

נוירולוגיה

# MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא נוירולוגיה | מאי - יולי ៩០ | גיליון מס' 11

A Publication of The MEDICAL Group

## אפילפסיה

שיקולים בבחירה הטיפול  
התרופתי הראשוני

26

## חלבון והМОמ

CRP וairoונים  
וסקולריים מוחיים

24

## בשינה טובנה

אוטמים מוחיים, פגיעה  
קוגניטיבית ושיטין וסקולרי  
52



## דבר העורך



שוב לפניכם גיליון מגוון, בעל נושאים רבים, החל בתחום מרכזים נוירולוגיים וביניהם השבץ, מנגנוןיו ודרכי מניעתו ותוצאתיו הקשות ומחלת פרקינסון ותופעתה - הפעם בדגש על היבטיים הנפשיים הזוכים ליותר ויותר תשומת לב.

נסוף על ההשפעות התורשתיות על מחלת פרקינסון, שכבר סקרה בעבר, יש נתונים מעניינים על השפעות סביבתיות על הירארות המחללה. מחד, יש גורמים מגינים אשר זהוו, וביניהם שתית קפה ותה וכן עישון סיגריות - ההשפעה המיטיבת היחידה של الرجل מגונה זה. האם חומרים מסויימים עלולים לגרום למחללה זו? ידועה הדוגמא של MPPT, אך זו דוגמא נדירה ויוצאת דופן. האם יש חומרים בסביבתנו שעולים להביא את התפרצויות המחללה?

עדויות אפידמיולוגיות תומכות בכך, אך במקרים מסוימים יש אולי אפשרות של חסיפה במסגרת העבודה. נושא זה זכה כבר לדיוונים בכתב משפט ו במקרה נוסף, הנידון עתה, מובא במסגרת הדיון המשפטי. כמובן שאין המערכת מביאה את עמדותה לגבי הנושא השורי עדיין בחלוקת, אולי הדיון将继续ו מעניין.

עוד נושאים: כיצד נבחר את הטיפול ההתחלתי באפילפסיה, מהם החדשושים בתחום הטיפול במחלה אלצהיימר, האם טרשת נפוצה היא אכן מחלת אוטו-אימונית ומה תפקידם של תאי B ותאי T.

נשמע, כrangleל, לשמעו את תגובותיכם והצעותיכם!

פרופ' נעום קורצ'ין

מחלקה עצבים, בית חולים איכילוב  
ראש הקתדרה לנוירולוגיה נ"ש שירצקי  
בית הספר לרפואה, אוניברסיטת תל אביב

שורכת: רימת אלוני שורך מדע: פרופ' נעום קורצ'ין עישוב גריי מאיה פרי תמונה שעה: Getty Images Israel  
חברי מערצת: ד"ר אריק אוריאל - מרכז רפואי תל אביב, פרופ' יצחק ווירגן - המרכז הרפואי סורוקה, ד"ר לאה פולק - המרכז הרפואי ע"ש שיבא, פרופ' יושאל שטירר - בית"ח הדסה הר הצופים

משתתפים: פרופ' אילן איזטברג, ד"ר רוי אלקלעי, ד"ר עינור בר-אסאיין, ד"ר אילן בלט, ד"ר נניה נורקין, ד"ר יבגני מלמן, ד"ר בלה גוטס, טיל דניאל, ד"ר ווניקה וכובב, ליורו לייאן, פרופ' יאיר למפל, אסף מנתם, פרופ' אבי עורי, יולי פולדמן-אידוב, ע"ד רענן פרפרי, ד"ר דיצה צחור, פרופ' יואב צ'פמן, בויס קנדיבוב, ד"ר אורלן שצוב, ד"ר ברויס שיממן מ"ל פורום מודיה בע"מ מנכ"ל: שלמה בזאנן סמכני"ל רונית בזאנן מנהלת הפקה: מני ליצי' מנהלת שיווק ומכרחות דעתית אוור מחלקה נסימט: תמר בקר מערצת: פורום מודיה בע"מ, רוחוב הרבול 34 תל אביב טל. 03-7650500 פקס: 03-6493667 טל. 03-53378 דוא"ל: 61534 Tel Aviv info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבייך כל הזכויות שמורות לפורום מודיה בע"מ אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולחcatch במאגר מידע או להפיץ מידע זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוツיא לאו. כל המידע, הנתונים והדעתות הכללים במגזין הם לאינפורמציה בלבד ואין להאות בהם המלצה או ישען לך או, בין באפיןnelly ובין באפין אישיש לזרוך מזמן טיפול רפואי. הנתונות המושנות מטעם והופאים מייצמת את דעתם בלבד והם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להזען לפני מתן הטיפול. הפרסום במאזין הינו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ויעזזן. **אם ברצוק להסיר את שערן ממאגר ההפחזה אנא שולח את פרטיך**

טלפון לפקס: 03-6493667 טל.ח

## מודרים:

**שאל את המומחה | ד"ר רוי אלקלעי, בוריס שיכמן** **012**  
רשומים ממכס האקדמיה האמריקאית לנירולוגיה בארה"ב

**תיאור מקרה | נבר עם נפילות חזרות, היזודצפלוס וחלבן נבוה בנחל השדרה | ד"ר אולין שבצוב** **013**  
עורכת המודוח: ד"ר לאה פולק

**תחנת מחקר | מחוקרים קליניים חדשניים** **014**

**כנסים ברחבי העולם** **015**

**מחקרים אחרוניים | מחוקרים עדכניים בתחום הנירולוגיה** **016**

**בית מרקחת** **017**

**מודור משפטי | עו"ד רענן פרפרי** **054**  
מחלת פרקיןsson עקב פגיעה בעקבות

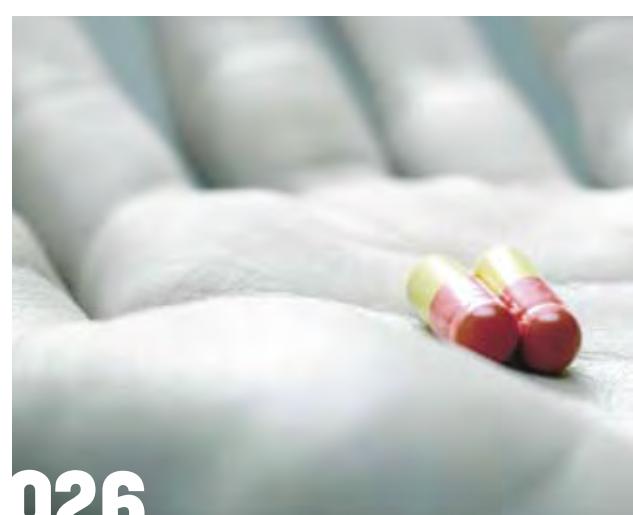
**על המדף | פרופ' עמוס קורצ'ין** **062**  
ביקורת על הספר "האמת של הרפואה המדעית"

**תשבע | ליאור ליאני** **062**

## ראיונות:

**מהמעבדה לביזנטנולוגיה ולבדיות קליניות: פיתוח תרופות ומבט לעתיד | טל דניאל** **006**  
פרופ' אילנה גוז מספרת על פיתוח תרופה בעלת פוטנציאל לשיפור הזיכרון וכיכלת הלמידה

**כיצד המוח מפיצה את עצמו על חסכים חושיים אונ: האם העזoor שומע טוב יותר? | טל דניאל** **008**  
פרופ' צבי ולברג בדק האמם עורקים שומעים טוב יותר מהחאים



- 018** גאומת בצל של השבץ | פרופ' אבי עורי  
האם יצירתיות של לאי פסטר נפוגה בעקבות השבץ המוחי בו לך?
- 022** האם עישן, שתית קפה ותה מגננים בפני מחלת פרקינסן? | בריסט קנדיטוב  
סקירת מחקרים הבודקים את השפעתם של קפה, תה וסיגריות על הסיכון לליקות במחלת פרקינסן
- 024** CRP ואירועים וסקולרים מוחיים | פרופ' יאיר למפל  
סקירת עדויות הבודקת את הקשר האפשרי בין CRP ותחלואה וסקולרית מוחית
- 026** שיקולים בבחינת הטיפול התורפי הראשוני באפילפסיה | ד"ר אילן בלט  
מערכת שיקולים לבחירת התווך המתאים למטופל, תוך התחשבות בתכונותיו ובתכונות התווכה
- 030** הפרשות נפשיות במחלת פרקינסן | ד"ר אלה גרטס, يول פולדמן-אידוב  
הפרעות נפשיות מתבטאות עיקריות של מחלת פרקינסן מופשטת
- 032** חידושים הטיפול אלzheimer | ד"ר רוניקה וכפוב  
סקירת הטיפול המודען
- 036** תסומנות הטכיקרדיה התונחתית | ד"ר יגני גלמן, ד"ר טניה גורביאן  
אפשרויות האבחון והטיפול
- 038** אפיזוראל וכаб שורשי | פרופ' אילן איצנברג  
זהירות טרוראים אפיזורליות וטיפול בכאב רדיוקולי משני לפריצת דיסק
- 040** תאי B בפתוגנזה של טרשת נפוצה-תפקיד שלוי או מרכדי? | פרופ' יואב צ'פמן, אסף מנהם  
על תפקידם של תאי B בטרשת נפוצה
- 044** האם יש יותר אוטיסטים והאם אוטיסם הוא מחלת נירולוגית? | ד"ר דיצה צחורה  
אוטיסם - תסומנות בעלייה. היבטים קליניים ומירו-ביולוגיים
- 052** בשיבה טוביה: על אוטיסמים מוחיים, פגיעה קוגניטיבית ושיטין וסקולרי | ד"ר עניר בן אסאייג  
איסכמיה מוחית תורמת באופן משמעותי לירידה קוגניטיבית ולשיטין במבוגרים
- 058** תקצירי כנס האיגוד הישראלי לנירולוגיה ילדים בישראל, שהתקיימם במרכז הרפואי ע"ש שיבא



# מהמעבדה לבiotכנולוגיה ולבדיות клиיניות: פיתוח תרופות ומבחן לעתיד

ראין עם פרופ' אילנה גוזט, על פיתוח תרופה בעלת פוטנציאל לשיפור הזיכרון ויכולת הלמידה, המבוססת על מולקוללה של החלבון ADNP החזוני לתפקיד וליצירת המוח האלzieimer.

טל דניאל



פרופ' אילנה גוזט

בieten". עבדתה של פרופ' גוזט מתמקדת במנגנון ההגנה מפני tau patologique שיטול להרגם מוחרך ייר, קרי הופכת ורחנים הנורומים ל-tau להוור עילות מבחנית הקישור למיקרוטומול, תופעה שגורמת לייצור משקעים של tau בתוך המוח.

## חלבן ADNP המון על המוח

התקנה היא הגורם השכיח ביותר לשיטין. הסטטיסטיקה מורה כי כל 71 שנים, מפתח אדם כלשהו מהלך אלzieimer. ואולם tau יכול לעמוד מותציות ולהתנהג בצורה לא תקינה גם בגאים צעירים יותר (45-65), למשל בחולמים הסובלים מ-frontotemporal dementia.

בעבודת הדוקטורט של פרופ' גוזט התמקדה במיקרוטומול. "במוח יש הרבה תא עצב והרבה תא תמייה", היא מסבירה. "מצאי טובילן ייחודי למוח המשנה עם התפתחות המוח וכמו-כך בשלבים יותר מאוחרים גילית כי ברא עצב אחד יש ביטוי למספר מופעים של טובילן הדבר קשור לתתמיינות תקינה של תא העצב.

"בעודתי הוכחתי חישש חלבנים המשתנים במצב של חולב ובפגיעת המוח וברקע כיצד תא התמייה מתפרקדים על מנת להגן על המוח. החישש הניב החלבן (נקרא Activity-dependent neuroprotective protein) ADNP, בנוסף למשקעים של tau, מופיעים גם משקעים של

פרופ' אילנה גוזט, מופקדת הקתדרה ע"ש לילי ואברהם גילדור, ראש המרכז הול למחקר המוח ע"ש אודם באוניברסיטת תל-אביב ונשיאת האוניברסיטה הישראלית למדעי המוח, גילה מולקוללה הנמצאת עתה בבדיקות קליניות ומעוררת תקווה בקרב המטופלים בהשלכות על שיטין (אלzieimer), ככל בפקולטה לפואיה ע"ש סאקלר, חוותה פורט' גוזט אפשורות טיפול במקרים אלzieimer ומחלות נארודוגנטטיביות אחרות, הנרכמות לשיטין, הקשורות לפטולוגיה של החלבן tau. העבודה הקלינית נעשית ע"י אילון טרפייטיסק - חברה ששסודה ע"י פרופ' גוזט בשיתוף עם גורמים מסחריים ועם חברות רמות, שlide אוניברסיטת תל אביב.

## השપעת הפטולוגיה של tau על תא העצב

"תאי עצב, שלא כמו חיים אחרים בטף, חיים בעלי שלוחות ארכות מאד וצינריות הנקראות מיקרוטומול ומשמשות כשלד הגוף וכאמצעי להובלת חומרים בתוך הגוף. הוא הוא חלבן חשוב מאוד במוח הנקשר למיקרוטומול" מסבירה פרופ' גוזט ומשביסה: "המיקרוטומול מורכב מתר-חיזות של החלבן טובילן ונמצא שהחלבן tau עם אינטראקציה עם טובילן ועוזר להפקתו התקין. כשהtau-tau יוצר משקעים בתוך תא המוח או כשהוא עוזר מותץ, הוא הופך לפטולוגי ודבר זה מرتبط במחלות המופיעות בדור כל גיל מבוגר ונקראות טואופתיות. במוח לאלzieimer, בנוסף למשקעים של tau, מופיעים גם משקעים של רעלן עמליאוד

המכון ה证实 בחומרם עליים עכשווי עם מודיען במכון הבינלאומיamerican Institutes of Health NIH במחקריהם שנמצאים בשלב המעבר מהמדע הבסיסי להזקנה ב-FDA ביקש לתרוך במחקריהם ש查明 לא מזיך כטרם יעבור לקבלת אישור אל הקליניקה, כדי לראות שהחומר לא מזיך כטרם יעבור לקבלת אישור FDA-ה.

