

נוירולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא נוירולוגיה | מרץ - מאי 09 | גיליון מס' 10

A Publication of The MEDICAL Group

אפילפסיה ואוסטאופורוזיס
קשר תרופתי מסוכן
28

חידוש מעורר
מודפיניל - תכשיר חדש
נגד ישנוניות
32

מערכת החיסון והמוח
דיאלוג שישים סוף
למחלות עצביות ניווניות?
40



דבר עורך



החברת שלפניכם מכילה שוב חומר מעניין, בתחומים השונים של הנירולוגיה, מהנפש ועד ההיקף, מהתרופות החדשות ויעילותן ועד סיבוכיהן של הישגות.

ד"ר תלמה הנדלר ורואי אדמון מדברים על ממצאי fMRI מעניינים אשר עוזרים לנו להבין את המנגנונים המוחיים אשר מעורבים בתגובות חרדה. הקשר בין מערכת החיסון למוח ומחלותיו הנו נושא אחר העומד במרכז ההתעניינות ויש לכך כמובן השלכות טיפוליות. קשר זה מוכר לנו ממספר מחלות, הן טרשת נפוצה – וכאן יש להזכיר את רשימתו של ד"ר ארנון קרני, ומאידך את התייחסותה של עינת זמיר רחן המדברת על המחלה מנקודת מבטה של אחות בקהילה העומדת לימינם של החולים. היבט אחר מופיע במאמרו של פרופ' יצחק ווירגין הסוקר נירופתיות היקפיות ממקור אוטואימוני. במחלות אלו יש הבנות טובות יותר של המנגנונים הבסיסיים, אשר עומדים בבסיס הטיפול המודרני. אולם, הקשר של מערכת החיסון ומחלות שעד כה נחשבו לניזוניות גרידא, כגון מחלת אלצהיימר, זוכה להתייחסות מפורטת במאמרו של ד"ר דוד אוולאי המציג את הרקע המדעי, ומאידך פרופ' מיכל שוורץ מדברת על הנוף האישי הכרוך במחקר רבי השנים.

אחד מגישאי המחקר המרתקים היום הוא רגריזיה לאחר פגיעות עצביות. תהליכי השיקום העצבי לא התקדמו רבות במהלך השנים האחרונות, אך אחד התחומים החדשניים ביותר הוא המימשק בין המוח לבין מכשור טכנולוגי. פרופ' אילון ועדיה הנו מחלוצי המחקר בתחום זה והראיון עמו מאלף בדבר האפשרויות העצומות הגלומות בו.

זה מכבר ידוע שסוכרת הינה גורם סיכון להדרדרות שכלית ודמנציה, הן וסקולרית והן מחלת אלצהיימר "פשוטה", אולם המנגנונים העומדים ביסודו של הקשר הזה זוכים רק עתה להבנה, והם מפורטים במאמרה של ד"ר טלי צוקרמן-יפה.

תסמונת נדירה אשר נתגלתה בארץ מוכרת במאמרו של פרופ' נתן גדות. פרופ' גדות מדגיש את חלקו המרכזי של פרופ' קוסטף המנח בגילוי המחלה והבסיס הגנטי-מולקולרי שלה, אך הוא מצניע את חלקו שלו עצמו, שהיה בעל תרומה מכרעת להבנתנו את המחלה.

באספקטים התרופתיים, כתב ד"ר ברוך אלעד – שהצטרף אלינו כחבר מערכת – על מודפיניל, התרופה שאושרה לטיפול בטרקולפסיה אך מוצאת בהדרגה שימושים נוספים. תרופה זו נכנסה במפתיע לסל הבריאות לשימוש בעייפות הפוקדת חולי טרשת נפוצה. ההפתעה היא משום שהתוויה זו כלל איננה רשומה בארץ, והתימוכין ליעילותה במצב זה עדיין מוגבלים. יש גם דיווחים מעטים אמנם, על אפשרות כי השימוש בתרופה עלול לגרום להתמכרות או שימוש לרע, ולכן יש כמובן צורך במשנה זהירות במתן מרשמים עבודה.

אוסטאופורוזיס היא תופעה שכיחה בחולי אפילפסיה, והמנגנונים שמאחוריה נידונים במאמרה של ד"ר סבטלנה קיפרוסר, עם המלצות טיפוליות. שכיחות התופעה משתנה כנראה בארצות שונות, יתכן כתוצאה מחשיפה שונה לשימש (המסייעת ליצירת ויטמין D בעור). שכיחות אוסטאופורוזיס בין חולי אפילפסיה בארץ איננה ידועה, אולם בוודאי שעלינו להיות מודעים לסיכון זה של הטיפול התרופתי ולנקוט בצעדים למניעתו ולטיפול בו.

ועוד ועוד במדורים הקבועים.

קריאה ולימוד מהנים!

פרופ' עמוס קורצין
מחלקת עצבים, בית חולים איכילוב
ראש הקתדרה לנירולוגיה ע"ש שירצקי
בית הספר לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב

עורך: אביעד בית הלחמי עורך מדעי: פרופ' עמוס קורצין עיצוב גרפי: מאיה פרי תמונת שער: Getty Images Israel

חברי מערכת: ד"ר איתן אוריאל - מרכז רפואי תל אביב, ד"ר ברוך אלעד - המרכז לרפואת שינה, הטכניון, 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: רואי אדמון, ד"ר דוד אוולאי, ד"ר ברוך אלעד, פרופ' נתן גדות, פרופ' רוני ג'לדטי, טל דניאל, ד"ר תלמה הנדלר, פרופ' יצחק ווירגין, עינת זמיר רחן, ע"ד ד"ר אהרון חיות, ד"ר ולדיסלב יריומין, ליאור ליאני, ד"ר טלי צוקרמן-יפה, ד"ר סבטלנה קיפרוסר, ד"ר אייל חובנר

מו"ל: פורום מדיה בע"מ מנכ"ל: שלמה בואנו סמנכ"ל: רנית בואנו מנהלת הפקה: מגי ליצי מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר מערכת: פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667 כתובת למשלוח דואר: מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: info@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 מגוין 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. הכתובות המוגשות מטעם הרפאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך

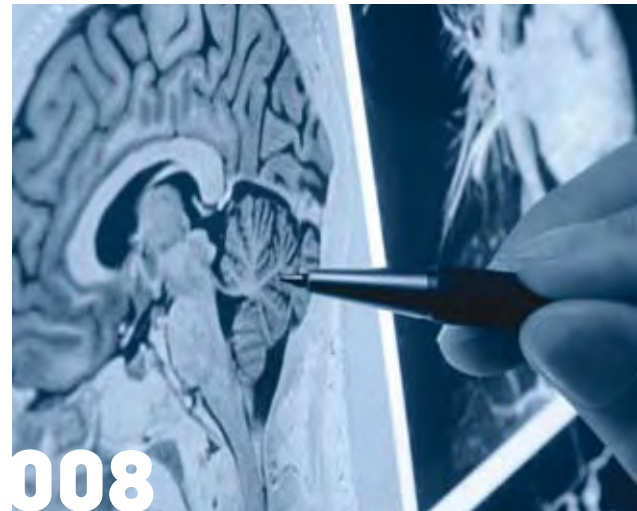
כלל כתובת לפקס: 03-6493667 ט.ל.ח

מדורים:

- מחקרים אחרונים**
011 מחקרים עדכניים בתחום הנירולוגיה | ד"ר אייל רחנברג
- תיאור מקרה**
012 בת 21 עם פרנסים | ד"ר סרחיו אייכנבאום
עורכת המדור: ד"ר לאה פולק
- שאל את המומחה**
013 מהו הטיפול התרופתי ההתחלתי הרצוי לחולי פרקינסון? | פרופ' רותי ג'לדטי
- תחנת מחקר**
014 מחקרים קליניים חדשים
- בית מרקחת**
015
- דו"ח עולמי**
016 הנחיות לטיפול בדמם תת עכבישי מפרצתי | ד"ר ולדיסלב יריומין
- כנסים ברחבי העולם**
019
- מדור משפטי**
044 נכות נירולוגית עקב טיפול דנטאלי | ד"ר אהרון חיות, עו"ד
- על המדף**
046 ביקורת על הספר "מאיו קליניק - על אלצהיימר" | פרופ' עמוס קורצ'ין
- תשבץ | ליאור ליאני**
046

ראיונות:

- נבואת המוח**
006 ממשיק המוח-מכונה של פרופ' אילון ועדיה מנבא מה הפעילות החשמלית במוח מייצגת | טל דניאל
- הדיאלוג בין מערכת החיסון והמוח**
008 פרופ' מיכל שוורץ מספרת על תרומתה של מערכת החיסון לריפוי המוח | טל דניאל



מאמרים:

- 018** מיתוסים בטרשת נפוצה
התשובות לתהיות החולים חסרי האונים | ד"ר ארנון קרני
- 020** נירופתיות דיסאימוניות כרוניות
אבחון, סיווג וטיפול | פרופ' יצחק וירגין
- 024** המוח, האישיות והתגובה לדחק
התיווך העצבי של הנטיה האישית לתגובת דחק | ד"ר תלמה הנדלר, רואי אדמון
- 027** מיזמנה של אחות
טרשת נפוצה וחיפוש משמעות | עינת זמיר רחן
- 028** אפילפסיה וסכנת האוסטאופורוזיס
קישור תרופתי מסוכן | ד"ר סבטלנה קיפרוסר
- 032** תרופה חדשה בסל
מודפיניל - תכשיר מעורר בעל יתרונות קליניים | ד"ר ברוך אלעד
- 035** קשר מתוק-מריר
סכנת ההתדרדרות הקוגניטיבית בקרב חולי סוכרת | ד"ר טלי צוקרמן-יפה
- 038** הולדתה של תסמונת
3-Methyl-Glutaconic Aciduria type III | פרופ' נתן גדות
- 040** תקשורת חיסונית עצבית
מעורבות תאי חיסון בהתפתחות מחלות ניוון עצבי | ד"ר דוד אזולאי



נבואת המוח

האם ניתן לקרוא את הפעילות החשמלית במוח, ולעקוף בעיות שנוצרו בקשר בין קליפת המוח התנועתית לאיברים בגלל מחלה? על תשובה לכך שוקדים בימים אלה פרופ' אילון ועדיה ועמיתיו במסגרת מחקר ממשק מוח-מכונה המאפשר לא רק לבא מה הפעילות החשמלית במוח מייצגת, אלא גם כיצד הפעילות הזו משתנה ומתאימה את עצמה אל הסביבה

טל דניאל



פרופ' אילון ועדיה

"אם הפעילות החשמלית קדמה לידע של הנברק שהוא רוצה לזוז, פירוש הדבר שאין רצון חופשי המייצר את התנועה, אלא שהמקור לתנועה בא ממשוה פיזי לחלוטין ולא ממה שאנו קוראים 'רצון'. מה שאנו מרגישים הוא תוצאה של זרמים חשמליים. כלומר, המוח הוא שמייצר את הכל. ומכאן, לאחר שאני מבין שאין דואליזם של נפש וגוף, אני שואל 'האם אנו רואים את המציאות כפי שהיא?', שואל פרופ' ועדיה וממשיך, "כשמסתכלים על פעילות עצבית של תאי עצב ועל התנהגות של אדם, מגלים התאמה בין פעילות עצבית, לבין מה שאנו רואים ולדרך שבה אנו מגיבים לעולם. התגובה תלויה במה שהמוח חושב שהוא צריך לעשות. המוח, באופן אקטיבי, מחפש בעולם תבניות שהוא חושב שצריכות להיות בו. המוח מנבא מה צריך להיות, ואז הוא מחפש את מה שהוא מנבא. אם נסתכל על תחום הראייה, אנשים יכולים ליצור תבניות גם כשהן לא קיימות, על סמך הציפיות של המוח. כמו בציורים של הצייר ההולנדי אשר, היוצר גירויים ויזואליים על סמך כך שהוא יודע שהמוח מחפש אובייקטים ושהציור יעורר תהיות. כשרואים חלל, בהתבוננות בציורו המפורסם של אשר שבו מצויר מגדל בן שלוש קומות ותעלת מים, המוח מנסה לייצר אובייקט בן שלושה מימדים, כשלמעשה מדובר בציור בין שני מימדים בלבד". כדי להדגים עיוורון לשינוי (change blindness) פרופ' ועדיה מצטט ניסוי אחר, שבו מראים לנחקרים שתי תמונות, ואומרים להם שהתמונות שונות אולם הם לא מוצאים את ההבדל. "אנחנו לא רואים את ההבדל בין שתי תמונות, כי אנחנו לא יודעים מה לחפש", הוא מסביר. "המוח הוא לא יצור אובייקטיבי. כשמבינים את חוסר האובייקטיביות של התפישה האנושית, עולות תהיות ביחס

רצונה של החברה האנושית להבין את האופן שבו פועל המוח, על מנת לטפל בחולים, שולח מדענים אל כיווני מחקר שהעסיקו את תחומי המדע והפילוסופיה זה מאות בשנים. שאלות כמו 'איך המוח עובד?' 'כיצד נוצרת תפישה המציאות שלנו?' או 'האם קיים רצון חופשי?' הן דוגמה קטנה לכך. פרופ' אילון ועדיה, מהקתדרה ע"ש ג'ק סקריבל לחקר המוח, במחלקה לפיזיולוגיה של הפקולטה לרפואה, ובמרכז לחישוביות עצבית באוניברסיטה העברית, מציע הסתכלות מדעית על השאלות הללו. "כבר במאה החמישית לספירה אמר היפוקראטס שהבסיס לפעולות של האדם מגיע מן המוח ורק מן המוח", הוא אומר. "אני מסכים עם הטענה הזו ומתקשה לקבל את הפרדיגמה הדואלית, זו המסדרת את העולם כתבנית פיזיקאלית הפועלת לצד תבנית 'רוחנית', שבה נמצא את מה שנקרא 'הנפש' ומונחים דומים". על מנת לדייק, החלק שאותו מתקשה פרופ' ועדיה לקבל, הינו קיומו של מימד שאינו פיזי, הכולל רגשות, רצונות ורוח".

התפתחות התיאוריה המונוליתית

הפילוסוף והמתמטיקאי הצרפתי בן המאה ה-17, רנה דקרט, עסק בקשר בין הגוף לנפש, בין התחושה למוח ותיאר את בלוטת האינטרוול, כמקום שבו המוח מייצר קשר בין הגירויים של האדם על ידי העולם, לתנועות שהאדם מייצר בתגובה. אל העולם התייחס כאל מורכב מחלק פיזי ומחלק רוחני, מה שנקרא ה-Mind או התודעה. פרופ' ישעיהו לייבוויץ ו"ל הוא דוגמה שפרופ' ועדיה מזכיר כמדען שאימץ את הפרדיגמה הדואלית. "מול הפרדיגמה הדואלית ניצבת הפרדיגמה ה'מוניסטית', הרואה את תפיסת העולם כיציר פעילות חשמלית פיזית בלבד. כמדען, אני ספקן לגבי קיומה של הנפש או ההכרה שעליה מדבר דקרט, וההסבר שלי של העולם נשען על המימד הפיזי בלבד. רעיון זה מסביר בפעילות חשמלית הנעשית במוח גרידא, 'איך המוח עובד?' או 'איך אנו תופשים את העולם החיצוני?' ו'איך אנו רואים ומבקרים את התנועות שלנו'. אם התפישה שלנו, של דברים חיצוניים, היא משהו שהתודעה שלנו, הרוח שלנו, יכולה להרגיש, מה הוא אם כך 'רצון חופשי'? כשאנו חושבים שאנו רוצים לעשות משהו, האם זה רצון חופשי?".

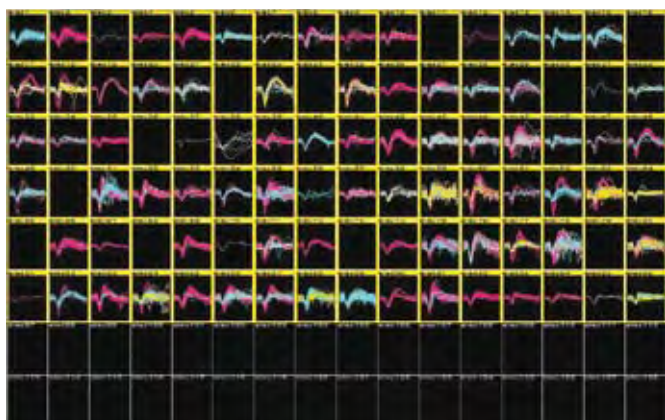
האם קיים רצון חופשי?

ב-1983 הראה בנג'מין ליבט בניסוי מפורסם ושנוי במחלוקת, כיצד פעולות של הנחקרים בוצעו עוד קודם להחלטתם לבצע את הפעולות הללו. ליבט הדגים, באמצעות רישום הפעילות החשמלית במוחם של הנחקרים, כיצד זרמים חשמליים בלתי-מודעים במוח (הנקראים פוטנציאל מוכנות), מקדימים את ההחלטה המודעת לבצע מעשה רצוני. לפיכך, על פי תוצאות הניסוי, הוא טען כי פעילות עצבית בלתי רצונית מקדימה ויתכן שבעצם היא עצמה מהווה את הגורם לפעולה רצונית, שבדיעבד נראתה מודעת למבצע אותה.

תמונה 1. עבודתו של אנדרו שוורץ המראה כיצד הקוף שולט באמצעות מוחו בזרוע הרובוטית (כפי שנראה בתמונה 2)



תמונה 2. פעילות קליפת המוח של הקוף כפי שמשתקפת ב-96 ערוצי ממשק המוח-מכונה



לשנות את הכיוון שבו הם דוחפים את היד, להאיץ את הדחיפה ובעבודה האחרונה, ראינו כיצד התאים הללו לומדים להגיב לצבע של שינוי. כלומר, אני יכול להגיד ליד לזוז לכיוון כוס הקפה, או להגיד לה 'תזוזי לכוס קפה כשאת רואה צבע אדום על המסך'. את העובדה שאפשר ליצור קשר חדש כזה, אנו יודעים הרבה שנים ואנו יודעים שקשר כזה נוצר על ידי שינוי בקליפת המוח המוטורית. כל הדברים הללו, שתאי עצב במוח מקודדים כיוון תנועה, ושהם לומדים לעשות אסוציאציות חדשות ולשנות כיוון בגלל שינויים בעולם, נרשם כשמשתילים מערכי אלקטרודות זעירות 'נירו צ'יפס', המאפשרים לנו לרשום בבת אחת פעילות של הרבה תאי עצב, 200-300 בו זמנית.

אם בעבר כל זה נחשב ל'מרע בדיוני', סוג כזה של מחקר, הנעשה במעבדה של פרופ' ועדיה ועמיתיו, נועד לפתור מצבי חולי כשהקשר בין האיברים למוח, הנותן לאיברים פקודות כיצד לפעול, משתבש. "אנו מבקשים לקרוא את הפעילות החשמלית במוח, ולעקוף בעיות שנוצרו בקשר בין קליפת המוח התנועתית לאיברים בגלל מחלה. מדובר בטיפול חודרני מאוד, ואנו מקווים שבעתיד נהיה מסוגלים למדוד את הפעילות הזו, באמצעים שלא זיקוק למוח. אני מניח שהכיוון יבוא מהתחום של שיטות ננו טכנולוגיות, או רעיונות מולקולאריים, שיסייעו ליצור רכיבים שיאזינו לפעילות המוח וישרדו אותה החוצה.

למידה שבה ניתן לסמוך על עדות ראייה? וגם 'באיזה מידה העד מתאר את מה שהוא ראה?' ו'באיזו מידה הוא מתאר את מה שהוא חושב שהוא ראה?' אומרים ש'הכל בעיני המתבונן' והאמירה הזו באה מתוך אותה גישה. כשאנו מסתכלים על פעילות במוח, אנו רואים שהיא יודעת להתאים את עצמה לציפיות שהמוח מייצר".

ממשק מוח-מכונה Brain machine interface

"כמרענים אנו מבקשים להסתכל על פעילות במוח המקשרת בין הפעולות, לקלט הסנסורי הצפוי בעקבות הפעולות הללו. כמו רעיונות של בקרת תנועה הקיימים בעולם, מעולם הפעילות הפיזיולוגית של המוח. אנו יכולים לרשום פעילות חשמלית (סיגנלים) במוח ולהבין מה המוח מתכוון לעשות ולפיכך, אנו יכולים לתרגם את הסיגנלים להוראות הפעלה. אם נרשום פעילות חשמלית בקליפת המוח המוטורית, התנועתית, השולטת על תנועות היד, נראה שאנו מסוגלים לנחש מה הפעילות הזו רוצה לייצר. דבר זה משמש בסיס לרעיון ממשק מוח-מכונה, הנחקר באינסטיטוט רבה בשנים האחרונות. הרעיון המרכזי של ממשק כזה, הוא יצירת ממשק המאפשר לשלוט על תנועה של רובוטים או אובייקטים במציאות וירטואלית. במעבדה שלנו בירושלים בנינו ממשק כזה והוא מראה משהו מעניין מאוד. לא רק שאנו יכולים לנבא מה הפעילות החשמלית במוח מייצגת, אלא גם כיצד הפעילות הזו משתנה ומתאימה את עצמה אל הסביבה. החידוש שלנו הוא הלמידה ההדרגתית של המוח והממשק. מאחר שהפעילות החשמלית בקליפת המוח יכולה להשתנות, כדי להתאים עצמה לסביבה, בנינו תוכנת מחשב אדפטיבית, המסתגלת, ולומדת את המשמעות של הפעילות החשמלית של המוח תוך כדי ביצוע תנועות של אובייקט וירטואלי, המהווה קלט ראייתי למוח. המכונה לומדת לאן להזיז את הסמן במחשב, בעקבות פעילות מוחית מסוימת, בה בעת שבה הפעילות המוחית לומדת מה תעשה המכונה שלנו. התהליך הוא של לימוד מקביל והתוצאה היא שבעל החיים (כלומר- המוח שלו), לומד לנבא כיצד העולם משתנה בגלל הכוונות שלו, והוא לומד להשתמש בקליפת המוח השולטת בדרך כלל על הגפיים שלו, כדי להזיז משהו שונה לגמרי (רובוט, אובייקט וירטואלי). בעבר, חשבנו שהפעילות הזו תוכל להזיז יד בלבד, וכעת אנו רואים שהמוח יכול לעשות יותר כדי להשיג את החיוק שהוא רוצה. במקרה של בעל חיים החיוק הזה יהיה מזון ובמקרה של אדם, הדוּעה על מסך מחשב שהצלחת להשיג את מה שרצית.

תפישה או יצירת מציאות?

נחזור לשאלה כיצד נוצרת פעילות כזו, האם כתוצאה מרצון חופשי, או מצורך הישרדותי? האם זו המציאות שהנחקר היה רגיל אליה, או מציאות שהיא ייצר באמצעות פעילות חשמלית במוחו?

לדבריו של פרופ' ועדיה המקור לכל מצוי בכך שהמוח בנוי כדי לאפשר קומוניקציה של בעל החיים עם הסביבה, כדי לעשות אופטימיזציה, כדי להקל את הדרך לייצר קשר עם הסביבה, כדי שהישרדות של בעל החיים תמשך. "המוח אדפטיבי, מסתגל ויודע לנבא מה יקרה כתוצאה ממשוה שהוא יעשה ברוב הסביבות, כדי שאנו נוכל לשרוד בסביבה שבה אנו חיים. זהו מנגנון מצוי, המאפשר לתפוש את העולם נכון ולהגיב נכון או לייצר תנועות שמטיבות איתנו. למשל, בממשק מוח-מכונה בעל החיים מוזי ורוע וירטואלית כדי לקבל מזון. כלומר, הפעולה שהוא עושה נועדה לעזור להישרדות שלו". המחקר החל בעבודות מהסוג שליבט עשה לפני כשלושים שנה, קרי מדידה של פוטנציאלים חשמליים מעל לגולגולת, אך זה סיפק מידע לא מדויק ברוולוציה נמוכה על הפעילות החשמלית במוח. הממשק העכשווי מאפשר לרשום פעילות חשמלית של תאי עצב בודדים בקליפת המוח התנועתית במיוחד, שבו רואים תאים המקודדים בפעילות חשמלית את התנועה של היד. התאים הללו פועלים יותר כשהיד עומדת לזוז לכיוון מסוים. הם כאילו אומרים ליד לזוז בכיוון שאני אומר וכל הפעילות, של כל התאים, מזויה בווקטור את היד. בשנים האחרונות למדנו שאפשר ללמד את התאים הללו לשנות את פעילותם לצרכים חדשים. למשל,

מערכת החיסון והמוח - כבר לא זרים מנוכרים



ב-10 השנים האחרונות חקרה פרופ' מיכל שוורץ מהמחלקה לנורוביולוגיה במכון ויצמן את המנגנון שבעזרתו עוזרים התאים האוטואימוניים למחלות עצבים ניווניות. מה שהחל כאנטייתזה שספגה ביקורת רבה מצד הקהילה המדעית, עשוי להפוך לבשורה עבור חולי אלצהיימר, MS ו-ALS

טל דניאל



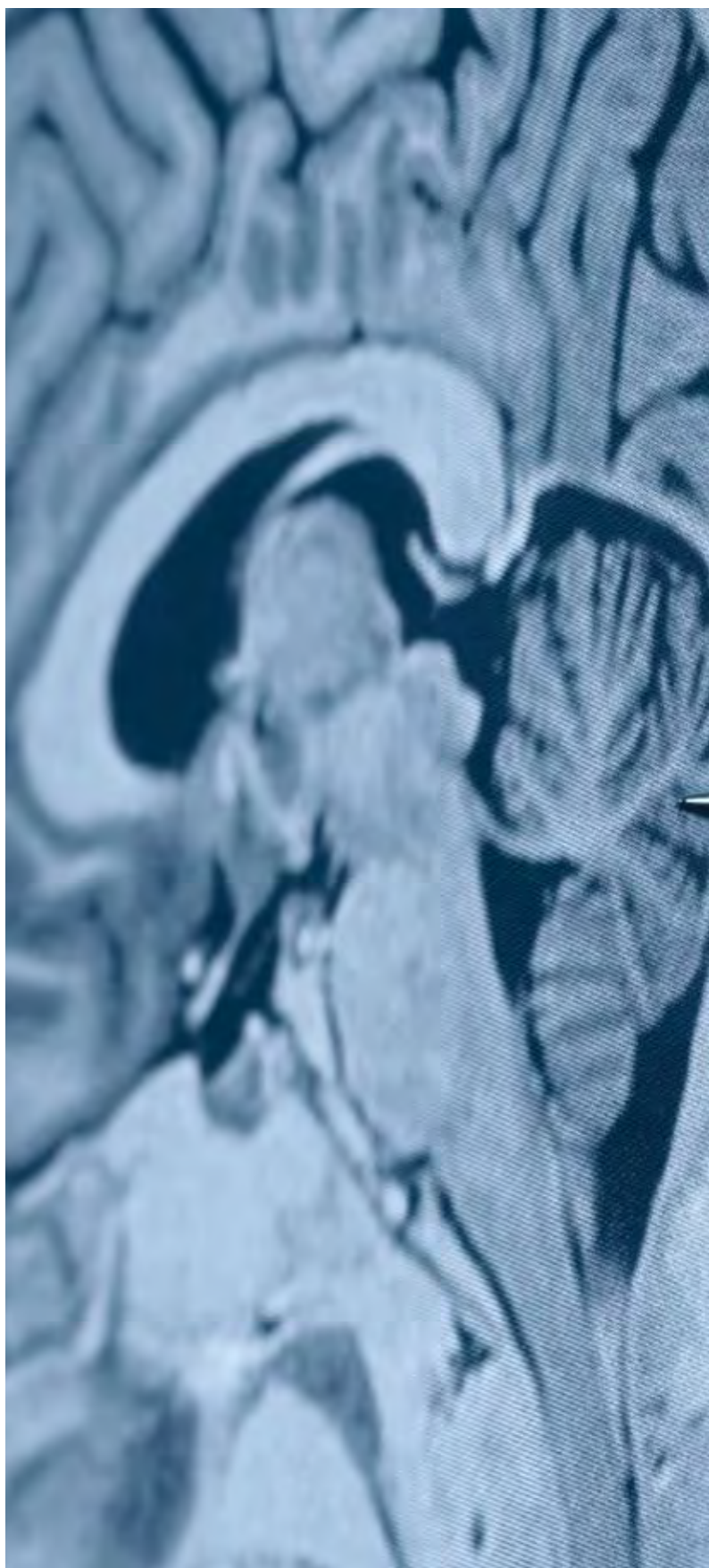
כשמדען שובר מוסכמות מדעיות בדרך להוכחת תיאוריה מדעית, עליו לעמוד בחזית ולהגן על התיזה שלו תחת קיטונות של ביקורת. על כך יכולה פרופ' מיכל שוורץ מהמחלקה לנורוביולוגיה במכון ויצמן, לספר הרבה. לפני כעשר שנים יצאה פרופ' שוורץ נגד התפישה המקובלת, על פיה החלמתו של המוח שונה מההחלמה

של שאר הגוף ושהימצאות תאים פעילים שמקורם במערכת החיסון במוח, הינה עדות לפעילות בלתי תקינה התורמת להחמרת המחלה. רק בשנים האחרונות מכירה הקהילה המדעית בתרומתה של מערכת החיסון לריפוי המוח.

