילפטי רק במידה ותדירות הפרכוסים או חומרתם מחייבים זאת. כיום, אם מחקרים פרוספקטיביים נוספים יוכיחו שטיפול אנטי אפילפטי משפר את ממצאי ה-EEG בילדים אלה, ובמקביל תורם לשיפור יכולתם הקוגניטיבית או בעיות ההתנהגות שמתעוררות -

ניתן יהיה לשקול שינוי במדיניות הטיפולית במקרים אלה.

לאחרונה דווח על שיפור התנהגותי מסוים בבעיות התנהגות אצל ילדים שסבלו מהפרעה מסוג BCECTS וטופלו בתרופה Lamotrigine. תוצאות דומות התקבלו בטיפול ב-Levetiracetam או ב-Sulthiam במחקרים לא מבוקרים ללא השוואה לאינובו. מאידך, עבודה אמריקאית שפורסמה לאחרונה ב-J Child Neurology לא הדגימה כל שיפור ואף החמרה בתוצאות המבחנים הניורופסיכולוגיים לאחר טיפול של 6 חודשים ב-Sulthiam ב-6 מקרים עם BCECTS למרות שיפור ב-EEG. עבודה זו אומנם נערכה במספר קטן של חולים, אך מעלה שוב סימני שאלה האם השינויים הקוגניטיביים הינם תוצאה של ההפרעה החשמלית בלבד.

לסיכום, ההשלכות הקוגניטיביות של מחלת האפילפסיה הן מורכבות ויכולות להיות קשורות למחלה עצמה, לתדירות ולחומרת ההתקפים או לטיפול התרופתי האנטי אפילפטי.

בעבודה הנוכחית נבדקו פרמטרים קוגניטיביים בילדים עם אפילפסיה שפירה של גיל הילדות מסוג BCECTS עוד בטרם החל כל טיפול תרופתי - ונמצאו ליקויים בתחום השפה. לא נמצא קשר למיקום המוקד או לכמות הפרכוסים ומובן שאין מדובר בהשפעה תרופתית. עבודה זו, כמו עבודות דומות בעבר, תורמת להבנה, שהקצרים החשמליים עצמם (גם האינטראקטליים) יכולים לגרום לליקוי קוגניטיבי בשנים בהן המחלה פעילה. אפילפטיות שפירות של גיל הילדות, מתוקף העובדה שהן חולפות עם הגיל, יכולות לשמש מודל להבנה האם גם הליקוי הקוגניטיבי יחלוף ממל לשהאיר שריר באותם ילדים - וזה נושא למחקר עתידי בתחום זה.

העבודה בוצעה במסגרת עבודת הדוקטורט של ד"ר עופר גונן מבית הספר לרפואה ע"ש סאקלר באוניברסיטת ת"א, בהנחיית ד"ר הדסה גולדברג-שטרן, מנהלת השירות לאפילפסיה, ד"ר דב ענבר, מנהל המכון להתפתחות הילד ופרופ' שופר - מנהל היחידה לנירולוגיה במרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל.

תורנתו לניורופסיכולוגיות שביצעו את המבדקים: ד"ר מיכל שדה וגב' קרינה רבין ממרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל.

ד"ר הדסה גולדברג-שטרן - מנהלת השירות לאפילפסיה, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקווה
ד"ר עופר גונן - חיל האוויר, בית הספר לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת ת"א, ogonen@gmail.com: דואר

הרשימה הביבליוגרפית המלאה מצויה במערכת

טרשת נפוצה נחשבת כמחלה של מבוגרים, אולם במקרים מסוימים היא מתפרצת גם בגיל הילדות. ד"ר שלמה פלכטר מסביר את חשיבות האבחון המוקדם, מהלך המחלה והטיפול המוצע

ד"ר שלמה פלכטר

בנספח שפורסם בעיתון NEUROLOGY בשנת 2007, נעשה ניסיון ראשון לתאר את ביטוייה של מחלת הטרשת הנפוצה בגיל ילדות/נעורים, הקושי באבחון המחלה, התנהלותה ואפשרויות הטיפול בה.

חשיבות האבחון המוקדם

אבחון מוקדם של טרשת נפוצה בגיל הילדות, הינו בעל חשיבות רבה לצורך התחלת טיפול מוקדם ככל שניתן, דבר העשוי להשפיע בצורה מכרעת על הפרוגנוזה ואיכות החיים של החולה. הופעת סימניה הראשוניים של המחלה בהתאם למחקרים השונים נעה בין הגילאים 8 ל-14, אך תוארו מקרים בגילאים צעירים מאוד, אפילו בגיל שנה.

הסימנים של ההתקף הראשון של המחלה, דומים מאוד לאלה שמופיעים בגיל הבוגר. כלומר: הפרעות תחושה, מוטוריות אופטיות גזע המח, צרבלאריות, אורו-גניטליות, קורטיקליות (מנטליות/קוגניטיביות/פירכוסים) או תמונה פוליסימפטומטית. לעיתים, סימני המחלה הראשונים מופיעים בצורה לא אופיינית, ומתלווים אליהם סימנים כמו חום, אנצפלופתיה, מעורבות של מערכת העצבים ההיקפית או של אברים אחרים - כאשר אין סימנים של התקף מצד מערכת העצבים המרכזית או שהסימנים מזעריים, מהלך מתקדם של המחלה, שקיעת דם מוחשת, רמה מוגברת של כדוריות דם לבנות, מספר גבוה של תאים בנוזל השדרה והיעדר נוגדנים חד-שבטיים בנוזל השדרה. בטכחות ממצאים אלה, הרופא עלול להגיע למסקנת אחרות ולא לאבחן טרשת נפוצה. האבחנה



טרשת נפוצה בילדים ונוער

מניחים שמספר חולי הטרשת הנפוצה בגיל הילדות והנעורים הוא כ-120. המאמר שפורסם לאחרונה ע"י קונפרו וחבריו¹ מדווח, כי הופעת סימנים ראשונים של טרשת נפוצה בילדות, יכולה לשמש כסמן לחיזוי מהלך המחלה בעתיד; כלומר, שלב ההגעה למחלה המשנית - מתקדמת יימשך הרבה יותר זמן מצד אחד, אך מאידך חומרת הנכות בעשר השנים הראשונות מתחילת המחלה, תהיה גבוהה יותר, מאשר עשר השנים לאחר תחילת מחלה באדם בוגר. מתוך הסקירה שבוצעה מדווחים החוקרים כי המחלה נפוצה יותר בבנות, כאשר בעבר דווח כי אין הבדל בין המינים. כמו במבוגרים, אבחון של טרשת נפוצה בגיל הילדות/נעורים, יכול להיות אתגר. ככל שהילד צעיר יותר, כך ההופעה הקלינית המעבדתית ותמונות הדימות יכולים להיות לא אופייניים, והיכולת להגיע לאבחנה של טרשת נפוצה קשה יותר.

טרשת נפוצה היא מחלה כרונית, בלתי צפויה, של מערכת העצבים המרכזית. בטרשת נפוצה נפגמת מעטפת המיאלין המגנה על סיבי העצבים במוח, חוט השדרה ועצב הראיה. הפגיעה במעטפת המיאלין מובילה לפגיעה בתקשורת בין מערכת העצבים המרכזית לחלקים שונים בגוף ועל כן מופיעים תסמינים מגוונים של טרשת נפוצה. טרשת נפוצה בילדים הינה שכיחה יותר מן המשוער. רוב המחקרים שבוצעו בתחום טרשת נפוצה בילדות היו רטרוספקטיביים, כאשר הקריטריונים לאבחון היו זהים לאלו המקובלים לחולי טרשת נפוצה בוגרים. קיימת מודעות הולכת וגדלה ברחבי העולם לכך שטרשת נפוצה עלולה להתחיל בגיל הילדות או הנעורים. ההערכות השונות בעולם מצביעות על כך שבקרב 2% עד 5% מכלל חולי הטרשת הנפוצה, המחלה התפרצה לפני גיל 16. במדינת ישראל אין מידע מדויק בנושא, אולם אנו

המבדלת במחלה זו במקרים אלו היא מאד נרחבת וכוללת הרבה מאד אפשרויות, כמו: דלקת קרום המוח ודלקת מוח, מורסות במח וזיהומים ויראליים; איידס; עגבת; PML; SSPE; גידולים של מערכת העצבים המרכזית; לימפומות; אסטרוציטומות; מדולבלסטומות; גרורות; מחלות מטבוליות/עגטיות כמו: אדרנוליקודיסטרופיה; לויקודיסטרופיה מטבולית; חוסר בריטמינים כמו: B12; חומצה פולית, מחלת כלי דם כמו: מחלת מויה-מויה; CADASIL ועוד. מתוך מה שתואר, עולה כי ברגע שמופיע ילד עם סימנים ניורולוגיים, המלווים בנגעים בחומר הלבן הראים ב-MRI של המוח, הרופא המטפל צריך לקחת בחשבון אפשרויות אבחון רבות ולפעול בהתאם.

מהלך המחלה

מהלך מחלת הטרשת הנפוצה בילדים ברוב המקרים, כ-90%, הינו התקפי-הפוגתי (Relapsing-Remitting); הצורה המתקדמת-ראשונית או ההקפית-מתקדמת היא נדירה יותר אצל ילדים מאשר בבוגרים ונעה בין 2% ל-7%. ברוב המקרים של ילדים עם טרשת נפוצה, המחלה מתבטאת במהלך איטי. על פי הדיווחים יש יותר התקפים בילדים אך ברובם, הסימנים זמניים וחולפים מהר יותר מאשר אצל מבוגרים.

מהלך המחלה אצל ילדים הוא לרוב יותר שפיר, כפי שהדבר בא לידי ביטוי בנכות המצטברת לאורך זמן על פי סולם קורצקה (EDSS); זמן ההגעה לחומרת מחלה 4.0 לפי סולם קורצקה אצל ילד הוא בממוצע 20 שנה, בעוד שאצל מבוגר כ-10 שנים; במקרים מסוימים, מהלך המחלה בילדות יכול להיות "ממאיד", כלומר עם יריבי התקפים, הצטברות נכות מהירה ומוות. קיומה של צורה זו בילדות מוסברת בכך שמערכת העצבים המרכזית עדיין אינה בשלה וכי מערכת החיסון צעירה ולא יציבה.

זמן המעבר ממחלה התקפית למשנית מתקדמת (SPMS) נמצא ארוך יותר אצל ילדים, כ-16 שנים מול 7 שנים בבוגרים. הסיכוי שילדים חולים בטרשת נפוצה התקפית יעברו לצורה המשנית מתקדמת הוא 14%, מול 24% במבוגרים. מהלך המחלה אצל ילדים נראה שפיר יותר בגלל מספר סיבות אפשריות: 1. לילדים מערכת חיסון בריאה יותר. 2. מוחו של הילד הוא בעל יכולת פלסטית ושקיום גבוהה יותר מזו של מוח הבוגר. קיימים מספר גורמים המשפיעים על הפרוגנוזה אצל ילדים חולי טרשת נפוצה: מרווח זמן קצר בין ההתקף הראשון לשני (פחות משנה), החלמה לא מלאה אחרי האירוע הראשון, הופעת הצורה המשנית מתקדמת אחרי מספר קצר של התקפים; יריבי התקפים ב-5 השנים הראשונות, מלווה בסיכון מוגבר לעבור לסוג המחלה המשנית מתקדמת. בתחום המחקר הגנטי, עדיין לא הצליחו לאפיין

את המרכיב התורשתי של מחלה זו הן בילדים והן במבוגרים.

הטיפול

הטיפול בילדים חולי טרשת נפוצה, אינו שונה מהותית מזה המקובל בחולי טרשת נפוצה מבוגרים. הטיפול מורכב והוא רב-תחומי, כאשר מלבד הרופא הניירולוג המטפל נדרשים לטיפול גם מקצועות משיקים נוספים כמו רופאי עיניים, אודולוגים, פסיכיאטרים, פסיכולוגים וכד', וכן אחיות, עובדות סוציאליות ומשקמים. הטיפול התרופתי דומה למקובל במבוגרים. כלומר: בזמן התקף מקובל לטפל במיננים גבוהים של סטראואידים. בסימפטומים השונים שיכולים להופיע מטפלים עם תרופות שונות. כאשר לטיפול מונע באמצעות התרופות משטת מחלה (DMT), אין מספק מידע בנדרן עקב היעדר ניסויים מבוקרים בקבוצת גיל זו. אך מהעבודות שפורסמו בהם מתארים ניסיונות טיפול בקבוצות קטנות של ילדים, הדרוש המתקבל כי התגובה לטיפול עם תרופות אלו הינה טובה ומומלץ להתחיל בטיפול מוקדם ככל שניתן, כפי שמקובל גם במבוגרים. עדויות ממחקרים רבים (אם כי במבוגרים) מציעות כי המחלה קיימת לפני הופעת הסימפטום הראשון, וכי נזק למערכת העצבים חל בשלבים מוקדמים של המחלה, אפילו לפני הופעת הסימפטום הראשון. הנזק הנגרם למערכת העצבים המרכזית הוא ככל הנראה בלתי-הפיך. עובדות אלו מובילות לחשיבות הטיפול המוקדם בטרשת נפוצה.

כיום, קיימת מודעות רבה לטיפול במחלה, וכן קיימים טיפולים זמניים כמו אינטרפרון - ביטא (בטאפרון), אוונקס ודביף). אינטרפרון - ביטא הוא חומר המופרש באופן טבעי בגוף ומשמש כשליח המעביר מסר לתאים במערכת החיסון כיצד לפעול כאשר הגוף נחשף לגורם זר. אינטרפרון - ביטא שניתן לטיפול במחלת טרשת נפוצה גורם לתאים המפרישים חומרים הרסניים המעורבים במחלה להיות תחת בקרה. כל התרופות ניתנות בהזרקה בתדירות שונה ובמיעוט שונה. התרכיבת הסינתטית גלטידמר אצטט (קופקסון) ניתנת בהזרקה תת-עורית כל יום. לעיתים רחוקות, משתמשים גם בתרופות כימותרפיות לדיכוי פעילות יתר של מערכת החיסון בזמן המחלה. תוצאות מחקר "בנפייט" שפורסם לאחרונה (בטיפול במבוגרים), תומכות בטיפול מוקדם בחולים שחוו התקף ראשון המרמז על טרשת נפוצה. טיפול מוקדם בחולים אלו יכול להניב השפעה חיובית, ארוכת-טווח על אפקט הטיפול. לאור התוצאות הטובות במחקרים השונים הורחבה ההתוויה לטיפול בבטאפרון מהתקף ראשון של טרשת נפוצה בשלבים מוקדמים, ועד לשלבים מתקדמים במחלה. זאת גם בהתבסס על פרסומים נוספים של תוצאות מחקר טיפול מוקדם בבטאפרון במחלת טרשת נפוצה במבוגרים. האישור לטיפול מוקדם ניתן כבר ע"י FDA בארה"ב וקנדה, וע"י הרשויות האירופאיות בלמעלה מ-25 מדינות

ההתוויה המורחבת של בטאפרון היא לטיפול בחולים שחוו אירוע בודד חריף של איבוד מיאלין מלווה בפעילות דלקתית, כאשר נשללו דיאגנוזות אחרות וכאשר נקבע כי חולים אלה הם בעלי סיכון גבוה לפתח טרשת נפוצה מוכחת קלינית. חשוב לציין, שכל התרופות המקובלות רשומות למבוגרים מגיל 18 בלבד. מתן התרופות לילדים דורש אישור מיוחד.