"מבחןית", היא מוגישה, "זה מספר אובי דורך קרייטיות מאד בהתקדמות של החברה. האחת, שיקילתי תמייה מהמכין לחקר הזונה. מענק המחקר שהונען ל'סמהםון', עוז להתקדם ולעשות את המעדן מהמדובר הבסיסי למדוע שימושי, לבודק את המונען ולהלטת לגבי החומר שאינו אתקום. זו הדיפה הראשית, ובשיטוף חברה ומות של האוניברסיטה וחדר עם שופע עסקין, הקמתה את אונ' טרפיזיטקס. לאחר מכן, קיבלו ז'יקת עירוד מאפי גולדור שוויה המשקיע הראשון. לפניה שנים, בעקבות הפרסום באינטנט, מצאה אונ' קבוצת משקיעים קב"ים וזאלן טרפיזיטקס עברה מיזוג עם החברה של אונ' משקיעים וזה מוקמת כתובונקובר". אכן נסחרת בבורסה הקנדית ומהנהלת על ידי אנשי עסקים וצוות המפתח תרופות. פרופ' גוז משמשת כمدענית הראשית ויועצת של החברה. החומר שצירה בתריסים נמצא כעת בסודה של נסיכות קליניים בצפון אמריקה.

## **בדיקות קליניות של NAP בבני אדם**

התוצאות הקליניות המוצאות על ידי פروف' גוז התקבעו בבדיקותanganisms הסובלים מירידת כויכרין ולמיה, אך בברעם הדקנית. אין מדובר בחוליאלצ'הימר, אלאanganisms הסובלים מבטיות שכחה ומילוקוי זיכרון ולמיה, העולמים לגוזם להשתפרות מחלת אלצהיימר מאוחר יותר. אוכלוסיה כוז, של 144 חולים, ב-17 מטופאות באלה"ב, נבחנה להשתפר במחקר. החולמים חולקו לשולש קבוצות - אחת קבלה איבנו, השנייה קיבלה מינון נמוך של התודיסיס פעם ביום והשלישית טופלה מימיון גבוה פעמיים ביום במשך 3 חודשים. "התוצאות", מספרת פروف' גוזס, "הוא טובות. לא נראה תופעת לואין משמעויות". בשתי בדיקות נמצא שיפור משמעותו של הייצור ולמיה. בדיקה אותה המתקרה ביברמן מספרים. הבחן קרא משמעויות והבחן חזר עליהם. כבר לאחר 4 שבועות של קבלת התוופה הניניאנית מספרים והבחן חזר עליהם. קשבים הבדל משמעות בין התוצאות של הקבוצה שקיבלה את המינון הנגבה לבין קבוצת המינון הנמוך וגוז הדמה. התוצאה המשמעותית והיתה שם 4 שבועות לאחר מון התוופה בפעם ואחרונה, השיפור נוצר משמעויות. המבחן השני היה התאמה של תמונה לתמונות אחרות. והחולמה ראה תמונה על מסך של מחשב ואחר כך ראה תמונה דומה נאות, כאשר אותה מזין והזהה אותה. והחולמה התבקש להציג עלי 4 תמונות דומות נאות, והחולמה הזהה בטעות זמן של 12 שניות. התוצאות הרואו שיפור של מעלה מ-60-65% אצל אצל אצל אלה שטופלו, והתוצאות נשמרו גם ארבעה שבועות לאחר מכן החומר. כשבחומר ניתן לאוכלוסיה של קשישים הסובלים מבטיות זיכרון, לאחר 16 שבועות של טיפול הם התנהגו כמו אוכלוסיה נורמלאלית. "לפיך", מסכמת פروف' גוזס, "מנגנון התוצאות משמעותית בשני המבחנים והחומר נמצא בטוח לשימוש, ככלומר, לא ראיינו בעיות רציניות מבחן גופאות לוואי. מדובר בתוופה נקייה. מכאן ניתן להתקדם הלא לניסיונות קליניים עם אוכלוסיות קליניות נספות. התוצאות הונצחים בشيخו ביזל' האחרון בסנס אלצהיימר ומואן מתכננים באופן נמרץ מאד את הניסין הבא, שיחיה בחולמים הסובלים מ-Frontotemporal dementia-ם".  
באלה"ב נבדק פוזום שרופאים מסן-פרטסקו קיבלו מענק לעובד על הגיטושים עם אלון והניסין הקליני יהל כל הנאה-ה ב-2009. לגביה חוליאלצ'הימר, אומורת

**פרופ' גוזס כי הניסיונות הקליניים יהלו לאחר שאלון טרפיוטיקס תציג שותפות אסטרטגית עם חברה גורלה יותר.**

מחוץ ל-*tau*. בחולים אלה, 16 אחוז מהמוח עבר נין בשנה. חולמים אלה חיים רק 5-3 שנים כשבוגרים. אומת פروف' גוטס, קשורות ממקורי הדמנציהanganis בגולגולאים בין 45-65, אומת פروف' גוטס, קשורות ממקורי הדמנציהanganis בגולגולאים בין 45-65,

"אנ' עוברים ב謄בדה על התווויות נספות וגם על המנגנון כדי לנסתות ולהבין כיצד פועל. בימים אלה עורכת אלון ניסין קלמי בסכיוופרניה בשיתוף עם פסיליאטרים. גם בסכיוופרניה יש פגעה במיקרוטומבי. הניסין הקלמי זה נמצא בששלבי סימן וJECTOBן גץ מתח ברוחנאות".

ההטמיה במוח (אסתrozיטים) ותומך בתאי העצב. ADNP חיוני לתפקיד וליצירתיות הקטנים מتوزח החלבן ורקטו לדעת אם הם מוחקים את פיעולו החלהבן. מצאו מקטע רקען מאוד, החוזר את המוחסום דם-מוח, שאיתו עכבי להחלינוס נורוליס. כמלוקלה בקפיטה. הבלתי עובר את המוחסום או יכולן להחדרם לשליטה מוגנה.

התקווה שבתרסיס

**פרופ'** נחש מצוותה פיתחו מהמקטע של ADNP תריס שנותן בשאייה לא'.  
"בנוחרים יש כל' דם ורבים והתריס חודר לציטוזיות הדם ועובד דורך מערכת הדם  
למהוח", אומרת פרופ' גוזס. "קראנו למקטע שלנו NAP ולפומולציה של התריס  
אלתוך האך AL-108".

בשלב זה של פיתוח התורופה יסדה פרופ' גוזס את החברה אלון טרפייטיקס, על שם אביה, יצחק אלון. לטורפה ניתן בinternים אף שם גברי – "בורקן".<sup>1</sup> הדבוקה את התורופה הניסיונית ננד הרבה מאוד ועלמים הוראיינו שרייכמן מראוד נמנומים שללה מגנים על נורווגים מפני מוות. בראש מוח של אדם מצאנו הנהנה ננד עקה חמוץנית. מצאנו גם השפעה חיובית של התורופה הניסיונית על נתונים ממוחות של תסמונת דאון. אך סכודים ש- davunetide מייצב את המיקרוטומבייל בזוק החאים. למשל, בהוספה אבן כירור, נוצרים צברים ורסניים של טובלין וכמושיטים אבן בכירור בעוכחות davunetide או מעכבים את ההרס. המסקנה היא שאגיליטו חומר, שהשלק השוב במגעו שלו הוא לייצב את המיקרוטומבייל וכן למנוע את יצירת tau-הפטולגוי.

#### **ניסיונות פרא-קליניים בבעלי חיים**

מפני יצירtau לתalgoן.

"בדקנו שלושה מודלים ל- $\tau$  פתולוגי בעורקים. ראשון יצירנו מודל של חסר ADNP בחולבן. חיסול הביטוי של ה-ADNP היה קטלני, קרי, לא נוץ מוות. לעומת זאת, אם אנו יצרים מזב בו רק חצי מהוגנים העכבריים מכתא ADNP, נפטרות מזמן פגיעה בהוליך הלימידה ויצירתו  $\tau$  פתולוגי. במערמות ולול ניטן NAP כבממשק כשבועיים בתורסיס לאך ונמצא שהפתולוגיה של ה- $\tau$  התעכבה וכושר.

במודל השני,tau שפוחת בירישלים, יש בטוי יותר של מוטני (שתי מוטציות) לעומת, שאומנות לעורף של tau מוגוזן. לעומת זאת יש בעית ביצירון ולמידה וכשאננו מטפלים בהם פעם ביום על ידי מแทน NAPtau לאורך מספר חדשניים, מצאנו שאנו מעכבים את זההו היותר ו גם מוגוזים זיכרון בפרק זמן קצר. ראיינו גם שיש ערך של שקייעת tau בעכברים שתופלו ועל כן נוצר עיכוב בזיכרון לטווח קצר.

המודול השלישי הוא של מחלת אלצהיימר בעכברים, המתבטאת כהמיצאות משקעים של tau ומשקעים של עAMILAIID ביתא, הנוצר מ-APP (Amyloid precursor protein)). והוא מציג במרקם אופייני למחלת. נסף ל-tau APP. בעכברים הלא מצאנו ירידת דרוםיטית ברוחן היtier של tau. נתנו לחיזוק APP. בעכברים הלא מצאנו ירידת חרושים ומיצאו (בשיטורך עם מעבדות davunetide) פעם ביום במשך שלושה חרושים ומיצאו (בשיטורך עם מעבדות CABOTAB) שיפור ביכולתו וירידה בפטולגיה של tau ובוטס' מצאנו גם ירידת קלlea.

www.scholarlyone.com

חברת אלון טרפייטיקס הוקמה לפני מספר שנים. פרופ' גוזס מספקת על נסיבות הקמתה: "גלויז הלבן חניינו חדש. גלויז מקטעה פעיל והשנתו שאנו יודעים חילק ממנען הפעולה שלו. לכן, השתיינו שבדאי להקים חברת הזנק (Start up.). באותה תקופה עבדתי על מספר חומרים. הפרויקט שלטנו היה אחד מהראשונים שקיבלו תיכינה מקרן שנהלת על ידי ד"ר האוורד פילט בקרה", שמרתה לומדים במכון בשתי מחלות אלצהיימר ובשתי התזוזינות והירidea בגונזיה

# כיצד המוח מפיצה את עצמו על חסכים חושיים או: האם העיוור שומע טוב יותר?

פרופ' צבי וולברג בדק האמנים עוורים שומעים טוב יותר מראים ומדוען; האם מדובר ביכולת קשב טובה יותר בשל היעדר גירויים ויזואליים או בשינויים מבניים במוח, כתוצאה מהעיוורון?

טל דניאל

כך למשל, כשהאני שוכב ושומע מוסיקה קלאסית, אני נהוג לעצום את עיניים מנת להתרכו בשמייה וכדי ששם גירוי ויזואלי ישיח את רעת. לעומת, אני 'מכבה' עוזר אחד של מידע סנסורי (ראייה) על מנת להתמקדש בעורוץ אחר (شمיעת). והוא ביטוי לרמת קשב גבוהה יותר, גם במקרה אדם בעל ראייה תקינה. זו אפשרות אחת. האפשרות האחרת היא שביעירורים, משום הפגיעה הפיזית בחוש הראייה ואין יכול אוזורים במוחה המפענחים את המידע של עוזר חושי זה, עוזר חושים אחרים, למשל שמייה או כל מערכת חוש אחרת שאינה פגעה, 'מנצלים' זאת, פולשים לאזורי הפעירים, וכך מגיסטים אוזורי מוח נוספים לעיבוד המידע של העורצים הסנסוריים שלא נפגעו. דוגמא נוספת ליכולות סנסוריות משופרות של עיוורים באח לכלל ביטוי ביכולתם ללמידה ולעשות שימוש בכתב בריל מהר יותר ובכישות רביה יותר, בהשוואה לאנשים בעלי ראייה תקינה. במקביל, חוקרים שונים חקרו את השאלה האם לאנשים הסובלים מחירשות יש יכולות ראייה משופרות בהשוואה לאנשים בעלי שמייה תקינה. התשובות לכך בספרות המדעית שונות ולעתים סותרות זו את זו. בהכללה ניתן לומר שלחרשים מלידה יש אול', מבחינות מסוימות, פיצוי על בעיות השמייה, אך מאידך מוציאים אצלם גם מגבלות ראייה מסוימות. לדעת חלק מהחוקרים,

**ה** נחה רוחות מאר גורסת שעיוורים שומעים טוב יותר מבני אדם בעלי ראייה תקינה. פרופ' צבי וולברג, נוירופיזיולוג מהמחלקה לזואולוגיה באוניברסיטת תל-אביב, חקר האם יש בסיס מדעי להנחה זו ואם כן, האם הזרב מהו ביטוי לכך שהמוח מפיצה את עצמו על חסכיםחושיים כמו עיוורון או חירשות באמצעות שינוי מבניים במוח, או שלמעשה מדובר רק בכטורי קשב גבוהה יותר, תוך שימוש מוגבר בחושים האחרים. בהרצאה שנשא בחודש מרץ האחרון במלון "שבעה המוח", במסגרת העמותה הישראלית למדעי המוח, שברואה עמד בעבר, ניסה להסביר על שאלה זו.

## השאלת המחקרית

"יש עדויות לכך שעיוורים עושים שימוש בהדרך של גלי קול לאיתור מכשולים וחפצים שונים הנמצאים בדרכם", אומר פרופ' וולברג. "עובדת זו מעלה את השאלה שהוצגה לעיל: דהיינו, האם יכולות המוחות הווים, של ניצול מערכת השמייה כתחליף למערכת הראייה, היא רק ביטוי למלת קשב גבוהה יותר (alertness), או אפשר שהוא ביטוי ליכולות שמייה מוגברות כתוצאה ממשינויים כלשהם המתרחשים במוח בעקבות העיוורון. בקיצור, שתי האפשרויות קיימות.



אותו כדי לשחרר אנרגיה, וכן הוא נשאר לכוד בתוכם". הוא ממשיך ומסביר, "כל שתא פעיל יותר הוא קולט יותר מהחומר הזה, וריבתו בתא גול והולך בהשוואה לתאים אחרים שאינם פעילים באותה מידה. הינו 'מרמים' את התאים ובאמצעות שיטות אוטודיזוגרפיות והיסטולוגיות, מזוהים את האזורים הפעילים יותר בתגובה לגירויים השונים. כדי לאט אזורים פעילים במוח, מוקן איפוא החומר להחל הבטן של בעל החיים הנברק, במקרה שלן חולד עיזור; משם, לאחר מספר שעות, הוא מגע עם אותו חושף והוא גירוי הקול ההוא. את האתרים הפעילים במוחו ניתן אז לאט בשיטות שצוינו לעיל. כך, למעשה, זיהינו את האתרים המופעלים במוח על ידי גירוי הקול והאור".