"הנושא שאני עוסקת בו הוא דיאלוג בין מערכת החיסון לבין המוח ומערכת העצבים המרכזית. מאחורי הדיאלוג הזה עומדת תורה שהתפתחה במשך 10 שנים, שהיא קריטית לכל מחלות המוח הניווניות והקוגניטיביות ומחלות הנפש", מסבירה פרופ' שוורץ. "כולנו למדנו והתחנכנו על העובדה שהמוח מוגן מהדם על ידי מחסום דם-מוח ומנגנונים נוספים. ולכן האמונה הייתה, שהתפקוד הטוב ביותר של המוח הוא כאשר יש בלימה מוחלטת של פלישת תאי מערכת החיסון למוח. בגלל המבנה ומנגנוני הבידוד האנדוגניים של המוח, התייחסו אל המוח כאל אזור עם יתרון חיסוני, שאין בו פעילות חיסונית. ולכן, במקרים שבהם נמצאו תאי מערכת חיסון פעילים במוח, הם היוו עדות לפתולוגיה. את הביסוס לכך גזרו ממחלת הטרשת הנפוצה. גם בחבלות חוט שידרה ומוח, הפעילות האימונולוגית שנראתה במקום החבלה שימשה כהסבר להעדר החלמה. הטענה הייתה "אם באזור הנגע יש תגובה דלקתית חיסונית, היא מהווה גורם לבלימת המחלה". מכיוון שחשבו כך, כדי לרפא את הדלקת נהגו להשתמש בתרופות אנטי דלקתיות.

ההתחלה

ב-1998 פרסמה פרופ' שוורץ מאמר ראשון בתפישה חדשה זו במגזין - Nature Medicine, שבו הצהירה כי תאי מערכת החיסון עוזרים להחלמה. "אמרנו במאמר ההוא ש'מקרופגים', המופעלים בצורה 'אלטרנטיבית', הם אלו הדרושים להחלמה". הקהילה, היא מספרת, התנגדה לדברים שנאמרו במאמר בצורה חריפה ומדענים טענו כי התיזה שהוצגה מופרכת וכי יש כל



כך הרבה תאי דלקת חיסוניים באזור הנגע שאין צורך בתוספת. "אמרת שזה לא עצם קיומם של תאי מערכת החיסון שמפריעים להחלמה, אלא שאלות של עיתוי כניסתם, כמותם או איכותם של התאים. יתירה מכך, טענתי והטענה הזו הסתברה כנכונה בהמשך, שרוב תאי החיסון הנמצאים באזור הנגע הם תאי חיסון מסוג מיקרוגליה שהם "אזרחים" קבועים במוח ומה שחסר זה גיוס של מיקרופגים מהדם.

חשיבותם של תאים אוטואימוניים לריפוי המוח

חצי שנה לאחר מכן, בשנת 1999, לאחר עבודה אינטנסיבית בניסיון להסביר את ההשפעה של מערכת החיסון על החלמת המוח ומערכת העצבים, פרסמו פרופ' שוורץ וצוותה מאמר נוסף ב-Nature Medicine ובו אמרו כי יש צורך בקבוצה נוספת של תאים חיסוניים, תאי לימפוציטים מסוג T, כדי לסייע בהחלמה מחבלות עצביות במערכת העצבים המרכזית. ספציפית, קבוצת דרושים תאי T, לימפוציטים המזהים חלבונים עצמיים, כלומר תאים אוטואימוניים. בקרב הקהילה המדעית הדעה הרווחת הייתה שכל תא אוטואימוני הוא בעצם תא שתוקף את הגוף. שינוי תפישה זה דרש הוכחה: איך יתכן שתא הגורם למחלה הוא גם מגן? לימים הצענו שתאים אוטואימוניים נחוצים לתחזוקה ולריפוי המוח: כל עוד רמתם מבוקרת הם עושים עבודתם, אם בקרת תגובתם מופרת, הברכה של עזרתם תהפוך לקללה - כלומר הגיוס הראשוני שלהם לצורך ריפוי יסתיים במחלה אוטואימונית.

הרחבת התיאוריה למחלות ניווניות של מערכת העצבים המרכזית

כדי להוכיח את הטענה בדבר השפעת התאים האוטואימוניים במקרים של חבלות, הראתה פרופ' שוורץ את השפעתם של התאים הללו במודלים של חיות שנחבלו בחוט השדרה או בעצב הראייה. "הראינו שאם אנו מעלים את רמת התאים האוטואימוניים בדם, התוצאה תהיה החלמה יותר טובה. במשך שנים ניסינו להבין כיצד הם פועלים, מהי תרומתם ואיך ניתן ליישם ממצא זה במחלות ניווניות כרוניות כמו אלצהיימר". במשך 10 השנים האחרונות חקרה פרופ' שוורץ את המנגנון שבעזרתו עוזרים התאים האוטואימוניים למחלות עצבים ניווניות. "מצאנו שבעצם בכל המחלות הניווניות יש תגובה דלקתית מקומית שמקורה בתאי מיקרוגליה פעילים - בדומה למה שדווח על ידי קבוצות מחקר אחרות. אלא שאנחנו, בניגוד לאחרים, הצענו שכדי לווסת תגובה זו יש לגייס סיוע של תאי מערכת החיסון מהדם - תאים אלה נמצאו על ידינו כתאים הרוכשים באזור הנגע פעולות המווסתות את התגובה המקומית. גיוס התאים נעשה בסיוע תאי T אוטואימוניים".

השפעת מערכת החיסון על זיכרון וחרדה

"התובנה לגבי תפקיד מערכת החיסון בריפוי המוח ובהתמודדות עם מחלות ניווניות הביאה אותנו להבנה שכל הנראה למערכת החיסון יש תפקיד הרבה יותר בסיסי בדיאלוג עם המוח שאינו קשור לריפוי אלא לתחזוקה. תובנה זו הייתה מאוד רדיקלית בהתחשב בכך שלפני עשור המחשבה הייתה שתאי מערכת החיסון מוזיקים למוח", היא מטעימה ומוסיפה, "כמובן שהשאלה החשובה עדיין לפנינו, איפה ואיך נעשה דיאלוג בין שתי מערכות אלו במוח בריא. מחקר זה נמצא כעת בעיצומו וישנן כבר תשובות ראשוניות".

בשנים האחרונות הראו פרופ' שוורץ וצוותה, ב-Nature Neuroscience וב-Nature Cell Biology וגם במגזינים אחרים, שעכברים שנוולדים עם חסר אימונולוגי, כמו ילדי בועה, סובלים גם מכשל קוגניטיבי ושהעדר מערכת חיסון יעילה גורר אחרי פגיעה קוגניטיבית. "מצאנו כי בהעדר מערכת חיסון יעילה יש ירידה בזיכרון וביצירת תאי עצב חדשים מתאי גזע היושבים

במוח הבוגר ותגובה חריפה יותר לסטרס מנטאלי. כלומר, העדר מערכת חיסון מביא להפרעה בעיקר בזיכרון ולא בלמידה וגם עלייה בתגובות חרדה. גילוי זה ריגש אותנו מאוד, כי המסקנה הנגזרת מכך היא שהירידה בזיכרון עם הגיל, יתכן שמקורה בכשל של מערכת החיסון בתחזוקה ולא בפתולוגיה של המוח. מכאן שיתכן וניתן יהיה להחזיר למערכת החיסון את הנעורים ועל ידי כך למנוע ירידה קוגניטיבית". על גישה זו ופיתוחה, קיבלו פרופ' שוורץ וצוות המחקר שלה מענק מחקר מהשוק האירופאי המשותף - במטרה לפתח חיסון שיאט את הזדקנות המוח.

"בנוסף, גילינו שבעצם אנו יכולים להגביר את התגובה החיסונית כדי להפחית תופעות דיכאוניות ותגובה לסטרס. אנו רואים שמערכת החיסון ההיקפית מאפשרת, על ידי בקרה נכונה של ביטוי חלבונים חיוניים במוח, לתפקוד או לתחזוקה, לשמור על איזון כשיש עלייה בגורמי סיכון לסטרס או גורמי מחלה במקרים כאלו או שמערכת החיסון אינה מספקת, או שהיא עצמה נפגעת. הגישה שלנו אומרת, שחוסר אימוני, בין אם הוא מולד ובין אם הוא מתפתח בגלל מחלה או גיל, תורם לחוסר יכולת של המוח לתחזוקה או להתמודדות. חוסר אימוני זה יכול להיות ברמות שונות (ברמת ירידה בתאים אפקטוריים, עלייה ברגולטוריים וכו').

"בשורה התחתונה, מצאנו שמערכת החיסון ההיקפית הכרחית לתחזוקת המוח הבריא וההתמודדות עם מצבי נזק - מנטאלי, מכני, מפגיעות או מזקנה. אמרנו שיכול להיות שבמחלות ניווניות, המתקדמות מהר, כמו ALS, גם מערכת החיסון נפגעת קשה ולא רק מערכת העצבים ואז נפתח פער גדול יותר בין הצורך בסיוע לבין יכולת הריפוי. חוסר יכולת מערכת החיסון לספק את התחזוקה, והתחזוקה המוגברת במצבי מחלה, יכול להיות אחת הסיבות החשובות ביותר להתקדמות מואצת של מחלות ניווניות".

הבשורה לחולי אלצהיימר ומחלות ניווניות דומות

כעת מפתחת פרופ' שוורץ חיסונים שמטרתם להגביר את רמת תאי מערכת החיסון הרלוונטיים לתחזוקת המוח וחוט השדרה. חיסונים אלו, על פי התובנה שהצטברה, משתמשים בפפטידים שנגזרים מחלבונים או בשימוש בפפטידים הדומים לעצמיים. "השימוש בפפטידים דמויי-עצמי, עדיף על פי תפישתנו מאחר והוא ממזער סיכוי לתופעות לוואי שליליות", מסבירה פרופ' שוורץ. "פפטידים דמויי עצמי יכולים להיות פפטידים הנגזרים מחלבונים עצמיים 'מוחלשים' (כאלו שחומצה אמינית אחת או שתיים מוחלפות) או פוליפפטידים סינתטיים שנמצאו בתאי מעבדה כבעלי יכולת לעורר תגובה "המצטלבת אימונולוגית" במידה מספקת עם חלבונים עצמיים. דוגמא לחומר כזה הוא קופקסון, שפותח לטיפול בטרשת נפוצה. בדקנו אם מולקולת הקופקסון יכולה לשמש כבסיס להכנת חיסון, ומצאנו כי אכן כן, תלוי במשטר שבו היא ניתנת. במשטר מתן יומיומי כפי שניתן לחולי טרשת נפוצה, לא הושגה יעילות במחלות ניווניות. לעומת זאת, לפחות במודל חיות של גלאוקומה ואלצהיימר, מתן קופקסון אחת לשבוע או אחת לחודש היה יעיל גם לשיפור הפתולוגיה וגם לשיפור תפקודי. חשוב לציין כי לא בכל המודלים של מחלות ניווניות בהן נבדקה מולקולת הקופקסון הוכחה פעילות, אפילו במשטר שבועי או חודשי. לדוגמא ב-ALS נדרש צורך בורז, או שימוש באנטיגן אחר".

"כעת אנו שוקדים על פיתוח אנטיגנים נוספים לחיסונים, וכפי הנראה, לכל מחלה ניוונית נצטרך למצוא את החיסון המתאים (אקטיבי או פסיבי) או לפחות המשטר המתאים. הבשורה שלנו היא שהחיסון בעצם מחזיר לגוף את יכולת ההתמודדות הטבעית שלו, ולא נועד לבטל גורם סיכון זה או אחר, כי הללו רבים. בחירת החיסון ואופן המתן שלו כנראה קשורה לא רק בפתולוגיה של הרקמה העצבית, אלא בפתולוגיה של מערכת החיסון בכל אחת מהמחלות הללו".

זעקת המיגרנה

המיגרנה סוחבת על גבה עוד מקדמה דנן את התהליכים והמושגים בהם נשזרה תפיסת המיגרנה. אך האם הבנת תהליכים אלו עומדת במבחן המציאות, או שנצפה במרצע יוצא מהשק? עוד במאה ה-17 יצק ויליס את התבנית הראשונה לתיאוריית המיגרנה שבבסיסה נמצאה ההרחבה של כלי הדם התוך גולגולתיים, ועליהם מבוססות דרכי הטיפול עד היום.

במחקר שנערך לאחרונה ובו נבדקה איתנותה של תיאוריה זו, נמצאו תצפיות מפתיעות. קבוצת חוקרים מקופנהגן בדקה את ההבדל בהשפעת החלבון *pituitary adenylate cyclase activating peptide*, הפועל להרחבת כלי דם תוך גולגולתיים, על קבוצת חולי מיגרנה בהשוואה לקבוצת ביקורת. מבדיקת התוצאות נמצא שחלבון זה מזורז הופעת התקפי מיגרנה בקבוצת החולים, לעומת חוסר השפעתו על אוכלוסיית ביקורת. תוצאות אלו אינן מרעידות את בסיס הפירמידה עליו נבנתה התיאוריה של ההרחבת כלי הדם המוחיים, אולם במחקר קודם שבוצע ע"י הקבוצה ובו נבדק פוליפטיד נוסף: *VIP* vasoactive intestinal. לא נצפו התקפי מיגרנה באוכלוסיית הנבדקים על אף שגם הוא גורם להרחבת כלי דם תוך גולגולתיים. מניתוח שני המחקרים ניתן להסיק בזהירות, שיתכן והמנגנונים המסבירים את תופעת המיגרנה קשורים להפעלה של רצפטורים מסוימים ולא בהכרח להרחבת כלי דם במוח.

למצוקה של הטענה ניתן להוסיף מחקרים נוספים בהם נבדקו השינויים בקוטר כלי הדם המוחיים או שינויים בזרימת הדם בעת התקף מיגרנה באמצעות שימוש באמצעי הדמיה מתקדמים, נתוני עבודות אלו אף הגדילו את הסדקים בביסוסה של התיאוריה העומדת מאחורי ההרחבת כלי הדם המוחיים. אדרבא, נמצאו נתונים חדשים שהצביעו על שינויים תפקודיים בגזע המוח ובמבנים תת קליפתיים היכולים לנבוע משינוי פעילות באיזורים אלו.

לממצאים אלו השלכות לגבי שינוי הגישה הטיפולית, מתרופות הגורמות להיצרות כלי דם על סיבוכיהן הרבים ועד לסוגי טיפולים חדשים מכווני מטרה, עם הפחתה משמעותית של תופעות הלוואי.

The vascular theory of migraine—a great story wrecked by the facts

Peter J. Goadsby

/Brain 2009 132(1):6-7; doi:10.1093/brain

הריח שבבלאגן

מערכת החישה שלנו מורכבת בדרך כלל בתוך פאזל מורכב הבונה תמונה סדורה בדייקנות מופלאה. לא כך הדבר במערכת הריח.

במחקר שבוצע ע"י צוות חוקרים מאוניברסיטת קולורדו, נבדק הקשר המרחבי בין יחידות הגלומרולי, שהן מרכזי החישה של הריח, באוכלוסיית מכרסמים שנחשפו ל-100 סוגי ריחות, שביחד הציגו טווח רחב ששימש בסיס למיפוי בין סוגי הריחות השונים. על מנת להתגבר על הקושי הניכר בגורמים החיצוניים והפנימיים הרבים המשפיעים על קליטת הריח, הורכב מתקן שבאמצעות כמות אור מתאימה ושימוש בחלבונים מסוימים הציג טווח של יחידות ריח בידודת שביחד בנו טווח רחב ואמין של ריחות.

בניתוח הנתונים לא נמצאה זיקת קירבה בין שני קולטנים של גלומרולי סמוכים בהשוואה בין ריחות דומים. פירוש התוצאות מצביע על העדר

מפל כימי בין קולטנים שונים היוצר רצף כימי של קולטני ריחות. מאידך נוצרה בלילה מפורזת ולא אחידה של קולטנים בעלי רגישות לריחות דומים. ניתן לייחס את מקור התופעה לרגישותם הרבה של הקולטנים, המחייבת את הפרדתם על מנת למנוע כניסת רעשים והפרעות למערכת, אך זו הינה השערה בלבד. נתון מעניין נוסף שנצפה מעיד על יחס דמיון מדהים בדרך פיזורם של קולטנים בחיות מאותו המין ואף ממינים שונים, נתון שיכול לרמז על קיום סדר בתוך הבלגאן.

בניסיון להבין את שילוב הגורמים היוצרים מפה סבוכה ומפורזת זו הועלו מספר השערות, כאשר המובילה ביניהן מצביעה על השערה של שיתוק רוחבי הפוגע בכל יתר הגלומרולי או בגלומרולי סמוכים המתבטא בפיזור מרחבי נרחב של קולטנים דומים, ובכך תורם להשגת ייחודיות מרחבית. אך כיצד מנגנון זה אינו פוגע במערכות חישה נוספות? נראה שהמנגנון סבך כפקעת חושים המצריכה המשך התבוננות ומחקר של הנושא על מנת שנוכל לפרוס אותה.

(Nature Neuroscience 12, 103 - 104 (2009

Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space

Nathan E Schoppal

תעלולי הפריון

מסתורי עלילותיו של הפריון מוכר לנו היטב מאוסף מחלות ניווניות של המוח המאופיינות בהתדרדרות מהירה המלווה בווקאליזציה של הציטופלזמה בתאי עצב. בבסיס המחלה מופיע שינוי מבני של הגליקופורטאין PrPc לחלבון פתולוגי PrPsc היוצר עמידות לפירוק חלבוני. שינוי פתולוגי זה יכול להיקבע באופן גנטי, באמצעות זיהום או במהלך ספורדי. עיקר ריכוזו של הגליקופורטאין התקין PrPc נמצא במוח כאשר מחקרים קודמים, הדגימו את הריכוז הגבוה ביותר של החלבון במערכת העצבים המרכזית במערכת החישה של הריח, בעיקר באקסונים של עצבים קולטנים, בתאים מרכזיים דוגמת תאים מיטרלים, ובשלוחות דנדריטים של תאי גרנולה. מיקומו של החלבון בתאים אלה יכול לרמז על חשיבותו בתפקוד המעגל הפנימי במערכת החישה.

במחקר הנוכחי שבוצע ע"י צוות חוקרים בראשותו של ד"ר Le Pichon בוצע ניסיון להבהיר את תפקידו של החלבון במערכת הריח. המחקר בוצע בקבוצת עכברים מוטגנים החסרים את החלבון התקין PrPc. היעדר החלבון בעכברים המוטגנים גרם לשינוי התנהגות מכוונת ריח, כלומר ליקוי בשימוש במערכת הריח על מנת לאתר אוכל מוחבא, וכן ביכולת ההבדלה בין מיני ריחות שונים. בניסיון לבדוק את השינוי האלקטרופיזיולוגי שנמצא בעכברים המוטגנים, נמצאה שונות בפעולה של המעגל הפנימי במערכת חישת הריח של העכברים נטולי החלבון PrPc, הנגרם עקב ירידה בעיכוב של תאים גרנולרים המשפיעים על תאים מיטרלים ובהתאם שינוי בעיכוב הרוחבי של התאים, ובתהליכים הקשורים להיווצרות זיכרון הריח. עיקרו של מחקר זה בהבנת התהליכים המושפעים מתפקודו של החלבון התקין PrPc, ואף בהבנת ההשלכות מעצם העדרו.

Nat Neurosci. 2009 Jan;12(1):7-8

.Nat Neurosci. 2009 Jan;12(1):60-9

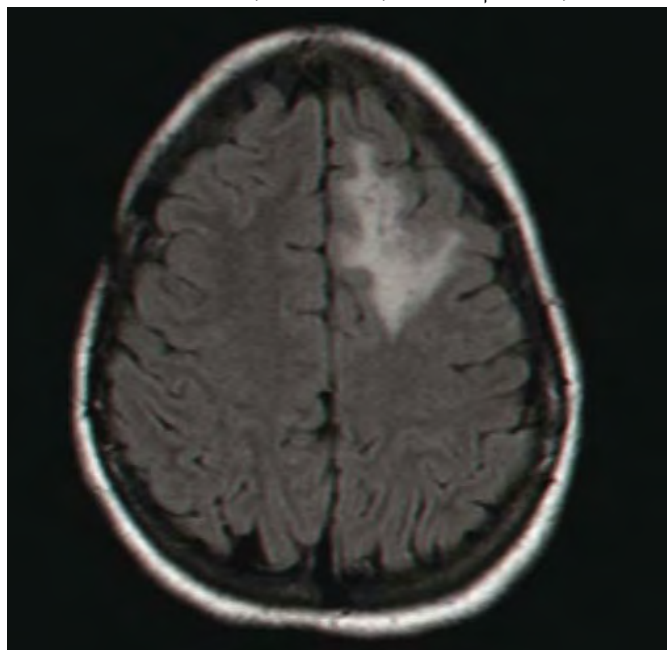
.Sniffing out a function for prion proteins

.Wilson DA, Nixon RA

בת 21 עם פרכוסים

עורכת המדור: ד"ר לאה פולק | מקרים חריגים ומלמדים
ד"ר סרחיו אייכנבאום

תמונה 1: נגעים של סקלרודרמה בעור של הגפה העליונה אצל החולה



בת 21, ילידת הארץ, דומיננטית ימנית, הובאה למיון עקב התקף אפילפטי מוקרי עם ניתוק מהסביבה ותנועות אדורסיביות של הראש אשר התפתח בהמשך להתקף אפילפטי כללי. דיווחה על מספר אירועים של תנועות ראש לא רצוניות וניתוקים בעברה הקרוב. לא עברה בירור, וההתקף הכללי הראשון הביא אותה לחדר מיון.

מעברה: בגיל 16 הופיעה אצלה נוקשות עור (induration) ביד ימין שהתפשטה בהמשך לכל אורך היד. בנוסף התפתחה אטרופיה של רקמה תת עורית והיפרפיגמנטציה לאורך כל רגל שמאל והצוואר. כמו כן הופיע אזור של קרחת קווית על פני הקרפת באזור הרקה הימנית והקודקוד. לאור הממצאים הקליניים הנ"ל אוכחנה localized scleroderma. הנגעים התפתחו במהלך מספר חודשים ולאחר מכן נשארו קבועים.

מאז גיל ההתבגרות סבלה החולה מדי פעם מכאבי ראש מיגרטיים עם וכלי אורה ויזואלית, וכמו כן נמסר על תופעת Raynaud. אחותה סובלת מזאבת ואפילפסיה.

בקבלה מצבה הכללית של החולה השביע רצון. החום היה 36.8°C , דופק 68 לדקה, סדיר ול"ד 145/75.

בעור הצוואר, כתף ימין ורגל שמאל נצפו כתמים של עור סקלרוטי (morphea) (תמונה 1). בראש נראו אזורים של חסר שיער ופס של דלדול עור עם שקע באזור פרונטלי מימין ובקודקוד, אופייניים לסקלרודרמה (תמונה 2).

בבדיקה הגופנית נמצא בית חזה סימטרי, כניסת אויר טובה ונשימה בועית. קולות הלב היו סדירים, ללא אוושות. בטן רכה, ללא אורגנומגליה. גפיים ללא בצקת, ללא סימני פקקת ורידים.

בבדיקה הניירולוגית היתה בהכרה מלאה, עם התמצאות תקינה, ללא ירידה קוגניטיבית. לא נמצאו סימנים נאורולוגיים חולניים. מבחן ע"ש רומברג נמצא שלילי. הליכה תקינה.

בבדיקות דם נתגלתה ש"ד מוחשת של 40 מ"מ^3 לשעה, antinuclear antibodies חיוביים ורמת משלים 4 נמוכה ($15.5\text{ מ"ג}^3/\text{ל}$; הטווח התקין $18.0-36.0\text{ מ"מ}^3/\text{ל}$).

CT הראה אזור היפרדנסי תת קורטיכלי באונת המצח משמאל עם בצקת וזוגנית, ללא האדרה פתולוגית לאחר הזרקת חומר ניגוד.

ב EEG- האטה אינטרמיטנטית עם גלים חדים באזור הפרונטו - טמפורלי מימין.

MRI מוח הדגים נגעים קורטיכליים וסוב-קורטיכליים באונת המצח הימנית עם האדרה לאחר מתן חומר ניגוד (תמונה 3).

החולה טופלה בסטרואידים ולמוטיריגין.

אבחנה: M/P brain vasculitis complicating local scleroderma, presenting with seizures.

דיון:

סקלרודרמה מקומית היא מחלה עם שכיחות מוערכת של פחות מ-3 לכל

100,000 איש. המחלה מאופיינת בנגעים סקלרוטיים של העור ורקמות תת עוריות¹. להבדיל מסקלרודרמה סיסטמית אין בד"כ פגיעה באיברים פנימיים. עם זאת, מחקרים עדכניים מדווחים על המצאות סימנים וסימפטומים במפרקים, בעיניים ובמערכת העצבים בכ-20% מהמטופלים^{2,3}.

בסקירת הספרות נכללו 55 חולים עם סקלרודרמה מקומית, עם נגעים בעור וללא מחלה מתקדמת מערכתית, וסימנים ניירולוגיים^{5,4}. הנגעים התבטאו כ"מכת חרב" - מעין צלקת ליניארית בקו הפרונטו-פריאטלי (coup de sabre) או כאטרופיה מתקדמת בחצי הפנים (לעיתים קרובות כוללת גם שריר וגם עצם) (Parry Romberg hemiatrophy). שתי הצורות הנ"ל קיימות ביחד אצל 20%-37% מהחולים עם סקלרודרמה מקומית.

המחלה מתבטאת לראשונה בסביבות גיל 10 ומאופיינת על ידי התפתחות של נגעים במשך מספר שנים עם התייצבות לאחר מכן. המחלה פוגעת בעיקר בנשים (יחס בין נקבות לזכרים 2-3:1). הסימפטומים הניירולוגיים מופיעים בדרך כלל מספר שנים לאחר ההופעה העורית של המחלה אך ב-29% מהחולים הסימפטומים הניירולוגיים מופיעים פחות משנה לאחר הביטוי בעור וב-16% הסימנים הניירולוגיים אף מקדימים את הנגעים בעור.

מגוון הסימנים והסימפטומים הניירולוגיים שעלולים להופיע בחולי סקלרודרמה הוא גדול מאוד: פרכוסים, חסרים מוטורים כתוצאה מפגיעה מוחית, נאוראלגיה טריגמינלית, כאבי ראש דמויי מיגרנה, שינויים בהתנהגות, ירידה קוגניטיבית או

מהו הטיפול התרופתי ההתחלתי הרצוי לחולי פרקינסון?