לסיכום

בדרך כלל הסימפטומים של ילדים החולים בטרשת נפוצה דומים לאלו של מבוגרים. עם זאת, תחילת המחלה בילדות יכולה להיות אטית עם סימנים המעידים לעיתים על פגיעה אנצפלופתית נרחבת או פגיעות אינטראקציונליות אקוטיות אחרות. אבחון מחלה זו אצל ילדים אינו קל, מאחר ולא פעם התמונה הקלינית היא בלתי ספציפית ומחייבת ביצוע ברור מעמיק, לצורך שלילת מחלות אחרות, לעיתים נדירות, בגיל זה. בשלביה הראשונים, טרשת נפוצה בילדים היא בעלת מהלך מיטבי יותר מאשר בבוגרים; אך לאורך זמן, ילדים שחוו בטרשת נפוצה עלולים לפתח נכות תפקודית מוטורית קוגניטיבית בגיל צעיר יותר, דבר המעיד כי טרשת נפוצה בילדות הינה מחלה בעלת פרוגנוזה לא שפירה. מכאן הצורך הרחוק להתחיל בטיפול מונע מוקדם ככל שניתן, על ידי התרופות המקובלות לטיפול בחולים מבוגרים, DMT (Disease Modifying Therapy) כמו: בטאפרון; רבין; אבונקס; קופקסון. צורך זה בהתחלת טיפול מוקדם ככל שניתן, נתמך על ידי תוצאות של מחקר שבוצע בבוגרים בתרופת האינטרפרון ביטא (בטאפרון), אשר הדגים כי טיפול מוקדם בחולים אשר חוו התקף אחד המרמז על טרשת נפוצה, הביא להשפעה חיובית ארוכת טווח, דחה הופעת התקף נוסף קליני והופעת נגעים נוספים ברקמת המוח, וכך דחה ועכב את התקדמות התהליכים ההרסניים ברקמת המוח³. תרופת אינטרפרון ביטא נוספת מסוג (אבונקס) הראתה גם היא כי התחלת טיפול מוקדם בחולים שחוו אירוע קליני ראשון החשוך לטרשת נפוצה, דחתה בצורה משמעותית את הופעת ההתקף הקליני השני וכן יצירת נגעים נוספים ברקמת המוח, דבר אשר בסופו של דבר עכב בצורה משמעותית את התפתחות התהליכים הניורולוגיים, עם יצירת נכות תפקודית מצטברת בלתי הפיכה⁴. דחיית הטיפול לגיל מבוגר יותר כרוכה בסיכון עקב פעילות המחלה ויצירת נכות ניורולוגית קשה בכל התחומים בגיל מאוד צעיר.

ד"ר שלמה פלכטר, מנהל השירות לטרשת נפוצה, בית החולים אסף הרופא, צריפין
 דוא"ל shlomof@asaf.health.gov.il

הרשימה הביבליוגרפית המלאה מצויה במערכת

חמצן כטיפול במצבי חולי נירולוגיים

היתרונות הקליניים לרפואה ההיפרברית ובמתן חמצן כטיפול בטוח במצבי חולי נירולוגיים

ד"ר יהודה מלמד

החמצן, מקור אנרגיית החיים, נפוץ כ"תוסף טיפולי" בשימוש יומיומי בבתי חולים וב"מגן דוד אדום" יותר מכל תרופה אחרת וזו עובדה ידועה כי הולכתו בדם מתאפשרת בקשר עם ההמוגלובין. עובדה ידועה אך מוכרת פחות היא, שימוש של החמצן כטיפול, לעיתים כטיפול עיקרי ובטוח במצבי חולי רבים. כל רופא קליני ובעיקר במיון יודע ודואג שאחורי ריזי ההמוגלובין יגיעו למקסימום האפשרי, אך פחות ידועה לו העובדה כי יעילות הטיפול בחמצן ומינוו כתרופה, תלויה גם בלחץ הברומטרי. אפשרות הולכתו של החמצן בצורה מומסת בפלסמה ובמינונים הגבוהים בהרבה מעבר ליכולת הקשירה של ההמוגלובין היא תוצאת מפגש החמצן עם הפיזיקה והפיזיולוגיה בעת נשימת 100% חמצן בלחץ מעל הלחץ האטמוספרי בעת טיפול בתא לחץ. בטיפולים אלה ניתן להגיע בצורה בטוחה לתנאי חמצן פי 20 ויותר מהנורמאלי (מלחץ חלקי של כ-100 מ"מ כ-2,500 מ"מ כ"סספית בדם העורקי ומ-0.3 מ"ל מומס ב-100 מ"ל דם לכ-6-7 מ"ל מומס ב-100 מ"ל דם). תוצאות מפגשו זה של החמצן עם הפיזיקה והפיזיולוגיה, מורכב, מרתק וגורם למנגנונים פיזיולוגיים רבים לפעול בצורות מיוחדות להן השלכות טיפוליות קליניות רבות גם בתחומי הנירולוגיה.

תא הלחץ אם כן הוא המכשיר הרפואי, החמצן - התרופה ותחום הרפואה העוסק בנושא נקרא רפואה היפרברית (בר - יחידת לחץ של אטמוספירה אחת) או HBOT - Hyperbaric Oxygen Therapy או Hyperbaric Medicine. הניסיון והידע שהצטבר ברפואת הצלילה ובפיזיולוגיה ההיפרברית תרמו רבות לאפשרות השימוש בחמצן כטיפול בטוח ביותר במינונים גבוהים ללא חשש לתופעות הלוואי של "הרעלת החמצן" מהן כל כך חששו בעבר. במשך שני העשורים האחרונים חלה התפתחות עצומה במדעי הביולוגיה, בעיקר המולקולארית, עם התפתחות גדולה באמצעי ההדמיה ואמצעי אבחון אחרים המעשירים מאוד את המידע גם בנושאי פיזיולוגיה החמצן. כמה מתוצאות מחקרים אלה וההשלכות הקליניות הטיפוליות בתחומי הנירולוגיה, הם נושא מאמר זה שמטרתו הרחבת

הידע והתוכנה ביתרון הקליני במתן חמצן כטיפול בטוח במצבי חולי נירולוגיים.

שני סיפורי מקרה:

מקרה ראשון:

באחד מימי קיץ 1982, מלחמת לבנון הראשונה בעיצומה ובמכון לרפואה ימית של חיל הים התקבל טלפון מרופא בכיר במחלקת התאוששות ברמב"ם. קצין רפואה צעיר מהצנחנים נפצע אנשות בחזהו, לאחר שהקליע נכנס מגבו, עבר בסמוך מאוד לחוט השדרה, גרם לשיתוק פלג גופו התחתון וקרע קשות את ריאותיו. הפצוע פונה במסוק לבית החולים ומיד לחדר הניתוח. בעת הניתוח, אוויר מריאותיו הקרועות חדר לכלי הדם ולמוחו והסימנים הצביעו על נזק מוחי קשה בנזע המוח. צוות המכון לרפואה ימית נכנס מיד לפעולה, הפצוע הועבר לתא הלחץ ובלחץ של 6 אטמוספרות מוחלטות (כבצילה לעומק 50 מטר) הפצוע החל להתעורר. לאחר טיפול ממושך בנשימת חמצן לסירוגין בתא הלחץ (כ-8 שעות) הפצוע חזר להכרה מלאה והחל אף להזיז את רגליו. כעבור כשבועיים שוחרר, הולך על שתי רגליו.

השילוב של התסמונת הנירולוגית, קרע בריאות והנשמה בלחץ חיובי, הביאו לאבחנה הנכונה של תסחיף אוויר במוח. יש לציין כי הסימן הנירולוגי הראשון בעת פגיעת הקליע היה שיתוק פלג הגוף התחתון, הכדור שעבר בסמוך מאוד לחוט השדרה גרם לפגיעת הדף בחוט השדרה, פתיחת ה-BBB ולבצקת שהביאה לשיתוק. הטיפול בחמצן היפרברי, כפי שנראה להלן, גרם לא רק להמסת תסחיף האוויר במוחו של הפצוע ולתיקון האיסכמיה אלא גם לספיגת הבצקת בחוט השדרה ולהעלמות הסימנים הנירולוגיים.

סיפור מקרה שני:

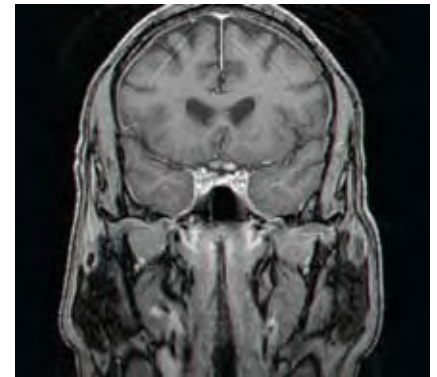
גבר בן 50 במעקב אונקולוגי עקב לוקמיה לימפטית חריפה, טופל גם בהקרנות. כחצי שנה לאחר סיומן הופיעו הפרעות ריכוז, הפרעות שינוי משקל ובמיוחד פגיעה בשדות הראייה שהלכה והחמירה. בבדיקת שדות הראייה אובחן חסר מחצית עליזנה

בעין ימין ובמחצית תחתונה בעין שמאל. בבדיקת MRI אובחן תהליך פתולוגי, ספק בצקת ספק דמיאליניזציה, באזור הכיאסמה האופטית (תמונה 1). לאור זאת נעשתה האבחנה: פתולוגיה על רקע נזק נלווה קרינתי לרקמת המוח הבריאה. מאחר וטיפול בסטרואידים לא עצר ההתדרדרות, ניתנה סדרת טיפולים של 90 דקות נשימת 100% חמצן בתא הלחץ בלחץ סביבתי של 2 אטמוספרות. בתום 30 טיפולים החולה דיווח על שיפור ניכר בריכוז, בשיווי המשקל והופסקה ההידרדרות במצב הראייה, שיפור ניכר נצפה בבדיקת שדות הראייה. כ-MRI חוזר נראה שיפור ניכר ונפיחות הכיאסמה חלפה לגמרי (תמונה 2). בעת כתיבת שורות אלה, מעל שנותיים לאחר סיום הטיפולים, מצבו של החולה יציב, הוא חזר לעבודתו והתהליך הפתולוגי במוחו שנגרם כתוצאה מהקרנה הטיפולית, נעצר.

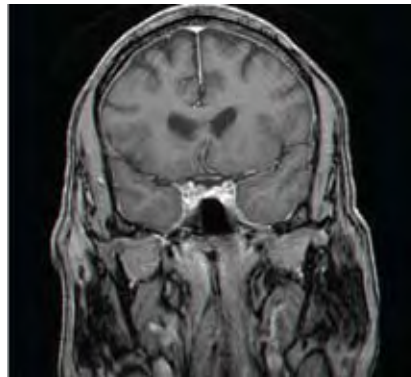
מחלת דקומפרסיה אצל צוללים, מחסום דם מוח ופתולוגיה נירולוגית

לשני סיפורי מקרה אלה, הכל כך שונים (האחד טראומטי חריף והשני כרוני על רקע נזק קרינתי), משותף חוסר חמצן על רקע פגיעה בפרפוזיה הרקמתית. במקרה הראשון, חסימת כלי דם מרכזי במוח בתסחיף אוויר מקרע בריאות יחד עם בצקת בחוט השדרה כתוצאה מפגיעת הדף הכדור. השני, נזק כרוני קרינתי לכלי הדם, תהליך המביא לפתיחת ה-BBB, לבצקת מקומית, איסכמיה רקמתית ולתהליך הפיברוטי בהמשך. פגיעה במנגנון מחסום דם מוח (BBB) משותפת לרבות מאוד מהפתולוגיות הפוגעות במערכת העצבים המרכזית בהן יש מרכיב איסכמי או היפוקסי. פתולוגיות כהרעלת CO, תסחיפים ומחלת הדקומפרסיה אצל צוללים, שהן הוריות חד משמעיות לטיפול בתא לחץ, אך יש המלצות לטיפול זה גם לאחר חבלות ראש, אידועים כטביעה, חנק וכמובן אידועים וסקולריים במוח. ברפואת הצלילה¹ הצטבר ניסיון רב במחלת הדקומפרסיה במערכת העצבים המרכזית ומעורבות ה-BBB בפתולוגיה והטיפול העיקרי האפקטיבי בחמצן. המנגנון הפתולוגי הוכח בניסיונות חיה²,

תמונה מס. 1
MRI לפני טיפול תא לחץ, נפיחות הכיאסמה



תמונה מס. 2
MRI לאחר טיפול תא לחץ, ירידת נפיחות הכיאסמה



ההשלכות הקליניות לגבי תחומים מהרפואה הכללית ויעילות הטיפול בחמצן הובאו במאמר מסכם³. קיימת עדיין מחלוקת לגבי יעילות החמצן כטיפול במצבים נירולוגיים שונים^{4,5,6}, אך מאידך מצטברים דיווחים ומחקרים התומכים ביעילותו של החמצן ההיפרברי כתרופה נירופרוטקטיבית^{13,14} אף בצורה הנורמובארית (נשימת 100% חמצן באטמוספירה אחת)¹⁹.

חוסר חמצן כגורם בפתולוגיות נירולוגיות

חוסר או ירידה משמעותית בלחצו החלקי של החמצן בתאי רקמות מערכת העצבים באזורי הפתולוגיה עלולים לגרום נזק משני, למשל בהתפתחות בצקת מקומית או כנוק עיקרי מפתולוגיה ראשית.

20%-25% מתצורות החמצן שלנו נצרכת על ידי המוח, צריכה הנמדדת בהבדל העורקי וירידה המקבלת משמעות מיוחדת בתנאי היפואוקסיה⁷ ומשמעותית מאוד אמירתו של החוקר הסקוטי, הפיזיולוג הגדול מכולם בתחום הפיזיולוגיה ההיפרברית - (J 1920) S Haldane שכתב:

"חוסר חמצן לא רק עוצר את המכונה אלא גם הורס את המנגנון". מנגנונים פיזיולוגיים ומנגנוני ריפוי ברקמת מערכת העצבים המרכזית, דורשים לחץ חלקי מינימאלי מסוים של חמצן לפעולתם התקינה. המיטוכונדריות בתאי העירורן, בתאי האסטרציט ושאר תאי רקמת העצבים זקוקות לכ-3 מילימטר כספית לחץ חלקי של חמצן על מנת לייצר אנרגיית פעולה (יצור ATP), ערך שלא יושג אלא אם כן הלחץ ברקמה הנו מעל כ-30-40 מ"מ"כ (הלחץ החלקי של החמצן בתווך החורץ-תאי). מכאן, חשיבות גדולה לתיקון מצב איסכמי או היפוקסי על ידי מתן חמצן⁷. כמובן, שכלל שיתוקן מהר יותר המצב האיסכמי/היפוקסי הרקמתי, תוצאת הטיפול תהיה טובה יותר, במיוחד בתאי רקמת מערכת העצבים המרכזית. יש חשיבות גדולה למתן 100% חמצן מיידית ובהמשך טיפול היפרברי במידת הצורך ולהגיע למינוני חמצן מומס בפלסמה מעל יכולת רוויית ההמוגלובין כדי לאפשר לחמצן ההיפרברי להגיע בפעפוע - דיפוזיה אל האזור האיסכמי¹², למשל במקרי אוטם מוח¹⁴.