## הממצאים

"במציאות טכנולוגית אלו וכן תוך שימוש בשיטות אלקטרופיסיולוגיות שהוכיחו קורט לין", מסביר פרופ' ולברג, "גילינו שבנוסף לאזורי השמע הרגילים שבמוח, המאפיינים מקריםים בכלל, גם אוזרים, שבמקריםים עם ראייה תקינה מופעלים על ידי מערכת הראייה, מופעלים אצל החולד העיוור על ידי גירויים אקסטומים. שני האזורים שהפועלו היו הגערין התלמי הראייתי (Lateral Geniculate Nucleus) וקליפת המוח הראייתית (Visual cortex). ככל מר, היה לנו אינדיקציה לכך שאוזרי ראייה ראשוניים במוח החולד מופעלים על ידי גירוי שמע ומם הסחם משמשים אותו לצרכי שמעה. ראיי לציין בהקשר זה שהקומונו-קיצית התת-קרקעית של החולד עם פרטאים אחרים, בין אם מדובר בגערין העל-תצלובי (Suprachiasmatic Nucleus) הנמצא בהיפופתולמוס, אוור מוחי בו נמצא "השעון הביולוגי" הקובל את המוחוריות היוםית.

**מסלול האינפומציה השמעית למערכת הראייה**  
עם המידע החדש שמצאו, ביצעו צוות החוקרים למצואו את מקומו של הקולט השמעית הפולש אל מערכת הראייה ומפעיל אותה. "כדי להסביר על שלאה זו", מסביר פרופ' ולברג, "השתמשנו בסמן Horseradish Peroxidase (HRP) אשר מחד שכאשר הוא מוחرك ליד הדרנורידים של תא עצוב הוא נקלט על ידי התרכזים המונונים ושלוחות מסוימות של עצב הראייה, ומה לבבי הרגישות הקיימות בכל זאת לאור ומאננת את הפעולות הצירקטית? מסתבר שלא כל מסלולי הראייה מנוננים ושלוחות מסוימות של עצב הראייה, יוצאות מהעין העוריה אליה חודר האור דרך העור, הפרווה והשרירים ומגיעות לגרעין העל-תצלובי (Suprachiasmatic Nucleus) הנמצא בהיפופתולמוס, אוור מוחי בו נמצא "השעון הביולוגי" הקובל את המוחוריות היוםית.

לאחר שמצא כיצד גיש ששל מערכות הראייה לטבות מערכת השמע, מעה

היתרין בא לכל ביטוי בעיקר בראייה מרחבית (visuospatial) משופרת באופן מסויים. אך כאמור מודענים אחרים חולקים על כך".  
השאלה המדעית שהציג פרופ' ולברג, הייתה "אם אכן העיוור שומע טוב יותר, האם זו תוצאה של הליכים נירופטלטיים בין-אופנתיים (cross-modal), פונקציונליים (neuroplasticity) וסתורקטואליים (metathresholds) במוחו של העיוור?". שאלת רלוונטיות נוספת שעלתה באותו הקשר הייתה "האם יכולות שמעה משופרות של העיוור, אם ישן אליו, תלוית במועד בו מערכת הראייה נפגעת. למשל, האם רק לעיוור מלידה, או כוה שאיבד את הראייה בתקופה הפלסטית של ההתפתחות לאחר הלידה, יש יתרונות שימושיים; או גם כאשר העיוור הופיע בגיל מבוגר יותר".

**התחליה**  
"את המחקר בתחום זה התחלתי בשלהי שנות השמונים, עם צוות של תלמידי מחקר, מטודניים ודוקטורנטים", מסביר פרופ' ולברג. "לצורך זה נקבעו במספר שיטות שעיקרן רישום פוטנציאלי שדה מעורדים ופעילות חשמלית של האים בודדים במוחם של בעלי חיים שונים בתגובה לגירויים אקסטומים וויאואליים. כמו כן, תוך שימוש בשיטות היסטולוגיות והשمعה באמצעות הנקלטים העצביים המעורדים בתהליכי הראייה והשمعה (באמצעות הסמן 2-Deoxy-D-glucose). תיאור מפורט של כל השיטות האלה ידועש מאtentנו מאמר גדול ואורך לשלצומו ולפרק, תוך הראה שישות אלה בעיקר מכוורות, סתפק כאן בממצאים העיקריים ובמסקנות".

**המחקר**  
המודל הראשון שנבחן היה החולד העיוור, או בשמו המדעי Spalax ehrenbergi המכוסה תה קרקי, עיוור כמעט לחולstein מלידה, עם שריד של עין המכוסה בעור ובכיסרו, המסוגלת לחוש ולה辨ין ורק בן אוור לחוש. את מרבית חייו מבלה החולד מתחת לקרקע ועל פני השטח וואם את התלויות שהוא מייצר תוך שהוא חופר את מערכת המנהרות שלו. כל פרט כי בנפרד במערכת מנהרות שלו ורק בעונת הריביה מתקיים מגש בין זכריהם לבין נקבות. "בדיקות היסטולוגיות ואשוניות מצאו שככל אותם אוורי המוח אשר במרקם בעיל העצבי 'ההיסטוריה' בין התלמים הראייתי (Lateral Geniculate Nucleus) לבין האקסון, הוא נקלט על ידי הטרמינלים העצביים וורם בכיוון החוף, דהיינו מכאן האקסון ועד לעין התא וממלא אותו (Retrograde labeling). את החומר עצמו ניתן אז לאט בשיטות היסטוכימיות. השימוש בשיטה זו אפשר, איפוא, לאט 'מאיפה ולהיכן' מגיעות השלוחות של תא עצב. מסתבר, כי הקשר העצבי 'ההיסטוריה' בין התלמים הראייתי (Lateral Geniculate Nucleus) לבין המתקשת מכך היא השםידע השמעית 'פולש' למערכת הראייה היסטורית בرمאה התת-קורטיקלית, עם הסתבותה בגובה ברמה התלמי, וממנה מגיע אל קליפת המוח הראייתית. כדי לבחון הנחת עכורה זו והתחלנו לעקוב אחר המסלולים השוניים של שתי המערכות ומיצטו שמקור המידע השמעית הוא ברעין השמעית שבמוח התיכון (Inferior colliculus), שבאופן טבעי, ככל היונקים, שולח את השלוחות האפרנטיות (afferents) שלו אל הגערין התלמי השמעית (Medial Geniculate Nucleus) והנה בחולד, האקסונים העולים ממנה לטלמוס השמעית שולחים שלוחות צדדיות (collaterals) להלמוס הראייתי. ככל מר, אותן השמעית הולך במקביל גם לאוורי השמעיתים המקוראים וגם עבר לתלמוס הראייתי ומשם ממשך בדרך הרגילה לקורטקס הראייתי".

לאחר שמצא כיצד גיש ששל מערכות הראייה לטבות מערכת השמע, מעה מה משמשים אוורי ראייה היסטוריים אלה בעוד העיניים המוניות כמעט למחייתו ורק בין אוור לחוש? האם רק לצורך האפנון (modulation) של הפעולות הצירקטית (מוחוויות יומ/לילה) המאפיינת מקרים תת-קרקי זה, או למטרות אחרות? כדי לנסות להסביר על שלאה זו, הינו, להוות את האוזרים במוח של החולד המופעלים על ידי גירויים אקסטומים ושוניים והבזקי אודר, השתמשו החוקרים בחומר 2-Deoxy-D-glucose והוציאו גלוקוז הנקלט על ידי תא המוח כפיפ שמתאר פרופ' ולברג "זה אנלוג של גלוקוז הנקלט על גירויים אינטנסיביים כמו הגלוקוז עצמו. אך שלא כמו גלוקוז רגיל, הראים אינם מוסgalים לפר-



פרופ' צבי ולברג

**איור מס' 1.** חולד עיוור – (Spalax ehrenbergi)



בכל המקרים נעשתה השוואת העוצמת השמיעה עם בני אותו מין בתנאים נורמלאים. הממצאים, כפי שמספרת פרופ' ולברג, הם כדלקמן: "בכל המקרים מצאנו שאורי מוח שבמקורה הם אוזורים ריאתיים, וב奇特ות ביקורת הרואו מתגבות לגירוי אודר, בחיות הניסוי 'טיסו' לטובות מערכת השמע" (או איור מס' 2). לעומת זאת, 'הפלישה' של עורçi עצב שמייעתים אל אוזורי ראייה אינה מאפיינת אך ורק את החולד שהוא עיוור אבולוציוני כבר למשך מיליון שנה, אלא גם בעכלי חיים שבתנאים טבניים הם בעלי ראייה תקינה, אך מאבדים את הראייה בשלבי התפתחות המוקדמים שלאחר הילדה".

## האם השינויים הללו באים לככל ביטוי ביכולת השמיעה?

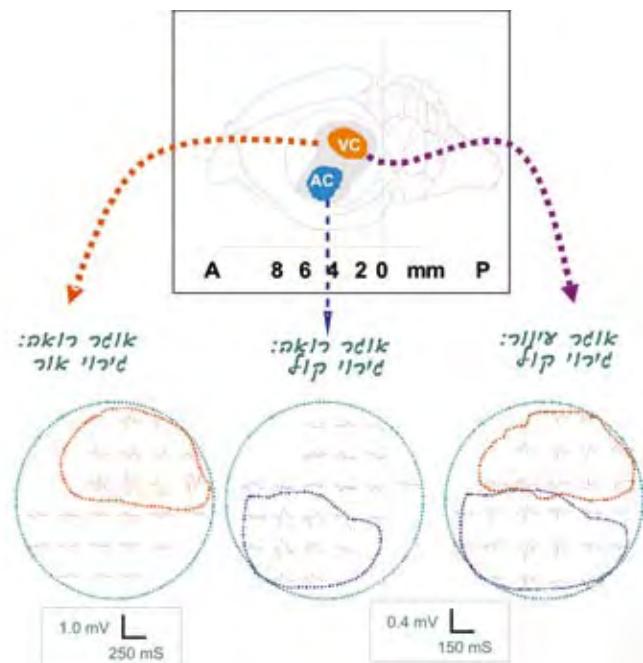
כדי לבדוק WHETHER זה שיתר פרופ' ולברג פולולה עם פרופ' Ricky S. Heffner מהמחלקה לפיסיולוגיה של אוניברסיטת טולדו שבאוהיו, אמרה"ב – מומחה בעלת שם עולמי בתחום השמיעות של בעלי חיים. בניסויים התנהגו תאים שערכבה באוגרים בעלי ראייה תקינה ובכלה שנגרם להם עיוורון מיד לאחר ההמלטה, נמצאה שבאגרים עיוורים היבטיות לצהה של הפניה הראש הרפלקטיבית אל מקור קול במרחב, הרובה יותר אטיות בהשוואה לו של האוגרים הרואים. במקרים דומים שנעשו בעכלי חיים שונים, על ידי חוקרים אחרים, נמצאו שלחותלים ולחתומים (Ferrets) שעיניהם נחסמו זמן קצר לאחר ההמלטה, יתרון ברורו בויהו מיקומו של אותו שמע במוחם.

השאלה המתבקשת מآلיה, בעקבות ממצאים אלה, היא האם גם באדם עיוור מתרחשים שינויים דומים? בבדיקה התנהגותות שנעשו, ועודין געשית, במערכות שונות בעולם, כגון בבחנה בין אדם עיוור לבין אנשים אחרים, נמצא שליעורים מלאיה או שהעיוורון התרחש אצלם פחות או יותר עד גיל 3, יכולת טוביה יותר, בדומה למובהקת, לאיתור מיקוםם של אותן שמע במוחם. יתר על כן, בדיקות באמצעות הדימה מגנטית פונקציונלית (fMRI) הראו שבמוחן השמיעה של דיבור, אצל עיוורים קורטיקליים הקשורים להזנה ופיענוח של אותות שמע, כולל דיבור, נדלקו, בעודם מפעילים קורטיקליים ריאתיים. כמו כן נמצא שפרט לאוזרים הקורטיקליים בהmisferה השמאלית, הקשורים בຄילטה ובהבנה של שפה, מופעלים גם אוזרים מקלילים בהmisferה הימנית וכן אוזרים הקשורים בראייה. האם 'הפלישה' העצבית של מערכת השמע אל מערכת הראייה באדם העיוור עשו אותו מסלול שמאנו

במודלים הניסויים על כך אין עדין השובה.

"עתה, צאו והשיבו מה המשמעות והחשיבות היחסורית של יכולת שמיעתית מוגברת כזו לבני העיוור", מציין פרופ' ולברג ומסיים בציוט מספרו של ז'וז'ה סראמנגו 'על העיוורון': "החולד הוא ראייה של מי שלא רואה".

**איור מס' 2.** פוטנציאלי שדה מעוררים (Field Evoke Potentials) (בקליפת המוח הריאיתית (VC) ובקליפת המוח השמיעית (AC) של אונר זהרב (Mesocricetus auratus) עם ראייה תקינה, ושל אונר עיוור. ניתן לראות שבאוגר העיוור, גם קליפת המוח הריאיתית, בנוסף לקליפת המוח השמיעית, מופעלת על ידי גירוי קול.



פרופ' ולברג את השאלות הבאות: "בציד 'ירועות' השלוחות העצביות שמקורן במערכת השמע להתחות לעצמן את הגוף והמסלול כדי להגיע אל הגערין הריאתי, שהרוי זה לא המסלול הריגל והטבי שליח? ושאלת שנייה, 'האם טיפולה זו מאפיינת רק את החולד שהוא עיוור אבולוציוני, או שהוא קיימת גם אצל אורGANIZMS אחרים, UIORINIS KONGNITILIM או ככל שנתעורו במהלך חייהם, מילל בני אדם?' לשאלת הראונה יש שתי תשובה אפשריות: יתכן שההדים שאים מקבלים את האנתרופומיציה הרגילה למערכת הראייה, משלhorim סמן כלשהו 'המאות' לשולחות השמע לאן להגעה. אפשרות אחרת, המאפיינת אויל את כל היזנקים, היא שעם הלידה יש שלוחות טביעיות כאלה ובמהלך ההתפתחות הפוטנטיאלית, תוך התארגנות והתבססות של מערכות הראייה והشمיעה, מתנוונות השלוחות הלא ולונטיות, שהרוי המערכת אינה צריכה אותן. לשאלת זו עודין אין תשובה חד משמעית ויש אנדרקזיות לכך ולכלאן".