אגוניסטים דופאמינרגיים

פרופ' רותי ג'לדטי

ההחלטה באיזו תרופה להתחיל טיפול בחולי פרקינסון אינה מובנת מאליה והיא נגזרת ממספר רב של שיקולים, ביניהם גיל החולה, מקצועו, מחלות הרקע שלו, צורת ההתבטאות של המחלה וחומרתה. חשוב מאד להתחשב בדעתו של החולה, בנכונותו לקבל טיפול ובהערכת יכולתו להיענות לטיפול שיינתן לו. בחולים עם מגבלה תפקודית קלה בלבד ניתן להתחיל טיפול מוקדם באמנטדין או במעכבי MAO-B, כגון סלג'ילין ורסג'ילין. לאחרונה הוכח שטיפול מוקדם ברסג'ילין מאט את קצב התקדמות המחלה. לעובדה זו יש יתרון בחולה שאך זה אובחן. בחולים שמחלתם מתבטאת בעיקר ברעד, עדיף שקו הטיפול הראשון יכלול שילוב של תרופות מקבוצת האנטיכולינרגיים ורסג'ילין. במקרים שחומרת המחלה קשה, מומלץ להתחיל טיפול בתרופות פוטנטיות יותר מאלה שהוזכרו לעיל. בחולים צעירים (מתחת לגיל 65 שנים) עדיף לטפל בתרופות מקבוצת האגוניסטים הדופאמינרגיים. מחקרים רבים הראו שתחילת טיפול בתרופות הללו גרמה לדחייה בהופעת פלוקטואציות מוטוריות ודיסקינזיות בהשוואה לחולים שטופלו מלכתחילה בתכשירי לבורופא. ההסבר לכך הוא שזמן מחצית החיים הארוך של התרופות מקבוצה זו גורם לגירוי ממושך וקבוע של הרצפטורים הדופאמינרגיים. מספר עבודות שבדקו את יעילותם של אגוניסטים שונים בשילוב עם בדיקת PET או SPECT רמזו לאפקט נזיר-פרוטקטיבי, אולם ההוכחה לכך אינה ודאית וגם אין לכך תימוכין קליניים. למרות שהשפעתם של האגוניסטים הדופאמינרגיים פחותה מזו של תכשירי לבורופא, מחקרים הראו שיפור ניכר באיכות החיים של החולים שטופלו בהם, ללא הבדל משמעותי מחולים שטופלו לראשונה בלבורופא. יתרון נוסף של האגוניסטים הדופאמינרגיים שמקל מאד על החולים הוא זמן מחצית החיים הארוך שלהן, המאפשר נטילה חד יומית של התרופה דרך הפה או באמצעות מדבקה. היעילות של האגוניסטים השונים דומה, והבחירה ביניהם תלויה בנוחות השימוש ובתופעות הלוואי, שהשיחות שבהן הן בחילות, עצירות והזיות. במקרה שחולה מפתח תופעות לוואי לתרופה מסוימת יש מקום להחליפה באגוניסט אחר, היות שהתבטאות תופעות הלוואי עשויה להיות שונה מתכשיר אחד למשנהו באותה קבוצה.

פרופ' רותי ג'לדטי, מנהלת מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין,

קמפוס בילינסון

תמונה 2: נגעים של סקלרודרמה בעור הקרקפת אצל החולה.



המייאטורפיה צרבלרית. אפילפסיה מהווה את הסימפטום הנפוץ ביותר ומופיעה ב-73% מהחולים עם הפרעה נאורולוגית. התקפים אפילפטיים מופיעים בשכיחות גבוהה יותר בחולי סקלרודרמה מקומית מאשר בחולים עם מחלות אוטואימוניות אחרות של מערכת העצבים המרכזית (2% בלבד בטרשת נפוצה). ב-90% של חולים עם סקלרודרמה וסימפטומים נירולוגיים יש ממצאים חולניים ב-MRI: מוקדים בחומר לבן קרוב לקליפת המוח, בקורפוס קלוסום, בגרעיני הבסיס ובגזע המוח.



אטרופיה מקומית - הסימן הדרמטולוגי המובהק של המחלה - מופיעה בשכיחות גבוהה גם במוח. בדומה לסימנים העוריים גם הסימנים הנירולוגיים כמעט תמיד מוגבלים לצד של הפגיעה העורית (אמנם בחולה שתוארה כאן הנגעים המוחיים היו דווקא בצד הנגדי לפגיעה העורית).

ב-40% מהחולים נמצאו שינויים וסקולריים מתאימים לוסקליטיס (רדיולוגית וגם בביופסיה).

ברוב החולים בהם בוצעה בדיקה של נוזל השדרה נמצאו פסים אוליגוקלונליים.

האטיולוגיה של סקלרודרמה מקומית עדיין שנויה במחלוקת, אולם יותר ויותר ממצאים תומכים בהשערה שהמחלה היא אוטואימונית. ברבים מהחולים עם סקלרודרמה קיימות בו-זמנית גם מחלות אוטואימוניות אחרות כמו דלקת הענבית (uveitis), דלקת עצב הראיה, תופעת Raynaud, דלקת פרקים או Rasmussen encephalitis, רוב החולים נמצאו רמות מוגברות של ANA-1 anti ss DNA.

הטיפול בסקלרודרמה הוא אימונוסופרסיבי עם השפעה חיובית על הסימפטומים הנירולוגיים.

ד"ר טרחי אייכנבאום, מחלקה נירולוגית, ב"ח אסף הרופא

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 ברזילי, מתאמת מחקרים, טל: 08-6745958, או אצל ד"ר מילוא, 052-2938758, בית חולים איכילוב, רחל, מתאמת מחקרים, טל: 03-6973698, או אצל ד"ר וכפוב, טל: 052-4262399 או פרופ' אהרון או ד"ר קליאט דוריה, ביה"ח רמב"ם בטלפונים - 04-85431901 או לפנות למתאמת המחקר ואחות המרפאה - מיכל לבבי 04-8543439

פרקינסון

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

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

פרטים אצל ד"ר רון מילוא, בית החולים ברזילי, 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 ממוח עצם של חולי פרקינסון ו-ALS.

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

מחקר מבוזר 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 מבוזר כפול סמיות לבדיקת יעילות של תכשיר חדש דמוי אמנטדין כטיפול בדיסקינזיות. הטיפול הקודם ימשך 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 בעירי לווריד פעם בשנה בהשוואה לטיפול בריבין. על החולים להיות בגיל 18-55, עם EDSS = 0-5.0, משך מחלה עד 10 שנים, התקף אחד לפחות בשנה אחריה או שניים בשנתיים אחרונות וטיפול קודם (מעל חצי שנה) באינטרפרון ביטא או קופקסון.

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

מחקר הבדק את יעילות הפחתת עייפות והשפעה על איכות חיים של (PROVIGIL) MODAFINIL, 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, ביה"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 אחרות/רומבטיים 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, ביה"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 פרוזודיים וגורמי סיכון נוספים לשבץ מוח. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות, בפאזה 3.

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

ANCROD - ACUTE STROKE: טיפול תוך ורידי (חומר המופק מארס נחשים), בעל תכונות תרומבולטיות (דה-פיברינוגניזציה), 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, ברזילי, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה.

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

ANCROD: תרופה חדשה (Viprinex) לטיפול בשבץ מוח איסכמי, הניתנת דרך הווריד תוך 6 שעות מתחילת השבץ. המחקר בינלאומי, אקראי, כפול סמיות, מבוזר 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, ביה"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481 ואצל ד"ר שופין, ביה"ח איכילוב, טל: 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, ביה"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, ביה"ח איכילוב, טל: 052-4266735

TIMI 50: מחקר למניעה שניונית של אירוע מוחי איסכמי לחולים מגיל 18 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, ביה"ח איכילוב, טל: 03-6973414/24

מיגרנה

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 1-8 התקפים בינוניים עד קשים לחודש.

פרטים אצל ד"ר גרוס, ביה"ח גליל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481 ואצל ד"ר מוסק, ביה"ח איכילוב, טל: 03-6974874

טיפול בסובלים מכאב ראש כרוני יומי (מעל 15 יום בחודש) בעזרת רפלקסולוגיה. ייתן טיפול אמיתי ומדומה ברפלקסולוגיה אחת לשבוע במשך 12 שבועות וייערך מעקב איכות חיים.

פרטים אצל ד"ר אמנון מוסק, המרפאה לכאבי ראש, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי ת"א, טל: 03-6974874



Keppra oral solution

קפרה Levetiracetam לטיפול באפילפסיה מוכרת היטב בישראל, כתרופה יעילה ובטוחה לטיפול באנשים הסובלים מהתקפים אפילפטיים, ילדים ומבוגרים כאחד. מנגנון הפעולה הייחודי של קפרה Levetiracetam מביא לכך שהטיפול מעניק למטופלים רבים הקלה בהתקפים כבר במהלך 24 השעות הראשונות לטיפול. כמו כן, למטופלים רבים נרשמה ירידה משמעותית במספר ההתקפים עד להיעלמות מוחלטת שלהם אצל כרבע מהם.

קפרה מאושר לשימוש על ידי משרד הבריאות לטיפול בטווח רחב של מצבים אפילפטיים, וכולל בסל הבריאות, תחת מגבלות שימוש מוגדרות.

קפרה, שהיה זמין עד כה לטיפול בטבליות במינונים 250 מ"ג, 500 מ"ג ו-1,000 מ"ג זמין כעת גם בצורת מתן נוספת - בסירופ.

סירופ קפרה מוגש בבקבוק המכיל 300 מ"ל, ובכל 1 מ"ל, 100 מ"ג Levetiracetam.

הסירופ בטעם ענבים, והוא מותאם גם לילדים. אין צורך באחסון בקירור.

*המידע נמסר ע"י חברות התרופות

קופקסון®, Copaxone

רשות המזון והתרופות האמריקאית (FDA) הודיעה על אישור להתווייה מורחבת לקופקסון® אשר תכלול מעתה גם טיפול בחולים הלוקים בתסמונת קלינית מבודדת (clinically isolated syndrome - CIS) העשויה להעיד על טרשת נפוצה. אישור זה מצטרף לאישור דומה להרחבת התווייה שכבר ניתן ע"י הסוכנות הבריטית הרגולטורית לתרופות ולמוצרי בריאות (MHRA) ותקף ב-24 מדינות אירופאיות הנכללות בהסכם ההכרה המשותף של ה-MHRA, וכן לאישור מקביל שניתן באוסטרליה ע"י רשויות הבריאות (Therapeutic Goods Administration) TGA.

האישורים להרחבת התווייה של קופקסון מתבססים על תוצאות חיוביות שהושגו במחקר הקליני PreCISe. המחקר נערך בקרב חולים שחוו אירוע קליני מבודד העשוי להעיד על טרשת נפוצה והדגים כי קופקסון® הפחית באופן משמעותי את הסיכון להתפתחות טרשת נפוצה. עוד נמצא כי מספר הימים להפיכה לטרשת נפוצה מאושרת מבחינה קלינית הוארך בלמעלה מפי 2 על ידי הטיפול בקופקסון®, מ-336 יום ל-722 יום בהשוואה לפלצבו.

מחקר זה מוכיח באופן חד משמעי כי טיפול מוקדם בקופקסון® יכול למנוע או לעכב את הסיכון לפתח טרשת נפוצה, זאת בנוסף לממצאי יעילות ממחקרים פרוספקטיביים ארוכי טווח שכבר הוכיחו שקופקסון® הוא התכשיר היחיד לטיפול בטרשת נפוצה מסוג התקפי-הפוגתי RRMS (relapsing-remitting MS) שבזכותו 8 מתוך 10 מטופלים המתמידים בטיפול בו מסוגלים ללכת ללא סיוע לאחר 15 שנות טיפול ו-22 שנות מחלה בממוצע.



Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage American Heart Association 2009

7

מפרצת שנקרעה (אם להשוות צוותים מנוסים של כירורגים צרברו-וסקולריים ומומחים אנדו-וסקולריים מיומנים להכנסת סליל אנדו-וסקולרי והידוק נידוכירורגי) (המלצה מסוג I, דרגת מחקרים B); למרות זאת, הגיוני לשקול מאפיינים אינדיבידואליים של החולה ושל המפרצת בהחלטה לגבי תיקון המפרצת, ועדיף טיפול במרכזים שמציעים את שני סוגי הטכניקות (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B);

ד. למרות שמחקרים קודמים הראו שלא היה הבדל בתוצאות של טיפול כירורגי מוקדם מול דחוי לאחר דם תת עכבישי, טיפול מוקדם מפחית סיכון של דם חוזר, וטכניקות חדשניות מעלות יעילות של טיפול מוקדם במפרצות. טיפול מוקדם במפרצת רצוי וקרוב לוודאי מומלץ ברוב מקרים (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B).

מרכזים רפואיים:

הגיונית הפניה מוקדמת של חולים למרכזים רפואיים גדולים עם צוותים של כירורגים צרברו-וסקולריים ומומחים אנדו-וסקולריים (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B).

הרדמה בזמן טיפול אנדו-וסקולרי וכירורגי:

א. הקטנה של דרגת ומשך ירידת לחץ דם תוך ניתוח לטיפול במפרצת סביר קרוב לוודאי (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B);

ב. אין מספיק פריטים לגבי טיפולים פרמקולוגיים והעלאת לחץ דם מלאכותית בזמן חסימת כלי דם זמנית, אך היו מספר תכשירים ששימושם יכול להיות סביר (המלצה מסוג IIb, דרגת מחקרים C);

ג. היפותזתה בזמן טיפול במפרצת יכולה להיות אפשרות סבירה במקרים מסוימים אך לא מומלצת באופן שגרתי (המלצה מסוג III, דרגת מחקרים B).

טיפול בעווית כלי דם מוחיים לאחר דם תת עכבישי:

א. טיפול בנימודיפין (nimodipine) דרך הפה מומלץ כדי לצמצם נזק שקשור לדם תת עכבישי מפרצתי (המלצה מסוג I, דרגת מחקרים A). ערך של נוגדי סידן אחרים שניתנו דרך הפה או תוך ורידי איננו ברור;

ב. טיפול בעווית כלי דם מתחיל עם טיפול מוקדם של המפרצת שנקרעה, וברוב מקרים, שמירת נפח דם ומניעה של היפולמיה סבירים (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B);

ג. גישה סבירה לטיפול בעווית סימפטומטית של כלי דם מוחיים היא היפר-וולמיה, העלאת לחץ דם, המודילוציה (triple H therapy) (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B);

ד. גישה אחרת, אנגיפלסטיקה של כלי דם מוחיים ו/או הרחבה (vasodilator therapy) סלקטיבית תוך עורקית, יכולה להיות סבירה לאחר, יחד או במקום triple H therapy, ותלויה במקרה קליני (המלצה מסוג IIb, דרגת מחקרים B).

טיפול בהידרופלס:

א. הסטת זרימת נוזל שדרה זמנית או קבועה מומלצים בחולים סימפטומטיים עם הידרופלס לאחר דם תת עכבישי (המלצה מסוג I, דרגת מחקרים B);

ב. ונטריקולוסטומיה יכולה להיות מועילה בחולים עם ונטריקולומגליה ורמת

הכרה יודעה לאחר דם תת עכבישי חריף (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B).

טיפול בפרוכוסים:

א. ניתן לשקול טיפול מניעתי באנטיקונבולסנטים, אפשר לשקול בתקופה המיידית לאחר דם (המלצה מסוג IIb, דרגת מחקרים B);

ב. טיפול שגרתי לטווח ארוך באנטיקונבולסנטים איננו מומלץ (המלצה מסוג III, דרגת מחקרים B), אך יכול להישקל בחולים עם גורמי סיכון כמו פרוכוסים בעבר, המטומה פרנכימלית, שבץ, או מפרצת של עורק המוח התיכון (המלצה מסוג IIb, דרגת מחקרים B).

טיפול בהיפותרמיה:

א. באופן כללי יש להימנע ממתן כמויות גדולות של נוזלים היפוטוניים ומהתכווצות של נפח תוך וסקולרי לאחר הדמם (המלצה מסוג I, דרגת מחקרים B);

ב. הגיוני לעקוב אחרי נפח נוזלים בחולים מסוימים עם דם תת עכבישי על ידי מעקב אחרי לחץ ורידי מרכזי, לחץ טריז בעורק ריאתי, איוזן נוזלים, ומשקל גוף, וטיפול בהתכווצות נפח עם נוזלים איזוטוניים (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B);

ג. שימוש ב-fludrocortisone acetate ותמיסת מלח היפרטונית רצויים לתיקון היפותרמיה (המלצה מסוג IIa, דרגת מחקרים B);

ד. במקרים מסוימים, יהיה רצוי להפחית מתן נוזלים כדי לשמור על מצב נוזלים (המלצה מסוג IIb, דרגת מחקרים B).

השוואה עם הנחיות קודמות לגבי טיפול בדמם תת עכבישי (1994)

שינויים משמעותיים ב-14 השנים האחרונות, מפרסום ההנחיות הקודמות, בטיפול בדמם תת עכבישי משני למפרצת שנקרעה התרחשו על רקע התקדמות טכנולוגית. התפתחות טיפולים אנדו-וסקולריים עם הכנסת סליל - אחד מהשינויים הגדולים. אם ב-1994 השימוש בסלילים היה ניסיוני, כעת זהו אחד מהטיפולים העיקריים. כמו כן, בעקבות התקדמות בשיטות MRI ו-MRA יש כעת בהן כעת שימוש רחב יותר לאבחון הדמם וחיפוש אחר מפרצות. בהנחיות הנוכחיות קיימת המלצה לטיפול במרכזים רפואיים גדולים עם צוותים מיומנים שמביא לתוצאות טובות יותר.

אין שינוי בהמלצות לגבי מניעה של דם תת עכבישי, אבחון של דם תת עכבישי והערכה של חומרתו, בטיפולים של הידרופלס, פרוכוסים, היפותרמיה. אין שינוי משמעותי בהנחיות לגבי הרדמה בזמן טיפול כירורגי - הוספת היפותרמיה במקרים מסוימים. בטיפול של עווית כלי דם מוחיים לא נכללו טיפולים כמו intracysternal fibrinolysis, נוגדי חמצון ותורפות נוגדות דלקת.

לא מומלצים יותר סגירת של עורק התרדמה (carotid ligation) או הכנסת בלון בתוך מפרצת.

ד"ר וליסלב ירימין, מחלקה לעירורולוגיה, בית חולים "מאיר".

מיתוסים בטרשת נפוצה

מאובחני טרשת נפוצה עדיין סובלים מחוסר ודאות וסטיגמות לגבי המחלה.
להלן התשובות ששימו קץ לתהיות

הביא לדפוס: ד"ר ארנון קרני

מאורך חיים הוזה כמעט לחלוטין לזה של אדם בריא. רק 10% מהחולים מתים לאורך השנים כתוצאה מסיבוכים הקשורים במחלה. מהלך המחלה קשור באופן ישיר לזמינות אפשרויות טיפול בטרשת נפוצה. בשנת 1936 רק 8% מהחולים שרדו למשך יותר מ-20 שנה עם המחלה; בשנת 1961, יותר מ-80% מחולי טרשת נפוצה שרדו את אותה התקופה. כיום תוחלת החיים הממוצעת של החולים בטרשת נפוצה דומה לזו של אנשים בריאים פחות, 7 שנים. בנוסף, מחקרים הראו כי חולי טרשת נפוצה מנהלים חיים פעילים, מאושרים ותקינים למרות ההגבלות של המחלה, תוך כדי התאמה מחדש של החיים, טיפול והתמודדות עם טרשת נפוצה.

האם טרשת נפוצה תשים אותי בכיסא גלגלים?

טרשת נפוצה אינה מחייבת שימוש בכיסא גלגלים. הטיפול המוקדם בטרשת נפוצה מסייע במניעת נזקים לתאי המוח. התרופות הקיימות היום מורידות את כמות ההתקפים ודוחות את הנזקים. לדוגמה, תוצאות מחקר טיפול מוקדם (BENEFIT) בתרופה בטאפרון הראו הפחתה משמעותית, מבחינה סטטיסטית בסיכון להתקדמות הנכות במחלה. למרות שחלק מחולי טרשת נפוצה מתקשים בהליכה, השימוש בכיסא גלגלים איננו תוצאה בלתי נמנעת של המחלה. כיום, שני שליש מהחולים אינם מגיעים לשימוש בכיסא גלגלים.

האם ניתן להתגבר על המחלה בעזרת "כוח- רצון"?

לעיתים אנשים אינם מבינים את המחלה וחושבים שחלו בה רק עקב סיבות נפשיות ואורח חיים ומצפים להתמודד עם התסמינים בעזרת "כוח- רצון" והתמדה. חשוב לציין שטרשת נפוצה היא מחלה עם תסמינים קשים ולא נעימים. "כוח- רצון" יכול מאוד לסייע, אך הוא איננו תחליף לטיפול תרופתי ולסיוע מתאים. התסמינים של המחלה גורמים למצב רוח ירוד ולקושי בהתמודדות. לכן, מומלץ להסתייע בשרותים הרפואיים, הקהילתיים וגם בחברים ובבני משפחה ולא רק בכוח נפשי פנימי.

האם אפשר לרפא טרשת נפוצה בעזרת דיאטה מיוחדת?

ארוחות מאוזנות עם הדגשה על מוצרי מזון מופחתי שומן ועשירים בסיבים הינה המלצה טובה לכל אדם, בריא או חולה. ההמלצה לחולי טרשת נפוצה היא לרבות בארוחות מזינות ובאוכל בריא, אין מקום לדיאטה מיוחדת אשר נוטעת תקוות שווא. רצוי להתייעץ עם הרופא לגבי שאלות ספציפיות אודות מזונות או דיאטות מיוחדות.

האם טרשת נפוצה מובילה בסופו של דבר לאבטלה?

לטרשת נפוצה יכולה להיות השפעה על היכולת של החולה לעבוד ולתפקד בחיי היומיום, זאת בתלות בדרגת המחלה ובתחום העיסוק של החולה. במקרים מסוימים יהיה צורך לעשות שינויים בתחום העבודה, בין אם מדובר בשעות העבודה, אזור העבודה או אפילו בתחום העיסוק. בחלק

מאובחני טרשת נפוצה מתארים לעיתים את רגע קבלת האבחנה כרגע טראומתי וקשה. הם מוצפים בתחושות של דאגה ומצוקה אמיתית לעתידם, יקיריהם, עצמאותם ומהלך חייהם היום-יומי. חששות אלה הם טבעיים, אולם רובם מבוססים על חוסר ידע, שמועות ומיתוסים שהתפתחו עם השנים.

להלן 10 השאלות והמיתוסים הפופולאריים איתם מתמודדים החולים:

האם טרשת נפוצה עוברת בתורשה?

טרשת נפוצה אינה מחלה גנטית באופן מובהק. ישנם מקרים של תאומים זהים, עם מבנה גנטי זהה, שרק אחד מהם חלה במחלה. יחד עם זאת, ישנם מחקרים אשר הראו כי קיים קשר גנטי כלשהו במחלה. באירופה, שכיחות המחלה הינה 1 ל-1000 איש. שכיחות המחלה למי שיש לו קשר משפחתי ישיר עם חולה (כדוגמת ילדים, אחים, תאומים לא זהים) הינה בין 1 ל-100 לבין 1 ל-40. במקרה של תאומים זהים, אם תאום אחד חולה, התאום השני נמצא בסיכון של 1 ל-4. בישראל שכיחות המחלה הינה בממוצע 50 חולים לכל 100,000 איש. בקרב עולים מצפון אירופה וארה"ב השכיחות גבוהה יותר, כ-70 חולים לכל 100,000 איש; בדור שני בקרב עדות המזרח השכיחות הינה כ-50 ל-100,000. בקרב ערביי ישראל השכיחות נמוכה יותר, כ-20-35 חולים לכל 100,000 איש. המסקנה היא כי ישנו מרכיב גנטי מסוים אך לפיכך אין טרשת נפוצה מוגדרת כמחלה גנטית אשר עוברת מדור אחד לשני. הגורמים למחלה אינם גנטיים בלבד, אלא כוללים גם השפעות סביבתיות שטיבם אינו מספיק ידוע.

אובחנתי כחולה בטרשת נפוצה אך איני סובל מתסמינים מובהקים. האם יש צורך בטיפול?

בעבר, הטיפול בטרשת נפוצה נדחה עד להופעת ההתקף השני במחלה, אולם כיום מומחים מודעים לנזק הבלתי-הפיך שמתרחש למערכת העצבים בשלבים מוקדמים של המחלה, ואפילו לפני הופעת ההתקף הראשון. טרשת נפוצה שאינה מטופלת עלולה לגרום לנזק בלתי-הפיך גם בשנה הראשונה. לעיתים מאובחן טרשת נפוצה אינו חש בתסמינים מהותיים אולם נזק סמוי, מתחת לפני השטח, עלול לגרום לפגיעות נוירולוגיות. במחקר BENEFIT שבדק את השפעת הטיפול המוקדם בתרופה בטאפרון, 85% מהנחקרים אשר עברו התקף אחד ולא זכו לטיפול מוקדם, פיתחו את המחלה בתוך שנתיים. התחלת הטיפול מיד לאחר ההתקף הראשון הצליחה לדרות משמעותית את הופעת ההתקף השני וכן הפחיתה את תדירות ההתקפים והתקדמות הנכות לאורך המחקר.

האם טרשת נפוצה היא מחלה קטלנית?

למרות שהתשובה לשאלה היא לא חד משמעית "כן" או "לא", טרשת נפוצה איננה נחשבת למחלה קטלנית. רוב החולים במחלה זוכים ליהנות

קונגרסים מסביב לעולם

25 באפריל-2 במאי, 2009

American Academy of Neurology Annual Meeting

סיאטל, ארה"ב

www.aan.com/go/am

24-20 ביוני, 2009

European Neurological Society Meeting

מילאנו, איטליה

www.akm.ch/ens2009

28 ביוני - 2 ביולי, 2009

International Epilepsy Congress (ILAE & IBE)

בודפשט, הונגריה

www.epilepsybudapest2009.org

2 בספטמבר, 2009

הכנס הבינתחומי לנירולוגיה ופסיכיאטריה

מלון שרתון סיטי טאואר, רמת גן

www.themedical.co.il

9-12 בספטמבר, 2009

ECTRIMS (MS) 2009

דיסלדורף, גרמניה

www.akm.ch/ectrims2009

12-15 בספטמבר, 2009

(European Federation Of Neurological Societies) EFNS

פירנצה, איטליה

www.efns.org/efns2009

12-16 בספטמבר, 2009

European College of Neuropsychopharmacology

איסטנבול, טורקיה

www.ecnp.eu/emc.asp?pagelid=1196

8-11 באוקטובר, 2009

Controversies in Neurology (CONY)

פראג, צ'כיה

comtecmed.com/cony/2009

24-30 באוקטובר, 2009

World Congress of Neurology

בנגקוק, תאילנד

www.wcn2009bangkok.com

19-22 בנובמבר, 2009

International Congress on Vascular Dementia

ברצלונה, ספרד

kenes.com/Vascular/Pages/Home.aspx

4-8 בדצמבר, 2009

63rd Annual Meeting of the American Epilepsy Society

בוסטון, ארה"ב

www.aesnet.org/go/meetings-and-events/annual-meeting

מהמקרים, מאובחני טרשת נפוצה "ניצלו" את המחלה כדי לעסוק בתחומים חדשים שלא העלו בדעתם לפני כן. כל עוד ניתן לעבוד כרגיל תוך טיפול והתמודדות עם המחלה, נשמרת לחולה הזכות אם ומתי לרווח למעסיק על המחלה. שיתוף המעסיק או קולגה לעבודה יכול לעיתים רבות לתרום למערכת היחסים ולסיוע בעת הצורך. ניתן להתייעץ גם עם האגודה הישראלית לטרשת נפוצה.

האם טרשת נפוצה תמנע ממני להיכנס להריון?

נשים החולות בטרשת נפוצה יכולות ללדת ילדים. מערכות הרבייה בנשים וגברים לא נפגעות בעקבות המחלה. יש לקחת בחשבון כי הריון הוא מהלך אליו יש להתכונן בין אם בריאים או חולים ולעיתים יש להתארגן לקבלת תמיכה נוספת מהסביבה. באופן כללי תדירות ההתקפים במחלה שווה לפני ואחרי ההריון. על פי הסטטיסטיקה תדירות התקפים גבוהה בחודשים הראשונים לאחר הלידה יכולה להתאזן עם תדירות התקפים נמוכה האופיינית במהלך ההריון. מומלץ להתמיד בטיפול מיד לאחר הלידה וזאת לאחר התייעצות עם רופא.