החמצן ותופעות הלואי - מחיקת סטיגמות, החמצן כתרופה בטוחה

בספר החשוב של⁸ Nic Lane נאמר "Oxygen the molecule that made the world" בפתיח שהחמצן, "שקיי החיים", סופח אליו מיתוסים וסטיגמות שאין להן אחיזה במציאות, בעיקר כאשר מדובר ב"הרעלת חמצן". מיטן יתר של חמצן (מיטנו) של גו נמדד בלחצו החלקי והשפעתו הפיזיולוגית תלויה גם במשך החשיפה) גורם ליצירת ROS (reactive oxygen species), בהם רדיקלים חופשיים

תמונה 3



תמונה 4



הגורמים לנזק למערכות השונות: "הרעלת חמצן ריאתית", "הרעלת חמצן עצבית" וגם העיוורון בפגים ילידים הנזקקים לנשימת חמצן, שויד באופן שגוי להרעלת חמצן.

החמצן כתרופה גזית ניו־פרוטקטית ואוטורגולטורית

היכראוקסיגנציה להוריות טיכול אכשריות בניורולוגיה

לסיכום:

ד"ר יהודה מלמד, מנהל היחידה לרפואה
הפרברית, בתי החולים רמב"ם ואלישע בחיפה,
דוא"ל: hbomed@barak.net.il



הפרוכוס שמעל ומעבר

אם נפשט את התהליכים המערערים את מאזן הגורמים המובילים לפרוכוס, נצפה לעלייה בגורמים המערערים או בירידה בגורמים המדכאים, אך האם בזאת מסתכם תהליך מורכב זה? מה מושך בחוטים של תהליכים אלו? לכך ניתן להוסיף את השונות הגדולה של השפעת התרופות על תהליכים אלו, שונות המתבטאת בהשפעה שונה על פני הזמן באותו אדם, וכן בהשפעה שונה בין אנשים. מחקר זה עוסק בניסיון להתחקות אחר מקצת גורמים אלו. שינוי בסביבה ההומאוסטטית אם בשינוי ברמת האלבומין או האלקטרוליטים יכול לשנות פעילות עצבית, אך נראה שהתהליכים המשרים פעילות חשמלית הינה יותר מורכבת וקשורה ברמת התהליכים הדלקתיים אם באופן ישיר או באופן עקיף ע"י שינוי חדירת מחסום הדם - מוח.

במחקר בעכברים שעברו השראה של התקף אפילפטי בשימוש בפילוקרפין, נמצאה עלייה בהצמדות של מולקולות הקשורות לתהליך דלקתי בכלי הדם המוחיים המשמשים כמתווכים ליציאת לויקוציטים, בייחוד מולקולות VCAM 1 ו-P/E סלקטין. כמו כן נמצא שפעילות נוגדנים כנגד אותן מולקולות מונעת פעילות דלקתית ראשונה של לויקוציטים אלו. אך האם דחיקת פעילות נוגדנים זו אכן תגרום לירידה בפרוכוסים?

לשם כך חולקו העכברים שטופלו בפילוקרפין לשתי אוכלוסיות, הקבוצה הראשונה טופלה עם נוגדנים כנגד המולקולות המצמדות לויקוציטים, האוכלוסייה השנייה טופלה עם תמיסת מלח. בהשוואת הנתונים בין שתי האוכלוסיות נמצאה ירידה משמעותית בתדירות ובסוג הפרוכוסים בקבוצה שטופלה כנגד המולקולות הדלקתיות, בה בעת שטיפול בנוגדנים לפני מתן הפילוקרפין ביטל השפעתו בהשריית פרוכוסים כלליים. יתור על כן נצפתה פגיעה פחותה בתאי עצב ובעדות לפגיעה קוגניטיבית. להשלמת הניסוי נבדקה אוכלוסיית עכברים מוטנטים עם ירידה בכמות הנייטרופילים או בעכברים מוטנטים עם היעדר המולקולות המצמדות לויקוציטים ונצפתה הפחתה בהשראת פרוכוסים בתגובה לפילוקרפין.

באותם עכברים בהם נמצאה פגיעה בהשריית התהליך הדלקתי נמצאה פגיעה פחותה בשיעור החדירות של מחסום דם- מוח.

נתונים אלו מפחים תקווה לאפשרויות טיפול שונות ומתן מענה לחולים שעד היום לא נמצא להם מענה.

Nature Medicine 14, 1309 - 1310 (2008)

doi:10.1038/nm1208-1309

Brain inflammation initiates seizures

Jonathan K Kleen¹ & Gregory L Holmes¹

Jonathan K. Kleen and Gregory L. Holmes are in the Department.1 of Neurology, Dartmouth Medical School, 1 Medical Center Drive, Lebanon, New Hampshire 03756, USA

e-mail: Gregory.L.Holmes@Dartmouth.edu

המקל והגור

מערכת המקל והגור ללא ספק מטביעה את חותמה בעיצוב התנהגות. אך מהו השביל המוביל אל דרך זו? לשם כך נצא למסע שיסקור את תפקודו של גרעין אקומבנס (accumbens). גרעין זה משלב מידע סנסורי ורגשי לשם החלטה בדבר תגובה מוטורית. כאשר תפקיד מכריע מיוחס לדופאמין המשתחרר בגרעין, בעיצוב התנהגויות השונות. בדיקות אלקטרו פיזיולוגיות מצאו הבדל בתגובת הניירונים בגרעין האקומבנס בתגובה לגירוי נהנתני או לגירוי דוחה המצביע על שינויים של פעילות ניירונים דופאמינרגים במהלכם של תהליכים אלו.

במחקר הנסקר נבדקה התגובה לגירוי נהנתני או גירוי דוחה באוכלוסיית עכברים, תוך מעקב אחר שינוי בריכוז דופאמין וכן pH המהווה מדד לפעילות מטבולית של הגרעין. לעכברים ניתנו 2 סוגי תמיסות: תמיסת סוקרדו, ותמיסת בעלת טעם מר, כינין. כל חיה קיבלה את התמיסות בזמנים שונים על מנת להבטיח את השפעת החידוש.

מניתוח התוצאות לא נמצא הבדל ברמת הדופאמין הבסיסית לפני מתן התמיסות. לאחר המתן נמצא שתמיסת הסוכר גרמה לעלייה משמעותית בריכוז דופאמין בגרעין, עלייה שנמשכה אף לאחר החשיפה לתמיסת הסוכר, ואילו ההזלפה של תמיסת הכינין התבטאה בירידה של רמת הדופאמין בגרעין האקומבנס שנמשכה בתקופה שלאחר הזלפת התמיסה.

לאחר הזרקת תמיסת הסוכר, נמצאה גם ירידה חדה בערכי ה-pH שנמשכה כ-10 שניות שלאחריהן נצפתה עלייה בערכי ה-pH אף מעבר למצב הבסיסי. לאחר מתן תמיסת הכינין נמצא pH גבוה לאורך כל המדידות.

ההשערה שרוב הניירונים בגרעין אקומבנס מגיבים לגירוי מעורר תיאבון עם ירידה בקצב הירי של הניירונים על אף עלייה בקצב פעילות הניירונים הדופאמינרגים, ומצב מנוגד בחשיפה לגירוי דוחה, מאפשרת הצצה נדירה לאחר מעמודי התווך של פעולת הגירוי או הדחייה על פעילות המוח.

Nature Neuroscience 11, 1376 - 1377 (2008)

Published online: 2 November 2008 | doi:10.1038/nn.2219

Real-time chemical responses in the nucleus accumbens differentiate rewarding and aversive stimuli

Mitchell F Roitman¹, Robert A Wheeler², R Mark Wightman^{3,4,5} & Regina M Carelli^{2,4,5}

צלקת לא לעולם חוסן

תפקודו של הקורטקס החזותי תלוי במידע הנקלט ברשתית ומועבר דרך המסילות העצביות אל עבר הקורטקס. פגיעה ממוקדת ברשתית מתבטאת בחסך סנסורי באזור ממוקד בקליפת המוח האחורית ובהדממתו של אותו אזור, אך האם האזור הפגוע נשאר נטול השפעה לאורך זמן?

בעבודה הנדונה השתמשו במודל חיות על מנת לעקוב אחר שינויים באזור המוח הפגוע במשך חודשיים, תוך ניסיון להתחקות אחר התהליכים המתרחשים בתאים החשופים לחסך הסנסורי. מהתבוננות בפעילותם של הדנדריטים, נצפה שהאזור "המדומם" נמצא בשיא פעילות השחלוף בעיקר בימים הראשונים (יום 3-12), תוך האטה בקצב השחלוף במהלך החודשיים העוקבים. בחודש הראשון נמצאה עלייה פי 3 בקצב התחלופה של שלוחות הדנדריטים, ללא שינוי במספר השלוחות של הדנדריטים כלומר כל שלוחה ישנה הוחלפה בשלוחה חדשה אחת.

מסיכום הנתונים אנו למדים ש-91% מהשלוחות של הדנדריטים הישנות עברו החלפה לשלוחות חדשות בהשוואה ל-38% באוכלוסיית הביקורת של תאים שבהם לא נגרם חסך סנסורי.

בשלב הבא נבדקה מידת הפעילות של תאים בטווח 50 מיקרון מהאזור של החסך הסנסורי לאחר 3 ימים מיצירת הנזק הראשוני. ואכן, גם בדנדריטים הנמצאים במעגל התוחם את התאים באזור הראשוני של החסך הסנסורי, נמצאה עלייה בקצב ההחלפה של שלוחות הדנדריטים הישנות בחדשות בהשוואה לאוכלוסיית הביקורת, אם כי בקצב נמוך מהאזור המרכזי החשוף לחסך הסנסורי.

בניסיון להתחקות אחר התהליך המביא לשינויים נוירונליים אלו בוצע ניסוי נוסף, שכלל שיבוש שדה הראייה במלואו, תוך ניתוח השפעתו של תהליך זה על קצב ההחלפה של שלוחות הדנדריטים. קצב ההחלפה נמצא מעט גבוה בהשוואה לאוכלוסיית הביקורת אך נמוך בהרבה בהשוואה לתאי העכברים שעברו נזק מקומי ומוגבל. מנתונים אלו ניתן להסיק כי קיימת אפשרות שחידוש השלוחות של הדנדריטים נובע מארגון מקומי ואולי מהשפעה של דנדריטים סמוכים תקינים ולא מעצם החסך הסנסורי. לאחר תום חודשיים של מעקב, נמצא האזור שספג את מירב החסך הסנסורי עם יכולת שיקום כמעט מלאה. נתון זה עומד בסתירה לעבודות קודמות שבוצעו בחתולים ובקופי מק בהם נשארה פגיעה משמעותית לאחר יצירה של נזק מקומי סנסורי. הנתונים ניתנים להסבר בכך שהקורטקס יותר קטן בעכברים, דבר המקל על שיקום ושחלוף השלוחות של הדנדריטים בהשוואה ליונקים מתקדמים עם קורטקס גדול יותר.

זו הינה עבודה ייחודית במעקבה לאורך זמן אחר שינויים פלסטיים נוירונליים מקומיים, הפותחת אשנב להמשך התבוננות בעומקם של הקשרים.

Nature Neuroscience 11, 1162 - 1167 (2008)

Published online: 31 August 2008 | doi:10.1038/nn.2181

Massive restructuring of neuronal circuits during functional reorganization of adult visual cortex

Tara Keck, Thomas D Mrsic-Flogel, Migue Vaz Afonso, Ulf T Eysel2, Tobias Bonhoeffer & Mark Hübener

הקול מאחורי הערפל

זיהוי השפה שאנו חווים מבוצע במספר מישורים בהם הרכב הצלילים, הקשרם לשפה, וזיהוי הקשר בין הצלילים והקולות השונים. ברוצנו להבין כיצד מתבצע תרגום מערכת זו לשפה כה פשוטה ומובנת, תוך התמקדות בפן הזיהוי הקשור למערכת השמע. כמובן שמערכת זו משתלבת עם מערכות נוספות הקשורות בזיהוי השפה והקול ע"י מערכות חישת נוספות.

המוח מכיל מספר אזורים המאפשרים לנו זיהוי תבניות של צלילים וקול, כאשר האופן שבו הם מעובדים, זיהויים ויצירת הקשרם אינו דבר המובן מאליו. לשם פיזור ענני ערפל אלו אנו נתעמק במודלים הדמיינים הקושרים בין קריאה של צלילים ובדיקה של האזורים במוח האחראים לקליטתם באמצעות שימוש ב-fMRI.

המחקר התבסס על קליטה של 3 צלילים בסיסיים, אה אי ואו, כאשר רצף של שלושת צלילים אלו נאמר ע"י 3 אנשים שונים. במחקר השתתפו 7 נבדקים שנחשפו לצלילים הבסיסיים ב-3 קולות שונים, תוך ניתוח האזורים במוח האחראים לקליטתם של אותות אלו, וחשיפה חוזרת לאותם צלילים בה נבדק אפקט של זיהוי תבנית הקול לו נחשפו הנבדקים בעבר. מתוך ניתוח התוצאות נמצאו אזורים שונים אך סמוכים האחראים לזיהוי הצליל: האזור הטמפורלי העליון כולל בתוכו את המרכז הקולט של השמיעה ואיזור הפלנטם טמפורלי, זיהוי הקול שהיה אחראי על הצליל נמצא בעיקרו בהמיספירה ימנית באזור לטרלי של מרכז קליטת השמע ולאורך ציר קדמי אחורי של חריץ טמפורלי עליון.

בניסיון להבין את אופן הרכבתה והבנתה של שפה, אנו מוצאים בפיזור המרחבי של קליטת הצלילים השונים תוך השוואה מתמדת על בסיס השונות שלהם, ואילו הזיהוי של תדרים שונים נמצא כגורם המכריע בזיהויים של האנשים השונים. נתונים אלה מצביעים על כך שרמת ההכרה של צלילים ושל אנשים מקורה בהקשרים רחבים ביותר החל ממרכזי החישה עצמם דרך יצירת לולאות פידבק מקומיות, ועד יצירת הקשרים הסבוכים של האזורים הסוציאליים למינם.