"אשר לחולד העיוור, מצאנו שהוא נולד עם מערכת רטינופוגלית נורמלית, אך עם מספר קטן יחסית של שלוחות עצביות. בשובועות הראשוניים של ההתפתחות הפוטנטיאלית מתנוון רוכ מסלול ראייה זה ונורם לכך שבמבחן המקובל של המונח – החולד עיוור. ניון זה מושה התארגנת מחדש של מערכת השמע, דבר הבא לבלל ביטוי בהפעלה של אוזרים ריאתיים היסטוריים והוספה ככל הנראה של יכולות מיוחדות ומוגברות של מערכת חוש זו.

רצינו לבדוק אם היליך זה מתרחש רק אצל בעלי חיים אחרים שאנים עיוורים באופן היסטורי, אלא שנגרם להם עיוורון בתוצאה מתונה או שאנו גמינו לכך".

## תופעה ייחודית לחולד?

פרופ' ולברג וצוותו ערכו ניסויים דומים,ALKTROPFISYOLOGIM, היסטולוגיים והיסטוכימיים, באוגרים (Mesocricetus auratus), שנגרם להם עיוורון מיד לאחר ההמלטה; בחתולי בית (Felis catus), שעיניהם נחסמו סמוך לאחר ההמלטה על ידי תפירה עפיפהם; ובחתול שascal מ-Hydrocephalus ועיניהם מנוגנות חלקית.

## בחודש אפריל 2009 נערך הכנס ה- 61 של האקדמיה האמריקאית לנירולוגיה (American Academy of Neurology) בארצות הברית. שני רופאים שנכחו בכנס העלו את התרשומות על הכתב

טוב יותר.  
במהלך הכנס היהודי מוערכ בויכוח: חברת פרטיטי בארצות הברית מציעה בדיקה לאיוור המוטזיה-B LRRK2 לחולי פרקינסון ממהר ממהר עלות - 25 דולר. מטרת החברה היא לשכנע מספקים חולמים להבחן, כדי לבצע מחקר גנטי. רופאים רבים שהשתתפו בפגישה בה הצינה החברה את פעילותה מתחו ביקורת על אופן ביצוע המחקר: כי קורתם נסובה על היעד ייעוץ גנטי לאלה שהתגלו כנשאים (יעוץ אפשרי לעתים רק דרך הטלפון) ועל כך שהחברה אינה אוספת מידע קליני מדויק על הנבדקים. עד כה, לא ברור מה היה ומה ההיענות של חולמים בארצות הברית להיבורק לבן, והידין בנושא נגמר ללא מסקנות."

**ד"ר בוריס שיכמן, היחידה לנירולוגיה, בית"ח הדסה, הר הצופים:**

### מה המידע המעניין ביותר ששמעת בכנס?

"אצין שני דברים. הראשון הוא עבודה מבוסטון, אוניברסיטת הרווארד, המתארת תוצאות של ניסוי חדש שהואה יעילות גבוהה של התכשיר האימונוסופרטי פינגולימוד (Fingolimod) במתן דרך הפה לעומת Avonex. הדבר השני הוא תוצאות מבחן של הניסוי ECASS 3 של טיפול ב-PAt בחולן זמני בן 3-4.5 שעות לאחר הופעת אירוע מוחי איסכמי."

### מה הייתה תרומתך בכנס?

"הציגי עבדה על "Headache In Familial Dysautonomia Patients", דיסאוטונומיה משפחתיית עם סוג העברה אוטוזומלית רצטיבית, הפוגעת בעיקר ביוחדים אשכנזים מלוחה בנינו מתקדם של מערכת העצבים התוחשית והאוטונומית. בעבודה שעשינו, חולוי דיסאוטונומיה דיווחו על כאבי ראש במחלק החיים בשכיחות דומה של כאבי ראש באוכלוסייה הכללית. עם זאת, לא היה אף מקרה מתראים לתיאור של מיגרנה למורות הקיטים של מיגרנה אצל קרובי משפחה שאינם סובלים מדריסאוטונומיה. נמצא זה מעניין כי ידוע שהחלבן נושא אצל חולוי דיסאוטונומיה.

המצאים שלנו תומכים בהשערה בדבר מנגן הומורלי לצabi וראש מגנטיטים.

כמו כן הצתי פוסטר שני - "Sandfly Virus Meningoencephalitis", אשר מתאר מקרה של חולה שהייתה מאושפזת בבית חולים הדסה הר הצופים בשל אנדיפטיטים שנגרמה על ידי Sandfly virus של Naples subspecies Phleboviruses. האבחנה נעשתה בעזרת בדיקות סרולוגיות בחולה".

**ד"ר רוי אלקלעי, היחידה לפרקינסון והפרעות תנעה נספות, מחלקה לנירולוגיה, אוניברסיטת קולומביה, ניו-יורק:**

מה המידע המעניין ביותר ששמעת בכנס? "המידע החדש שהוא בכנס בתחום הפרעות התנועה, 특히 בז'יגר לנטויה הוכיחים לחולי הפרעות תנעה ולגרמי הסיכון הגנטיים למחלת פרקינסון. אתמקדר בנושא האחרון, מוחר וזו חומר המחבר בו אני עסוק. מחלת פרקינסון שיכת, ככל הנראה, לקבוצה גדולה של מחלות שכיחות יחסית, שנראות הן בגל גורמי סיכון גנטיים והן בגל גורמי סיכון סביבתיים (מחלות מולטיפקטוריואליות). ריבוי הגורמים למחלת מוגדר כהמולה של מחלות הסיכון לחלות הקשורות לה. עד כה התגלו 6 גנים, שמוטציה בהן מעלות את הסיכון לחלות בפרקינסון, וכן נמצא מספר גורמים סביבתיים שימושים את הסיכון לחלות במחלת, בכלל השיטה לחומר הדבירה והיעדר חשיפה לעישון. למרות זאת, רוב נשאי המוטציות בגנים הללו ורוב אלה החשופים לגורמים סביבתיים, לא מפתחים את המחלת. בכנס האחרון נשאה מאמץ של מספר קבוצות נפרדות לבדוק אינטראקציה בין גורמי הסיכון הסביבתיים לגורמי הסיכון הגנטיים. המזגת המעניינת ביחסו הראות שוצעו מוח מעלה את הסיכון לחלות בפרקינסון באנשים של ריאניטים מסוימים של הגן ALPHA-SYNUCLEIN, אך לא באחרים. זהו ניסין ואשוני לביר אינטראקציה בין גורמי סיכון סביבתיים וגנטיים. ככל הנראה, התשובה לשאלת 'מה הם גורמי הסיכון לפרקינסון' היא מורכבת וכולת אינטראקציות כדוגמת זאת.

באופן ספציפי, באוכלוסייה היהודית ובמיוחד בקרב אשכנזים, מوطציות באחד שני הgenes ABA ו-LRRK2 GBA מועלות את הסיכון לחלות בפרקינסון באופן משמשותי (פי 6 ו-20 בהרבה). רוב הנשים לא יפתחו פרקינסון והשאלה מי מהנשים של מוטציות אלו יפתחת את המחלת תליה, נראה, גורמים נוספים - גנטיים וסביבתיים. אם נצליח לאתר גורמים אלה, ניתן שבעתיד הקרוב תוכל להפחית את שכיחות המחלת".

### מה הייתה תרומתך בכנס?

המחקר אותו הציגה קבוצת החוקרים של ה-B-AAN השווה נסאים של LRRK2 שפיתחו פרקינסון לפני גיל 50 לחולים אחרים. הנשים הדגימו פחות רעד ויורד סימנים אקסיאליים של המחלת, בעוד שבחור כל אוכלוסיית החולים נמצא שרעד קשור במחלת קלה יותר, עם סכירות מוגה יותר להתדרדרות קוגנטיבית ומוטורית. נשאי הגן בקרב החולים הצעירים לא הרגימו פגיעה קוגנטיבית ומוטורית. נשאי הגן בוגרים יותר, המלצות, אכן, על מעקב לאורך זמן אחר חולמים נשאי הגן כדי לאfine את מחלת המחלת של נשאי LRRK2

# נבר עם נפילות חזרות, הידרוצפלוס וחלבון נבוہ בנזול השדרה

עורכת המדור: ד"ר לאה פולק | מקרים חריגים ומלמדים  
ד"ר אוולין שבצוב

ב尤ור בעצב הרואה, בכיאומה אופטית או במוח. נדי למיצוא את הגידול בחוט השדרה. גידול זה שכיה במחלה 1

.Neurofibromatosis type 1

בחוט השדרה, מופיע הגידול בעיקר באחור הגבי אך פיזיר רב מוקדי הוא נדי. לעומת זאת, גידולים אשר מופיעים לאורח חוט השדרה הם ברור כל תזאה של פיזור גורומי מסטרוציטומה צרבליית - Drop Metastases -

אסטרוציטומה של חוט השדרה תוארו גם מקרים נדירים של פיזור גורמי לפטומיניאלי.

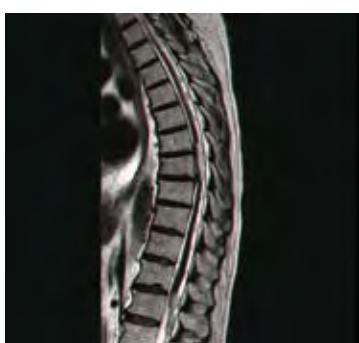
הביטויים הקליניים של אסטרוציטומות בחוט השדרה הם כאבים סגמנטליים עם סימנים של מיאולופתיה. כ-15 אחוז של החולים תוארו הידרוצפלוס ובczęść פטמות, כתואזה מצמצמות גבורה של נזול השדרה עקב חלבן מגבר והפרעות ספיגה אשר נבעות מכך.

השדרות של 5 שנים אצל חולמים עם אסטרוציטומה ברמת מאיורית נמוכה לאחר כריטה מלאה היא כ-95-100 אחוז וב-65-80 אחוז לאחר כריטה חלקית.

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

ד"ר אוולין שבצוב, המחלקה לכירורגיה, מרכז רפואי אסף הרופא, צרפין

- MRI-T2 sequences :  
גידול אנטרורולי תורקליל לאורך  
שני סגמנטים



- MRI-T2 sequences :  
גידול באזור הסקרלי



ן, 58, עם סוכרים יותר לחץ דם, הגיע לאשפוז עקב נפילות חזרות. לפני השנה הופיעו קשיי הליכה ובורו באופן הדורתי. בחוללה לא היה מסוגל לקום מהместה ללא עוזה, בהליכה נתה לפול לאחר מספר צעדים. בȠיפה האחרונה שבר את הורע השמאלי. החוללה שלל כאבים, הפרעות תחושה, או הפרעות בתפקוד היידיים פרט לרעד קל. ב- 4-5 השנים האחרונות הופיעו קשיים בהלטה שtan וטופל באורוגן.

בביקורת נירולוגית לא היו הפרעות קוגניטיביות. נמצאו סימנים פרימריים בשתי הרגליים, יותר מיomin, וסימנים צרבליים קלים דו-צדדיים. כמו כן נתקלו סימנים קליניים של פוליטניופתיה תוחשית קלה. לא נמצא פلس תחשושי והתחששה העומקה הייתה שמורה. הליכתו של החוליה הייתה ספסטיבית ועל בסיס רחוב.

בדיקות דם כולן סקיירה למחלות קולן, רמת ויטמין B12 וחומצה פולית, היו תקינות.

CT מוח הרואה הרחבנה של כל החדרים עם שינויים בחומר הלבן הפרא-נטוריקולי.

MRI של ראש הדגים הרחבת חדרים אשר עלולה להתאים ל-NPH (Normal Pressure Hydrocephalus).

בצע דיקור מוגני אשר גילה עלייה בחולבן 1136 מ"ג/מ"ל (הנורמה - עד 45 מ"ג/מ"ל). לא נמצאו ויבר תאים או אטיפיים ורמת הסוכר הייתה תקינה. תרכיבות נזול השדרה לחידקים (כולל שחפת) היו שליליות. כמו כן בדיקות סרולוגיות EBV, WNV, VDRL ו-HIV היו שליליות.

ב-EMG נמצא עדות לנירופתיה אקסונלית סנסורית קלה - יתכן שעיל וקע סוכרת.

בהמשך, בוצע MRI ע"ש לכל אורכו שהדגים תהליכי אנטריאדרולים מרוכבים, בעיקר באזורי גבים ומותניים ובאזור הצווארי הנמוך. התהליכים עברו האדרה אחרי הופעת גורלניים. הועלה חשד לתהילך נאופלסטי רב מוקדי (ר' תמונות (1,2).

החוללה עבר בירור מكيف לשיללת תהילך תופס מקום ראשון, שהוא שלילי. בכיפסיה מאחד הנגעים אובדן Pilocytic astrocytoma.

## דיון:

אסטרוציטומה הוא הגידול השכיח ביותר של המוח ומהווה כ-50 אחוז מהגידולים הראשוניים של מערכת העצבים המרכזית. לפי דרגת הממאיירות קיימים הסוגים הבאים של אסטרוציטומה (WHO):

1. אסטרוציטומה פיליציטית (Grade I)

2. אסטרוציטומה דיפוחית (Grade II)

3. אסטרוציטומה אングפלסטית (Grade III)

4. גליובלסטומה מולטי פורמה (Grade IV)

אסטרוציטומות עם דרגת מאיורית נמוכה גדלות בעיקר בקו האמצע של המוח ואילו אסטרוציטומות עם דרגת מאיורית גבוהה יותר נטנות להופיע בהיפרפרות של המוח הגדיל ובנשר.

אסטרוציטומה של חוט השדרה שכיחה הרבה ועלולה להיות מאיירה או שפיריה יחסית. היא מופיעה בשכיחות גבוהה יותר אצל ילדים.