יש להתייעץ ברופא לגבי שימוש בתרופות במהלך ההריון ובתקופת ההנקה.

האם טרשת נפוצה היא מחלת "ניוון- שרירים"?

טרשת נפוצה איננה מחלת ניוון שרירים. טרשת נפוצה הינה מחלה דלקתית הפוגעת במעטפת המיאלין של סיבי העצבים, ועלולה לפגוע במוליכות החשמלית של עצבים במוח, חוט השדרה ועצב הראייה. העצבים אחראים על תנועת השרירים, ועל כן בטרשת נפוצה כאשר העצבים פגועים הם מעבירים את המסר לפעילות השרירים בצורה איטית. מצב זה יכול להוביל לחולשת שרירים ולעייפות, אולם לא לניוון השריר.

האם יש צורך להפסיק בפעילות גופנית בעקבות טרשת נפוצה?

השתתפות בפעילות ספורטיבית קבועה מומלצת בחום לחולי טרשת נפוצה. פעילות ספורטיבית מורידה מתחים, משפרת את מצב הרוח, גמישות הגוף וחוזק השרירים. בין אם מדובר ביוגה, שחייה, רכיבה על אופניים או אימוני כושר, ההמלצה היא כמובן להתייעץ עם רופא ולשמור על הגוף במעקב. טיפול פיזיותרפי מקצועי יכול לתרום למאובחני טרשת נפוצה לשיפור התמודדות עם כאב ונוקשות שרירים.

ד"ר ארנון קרני, מנהל היחידה לטרשת נפוצה בבית החולים איכילוב

הטיפול בנוירופתיות דיסאימוניות כרוניות

אבחון, סיווג וטיפול בתסמונות הפוגעות בעצבים ההיקפיים

פרופ' יצחק וירגין

תחת הכותרת "נוירופתיות דיסאימוניות כרוניות" נכללת שורה של תסמונות נרכשות המתבטאות בפגיעה מתמשכת בעצבים ההיקפיים, ואשר לעיתים יכולות לגרום לנכות ולמגבלה תפקודית קשה ביותר. תסמונות אלו אינן נדירות, אולם תכופות נתקלים הרופאים המטפלים בקושי ניכר באבחון ובטיפול בתסמונות אלו. הקושי נובע בחלקו מכך שבתוך קבוצת המחלות קיימת שונות ניכרת מבחינת אופי ההסתמנות הקלינית, מבחינת הפתוגנזה המשוערת ומבחינת התגובה לאופציות הטיפוליות השונות. שונות זו יוצרת לעיתים קרובות אי ודאות בזיהוי מדויק של המחלה ומקשה על התאמת הטיפול המיטבי לכל חולה. לשונות זו מתווספים גם הקשיים הנובעים מהצורך לטפל בחולים לאורך זמן, לעיתים אף למשך שנים ארוכות, ומהעובדה שהקווים המנחים לטיפול, במידה שקיימים, מנוסחים בעמימות רבה.

הקלסיפיקציה של הנוירופתיות הכרוניות מורכבת למדי (ראו טבלה) ולעיתים מציגה כפילויות וחפיפות שעשויות להקשות על מתן כותרת מדויקת לתסמונות. עם זאת, נראה שההפרדה ל-3 תת קבוצות עיקריות הינה נוחה לארגון השיטתי של תכנית הבירור וההתייחסות הטיפולית. ראוי לשים לב שבכרך המכריע של תסמונות אלו הפתולוגיה והאלקטרופיזיולוגיה מצביעות על תהליך דמאלינטיבי ראשוני, ומכאן נובע שבכל מקרה של נוירופתיה דמאלינטיבית נטולת סיפור רקע משפחתי, תהיה הסבירות לאתילוגיה אוטואימונית גבוהה במידה שתצדיק ניסיון טיפולי גם בהעדר עדויות תומכות נוספות. לגבי נוירופתיות אקסונליות הדעות חלוקות יותר, אולם גם במקרים אלו, כשמדובר במחלה מתקדמת במהירות יחסית ולאחר שכל הסיבות האפשריות האחרות לנזק אקסונלי נשללו, יהיו מומחים לא מעטים בתחום שלא יחסו לנסות קו או שניים של טיפול אימונומודולטורי/סופרסיבי בניסיון להביא לעצירת התהליך.

לאור נתונים אלו נראה בעליל שקשה מאד לבסס את ניהול המקרים על פרוטוקולים טיפוליים מובנים ומבוססי עדויות. בשנים האחרונות נעשה ניסיון על ידי ה-EFNS לכתוב קווים מנחים לטיפול בנוירופתיות דיסאימוניות, אולם מעין בהמלצות עולה שכמעט כולן ברמה של "נקודות פרקטיקה מועילות" (good practice point) המבוססות על ניסיון אישי של מעצבי דעת קהל בתחום, ומבוססות מעט מאד על מחקרים קליניים מבוקרים ואיכותיים.

ניתן להציע גישה פרגמטית יחסית לאבחון, לסיווג ולטיפול בתסמונות מורכבת זו, מתוך ניסיון להתחשב בשאלות הבסיס להחלטות הטיפוליות:

א. במי לטפל - באיזו מחלה, באיזה עיתוי ולמשך איזו תקופה?

ב. למה לטפל - מהם ההישגים הצפויים?

ג. כיצד לטפל?

ד. כיצד להמשיך במקרה של כשלון תכשירי הקו הראשון?

הטיפול ב-CIDP

CIDP (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy) היא הצורה השכיחה יותר מבין הנוירופתיות הכרוניות המתוכות בידי מערכת החיסון. המחלה מסתמנת לרוב כחסר מוטורי ותחושתית המתקדם

בהדרגה במשך חודשיים לפחות, אך ייתכן גם מהלך חד דמוי תסמונת Guillain-Barre עם החמרות חוזרות בתוך פרק זמן קצר יחסית של חודשים ספורים. לרוב, אבחון המחלה בצורתה הקלאסית אינו מהווה אתגר יוצא דופן. לא כך הם פני הדברים כשמדובר בווריאנטים השונים המופיעים בטבלה, בעיקר בחולי סוכרת שבהם הנטייה היא לייחס את כל התסמינים הנוירופתיים למחלה היסודית. ככלל, אבחנת CIDP צריכה להילקח בחשבון בכל תמורה לא מוסברת בקצב התקדמות התסמינים או במופע שנראה חריג בחומרתו ביחס למשך או לחומרת הסוכרת. נוכחות מאפיינים דמאלינטיביים מובהקים או רמת חלבון גבוהה בנוזל השדרה יתמכו באפשרות שמדובר במחלה דלקתית עם פוטנציאל להשגת שיפור תפקודי משמעותי באמצעות הטיפול.

במהלך השנים הוצעו ונתקבלו מספר מערכות של קריטריונים קשיחים למדי לאבחון CIDP. בצורה הטיפוסית נדרש מהלך מתקדם, דמוי מדרגות או בהתקפים חוזרים של חולשה דיסטלית ופרוקסימלית המלווה בחסר תחושתית בכל 4 הגפיים לאורך יותר מחודשיים. ההחזרים הגידים ירודים או חסרים וניתן מעורבות עצבי הגולגולת. בנוסף, נדרשת הוכחה אלקטרודיאגנוסטית מורכבת ביותר לדמאלינציה. הווריאנטים נבדלים מהצורה הטיפוסית בפיזור החולשה (אסימטריה או פיזור דיסטלי טהור) או בהגבלה לצורת חסר סנסורי או מוטורי טהור. מעורבות מערכת העצבים המרכזית תיתכן אף היא במקרים בודדים. מערכות קריטריונים מורכבות מסוג זה שימושיות מאד בעת ביצוע מחקרים קליניים בשאיפה להגיע לרמת אחידות גבוהה בהכללת הנבדקים ולאמינות גבוהה של התוצאות. בפרקטיקה היום-יומית קשה מאד להסתמך על קריטריונים כה מסורבלים, ויש חשש לאי הכללת חולים שעשויים ליהנות מהטיפול. שיקולים אלו הביאו להצעה לקביעת סט מקל יותר של קריטריונים לקביעת אבחנה משוערת של CIDP ולביצוע ניסיון טיפולי. קריטריונים אלו כוללים: א. עדות לפגיעה דמאלינטיבית (קיום של מהירויות הולכה מתחת לגבול התחתון של הנורמה, האטה לאורך זמן, הופעת חסמי הולכה, פיזור טמפורלי, הארכת גלי F או הארכת השדה רחיקנית). ב. שינוי היסטולוגי בעצב סוראלי המדגים דמאלינציה ואובדן סיבים עבים. ג. בחולים עם חסר תחושתית - אובדן סלקטיבי של תחושות המשויות לסיבי עצב עבים בהעדר עדות לדלקת גופי התאים (ganglionitis). ד. מאפיינים תומכים באבחנה כוללים העדר החזרים גדיים ורמת חלבון מוגברת בנוזל השדרה. ה. התייצבות או הטבה בולטת בתסמינים בעקבות ניסיון טיפולי תאשר את האבחנה.

עקרונות הטיפול: מחקרים מבוקרים, כפולי סמיות ביססו את מקומן של 3 צורות טיפול כאופציות "מבוססות עדות" (evidence based) לתחילת טיפול ב-CIDP: סטרואידים, אימונוגלובולינים במתן תוך ורידי (IVIg) והחלפת פלסמה. בטווח הקצר ניתן להשיג הטבה או התייצבות על ידי שימוש באחת מאופציות אלו בכ-60%-50% מהמטופלים. IVIg הוא התכשיר היחיד שלגביו בוצע מחקר כפול סמיות ממושך יותר, עד ל-48 שבועות, אשר הראה יעילות מתמשכת, תוך שימוש במינונים גבוהים מאד ובפורמולציה חדשה של התכשיר. עם זאת, חשוב לזכור שמדובר במחלה כרונית מתמשכת, וכאן נוצרת הבעיה העיקרית - עלותם הגבוהה של האימונוגלובולינים, העלות והפולשניות של החלפות פלסמה חוזרות ותופעות הלוואי המצטברות של

הטיפול ב-MMN

MMN (Multifocal Motor Neuropathy) היא תסמונת איטית, אסימטרית המערכת ברוב המקרים לראשונה את השרירים הרחיקניים בגפיים העליונות ומתבטאת בדלדול שרירים, פסיקולציות וחולשה דיסטלית. במחלה זו אין כמעט מעורבות סנסורית ומהלכה יכול להגיע לשנים ארוכות. במרבית המקרים ניתן לזהות בבדיקה אלקטרודיאגנוסטית חסמי הולכה מתמידים, באזורים שאינם קשורים בדרך כלל לתסמונות הכליאה השכיחות. כמו כן קיימים נוגדנים מטיפוס IgM כנגד גנגלייויד IGM בנסיוב של אחז ניכר של החולים. קיום ממצאים אלו של חסמי הולכה או נוגדנים תומך באבחנת MMN לעומת האבחנה המבדלת העיקרית-מחלת הנירדון המוטורי בווריאנט המוגבל לנירדון המוטורי התחתון. בשל ההבדל הניכר בפוטנציאל הטיפולי בין שתי אבחנות אלו ברורה החשיבות של אבחון מדויק ומוקדם של תסמונות זו ששכיחותה אינה גבוהה.

בשונה מ-MMN, CIDP אינה מגיבה על פי רוב לסטרואידים. יתירה מזו - בחמישית מהחולים שטופלו במינון גבוה של סטרואיד תוך ורידי נצפתה החמרה בתסמינים. גם התגובה לפלסמה-פריז אינה מספקת ולכן במחלה זו ההמלצה הגורפת היא לנסות טיפול ב-IVIg, ולהמשיך בקו טיפולי זה כל עוד האפקט נמשך וקיימת יציבות של התסמינים. מנת האחזקה במקרים אלו גבוהה משמעותית מאשר בחולי CIDP ומגיעה תכופות למינונים של 1.0-0.75 גרם לק"ג מדי שלושה שבועות. באשר לטיפול קו שני במחלה זו, המידע הקיים דל ביותר ומסתכם בדיווחים ספורים על טיפול בציקלופוספאמיד במינון גבוה או במשלב של 1-IVIg ו-mycophenolate.

הטיפול בנירופתיות המופיעות בהקשר לדיסגלובולינמיה (Dysglobulinemic Neuropathies)

תחת הכותרת של ניירופתיה פאראפרואינמית נכלל מספר לא קטן של תסמונות שונות המפורטות חלקית בטבלה. גישה מושכלת לניהול מקרים אלו צריכה לקחת בחשבון את הפנוטיפ הקליני והאלקטרופיזיולוגי, את סוג האימונוגלובלין המיוצר ביתר, ואת עובדת היות החלבון הפתולוגי תוצר של ממאירות המטבולוגית או שהוא מייצג גמופתיה בעלת משמעות לא מוגדרת MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance). מעבר לכך יש לבדוק את האפשרות שמדובר בנוגדן בעל פעילות ספציפית כנגד העצב ההיקפי (כגון אנטי-MAG) ולבסוף להעריך מהי מידת הסבירות שהפאראפרואינמיה היא הגורם לנירופתיה.

בחולים עם גמופתיה מסוג IgM, הגורם המכריע הוא קצב התקדמות התסמינים. במקרים עם תסמינים מינוריים ניתן להסתפק במעקב, ללא טיפול ספציפי בשלבים המוקדמים, בהרגעת החולים שצפויות להם שנים אחדות ללא פגיעה משמעותית באיכות החיים ובמתן טיפול סימפטומטי להקלת הפרסותיות והרעד ככל שישנם. בחולים עם נכות מתקדמת ניתן לנסות IVIg או החלפת פלסמה למרות שיעילותם לא הוכחה באופן חד משמעי. במקרים עם הפרעה תפקודית דוהרת יותר יש לשקול טיפול אימונוסופרסיבי חרף העדר הוכחות ליעילות לאורך זמן. לגבי rituximab ישנם מספר דיווחים מעודדים שכל הנראה יובילו לניסוי קליני מבוך.

באשר לחולים עם ניירופתיה שבהם מתגלה גמופתיה בעלת משמעות לא ברורה (MGUS) מטיפוס IgG או IgA, אין הוכחה שמקרים אלו מגיבים אחרת ממקרי CIDP בהעדר גמופתיה, ולכן ההמלצה היא לטפל כמו ב-CIDP "רגיל". ולבסוף, במקרים שבהם הנירופתיה קשורה לממאירות כגון מיאלומה (או תסמונת POEMS עם פלסמציטומה מבודדת), עיקר המאמץ צריך להתרכז בטיפול במחלה הגידולית הראשונית.

פרופ' יצחק ווירגין, המחלקה לנירולוגיה, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה,

באר שבע, דוא"ל: virguin@bgu.ac.il

סטרואידים בטיפול לאורך זמן, מציבות דילמות קשות בבחירת טיפול האחזקה באותם מטופלים המראים תגובה לטיפול ההתחלתי. ב"קווים המנחים" שבספרות מומלץ להתחיל ב-IVIg או בסטרואידים במקרים עם תסמינים מגבילי תפקוד, ובמקרים שבהם התגובה נאותה להמשיך בטיפול אחזקה באותו המינון עד להשגת "ההשפעה המקסימלית". לאחר מכן מומלץ להפחית בהדרגה במינון תוך ניסיון שימור מצב ההפוגה ככל הניתן. בהעדר תגובה מומלץ לנסות את האופציה השנייה או החלפת פלסמה - ואם גם כאן אין תגובה אזי מומלץ לנסות שילוב בין IVIg וסטרואידים או תוספת תרופה מדכאת חיסון כגון azathioprine או cyclosporine. המלצות מעורפלות כגון אלו מותירות מקום להתלבטויות רבות, בעיקר בשלב האחזקה, ומחייבות הערכה פרטית של כל מקרה ומידה של יציבות. מניסיוני האישי, ניתן להמשיך טיפול אחזקה בחולים המגיבים ל-IVIg במינונים נמוכים יחסית של כ-0.5 גרם לק"ג אחת לחודש תוך שמירת ההשפעה הטיפולית לאורך זמן (חלק ממטופליי הגיעו למשך טיפול של קרוב ל-5 שנים). יתרה מזו, חולים שהחמירו בעקבות הפסקה בטיפול עשויים להגיב מחדש לאינדוקציה של 2 גרם לק"ג והמשך אחזקה במינון שצוין לעיל. עלות הטיפול היא אכן גבוהה, אולם במינונים אלו מדובר בסדרי גודל של עלויות הדומים לאלו של הטיפול הכרוני בחולי טרשת נפוצה, כשהשפעת הטיפול ניכרת לעין.

במסגרת הטיפול ב-CIDP יש להתייחס גם למספר אפשרויות החורגות יחסית מההנחיות הכלליות: א. במקרים של CIDP עם סוכרת, הגישה האינטואיטיבית היא להימנע מסטרואידים, ברם דווקא מקרים אלו נוטים להגיב פחות טוב ל-IVIg ולהחלפת פלסמה. מכאן נובע שאלו המקרים שבהם יהיה צורך תכופ יחסית לנסות תכשירים מדכאי חיסון ואף לשקול גישות אגרסיביות יותר. ב. המלצה נוספת מתייחסת ל-CIDP בצורה המוטורית הטהורה שבה מומלץ להעדיף IVIg ולהימנע ממנון סטרואידים. ג. במקרים העמידים לתרופות ה"מוכחות" לא ניתן להסתמך על מחקרים מבוקרים ורוב ההחלטות מתבססות על תיאורי מקרים ו"סדרות" של חולים בודדים. בין היתר קיימים דיווחים סותרים ברמה אנקדוטלית לגבי יעילות של מספר תרופות מדכאות חיסון נוספות כגון ציקלופוספאמיד, מיקופנולאט-מופטיל ואינטרפרונים. לאחרונה יש עניין גובר באפשרות הטיפול בנוגדן מונוקלונלי כנגד לימפוציטים מסוג B (rituximab), ולאור מספר דיווחים חיוביים מתקיים כרגע ניסיון לאסוף ניסיון מצטבר של קלינאים רבים במטרה לבחון האם יש הצדקה להעמיד ניסוי קליני מבוך בתכשיר זה. לאחר כשל של 2-3 שילובים של תרופות מדכאות חיסון יחד עם סטרואידים, ובמקרים של החמרה תפקודית בולטת, יש המציעים טיפול ב-cyclophosphamide במינון גבוה עד לריכוזי מלא של מערכת החיסון ולאחר מכן מתן אפשרות לרקונסטרויציה עצמונית של מערכת החיסון. טיפול זה, שכרוך בסיכון ניכר ביותר, נוסה במספר קטן מאד של חולים עם תוצאות המדווחות כחיוביות.

קלסיפיקציה של ניירופתיות דיסאימוניות כרוניות

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)
Classical, idiopathic CIDP
CIDP with diabetes
CIDP with monoclonal gammopathy of undetermined origin (MGUS), (IgG, IgA)
Sensory CIDP
Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy (MADSAM)
Or Lewis Sumner Syndrome
Multifocal Acquired Sensory and Motor Neuropathy (MASAM)
Distal Acquired Demyelinating Sensory (DADS)
Multifocal Motor Neuropathy (MMN) with or without conduction blocks
Dysglobulinemic Neuropathies (paraprotein associated neuropathy, IgM gammopathy)
Waldenström's Macroglobulinemia
Myelin Associated Glycoprotein (MAG)-associated Gammopathy
Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes (POEMS)
Mixed Cryoglobulinemia
GALOP syndrome
MGUS

התיווך העצבי של הנטיה האישית לתגובת דחק

על הקשר ההדדי בין פעילות מוחית, תכונות
אישיותיות ותגובה פתולוגית לדחק

ד"ר תלמה הנדלר, רואי אדמון



רובנו חווים אירועים שיכולים לעורר מתח נפשי כמעט על בסיס יום-יומי. יותר מכך, מחקרים אפידמיולוגיים מצאו שכ-40% מהאוכלוסייה הכללית יחוו חוויות דחק משמעותית אחת לפחות במהלך חייהם⁴. בעקבות חוויה שלילית כזו, יכולה להיות ירידה זמנית באיכות חיינו אך לבסוף תחול התאוששות באיכות החיים שתשוב לרוב למצבה הקודם. אולם, בעקבות חשיפה לחוויות דחק משמעותית אצל כ-8%–10% מהאנשים באוכלוסייה הכללית, תתפתח תגובה נפשית פתולוגית כרונית כגון תסמונת דחק בתר חבלתית PTSD (Post Traumatic Stress Disorder) שתלווה בירידה משמעותית באיכות חיים^{5,1}. מה הגורם לשונות האישית בתגובה לדחק?

ישנה השערה שהשונות הבין-אישית בחוויה רגשית מושפעת מהדרך שבה כל אדם קולט אירועים ומגיב אליהם בעולמו^{1,2}. נטייה אישית זו להפעלה או דיכוי של מנגנוני קשב ומודע, יכולה להוביל לעיבוד מוגבר של סמנים רגשיים דרך מהירות הביקורת או האטה בהינתנות מגיבות³. לפיכך, נטיות אלו יכולות להשפיע על יכולת הוויסות והבקרה הרגשית ובהתאם על העמידות הרגשית לאירועי דחק. אכן, ידוע שאותו הגירוי יכול להוביל אצל אדם אחד לתגובה חלשה ו/או התאוששות מהירה בעוד אצל האחר יכול להוביל לתגובה חזקה ו/או מתמשכת. כיום ישנה הכרה בכך שפרופיל אישיותי מסוים יכול להשפיע על דפוס התגובה האישית לאירועי דחק בכלל ומשמעותיים בפרט. מחקרים הראו כי נטיה לנירוטיות, ספקטרום של תכונות אישיות הכולל סף תגובה נמוך ותגובתיות יתר לגירוי שלילי, עצבנות ותגובתיות במצב רוח¹² קשורה בירידה ביכולת להתמודד עם סיטואציות חברתיות יום-יומיות¹³. בנוסף, ניירוטיות נמצאה קשורה להתפתחות PTSD אצל אנשים הנחשפים למצבי דחק משמעותיים כמו כבאים⁷ וחיללים⁸, ואצל ניצולים מאירועים מסכני חיים כמו שריפות⁹ ותאונות דרכים¹⁰. יותר מזה, נמצא שניירוטיות גבוהה קשורה לעלייה בסבירות להיחשף לדחק במהלך החיים¹⁶. ניירוטיות אם כן היא סממן אישיותי התנהגותי רלוונטי לאפיון של דרך ההתמודדות האישית עם אירועי חיים. האם יש סמן מוחי לנטיה האישית לתגובת דחק?

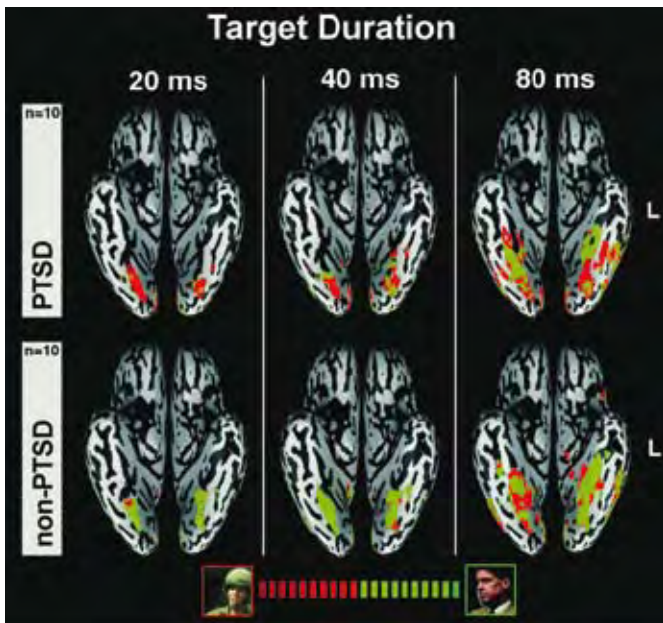
זיהוי הסמן המוחי לרגישות לדחק

ככדי לזהות את הסמן המוחי לרגישות לדחק יש לאפיין תחילה את התגובה המוחית בעקבות תגובה פתולוגית לדחק. אחת הדרכים להתמודד עם סוגיה זו היא השוואה בין קבוצות דומות מבחינת מרכיבי הדחק האובייקטיבי אך שונות במרכיבי הסובייקטיבי. למשל, השוואה בין שתי קבוצות נבדקים שעברו חוויות טראומטיות דומות, אך הגיבו באופן שונה לחוויה (כלומר, בריאים וחולי PTSD). גישה זו יושמה במעבדה לחקר תפקודי המוח בעזרת שיטות מתקדמות למיפוי מוח האדם⁶. המחקר במעבדה מיישם הרמיה תפקודית בתהודה מגנטית (functional magnetic resonance imaging fMRI) כדי למדוד את תגובת המוח לגירויים ומצבים שונים המבוקרים באופן ניסיוני. השיטה מאפשרת למפות את תגובת רקמת המוח לגירויים השונים באופן לא פולשני, ברזולוציה מרחבית של מילימטרים בודדים ובתזמון של שניות בודדות. השיטה מבוססת על זיהוי בתוך שדה מגנטי של שינוי בחימצון הרקמה המוחית תוך התבססות על התגובה ההמורדינאמית לאזור הפעיל. ידוע כי עלייה בפעילות חשמלית באזור מסוים במוח קשורה לעלייה יחסית בזרימת הדם המחומצן לאזור זה (מוכר כחוק פיסיוולוגי על שם שרינגטון)¹⁸.