Science 7 November 2008

Vol. 322, no. 5903, pp. 970 - 973

DOI: 10.1126/science.1164318

"Who" Is Saying "What"? Brain-Based Decoding of Human Voice and Speech - Elia Formisano, Federico De Martino, Milene Bonte, Rainer Goebel

DOI: 10.1126/science.321.5893.1153b



מעקב מסוכן

עו"ד ד"ר אבי רובינשטיין, עו"ד אביחי דר

כעורכי דין הניצבים בקו התפר שבין עולם הרפואה לעולם המשפט, מי כמונו יודעים כי הן מדע הרפואה והן מדע המשפט אינם מדעים מדויקים. באשר למשפט, ההוכחה בבית המשפט כמעט תמיד לא תהיה הוכחה חותכת, בוודאות של 100 אחוזים. די שתובע במשפט אזרחי יוכיח את תביעתו בהסתברות של מעל 50%, על מנת שיוכה במשפט. באשר לרפואה, כמעט כל סוגיה רפואית, ודאי הסכוכות שבהן, עשויה לייצר מספר דעות שונות של אנשי מקצוע, מהשחור ועד הלבן, עם עוד כמה דעות "אפורות" באמצע.

במדינת ישראל, שיטת המשפט הנהגת היא "השיטה האדברסרית". השופט משמש כבורר בין שני צדדים, כאשר מתפקידו של כל צד להביא ראיות ולשכנע את בית המשפט בצדקת עמדתו (להבדיל מ"השיטה האינקוויזיטורית" בה השופט נוטל חלק פעיל בחקירת המקרה שלפניו ואף יזום הבאת ראיות). לשופט אין אלא את מה שענינו ראות ובמהלך המשפט מושך כל צד את "ההבל" לכיוון האמת שלו, כאשר בסיום המשפט מוצא השופט את נקודת האזיון ואת "האמת המשפטית". יפים לעניין זה דבריהם של חכמים: "אמר ר' אבא אמר שמואל: שלוש שנים נחלקו בית שמאי ובית הלל, הללו אומרים הלכה כמותנו והללו אומרים הלכה כמותנו. יצאה בת קול ואמרה: אלו ואלו דברי אלוהים חיים הן והלכה כבית הלל" (תלמוד בבלי, עירובין, י"ג, ב').

באחד ממאמריו הקודמים דנו בתפקיד המיוחד והמרכזי המוקנה למומחה הרפואי במשפט רשלנות רפואית. בעל דין המעוניין להוכיח טענה רפואית במשפט זה חייב לתמוך את דבריו בחוות דעתו של מומחה רפואי רלבנטי לעניין הגדון. וכך, כל תובע ברשלנות רפואית מצרף לכתב תביעתו חוות דעת של מומחה רפואי ואילו הנתבע מתגונן באמצעות חוות דעת של מומחה מטעמו. לעיתים, מחליט בית המשפט, לפני או אחרי ששמע את עדויות המומחים מטעם שני הצדדים, למנות מומחה רפואי מטעמו שיכתוב את חוות דעתו בסוגיה.

והנה, בגיליון "זמן הרפואה" מחדש ספטמבר 2008 התפרסם מאמרו של פרופ' אבינעם רכס, יו"ר הלשכה לאתיקה של ההסתדרות הרפואית, בו הציע להקים "ועדות מעקב" (כ"ז), שיבחנו את "טיבן המדעי" של חוות דעת המוגשות לבתי המשפט בידי רופאים. באותם מקרים בהם יתגלה כי הרופא שכתב את חוות הדעת "פעל שלא ביושר מקצועי", יועמד הוא לדין משמעתי. פרופ' רכס העלה את הצעתו לאחר שפירט הליכים משמעתיים שהחליט לנהל בעניינו של אחד מבכירי הגניקולוגים בישראל ש"הטעה את בית המשפט" בהגישו חוות דעת מטעם תובעת ברשלנות רפואית, שלא התקבלה לבסוף במשפט.

צר לנו לומר כי, לעניות דעתנו ובכל הכבוד, הצעתו של פרופ' רכס מסוכנת ופותחת פתח לציד מכשפות נגד רופאים בידי חבריהם. ראוייה הצעה זו לתגובה ולדין ציבורי.

כעורכי דין המנהלים תיקי רשלנות רפואית יודעים אנו היטב כי בכל תיק יכול לבוא מצד אחד רופא שיטען כי היום יום ומצד שני רופא שיטען כי היום לילה, כך ממש. ודאי שיתכן מצב שבו רופא אחד מסתייע בחוות דעתו

במאמרים מסוימים המציגים תפישה רפואית מסוימת ומתעלם ממאמרים אחרים הנוחים יותר לצד שכנגד. לדעתנו, אין בכך כל פסול אתי (ניתן יהיה להתווכח, כמובן, עד כמה התעלמות זו תהיה נכונה אסטרטגית וכדאית מבחינת הרושם שיתקבל אצל השופט, אך זהו נושא אחר). כשם שעורך דין, במסגרת השיטה האדברסרית הנוכרת, אמור להציג רק את האמת שלו, של הצד אותו הוא מייצג, ולמשוך לכיוונה, כך גם הרופא המייצג אותו צד. על בית המשפט יהיה להכריע בסופו של יום, בין "שתי האמיתות" שהציגו שני המומחים. אכן, כשם שעל עורך הדין אסור להעלות במהלך המשפט טענות עובדתיות או משפטיות בידעו שאינן נכונות, כך גם לרופא אסור יהיה להטעות בזדון את בית המשפט עם הבאת עובדות או נתונים שאינם נכונים. אך מכאן ועד להעמדה לדין משמעתי של רופא שחוות דעתו של חברו הועדפה ע"י ביהמ"ש, ששגה בחוות דעתו, שיתכן ולא עשה מחקר מעמיק בטרם כתב את חוות דעתו, שלא דאג להתעדכן בספרות רפואית, שגילה חוסר בקיאות או אפילו לא דאג להביא בפני בית המשפט את "התמונה השלמה" – הדרך ארוכה.

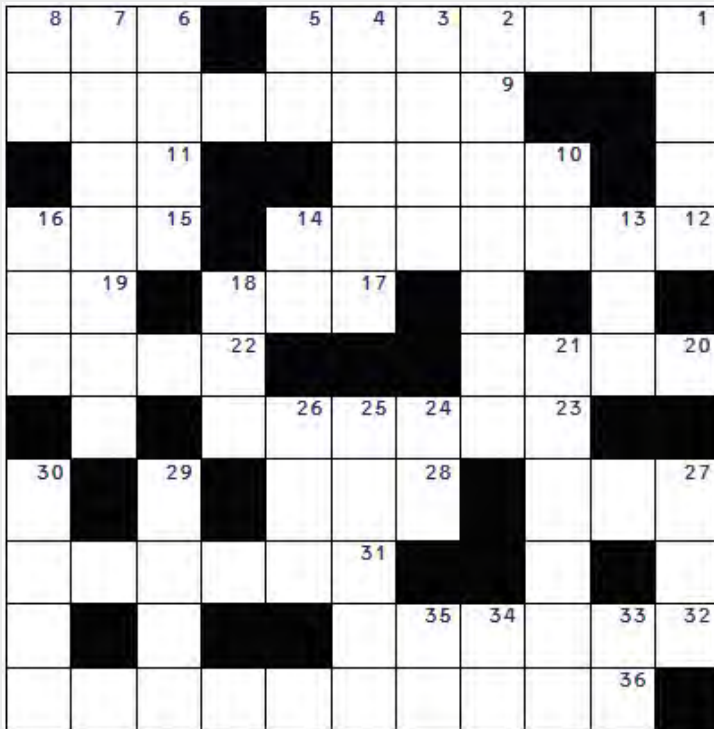
מהו המסר הציבורי שיעלה מהקמתן של "ועדות המעקב" שמציע פרופ' רכס ומה תהייה ההשלכות הציבוריות של מהלך זה?

זאת קל לשער: ועדות המעקב יטילו משטר של אימה על ציבור הרופאים ויחזקו את "קשר השתיקה" הנודע לשמצה והנטען תכופות כנגד ציבור זה. תהיה בכך פגיעה קשה בערכים החוקתיים המוגנים של חופש הביטוי ושל חופש העיסוק (זכותו של כל רופא לכתוב חוות דעת לצורכי משפט) ומעל הכול, תהיה בכך פגיעה אנושה באותם חולים שבאמת ובתמים נפגעו כתוצאה מרשלנות רפואית ומעוניינים לתבוע את נזיקיהם בבית המשפט. כאמור לעיל, במדינת ישראל לא ניתן להגיש תביעת רשלנות רפואית בלא שתיסמן על חוות דעת מומחה. השתקתם של רופאים באמצעות הניפוץ בחרב "ועדות המעקב" עשויה להקשות עוד יותר על תובעים אלה (שגם כיום מתקשים) למצוא רופאים שיהיו מוכנים לכתוב חוות דעת עבורם. מדוע שרופא יסכן את שמו הטוב ויעמיד עצמו חשוף להעמדה לדין משמעתי? מניסינו ומידיעתנו, אנו יכולים גם לומר, שאם במקרה הנזכר של הגניקולוג הבכיר שכתב חוות דעת לטובת התביעה, החליטה ההסתדרות הרפואית להעמידו לדין, הרי ישנם עוד רופאים רבים שיש מקום להעמידם לדין דומה – רופאים שכותבים השכם והערב חוות דעת לטובת מוסדות רפואיים שנתבעו לדין בגין רשלנות רפואית, חוות דעת שלעיתים קרובות מתקשים אנו להאמין שכותבן מאמין במה שיצא תחת ידו...

איננו קוראים לכך. יש לשמור מכל משמר על חופש הביטוי ועל הוגנות ההליך המשפטי בתביעות רשלנות רפואית. ועדות המעקב של פרופ' רכס יביאו בסופו של דבר לתוצאה הפוכה מהמטרה שלשמה כביכול נועדו – "שמירה על כבוד המקצוע ומעמדו בעיני הציבור" – ורק יגרמו לחוסר אמון גובר מצד הציבור במסד הרפואי בישראל.

עו"ד ד"ר אבי רובינשטיין, עו"ד אביחי דר, משרד עו"ד רובינשטיין – קירביץ

שבור את הראש 5 | ליאור ליאני



מאוזן:

1. אחד מעצבי הפנים
6. ארגון ישראלי למתן רפואה
9. מחלה כיוונית של המוח
10. אדם המשמיע חדשות
11. מכלי הסככים
12. צורך רב
15. מילת שאלה
17. יחידת נפח (ר"ת)

מאובן:

1. הפרעה המתבטאת באכילת
- חומרים שאינם אכילים
2. אי-יכולת לבצע פעולה
3. לשווא, ללא תוצאות
4. יטיל עונש כספי
5. אחד הויטמינים
6. כיסוי לפנים לצרכים רפואיים
7. חומר כימי הפועל כמעביר
- עצבי במוח
8. הסימון הכימי של חנקן
10. משתחוה
13. מגלגולי הפרפר

חמשת הפותרים נכחו שישלחו ראשונים את פתרונותיהם ל"פורום מדיה בע"מ" לפקס: 03-6493667, יזכו במדריך "סודות התזונה" בעריכת אולגה רז. יש לציין שם ומספר טלפון.



על התחדדות

ראש פתוח

ביקורת על הספר מסע אל תוך המוח / סטיבן ג'ונסון, הוצאת כתר 2007, תרגום לעברית - מרינה גרוסלנד

שאלת הגוף והנפש הנה אחת התעלומות הגדולות בביולוגיה, אולי הגדולה מכולן, ויש הטוענים כי הבעיה הזו כלל איננה יכולה להיפתר. אנחנו כביולוגים נתקלים בביטויים של תעלומה זו יום יום, בראותנו חולים עם פגיעות מוח כאשר אנחנו יודעים, או משערים, מה הנזק האנטומי למוח וצופים בהשתאות בתופעות הקליניות הנלוות להן. נירופסיכולוגיה, השטח המדעי אשר מנסה לחקור את הקשר בין הגוף לנפש, זכה בשנים האחרונות לחיזוק באמצעות ההתפתחויות הטכניות, ובעיקר שיטות PET ו-fMRI. יחד עם זאת, חלק גדול מהידע שלנו על מנגנון הפעולה של מוחנו נובע מאינטרוספקציה, ניסיונו להסתכל לתוך מוחנו אנו ולנסות להבין את התהליכים הקורים בו. האינטרוספקציה היא כלי מדעי מפותק, והידע שאנו מפיקים בעזרתה הנו לעתים קרובות מוטעה ומטעה.

סטיבן ג'ונסון הנו עיתונאי אשר הקדיש שנים ללימוד תופעות נפשיות שונות. בעזרת תצפיותיו ובעיקר ראיונות מעמיקים עם מדענים בתחום הנירופסיכולוגיה, הצליח לארגן כמות מרשימה של מידע אשר אותו הוא מציג בספר זה באופן קל לקריאה. ההצגה הנה לעתים פשטנית, כפי שניתן

לצפות מספר המיועד לקהל שאיננו מורכב בהכרח ממדענים. כך למשל גישתו של המחבר אל הפסיכואנליזה מנסה להראות מה בתאוריות של פרויד זכה להתמיד ולהתקיים. ג'ונסון נותן הסברים חליפיים לתצפיות, אשר לא יכלו להיות זמינים לפרויד (שכן הם מבוססים על תגליות מאוחרות יותר). אולם

התיאוריה של פרויד אינה ניתנת לפירוק לגורמים אשר חלקם "נכון" וחלקם "שגוי". מדובר במבנה קשוח אשר אם אין מקבלים אחד ממרכיביו, מתמוטט המערך הלוגי אשר עומד בבסיסו.

כמות הידע המובאת בספר והדוגמאות המציגות את המידע הן מרשימות. כל קורא יכול ללמוד מספר זה ולעשות זאת בהנאה. יש גם הערות שוליים ומראי מקום רבים אשר מאפשרים למתעניין להרחיב ולהעמיק. התרגום מאנגלית הנו מרשים מאוד וראוי לשבח.

פרופ' עמוס קורצ'ין, אש הקתדרה לנירופסיכולוגיה ע"ש שירצקי, בית הספר לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב



כנס החברה הישראלית לחקר השינה כנס הליגה הישראלית למניעת אפילפסיה

מערכת **MEDICINE** נירולוגיה שמחה להציג בפניכם את תקצירי כנס החברה הישראלית לחקר השינה שייערך ב-19 בינואר, 2009 בבית סוראסקי, המרכז הרפואי ע"ש ח. שיבא תל-השומר וכן את תקצירי כנס הליגה הישראלית למניעת אפילפסיה אשר יתקיים ב-21 בינואר 2009 במלון שרתון סיטי טאואר, ר"ג

* לתשומת לבכם, מכיוון שמרבית התקצירים הינם בשפה האנגלית, סדר הופעתם משמאל לימין החל מעמוד 62 ועד עמוד 50

Sleep Disturbances in Children with Central Nervous System Neoplasms

Michal Greenfeld¹, Riva Tauman¹, Shlomi Constantini², Tamar

The Department of Pediatric Pulmonology, Critical Care and Sleep Medicine¹ and the Department of Pediatric Neurosurgery², Dana Children's Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Israel.

Introduction: Primary central nervous system (CNS) tumors are the most common solid tumors in children. Since sleep is regulated by the brain, it is expected that children with CNS tumors will experience sleep disturbances. Possible mechanisms underlying sleep disturbances among these children include local effects of the tumor, effect of the adjuvant therapies and factors that are common in other malignancies.

The purpose of this study was to examine sleep characteristics of children with CNS tumors and to investigate possible relationships between sleep disturbances and tumor characteristics.