Pilocytic Astrocytoma עלולה להופיע בכל מקום של הגוף העצבי, אך שכיחה

**אלצהיימר**

- טיפול במחלת אלצהיימר בתכשיר חדש - מעכט של האנזים גמא-סקרטואז - למניעת התקדמות המחלת. המחקר הוא בינלאומי, אקראי, כפול סמיות בפאהו III, מיועד לחולים במחלת אלצהיימר ברוגת חומרה קלה עד בינוני המטופלים כבר בתרופת מקובלת במחלת, אשר יקבלו בנוסף מינון נמר או גבואה של תרופת המחקר או פלצ'בו במשך 23 חודשים. בהמשך מתוכן מחקר פתוח, במסגרתו יקבלו כל המשתתפים את התרופת הפעילה.
- פרטים אצל ד"ר סבתאי, בית איכילוב, טל: 052-4266741  
03-6974913
- פריטים אצל ד"ר גולדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218

**טרשת נפוצה**

- מחקר השוואתי רנדומאלי, רב מרכז, מבוקר פלצ'בו ומשווה לתוכשיר טיפול בדיסקינזיות. הטיפול הקורם ימשך במהלך הניסוי שנמשך חודש, וכלל אשפה למשך שני ימים.
- פריטים אצל ד"ר שבחאי, בית איכילוב, טל: 052-4266741  
03-6974913
- פריטים אצל ד"ר גולדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 04-6828795

- יעילות טיפול בוריקות תת-עוריות של LY2127399, נגדן ל-BAFF בחולים עם מהלך התקפי-הפגותי.
- פריטים אצל ד"ר גולדטי, רב מרכז, רכות מחקרים, בית איכילוב, טל: 04-6828795

- מחקר הבודק את יעילות הפחתת עייפות והשפעה על איכות חיים של מודפיניל בחולי טרשת נפוצה (RRMS), הסובלים מעיפות והמתחלים טיפול-ב-AVONEX. החולים נמצאים במעקב במהלך שנה. מחקר רב מרכז, אקראי, השוואתי.

- פריטים אצל ד"ר בללה גروس, בית איכילוב, נהריה, טל: 050-7887481

- BEGIN - מחקר הצפיתי, רב מרכז, בינלאומי, פרוספקטיבי, לבחינת מידת העיפות בחולי טרשת נפוצה מסווג, RRMS, שאובחנו בשנה אחרונה והמטופלים בכתאפרון.

- פריטים אצל ד"ר בללה גROS, בית איכילוב, נהריה, טל: 050-7887481

- BEACON - מחקר הצפיתי, רב מרכז, בינלאומי, פרוספקטיבי, לבחינת השפעתם של גורמים נבחרים על היענות לטיפול בכתאפרון בקרב חול טרשת נפוצה מוקדמת מסווג RRMS.

- פריטים אצל ד"ר בללה גROS, בית איכילוב, נהריה, טל: 050-7887481

- טיפול בטרשת נפוצה התקפית-הפגותית בונגדן המונוקלונלי Alemtuzumab (Campath-1H) (Biotronik) (Campath-1H). בשני מינונים הנחוצים בעירוי לורדרי עם EDSS = 0-5.0, משך טיפול ברבע. על החולים להיותגיל 18-55, התפקיד אחד לפחות בשנה לאחרות מחלה עד 10 שנים, התפקיד אחד לפחות בשנה לאחרונה או שניים בשנתיים לאחרות וטיפול קורם (על חזי שנה) באינטראפרון ביתא או קופקסון.

- פריטים אצל ד"ר גולדטי – מתאמת מחקרים בית איכילוב – 052-2938758, או ד"ר מילוא – 052-4224680

- מחקר הבודק את יעילות הפחתת עייפות והשפעה על איכות חיים של PROVIGIL (MODAFINIL) (NeuroSearch) נגד דיסקינזיות בחולי פרקינסון המטופלים בלבודופא.

**פרקינסון**

- ניסי שלב III, כפול סמיות, בביורות פלצ'בו, אקראי, לקביעת הייעילות והbettichot של טוח מינונים שבין 50 ל-100 מ"ג ליום של SAFINAMIDE (SAFINAMIDE), טיפול נוסף בבדיקות עם מחלת פרקינסון עם תנות מוטוריות, המטופלים מבינין יציב של לבודופא (LEVODOPA) ואשר עשויים לקבל טיפול נלווה במינונים יציבים של אוגניסט לודופאמין, אנטיכולינרגיים ואו אמאנטידין.
- פריטים אצל ד"ר גולדטי, רב מרכז, בית איכילוב, טל: 04-6828795
- בדיקת בטיחות, סביבות, רמות התרופה ברום ויעילות מתן יחיד של מינוניםולים של Neu-120 במחקר מצולב, כפול סמיות, מבוקר פלצ'בו בחולי פרקינסון הסובלים מדיסקינזיה הנלוות לטיפול בלבודופא.
- פריטים אצל ד"ר גולדטי, רב מרכז, בית איכילוב, טל: 04-6828795
- טיפול שני מינונים או פלצ'בו של MAO-B סלקטיבי, הפיך ופוטנטי חדש. בחולי פרקינסון בדרגה IV-II עם פלקטואציות ומצב OFF המקבלים L-Dopa וה�קדים מקובל בפרקינסון. המחבר הוא בינלאומי, רב מרכז, אקראי ומבודק פלצ'בו בפאהו III לשך חצי שנה, שאריה תהיה אפשרית לעבר למחקר פתוח ארוך טוח בתroppה.
- פריטים אצל ד"ר רון מילוא, בית החולים ברזילי, אשקלון, טל: 052-4266741, אצל ד"ר שבחאי, בית חולים איכילוב, טל: 052-2938758-052 או אצל ד"ר גולדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218, או ד"ר גולדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218

- בדיקת פוטנציאלית ההתקינות של תא גוז לתאי עצם ממה עצם של חול פרקינסון ו-ALS.
- פריטים אצל ד"ר גולדטי, מרפאת הפרעות תנועה, מרכז רפואי רבין, טל: 03-9378218
- מחקר מבוקר כפול סמיות לבדיקת בטיחות, סביבות ויעילות תרופה Neu-120 נגד דיסקינזיות בחולי פרקינסון המטופלים בלבודופא.

## קונגרסים מסביב לעולם

**20-24 ביוני 2009, מילאנו, איטליה**  
**European Neurological Society Meeting**  
[www.akm.ch/ens2009](http://www.akm.ch/ens2009)

**28 ביוני-2 ביולי, 2009, בודפשט, הונגריה**  
**International Epilepsy Congress (ILAE & IBE)**  
[/www.epilepsybudapest2009.org](http://www.epilepsybudapest2009.org)

**29 ביוני-3 ביולי, שיקגו, ארה"ב**  
**24th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function - ISCBFM 2009**  
[www2.kenes.com/brain/pages/home.aspx](http://www2.kenes.com/brain/pages/home.aspx)

**20 באוגוסט-2 בספטמבר, מגדבורג, גרמניה**  
**3rd International Conference on Auditory Cortex**  
[www.auditory-cortex.de](http://www.auditory-cortex.de)

**12-15 באוקטובר 2009, פירנצה, איטליה**  
**European Federation Of Neurological Societies**  
[www.efns.org/efns2009](http://www.efns.org/efns2009)

**9-12 בספטמבר 2009, דיסלדורף, גרמניה**  
**ECTRIMS (MS) 2009**  
[www.akm.ch/ectrims2009/welcome/main.html](http://www.akm.ch/ectrims2009/welcome/main.html)

**16-19 באוקטובר 2009, איסטנבול, טורקיה**  
**European College of Neuropsychopharmacology**  
[www.ecnp.eu/emc.asp?pageld=1196](http://www.ecnp.eu/emc.asp?pageld=1196)

**11-18 באוקטובר, פראג, צ'כיה**  
**Controversies in Neurology (CONy)**  
[comtecmed.com/cony/2009](http://comtecmed.com/cony/2009)

**30-31 באוקטובר 2009, בנגקוק, תאילנד**  
**World Congress of Neurology**  
[www.wcn2009bangkok.com](http://www.wcn2009bangkok.com)

**19-22 בנובמבר, ברצלונה, ספרד**  
**International Congress on Vascular Dementia**  
[www2.kenes.com/Vascular/Pages/Home.aspx](http://www2.kenes.com/Vascular/Pages/Home.aspx)

המתחלים טיפול ב-AVONEX. החולמים נמצאים במקבב במהלך מהלך שנה. המחבר  
רב מרכז, אקריא והשואתי.

**פרטים אצל ד"ר גוטס, ב"ח גיל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481**

### שבץ מוח

- TIMI 50 - TRA2P SCH 530348 (אנטיגוניסט לרצפטור של תרומבי), בשילוב עם טיפול סטנדרטי, למנעה שניינית של אירועים איסכמיים. מודיעד לחולמים עם היסטוריה של טרשת עורקים: חולמים לאחר איזורע לבבי או מוחי בשנה האחרונות או חולמים עם מחלת כל דם היקפיים סימפטומטית. המחבר הוא בינלאומי, אקדמי, כפוף סמיות בפהו. 3. החולמים יקבלו טיפול רפואי או פלצ'בו במשך שנים. **פרטים אצל ד"ר בלה גוטס, ב"ח גיל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481, או ד"ר שופין, ב"ח איכילוב, טל: 03-6973414.**

• ARISTOTLE: טיפול בתרופה חדשה - מעכבה של גורם קריישה XaFXa. מדובר בטיפול מניע לשבע מוחי איסכמי/המוגרי או תסחيفי סיסטמי, בחולמים עם פרפור פרודורום וגורמי סיכון נוספים לשבע מוח. המחבר הוא בינלאומי, אקדמי, כפוף סמיות, בפהו. 3.

**פרטים אצל ד"ר גוטס, ב"ח גיל מערבי, נהריה, טל: 050-7887481** משותפים במחקר המרכז הרפואי הירוקים היבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, הגליל המערבי, רמב"ם, ברזילי, שיבא, ולפסון, הרzon, בני ציון וسورוקה.

• IRIS (insulin resistance intervention after stroke trial): מחקר למניעת שחונית לאחר איזורע מוחי איסכמי או TIA בחולמים בעלי עמידות לאינסולין, תוך חצי שנה מהאיורע מוחי, בגילאי 45 ומעלה. משותפים במחקר המרכז הרפואי היבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, רמב"ם, שיבא, ולפסון, הרzon, בני ציון וسورוקה. **פרטים אצל ד"ר שופין, ב"ח איכילוב, טל: 052-4266735.**

• TABASCO : מחקר עוקב (פרופסקטיב) לאחר איזורע מוחי איסכמי ראשון או TIA, במטרה לבדוק מבנים להתקפות שטיין, איזורע מוחי חור ונטילות בגלילי 50 ומעלה.

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

### כاب ראש

• טיפול בסוכרים מכאב ראש כרוני יומי (מעל 15 ימים בחודש) בעזרת רפלקסולוגיה. ינתן טיפול אמייתי ומודמה ברפלקסולוגיה אחת לשבוע במשך 12 שבועות וייערך מעקב איות חיים.

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

### סכיאטיקה

• טיפול טיפול בדכמתוזון בחולמים עם תסמונת סכיאטית בעקבות בעקבות דיסקל חירף.

**פרטים אצל ד"ר מילא, רוכות מחקרים, ב"ח רבכה זיו, צפת, טל': 04-6828795**

## חומרת שיטיון ומגדר מוגבר מוגברים סימפטומים נוירוא-

### פסיכיאטריים בקשישים

מחקר חדש ניסה להעריך את השפעת חומרת השיטיון וכן את השפעת המגדר על קיומם סימפטומים נוירוא-פסיכיאטריים בקרב 1,319 מטופליםardiour מוגן. סימפטומים נוירוא-פסיכיאטריים הוערכו בעורט CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory – NPI-NH) (Inventory Nursing Home version). חומרת היירדה הקוגניטיבית והעורכה בעורט ניתחה וגרסיה לוגיסטיבית (Global Deterioration Scale) GDS. ב庆幸ות המגדר וחומרת היירדה הקוגניטיבית, תוך התיחסבות במאפיינים הבאים: גיל, משך אשפוז ושימוש בתרופות פסיקואקטיביות. על פי תוצאות המחקר, קשיים עם ייידה חמורה במצב הקוגניטיבי (GDS) שלב 7 נמצאו יותר עם התנהגות פיזית אגרסיבית, בעוד שקשישים עם שלב 5 נמצאו יותר עם חוסר מעוררים ואירועליות. התנהגות תוקפנית נמצאה יותר בקרבם, בעוד שנשים נמצאו עם יותר פעילות ורגוניות מילולית. בהתייחס לסימפטומים נוירוא-פסיכיאטריים אחרים, מחשבות שווה ודיכאון נמצאו בשכיחות גבוהה יותר בקשישים עם GDS בשלב 5 ו-6, בעוד שקשישים עם GDS שלב 7 נמצאו בשכיחות גבוהה יותר עם חרדה ואפתיה. אפתיה הייתה שכיחה יותר בקרבם, בעוד שהחרדה ודיכאון היו שכיחים יותר בנשים על פי תוצאות אלו, בקרב דירוג מוגן ובתי אבות, סימפטומים נוירוא-פסיכיאטריים קשורים עם חומרת השיטיון, כאשר רוב הסימפטומים נמצאים בקשישים עם ייידה קוגניטיבית ביניונית-קשה. לדברי החוקרים, מגדר וחומרת השיטיון הם מנכאים חשובים לנוכחות סימפטומים נוירוא-פסיכיאטריים במהלך קורות זה.

מקור: International Journal of Geriatric Psychiatry



## גורמים ל- Cerebral arteriopathies של עורקים לגברים לחזהם של ילדים

גורמי סיכון לארטריופתיות מוחית, כולל ארטריופתיה מוחית מוקדית אידיאופתית (FCA), הנפוצה בקרב ילדים, בעקבות אירוע שבץ איסכמי ומנכאות חזהם, נבדקו בקרב שנערק ב-30 מטופלים רפואיים במשך ארבע שנים וחצי וככל 667 ילדים בגילאי 29 ימים עד 19 שנה, שאושפזו בעקבות שבץ איסכמי. הארטריופתיות חולקו לכמה קבוצות: היצרות בעקבות moyamoya, Arterial dissection, וסקוליטיס, אנגיפתיה לאחר יהום-varicella. כל

היצרות עורקית שלא נרימה מסיבות אלו הוגדרה כ-FCA. תוצאות הדמיה הרואו אצל 53 אחוז מהם ארטריופתיה. הארטריופתיה הנפוצה ביותר (69 נבדקים, 25 אחוז) הייתה FCA, לאחר מכן מחלת moyamoya Arterial dissection (61 נבדקים, 22 אחוז) ואחריה varicella (56 נבדקים, 20 אחוז).