במחקר המתואר נבדקה תגובת המוח לתכנים הקשורים באירוע דחק משמעותי בקרב 20 חיילים משוחררים שעברו חוויות קרביות משמעותיות וחלקם (10 נבדקים) סבלו מ-PTSD. לכל הנבדקים הוצגו תמונות בתוכן ניטורלי

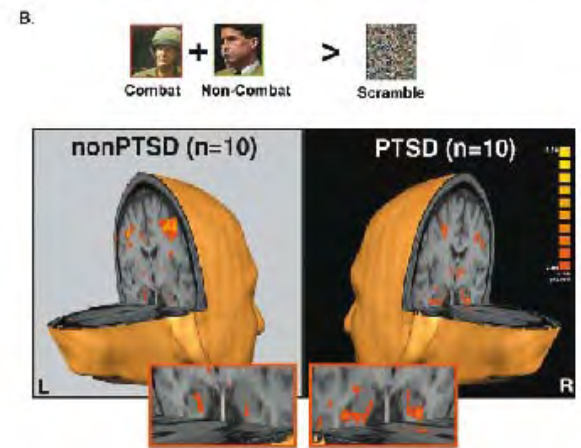
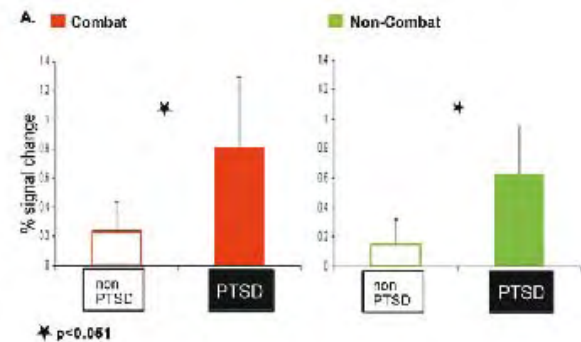
או הקשור לאירוע הטראומטי. כדי לבדוק את רגישות תגובת המוח לתכנים השונים התמונות הוצגו עם או ללא מיסוך. מיסוך של תמונה על ידי תמונת-רעש גורם לקושי משמעותי בתפיסה של תוכן התמונה, כלומר מעלה את סף התפיסה. המחקר הראה הבדל בין הקבוצות בתגובת המוח הראייתית לתמונות ממסכות כאשר הן בעלות תוכן הקשור לטראומה הקרבית (ראה איור 1). יתרה מכך, בעוד אצל הבריאים נמצא יתרון לעיבוד תוכן לא-קרבי, אצל החולים נראה יתרון בעיבוד תוכן קרבי. כלומר, שתי הקבוצות מציגות נטיה הפוכה של המוח בעיבוד מידע הקשור לחוויות דחק קרבית שאולי קשורה ליכולת ההתמודדות עם החוויה. בנוסף, באזור הקשור לעיבוד רגשי במוח - גרעין השקר (האמיגדלה) נמצאה פעילות מוגברת לכל התמונות בקבוצת החולים בהשוואה לקבוצת הבריאים (ראה איור 2). כלומר, בעוד אזורים ראויים מראים סלקטיביות לתוכן, האזורים הרגשיים במוח מראים תגובתיות יתר לא סלקטיבית לתוכן, מה שיכול להצביע על נטייה מוקדמת שאינה קשורה לאירועי הייחודי שהוביל לטראומה. בנוסף, ממצא דומה התקבל ממעבדות אחרות שהראו עלייה בפעילות האמיגדלה אצל הסובלים מ-PTSD ללא תלות בתוכן הגירוי⁶ או בתגובה לגירוי שלילי כללי כמו תמונות של פרצופים מפוחדים^{11,14}. תוצאה זו אינה מפתיעה לאור הידוע על תפקידה של האמיגדלה בתפיסה ועיבוד של רגשות שליליים¹⁵. בנוסף, במחקר הרמיה מוחית עדכני נמצא קשר מובהק בין פעילות האמיגדלה בזמן צפייה בגירוי שלילי לרמת הניירוטיות באישיות של הנבדק¹⁷. האם ההבדלים שנצפו קשורים לאישיות הפרהמורכבית? כדי לחקור באופן ממוקד את ההשפעה של הנטיה האישית על התגובה המוחית לאירוע דחק בוצע מחקר נוסף שמטרתו היתה לעקוב לאורך-זמן

פעילות יתר סלקטיבית במוח הראייתית לתוכן טראומטי אצל חולי PTSD



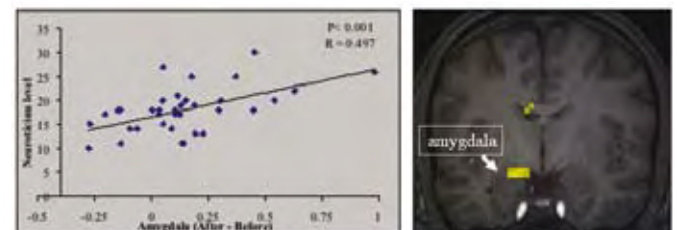
איור 1. השפעה של תוכן הגירוי על הפעילות במוח הראייתית. מפות פרמטריות של קבוצת ה-PTSD (שורה עליונה) והבריאים (שורה תחתונה). הפעילות במפות נאספה על ידי מודל לינארי שבו תנאי תוכן (קרבי או ניטורלי) שימשו כמשתנים ומצגים כאן בשני צבעים ובנפרד לכל זמן הצגה (20, 40 ו-60 מילישניות). אזורים פעילים מצגים במבט מלמטה על מוח "מנופח". אדום מסמל אזורים שהגיבו ביתר לתוכן צבאים וירוק לתוכן ניטורלי. נלקח מ-Hendler6

איור 2 - פעילות יתר לא סלקטיבית לתוכן של האמיגדלה אצל חולי PTSD



איור 2. פעילות באמיגדלה. (A) שינוי ממוצע באחוז הפעילות בתגובה לתוכן קרבי (אדום) וניטרלי (ירוק). פעילות של קבוצת הבריאים (n = 10) מסומנת על ידי עמודות חלולות ופעילות של קבוצת ה-PTSD (n = 10) מסומנת על ידי עמודות צבועות. סימני השיגאה הם של שיגאת תקן ממוצעת. כוכבית מסמנת מובהקות סטטיסטית. (B) מפות פרמטריות של פעילות האמיגדלה בקבוצת ה-PTSD (ימין) והבריאים (שמאל). הפעילות במפות נאספה על ידי מודל לינארי שבו תנאי תוכן (קרבי או ניטרלי) שימשו כמשתנה חיוכי ותנאי ללא תוכן (מטושטש) שימש כמשתנה שליילי. המלבנים הם הגדלה של אזור האמיגדלה ובהם מודגם השוני בפעילות בין הקבוצות. נלקח מ-Hendler6

איור 3. תגובת המוח לתוכן הקשור לדחק (רפואי) גוברת ככל שהנטייה לניורטיות גדלה



איור 3 - ההבדל בפעילות האמיגדלה בין הנקודה הראשונה לשנייה בעת צפייה בתוכן הקשור לדחק עלה ככל שהניורטיות של הנבדק עולה על פי שאלון מתוקף ומקובל לאישיות. מימין נראה האזור עם הקורלציה הגבוהה באמיגדלה (44 נבדקים, $P < 0.05$). משמאל נראה גרף הקורלציות שהתקבל מאזור האמיגדלה הימנית (מסומנת בחץ).

(פרוספקטיבית) אחרי השינוי בתגובת המוח אצל אנשים בריאים העלולים לחוות חוויות דחק עקב עיסוקם היום-יומי, כמו במקרה של עבודה רפואית. מוחם של הנבדקים נסרק ב-MRI התפקודי בשתי נקודות זמן: בתחילת ההכשרה לעיסוק הקשור ברפואה וכשנה וחצי מאוחר יותר כאשר הם כבר עסקו במקצוע הרפואי. בנוסף, נבדקה מידת הניורטיות של כל הנבדקים בעזרת שאלונים. תוצאות ראשוניות של המחקר המתואר הראו בברור שככל שהנבדק דורג כיותר ניורטי, מוחו הגביר את תגובתו לתמונות הקשורות לתוכן הרפואי. קשר זה נמצא חזק במיוחד בבדיקה השנייה לאחר שהנבדקים נחשפו למצבי דחק הקשורים לעיסוק הרפואי. התגובה המוחית המוגברת נמצאה ברשת של אזורים המעורבים בתגובה ובבקרה על התגובה הרגשית לגירוי כולל אמיגדלה וונטרו-מדיאל פרהפונטל קורטקס^{20,19} (ראה איור 3).

לסיכום

בהתחשב בקשר המובהק בין רמות ניורטיות גבוהות והתפתחות PTSD, אנו מציעים שינוי קשר הדדי בין פעילות מוחית, תכונות אישיותיות ותגובה פתולוגית לדחק. בנוסף, אנו מציעים שלפחות חלק מההבדלים בפעילות המוחית בין חולי PTSD לבריאים נובע מהבדל אישיותי בין הקבוצות, הברל אשר מלכתחילה ייתכן וגרם לרגישות מוגברת לדחק אצל אלו שבסופו של דבר פיתחו PTSD. לפיכך, ניתן להניח שדפוסי פעילות מוחית מסוימים מעלים את הסיכון לפתח PTSD בעקבות חשיפה לאירוע דחק משמעותי. לדעתנו יש לשים דגש בעתיד על שיטות מחקר שיתנו לנו מידע לגבי דגם הפעילות ברשת אזורים הקשורה לעיבוד מידע בעולם ומושפעת מחוויות הדחק האישיות. כיום מחכים מספר חודשים עד שקובעים אבחנה של PTSD על בסיס קליני בלבד. יתכן שזיהוי מוקדם סמוך לאירוע של נטייה מוחית אישית לתגובת דחק (כלומר, פרופיל מוחי) יקדם התערבות טיפולית מוקדמת שתשפר גם את הפרוגנוזה של ההפרעה הקשה הקשורה בחוויות דחק טראומתית.

ד"ר תלמה הנדלר 1,2,3, רואי אדמון 1,2,3

- 1- המחלקה לפסיכולוגיה ופסיכיאטריה, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
- 2- המחלקה לפסיכולוגיה, הפקולטה למדעי החברה, אוניברסיטת תל אביב
- 3- המרכז לתפקודי המוח-המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

תודות:

1. סיוע בניסוי PTSD: פרופ' אבי בלייך, יערה ישורון, ד"ר טל ויצמן, ד"ר חגי הררי, ד"ר רוז אבן.
2. סיוע בניסוי הדחק: ד"ר גדי לובין, ד"ר פזית פיאנקא, קרן רוזנברג, לי סלע.
3. מענקים: מכון אדמס לחקר המוח אוניברסיטת תל אביב, תוכנית תשתיות (מרכבה) של משרד המדע והספורט וחיל רפואה, צה"ל.
4. לכל הנבדקים שהתנדבו להשתתף בפרויקטים השונים

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

מיומנה של אחות: טרשת וחיפוש משמעות

אי הוודאות והחשש המתמיד של חולי טרשת נפוצה מצריכים ליווי ותמיכה פיזיים ונפשיים בחולים. עינת זמיר רוזן, אחות מדריכה, מספרת על תפקידה כרשת הביטחון של החולים

עינת זמיר רוזן

"ביטחון הוא בעיקר אמונה תפלה. הוא אינו קיים בטבע, ובני האדם על-פי-רוב אינם חיים בביטחון. הימנעות מסכנות אינה בטוחה יותר, לטווח ארוך, מהתמודדות ישירה עימן. החיים הם או הרפתקה נועזת או לא כלום".
(הלן קלר)

טרשת נפוצה, ומחלות כרוניות אחרות מעמידות את החולה מול קושי אדיר. כאשר אדם מגלה שחיייו ידרשו מעתה התמודדות עם מחלה כרונית, הוא נאלץ לבחון היטב את הקשיים שמחלה זו תציב בפניו ואת הדרך בה הם ישפיעו על חיייו היומיומיים והשאיפות שלו לעתיד.

כל מחלה מעמידה קשיים שונים, אך הטרשת הנפוצה, בגלל אופייה הבלתי צפוי, מוסיפה גם את מימד אי-הוודאות המתמיד כאחד הקשיים העיקריים. כאחות מדריכה שעובדת באופן שוטף עם חולים ורופאים, אני עדה לצורות התמודדות שונות ומגוונות, בקשת רחבה של האוכלוסייה, מילדים צעירים ובני נוער ועד לפנסיונרים.

אנשים שונים מתמודדים בדרכים שונות – יש שמתמוטטים כמעט לחלוטין וזקוקים לתמיכה רבה בכדי להשתקם ולעומתם יש אחרים אשר דווקא מתוך הקשיים של המחלה אחרים אומץ וכוח לשנות את חייהם ולהגשים את חלומותיהם.

כאשר אני נתקלת במטופל חדש, במיוחד בגיל צעיר, שבה ועולה השאלה איך החיים ימשיכו? איך ייראו חיי כחולה לעומת החיים שחייתי עד כה כאדם בריא? והאם החלומות והתקוות שלי יירדו לטמיון או שאפשר בעצם לעשות הכל? התשובה שלי תמיד זהה, הכל אפשרי! והכל תלוי רק בך! הטרשת הנפוצה היא מכשול אשר ילווה אותך במשך כל חיך, אבל המשמעות שאתה נותן למחלה כחלק דומיננטי בחיך היא מה שמשפיע.

תפקידי כאחות המלווה חולים בטרשת נפוצה הוא מגוון מאוד. אני משמשת בתור אחות מדריכה התומכת בחולים בכל מה שקשור להכנת הזריקה, עליה הדרגתית במינון בכדי למתן את תופעות הלוואי, ההזרקה עצמה והקושי הנפשי הקשור להזרקה עצמית. עובדת סוציאלית, פסיכולוגית, מטפלת משפחתית, חברה קרובה. הכל תלוי במצבו של החולה – המשפחה, הנפשי והגופני.

יש מטופלים אשר מודים לי אחרי מספר פגישות כאשר הם כבר מרגישים בטוחים בעצמם, ממשיכים בחייהם ופונים אלי במידת הצורך. אני נמצאת איתם בקשר רציף אבל לא צמוד ולעומתם יש כאלה אשר הנוכחות הקבועה שלי בחייהם היא משמעותית ביותר ונדרשת, הכול לפי הצורך.

אין ספק שהזמינות שלי בתור אחות מדריכה ומלווה היא קבועה וכל המטופלים יודעים שכאשר הם נזקקים לדבר מה אני נמצאת שם בשבילם, בכל זמן, ערבים,

חגים וסופי שבוע. כרשת ביטחון המונעת מהם ליפול. לא ניתן לתאר את מידת הסיפוק שאני חשה כאשר הצלחתי לעבור עם מטופל חדש את השלב הקשה ביותר בחייו או לשמוע עד כמה עזרתי לו. פילוסופים ופסיכולוגים רבים כתבו על התמודדות עם קשיים כקרב קפיצה לשינוי בחיים, ובעבודתי עם חולים חוויתי דוגמאות רבות מספור להגשמה עצמית מופלאה, דווקא לאחר אבחון המחלה.

אבחון המחלה הינו חוויה פוקחת עיניים לרוב האנשים, ורובם מוצאים את עצמם בוחרים את חייהם והבחירות שלהם מחדש.

יש חולים אשר בוחרים בהסבת קריירה לתחום אשר חלמו עליו בעבר אבל חששו, אחרים פונים לתחומי היצירה ויש אומנים ויוצרים רבים ומצליחים אשר סובלים ממחלות כרוניות בכלל ומטרשת נפוצה בפרט. חלק מהחולים בוחרים לעסוק בתמיכה בחולים אחרים. התנדבות במסגרת העמותה לטרשת נפוצה וגופים דומים, או תמיכה אישית בחולה חדש, עוזרת לרוב גם להתמודדות אישית עם המחלה וגם עוזרת ותורמת בצורה יוצאת דופן לחולים אחרים.

ישנם חולים שהצליחו לשקם את חיי המשפחה שלהם, ואפילו להקים משפחה חדשה.

מטופלים צעירים אשר מתגברים לצה"ל ומשלימים לימודים אקדמיים וחיים חיים מלאים ומספקים למרות המחלה, יוכלו להעיד שהכל מתחיל ונגמר בדרך בה אנו מתמודדים עם המחלה.

אם אנחנו מאפשרים למחלה לשלוט בנו, או שאנו מחליטים לשלוט במחלה. כאשר אנו נאלצים להכיר בעובדה שגופנו בוגר בנו ושאלו לנו שליטה מלאה עליו, כאשר אנו נאלצים להודות שגופנו עדין ושבירי ושחיינו הינם שבירים ועדינים גם הם, אנו עומדים מול שתי אפשרויות: ניתן לשקוע בייאוש – זהו שלב לגיטימי ואפילו נחוץ, אבל מסוכן, כיוון שמאוד קל לא לצאת ממנו. הקושי הפיזי יכול להוביל בקלות לדיכאון, אך כל עוד אנו זוכרים כי הייאוש הוא עוד שלב בדרך לקבלה, הכל בסדר. אחרי הייאוש אנחנו יכולים לשקוע ברחמים עצמיים ולוותר על עצמנו, אבל לעומת זאת ניתנת לנו האפשרות לבחון את חיינו ולבחור לחיות אותם במלואם. דווקא המודעות לשביריות של החיים היא זאת שמעוררת לרוב את הרצון לחיות את החיים עד תום.

בין אם נבחר ביצירה, בשינוי קריירה, בהקמת משפחה או רדיפה אחרי חלומותינו, או שאולי נבחר לעזור לחולים אחרים, הצמיחה מתוך הקושי היא ההישג האמיתי.

עינת זמיר רוזן, אחות מוסמכת, תואר שני במנהל מערכות בריאות, עוסקת בתחום הטיפול 23 שנים, בתחומי אונקולוגיה, טיפול נמרץ ילדים ורפואה קהילתית. מזה 8 שנים, מטפלת בחולי טרשת נפוצה.

אפילפסיה והסיכון לאוסטאופורוזיס

חולים המטופלים בתרופות אנטיאפילפטיות הם בעלי נטייה לחלות באוסטאופורוזיס

ד"ר סבטלנה קיפרווסר

(VPA) יש חילוקי דעות: מחקרים שונים מראים תוצאות שונות של השפעת קרבמזפיין על מסת עצם, שברים, מטבוליזם של מינרלים שיחלוף העצם. יש חילוקי דעות גם לגבי תרופות שמפעילות את המערכת האנזימטית ציטוכרום 450P. יש עבודות שמראות קשר בין מחלות עצם ותרופות שהוזכרו לעיל, ובעבודות אחרות אין הבדל בין התרופות שמפעילות ותרופות שלא מפעילות את המערכת האנזימטית של ציטוכרום 450P.

חומצה ולפרואית שגורמת לעיכוב של אנזימי כבד יכולה גם להשפיע על צפיפות העצם. אצל ילדים שמו לב לאסוציאציה בין טיפול משולב של חומצה ולפרואית ולמוטריגין (LTG) ובין ירידה במסת העצם וגובה נמוך, אך מחקרים אחרים לא הראו את הקשר. לגבי תרופות אנטיאפילפטיות חדשות אין עדיין מספיק נתונים.

למוטריגין גורם לפחות הורדה ברמת הסידין וויטמין D לעומת PHT, PB, CBZ. מחקרים אחרים מראים שגם למוטריגין, טופירמט וגבפנטין יכולים להשפיע על צפיפות העצם. לפעמים ישנה השפעה על צפיפות העצם ואין השפעה על ויטמין D או להיפך.

יותר מכל התרופות האחרות, פניטואין משפיעה יותר על עלייה בסמנים של הרס עצם ועל פוספוטזה בסיסית ואוסטאוקלצין (שהם סמנים של בניית העצם) ועל תהליך מתמיד של שיחלוף העצם. יש קורלציה בין משך הטיפול לבין הופעת אוסטאופורוזיס.

גורמי סיכון לאוסטאופורוזיס באוכלוסייה רגילה:

- גיל מעל 60
- מוצא אסיאתי או לבן

בין 0.5%-1% מהאוכלוסייה סובל מאפילפסיה ומטופל בתרופות אנטיאפילפטיות שונות.

40% מהנשים וכ-13% מהגברים באוכלוסייה רגילה סובלים מאוסטאופורוזיס. אוסטאופורוזיס גורמת לנטייה לשברים והשבר השכיח ביותר הוא בצוואר הירך.

טיפול אנטיאפילפטי הנמשך יותר מ-5 שנים, מעלה סיכון לסבול מאוסטאופורוזיס פי שניים. אוסטאופורוזיס יותר שכיח אצל נשים אחרי בלות עקב הפסקת פעילות השחלות והפסקת ייצור האסטרוגנים. נשים לפני בלות נמצאות בסיכון מוגבר לפתח אוסטאופורוזיס כתוצאה מטיפול אנטיאפילפטי. בשנים אחרונות משתמשים בתרופות אנטיאפילפטיות גם במחלות נפש ומחלות נירולוגיות נוספות, ולכן יש חשיבות רבה למודעות לאוסטאופורוזיס שיכולה להיות משנית לטיפול אנטיאפילפטי.

אוסטאופורוזיס או דלדול העצם הינה מחלה מטבולית המאופיינת על ידי ירידה במינרליזציה של העצם ותהליך של איבוד מסת עצם. העצם משתחלפת כל הזמן ע"י אוסטאובלסטים (בוני עצם) ואוסטאוקלסטים (הורסי עצם). עצם היא רקמה דינמית ובעלת חשיבות גבוהה בהומאוסטזיס של המינרלים. סידן וזרחן חיוניים ליצירת העצם, וגם ויטמין D חשוב, בעיקר המטבוליט הפעיל שלו. לבניית עצם קיימים סמנים כגון: Osteocalcin, Bone-specific alkaline phosphatase. קיימים גם סמנים להרס עצם: Collagen breakdown product, Hydroxyproline-1. עלייה בסמנים של הרס העצם מופיעה עם אסוציאציה של טיפול אנטיאפילפטי.

AEDs שיכולות להוריד (BMD (Bone mineral density): פניטואין (PHT), פנוברביטל (PB) ופרימידון (PRM). לגבי קרבמזפיין (CBZ) וחומצה ולפרואית

• מחלות שגורמות לשימוש ממושך בסטרואידים (אסתמה, ארטריטיס וכו')

בעיות רפואיות שפוגעות בספיגה כגון מחלת קרוהן, קוליטיס אולצרטטיבי, ניתוח בקיבה:

- אימוביליזציה ממושכת
- צריכת יתר של אלכוהול
- עישון
- סיפור משפחתי
- תת-משקל הקשור בתת-תזונה
- אצל נשים: מנופאוזה מוקדמת או כריתת רחם מוקדמת (לפני גיל 45)
- אצל גברים: רמה נמוכה של טסטוסטרון

גורמי סיכון לאוסטאופורוזיס עם תרופות אנטיאפילפטיות

- מינונים גבוהים
- שילוב של תרופות אנטיאפילפטיות שונות
- שימוש ממושך בטיפול אנטיאפילפטי
- חוסר חשיפה לשמש, וכתוצאה מכך חוסר ויטמין D
- הגבלת פעילות גופנית
- התקפים אפילפטיים כלליים בהשוואה להתקפים מוקדיים

הפתוגנזה של מחלת העצם אצל חולים המטופלים בטיפול אנטיאפילפטי איננה ברורה לחלוטין.

קיימים מנגנונים שונים האפשריים לאוסטאופורוזיס:

- הפרעות בספיגה של סידן
- דיכוי של תגובה והורמון לפארא-תיירויד (PTH)
- חסר של קלציטונין
- השפעה ישירה על תאי העצם
- אינדוקציה של אנזימי כבד - ציטוכרום P450 שגורם לעלייה בפירוק ויטמין D, היפרפרתיירוידים משני ועלייה בחילוף עצם.

בירור לאוסטאופורוזיס

שינויים ביוכימיים ברם המשקפים שינויים במטבוליזם העצם בשימוש

ממושך ב-AEDs:

- ירידה בסידן
- ירידה בורחן
- עליה ברמת PTH
- ירידה במטבוליט פעיל של ויטמין D (25-hydroxyvitamin D)
- ירידה בסמנים של בניית העצם
- עליה בסמנים של הרס העצם

(BMD) Bone mineral density

בדיקת צפיפות העצם היא פרדיקטור טוב ביותר לשברים.

ה-gold standart של מדידת BMD ואבחנה של אוסטאופורוזיס ואוסטאופניה היא בדיקת DXA (Dual Energy X-ray absorptiometry). ארגון הבריאות העולמי ממליץ להשתמש ב-BMD T-SCORE כדי לאבחן אוסטאופניה ואוסטאופורוזיס. ישנם קריטריונים כמותיים לאבחנה. צפיפות העצם של כל אדם מושווית לצפיפות תקינה באנשים צעירים. מחשבים T-score שהוא מספר סטיות התקן לעומת עצם בריאה וצעירה. ערך נוסף שנמדד הוא ביחס לבני אותו גיל-Z score (פחות מנבא) שהוא סטיית התקן לעומת בני אותו גיל. לפי התוצאות של T-score מחלקים: לנורמלי מעל סטיית תקן אחת; אוסטאופניה (1- עד -2.5); אוסטאופורוטי (מתחת ל-2.5) ואוסטאופורוטי חמור (מתחת ל-2.5 עם שברים).

טיפולים שונים המקובלים בחולים עם אוסטאופורוזיס:

- תוספות סידן, ויטמין D, ביספוספונטים, HRT (Hormone replacement therapy).

טיפול יכול להשפיע על מהלך המחלה ולהקטין את הסיכונים לשברים שגורמים לתחלואה ותמותה. מטרת הטיפול לעודד את בניית העצם ולהפחית את הרס העצם. מעט עבודות בדקו יעילות של הטיפול אצל חולים עם מחלת העצם הקשורה בטיפול אנטיאפילפטי. אין מספיק מודעות למחלת עצם בחולים הנוטלים טיפול אנטי אפילפטי כרוני ופחות מ-10% מהרופאים ממליצים על טיפול מניעתי בסידן ויטמין D.

אין כיום ידע מספיק לגבי המינונים המועדפים. המלצות מקובלות מדברות על מינון יומי של סידן שבין 1000-1500 מ"ג ליום, כאשר ילדים, נשים מיניקות וקשישים זקוקים למנה הגבוהה יותר⁴.

מינון ויטמין D המומלץ למניעת דלדול עצם הוא 400-2000 יחידות ליום, אך במניעה שניונית, כאשר כבר יש אוסטאופניה או אוסטאופורוזיס, המינון המומלץ הוא 4000-2000 יחידות ובמצב של אוסטאומלציה מינון גבוה עוד יותר, 5000-15,000 יחידות ליום⁵.

המלצות למניעת אוסטאופורוזיס בחולה אפילפסיה:

- החולה צריך להיות מודע לסכנת אוסטאופורוזיס
- להימנע מאלכוהול ועישון
- בחירת תרופות עם פוטנציאל נמוך לאוסטאופורוזיס
- דיאטה עשירה סידן
- התעמלות קבועה
- ויטמין D במינון 400 יחידות ביום, כאשר החולה מטופל בתרופה אחת ו-2000 יחידות כאשר יש שילוב של תרופות או מינונים גבוהים של תרופות אנטיאפילפטיות.
- מעקב אחרי סמנים ביוכימיים של מחלה כגון סידן, זרחן, פוספטזה בסיסית 25 הידרוקסי ויטמין PTH, D, בדיקת צפיפות עצם.

לסיכום, האטיולוגיה והפתוגנזה של מחלת עצם אצל חולים המקבלים טיפול אנטיאפילפטי כרוני עדיין לא ברורה. נשאלות שאלות רבות: האם הנטייה לשברים קשורה לטיפול בלבד או למחלה עצמה, לתופעות לוואי של התרופות כגון אטקסיה, חוסר ריכוז, תת-פעילות גופנית וחוסר חשיפה לשמש? קיימים חילוקי דעות בעבודות שונות לגבי קשר בין AEDs ואוסטאופורוזיס והבדלים בתוצאות בעבודות האלו יכולים להיות קשורים עם הבדל בדיאטה, חשיפה לשמש, קו רוחב של אזור ועונות שונות.

עדיין לא קיים פרוטוקול שגרתי מקובל להערכת חולים שמטופלים על ידי AEDs. אנו זקוקים למחקרים גדולים יותר עם מדגמים גדולים יותר ורב-מרכזיים וגם הערכה של תרופות אנטיאפילפטיות חדשות והשפעתן על הסיכון לאוסטאופורוזיס. מחקרים שונים ממליצים על טיפול בסידן ויטמין D בחולי אפילפסיה הנמצאים תחת טיפול תרופתי כרוני. לגבי טיפול נוסף אין עדיין מספיק נתונים.

שאלות פתוחות:

- האם ניירולוגים מודעים להשפעה של תרופות אנטיאפילפטיות על העצם?
- מה היא ההשפעה של תרופות אנטיאפילפטיות חדשות על אוסטאופורוזיס?
- איזה טיפול הוא הטוב ביותר למניעה וטיפול?
- מהו משך הטיפול הדרוש באוסטאופורוזיס?

ד"ר סנטלנה קיפרווסר, מחלקה לניירולוגיה, יחידת אפילפסיה, המרכז הרפואי ת"א, א"ל: svetlankip@hotmail.com

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

מודפיניל תרופה חדשה בסל

מודפיניל (modafinil) הינה תרופה יעילה ובטוחה בהתוויות הרשומות של נרקולפסיה, ישנוניות-יתר אידיופאטית, ומהווה טיפול משלים ל-CPAP בתסמונת דום נשימה בשינה ובישנוניות הקשורה בעבודת משמרות

ד"ר ברוך אלעד

מחלות רבות בנורולוגיה מתאפיינות בין היתר בישנוניות-יתר או בעייפות. עד לא מכבר, הטיפול היחיד במצבים אלה היה באמצעות חומרים ממריצים, כגון methylphenidate או אמפטמינים, אשר פועלים באמצעות הפחתת קליטה מחדש של דופאמין ונוראפינפריין וגם באמצעות הגברת שחרורם למרווח הסינפטי בעת גירוי. פעילות חומרים אלה אינה סלקטיבית, ופעילותם באתרים במחשבים מתווכים מצבי עירות מסבירה הן את תופעות הלוואי והן את הפוטנציאל לתלות והתמכרות. לאחרונה, נתבשרנו על הכנסה לסל של תכשיר מעורר חדש - Provigil (modafinil); תכשיר זה מוגדר כמעורר (wake-promoting) ולא ממריץ (stimulant). מנגנון הפעולה של חומר זה עדיין נחקר, אך הוא בוודאי שונה מחומרים ממריצים, והוא בעל יתרונות משמעותיים בשימוש קליני. תכשיר זה רשום במשרד הבריאות להתוויות הבאות (ההתוויות 2-4 נוספו להתוויות הרשומות רק לאחרונה):

• ישנוניות-יתר הקשורה בנרקולפסיה
• ישנוניות-יתר אידיופאטית
• ישנוניות שיורית בחולי תסמונת דום נשימה בשינה כטיפול משלים לטיפול אופטימלי ב-CPAP
• ישנוניות-יתר הקשורה בעבודת משמרות מודפיניל הוכנס ב-2009 לסל הבריאות הממלכתי בהתוויות הבאות:
• ישנוניות-יתר הקשורה בנרקולפסיה.
• נטייה מוגברת לשינה בחולי טרשת נפוצה מסוג relapsing-remitting (התוויה לא רשומה).