Methods: Children who were diagnosed and treated for CNS tumors were enrolled. Charts were reviewed and information on demographics, tumor type and location and therapies was collected. Parents of all participants completed a 28 items sleep questionnaire including the pediatric daytime sleepiness scale (PDSS). Sleep was also objectively evaluated using actigraphy for 5-7 consecutive days.

Results: Thirty-five children (56% male) were studied. Mean age was 9.0 ± 2.7 years (range: 4-17 years). The mean time from diagnosis to questionnaire completion was 4.1 ± 1.4 years (range: 2-8). Posterior fossa tumors composed 56% of the tumors followed by midbrain tumors (24%), temporal and frontal tumors (9% each). 26% of the children had been treated by chemotherapy plus radiotherapy. The mean PDSS score was 9.5 ± 5.5 (range: 1-19). Snoring and disorders of arousals were reported in 18% and 11% of the children respectively. The rate of sleep disturbances was not affected by tumor type, anatomic site, or treatment with chemotherapy or radiotherapy. Age adjusted total sleep time (TST) measured by actigraphy was shorter than TST documented subjectively: 493 ± 60 and 585 ± 60 respectively. TST was also significantly shorter than total sleep duration values previously published for normal children. Mean sleep efficiency was $87\% \pm 4.7$.

Conclusions: The frequency of sleep disturbances among children with a history of CNS tumors is comparable to the rate reported for healthy children. The shorter sleep duration in this population needs further investigation to conclude whether it results from the CNS disease and therapy or from secondary behavioral and social factors.

Sleep Patterns, Eating Habits and Electronic Media Exposure among Adolescents

Shochat, T^{1,2}, Tzischinsky, O³, Flint, O¹, & Latzer, Y^{4,5}.

¹Department of Nursing, University of Haifa ²Department of Psychology, Kinneret Jordan Valley College ³Department of Behavioral Sciences, Emek Yezreel College ⁴School of Social Work, University of Haifa ⁵Eating Disorders Clinic, Psychiatric Division, Rambam Medical Center

Background: Poor health behaviors in adolescents, including poor eating habits, poor sleep patterns, and excessive use of the electronic media, constitute major public health problems in Westernized cultures. The aim of the current study was to assess the associations between these health behaviors. Method: Participants were 444 healthy, middle school adolescents, 224 males, 220 females, mean age 14 ± 0.8 years, from urban and rural communities in Northern Israel. Questionnaires were completed regarding sleep-wake patterns, media exposure (television, computer) and eating habits.

Results: All participants had a TV and a computer in their homes, 59% had a TV and 60% had a computer in their bedroom. Significant correlations ($p < 0.01$) were found between weekday sleep patterns and media measures. Later sleep onset and less total sleep time were associated with more total TV time ($r = .21$, $r = .16$), more evening TV ($r = .23$, $r = 0.19$) and more time on the internet ($r = 0.24$, $r = .19$) respectively. Table 1 presents differences between participants with or without a TV/computer in their bedroom.

Table 1: Weekday comparisons between students with/without a TV/computer in bedroom for TV viewing/computer use and sleep wake patterns (mean $\pm$ sd).

		No TV/computer in Bedroom	T TV/computer in Bedroom	Significance
Television	viewing (hrs)	2.15 $\pm$ 1.65	3.08 $\pm$ 2.27	$p < 0.001$
	viewing after 8 pm (hrs)	0.98 $\pm$ 0.81	1.49 $\pm$ 1.11	$p < 0.001$
	Sleep onset (time)	22.80 $\pm$ 0.9	23.17 $\pm$ 0.9	$p < 0.001$
	Wake-up (time)	6.76 $\pm$ 0.4	6.76 $\pm$ 0.61	ns
	Total sleep (hrs)	7.65 $\pm$ 1.12	7.2 $\pm$ 1.1	$p < 0.001$
Computer	Games (hrs)	1.16 $\pm$ 2.48	1.49 $\pm$ 1.63	ns
	Internet (hrs)	2.01 $\pm$ 2.0	2.7 $\pm$ 2.4	$p = 0.001$
	Sleep Onset (time)	22.89 $\pm$ 0.90	23.11 $\pm$ 0.93	$p = 0.013$
	Wake-up (time)	6.69 $\pm$ 0.51	6.8 $\pm$ 0.55	$p = 0.041$
	Total sleep (hrs)	7.52 $\pm$ 1.03	7.29 $\pm$ 1.17	$p = 0.038$

Furthermore, about 20% of the students reported that they regularly eat and 70% reported that they sometimes eat while watching TV; and 8% reported that they regularly eat and 40% reported that they sometimes eat while using the computer.

Conclusions: Electronic media exposure is highly prevalent in younger adolescents and a large portion of their daily routine is devoted to television viewing and computer use. Longer TV exposure, particularly evening exposure, is related to later sleep onset and reduced sleep time. The presence of a TV/computer in the bedroom is associated with increased exposure and more disrupted sleep patterns. The high rates of reported eating during TV viewing and computer use suggest that electronic media exposure may be related to poor eating habits. These findings, although preliminary, highlight the need for an intervention promoting changes in these health behaviors in adolescents.

Results: Forty one subjects out of 164 (25%) fell asleep. Of 39 subjects with severe OSA ($RDI > 40/h$), 19 fell asleep (48.7%). Of 13 subjects with minimal oxygen saturation level below 65%, 7 fell asleep (53%). In the MWT20 study, only 7% of patients with severe OSA fell asleep.

Conclusions: We conclude that the MWT40 is superior to the MWT20 in detecting difficulties maintaining wakefulness in motivated population. However, our results yield significantly lower detection of difficulties maintaining wakefulness than those reported in healthy subjects 2,3, suggesting that the MWT40 is also affected by motivation.

Snoring Children Without Evidence Of Osas In Polysomnography- A Follow-Up Study

Abitbol V.¹, Szeinberg A.², Degan Y.³.

Sackler school of medicine, Tel Aviv university¹. Pediatric clinic, The Institute for Fatigue and Sleep Medicine, "Sheba" Medical Center². The Institute for sleep medicine, "Assuta" Medical Center³.

Objective: To describe the natural history of snoring in children without evidence of Obstructive Sleep Apnea (OSA) and the treatment modalities used for these children in a 1-3 years follow-up.

Methods: The study population consisted of 149 snoring but otherwise healthy children aged 2-8 years, who were referred to the "Sheba" Medical Center Institute for Fatigue and Sleep Medicine due to snoring. All patients underwent a polysomnography test (PSG) that showed no evidence of OSA (Respiratory Disturbance Index (RDI) < 2.5 , Snorers). An additional group of 47 children with a positive PSG for OSA ($RDI > 6$, OSA) were included as controls in this study. These children were recruited from the total population of subjects referred to this institute between the years of 2002-2004. The parents of the patients were contacted by telephone at least one year after the PSG test. They were asked to assess the current clinical status of the patients in comparison to their status upon referral to the clinic and to indicate what treatment (if any) the child had undergone following the PSG test. The charts of the study population were reviewed for the clinical background of the patients and the results of the PSG test. The study was authorized by the "Sheba" Medical Center Helsinki Committee.

Results: 23% of the snorers group had eventually undergone surgery, as compared to 89% of the OSA group. For the purpose of statistical analyses, the study population was divided into 3 groups; (i) snorers who had not undergone any surgical intervention ($n=114$), (ii) snorers who had undergone surgery ($n=35$) and (iii) children with OSA who had undergone surgery ($n=42$). The change in the clinical status of the child was evaluated using the following variables: snoring, sleep disordered breathing, mouth breathing, drooling, limb movement, daytime sleepiness and behavioral problems. Relative to both groups of snorers, the OSA group showed a significant improvement in all symptoms except for daytime sleepiness. In contrast, the differences between the 2 groups of snorers (surgery vs. no surgery) were not significant in any of the study variables.

Conclusions: This study indicates that surgical intervention is more beneficial for children with OSA than for snoring children without OSA. Further, it does not seem to improve the symptomatology of snorers without OSA relative to those who did not undergo surgical intervention. Overall, these findings cast doubt in the need for surgical intervention as a treatment modality in snoring children with no evidence of OSA and highlight the important role of PSG in the pre-operative evaluation of snoring children suspected with OSA.

Parental Smoking and Sleep Disordered Breathing in Children; A Role for Urinary Cotinine?

Goldbart A, Etzion I, Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Tal A

Department of Pediatrics and Sleep-Wake Disorders Unit, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University, Beer-Sheva, Israel

Introduction: Environmental tobacco smoke exposure (ETS) is a major health hazard and is a key contributor to respiratory disorders in children. Nicotine is a key constituent of tobacco smoke and measurement of the stable metabolite cotinine can be used as surrogate to ETS exposure. The association between ETS and Sleep Disordered Breathing (SDB) has not been studied in children. Some studies suggested an association between ETS and sleep fragmentation in infants. We conducted a cross-sectional study, with prospective data collection assessing SDB among children differentially exposed to ETS.

Methods: Children undergoing overnight polysomnography (PSG) were consecutively enrolled. Both parents filled ETS validated questionnaire and children's urinary samples taken after PSG were assessed for cotinine by ELISA.

Results: 80 children (age 5.8 ± 2.4 y, 72% boys, BMI 16.3 ± 2.1 , AHI 5 ± 3.2) were consecutively enrolled. 36(45%) children had parent/s that reported on current smoking. Children's urinary cotinine correlated with the parental reported severity of ETS (spearman $p=0.03$, $r=0.55$, mean cotinine concentration 5.9 ± 5.6 ng/ml). Cotinine concentration was associated with decreased sleep efficiency and decreased total sleep time ($p=0.02$; 0.05). Arousal index was almost two times higher in children of parents that reported smoking vs. not smoking (14.4 ± 6.68 vs. 8.6 ± 4.3 , $p=0.05$). Sleep architecture was not different between the two groups and cotinine concentration was not correlated to the Apnea Hypopnea Index ($p=0.8$).

Conclusions: Children exposed to ETS suffer from poorer quality of sleep that is correlated to urinary cotinine concentration. The severity of SDB cannot be explained by the exposure to nicotine. Underlying mechanisms like oxidative stress and inflammation require further exploration.

איתור מועמדים לרישיון נהיגה מקצועי הסובלים מהפרעות נשימה בשינה

צ'יסינסקי א^{1,2}, אפשטיין ר², ריבק י³, קליין ד³, לביא פ².

¹החוג למדי ההתנהגות, המכללה האקדמית עמק יזרעאל, עמק יזרעאל.

²מרכז מחקר לבטיחות בעבודה והנדסת אנוש, טכניון, חיפה.

³המכון הרפואי לבטיחות בדרכים, משרד הבריאות.

מבוא: העלייה המתמדת בהיארעות תאונות הדרכים עם נפגעים בארץ מחייבת נקיטת צעדי מניעה. אחת האוכלוסיות המעורבות ביותר בתאונות דרכים הינה אוכלוסיית הנהגים המקצועיים בכלל, ונהגי המשאיות והאוטובוסים בפרט. מחקרים רבים דיווחו על כך שהסובלים מתסמונת דום נשימה בשינה (דנ"ש) נוטים יותר להירדם בנהיגה, והם מעורבים בתאונות דרכים יותר מאשר יתר האוכלוסייה. בישראל, אין הליך מסודר לזיהוי תסמונת דום נשימה בשינה במועמדים לקבלת רישיון נהיגה מקצועי. מועמדים אלו, בדרך כלל כשנות העשרים והשלושים המוקדמות של חייהם, עוברים בדיקה רפואית, אך זו אינה כוללת בדיקה לזיהוי תסמונת דום נשימה בשינה. לאחרונה פותח מכשיר אמבולטורי ה-100 Pat (Peripheral Arterial Tone) המאפשר לזהות אירועים קצרים של יקיצה תוך כדי שינה והפסקות נשימה בשינה. המכשיר מאפשר לערוך בדיקת שינה ביתית בסביבה הטבעית באופן מדויק, במהימנות גבוהה, ועלות נמוכה.

מטרה: לפתח ולתקף מתודולוגיה לזיהוי מוקדם של בני אדם שהגישו מועמדות לקבלת רישיון מקצועי וסובלים מהפרעת נשימה בשינה.

שיטה: במחקר הנוכחי נבדקה השינה באמצעות: (1) שאלונים: שאלון שינה מקוצר (MSQ) ומפורט, שאלון ישנוניות (ESS), שאלון פייטסבורג להערכת איכות שינה (2) (PSQI) בדיקת שינה אמבולטורית באמצעות מכשיר ה-WP-100.

תוצאות: במהלך שנת 2008 השתתפו במחקר 105 מועמדים (מתוך 300 שאמורים להשתתף במחקר) לקבלת רישיון נהיגה מקצועי, אשר הגיעו למכון הרפואי לבטיחות בדרכים ולבירור התאמה לקבלת רישיון נהיגה מקצועי לרכב ציבורי וכבד, ומלאו את שאלוני המחקר. הנבדקים בגיל ממוצע 39.7 ± 8.1 ש', ממוצע שנות השכלה 12 ± 1.7 , מחציתם נשואים, 42% יהודים, 48% מוסלמים, 6% נוצרים ו-4% דרוזים, וכן מחצית המועמדים מעשנים. 68 מועמדים סיימו את בדיקת ה-WP-100 בהצלחה. מבין מועמדים אלו נמצא כי 40% (58.8%) לא נמצאו כל הפרעות נשימה בשינה. ל-19 (27.9%) מועמדים נמצאו הפרעות נשימה קלות, ול-9 (13.3%) נמצאו הפרעות נשימה בינונית עד חמורות. בהשוואת השאלונים בין קבוצת המועמדים הסובלים מהפרעות לבין שאר המועמדים נמצא כי קבוצה זו מתלוננת יותר על הפרעות שינה, ישנוניות יתר יומית, אך הבדלים אלו אינם מובהקים. בנוסף לכך דווחו מועמדים אלו כי 44.4% מתוכם יש רקע משפחתי של אבות נזקקים לעזרה לנעמת 28.8% אצל יתר המועמדים.

לסיכום: בבדיקת השינה האמבולטורית נמצא כי 13.3% מהמועמדים סובלים מהפרעות נשימה בינונית עד חמורות בשינה, ומתלוננים יותר על הפרעות שינה וישנוניות יתר יומית. מומלץ להכניס במסגרת בדיקות המיון של המועמדים לרישיון נהיגה מקצועי, הליך מסודר לזיהוי תסמונת דנ"ש.

Early Detection of Falling Asleep at the Wheel: a heart rate variability approach

Gabriella Dorfman Furman¹, Clement Cahan², Anda Baharav^{1,2}

¹Medical Physics, Tel Aviv University and ²Sleep Laboratory, Shaare Zedek Medical center

The National Sleep Foundation's 2007 report on drowsy driving finds fatigued driving to be under-recognized and underreported. Drivers are unaware of their propensity to fall asleep at the wheel. We aimed at characterizing the propensity to fall asleep at the wheel based on ECG and Heart Rate Variability (HRV) parameters. Ten healthy volunteers, under conditions of increasing sleep deprivation (up to 36 hours), underwent alternately Maintenance of Wakefulness Test (MWT) or a Driving Simulation test every 2 hours while ECG, EEG, EMG, eye movement and video were recorded.