גורמים מנכאים לארטריופתיות שהתקבלו היו גיל בית ספר יסודי (גילאים 5-9), זיהומיים בדרכי הנשימה העליונות ואנמיה חרמשית. מחלת לב קודמת וספסיס הפחיתו את הסיכון לארטריופתיה. הגורם המנכון היחיד – FCA היה זיהום בדרכי הנשימה העליונות. ארטריופתיות נפוצות בקרב ילדים שעבורו שבץ איסכמי, בעיקר אצל ילדים בגילאי בית הספר היסודי, או עם היסטורייה של אנמיה חרמשית. זיהום קודם בדרכי הנשימה העליונות מנכין ארטריופתיה מוחית מוקדית אידיאופתית, דבר שמרמז אולי על תפקוד כלשהו של הזיהום בפתוגזזה של נגעים וסקולריים אלה.

מקור: Circulation. 2009 Mar 17;119(10):1417-23. Epub 2009 Mar 2

## תקוד קוגניטיבי לקוי ומצא קשרו למחלות כלי דם

מחלות כלי דם מהוות גורם פוטנציאלי לפגיעה קוגניטיבית ולמחלות נפש אלים עד כה לא ברור מה הספציפיות שלהם כגורם סיכון. מחקר חדש



### דיספורט (Dysport)

מינהל התרופות האמריקאי (ה-FDA) אישר לא מכבר את השימוש בתרופה "דיספורט" - בוטוליטום טוקסין, לטיפול בהפרעת תנועה של האזואר ובקמטים בפנים.

הפרעות תנועה באזואר מאופייניות בתנועה בלתי רצונית ותונזה לא ונגילה של הראש והאזור. תופעה זו הינה חרונית ומחייבת לתוחושת כאמור בשל התתכויות הכלטי רצונית של שרירי האזואר. הסימפטומים מתחלים לרוב בסביבות גיל 40 או יותר, ונפוצים יותר בקרב נשים ביחס לגברים.

דיספורט מוכר באירופה החל משנת 1991 כטיפול מקובל לתפקיד בקמטים. לאחרונה הורחח השימוש בתרופה גם לצורך טיפול נגעי שבחן מוח בסובלים מספסתיות (נקשות) אשר זוכים בעת, הודות לטיפול, להקלת משמעותית בתפקודם ובאזה חיהם. בישראל נכון הנדרש לטיפול לפני מספר חודשים עבר חולץ שבחן מוח הסובלים מנתקות בשוריין החזק. הטיפול ניתן במרכזי הרווקה המציגים מרכזו הרפואי תל אביב (ביה"ח איכילוב) ובמרכזים הרפואיים תל השומר, הרסה, בית לויינשטיין וכילינסון. הטיפול אינו מצידם הרדמה מקומית ומשפיע תוך ימים למשך שלושה חודשים.

כיום, לפחות שני מיליון חולמים מטופלים בדיספורט המשמש לחיטוי ב-76 מדינות כולל, בארץ, ישראל.

**רקע – רעלן הבוטוליטום:**  
בוטוליטום טוקסין הען חלבון המיציר על-ידי חיריק הקלוסטרידיום בוטוליטום.

כאשר הבוטוליטום מוחדר לשדריר הוא חודר לתוך סיב העצב ומעכב את שרור האצטיל קולין, חומר כימי המעורב בהתקכוות השדריר. בהפרעות תנועה, בהן גירוי יתר מוביל להתקכוות חזקה של השדריר, מסיע הבוטוליטום לחסום את שרור האצטיל קולין. ובכך מושגת הקלה משמעותית בהתקכוות השדריר ובכך המלואה אותה. כך מסיע הטיפול בוטוליטום טוקסין לכל אותן מצבים בהם יש פעילות יתר של שרירים ספטיים, דיסטוגני, טיקים ועוד. וזריקות בוטוליטום טוקסין הן אחת מזריקות הטיפול המקבילות בהפרעות תנועה.

### אגרנוקס (Aggrenox)

חדש: Aggrenox, תרופה למניעת שנינוית של שבחן איסכמי ו-AIA, היעלה פי 2 מספירין במניעת שבץ. כולל בסל התרופות.

כמוסות אגרנוקס מכילות שילוב של אספירין במנון 25 מ"ג + דיפירידמול בשחרור מושה במנון של 200 מ"ג.

שילוב החומרים הפעילים ב\_cmosה אחת מאפשר מניעת שבץ באמצעות שלושה מנוגני פעולה מושלבים: מניעת איגור טסיות, השפעה אנטि-תרומботית על תא האנדותול והשפעה נגדת דלקת. אגרנוקס מאשר ע"י FDA וה-EMEA משנת 1999 ומוגדר ע"י נחלים בין לאומיים (כגון: NICE, AHA/ASA ו-ASA) כתרופה בKO.

ראשון למניעת שבץ שנינויה וכעדיפה על פני מתן אספירין בלבד.

מחקרים קליניים מצאו כי אגרנוקס יעיל פי 2 מספירין או דיפירידמול בלבד במנעה של שבץ ו-AIA חמורים. יתר על כן, נמצא כי הטיפול המשולב איינו גורם לעלייה בשיעור הדימומים ואינו מגביר את הסיכון לפגיעה לב.

אגרנוקס, המוצע ע"י חברת בהרינג אינגליהים ומשוק ע"י חברות מעבדות רפואי, חייב מרשם רופא.

אגרנוקס אושר בסל התרופות 2009 לחולים לאחר אירוע מוחי ראשוני, תחת טיפול באספירין. התרופה תהיה זמינה בכל קופות החולים ובתי המrankה החל מילוי 2009. המינון המומלץ הינו 2 כמוסות ביום, לאחר האוכל. להתווית גנד ואזהרות, יש לעיין בעלון לוופא.



\*המידע נמסר על ידי חברות התרופות ובאחריותן.

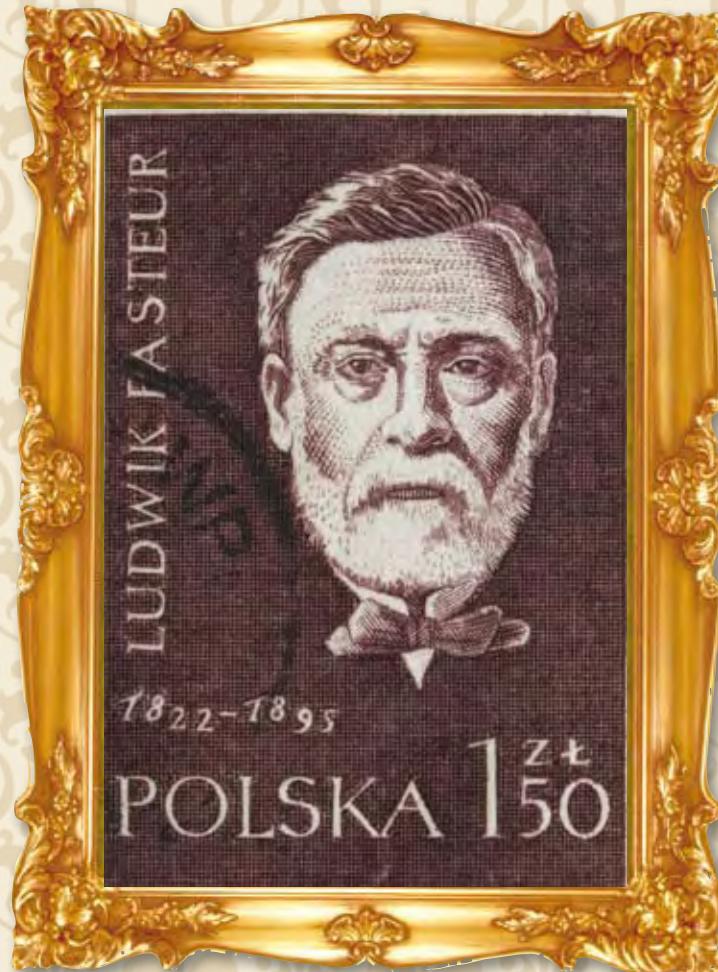
# גאונות בצלו של השbez

האם יצרתיותו של לואי פסטר נפגעה בעקבות שbez המוח בו לכה?

פרופ' אבי עורי

"לאחר מכך, בדממה, החלה הירידה אל כוך הקבר, בטו  
עורפי, לפי סדר המדרגות: הנהלה ומועצת המנהלים, אחר-כך  
ראשי המחלקות, הוותיקים תחילה: אח"כ ראשי המעבדות,  
העוזרים: הטכנאים והמכנים.... ואז עבר ( כל אחד ) לפני  
הקביר. מאוזוליאום מפתחיע בסיגנון ניאו-ביזנטי. כלו שיש,  
זהב ופסיפס בעבעים זהרים... פסיפסים שתיארו תמנונות מחי  
פستر... האגדה שטופחה על-ידי המשפחה ואח"כ נמשכה  
על-ידי הרופבליקה השלישייה, בהתאם לאידיאולוגיה... לא  
רק רוממה את המדען וייצרו, היא האليلת את האדם"...  
(עמ' 280 ב- "הפסל הפנימי" מאט פרנסואה ז'קוב, ד�עות  
אחרונות/ספר חמד 2006).

"בשדה ההסתכלות, המול יאיר פנים למי שבא מוכן אליו"  
(לואי פסטר, 12/1854).



התקופה הראשונה: 1842-1862 (כלומר בין גיל 25 עד 40). בתקופה זו  
חקר פסטר בשדה הכימיה והפיזיקה: קריסטלוגרפיה, כימיה, אופטיקה,  
וסטריאוכימיה. הוא התמקד בתופעת האסימטריה שבטבע, הגורמים למחלות  
זיהומיות, והעולם שמתחתיו למיורסקופ. ב-1848, שנה רבת תופעות  
באירופה, הגיע לעבודה על גבישים. שמו התפרסם, מחקריו התרבו וב-1854-  
בשוהוא בן 31, התמנה לפרופסור לכימיה בעיר ליל וכדיין הפקולטה החדשה  
למדעים. ב-1856-1857 החל לעבוד על תהליכי התסיסה. שנה אחר"כ  
הוזמן לפריס לאותו מוסד בו החל את לימודיו והתמנה שם למנהל המחלקה  
ללימודים מדעיים. ב-1859 נפטרה אחות מבנותיו מתיפואיד.

לושה היו אלה שהגינו בסוף המאה ה-19, כל אחד כשלעצמיו,  
למסקנה שיש מיקרואורגניזמים הגורמים למחלות: רוברט קור  
בנרגניה, לורד ליסטר באנגליה ולואי פסטר בצרפת.  
כיצד הגיע פסטר, אשר כלל לא היה וופא, لكن שמו נישא בפי כל? - בכל  
שפה כמעט, השתרש המונח פיטטור החלב, על שמו.  
לואי פסטר התקבל ב-1842 ללימודיו מתמטיקה בדיז'ון. ב-1843 החל ללימוד  
כימיה ב-Ecole Normal Supérieure שבריס ו-1847 קיבל תואר ד"ר  
למדעים.  
אם נסה לסקם את פעילותו של פסטר, הרי שחייב התחלקו כך:

פרצה מלחמת פרוסיה-צרפת ופستر החזיר את תעודות ההוקירה ותעודות הדוקטור לשם כבוד בה זכה מאוניברסיטת בון. שנה לאחר מכן החל לעבד על נושא תesisת הבירה ואת ממצאי המחקר פרסם רקס ב-1876. ב-1873 נבחר כחבר באקדמיה לפלואזה. ב-1877 פרצה במרוחץ צרת מגפת אנטרכס ושוב נדרשו פستر ועוזריו לחזור את המחללה גורמייה. ב-1879-1882 נפתח חיסון עם חיזיקי כוורות עופות מוחלשים. שנה מאוחר יותר החליטו פستر וחבריו לחזור את מחלת הכלבת. שנת 1882 נחשبت כשנה חשובה לתולדות צרת והמדעת: באותה שנה, נבחר פستر כחבר באcademie Francaise. שלוש שנים מאוחר יותר, ב-6 ביולי 1885, טיפול פستر בילד יוסף מיסטר נושא הכלבת. פستر טיפול בו באמצעות تركיב חיסוני שפיתח והחולה החלים (המיגלן ניגר כאשר בגרכו), מצא מיסטר עבורה כשורר במכוון פستر. תעתועיו הגורל הוביל לכך שב-1940, עם כניסה הנאצים לפריס, בחור מיסטר להתחבר, כדי לא למסור לנaziים את מפתחות קבר פסטר הנערץ). חולימ החלו מגעים בהמונייהם לפראוף' פستر (שכורר, לא היה רופא). ב-1886 דיווח פستر לאקדמיה למדעים על כך שטיפול ב-350 חוליות כלבת ורק אחד מהם נפטר! לאחר הצגת הנושא, קיבל פستر סכום כסף נאה כדי להמשיך במחקר הכלבת.

**התקופה השלישית: 1877-1887 ( מגיל 55 עד 65)**, תקופה תרומתו למיקרוביולוגיה ברפואה. בשנת 1877 התגלה הסטפלוקוקס כגורם ליהומי עור או עצם, הسترפלוקוקס כגורם לקרחובות גומיי הפנאומוקוקס. ב-1880 פיתח פستر את התהיליכי הבדיקה המוחולל (גוליריה, אנטרכס) וב-1881 פיתח חיסונים לכוליריה, לאנטרכס, ולאריסיפלז החזרים ותרם תרומה אדירה לחקר מחלות זיהומיות, מניעות זיהומיות וחיסונים. בין השנים 1880-1885 חקר את מחלת הכלבת. ב-1887 נחתה על פستر מכחה נוספת: אירוע מוח שני. מאפייני האירוע המוחי היו אפוזיה, חולשה כלתית ושיתוק. פستر לא התואש לחלוטין לאחר אירוע זה. שנה לאחר מכן, ב-14 בנובמבר, נפתח "מכון פستر". ב-27 בדצמבר 1892 בטקס רב-רשמי בסורובון, הועלו על נס כל הישי לואי פستر עד כה. ב-1894 הצליח המכון לפתח חיסון כנגד דיפטריה. שנה מאוחר יותר, מות פستر והוא בן 72.