בציור 2 ניתן לראות כי מודפיניל אינו בעל השפעות פרמקולוגיות על התנהגות המתווכת ע"י דופאמין ונוראפינפריין. הוא גם אינו מעכב את האנזימים MAO-B ו-phosphodiesterase-1. מודפיניל פועל באיזור מצומצם בהיפותלמוס, כפי שאפשר לשפוט משפעול (activation) נירונים באיזורים של tuberomammillary nucleus, anterior fornical area, suprachiasmatic nuclei, המעורבים במצב עירות פיזיולוגי. לעומת זאת אמפטמינים גורמים לשפעול נרחב של נירונים (במיוחד בגרעיני הבסיס ובקליפת המוח, בנוסף להיפותלמוס) (ציור 3). מודפיניל גם מגביר ריכוזי סרוטונין בקליפת המוח, ללא קשר ל- קליטה מחדש (יתכן שפעולתו זו מסבירה יעילות מסוימת של החומר בטיפול בדכאון עמיד).

היבטים פרמקוקינטיים
תכונות פרמקוקינטיות של מודפיניל מסוכמות בציור 4. ניתן לראות שזמן מחצית החיים של החומר מאפשר בדרך שימוש אחת ליום. ניתן להשתמש בתכשיר לסיורגין, לפי הצורך. התרופה עלולה להשפיע על מטבוליזם של תרופות אחרות שעוברות מטבוליזם ע"י ציטוכרום P450. שפעול CYP 3A4 עלול להפחית פעילות גלולות למניעת הריון, ואילו עיכוב CYP 2C9 ו-CYP 2C19 עלול להגביר את השפעתם של קומדין, פרופרנולול, דיאזפאם ופניטואין.

סוגיית תלות והתמכרות

סוגיה זו תמיד עולה בהקשר לחומרים מעוררים וממריצים. מודפיניל לא גרם ל-drug seeking behavior בבעלי חיים, ובמחקרים קליניים, אין תופעות גמילה גם אחרי שימוש ממושך, וגם אין דיווח לגבי תלות

חלות רבות בנורולוגיה מתאפיינות בין היתר בישנוניות-יתר או בעייפות. עד לא מכבר, הטיפול היחיד במצבים אלה היה באמצעות חומרים ממריצים, כגון methylphenidate או אמפטמינים, אשר פועלים באמצעות הפחתת קליטה מחדש של דופאמין ונוראפינפריין וגם באמצעות הגברת שחרורם למרווח הסינפטי בעת גירוי. פעילות חומרים אלה אינה סלקטיבית, ופעילותם באתרים במחשבים מתווכים מצבי עירות מסבירה הן את תופעות הלוואי והן את הפוטנציאל לתלות והתמכרות. לאחרונה, נתבשרנו על הכנסה לסל של תכשיר מעורר חדש - Provigil (modafinil); תכשיר זה מוגדר כמעורר (wake-promoting) ולא ממריץ (stimulant). מנגנון הפעולה של חומר זה עדיין נחקר, אך הוא בוודאי שונה מחומרים ממריצים, והוא בעל יתרונות משמעותיים בשימוש קליני. תכשיר זה רשום במשרד הבריאות להתוויות הבאות (ההתוויות 2-4 נוספו להתוויות הרשומות רק לאחרונה):

- ישנוניות-יתר הקשורה בנרקולפסיה
- ישנוניות-יתר אידיופאטית
- ישנוניות שיורית בחולי תסמונת דום נשימה בשינה כטיפול משלים לטיפול אופטימלי ב-CPAP
- ישנוניות-יתר הקשורה בעבודת משמרות

מודפיניל הוכנס ב-2009 לסל הבריאות הממלכתי בהתוויות הבאות:

- ישנוניות-יתר הקשורה בנרקולפסיה.
- נטייה מוגברת לשינה בחולי טרשת נפוצה מסוג relapsing-remitting (התוויה לא רשומה).

עובדה מעניינת היא שתרופה הפעילה בעיקר במרכזי המוח הקשורים בשינה ועירות, הינה בעלת השפעה קלינית מוכחת ומשמעותית גם במצבים של כאורה אינם קשורים לשינה ועירות, כגון הפרעת קשב, דכאון ועייפות. מטרת סקירה זו היא להכיר את התרופה לקהל הנורולוגים, כולל היבטים פרמקולוגיים, מנגנוני פעולה משוערים, שימושים אפשריים (ברובם הגדול off-label) ותופעות לוואי אפשריות.

היבטים פרמקודינמיים

מודפיניל שונה במבנהו מחומרים ממריצים (ציור 1). מנגנון הפעולה שלו אינו ידוע. הוא מגביר עירנות בלא גירוי כללי של מערכת העצבים המרכזית; הוא אינו אגוניסט דופאמינרגי ישיר או בלתי-ישיר; בעבודות במבחנה הוא אינו מגביר שחרור דופאמין, אך נקשר בצורה חלשה לאתרי קליטה מחדש של דופאמין ומגביר את ריכוז הדופאמין בתווך הבין-תאי; פעולתם התקינה של

מאמצות בהן החומר נמצא בשימוש קליני יותר מ-20 שנה. בארה"ב מסווג מודפיניל כתרופה מקבוצת DEA Schedule IV (בדומה לכלורל הידרט ובנזוריאזפינים), להבדיל מאמפטמינים וריטלין המסווגים בקבוצה DEA Schedule II (יחד עם קוקאין ואופיאטים).

בטיחות ותופעות לוואי

מודפיניל אינו גורם לשינויים בעלי משמעות קלינית בלחץ דם, דופק ומשקל גוף. עם זאת, זהירות נדרשת במטופלים עם מחלת לב איסכמית פעילה ויתר-לחץ-דם. החומר הנו מעורר, אך הוא אינו משבש בדרך"כ את השינה לאחר שהשפעתו מתפוגגת, וגם אינו גורם לשינויות-יתר בחלוף השפעתו. עם זאת, נדודי שינה יכולים להופיע באנשים מסוימים.

תופעות לוואי נפוצות אחרות (ביותר מ-5% של המטופלים, ויותר מפלצבו) היו כאב ראש (בעיקר), בחילה, עצבנות, שלשול וחרדה.

במהלך ניטור תופעות לוואי בשנים האחרונות דווח גם על תופעות לוואי חמורות יותר, אם כי נדירות מאד:

תופעות עוריות כגון תפרחות בדרגות חומרה שונות, עד כדי תסמונת Stevens-Johnson, בעיקר בילדים ובמתבגרים. במחקרים קליניים בקבוצת גיל זו דווחו תופעות לוואי עוריות שחייבו את הפסקת התרופה ב-0.8% מהמשתתפים (13 מתוך 1585). אין אישור FDA לשימוש בתכשיר זה לכל התוויה שהיא בילדים.

תופעות לוואי נפשיות של מאניה, מחשבות שוא, הזיות ומחשבות אוברניות. רוב התופעות תוארו במטופלים בעלי תחלואה נפשית קודמת.

שימושים קליניים אפשריים במודפיניל

בסל 2009, התוויה רשומה: נרקולפסיה (Narcolepsy).

זוהי התוויה קלאסית לתרופה. נרקולפסיה הנה מחלה נדירה, אשר מתאפיינת בצורתה המלאה בישונויות-יתר, בהתקפי קטפלסיה, באירועים של שיתוק שינה והזיות היפנוגיות, ובשנת לילה משובשת. מודפיניל עשוי לשפר את מרכיבי הישנויות, תוך שיפור העירנות במהלך היום, שיפור במצב רוח, ביכולת קוגניטיבית ובאיכות החיים. המינון המומלץ 100-400 מ"ג ביום במנה אחת או 2 מנות מחולקות (בוקר וצהריים).

בסל 2009, התוויה לא רשומה (off-label)

נטיה מוגברת לשינה בחולי טרשת נפוצה מסוג relapsing-remitting זהו מצב חריג בו תרופה מוכנסת לסל שלא על פי ההתוויה הרשומה שלה. עוד יותר מפתיעה העובדה שההכנסה לסל והשימוש בהתוויה זו בכלל מבוססים על שני מחקרים מבוקרים בלבד (הראשון משנת 2002 הראה עדיפות על פלצבו וכלל 72 מטופלים, השני משנת 2005 לא הראה עדיפות על פלצבו וכלל 115 מטופלים) ומחקר פתוח אחד משנת 2002 שכלל 50 מטופלים. למרות כל האמור לעיל, השימוש בתרופה לצורך הקלת הישנויות בחולי טרשת נפוצה נפוץ גם הוא.

התוויה רשומה אשר אינה כלולה בסל 2009

ישונויות-יתר אידיופאטית (Idiopathic Hypersomnia)

זוהי תסמונת נוירולוגית נדירה יחסית המתאפיינת בישונויות כרונית ביום שאינה נובעת משיבוש שנת לילה מסיבה כלשהי או מחסך שינה, ואינה מלווה בקטפלסיה, שיתוק שינה או הזיות היפנוגיות. השימוש במודפיניל בהתוויה זו דומה לשימוש בו בנרקולפסיה, ותוצאות השימוש דומות. בחלק מקופות החולים יש סכסוד חלקי לתרופה בהתוויה זו.

טיפול חשלים ל-CPAP בישונויות בחולי תסמונת דום נשימה בשינה

חלק מסוים מהחולים בתסמונת דום נשימה בשינה אשר מטופלים ביעילות

באמצעות CPAP, סובל עדיין מישונויות-יתר שורית אשר ממשיכה להוות בעיה בריאותית משמעותית ופוגעת באיכות החיים. שימוש במודפיניל במתאר זה עשוי להפחית את הישונויות ולשפר את איכות החיים של המטופלים. התנאים לשימוש בתרופה במטופלים אלה הם: (א) הוכחה שהשימוש ב-CPAP יעיל (העדר הפסקות נשימה בבדיקת שינה עם CPAP), (ב) הוכחת היענות (compliance) סבירה לטיפול ב-CPAP מצד המטופל (ממוצע שימוש של לפחות 4 שעות בלילה). בחלק מקופות החולים יש סכסוד חלקי לתרופה בהתוויה זו.

ישונויות-יתר הקשורה בעבודת משמרות

עשרה אחוזים עד 20% מכל העבודה במשק מועסק בעבודת משמרות קבועה או מזדמנת. שני אחוזים עד 5% מהעובדים סובלים מישונויות-יתר במשמרת לילה או משמרת בוקר מוקדמת עקב קשיי הסתגלות לעבודת משמרות. ישונויות-יתר פוגעת באיכות העבודה, מגבירה את הסיכון לתאונות עבודה ופוגעת באיכות החיים. מודפיניל הניטל כשעה לפני תחילת המשמרת עשוי להפחית את ישונויות היתר בלי לפגוע בשינה שלאחר המשמרת. שימוש זה בתרופה דומה במהותו לשימוש בה כדי להתגבר על מצבים של חסך שינה. באופן בסיסי, אין מדובר כאן בשימוש רפואי עקב מחלה, אלא בשימוש שנועד להגביר תפוקה, למנוע תאונות ולשפר את איכות החיים במצבים בהם אדם בריא מתקשה לתפקד עקב דרישות עבודה או נסיבות אחרות.

התוויה לא רשומה (off-label), אשר אינה כלולה בסל 2009

חסך שינה

בדומה למצב בעבודת משמרות, חסך שינה חד או כרוני גורם לישונויות-יתר, פגיעה קוגניטיבית, רגשית ותפקודית. מתוך עיסוקים רבים הקשורים במצב של חסך שינה כרוני, שני עיסוקים הקרובים ללבנו הם רופאים מתמחים ואנשי צבא בפעילות מבצעית או כוננות להתערבות מהירה. קיימים אמצעים התנהגותיים לשפר את התפקוד בתנאי חסך שינה, כגון שמירה על כושר גופני, שמירה על היגיינת שינה אופטימלית, תנומות "אסטרטגיות" יזומות לקראת תקופה של חסך שינה, ועוד. מודפיניל עשוי לעזור להתגבר על ההשפעות של חסך שינה. מחקרים מבוקרים רבים פורסמו בעניין זה, ויש עדויות לשימוש נרחב בתרופה להתוויה זו, במיוחד ע"י אנשים בעלי נגישות לתרופה או מודעות להשפעותיה (רופאים, אחיות).

ישונויות-יתר הקשורה במחלת פרקינסון

תופעת ישונויות-יתר מוכרת היטב לכל מי שמטפל בחולי מחלת פרקינסון. הסיבות לישונויות יתר במחלה זו הן מגוונות, וכוללות בין היתר שיבוש שנת הלילה (עקב תסמונת דום נשימה בשינה ותנועות רגליים מחזוריות בשינה, שנמצאות בשכיחות יתר בחולי מחלת פרקינסון, או עקב יקיצות הקשורות בתקופות של ברדיקיניה או רעד); תופעות לוואי של תכשירים דופאמינרגיים; ודכאון. מחקרים מבוקרים בשימוש במודפיניל בחולי מחלת פרקינסון כללו פחות מ-100 מטופלים בארבעה מחקרים; בכל המחקרים למעט אחד נמצאה השפעה חיובית צנועה על ישונויות-יתר, במינונים בין 100 - 400 מ"ג ביום.

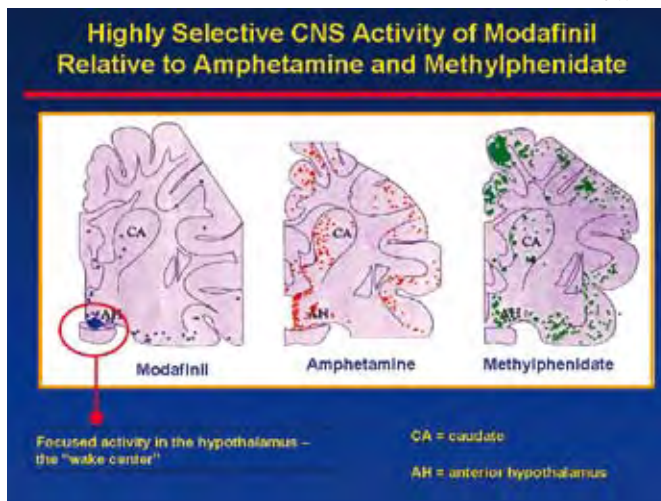
ישונויות או עייפות הקשורה למחלות נוירולוגיות אחרות

מודפיניל נמצא בעל יעילות מסוימת בישונויות-יתר או עייפות הקשורות במחלות הנוירולוגיות הבאות, במחקרים מבוקרים קטנים או מחקרים פתוחים:



Pharmacological Comparisons of Modafinil and Amphetamines

	Methylphenidate	Amphetamine	Modafinil
Wakefulness	↑↑	↑↑	↑↑
Locomotor activity	↑↑	↑↑	↑
Actions modified by dopamine antagonist	↓↓	↓↓	□
Stereotypy	↑↑	↑↑	↑
Anxiety	↑↑	↑↑	□
Increase BP/HR	↑	↑	□
NREM rebound	↑↑	↑↑	□



Pharmacokinetic Properties of Modafinil

Pharmacokinetics	Linear, independent of dose
Elimination Half-life	15 hrs
Peak Plasma Concentration	2-4 hrs, T_{max} delayed by food
Metabolism	Liver
Excretion	Renal (< 10% unchanged)
Plasma Protein Binding	Moderate (62% bound), does not alter binding of warfarin, diazepam, propranolol

עמוק אשר הגיבו חלקית בלבד ל-SSRI, ובחולים עם מחלה ביפורלית אשר הגיבו חלקית בלבד ל-SSRI או למייצבי מצב רוח. השיפור העיקרי נצפה במדרים של עייפות וישנוניות. אחד המחקרים הגדולים (73 מטופלים) הופסק מסיבות בטיחות, לאחר ששני משתתפים בקבוצת הניסוי פיתחו רעיונות אובדניים.

סיכום

מודפיניל הינה תרופה יעילה ובטוחה בהתוויות הרשומות של נרקולפסיה, ישנוניות-יתר אידיופאטית, טיפול משלים ל-CPAP בתסמונת דום נשימה בשננה ובשינויות הקשורה בעבודת משמרות. לתרופה זו יתכנו גם שימושים שלא עפ"י ההתוויות רשומות בישנוניות-יתר הקשורה בחסך שינה ובמחלות נירולוגיות כמו טרשת נפוצה (הטיפול בסל), מחלת פרקינסון, ועוד. מעניין שנמצאה יעילות בולטת בטיפול בהפרעות שלכאורה אינן קשורות במצבי עירור-שינה, כגון הפרעת קשב ודכאון.

חשוב להכיר תכשיר יחודי זה ששונה מתרופות ממריצות שהכרנו עד כה, ואשר עשוי לשפר את איכות החיים של מטופלים רבים.

ד"ר ברוך אלעד, המרכז לרפואת השינה, הטכניון, דוא"ל: baruchelad@hotmail.com

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

Myotonic dystrophy
Charcot-Marie-Tooth disease
Amyotrophic lateral sclerosis
Huntington's disease
Cancer-related fatigue
לעומת זאת, התרופה לא נמצאה יעילה בתסמונות מעורפלות או מפקקות, כגון:
Fibromyalgia
Chronic fatigue syndrome
Post-polio syndrome
Fatigue related to traumatic brain injury

הפרעת קשב והיפראקטיביות (Attention deficit hyperactivity disorder)

מודפיניל נמצא יעיל במחקרים מבוקרים גדולים (מאות רבות של מטופלים) בטיפול בהפרעת קשב והיפראקטיביות. התרופה הביאה לשיפור עקבי במדרים שונים של קשב והתנהגות. יעילות של התרופה היתה דומה לזו של ריטלין ודקסטרו-אמפטמין. היעילות הרבה ביותר נצפתה בתת-סוגים inattentive ו-combined. המינון היומי נע בין 100-400 מ"ג, בהתאם למשקל גוף.

דכאון

מודפיניל כטיפול משלים נמצא יעיל בשיפור סימפטומים בחולים עם דכאון

לחשוב מתוק

הקשר בין סוכרת, דיסגליקמיה ופגיעה קוגניטיבית

ד"ר טלי צוקרמן-יפה

עם הזדקנות האוכלוסייה, השכיחות הן של סוכרת והן של דמנציה צפויים לעלות. פגיעה קוגניטיבית ודמנציה הם סיבוכים פחות מוכרים של מחלת הסוכרת. אנשים עם סוכרת הם בעלי סיכון של פי 1.5 לחוות התדרדרות קוגניטיבית מואצת ופי 1.6 לפתח דמנציה. זאת בשל עלייה בסיכוי הן לדמנציה וסקולארית והן למחלת אלצהיימר. הסקירה הזו תדון בהיקף הבעיה, תפרט את ההוכחות לקיום קשר בין סוכרת לבין הפרעה קוגניטיבית ודמנציה ולאחר מכן תרחיב בנושא מנגנונים אפשריים שיכולים להסביר את הקשר הזה. לבסוף, יתוארו מחקרים קליניים בתחום הסוכרת המתבצעים כיום בעולם שלהם מרכיב קוגניטיבי.

מדוע הקשר בין פגיעה קוגניטיבית וסוכרת הוא חשוב? נתונים

השכיחות של דמנציה צפויה לעלות עם הזדקנות האוכלוסייה. לדוגמא, ב-Canadian Study of Health and Aging, שכיחות דמנציה הייתה 8% באנשים מעל גיל 65 ועלתה ל-34% מעל גיל 85. ניתוח של 11 מחקרים אירופאים דיווח על שכיחות כללית מתוקנת גיל של 6.4% ובאלו מעל גיל 90 של 28.5%. מחקר מארצות הברית העריך כי מספר האנשים הסובלים ממחלת אלצהיימר ישלש עצמו מ-4.5 מיליון בשנת 2000 ל-13.2 מיליון בשנת 2050. את הופעת הדמנציה מקדימה תקופה ארוכה של התדרדרות קוגניטיבית, כך שליקויים קוגניטיביים הם שלב בדרך בין תפקוד קוגניטיבי תקין להופעת דמנציה. השכיחות של ליקויים קוגניטיביים גם היא צפויה לעלות עם הזדקנות האוכלוסייה. לדוגמא, ב-Cardiovascular Health Study דווח כי 19% מכלל המשתתפים מעל גיל 65 סבלו מ-MCI (Mild Cognitive Impairment) (אחת ההגדרות הקליניות של ליקויים קוגניטיביים) שעלה ל-29% בבני 85 ומעלה.⁴

השכיחות של מחלת הסוכרת ובמיוחד סוכרת סוג 2 צפויה אף היא לעלות עם הזדקנות האוכלוסייה. השכיחות העולמית של סוכרת צפויה לעלות מ-2.8% בשנת 2000 ל-4.4% בשנת 2030.⁵

נתוני השכיחות הללו, האופי הכרוני הממושך הן של סוכרת והן של דמנציה, הנטל הכלכלי הצפוי לחברה בשילוב עם הקושי בטיפול העצמי והנטל על פרטים ומטפלים, מדגיש מדוע חשוב לנסות ולהבין את הקשר בין שתי פתולוגיות אלו.

נתונים אפידמיולוגיים התומכים בקשר בין סוכרת לבין התדרדרות קוגניטיבית מואצת ודמנציה

סוכרת סוג 2 היא מחלה מטבולית המתאפיינת בהיפרגליקמיה. היא נגרמת כתוצאה מחסר יחסי באינסולין (פעילות וא/או יצירה מופחתת) ומתאפיינת בסיכוי מוגבר לסיבוכים כרוניים. סוכרת סוג 2 היא גורם סיכון למחלות עיניים, כליות, תחלואה ותמותה קרדיו-וסקולרית. סקירת ספרות שיטתית של מחקרי אורך תצפיתיים (פרוספקטיבים) הראתה כי אנשים עם סוכרת הם גם בעלי סיכון מוגבר להתדרדרות קוגניטיבית מואצת והתפתחות דמנציה. הסקירה כללה מחקרים שמדדו המעקב שלהם היה 2-18 שנה וכללה כ-9000 אנשים. היא הראתה כי אנשים עם סוכרת, בהשוואה לאלו ללא סוכרת (א: חוו התדרדרות קוגניטיבית

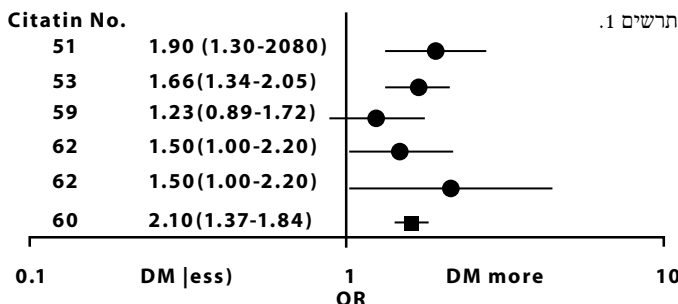
מואצת. ב) היו פי 1.5 יותר צפויים לחוות התדרדרות קוגניטיבית מואצת. ג) היו פי 1.6 יותר צפויים לפתח דמנציה (תרשים).⁶ ייתכן שכמצופה, בהינתן הקשר בין סוכרת לבין תחלואה וגורמי סיכון קארדיו-וסקולרים שחלק מהקשר תוודע על ידי תחלואה קארדיו-וסקולרית אכן לאנשים עם סוכרת היה סיכוי של פי 2.2-3.4 לפתח דמנציה וסקולרית⁷⁻¹⁰. אך לאנשים עם סוכרת בהשוואה ללא סוכרתיים היה גם סיכוי של פי 1.2-2.3 לפתח דמנציה מסוג אלצהיימר⁷⁻¹⁰. מחקרים פרוספקטיביים עם מדד מעקב ארוך יותר מחזקים תצפיות אלו. The Adult Health study עקב אחר אנשים ששרדו את הפצצה האטומית בהירושימה ונאנסקי. אחרי 34-39 שנות מעקב 1774 משתתפים עברו הערכה לדמנציה. בהשוואה לאלו שלא הייתה להם סוכרת בתחילת המעקב, לאלו עם סוכרת היה סיכוי של פי 1.3 לפתח דמנציה וסקולרית וסיכוי של פי 4.4 לפתח דמנציה מסוג אלצהיימר IIHD. The Israel Ischemic Heart Disease Study הראה כי לאנשים עם אבחנה של סוכרת באמצע החיים היה סיכוי של פי 2.8 לפתח דמנציה 3 עשורים מאוחר יותר בהשוואה לאנשים ללא סוכרת.¹⁴

לסיכום: קיים כיום בסיס ידע רחב התומך בטענה כי ליקויים קוגניטיביים הם עוד אחד מהסיבוכים ארוכי הטווח של מחלת הסוכרת.

הסברים אפשריים לקשר בין סוכרת לפגיעה קוגניטיבית

קיימות מספר אפשרויות לקשר בין פגיעה קוגניטיבית לסוכרת. ראשית, סוכרת היא גורם סיכון למחלה קרדיו-וסקולרית וקשורה גם בגורמי סיכון כמו יתר לחץ דם ודיסליפידמיה. כך שבהחלט ייתכן כי הקשר בין סוכרת לבין פגיעה קוגניטיבית מתווך על ידי מחלה קרדיו-וסקולרית והדבר מודגש בגיל המבוגר. שנית, דיכאון שכח יותר באנשים עם סוכרת וקשה לעיתים להבדיל בין דיכאון לבין ליקויים קוגניטיביים. שני אלו יכולים להסביר חלק מהקשר אך במחקרים שתקנו לגורמים אלו הקשר עדיין נשמר^{15,16}. שלישית, ייתכן כי היפוגליקמיה משפיעה על תפקודים קוגניטיביים. אך בניגוד להשפעה השלילית של היפוגליקמיה אקוטית על קוגניציה, לא קיימות עדויות לכך שהיפוגליקמיה עלולה להוביל לליקוי קוגניטיבי כרוני. אכן, באנשים עם סוכרת סוג 1 טיפול אינסוליני (להורדת רמות הגלוקוז) היה כרוך במספר גבוה יותר של אירועים היפוגליקמיים אך לא גרם לתפקודים קוגניטיביים ירודים בהשוואה לקבוצה שטופלה קונבנציונלית^{18,19}. לבסוף, ייתכן כי היפרגליקמיה כרונית והפרעות בציר גלוקוז-אינסולין (דיסגליקמיה) תורמים להתפתחות פגיעה קוגניטיבית בחולי סוכרת.

תרשים 1.





נתונים התומכים בקשר בין היפרגליקמיה כרונית, הפרעות בציר גלוקוז-אינסולין ופגיעה קוגניטיבית

נתונים התומכים בהסבר הנ"ל באים בעיקר מתוך מחקרי חתך (cross sectional). במחקר חתך של 378 אנשים עם סוכרת ללא פגיעה קוגניטיבית, רמות גבוהות יותר של A1C (מדד של איזון גלוקוז כרוני) היו באסוציאציה לציונים נמוכים בשני מבחנים קוגניטיביים²⁰. מחקר חתך אחר ב-3000 אנשים עם סוכרת סוג 2 (המשתתפים ב-ACCORD-MIND) הדגים יחס הפוך בין תפקודים קוגניטיביים (4 מבחנים) וערכי A1C לאחר תיקון לגיל²¹.

נתונים באנשים ללא סוכרת מדרגים תמונה דומה. לדוגמא, אנליזה של נתוני הבסיס של ONTARGET-TRANSCEND הראתה כי ב-20000 אנשים ללא סוכרת רמות גבוהות יותר של ערכי גלוקוז בצום היו באסוציאציה לציון נמוך יותר ב-MMSE²² (Mini Mental State Examination).