Our first results relate to the 60 MWT from 8 volunteers and summarize the tendency to fall asleep (FA) measured by the sleep latency and the frequency of micro sleeps. The sleep latency decreased while the frequency of FA increased with the time awake. However there was a clear circadian modulation with the highest tendency to fall asleep during the night time, although the morning after the sleepless night meant a higher sleep debt for the subjects. The increased tendency to fall asleep allowed to uncover the HRV changes associated with FA. Results from 60 FA events tracked from the first 8 volunteers during MWT provide consistent trends: HRV in the VLF range decreases consistently and significantly minutes before FA events. The sympatho-vagal balance is very low compared to baseline wake values for about 5 minutes before the events. The mean HR and overall RR variability decrease during FA events by 2.2 SD and 2.9 SD below regional means. These changes found during MWT suggest that ECG derived parameters in the time and time-frequency domains may provide a useful tool for monitoring 'drowsiness' in passive condition. The further analysis of HRV during driving simulation under same sleep deprivation conditions is now performed.

Comparison between MWT40 and MWT20 for driving licensing

Limor Arzi MD, Roni Shreter MD, Baruch El-Ad MD, Ron Peled MD, Giora Pillar MD, PhD

The Sleep Laboratory, Rambam Medical Center and Faculty of Medicine, Technion, Haifa 31096, ISRAEL.

Study Objectives: Objective assessment of the ability to maintain wakefulness, although very important, is still equivocal. A previous study from our lab has showed that the MWT20 is unreliable in assessing patients with high motivation to maintain wakefulness. In this study we sought to examine whether the MWT40 is better in assessing such individuals.

Methods: One hundred and sixty four consecutive subjects referred by the medical institute for driving safety were studied. All subjects underwent a full night PSG followed by an MWT40. All subjects knew that if they failed the wakefulness test their driving license would be revoked.

Patients and Interventions: Ten patients, 7 man and 3 women, aged 27 to 63 years (mean age, 44.9 years) who failed RFVTR were examined and the results were compared with those of our previously published work on the anatomic changes of the soft palate in patients who underwent conventional UPPP for snoring and OSA.¹

Main Outcome Measures: Polysomnographic studies, peroral photographs of the oropharynx, nasopharyngoscopic examination of the velopharyngeal valve, and lateral and frontal contrast-media cephalometric radiographs were accomplished.

Results: Three patients reported no change and 7 patients reported deterioration of their symptoms. The deterioration of patients' sleep disordered breathing was demonstrated in 4 patients who had pre- and post treatment polysomnography. Similar to the finding we previously reported for laser treatment to the soft palate in patients with OSA, 2-3 RFVTR caused fibrosis and shrinkage of the soft palate and hence circumferential shortening of the velum that resulted from retraction of the palate in the centripetal direction, diminished airspace, and probably decreased distensibility. The severity of this process depends on the velopharyngeal axial configuration. These findings may be related to volumetric reduction of the soft palate inflicted by RFVTR. By contrast, the oropharynx and the velopharyngeal airspace after UPPP were enlarged.

Conclusion: From anatomic point of view, RFVTR is significantly inferior to conventional UPPP and may have a deleterious effect on patients' status. A meticulous anatomic evaluation of a larger cohort of patients who already underwent RFVTR accompanied by pre- and postoperative polysomnography is advocated to determine whether RFVTR is an adequate option even for patients with snoring as an isolated symptom.

סבילות (Tolerance) לתרופות שינה – כן? לא?

יוליה טמיר דולזינסקי, סמדר עפרוני, דליה שכטר

המכון לרפואת שינה ועייפות, המרכז הרפואי ע"ש ח. שיבא, תל השומר

אינסומניה היא הפרעת השינה הנפוצה ביותר. שיכוחתה עולה עם הגיל ומגיעה לכדי 40%, כאשר מרבית הסובלים ממנה הן נשים. אינסומניה מוגדרת כחוסר-יכולת להירדם או לשמר שינה רצופה ועשויה להיות קצרת טווח או כרונית (נמשכת מעל 6 מחודשים). מתן טיפול תרופתי לאינסומניה באמצעות תרופות שינה BZ (Benzodiazepines) BZ-1: (hypnotics) (non-benzodiazepines) Non-BZ-1, לתקופות ממושכות מעורר אי נוחות רבה בקרב רופאים. אי נוחות זו נובעת מתפיסה מקובלת על פיה מתפתחת סבילות לתרופות אלו, כך שיעילותו של מינון התחלתי פוחתת לאורך זמן. למרות זאת, מעטים המחקרים המראים תוצאות לכאן או לכאן.

מתוך מאגר הנבדקים של המכון לרפואת שינה ועייפות במרכז הרפואי ע"ש שיבא אותרו 300 נבדקים שאובחנו כסובלים מאינסומניה כרונית בין השנים 2005-2008. כל הנבדקים טופלו בתרופות שינה. 110 נבדקים השלימו מילוי שאלון כנדרש, 65 נשים ו-46 גברים, בגילאים 40-70 שנה. הערכת הסבילות לתרופות שינה (BZ, non-BZ-1) עקב שימוש ארוך-טווח נעשתה באמצעות שאלון טלפוני מובנה. השאלון נבנה על פי ההגדרה הרפואית של סבילות וכלל שאלות על מינון התחלתי, מינון נוכחי, תדירות שימוש ומידת היעילות ההתחלתית והנוכחית של תרופות השינה הבאות: בונדורמין / ברוטיזולם, ואבן, לוריון, נוקטרנו, סטילנוקס / זודורם, ואליום / אסיוול. נדון בתוצאות והשלכותיהן לגבי הטיפול באינסומניה כרונית.

The Effects of Acupuncture Treatment on Sleep Quality and Emotional Measures in Schizophrenia Patients

Haimov I¹, Bloch B², Bendrihem R¹, Levi M¹, Reshef A², Vadas L¹, Ravid S³, Kremer I²

¹Department of Psychology, The Yezreel Valley College; ²Psychiatric Department, Ha'emek Medical Center, Afula; ³"Medicin"
, Haifa

Introduction: Insomnia, a common feature of schizophrenia, has serious consequences for daytime functioning and quality of life. Although insomnia is most often treated with medication, a growing number of studies have demonstrated the efficiency of a variety of relaxation techniques, cognitive behavioral therapies and alternative medicine procedures. Acupuncture is among the oldest healing practices in the world. Part of traditional Chinese medicine, acupuncture aims to restore and maintain health through the stimulation of specific points on the body. Previous studies have demonstrated that acupuncture has a positive influence on a number of diseases and disorders, among them depression, chronic pain and sleep disorders. Hence, the aim of the present study was to examine the effects of acupuncture as a treatment for insomnia in schizophrenic patients.

Methods: Twenty schizophrenic patients participated in the study (mean age=43.15, SD=9.416; 10 males and 10 women). The study began with a 7-day, running-in, no-treatment period, followed by an 8-week experimental period. During the experimental period, subjects received acupuncture treatments twice a week. During the first week of the study (no-treatment period) and the last week of the experimental period, subjects' sleep was continuously monitored with a wrist actigraph, and subjects completed a wide spectrum of questionnaires.

Results: A paired-sample t-test was conducted, comparing psychopathology score, level of anxiety and objective sleep parameters manifested by patients before and after acupuncture treatment. The results indicated that acupuncture improved total psychopathology score (PANNS) ($t(19)=8.261$, $p<.0001$), level of anxiety ($t(19)=5.959$, $p<.001$), and objective sleep efficiency ($t(18)=2.857$, $p<.01$).

Conclusion: The present study implies that acupuncture can have beneficial effects in improving emotional measures and in treating insomnia in schizophrenic patients.

(OSA). שאלון ברלין הינו שאלון אשר הוכיח את יעילותו במספר מחקרים והראה ערך ניבוי חיובי של 0.89 באבחנת OSA באוכלוסיית מרפאות ראשוניות. **תוצאות:** 57.8% מהמטופלים בקבוצת המחקר נמצאו בסיכון גבוה ל OSA על פי שאלון ברלין, לעומת 31% מטופלים בקבוצת הביקורת ($P<0.001$). חולים בקבוצת הסיכון הגבוהה, היו בעלי BMI גבוה יותר: 28.3 לעומת 25.6 ($P<0.001$), וכן חולים בקבוצת הסיכון הגבוהה דיווחו יותר על עליה במשקל, נחירות, ישנוניות לאחר השינה ולחץ דם גבוה. לא היה הבדל סטטיסטי בין גילאי קבוצות הסיכון. כשקבוצת הביקורת נותחה בנפרד לגבי מטופלים בסיכון גבוה וסיכון נמוך ל-OA נמצא כי 22 מהמטופלים אשר דיווחו על נוקטוריה של פעם אחת, בקבוצת הביקורת, נמצאו בסיכון גבוה. לעומתם, רק תשעה מהמטופלים אשר דיווחו כי אינם סובלים מנוקטוריה כלל נמצאו בסיכון גבוה ($p=0.046$).

מסקנות: על פי תוצאות המחקר, קיום של נוקטוריה אצל מטופל מעלה בצורה משמעותית את הסבירות לקיום OSA (גם בקבוצת המחקר וגם בביקורת). הממצאים מעלים את השאלה האם הנוקטוריה של חולים הסובלים מגדלה שפירה של הערמונית משנית לבעיה האורולוגית בלבד או אם בעצם מסמנת הפרעה בעומק השינה, וההשתנה הלילית היא תוצר לוואי של התערבות. בעקבות התוצאות יש מקום להכניס את OSA באבחנה המבדלת של נוקטוריה ואנו ממליצים שרופאים ראשוניים ואורולוגים יעלו את החשד ל-OA אצל חולים המתלוננים על נוקטוריה, אפילו במידה וכבר קיימת אבחנה אורולוגית אצל אותו מטופל שיכולה לכאורה להסביר את התופעה.

Low Socioeconomic Status is a Risk Factor For CPAP Acceptance

Tzahit Simon-Tuval¹, Haim Reuveni¹, Sari Greenberg-Dotan¹, Arie Oksenberg², Asher Tal¹, Ariel Tarasiuk¹

¹ Sleep-Wake Disorders Unit, Soroka University Medical Center, Faculty of Health Sciences, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva. ² Sleep Disorders Unit, Loewenstein Hospital-Rehabilitation Center, Ra'anana.

Study Objective: To evaluate whether socioeconomic status (SES) has a role in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients' decision to accept CPAP treatment.

Design: Cross-sectional study between March 2007 - December 2007.

Patients: 162 consecutive newly diagnosed adult OSAS patients who required CPAP underwent attendant titration and a two-week adaptation period.

Results: 40% (n=65) of patients who required CPAP therapy accepted this treatment. Patients accepting CPAP are older, all have higher apnea-hypopnea index (AHI) and income level, more are sleeping in a separate room and, compared to patients declining CPAP treatment, more subjects reported receiving positive information about CPAP treatment from family or friends. Multiple logistic regression [after adjusting for age, Body Mass Index, Epworth Sleepiness Scale, AHI] revealed that CPAP purchase is determined by: each increased income level category (OR, 95% CI) (2.4; 1.2–4.6), age +1 year (1.07; 1.01–1.1), AHI (≥ 35 vs. <35 events/hr) (4.2, 1.4–12.0), family and/or friends with positive experience of CPAP (2.9, 1.1–7.5), partner sleeps separately (4.3, 1.4–13.3), area under the ROC curve 82%.

Conclusions: In addition to the already known determinants, low-SES patients are less receptive to CPAP treatment. CPAP support and patient education programs should be better tailored for low SES people in order to increase patient treatment initiation and adherence.

הטיפול הכירורגי בהפרעת נשימה בשינה בתל השומר 2002–2008

אייל רוזנצוויץ¹, גולדה קובצקי¹, יוליה טמיר¹, דליה שכטר¹

¹ מחלקת אאג ניתוחי ראש וצוואר תל שומר, ² המכון לחקר השינה והעייפות תל השומר

כ-30 עד 50 אחוז מהנבדקים המאובחנים כסובלים מהפרעת נשימה בשינה ומזקקים לטיפול אינם נענים לטיפול ב-CPAP. הסיכון לסיכון קרדיווסקולרי ותמותה עולה באופן משמעותי בחולי OSAS לא מטופלים. הטיפול ב-CPAP הינו ה-Gold Standard בהפרעת נשימה בשינה. הטיפול הכירורגי הנו אלטרנטיבה במקרים של אי היענות לטיפול ב-CPAP.

בעבודות שבדקו את הצלחת ניתוח ה-UPPP ושהתפרסמו עד סוף שנות התשעים דווחו אחוזי הצלחה נמוכים. מתחילת שנות האלפיים נמצאים דיווחים המראים שיפור בהצלחת הניתוחים עד כדי 75-80 אחוז מהמטופלים. השיפור בתוצאות נובע בעיקר משיפור באמצעי האבחון והתאמה אינדיבידואלית של הגישה הכירורגית. מטרות העבודה הנוכחית היו בדיקת יעילות הטיפול הכירורגי בהפרעת נשימה בשינה ואיתור גורמים מנבאים ליעילות הטיפול הניתוחי. אוכלוסיית הנבדקים אותרה בקרב מטופלי המכון לרפואת שינה ועייפות ומחלקת אאג במרכז הרפואי ע"ש שיבא.

העבודה הינה רטרוספקטיבית. בשנים 2002-2008 נותחו 75 חולים. נאספו נתוני התיק הרפואי של כל החולים שעברו ניתוחי אאג במטרה לטפל בהפרעת הנשימה בשינה. הנתונים כוללים פרטים דמוגרפיים, BMI, מחלות רקע, טיפולים תרופתיים, טיפולים ניתוחיים בעבר, שאלון ESS, שאלון הרגלי שינה, בדיקה פוליסומנוגרפית, תיאור חלל האוזר הנאזלי והפארינאלי כפי שנצפה בסיב אופטי.

כל הנתונים נרשמו לפני הניתוח ונעשו חודשים עד שנתיים לאחר הניתוח.

בעבודה נדון בגישה הניתוחית מבחינת היעילות (efficiency), תועלתיות (effectiveness) ויחס עלות-תועלת (cost effectiveness) של הגישה הניתוחית.

Anatomic Changes of the Velopharynx Following Radiofrequency Volumetric Tissue Reduction of the Soft Palate

Yehuda Finkelstein MD, MA^{1,3,4}, Dov Ophir MD^{3,4}, Gilead Berger MD^{2,3,4}

The ¹Palate Surgery Unit and the ²Ear, Nose, and Throat Histopathologic Research Laboratory of the ³Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Meir Medical Center, Kfar Saba, and ⁴Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University.

To assess the anatomic changes of the soft palate following radiofrequency volumetric tissue reduction (RFVTR) in a group of patients with snoring and obstructive sleep apnea (OSA) and to compare them with the well-known following conventional uvulopalatopharyngoplasty (UPPP).

תקצירי כנס החברה הישראלית לחקר השינה

Improvement of anemia with Erythropoietin and intravenous iron reduces Sleep-related Breathing Disorders (SRBD) and improves daytime sleepiness in anemic Congestive Heart Failure (CHF) patients.