### ירושתו של פستر

פרט לתרומתו האדירה למדע, התבטה גודלו של פستر גם בבחירהו ועוצמו ומשמעותו דרכיו<sup>9-10</sup>: Emile Duclaux במחקר מיקרוביולוגי כלילי, Charles Chamberland במחקר מיקרוביולוגי הקשור לנושא הגinya, Elie Metchnikoff הרוסי במחקר מיקרוביולוגי מורפולוג ושני רופאים: Joseph Grancher במחקר הכלבת-1 ו-Emil Roux במחקר טכניק טכני של המחקר. האחרון פיתח את הקורס הראשוני בהיסטוריה למיקרוביולוגיה. מאז 1900, זכו שמותה מעובדי המכון בפרס נובל וביניהם לופ, מונו וז'קוב (1965), שציגות ממאード זה. מעבר לכל ספק, היצירתיות של פستر לא פסקה למרות דיכאונו ונכותו, וההישגים שהשיגו הוא ו עמיתיו היו אדרירים לכל אורך חייו. שיקומו הושג ללא מערכת שיקומית שטרם הייתה קיימת ולא טיפול אמיתי בגורם סייכון בלתי ידועם, אלא הודות לתמיינה של בני משפחתו וחבריו והודו לכך שהמושך בעבורה, בהוראה ובמחקר.

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

פרופ' אבּי עורי, האגף לרפואה שיקומית, מרכז רפואי "רעות" תל-אביב והפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב, דוא"ל: aohry@bezeqint.net

התקופה השנייה: 1862-1877 (כשהוא בן 40 עד 55). התקופה הביאווגית של פستر, התהווות רעינותו היוצרים המיקורוסקופים ורוחית רעינותו ההיווצרות הספרטנית. פستر טווה את רעיון האנאיוכיות ואת התסיסה ללא-אוויר. רעינותו מהווים תרומה אדירה לחקלאות ולהעתישה. הוא פיתח את תהליך ה"פסטריזציה" ואת תהליכי ייצור הבירה הנקייה.

ב-1864 הרגים פستر את נוכחות "חידקים" באוויר חורי הסורבן ובקייז של אותה שנה, בעת ניסויו בתesisת יין, הוא גילה שחיימים הין ל-55 מעולות צלסיס, מונע את קלקלולו וכן למעשה המציא את תהליך הפיסטור. בחודש יוני 1865, בעת שירד לדורים צרת לחזור את סיבת מות תולעי המשי, נפטר אביו, ובסתמבר- בתו בת השנתיים. באוקטובר פרצה מגפת הכוליריה שהמיתה כמאתים אש בכל יום בפריס בלבד. פستر ועוזריו נזקקו למצוא את גורם המחללה אך נכשלו. במאי 1866 נפטרה בתו האחרית של פستر מטיפואיד. ב-1867 הוענק לו פרס חשוב על תרומתו לתהיליכי הפיסטור - Grand Prix medal. בעת Exposition Universelle- נפוליאון השלישי, נסיכי רוסיה, איטליה ואנגליה, ובאים אחרים. בין הזכאים במדליה היה גם פרדריננד דה-לסלפא, כורה תעלת סואן.

### הקריטה אל השבע

מיד לאחר מכן התמנה פستر לפראוף' לכימיה בסורבן. העומס הקשה שהוטל על כתפיו - הוראה, מחקר ואקדמיינסטראציה נתן בו את אותן: ב-19 באוקטובר 1868 הגיע בו שבע מוח בהיותו בן 46 שנה והוא לא להמייפלאיה שmailto<sup>1</sup>. תחילתה חש בעקבות בפלג גוף השמאלי, אך הוא התעקש להרצות בפני האקדמיה למדעים על אישוש התאוריות שלו. אשתו של פستر ליוויה אותו עד פתח בנין האקדמיה. בסוף אותו ים, הופיעה הפרעה בדיבורו. השיתוק בצדיו השמאלי הופיע ונעלם אך בסופו של דבר נותר. הטיפול בפستر המשותק היה באמצעות 16 עולקות מאחריו אוזני. מצבו של פستر השתפר. הדיבור שב אליו השיתוק נחלש. האינטיליננציה לא נפגעה כלל. למשתו זומו תלמידיו ועוזריו. תלמידיו הקורוב ביזור, סט. קלילד-דויל, עודדו, למורות הפסימיות והקדורות בהן לכה. אף אשתו ובני משפחתו זכו לתהילה ועדות ואף הקיסר התענין יום-יום בשלומו. מצבו ידעה על שיתוקה מתוך ברק ואילו בפستر אחז השיתוק במכות קטנות, תוך כדי ימה.

פستر זכה להשגחה רפואית צמורה גם לאחר שחוරר לבתו. תלמידיו רשמו מפיו כל מילה ווועין. פستر התענין מימיית חולייה בהתקדמות בנין המעבדות שלו, הוואיל ולא ידע, שעם פרוץ מחלת הבניה הופסקה. בלחש חבריו הפוליטיקאים, חורש הבניה.

פستر געשה דכאוני, מלכול, המפלג, והוא בן 46 בלבד. הגנול Fave הביא לו תרגום צרפתי ספר אנגלי Self Help Book שנכתב ע"י Dr. Smiles. הספר תיאר אנשים שנלחמו במהלךם או בנסיבות והגיעו להישגים. פستر תלהב מהרעין. הספר שזכה את דמיונו היה Of the knowledge of God and of self Shonecatab J-B Bossuet. ספר אחר שהזכה את דמיונו היה הרך מצב רוחו והשתפר. מכיריו המדענים חביריו הפוליטיקאים תמכו בו ועוזרו בהקמת המעבדות. את אט השתפר גם מצבו התפקודי וכן הליכתו ובינויו, שלושה חורשים לאחר תחילת המחללה, הוא נסע לדורים צרת להמשיך את עוזרי המחקר שלו מיטתו. עקב נפילותיו, נאלץ למשעה להדריך את עוזרי המחקר שלו מיטתו. במקום לפרש וליהנות מהכבד שרכש עד אותה עת, החזק שפستر להמשיך בעבודתו.

**מה ארע לאחר אירע המוח הראשון של פستر?**  
ב-1870 פרסם פستر את מחקרו על מחלת תולעת המשי. באותה שנה

# האם עישון, שתיתת קפה ותה מנונים בפני מחלת פרקינסון?

מחקריהם אשר התרפרסו בעשורם האחרון, מצבעים באופן עקבי על השפעתם המטيبة של קפה, תה וסיגריות על הסיכון למחלת פרקינסון. להלן סקירה תמציתית של מחקרים אלה

בoris קנדינוב

לכדו אם המחללה החללה לפני הפסקת העישון או להיפך. אולם, אף מחקרים רטראנספקטיביים הגנו באופן עקבי על הטענה בהקשר של חולים אשר חרלו לעשן ומן הרבה טרם אבחון מחלת פרקינסון<sup>11,6,14</sup>. יש שטען שההשפעה המגנה היא תוצאה של הבדלים באישיות הקשורים למחלת פרקינסון. מחקרים שנערכו בחולי פרקינסון, ייחסו לחולים אלה תכונות אופי של חוסר גמישות ויצירתיות, דמיון-יתר וחוסר-シアפה-להתחדשות כמאפיינים תכונתיים טרם הופעת סימני המחללה. המחקרים הראו שאנשים שפיתחו מחלת פרקינסון נטו קודם לכן לפחות, להרבות בשתיית קפה או בצריכת אלכוהול<sup>14,13</sup>. הרעיון של "אישיות פרקינסונית" קשה להערכה מדעית עקב היותו סובייקטיבי וערידין אין מחקרים פרו-רפתקטיביים אשר ינתחו רעיון זה באופן עצמאי או כעරפלן לעישון סיגריות. בקרורת נוספת שצויינה כנגד התיאוריה שעישון מגן מפני מחלת פרקינסון גורסת כי עישון יכול למסך או לעכב את הסימנים והסימפטומים הראשונים של מחלת פרקינסון וכן, חוליו פרקינסון יסוגו בטיעות ככאלה שאינם חולים במחללה. מכאן יכול להיזוז הרושם המוטעה שעישון מגן מפני המחללה<sup>18</sup> מפני שייחיו פחות חוליו פרקינסון בקבוצת הנחחות לעומת קבוצת הביקורת. רעיון זה ניתן לבחון בקבוצות: אם ההנחה נכונה, גיל תחילת מחלת פרקינסון ירדה. גישה מענינית בהקשר לכך תאפשר מילוי פרקינסון בלבד (278 במספר) ללא מחקר והתבסס על קבוצת מרגם של חוליו פרקינסון בלבד (278 במספר) בלבד בקרה. בגישה זו ניתן "לנטרול" חלק מהביקורות שהוכנו לעיל בדבר ההתאמנה בין קבוצת המחקר לקבוצת הבקרה. המחקר ברק, בין השאר, את השפעת העישון על גיל תחילת מחלת פרקינסון ומזה שיעישון אכן מעכ卜 את הופעת המחללה.

## שתיית קפה ומחלת פרקינסון

כמ לשתיית קפה יש אפקט מוגן בכל הקשור לתחלואה בפרקינסון<sup>25-29</sup>. אולם, ההשפעה המיטיבה נמצאה בקרב נשים מאשר בקרבם בנים הממצאים בורורים פחות<sup>26</sup>. אחת ההשערות לכך היא שהשילוב בין שתיית קפה וטיפול הוורמוני בנים בגיל המעבר מיליה באופן משמעוני את הסיכון לפתח מחלת פרקינסון<sup>27</sup>. שני מחקרים עוקבה שנערכו לאחרונה<sup>28-29</sup> מצאו אף הם השפעה מגינה. המחקר האחרון היה מקרקביות וככל 47,000 גברים ו-88,000 נשים ללא מחלת פרקינסון, מחלות סרטן ומקרי שכן בתחלת המחקר. זמן המעקב היה 10 שנים בגברים ו-16 שנים בנים. בתום תקופה הסקר אוחטנו 288 מבין המשתתפים עם מחלת פרקינסון. ההשפעה נפתחה באופן דרמטי יותר בקרבם, כאשר אפילו שתיית ספל קפה אחד ליום גורמה להפחיתה משמעותית ( $relative risk=0.42$ ). אצל הנשים, לשתיית קפה בכמות נמוכה הייתה השפעה מגינה אך ככל שעלה

חולת פרקינסון היא אחת המחלות הנירולוגיות הידועות ביותר. המחללה מואובנת בכל רחבי העולם ומספר החוליםים בה מוערך ככברעה מיליון איש. הסימפטומים למחלת מוגעים בדרך כלל כל אחד גיל 50 והסיכון להלות במחלת עליה עם הגיל. שלושה אחוזים מכלל האוכלוסייה מעל גיל 65 מושפעים ממהלכה, כאשר ישנה עלייה דרומית בגילאים 85-70. הסימפטומים העיקריים הם נזקנות בשירים, תנעה איטית ורעד והם מתחלים לוגפיים כאשר מופיעים מדרעים משערם שהגורמים למחלת השודר, אשר מייצרים דופאמין, מתים. חיים וגורמים סביבתיים<sup>1</sup>.

הקשר בין עישון ושתיות נמוכה יותר של מחלת פרקינסון צוין לראשונה על ידי Dorn בשנת 1958<sup>3,2</sup> ואושר על ידי Kahn<sup>4</sup> וולידי Hammond<sup>5</sup>. מאוחר יותר התפרסמו במדינתן שונות של מחקרים המצביעים את התוצאות שאמנם מושפעים ליקויים פחות בפרקינסון<sup>13-14</sup>. יחד עם זאת, היו שהטילו ספק במקרים מסוימים לתקינות הטענה של עישון העלו את התוצאות של מחלת פרקינסון על תופעות המזוקנות של תופעות של תופעות של מחלת פרקינסון<sup>14</sup>. עם זאת, למרות ההשפעות השליליות של עישון, מספר קטן יחסית של מעשנים נפטר לפני מחלת השודר, שכן מחלת השודר של גיל המתקדם. אחרים סוברים כי השילוב של עישון ומחלת פרקינסון מהו סיכון גדול יותר להמותה<sup>14</sup>. בנוסף, הטענה של עישון על תופעות של מחלת פרקינסון נפטר לפני גיל חלה עליה רודה בהיאריאות של מחלת פרקינסון (שנות ה-50 וה-60)<sup>16</sup>. כמו כן, מחקרים אשר בדקו את הקשר בין כמות העישון לשיכחות מחלת פרקינסון הראו באופן עקבי השפעה מגינה לא רק עבור מעשנים בדים אלא גם עבור מעשנים קלים או כאלה שהפסיקו לעשן לפני שהלו במחלת פרקינסון<sup>11-12</sup>. בנוסף, הקשר המגן הוגז אף בקרב נשים מונזוניות מ一侧 אחד מהתאומים עישן והשני ל-14<sup>13</sup>.