כל הניתוחים המתוארים עד כה היו ממחקרי חתך ולכן, על סמך אלו קשה לקבוע סיבתיות. קיימים מספר מחקרים פרוספקטיביים שהשוו קטגוריות שונות של דיסגליקמיה: סוכרת, מצבים פרה סוכרתיים (Impaired Fasting Glucose, Impaired Glucose Tolerance) ונורמוגליקמיה ביחס להתדרדרות הקוגניטיבית שחוו במהלך המעקב. מחקרים אלו הראו כי בחלק מהמבחנים הקוגניטיביים אנשים עם פרה סוכרת, בהשוואה לנורמוגליקמים היו בעלי סיכון מוגבר להתדרדרות קוגניטיבית מואצת^{17,23}.

מספר מנגנונים הוצעו כמסבירים את הקשר בין הפרעות בציר גלוקוז-אינסולין וליקויים קוגניטיביים. ראשית, ייתכן שחשיפה כרונית של המוח לרמות גבוהות של גלוקוז לכשעצמה מאיצה תהליכים של התדרדרות קוגניטיבית. אכן, פתולוגיה של אנשים שנפטרו ממחלת אלצהיימר הדגימה תוצרי אוקסידציה הקשורים בהיפרגליקמיה. שנית, ייתכן שדיסרגולציה של הציר Hypothalamic-pituitary-adrenal עם עלייה כרונית ברמות גלוקוקורטיקואידים גורמת לדיסגליקמיה מחד ולליקויים קוגניטיביים מאידך²⁴⁻²⁷. לבסוף, ייתכן כי דיסגליקמיה משמעה חסר יחסי באינסולין בשל ייצור מופחת או פעילות ירודה ("תנגדות") של אינסולין. קיימים הרבה קולטנים לאינסולין במוח. לחלק תפקיד בהעברת גלוקוז אך לרבים ככל הנראה תפקיד בתהליכים קוגניטיביים²⁸. מספר תצפיות מחשידות כי התדרדרות קוגניטיבית היא תולדה של פעילות ירודה של אינסולין במוח: א) לאנשים עם מחלת אלצהיימר גלוקוקורטיקואידים פחות יעילה, רמות אינסולין נמוכות בנוזל השדרה ורמות גבוהות בדם בהשוואה למבוגרים בני אותו גיל. ב) חשיפה של אנשים עם אלצהיימר למצב היפראינסוליניזם אאוגליקמי שיפר תפקודים קוגניטיביים בעוד שמצב היפרגליקמי אאואינסוליניזם לא גרם לתגובה כזו²⁹⁻³².

סיכום ומחקרים בעולם

ליקויים קוגניטיביים הם איפוא עוד סיכון של מחלת הסוכרת. מספר מחקרים רנדומליים מבוקרים גדולים הנערכים היום בעולם, שמטרתם המרכזית להעריך את השפעת איזון קפדני של גלוקוז על תחלואה ותמותה קארדיו-וסקולרית הם בעלי חלק קוגניטיבי. תוצאות מחקרים אלו, ACCORD-MIND, ORIGIN, ADVANCE שיפורסמו בשנים הקרובות יעמיקו את ההבנה שלנו בנושא המנגנונים האחראים לקשר בין פגיעה קוגניטיבית וסוכרת וכן יענו על השאלה האם טיפול אינטנסיבי לאיזון גלוקוז יוכל להאט את ההתדרדרות הקוגניטיבית שאוכלוסייה זו חווה.

ד"ר טלי צוקרמן-יפה, מכון גרטנר לחקר אפידמיולוגיה ומדיניות בריאות,

המכון האנדוקריני, המרכז הרפואי שיבא, בית חולים תל השומר. המחלקה

לאפידמיולוגיה אוניברסיטת תל-אביב,

דוא"ל: cukierm@univmail.cis.mcmaster.ca

(רשימת מקורות שמורה במערכת)



סיפור לידתה של תסמונת רפואית הוא
תמיד חומר קריאה מרתק. על אחת כמה
וכמה כאשר המדובר בתסמונת ייחודית
ליהודים - "בית היולדות" נמצא בישראל
ואתה אחד מצוות המיילדים.
על פאראפליגיה קשחת, ניוון עצבי הראיה
ותנועות בלתי רצוניות

פרופ' נתן גדות

3-Methyl-Glutaconic Aciduria type III

על הולדתה של תסמונת

Hereditary Spastic Paraplegia (פאראפליגיה קשחת), הנה הסתמנות קלינית המשותפת למספר רב של תסמונות תורשתיות. באינדקס המחלות התורשתיות באדם OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) שמייסדו ועורכו במשך שנים רבות פרופ. ו. מקיוסיק, הלך לעולמו לפני מספר חודשים, ישנן 157 צורות שונות של הסתמנות קלינית זו. חלקן כסימן גירולוגי יחיד, חלקן יחד עם ליקויים גירולוגיים אחרים וחלקן בצורת תסמונות ייחודיות. גם ניוון תורשתי של עצבי הראייה מופיע במגוון של תסמונות ונוכח באותו האינדקס ב-273 אוסורים. הצירוף של שניהם מצמצם את מספר האוסורים ל-22 והוספת תנועות בלתי רצוניות (מחולית - chorea) למילות המפתח מצמצם את מספר האפשרויות ל-2 שהראשונה בהן היא התסמונת נשוא רשימה זו.

הולדתה של תסמונת

ביום גשום של חורף הציג בפני פרופ' ח. קוסטף ז"ל, שהיה מראשוני הגירולוגים השיקומיים ילדה בת כ-3 שסבלה מהתפתחות מוטורית איטית, הליכה בלתי יציבה על בסיס רחב ובעיה במיקוד המבט. לא היה ברור באם הליקויים הללו הם תולדה של לידה שהתמשכה שעות רבות ללא סימני מצוקת עובר והסתיימה בעזרת שלפן ריק. בבדיקתה, התרשמתי מילדה ללא סימנים דיסמורפיים, עם חולשה מסוג של הנדון המוטורי העליון בנפיים התחתונות מלווה בטונט שרירים מוגבר וסימנים פיזיולוגיים סימטריים. לא ניתן היה לעשות שימוש במבחן אצבע-אף בשל בעיית הראייה וכן היה קשה לשפוט קיומה של אטקסיה בהליכה בשל אותו גורם. פרופ' קוסטף מסר כי הילדה עברה בדיקת קרקעית עיניים, בה נמצא חיזרון עצבי הראייה וכן שיש עוד אחות צעירה יותר עם חשד לסמנים דומים.

השילוב של 3 הליקויים (פאראפליגיה ספסטית, אטקסיה חיזרון עצבי הראייה) הוכיח לי תסמונת ע"ש Behr ולכן הצעתי אבחנה זו. Behr Carl תאר את התסמונת ב-1909¹. מספר מועט של מקרים דוחו לאחר מכן תחת כותרת זו. הם לא היו אחידים בהסתמנות הקלינית והפתולוגית עד ש-Horoupiian², הציע כי התסמונת מייצגת הטרנגיות אתילוגיות משמעותית על סמך ממצאים קליניים ונירופתולוגיים שנמצאו בשתי האחיות הצעירות שהוא תאר.

בעקבות היעוץ המשותף עם פרופ' קוסטף ז"ל, עלה בידו תוך תקופה קצרה יחסית לאסוף מקרים נוספים שהתאימו לתמונה הקלינית הזו ובשנת 1989 פרסמנו יחד עם ד"ר נ. אפטר מהחיזה של פרופ' קוסטף ופרופ' ח. סבירי וד"ר פראילניק ממחלקת העיניים בבית החולים השרון, 19 מקרים כאלו³.

פרופ' א. אלפלג שחזרה באותה העת מהשתלמות בחו"ל, החלה לבדוק חומצות אורגניות בשתן במעבדתה בבית החולים שערי צדק וביקשה לשלוח אליה דוגמאות שתן מילדים עם מחלות נירולוגיות נירודגנטיביות. פרופ' קוסטף לא התמהמה ומיהר לשלוח אליה דוגמאות שתן מהחולים בתסמונת. פרופ' אלפלג בדקה את התוצאות ומיהרה להודיע כי נמצאה בכל הדוגמאות כמות מוגברת של 3-methyl-3-MGA (glutaconic acid). בהיותי ספקן מטבעי, ביקשתי שפרופ' קוסטף ישלח שוב דוגמאות שתן, אבל הפעם יכלול גם דוגמאות מילדים עם מחלות נירולוגיות אחרות, כאשר הדוגמאות ממסופרות וקוד האבחנה שמור ונסתר מן הבדקים. ההתלהבות של סלנו גאתה כאשר הצליחה פרופ' אלפלג לזהות בוודאות רק את חולי התסמונת שבדוגמאות השתן בהן נמצאה הפרשה מוגברת של 3-MGA ומאוחר יותר גם של 3-Methyl-Glutaric acid. וכך נולדה תסמונת נירודגנטיבית חדשה אשר ניתן היה לאבחנה בוודאות בעזרת בדיקת שתן⁴. אכן, בעזרת בדיקה זו נוספו עד מהרה בני משפחה של חולים שהראו נגיעות מזעריות וכן ילדים שאובחנו בעבר כחלקים בשיתוק מוחין וזאת מאחר ובגיל הניקוט יכולה התסמונת לחקות שיתוק מוחין⁵.

3-Methyl-Glutaconic Aciduria type III

ההסתמנות הקלינית אופיינה כבר במאמרו הראשון בו תוארו 17 ילדות ו-2 ילדים שהשתייכו ל-10 משפחות. כ-9 מן המשפחות היו ההורים ממוצא עיראקי (בגדד) וב-2 היו ההורים בני דורים ראשונים. בכל הילדים החולים נמצא ניוון של עצבי הראייה ובכל אלו שנבדקו, ראיית צבעים נמצאה לקויה. תנועות בלתי רצוניות בצורת מחולית נמצאו ברובן ובחלקן הפרעת יציבה או איטיות מוטורית לא מתקדמת. ספסטיות בגפיים האחוריות גדיים נמצאו אצל 13 חולים, אולם רק בשניים נמצא סימן בבינסקי. סמנים מוחניים קלים היו ב-12 חולים, פיעור שכלי גבולי תועד ב-8, פיעור קל ב-6 ויכולת תקינה ב-5. הדמיה מוחית, בעיקר בצורת CT, הייתה תקינה ומספר קטן היו תרשימי EEG איטיים מהרגיל. בדיקות מעבדה שגרתיות היו תקינות. גילוייה של התסמונת, אופייה המשפחתי ומציאותה הכמעט בלעדית בין יהודים יוצאי עיראק, עוררה התעניינות ניכרת ברחבי העולם ועד מהרה מופתה התסמונת ע"י Linkage analysis לכרומוזום 19 (q13.2-q13.3)⁶, והגן האחראי לתסמונת בודד וכוונה OPA3⁷. במקביל לכך שמוצא עיראקי יהודי תועד בכל החולים בתסמונת, דווח גם על חולה לא יהודי ממוצא כורדי-טורקי⁸. לאחרונה⁹, הושרתה המוטציה בעבר שפיתח ניוון מתקדם של עצבי הראייה, ספסטיות בגפיים, סמנים אקסטרופיזימיים, אטקסיה ותמונה מוקדמת מהרגיל. לא ניתן היה לקבל שתן מהעכברים החולים לבדיקת חומצות אורגניות בשל מצבם הכללי הידרד.

הפרשת יתר של 3-MGA

הפרשת יתר של 3-methylglutaconic acid ו-3-methylglutaric acid בשתן אינה בלעדית לתסמונת זו. כיום ישנן 4 תסמונות בהן קיימת הפרשה מוגברת של 3-MGA המכונות MGA-I, MGA-II, MGA-III ו-MGA-IV. נדידה הסימנים והתחלואה הנירולוגית דומים, אם כי החומרה שלהם פחותה מאשר בתסמונות. MGAII, הידועה גם כתסמונת Barth נדרשת בתאחיזה לכרומוזום X ומתאפיינת על ידי קרדיומיופטיה, ניטרופניה, מומי שלד ומיטוכונדריה פגומה. MGA IV הינה קבוצה הטרנגית של הסתמנויות שאינן כלולות ב-3 הראשונות. חשוב לציין שהפגם המטבולי האחראי להפרשה מוגברת זו לא ידוע, תפקידה של חומצה זו במטבוליזם הנורמלי חלקה בטריות התסמינים השונים גם הוא אינו ידוע, וכן לא ידוע תפקידו הביולוגי של החלבון הנצטר ע"י הגן המוטנטי OPA30.

סיכום

הולדתה של תסמונת מצריכה חושים קליניים מפותחים על מנת להסיק מתצפיות על מספר קטן של חולים "שמשוהו" מיחד אותם. יש מספר גדול של דוגמאות היסטוריות לכך כמו מחלת פרקינסון שתוארה באופן כה מדויק על ידי ג'יימס פרקינסון על סמך תצפיותיו ב-5 חולים שאת חלקם רק ראה בעברם ברחוב או את התסמונות של דיסאטונומיה משפחתית שקונרד ריילי תאר לאחר שבמשך מספר שנים ראה 5 ילדים אשכנזים יהודים במרפאתו בניו-יורק והגיע למסקנה שמדובר בתסמונת חדשה. פרופ' ח. קוסטף ז"ל וחבריו נתברר גם הם בדיוחם "המילידים" של 3-MGA III.

פרופ' נתן גדות, היחידה לנירולוגיה, בית החולים מעייני הישועה בני ברק

ההפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר, אוניברסיטת תל אביב,

דוא"ל: gadath@post.tau.ac.il

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

תהליכים חיסוניים במחלות ניוון עצבי

מעורבותם של תהליכים חיסוניים במערכת העצבים
המרכזית הן במסגרת תפקודה השוטף בשגרה והן במצבים
של מחלות ניוון עצבי

ד"ר דוד אזולאי

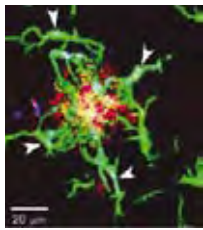
מעורבות חיסונית במע"מ בשגרה ובתהליך החלמה מחבלה

אחת מן הבעיות הקשות בטיפול בנוק עצבי שנגרם מחבלה או מחלה היא יכולת ההתחדשות המוגבלת של תאי עצב באדם בוגר. תצפיות שונות הראו כי למערכת החיסון תפקיד מרכזי בתהליכי שחזור וריפוי רקמות פגועות, בנוסף לתפקידם בהגנה בפני גורמים פתוגניים. אחד המודלים שקידם את ההכרה בנחיצות מערכת החיסון בתהליכי ריפוי וחידוש עצביים הוא מודל הפגיעה בחוט השדרה SCI (Spinal Cord Injury). פרופסור מיכל שוורץ וחבריה ממכון ויצמן הדגימו כי תאים חיסוניים מסייעים בתהליך ההחלמה², ותגובה חיסונית מקומית ומבוקרת במע"מ עשויה לתרום לריפוי וחידוש תאי עצב פגועים⁴. יתרה מזאת, השתתפות פעילה של תהליכים חיסוניים הודגמה אף במהלך תפקודו של המח הבריא⁵. תאי חיסון מושפעים מגירויים סביבתיים, ויש להם השפעה על התרבותם והתמיינותם של תאי

גזע עצביים הקשורים בתהליכי זיכרון ולמידה^{6,7}. תצפיות אלו הפריכו את התפיסה הרווחת, לפיה מע"מ הינה אתר מבודד מכל פעילות חיסונית והמצאות תאי חיסון בה משקפת מצב פתולוגי.

האם לתהליכים חיסוניים השפעה חגה או הרסנית במע"מ?

ניתן לזהות שלוש גישות לגבי תאים ורכיבים חיסוניים במע"מ במצבי מחלה. הגישה הראשונה רואה באור חיובי את נוכחותם ומניחה כי הם נחוצים ותורמים לתהליכים עצביים שגתיים ומשתתפים בתהליכי חידוש הרקמה, וכי הצטברות תאים אלו באזורים פגועים היא תגובה טבעית של האורגניזם. גישה שנייה רואה בתאים אלו מרכיב פתולוגי עצמה. בבסיס הנחה זו עומדות ראיות המצביעות על אופיים המזיק של תאי חיסון אשר מפרישים מרכיבים כגון NO, TNF- α ואינטרפרון גמא הדרושים למילוי



תמונה 1: תא מיקרוגליה שמקורו מתא מח עצם, המצוי בסמוך לרובד העמילואיד במוח של עכבר מודל למחלת אלצהיימר

נלקח מעבודת המשותפת של אולג בוטובסקי ומיה קורוניו ממעבדתה של מיכל שוורץ

להניח כי חדירת תאים חיסוניים מן ההיקף לנוחל השדרה מתבצעת דרך כמה אזורי מגע בעלי מבנה אנטומי ומולקולרי ייחודי שנמצאים לאורך מחסום דם מוח². עם זאת, מקור תאים חיסוניים בפרנכימת מע"מ, עדיין לא ברור.

גישות ניסיוניות לטיפול במחלות ניוון עצבי באמצעים חיסוניים

אפשר להשפיע על אופי הסביבה באיזור הפתולוגי לכוון המעודדת חידוש ותיקון רקמת העצב הפגועה באמצעים חיסוניים באחת משתי דרכים: דרך אחת היא טיפול חיסוני סביל. אפשרות זו מתבססת על פוטנציאל הריפוי הגלום בתאים, המופקים מתורם בריא או מן החולה עצמו, שיכולים לפעול גם באמצעות מודולציה חיסונית המעודדת יצירת תאים חילופיים שמקורם במאכסן. שתי דוגמאות מדגימות טיפול חיסוני סביל באמצעות העברה פסיבית (Passive Transfer) של תאים חיסוניים מסוג T שבוצעו לאחרונה בעכברי מודל ל-ALS המהוות תמיכה להנחה כי חסר חיסוני מהווה גורם חשוב בהתפתחות המחלה. Appel ערך הכלאה בין חיות המודל למחלה לבין חיות המבטאות חסר בלימפוציטים מסוג B-1 אשר צאצאיהם ביטאו צורה קשה יותר של המחלה. השתלת תאי מח עצם לחיות אלו תיקנה את החסר החיסוני וגרמה להחלשת המחלה¹⁴. גם Gendelman ביצע השתלת תאים חיסוניים מסוג T לעכברי המודל אשר גרמו למיתון תופעות המחלה¹⁵. אפשרות תיאורטית נוספת אשר מודגמת לאחרונה בתחומי מחלה שונים היא שילוב של הפקת תאים חיסוניים מחיות שעברו מודיפיקציה גנטית הגורמת לשינוי בתכונות התאים והשתלתם בחיות מודל המבטאות מחלה לצרכי טיפול. מאמר חשוב שהדגים שימוש בטכנולוגיה זו במודל מחלת אלצהיימר פורסם ע"י Flavell וחב'¹⁶, אשר הכליאו עכברים טרנסגניים המבטאים הפרעה ספציפית באחד ממסלולי פעילות הגן β -TGF עם עכברי המודל למחלה. צאצאי הכלאה זו ביטאו מחלה מוחלטת באופן משמעותי במנגנון ששויך לתאים מונוציטים פריפריים אשר בעקבות המודיפיקציה הגנטית בטאו עליה ביכולת סילוק רבדים עמילואיד⁶.

הדרך השנייה היא טיפול חיסוני פעיל שיכפה התמיינות תאים מחליפים לתאים הפגועים ע"י החולה עצמו. חיסון פעיל, בין אם הוא מבוסס על מתן תאים או רכיבי תאים חיסוניים המזהים אנטיגן, ובין אם הוא מתבסס על מתן האנטיגן עצמו, הוא אמצעי מודולטורי יעיל המצוי בשלבי פיתוח לטיפול במגוון מחלות ניוון עצבי. שימוש בעקרון טיפולי זה במחלות ניוון עצבי פועל לשינוי מאזן הסבילות הקיים תוך השראת תגובה חיסונית המכוונת כנגד רכיב חלבוני שמקורו במע"מ או רכיב מלאכותי המחקק במבנהו ובהרכבו חלבון מע"מ, תוך שימוש באמצעים הפועלים לעידון התגובה ולהכוונתה לרכישה אופי מגן. אמצעים אלה כוללים שימוש בתומך מתאים שעל בסיסו יוטען הרכיב החלבוני. שינויים מבניים ברכיב החלבוני עצמו משפיעים על טיב ועוצמת הצגתו לתאים שהוא אמור לעורר. עיקרון זה מצוי בפיתוח מחקרי נרחב בתחום הסרטן, אלא שבמקרה זה האמצעים המתלולים למרכיב החלבוני נדרשים להיות כאלו שיגרמו לתגובה חיסונית בעלת אופי הרסני כנגד התאים הסרטניים. אחת הדוגמאות החשובות לאמצעי חיסוני פעיל אשר תרם רבות הן כפתרון תרפויטי למחלות ניוון עצבי והן לצבירת ידע אודות מנגנוני המחלה הוא התכשיר (Glatiramer acetate) GA (הידוע בכינויו המסחרי קופקסון). פפטיד מלאכותי

התפקיד החיסוני הבסיסי של הגנה מפני פולשים פתוגניים, וגורמים במע"מ להרס תאי עצב. גישה שלישית, המשלבת בין שתי הגישות ונראית כמשקפת נכונה יותר את המציאות, טוענת כי לתאים החיסוניים במע"מ יש פוטנציאל לבטא הן פקטורי תיקון והן פקטורי הרס. בהנחה שהתמיינותם של תאים חיסוניים תלויה באופן ישיר באופייה של הסביבה אליה הם מגיעים ובהם הם נדרשים לפעול, סביר שסביבה הרסנית תכפה התמיינות בעלת אופי דומה ולהיפך.

מעורבות חיסונית במע"מ במחלות ניוון עצבי

ב SCI הפגיעה העצבית נגרמת מחבלה על רקע של מערכת חיסון תקינה. מאידך מחלות ניוון עצבי הן לעיתים על רקע של מערכת חיסון לקויה. ליקויים בבקרה החיסונית ו/או חסרים חיסוניים עשויים להוות גורם ישיר במנגנון התפתחות מחלה עצבית או גורם נילוה המושפע, במישורין או בעקיפין, מגורמיה האטיולוגיים של המחלה. טרשת נפוצה (ט"נ) הינה נושא למחקרים רבים בנוגע לתהליכים החיסוניים המשתלבים במחלה. תאים ומרכיבים חיסוניים נוכחים במוקדי הטרשת ומעורבים בהתפתחותה. עבודות שונות מצביעות על כך שפעילות חיסונית מוגברת ובלתי נשלטת תורמת לנוחל העצב⁹. עבודות שנעשו במודל המחלה EAE מראות כי נוכחות תאים חיסוניים מן הפריפריה הכרחי להשריית המחלה. עם זאת, פגיעה בתאים אלו לאחר השריית המחלה בחיות גרמה להחמרה מפתיעה בתופעות המחלה, תצפית המוכיחה את נחיצותם של תאי חיסון היקפיים גם בתהליך ריסון המחלה¹¹. בשונה ממודל המחלה EAE, בו הנוק העצבי הוא תוצר ישיר של פעולה חיסונית אגרסיבית מלאכותית כנגד חלבוני מיאלין, קשה יותר להסיק אם נוכחות תאים חיסוניים במע"מ של חולים הוא מרכיב באטיולוגיה של המחלה באדם או תוצאה של ניסיון כושל לתיקון הנוק.

גם בטרשת אמיטרופית ציידית (ALS) נחקרו המנגנונים החיסוניים ונמצא כי הפתולוגיה המאפיינת את המחלה מלווה בהפעלה של תאי תמך מקומיים כמיקרוגליה ואסטרציטים¹⁰. עבודות נוספות בקשר למעורבות תהליכים חיסוניים במחלה זו בוצעו ע"י החוקר Appel וחב' אשר הראו כי שלביה המוקדמים של המחלה מתאפיינים בעליה של גורמים כמו MCP-1, המעודדים נדידת תאים חיסוניים לימפואידים ומילואידים מן ההיקף למע"מ^{11,14}. תאים חיסוניים אלה עשויים לתרום בהגנה, להזיק, להגן ולהזיק גם יחד או לא להשפיע כלל. יתכן גם שתאים אלה מייצגים תוצר נלווה של המחלה שאינו קשור ישירות בניוון תאי עצב. הנחת העבודה של קבוצתנו ושל קבוצות מחקר נוספות היא שתאים חיסוניים מקומיים כמו גם תאים חיסוניים ממקור היקפי משפיעים ומושפעים ישירות מן המחלה.

מחלה ניוונית נוספת שנחקרה רבות בהקשר לתהליכים חיסוניים המעורבים בה היא מחלת אלצהיימר. במחלה זו החלבון עמילואיד ביתא יכול לגרום לתאי מיקרוגליה להיות רעילים כלפי תאי עצב. עבודה זו שבוצעה בעכברי מודל המבטאים את החלבון ההומאני הפתוגני הראתה כי פעילות הרסנית זו ניתנת לויסות ושינוי באמצעות הצטוקין IL-4 הגורם לתאי המיקרוגליה לרכוש אופי מגן באמצעות הפרשת IGF-1 הסותר את השפעתו הרעילה של העמילואיד¹⁶.

מהו מקור התאים החיסוניים הפעילים במע"מ?

מקור התאים החיסוניים המצויים במע"מ בשגרה ובמצבי מחלה הוא אחת התעלומות בתחום המחקר. כידוע מחסום דם-מח חוצץ בין מערכת הדם על מרכיביה התאיים והאחרים לבין רקמת העצב. מחסום זה מאפשר רק מעבר סלקטיבי של מרכיבי דם למע"מ. מיקרוגליה הם הקבוצה העיקרית של תאים חיסוניים מקומיים בפרנכימת מע"מ. עלייה במספר תאים אלו וברמת פעילותם בתהליך המוגדר "מיקרוגליזיס", מאפיין כמעט כל פתולוגיה הקשורה במע"מ כולל חבלה, שבץ, דלקות ומחלות אוטואימוניות¹⁷. ניתן

מחלה מתאימה	תגובה לחסר מילואידי מכוון	תגובה לחסר לימפואידי מכוון	תגובה להשתלת מח עצם	תגובה לחיסון ב GA	סוג הכשל החיסוני	גורם אטיולוגי	מודל
חבלת ראש/שדרה	הרעה	הרעה	הטבה	הטבה	-	חבלה-סביבתי	SCI
דלקת כרונית במע"מ, MS	הרעה	?	הטבה	הטבה	בקרה לקויה	חיסוני-סביבתי	EAE
MS, AD	הרעה	?	הטבה	הטבה	בקרה לקויה	עצבי+חיסוני-גנטי	AD-Tg
ALS, זקנה, AD	אין	הרעה	הטבה	אין	חסר	עצבי+חיסוני-גנטי	mSOD1

בין המודל לאדם מבחינת הפונקציה החיסונית אשר תידרש להתמודד עם הנזק. יתכן כי בכדי להתמודד עם בעיה זו יהיה נכון לבנות מודל המבוסס על גורמי מחלה כוללניים יותר אף שאינם אטיולוגיים. גורם חשוב נוסף היוצר בעיית תרגום, התקף לגבי מודל ALS ומחלת אלצהיימר ואשר לו השפעה רחבה על יעילות מנגנוני התיקון החיסוניים, הוא גורם הגיל. עבודות שונות מראות שלגיל השפעה מכרעת על מערכת החיסון שיעילותה דועכת כחלק מתהליך ההזדקנות. לאור עבודות אלו ניתן להסביר מדוע מחלות ניוון עצבי רבות פוגעות באנשים מבוגרים. גישה חדשנית להבנת ALS הנבחנת במערכתנו רואה במחלה זו תהליך מואץ של זקנה המשפיע על מערכת החיסון. הופעת חסרים חיסוניים בחולים דורשת אם כן התייחסות שאמורה לברא לידי ביטוי במודל מודד ובבחינת גישה טיפולית שאינה נסמכת על יכולתו החיסונית הטבעית של החולה מאידך.