Zilberman M*, Silverberg DS**, Bits I***, Steinbruch S**, Wexler D****, Sheps D****, Schwartz D**, Oksenberg A *****.

Brain Sciences Faculty*, Bar Ilan University, Ramat Gan, Dept of Nephrology** and Heart Failure Unit****, Tel Aviv Medical Center; Zamenoff Nephrology Clinic, Clalit Health Care Services, Tel Aviv***; Sleep Disorders Unit, Loewenstein Hospital Rehabilitation Center, Raanana*****, Israel

Background: Central Sleep Apnea (CSA) (with or without Cheyne-Stokes Breathing (CSB)) or Obstructive Sleep Apnea (OSA) are common in CHF. Correction of anemia may improve CHF. We hypothesized that correction of anemia might also improve SRBD in CHF.

Methods: 38 patients with CHF and anemia (hemoglobin (Hb) <12g/dl) were treated with erythropoietin and intravenous iron to a target Hb of 13g/dl. Home sleep recordings were done before and after 3 months of treatment.

Results: 37 patients had SRBD (Apnea Hypopnea Index (AHI) of ≥ 0). Hb increased from 10.4 ± 0.8 to 12.3 ± 1.2 g/dl, $p < 0.001$. Total AHI fell from 35.9 ± 12.2 to 24.9 ± 12.2 , $p < 0.001$. The AHI of CSA, OSA and CSB fell from 26.5 ± 14.6 to 18.6 ± 7.7 ; from 9.4 ± 10.9 to 6.9 ± 9.8 , and from 13.1 ± 16.4 to 9.0 ± 12.2 , respectively, all $p < 0.05$. Sleep minimal oxygen saturation (SaO₂) increased from 62 ± 12 to $71 \pm 11\%$; Epworth Sleepiness Scale (ESS) improved from 9.4 ± 6.2 to 6.0 ± 5.0 and New York Heart Association (NYHA) class improved from 2.9 ± 0.4 to 1.7 ± 0.7 , all $p < 0.001$. Hb improvement correlated with improvement in OSA+CSA, CSA, minimal SaO₂, ESS and NYHA, all $p < 0.001$.

Conclusion: Improvement of anemia in CHF is associated with a reduction in SRBD and an improvement in daytime sleepiness. A large, randomized, controlled study is needed to corroborate and expand these preliminary findings.

CPAP Improves Nonalcoholic Fatty Liver in Patients with OSA

Elizur A ^{1,4}, Copel L ², Broide E ^{1,3}, Zomer J⁴, Shpirer ^{1,4,5}

Department of Pediatrics¹, Department of radiology², Institute of Gastroenterology³, the sleep laboratory⁴, and Institute of Pulmonary medicine⁵ Assaf Harofeh Medical Center, Zerifin, Israel

Rationale: Nonalcoholic fatty liver disease is associated with obstructive sleep apnea. Continuous positive airway pressure therapy can improve liver enzymes abnormalities but its effect on liver morphology is unknown.

Objectives: In the present study patients with obstructive sleep apnea were assessed for morphologic evidence of fatty liver before and after 1-2 years of treatment with continuous positive airway pressure.

Methods: In a prospective cohort study, patients diagnosed with obstructive sleep apnea at Assaf Harofeh Medical Center's Sleep Laboratory were identified. Patients filled a questionnaire, and underwent blood tests for liver enzymes and lipid profile, and computed tomography scans to determine liver steatosis. Following 15 - 24 months of treatment with continuous positive airway pressure, patients with liver steatosis underwent repeat blood tests and tomography scans.

Results: Out of 48 patients that were analyzed, 16 had low liver attenuation index. Factors that correlated with low index included elevated body mass index, higher triglycerides levels, and worse polysomnographic findings including higher apnea-hypopnea index, lower average SpO₂, and higher percent time with SpO₂ below 90%. The mean liver attenuation index of 9 patients who were compliant with 1 - 2 years of continuous positive airway pressure treatment had significantly improved.

Conclusion: Treatment with continuous positive airway pressure for 1- 2 years can partially reverse liver steatosis in patients with obstructive sleep apnea. Patients with non-alcoholic fatty-liver disease may benefit from identification and treatment of obstructive sleep apnea.

האם חולים הסובלים מנוקטוריה מצויים בסיכון גבוה יותר להפרעת שינה?

ד"ר הווארד טנדור^{1,2}, סמי גנדור³

¹המחלקה לרפואת משפחה ומרכז סיוע למחקר ברפואת משפחה ורפואה ראשונית, ²הפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע; ³שירותי בריאות כללית מחוז דרום

נושא המחקר: תסמונת דום הנשימה בשינה (OSA), הינה מצב רפואי נפוץ הגורם לתחלואה ניכרת, אך מצוי בתת אבחון באוכלוסייה המבוגרת. בשנים האחרונות החלו להצטבר עדויות לכך שנוקטוריה הינה סימפטום משמעותי אצל חולי OSA ואף הראו כי הטיפול בעזרת CPAP מביא לתוצאות טובות בהפחתה ועד לאלמנצינה של הנוקטוריה.

מטרה: להעריך האם מטופלים הסובלים מנוקטוריה מצויים בסיכון גבוה ל-OA, על פי שאלון ברלין.
שיטות: במחקר פרוספקטיבי זה השתתפו 202 מטופלים בשתי קבוצות. קבוצת המחקר כללה מטופלים הסובלים מהגדלה שפירה של בלוטת הערמונית ומדווחים על נוקטוריה (n=102). קבוצת הביקורת כללה מטופלים ללא אבחנה של הגדלה שפירה של בלוטת הערמונית וללא נוקטוריה או עם נוקטוריה של פעם אחת בלבד (n=100). למטופלים שהשתתפו ולקונטרול לא הייתה אבחנה קודמת של OSA. אוכלוסיית המטופלים בדגמה מתוך רשומות ממוחשבות במרפאה ראשונית של שירותי בריאות כללית בבאר שבע. המטופלים השיבו טלפונית על שאלון ברלין, שאלון המעריך את הסיכון לתסמונת דום הנשימה

Progressive myoclonic epilepsies in Israel: Unverricht-Lundborg disease and its new variant

Zaid Afawi¹, Aziz Mazarib², Walid Simri³, Sara Kivity⁴, Miri Neufeld¹, Rachel Straussberg⁵, Amos D Korczyn⁶, Alexander G Bassuk⁷, Hatem El-Shanti⁸, Robyn H Wallace⁹, Sam Berkovic¹⁰

¹Department of Neurology, Tel Aviv Sourasky Medical Center,

²Kupat Holim Clalit, Northern District, Nazareth, ³Department of Neurology, Western Galilee Hospital, Nahariya, ⁴Epilepsy Unit, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petach Tikvah, ⁵Department of Child Neurology Schneider Children's Medical Center of Israel, Petach Tikvah, ⁶Sieratzki Chair of Neurology, Tel Aviv University, ⁷Department of Pediatrics, University of Iowa, USA, ⁸Queensland Brain Institute, University of Queensland, Brisbane, Australia, ⁹Shafallah Medical Genetics Center, Doha, Qatar, ¹⁰Epilepsy Research Centre and Department of Medicine, University of Melbourne (Austin Health), Heidelberg West, Australia

Background: Unverricht-Lundborg disease (ULD) is the prototypical form of progressive myoclonus epilepsy (PME) with mutation in Cystatin B. We previously described a family clinically resembling ULD but mutations in Cystatin B were absent. Very recently, a new mutation in the gene PRICKLE1 was found in this very large family (EPM1B).

Purpose: To describe the clinical features and genetics in a new variant of progressive myoclonic epilepsy in Israel.

Methods: Three Arab families from the Galilee region with progressive myoclonic epilepsy were clinically evaluated. The families were studied by multiple trips to their town to clarify details of the complex consanguineous relationships. DNA was collected for subsequent molecular analyses. The actual genetic-molecular analysis was performed in Melbourne, Australia and Iowa, USA.

Results: The age of onset in the classical ULD is 10-11 years (range 6-16 years), myoclonic jerks are the first symptom in at least half of the patients. Generalized tonic clonic seizures are the presenting feature in nearly half of the patients. The symptoms progress insidiously. Intelligence level normal or slow decline with time is often seen. The mode of inheritance is autosomal recessive, linkage 21q22.

In EPM1B patients, the mean age of seizure onset was 8.2 years (range 5-10 years). Onset was with myoclonus (n=11), tonic-clonic seizures (n=2) or both (n=3), ataxia developed earlier has Jerks were worse in the sun in all. Five were confined to wheelchairs because myoclonic seizures were so frequent and severe. One is died. The linkage 12p11-q13.

Conclusions: A new variant of progressive myoclonic epilepsy is described resembling ULD, slightly earlier age of onset, more prominent initial ataxia, separate locus (chromosome 12) and with a new mutation.

Factors Associated with the Outcome of Lamotrigine Treatment in Juvenile Myoclonic Epilepsy

Hila Bodenstein, Revital Gandelman-Marton, Bruria Ben-Zeev, Ilan Blatt

Sheba Medical Center, Assaf Harofe Medical Center and the Tel-Aviv University Sackler School of Medicine, Tel-Aviv, Israel

Purpose: To characterize a subgroup of juvenile myoclonic epilepsy (JME) patients who have a good clinical response to treatment with lamotrigine (LTG), and in addition, to characterize patients whose myoclonic seizures are exacerbated by LTG.

Methods: Records of 62 JME patients were reviewed for: gender, age at seizure onset, time from onset to diagnosis, family history, first seizure type, seizure type combination, EEG parameters, psychiatric comorbidity, maximal LTG dose, rank order of LTG, reason for valproate (VPA) failure (if relevant), classification of treatment (monotherapy / polytherapy). We determined the clinical response to LTG and divided patients into LTG responders and non-responders, comparing the above parameters between these groups.

Result: There were 35 LTG responders and 27 non-responders. Patients with combination of seizure types which did not include generalized tonic clonic seizures (GTCS) responded better to LTG ($p<0.04$). Patients whose reason for failing VPA treatment was adverse effects responded better to LTG ($p<0.069$). Other parameters showing a trend for good response to LTG were: long time to diagnosis ($p<0.08$), absence of psychiatric problems. In 25% of patients myoclonus worsened with LTG; this was associated with LTG administration as polytherapy, but no other association was found.

Conclusion: Combination of seizure types not including GTCS was associated with a good response to LTG, making LTG a good option as first drug of choice. The reason for stopping VPA may predict the subsequent response to LTG. Patients with late diagnosis had a better response to LTG, possibly due to a milder disease severity.

Invasive Sub-dural Grid Monitoring for Intractable Epilepsy

Mony Benifla¹, Ilan Shelef², Zamir Shorer³, Akiva Korn⁵, Hilla Hochman⁶,
Inna Zebrowsky¹, Sigal Elyagon⁶, Andrey Aloushin¹, Alon Friedman⁶

Beer-Sheva Comprehensive Epilepsy center, Soroka Medical Center and Ben-Gurion University, Beer-Sheva

The prevalence of epilepsy is reported to be between 4.3 and 9.3 persons per 1000. About 20-30% of the patients are refractory to drug therapy. The treatment options of these patients include a new drug, ketogenic diet or surgery. Invasive monitoring using large subdural grids for chronic recording of electrocorticography (ECOG) is being used to identify patients eligible to epilepsy surgery. Chronic subdural grid recordings provide the epilepsy treatment team with more accurate delineation of regions of eloquent cortex in relation to the epileptogenic foci compared to noninvasive strategies or awake craniotomy. The information derived from chronic subdural recordings can then be used to plan an aggressive approach to the epileptogenic focus to maximize favorable outcomes.

We present the experience of the recently established epilepsy center at Soroka Medical Center with invasive subdural grid monitoring. The decision on inserting a sub-dural grid, the number of electrodes and position was based on comprehensive pre-surgical evaluation and discussion at the local epilepsy forum. On the averages 80 electrodes were implanted on the surface of the brain cortex. For recordings from mesial temporal structures, sub-temporal strips were inserted. The patients underwent 4-10 days of video monitoring with sub-dural grids and scalp electrodes (21-27). Then, all patients were re-operated for cortical resection. At the time of monitoring patients also underwent extraoperative functional mapping for localization of the motor, sensory and language (both receptive and expressive) areas, using direct electrical brain stimulation. No major complications due to sub-dural grid recordings were obtained in our series. We review the clinical, radiological and electrical indications for this procedure. The surgical approach for the grid placement and removal, for the cortical resection and surgical outcome are presented.

A Suggested Approach to the Etiologic Evaluation of Status Epilepticus in Children: What to seek for after the usual causes have been ruled out

Nathan Waternberg

Child Neurology Unit, Meir Medical Center, Tel Aviv University School of Medicine, Kfar Saba, Israel

Status epilepticus (SE) is a potentially life-threatening emergency, particularly in cases where prolonged seizures are caused by an acute neurological insult (acute symptomatic status epilepticus). The approach to the management of a child experiencing status epilepticus involves prompt recognition and immediate initiation of treatment aiming at stopping the seizures and preventing hemodynamic, systemic or neurological embarrassment. Simultaneously, a search for the etiology of the status is begun, in an attempt to identify the offending agent and thus provide specific therapy when feasible. While an etiology may be detected in many cases, in a significant number of patients the cause is not established by the usual laboratory or neuroimaging studies. Regardless of the various reports on the etiologies of pediatric SE and the proposed guidelines by the American Academy of Neurology in 2006, there is little evidence for the current practices of performing diagnostic work-ups in children with SE. Hence, a review of unusual or often overlooked causes of SE in children was performed.

This review will provide diagnostic flow-charts to assist the physician in establishing the etiologic diagnosis in previously healthy, non-epileptic children with new-onset convulsive status epilepticus after the usual diagnostic tests have failed to detect a cause for the seizures.

To skip - or not to skip -the morning anti-epileptic drug dose prior to EEG?

S. Kipervasser¹, T. Vishne², M.Y. Neufeld¹

¹Tel Aviv Medical Center, Sackler Medical School, Tel Aviv University, Tel Aviv, ²Ness Ziona Mental Health Center, Beer Yaacov, Israel

Purpose: To determine the effect of postponing the morning dose of anti-epileptic drug (AED) prior to an EEG in the likelihood of obtaining increased epileptiform activity in the recording.

Methods: This prospective study was conducted on patients undergoing video EEG monitoring. On the first full day of recording, each patient received the usual AED dosage at 8 a.m.; the following day, the medication was postponed until 11 a.m. Using this 3-hour time frame, we counted the interictal spikes in one-hour intervals and compared the corresponding hour's epileptiform activity for each day.

Results: Of 50 patients (M/F = 28/22) mean age was 32 years (range 16-62 years), three had generalized epilepsy and 47 had focal epilepsy. Comparing the number of spikes with and without medication yielded no significant differences in the 1st, 2nd or 3rd hour: 1st hour- 5.1 ± 9.4 vs. 5.5 ± 15.8 spikes, $p=.814$; 2nd hour- 7.7 ± 13.9 vs. 8.1 ± 26.6 spikes, $p=.901$; 3rd hour- 4.6 ± 10.4 vs. 6.0 ± 19.7 spikes, $p=.540$.

Conclusions: Skipping the morning dose of AED prior to EEG recording offers no additional significant information regarding the appearance of epileptiform activity.