בנוסף להשפעתם בהתפתחות של מחלות ניוון עצבי, תאים חיסוניים מושפעים בעצמם מתהליכים אלו. עובדה זו משמשת כבסיס רעיוני לשימוש בתאים חיסוניים כסמנים ביולוגיים אשר מסוגלים "לחוש" בשינויים החלים במע"מ ו"לדווח" עליהם. כדוגמה נעשה מיפוי של שינויים החלים בתאים חיסוניים בדמם של עכברי המודל SOD1 ובחולי ALS. בעכברים התפתחו חסרים חיסוניים טרם הופעת סימניה הקליניים של המחלה. חסרים חיסוניים אלו נמצאו חופפים לחסרים חיסוניים בחולים. תגליות אלו מהוות תמיכה עקרונית להנחה כי מערכת חיסון תקינה דרושה לבלימת נזק עצבי וכי ליקויים וחסרים חיסוניים מהווים מרכיב בהתפתחות מחלה עצבית.

סיכום

במאמר זה הבאנו ראיות מדעיות המדגימות את מעורבותם של תהליכים חיסוניים במע"מ הן במסגרת תפקודו השוטף בשגרה והן במצבים של מחלות ניוון עצבי. כאשר למקור התאים החיסוניים במע"מ, הבאנו ראיות התומכות בכך שמקורם בתאים המטופואטיים, ומן העבר השני הבאנו דוגמאות לתצפיות הטוענות להתפתחותם מתאי אב מקומיים כך ששאלה זו נותרה פתוחה וניכר שהיא תלויה במודל הנבחן. לגבי אופי פעילות תאים אלו ותורומתם לתהליכי המחלה והתפתחותה גם כאן התשובה אינה ברורה ואחידה, והיא נתונה להשפעת הסביבה המקומית אליה מגיעים התאים וניתנת לויסות לצרכי טיפול באמצעות מניפולציות חיסוניות. בהקשר לגישות הטיפול הצגנו את אתגר תרגום הידע הנצבר לגבי מנגנוני המחלה ואפשרויות הטיפול ממודל לחולים תוך הצגת גישה יישומית המתבססת על מיפויים של שינויים החלים בתאים חיסוניים.

ד"ר דוד אזולאי, משתלם בתר דוקטוראט במעבדה לתרגום נוירואימונולוגי

במרכז הרפואי Cedars-Sinai בלוס-אנג'לס קליפורניה,

דוא"ל davidazoulay@gmail.com

תודות

לפרופסור מיכל שוורץ על הייעוץ וההכוונה המדעיים
ליעל אזולאי על עזרה בעריכת המאמר
לדוקטור מיה קורוניו על תצלומי התאים

זה, הבנוי מרצף של ארבע חומצות אמיניות המסודרות בסדר אקראי, מעורר תגובה חיסונית תאית המתווכת ע"י תאי T אוטואימוניים המבטאים פקטורים נזירוטורפים הנדרשים לתהליך ההחלמה מפגיעה עצבית הנגרמת מחבלה¹⁶. דוגמה ליישום תרפויטי באמצעות GA בחיות מודל למחלת אלצהיימר הראתה כי חיסון ב-GA גורם להתמיינותם של תאים דנדריטים החודרים למע"מ ומסייעים בסילוק הרבדים ולמיתון תופעות התנהגותיות ופתולוגיות של המחלה¹⁷. GA הוכח כבעל השפעה קלינית מטיבה בחולי ט"נ¹⁸. אחד המאמרים החשובים שעסקו בהבנת מנגנון פעילותו החיסונית של GA כ-ט"נ הראה שחיסון בחלבון זה מעורר תגובה חיסונית תאית המתווכת ע"י תאי T ייחודיים אשר מצטברים באיזורי הפתולוגיה במע"מ ומבטאים שם רמות גבוהות של הפקטור הנזירוטרופי BDNF החיוני להתפתחות תאי עצב⁸. במאמר אחר הודגם יכולתם של תאי T להיקשר לאתרי קישור אנטיגן על גבי תאים מציגי אנטיגן, להחליש את זיקתם לתאי T ולהפריע בהתמיינותם לתאים פעילים כנגד חלבוני מיאלין⁹. חיסון זה מעורר התמיינות גבוהה של תאים רגולטורים הקשורים בהחלשת התגובה ההרסנית המתווכת ע"י תאי T במע"מ¹⁹. עבודה חשובה נוספת מבליטה את תפקידם של תאים ממקור מילואידי בהקשר זה: העבודה הראתה כי GA גורם להתמיינות תאים מונוציטים באופן ישיר ובלתי תלוי בהצגה אנטיגנית דרך תאי T. תאי אלו משתקים את התגובה החיסונית הדלקתית בתיווכו של הציטוקין IL-10²⁰. עבודה זו ואחרות המעידות על הטרוגניות תפקודית של אוכלוסיות מונוציטים. ניסיונות מוקדמים לשימוש בתכשיר זה לטיפול במודל מחלת ALS, הראו יכולת לתרום לריפוי וחיידוש תאי עצב פגועים מחלה²¹, אולם ניסיונות אחרים בחיות מודל וע"י חברת טבע בחולים נכשלו כשלא הראו שיפור מהותי¹⁵, יתכן בשל רמת פעילות המחלה והמינון, או בתדירות הטיפול. יתכן גם כי חסרים הקשורים בתאים חיסוניים ממקור לימפואידי החיוניים לפעילותו של GA המופיעים במחלה עשויים להיות הסבר חלקי לכך.

אתגר התרגום (translation) ושימוש בתאי חיסון לצרכי אבחון

אחד האתגרים החשובים והמשמעותיים ביותר במחקר הביורפואי כיום הינו תרגום הידע הנצבר לגבי מנגנוני המחלה ואפשרויות הטיפול בה ממודל לחולים. הקשיים במהלך התרגום תלויים בגורמים רבים הקשורים בין השאר בדמיון שבין המודל לאדם, הן מבחינת החפיפה הפתולוגית (כלומר כמה משקפת המחלה שיצרו באופן מלאכותי בחיה את המחלה באדם) והן מבחינת החפיפה שבין המנגנונים המעורבים בהתגברות על המחלה. הדגמה לקושי זה ניתן לראות במקרה של ט"נ ומודל החיה, EAE שיכולתו לשקף נאמנה את המחלה באדם מוטלת בספק בקרב חוקרים רבים. עובדה זו עשויה להסביר מדוע החלשה חיסונית באמצעות GA יעילה מאוד במודל אך מראה יעילות חלקית בלבד בחולי ט"נ. גורם נוסף לקושי בתרגום טיפול שנמצא יעיל במודל חיה לחולה נעוץ בחפיפה שבין המנגנונים החיסוניים האינטרינסיים הקשורים בהתגברות על הנזק העצבי הנתון. יצירת מודל בעכברים בעלי מערכת חיסון נורמאלית כמו EAE תיצור בעיית תרגום שכן אפשר שמנגנוני התיקון החיסוני בחולי ט"נ אינם מתפקדים כראוי.

בשונה מ-EAE, פתרון חיסוני למודל ה-SCI עשוי להיות פשוט יותר לתרגום שכן הפגיעה העצבית קורית לבני אדם בריאים, ועל כן סביר שישנה חפיפה גבוהה

נכות נוירולוגית עקב ביצוע השתלות בלסת התחתונה

מבוא: במאמר זה אתייחס לפס"ד שניתן בבית משפט השלום באשדוד (ת.א.97/249) שבו ניתח השופט בצורה מאלפת את יסודותיה של עוולת הנזיקין על כל מרכיביה בהתייחסות לאחריות רופא שיניים בגרימת נזק נוירולוגי קבוע כתוצאה מביצוע שתלים במנדיבולה

ד"ר אהרון חיות, עו"ד

תיאור המקרה

א. רופא השיניים תכנן לבצע לתובע שתלים בשני הצדדים האחוריים בלסת התחתונה.
ב. לפני התחלת הטיפול נשלח התובע ע"י הרופא לבצע צילום פנוראמי של פיו.
ג. בשלב ראשון ביצע הרופא שתלים בצד השמאלי. טיפול שעבר בהצלחה.
ד. בשלב השני בעת ביצוע ההשתלות בצד הימני, הרגיש לפתע התובע בעת הקריחה, זרם חזק וכאב בלתי נסבל למרות ההרדמה.
ה. הרופא הפסיק את הטיפול ולאחר זמן מה המשיך וסיים את ההשתלה.
ו. התובע נשלח לצילום פנוראמי נוסף, אותו הביא לרופא במהלך היום.
ז. כשראה התובע שהצד הימני של הלסת התחתונה לא "מתעורר" טלפן לרופא וזה אמר לו כי ייתכן שפגע בעצב ויתכן שהתובע "ישאר עם הרדמה לכל החיים ואין מה לעשות".
ח. בהמשך קבע רופא השיניים לתובע תור אצל מומחה פה ולסת וזה נתן לתובע טיפול תרופתי שלא עזר.

התופעות שהתובע סובל מהן לטענתו:

א. כאבים.
ב. מראה לא אסתטי.
ג. אי נעימות בהשתלבות בחברה,
ד. מוגבלות בתפקוד היומיומי.
ה. אי יכולת לאכול בלילה.
ו. פגמים בדיבור.
ז. דליפת ריר, לעתים בצורה בלתי נשלטת.
ח. אי יכולת הפעלה נורמלית של שפתו התחתונה.
ט. חוסר ריכוז.
י. נמנעת מן התובע הנאה מינית אודלית ובכלל זה אין התובע יכול להתנשק עם רעייתו כמקודם.

טענות שטען הרופא הנתבע לצורך הגנתו:

א. טרם ביצוע ההשתלה ביצע הרופא מדידה של אורך השתלים הנדרש בעזרת סרגל מיוחד לתיקון העיוות בצילום הפנוראמי.
ב. לפי הבדיקה הקלינית שערך הרופא הוא הגיע למסקנה שניתן להשתמש בשני שתלים באורך של 12 מ"מ ובקוטר של 3.8 מ"מ.
ג. במהלך הקריחה בצד ימין חש התובע בכאב חזק.
ד. הרופא הפסיק מייד את הקידוח ולפי החריטות שעל המקדח זה קרה בעומק של 10 מ"מ מן הרכס.
ה. לאחר שחלפו כאביו של התובע, המשיך הרופא בטיפול והכניס את השתל לעומק של 10 מ"מ.
ו. בגמר ההשתלה ביצע הרופא צילום רנטגן (פריאפיקאלי) של האזור ומצא שהשתל נמצא מעל לתעלה המנדיבלרית ולא בתוכה.
ז. בגמר הטיפול באותו יום, נשלח התובע לצילום פנוראמי.
ח. גם לפי הצילום הפנוראמי שבצע מיד לאחר ביצוע ההשתלה, נראה שהשתל נמצא מעל לתעלה המנדיבלרית ולא בתוכה.

ט. לאור האמור הכחיש הרופא כי התרשל או הפר חובה חזית או חוקית כלשהן.
י. בנוסף טען הרופא כי לתובע לא נגרמו נזק או פגיעה כתוצאה מהתרשלותו.
יא. כן טען הרופא כי התובע לא עשה די להקטנת נזקיו.

עמדת בית המשפט-אימוץ חזות דעתו של המומחה הרפואי מטעם התובע לפיה:

א. בתצלום הפנוראמי שבצע מייד לאחר הטיפול, נראה השתל הימני, ממש על הדופן של התעלה המנדיבלרית.
ב. בצילומים הפריאפיקאליים שבצעו על ידי הרופא "נראה השתל רוכב על דופן התעלה".
ג. בצילומי CT שבצעו לאחר ביצוע השתל נראה בבידור ש"השתל פגע בדופן העליין של התעלה המנדיבלרית וגרם לפגיעה העצבית ולחוסר התחושה שמהם סובל התובע".
ד. ממדידות שערך המומחה מטעם התובע על גבי צילומי ה-CT מתברר כי המרחק מפסגת הרכס בצד הלינגואלי ועד לתעלה הוא של 9 מ"מ ואילו השתל שהוכנס הוא באורך של 12 מ"מ.
ה. הכנסת שתל באורך כפי שהוכנס מסבירה את הסיבה להרגשת ה"זרם" ולכאב החד שהורגש ע"י התובע בעת ביצוע השתל והוא הסיבה לפגיעה בעצב.
ו. ביצוע צילום CT לפני הטיפול ולצורך התכנון של השתל עשוי היה למנוע את הסיכון והנזק.
ז. למרות שהנתבע ניסה לטעון שעדות המומחה מטעם התובע לקריה שכן המומחה לא ראה במו עיניו חלק מן התופעות הנטענות ע"י התובע במהלך הבדיקה ושהוא מסכים כי בלי תוצאות הבדיקה הקלינית אין בידו עדות לכך שנפגע העצב - איננה מפחיתה מאמיתת ממצאיו ומסקנתיו.

העברת נטל הראיה

בית המשפט קובע האם נטל ההוכחה מועבר לכתפי רופא השיניים להוכיח שלא התרשל בביצוע הטיפול הנטאלי לפי 3 מבחנים:
א. למטופל לא הייתה ידיעה, או יכולת לדעת, מה היו למעשה הסיבות שגרמו למקרה שהביא לנזק (אם הידיעה מתייחסת למועד ביצוע ההשתלה).
ב. במקרה שלפניו קיבל השופט את גרסת התובע שרופא השיניים כלל לא הסביר לו בדבר הנזקים הנוירולוגיים האפשריים כתוצאה מביצוע שתלים בלסת התחתונה למרות שהרופא נטען שכן הסביר. לא הייתה מחלוקת לגבי העובדה שהתובע לא הוחתם על "טופס הסכמה לביצוע שתלים". התובע טען שאילו היה יודע שעלול להגרם לו נזק נוירולוגי קבוע הוא לא היה מבצע את הטיפול.
ג. מעניינת הערת השופט ש: "גם אם הסביר הנתבע את הסיכון הסביר בטיפול מעין זה, משלא נקטו כל האמצעים הדרושים, כגון: בדיקות מקדימות נוספות על מנת למנוע פגיעה בעצב, לא היה באפשרות התובעת לדעת, גם ידיעה כזו, אודות הפגיעה הצפויה". כלומר, השופט קובע שעצם העובדה שרופא השיניים לא ביצע צילום סי.טי ולא התייעץ עם מומחה לכידורגיה פה ולסת לפני ביצוע השתלים, פירושו שלא נקט בכל האמצעים הדרושים להגנה על המטופל.
ב. הנזק נגרם ע"י נכס, שלרופא השיניים הייתה שליטה מלאה עליו (מתייחס למקדח או לשתל).

במקרה שלפנינו ניסה הרופא לטעון שגם אם נפגע העצב המנדיבלרי, הרי שקיימת אפשרות סבירה, לפיה פגיעה נטענת זו נגרמה עקב אירוע מוחי אותו עבר התובע זמן מה לאחר ההשתלה).

השופט לא קיבל טענה זו אלא קיבל את גרסת המומחה מטעם התובע שטען כאמור שבצילומי הסי.טי ניתן לראות בבידור ש: "שהשתל פגע בדופן העליין של התעלה המנדיבלרית וגרם לפגיעה העצבית ולחוסר התחושה".

המומחה הנירולוגי מטעם התובע קבע שסמיכות המקרים בין ביצוע ההשתלה לדיוח המטופל על הפגיעה יוצרת קשר סיבתי.

ג. נראה לבית המשפט, שאירוע המקרה שגרם לנזק, מתיישב יותר עם המסקנה שרופא השיניים לא נקט זהירות סבירה, מאשר עם המסקנה שרופא השיניים נקט זהירות סבירה.

האם היה צריך לבצע צילום CT?

במקרה שלפנינו התייחס בית המשפט לעובדה שרופא השיניים לא ביצע צילום CT לפני ביצוע השתלים.

- המומחה מטעם התובע טען כי "בכל מקרה שבו צריך לתכנן החדרת שתל באזור התעלה המנדיבלרית או איברים אנטומיים חיוניים אחרים, יש חובה לבצע טומוגרפיה, והמומחים סבורים שיש חובה לבצע CT שזאת טומוגרפיה ממוחשבת".

- המומחה מטעם התובע תיאר את חסרונות הצילום הפטראמי:

- "מכיוון שכל צילום פטראמי של אותו פציינט בהפרש של 2 דקות ייתן הגדלה שונה. תווחה של הפציינט קריימה או אחורה או הצידה, בתוך המכשיר, תיתן הגדלה שונה".

- בכל המכשירים יש הגדלה בממדי השיניים והלסתות המצולמות. הגדלה זו אינה אחידה במישור האופקי והאנכי של הלסתות, ושונה באזורים השונים של הלסת המצולמת גם בביצוע תצלום נכון בהתאם להוראות היצרן... בכל מקרה של מיקום לא נכון, יתקבל עיוות נוסף, שלא ניתן לניבוי מדויק, בממדי הלסתות וביחסים בין האזורים השונים בהן יתקבל גם טשטוש ופגיעה בחדות התמונה.

- כל שיני במבנה לסתות המצולם מהמתרפא 'הממוצע'... יגרום גם הוא לשינויים בהגדלה ובמרחק... ולכן חייבים לקחת שיניים אלה בחשבון בשעת ביצוע מדידות חזיוניות.

- בגלל סיבות אלו צילום פטראמי אינו צילום מספק לצורך תכנון טיפול וקביעת אורך שתלים באזור בו עוברת התעלה המנדיבלרית, אלא יש לחשוב בנפרד לכל מתרפא ולכל אזור בנפרד.

- מאחר והרופא הנטבע טען שהשתמש בסרגל מיוחד למדידת האורך בצילום הפטראמי טען המומחה מטעם התובע כי - "יש לצלם את העזר הטכני, ביחד עם הצילום הפטראמי, בתוך הפה של הפציינט, כדי שאפשר יהיה לחשב".

- המומחה מטעם הרופא טען כי לא בכל מקרה נחוץ לבצע צילום סי.טי. הוא טען כי במקרה שלפנינו בדיקת סי.טי. לא הייתה נחוצה והסביר שהסל תלוי בכמות העצם מעל לתעלה. הוא הביא דוגמה של כמות עצם של 38 מ"מ. המרחק המדובר הוא מפסגת הרכס הגרמית עד לחלק העליין של התעלה.

- אולם, לשאלת השופט מה עושים במקרה של התובע, כאשר המרחק הינו 12 מ"מ ולא 30 מ"מ כפי שהעלה העד בדוגמתו, השיב המומחה "לא יודע להגיד".

מסקנת השופט: "כאשר די היה בבדיקה פשוטה המראה כי במקרה דנן יש לנקוט משנה זהירות או שמא לשנות את אופן הטיפול ובדיקה כזו לא ברצעה, איז גם מבחינה זו, מאזן ההסתברות נוטה לטובת התובע, אירוע המקרה מתיישב יותר עם המסקנה שלא ננקטה זהירות מספקת מצד רופא השיניים מאשר עם המסקנה שננקטה ולפיכך, יש להעביר את נטל ההוכחה אל רופא השיניים להראות כי לא התרשל בטיפול שביצע".

התייחסות בית המשפט לאחריות רופא כפי שנקבעה בפסיקה:

א. אחריות רופא איננה מוחלטת ולא בכל מקרה של אי הצלחה, יש לייחס לו רשלנות.

ב. רופא אינו מבטח ואינו מבטיח הצלחת הטיפול שהוא מקבל על עצמו.

ג. נ. מדע הרפואה אינו מדע מדויק ואין לחזות מראש סיכונים הנעוצים בסגולותיו

הפזיות או הנפשויות של המטופל, והעלולים להביא לידי תקלות או כשלון בשעת הטיפול הרפואי, אף אם הרופא נזהר כדבעי ופעל לפי כל כללי אמנות הרפואה.

ד. לא כל תקלה או כשלון תוך כדי טיפול רפואי מסתברים כמעשה רשלנות דווקא. ה. בהעדר נסיבות מיוחדות המצביעות על הסתברות של רשלנות, ההנחה היא, כי התקלה או הכישלון נגרמו שלא ברשלנות הרופא אלא ע"י גורמים אחרים.

ו. יחד עם זאת, אין בטרה רפואית, כי הנזק יכול היה להיגרם גם מסיבות אחרות, כדי למנוע את המסקנה בדבר התרשלנות במקרה הספציפי, שכן, כאשר יש לפני בית המשפט גורם ממש, אין מקום להזיקק להנחות שבתאוריה על קיום אפשרויות אחרות.

התייחסות בית המשפט - האם רופא השיניים התרשל?

א. השופט קבע כי הרופא לא הצליח להוכיח, כי לא התרשל באופן הטיפול בו בחר להשתמש ובבדיקות המקדימות בהן בחר לבדוק את התובע, בטרם החל בטיפול.

ב. השיקולים ששקל הרופא אינם שיקולים סבירים וברמה המקובלת, בנסיבות העניין ולנוכח הסיכונים הצפויים ושהיו ידועים לו.

ג. הסיכונים הצפויים ושהיו ידועים לרופא, אינם בבחינת "חכמה שלאחר מעשה". נדרשו מצד רופא השיניים אמצעי זהירות מרובים ומקיפים יותר מאלו שנקט בהם.

ד. לא הוכח כי צילום CT עלול לגרום לנזק רפואי יותר מאשר צילום פטראמי, לבד אולי מעלות הצילומים שאיננה צריכה לשמש ככלם כאשר מדובר בסיכון כה ברור.

ה. מכל מקום, לפחות היה זה מן הראוי להציג בפני המטופל את אופי הסיכון ואת יכולתם של אותם צילומים להפחיתו או אף לבטלו.

ו. בנסיבות העלות מחומר הראיות נמצא ש:

- טיפול ההשתלה תוכנן באופן לקוי ושלא לאחר ביצוע כל הבדיקות הראויות.

- בשל אותו תכנון לקוי הושלל שתל ארוך מן הראוי.

- בגין החדרת אותו שתל, אכן נפגע העצב.

לסיכום: אילו נקט רופא השיניים באמצעי הזהירות הנאותים ובמקרה זה, היה שולח לצילום טומוגרפי ו/או CT, סביר להניח שלא היה מנסה להחדיר שתל באורך כזה בפיו של התובע.

י. מסקנת בית המשפט: כתוצאה מן הפגיעה הנטענת - אירע אכן נזקו של התובע.

היקף הנזק- הנכות

א. המומחה מטעם התובע והנטבע קבעו שהם מעריכים את הנכות הנירולוגית ב- 10 אחוז.

ב. המומחה מטעם התובע טען כי פגיעה כזו גורמת לחוסר תחושה בשפה וברירית, הפרעה בדיבור, אסימטריה בשפתיים, הפרעה בלעיסה ושתיה ופליטת ריר ונזילים בצורה בלתי רצונית אל מחוץ לפה.

הפיצוי שנפסק ע"י בית המשפט

מאחר ועיקרו של התיק התמקד בסוגיית נזק לא ממוני בצורת כאב וסבל, פוצה התובע בסך של 75,000 שקל.

הערות ומסקנות:

ריבוי ההשתלות בישראל גרם לריבוי מקרים של פגיעות נירולוגיות בלתי הפיכות. רוב התביעות בנושא של פגיעות נירולוגיות צמיתות מוכחות מסתיימות בפשרה.

אם אין שיפור בפרסותיה במשך יותר משנה, ניתן להניח שמדובר בנכות צמיתת.

מומלץ שרופא השיניים יאמץ כחובה ביצוע צילום CT לפני ביצוע שתלים.

בית המשפט קבע נחרצות שעלות צילומי CT איננה צריכה לשמש ככלם מפני

ביצוען כאשר מדובר בסיכון כה ברור.

במקרה של שימוש בצילום פטראמי יש צורך בביצוע הצילום בעזרת עזר טכני

שימוקם בפי המטופל בעת הצילום.

ד"ר אהרון חיות, ע"ד, בעל מרפאת שיניים ומשרד עורכי דין

שבור את הראש 5 | ליאור ליאני

מאונך:

1. הורמון המופרש מליבת בלוטות יותרת הכליה ומשתחרר כמעביר עצבי
7. שאינו חד
8. אספקה של עצבים לאזור או למבנה בגוף
11. תורת התעופה
13. ארץ ישראל המקראית
16. חזר
17. כינוי למכונית חצי-מסחרית בעלת דלת אחורית
18. צָבָר של תאי עצב
20. ירגז
22. עובר בין שתי נקודות
23. היטל כספי
24. צפו, הביטו
25. האזור הכולל שניתן לראות כאשר מביטים קדימה (4,3)
26. קבוצת קצינים ששולטים במדינה (בעיקר בד"ר אמריקה)
28. כרופסור לרפואה באוני ת"א וח"כ בעבר (ש"מ)
29. אחד הבנים בהגדה
31. מכלול האיברים והעצמות
32. רופא מומחה למחלות של מערכת העצבים

מאונך:

1. שוק (חשמלי)
2. אחד מגרעיני בסיס המוח הקדמי
3. עיר תיירות בסיני
4. מסולם הצלילים
5. רטוב במקצת
6. טהור
9. פקודה
10. המדע העוסק בתורשה
11. תרבות אורגנית חומצתית
12. המוצאת על-ידי צמחים
12. היא אזור המפגש בין תא עצב לתא המטרה
13. העצם הרחבה ביותר בעצם החלציים
14. נטולת חוש הראייה (כ"מ)
15. שריר שמבצע התכווצויות איטיות לא-רצוניות (4,3)
16. אי-שפיות, הפרעה נפשית
19. מחלה שנגרמת בגלל חוסר פעילות של אמים
21. תווה ובוהו
23. ציורף ואיחוד של כמה דברים לדבר אחד
27. חלבון הקשור למחלת אלצהיימר
29. מחפש
30. קול געיית הפרה
31. חלק אחורי של הגוף

חמשת הפותרים נכונה 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 המדף

טיפול מסור לקורא

ביקורת על הספר מאיז קליניק - על אלצהיימר / חנאלד פטרסן
הוצאת ידיעות אחרונות, תרגום לעברית - עפרה אביגד

Mayo Clinic נחשבת בין המרכזים הרפואיים הטובים בארה"ב ובעולם, הן מבחינת הטיפול הקליני בחולים והן במחקר היסודי המתבצע שם בתחומים שונים, והנירודוגיה ביניהם. אין פלא אפוא שכאשר חוברים רפאי המוסד לכתוב ספר, הוא בעל איכות מעולה.

מחלת אלצהיימר הינה מוקד ההתעניינות בשנים האחרונות וחשיבותה רבה מבחינה מעשית, בשל ההשלכות הרבות על החולה ומשפחתו, אך גם על החברה והמכללה, השפעות שעוד תגברנה עם הזדקנות האוכלוסייה בעולם כולו. הטיפול במחלה הנו בעל תועלת מוגבלת בלבד, המשקפת את הידע המצומצם שיש לנו על התהוות הנזק למוח במחלה זו.

היעדר טיפול תרופתי יעיל איננו אומר כי לא ניתן לטפל בחולים ולהקל עליהם. הטיפול איננו מוגבל לתרופות ולרופאים; צוות רב-תחומי יכול לעזור

להתמודדות עם המחלה.

הספר שלפנינו מסביר את המחלה ואת דרכי האבחון והטיפול בה, אך גם את ההתמודדות. הפרקים השונים כתובים על ידי מומחים מוכרים בתחומם ואין ספק כי מבחינה זו הוא יכול לשרת את המתעניינים במחלה, בדרך כלל בני משפחותיהם של החולים.

התרגום של הספר, אשר נעשה על ידי עפרה אביגד, הנו מצוי. טעויות בודדות התגברו, כגון "מחלת קרויצ-עקוב" (ע' 31). קורא הספר עשוי להרגיש בחסרונו של מפתח מילים. הליקוי העיקרי, ואולי היחיד, בספר הוא התאמתו המוגבלת לתנאי הארץ. יש אוסר של עמותת אלצהיימר, בשני עמודים בסוף הספר, אך אוסר זה אינו מעודק (וגם לא ברור על ידי מי נכתב, בוודאי לא על ידי מחברי הספר...). בוודאי שאין התייחסות לשירותים השונים הקיימים בארץ לחולים ולבני משפחותיהם - שירותים שונים לחלוטין מאלה שניתנים, או לא ניתנים, בארה"ב לחולים במחלה זו.

פרופ' עמוס קורצ'ין