DTPA -SPECT during the day following the seizure. All the patients had also a brain CT performed during this time. Results: Only 8 of patients had a SPECT image that showed brake-down of the BBB. All the patients with positive SPECT had a cortical stroke (7 in the territory of the MCA and 1 in the territory of the ACA). The median age in this group was 68 years and the mean time that elapsed from the stroke was 10 month. For all the patients this was the first seizure ever and in most of the cases the seizure was clinically focal. Only 3 of the patients with negative SPECT had cortical strokes, most of them having sub cortical strokes according to the CT. The median age in this group was 69 years, and the mean time that elapsed since the stroke was 27 month. This was the first seizure only in half of the patients, while the other half has had previous seizures. The clinical seizure was focal in this group also.

Conclusions: According to our findings patients with post stroke epilepsy and cortical stroke are more likely to have changes in the blood brain barrier if imaging studies show cortical rather than sub-cortical strokes. Yet we cannot conclude if this is a consequence of the seizure or a pre-existing condition which played a role in cortical excitability and epileptogenicity. The correlation between the clinical course of the epileptic patients and the permeability of the BBB will be discussed.

The Early Childhood Epilepsy Severity Scale (E-Chess)

Ayla Humphrey¹, George B. Ploubidis², John R.W. Yates³,
Tami Steinberg⁴, Patrick F. Bolton⁵

¹Department of Psychiatry, University of Cambridge, ²Centre for Population Studies, Department of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, University of London; ³Department of Medical Genetics, University of Cambridge, ⁴Department of Child Neurology, Schneider Children's Medical Center of Israel, Tel-Aviv University, ⁵Department of Child Psychiatry and MRC Centre for Social, Genetic, and Developmental Psychiatry, Institute of Psychiatry, London

Purpose: We have developed the Early Childhood Epilepsy Severity Scale (E-Chess) to quantify the severity of seizures in infants and young children with tuberous sclerosis as an aid to the evaluation of treatment efficacy and the investigation of the influence of seizure severity on development. Methods: Twenty infants aged 11 to 36 months with a diagnosis of tuberous sclerosis participated in the study. From the literature, six potential measures of seizure severity were identified: time period over which seizures occurred; seizure frequency; number of seizure types; occurrence and duration of status epilepticus; number of anticonvulsant medications used; response to treatment. The variables were given a score, usually from 0 to 3, a higher score indicating greater severity. For each child, these variables were scored over consecutive one year time periods by three independent raters. We employed restricted and non restricted factor analytic models to identify the latent structure of the six items.

Results: The six severity items had a unidimensional structure All severity indicators loaded highly on the latent epilepsy severity factor (>0.77), with the exception of the status indicator which had a poor loading ($<.40$) and was excluded from further analyses. Goodness of fit indices were all well within the acceptable criteria for model fit. The E-Chess score at 12 months was significantly predictive of scores at 24 and 36 months.

Conclusions: A single continuous latent variable accounts for the variation in five of the six epilepsy severity indicators under study. These form the Early Childhood Epilepsy Severity Scale (E-Chess). The predictive validity of the E-Chess was satisfactory. The E-Chess provides a seizure severity score that can be easily used to assess epilepsy severity in tuberous sclerosis and would merit evaluation in other early onset childhood epilepsies.

Localizing the Epileptic Zone: Old and New Methods

Alon Friedman^{1,2}, Dominik Zumsteg³ and Mony Benifla²

¹Departments of Physiology and ²Neurosurgery, Soroka University Medical Center and Zlotowski Center of Neuroscience, Ben-Gurion University, Beersheva, Israel, ³Department of Neurology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Although the availability of modern imaging technology decreased the use of electroencephalography (EEG) as a primary tool for the diagnosis of brain lesions, accurate localization of the epileptic zone is still necessary before considering the surgical approach for pharmacoresistant patients with focal epilepsy. Accurate diagnosis is helpful in reducing the need for invasive recordings and the extent of cortical exposure and number of invasive electrodes. We have investigated the localization accuracy of low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) for neocortical and mesial temporal interictal epileptiform discharges (IED) on a statistical basis by using clinical electroencephalographic (EEG) data of simultaneous scalp and intracranial foramen ovale (FO) or sub-dural (SD) electrode recordings. In 15 patients, the scalp signals were averaged time-locked to the peak activity in bilateral 10-contact FO electrode recordings. Source modeling was carried out using LORETA. Statistical non-parametric mapping has been applied and the results were correlated with intracranial data obtained from FO electrode recordings. In another 8 patients a similar approach was used with recordings from SD electrodes. We further studies the propagation of IED by creating spatiotemporal source maps and allocating t-values over time to their corresponding BA, and the results were correlated with intracranial data. We conclude that neocortical but also mesial temporal discharges can be reliably detected by averaging scalp EEG signal in the majority of cases. LORETA accurately localizes the source generator of such discharges into mesial, or mesial plus neocortical, temporal structures. Spatiotemporal mapping of SNPM LORETA accurately describes mesial to lateral temporal propagation, and vice versa, which commonly occur in patients with TLE. The use of a distributed linear solution, such as LORETA, might be appropriate for localizing and differentiating restricted epileptic sources, including mesial temporal ones, from widespread sources involving both mesial and lateral temporal structures. This may have important implications for pre-operative planning.

to their non-epileptic siblings.

Methods: Included were children (ages: 6-17 years) with benign epilepsies, normal intelligence and no evidence of additional neurological handicap. Exclusion criteria included a diagnosis of ADHD prior to the onset of epilepsy and past history of low birth weight (< 1.5 kg), birth asphyxia or significant head trauma that could contribute to cognitive deficits. The diagnosis of ADHD was based on clinical observation, fulfillment of the DSM IV criteria and aided by the Conners Teachers and Parents Rating Scales and the T.O.V.A performance test.

Results: among 40 (25 males, 15 females) subjects with epilepsy, 28 (70%) had ADHD, mostly ADHD type I (n=19). In the control group (matched for age) only 2 (16.7%) had ADHD ($p < 0.03$). In contrast with the increased prevalence of ADHD in males in the general population, in the present study ADHD occurred more commonly in females (83.3%) than in males (60%). We found a trend towards a higher frequency of ADHD in children with more seizures who required more than one drug for seizure control; however the numbers were too small to reach statistical significance.

Conclusions: The present study suggests that in children with benign epilepsies there is a high prevalence of ADHD type I and females are frequently affected.

טיפול בפלבמאט בילדים עם מחלה אפילפטית בלתי נשלטת

א. אפשטיין, א. הימן

מרכז רב תחומי לטיפול באפילפסיה, מערך לנירולוגיה שקום והתפתחות הילד, מרכז רפואי אסף הרופא צריפין

אפילפסיה הינה מחלה שכיחה בכל טווח הגילאים ובמרבית המקרים ניתן להגיע לשליטה משביעת רצון בהתקפים באמצעות טיפול תרופתי (מונו או פוליתרפיה). מכלל החולים כ-20% יפתחו מחלה עמידה למגוון התרופות המוצע.

סל התרופות האנטיאפילפטיות הינו מצומצם יחסית ומתוכו, הוצאו משימוש בשנים האחרונות תרופות יעילות עקב הופעת תופעות לוואי משמעותיות.

אחת מהן הינה פלבמאט (Felbamate), תרופה אנטי אפילפטית שאושרה לשימוש על ידי FDA לשימוש בשנת 1993 ונמצאה יעילה בטיפול במחלה כפיונית חלקית ללא ועם הכללה במבוגרים וכטיפול משלים במחלה כפיונית חלקית וכללית מסוג Lennox - בילדים.

אולם, בשל דיווחים על הופעת אי אנמיה אפלסטית ואי ספיקת כבד, הצטמצם באופן משמעותי היקף הטיפול בתרופה זו ולמעשה, באופן שגרתי, כמעט ואינה נמצאת בשימוש.

בסקירת ספרות נמצא כי קיימים 31 דיווחים על חולים מבוגרים שפיתחו אנמיה אפלסטית לאחר שימוש בפלבמאט, מתוכם, רק ב-14 מקרים נמצא קשר סיבתי ברור בין הטיפול להופעת האנמיה. יש לציין כי עד כה לא תואר אף מקרה שכזה בבילדות. אי ספיקה כבדית תוארה ב-18 מקרים של שימוש בתרופה, מתוכם 9 מבוגרים ו-9 ילדים, אולם רק במחצית המקרים נמצא קשר סיבתי ברור בין התופעה לתרופה.

ברצוננו להציג את ניסיונו בטיפול בפלבמאט בסדרה בת 12 ילדים עם מחלה אפילפטית עמידה למגוון טיפולים תרופתיים מקובלים. יתארו התסמונות האפילפטיות של המטופלים, דרכי הטיפול בהן, הטיפול בפלבמאט, כולל תוצאות הטיפול ותופעות לוואי, אליהם תצורף סקירה עדכנית של הספרות בנושא.

SUDEP in patients with severe myoclonic epilepsy of infancy with SCN1A mutations

Y. Sandhaus, S. Kiviti, L. Blumkin, D. Lev, I. Linder, T. Lerman-Sagie

Pediatric Neurology Unit, Wolfson Medical Center, Holon

SUDEP (sudden unexpected death in epileptic patients) incidence varies from 0.05 to 0.1/1000 in the general epileptic population under 45 years and is defined as a sudden, unexpected, witnessed or unwitnessed, nontraumatic and nondrowning death in patients with epilepsy; with or without evidence of a seizure and excluding documented status epilepticus where postmortem examination does not reveal a cause. Recently, two cases of SUDEP were reported in a GEFS+ family with an SCN1A mutation.

SMEI (Dravet syndrome) results from mutations in the SCN1A gene that encodes sodium channel alpha sub unit. This voltage-gated channel is essential for the generation and propagation of action potentials especially in nerve and muscle tissues. SCN1A mutations may affect conductivity of cardiac muscle or sodium channels located in the brain stem. This may result in a final common pathway of cardiorespiratory arrest or asystole.

We report three infants with SMEI who passed away due to SUDEP, and harbored SCN1A mutations.

POST STROKE SEIZURES AND BBB-DTPA SPECT STUDIES

A. Eilam, M. Loberboim, Y. Lampl, R. Gilad

Neurological Department and Nuclear Medicine Unit- E Wolfson Medical Center, Holon

Leakage of the blood brain barrier BBB is associated with various neurological disorders, including some types of epilepsy.

Postictal changes in the BBB (blood brain barrier) have been reported previously in animal models of seizures and a few imaging studies in humans. However the relationship between opening of the BBB and seizures post stroke is not yet known.

We decided to investigate the BBB integrity changes in a specific subpopulation of post stroke epilepsy and to see whether alterations in BBB permeability has any impact of those patients by using-DTPA-SPECT performed during the postictal Period.

Methods: 19 consecutive patients, 15 men and 4 women, aged 32-85, with late post-stroke seizures underwent

תקצירי כנס החברה הישראלית לאפילפסיה

It is epilepsy after all - or the role of ictal recording

B. Ghidoni Ben-Zeev, A. Nissenkorn, S. Manascu, M. Zadok, M. Hargil, R. Ben-Haim

Pediatric Neurology Unit, Safra Pediatric Hospital, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer

As pediatric neurologists we are frequently approached by patients referred by pediatricians with suspected "epilepsy" because of various paroxysmal events like: tics, stereotypies and other paroxysmal movement disorders, autonomic phenomena and behavioral episodes. The diagnostic issue can get more complicated when routine interictal EEG recording show epileptiform activity. Many times based on our experience, detailed questioning regarding clinical history and use of home videos we can rule out epilepsy even without Video EEG and make the appropriate diagnosis.

We would like to present 4 cases which present the "opposite side of the coin" Patients with frequent paroxysmal events (with and without interictal EEG abnormalities) which on first (and occasionally second) glance sounded like non-epileptic paroxysmal events and to our surprise ictal recording was consistent with epileptic seizures of different types:

Case 1 is of a 3 y old girl with Rett syndrome with known ESES that for few months before the follow up video EEG for that purpose, added to her repertoire of hand stereotypies unilateral intermittent hand tapping that was found on Video EEG to be very frequent simple partial seizures (almost EPC).

Case 2 is a 5m old baby with neonatal onset of intermittent 12-18h clusters of prolonged apneic episodes, lasting 30-60 seconds each, with no evolution of other ictal behavioral components but inter-ictal dystonia. The apneic episodes were found to be focal temporal lobe seizures originating independently from both temporal lobes.

Case 3 is a 18m old baby with long history of "sleep disorder". Although these events were diagnosed as seizures in the beginning, this diagnosis was debated because of several normal inter ictal EEG's, no response to various AED's and non conclusive video EEG. The second video EEG during AED tapering revealed the obvious epileptic origin of his very frequent nocturnal events.

Case 4 is a 11 y old boy with long history of eye blinking interpreted as tics, this interpretation was not immediately changed even after his first GTC seizure but on V-EEG his blinking was found to be synchronous with generalized PSW discharges and re-framing his history he we diagnosed as "Absence with eyelid myoclonia" that started 9 years before his first GTC seizure.

These 4 interesting cases among others re-emphasize the need for us staying "open minded" and efficiently using video EEG and prolonged recording systems.

Neuropsychological Aspects of Benign Rolandic Epilepsy

Hadassa Goldberg-Stern^{1,2,4}, Ofer M Gonen^{1,2,4}, Michal Sadeh^{3,4},
Sara Kivity^{1,2}, Avinoam Shuper^{2,4}, Dov Inabar^{3,4}

¹Epilepsy Center, ²Department of Neurology and ³Child Developmental Institute, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tiqwa; ⁴Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Purpose: Benign rolandic epilepsy, also known as benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS), is the most common epileptic childhood disorder. It is known from previous studies that children with BCECTS have learning difficulties, mainly in the field of verbal functioning, compared with healthy controls, as expressed on neuropsychological tests. It is not clear whether the source of these difficulties lies in the electrical impairment, the seizures or is an adverse effect of treatment with anti-epileptic drugs. The purpose of the study was to compare neuropsychological test scores of children with BCECTS with those of children with normal electroencephalograms (EEGs) in order to investigate the effect of the disorder on cognitive abilities without the confounding factors listed above.

Methods: We compared the cognitive functions of 36 children with BCECTS prior to commencing treatment with anti-epileptic drugs with 15 children who underwent EEG monitoring for various reasons and had normal results. We provided neuropsychological tests to both groups.

Results: Children with BCECTS had statistically significant lower scores in tests of verbal functioning. No relationship was found between the lateralization of the epileptic focus and the scores in neuropsychological tests. A higher number of seizures did not result in lower neuropsychological test scores.

Conclusion - Children with BCECTS have an impaired ability to process verbal information. It appears that this impairment derives from the pathological electrical discharges which are part of this syndrome and not from drug treatment, laterality of the epileptic focus or number of seizures.

Characteristics of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children with Epilepsy

Nathanel Zelnik, Amit Keren, Odeya Bennett-Back

Carmel Medical Center, Haifa

During the last decade there is accumulating data showing that attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), appear frequently in children with benign epilepsies. In this prospective study we studied the characteristics of ADHD in children with epilepsy in comparison