הטענות המוזקנות ביותר גודת תמותה של קבוצת מעשנים מוגנים מפני מחלת פרקינסון מתקבלת ממחקרים עוקבה, שבהם מעשנים ולא מעשנים מסווגים לפי מצבם עישון ולאחד מהם נמצאים מיעקב במשך הזמן לאיתור מקרים מחלת פרקינסון או אירועי מוות הקשורים למחלת פרקינסון. דוגמא לכך ממחזור הונולולו<sup>14</sup>, אשר בדק במשך 26 שנים נשים בראיות ותחלואה. בסקר השתתפו כ-8000 גברים כסימויו נמצאה הטענה של קפה היא סיבי נמוך יותר משמעותית לפתח מחלת פרקינסון<sup>17</sup>. טענה נוספת בכירורגית נגד הרעיון שיעישון מראה אפקט פרקינסון. גורסת שעלתה לרידה בעישון ולא היפך<sup>14</sup>. הנחות, מגן גורסת כי מחלת פרקינסון גורמת לרידה בעישון ולא היפך<sup>14</sup>. השילטה המוטורית החלקית והירידית בתפקיד המאפיינים את מחלת פרקינסון, עלולים לגרום ליידיה במספר המעשנים בקרב חוליו פרקינסון. מחקרים רטראנספקטיביים עלולים להיות מודעים במיוחד לביקורת זו עקב הקשי

כ- 3. מעכבים של האנום COMT O-methyldopa מבקרים ריכוז הדופאמין בסטריאטום על ידי מניעת המטבוליזם ופירוקו של מוליך עצבי זה להומינז HVA. ההשערה היא שתה שחרור עשויל לסייע בהגנה על הנירונים המוחיים דרך מסלול הקשור לאסטרוגן.<sup>23</sup> מוחקרים מציבים על כך שאסטרוגן, הן אנדרוגני ואקסוגני, עלול להויריד את הסיכון למחלת פרקינסון<sup>45-46</sup> והדבר עליה בקנה אחד עם ממצאים מניסויים אשר מצאו כי לאסטרוגן יש השפעה מגינה על תאי עצב ודופאמינרגים.<sup>47-48</sup> בנוסף, דוחה כי רמות האסטרוגן כבם היו גבוהות בקרב נשים אשר צרכו תה שחרור באופן וגיל, בין היתר באלה שלא שתו תה כלל ונמוכות ביותר בקרוב הגנים ששטו תה יוק.<sup>49</sup>

לט'יכום: נתונים אפידמיולוגיים אלה מוצאים ביטוי באופן כמעט אחיד בעשרות מאמרים לאורך עשורות שונות ואינם יכולים להיחשב כמקיריים או כחסרי משמעות. חשוב להבין כיצד צricht סיגריות, קפה ותה נראית כמנועה באופן עיל התפתחות מחלת פרקינסון – הדבר עשוי לסייע בהבנה מעמיקה יותר של המנגנון הפטולוגי שבבסיס מחלת זו ולסייע בפיתוח תרופות חדשות.

(רשימת מקורות שמוצה במערכת)

boriska1a@walla.com  
בריסקה קנדיב, תלמיד מחקר, החוג לפיזיולוגיה, בית הספר לרפואה,  
אוניברסיטת תל אביב דוא"ל.

הצריכה כך עליה גם הסיכון למחלת פרקינסון. בשונה מחקרים קודמים, במחקר שנעשה על ידי ברץ<sup>19</sup> נמצא שתאי קפה דווקא מקידמה את הופעת המחלת. לבבי קפה נטול-קפאין אין כל חבל בשכיחות פרקינסון בין הלוגמים קפה זה, לנמנעים ממנו.

### שתיות תה ומחלת פרקינסון

נמצא, כי גם שתאי תה יכול להגן מפני מחלת פרקינסון<sup>31-30,18,16</sup> ואף לדוחות את גיל הופעת התסמינים המוטוריים<sup>19</sup>. במחקר עוקבה מكيف שהתרפרנס לפני שנה נבדקה ההשפעה של תה שחרור לעומת תה רוק על הסיכון לחולות במחלת פרקינסון.<sup>32</sup> התוצאות הרואו כי תה שחרור הגן מפני המחלת. לעומת זאת, לא

נמצא קשר בין תה יוק לסיכון לחולות במחלת פרקינסנו.

כיצד משפייעים מרכיבי הסיגירה, הקפה והתה על ריכמי מחלת פרקינסנו? ידוע, כי עשן סיגירה מכיל לפחות כימיים<sup>33</sup>, מהם נבדק ניקוטין בזרה היסודית ביותר. ההשפעות הפיזיקולוגיות של ניקוטין כוללים גירוי של שחרור דופאמין<sup>34</sup>, עיכוב רעלות לתחזק העצב אשר נרמת ע"י גלוטאטם<sup>35</sup>, ירידת בנק שגורם הרעלן<sup>36</sup>MPTP (Monoamine oxidase B) MAO-B על ידי MAO-B, לא יוציאו מטבוליטים תוצריו פירוק של אנזים זה, שחלקים

ורדיילים של חמצן הגורמים לעקה חמוץונית.<sup>37-38</sup>

קפאין מעודד השפעת דופאמין ע"י חסימת הקולטנים של adenosine A2A המורוכבים באזורי מוח עשירים בדופאמין. אדרנוין גורם להפחתת הפעולה הנירוטרנסmitterית של דופאמין ומפחית את הייעילות של אונטיים מסווג D2<sup>39</sup>. במחקר שהתרפרנס לאחרונה נבדקה השפעת קפאין במודול של מחלת פרקינסון בעכברים.<sup>40</sup> עכברים אשר טיפול בקפאין טרם חסיפה לרעלן העצבי MPTP איבדו פחות תאים דופאמינרגים בסטראטום ופחות אורי קישור לטרנספורטים דופאמינרגים.

מספר מחקרים הצביעו על אפשרות שתאי תה יוק עשויו להגן מפני מחלת פרקינסן<sup>41-44</sup>. אחרים מרכיבי תה הירוק: EGCG ו-COMTcatechol-o-methyltransferase מעכבים את האנום שלlevodopa, דופאמין וקטולאלמינים אחרים. אחד המסלולים של האנוםlevodopa הוא בהפיקת COMT קודמן של דופאמין, לנורית שלו הידועה

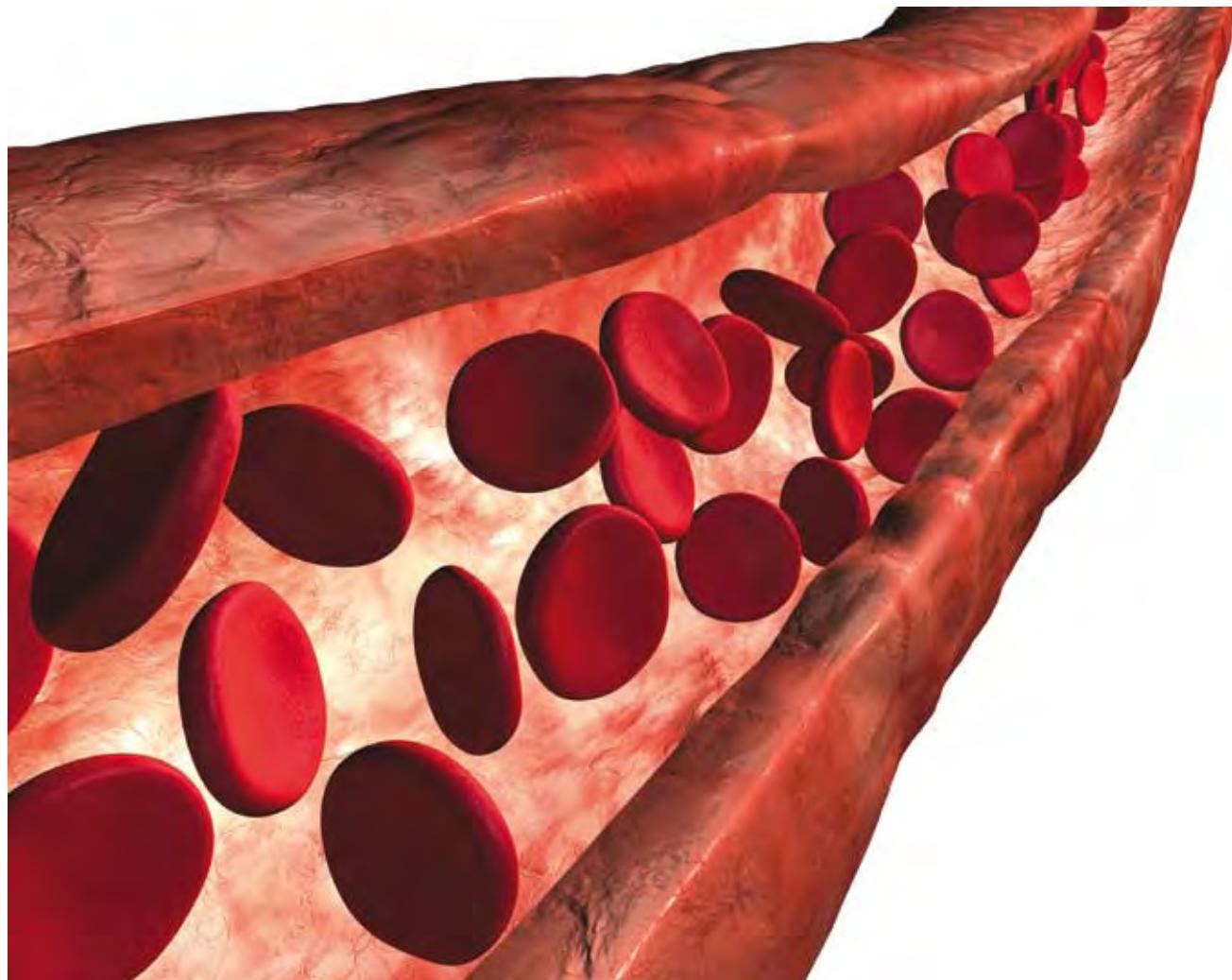
# CRP וARIOUIS וסקולרים מוחיים

סקירת עבוזות הבודקות את הקשר האפשרי בין CRP (C-reactive protein) ותחלואה  
וסקולריה מוחית

פרופ' יair למאף

הוכיח גם של-CRP יכולת להתקשר לילגרים נספים לקולטני אימוט גלובולין (EcyR) ולהפעיל דרכי תגובה שונות המעודדות תהליכי פגציוזה. במהלך תהליכי דלקתיים חורפים נצפית עליה של פי 1000 מהערבים התקינים בדם. עליה זו מופיעה במקביל לעליותם של עד כ-40 מרכיבים חלבוניים אחרים. עליה ב-*CRP* בתאי הגוף (הפטוציטים), שם הוא נוצר בדרך כלל, מוסתת על ידי היציטוקין אנטיטוקין 6 (IL6) בתומו של אנטיטוקין 1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ). יצירה חזית כבדית של CRP הוגמה בניוונים, במקור טרשת עורקים, במונוציטים ובליימפוציטים. הויסות המודוק של יצור CRP עדין艷 ברור.

בלבן CRP מצוי בפלסמה האנושית בשיעור גבוה ונitin למצואו גם בכל בעלי החוליות וברבים מחסרי החוליות. מזה ומן רב ידוע, שמותר CRP עלות משמעותית במצב דלקת שונים. CRP התגלה לראשונה במעבדתו של Oswald Every בשנת 1930 במהלך בדיקות של חוליה שסבל מזיהום סטרפטוקוקלי פנוימוניאלי. הובדר, שהרסום של אוטו חוליה הכליל מרכיבים המסוגלים להתקשר לפוליסקריד C המפק מקירות התא הפנוימוקוקלי. בשנת 1971 גילו Volanakis ו-Kaplan את מרכיב הפוליסקריד המתחבר ל-*CRP* והתברר שמדובר בפוספומילין, שהוא אחד ממרכיבי מבנית התא.



למסקנה שרמת CRP גבוהה הינה גורם סיכון כלתי תלוי להתקפות כו. עכורות אלו פורסמו לראשונה על ידי Ridker וחבריו. מאוחר יותר אושרו תוצאות זו בעבודות שהתבצעו על נתוני מחקר Framingham, על עיבודי מחקר PROGRESS שככל 6,105 חולים, מתוכם 555 חולי שחן מוח ועל עבודתם של Cao וחבריו שבדקו 5,417 נבדקים. Di Napoli וחבריו ו-Curb-  
Curb. פורסמו מחקרים המצביעים על פרוגנזה גורעה יותר לחולי שחן עם רמות CRP גבוהות ועל סבירות גוראה יותר להתקפות שחן בקביצת חולים זו. במאט אנאליזה שפורסמה על ידי Kao וחבריו חושב שהסיכון לאירוע מוחי ברמות CRP גבוהות הינו 1.7. באירוע מוחי חור חושב שהסיכון הינו 1.39.

## CRP וסוגי השבח השונים

ונוא המשיך ומעסיק את החוקרים הוא האם רמת CRP גבוהה מייחדת סוג מסוים של שחן מוחי. הנחת היסוד הייתה שמאחר ומוקובל לשאוב שמרקבי CRP-הדלקת משמעותי יותר דזוקא באירועים לקונריים, הרי ניתן לצפות ש-  
-CRP יהיה גובה דזוקא בקביצת חולים זו. תוצאות המחקרים לא אוששו הנחת יסוד זו. Landenell וחבריו מצאו שרמת CRP גבוהה הינה גורם סיכון לכל סוג CRP-השבח. תוצאות המחקר המענייני האוטורי ותוצאות מחקר-ה-Scan Study Rotterdam נקבעו דזוקא על קשר ישיר בין רמות CRP גבוהה לבין גודלים ומספרים של קליל דם גודלים, אך לא של קליל דם קטנים ואוטמיים לקונריים. כל החוקרים תמיימי דעים באשר להיעדר משמעותם לרמות CRP בדם מוחי.

## CRP ותכשירים נוגדי צמיחה (אנטי-אגרוגנטים)

קיימות עדויות לכך שרמת CRP מושפעת מנטילת תכשירים אנטי-אגרוגנטים. ידוע, שתכشيرי COX לא סלקטיביים (אספירין) ו-COX2-SELECTİTİVİTY מונועים את פעילות NF<sub>K</sub>B בתאי האנדוטול, המעורב במסלול הפעילות של ה-CRP. קיימות גם הוכחות להשפעה ישירה של אספירין על CRP ומגינעת הצטברותו בטרשת של עורק התדרמה.

## CRP וסתטינים

קיים קשר בין נטילת סטטינים לבין רמות CRP בדם. ההנחה היא שהסיבה נעוצה בהשפעה ישירה על תהליכי הדלקת. במחקר PROVE IT נמצא שהഫחתה ניכרת ברמות LDL ו-CRP-הדלקתו את שינוי האירופטים הלביבים אך לא המוחאים. עם זאת, בקבוצות עם רמות CRP גבוהות ישוד השבח המוחי היה גבוה. מחקרים נוספים, לרוב במודלים של חיים, שבחנו בעיקר את השפעת האטווואסטטין אך גם מגוון סטטינים אחרים הגיעו למסקנה שקיים קשר ישיר בין רמות CRP בפלאנסמה, רמות LDL והסיכון לשבח מוח. מחקר JUPITER שפורסם לאחרונה מצא גם הוא בקביצה גדולה של נבדקים עם רמות CRP גבוהות ולא סיכון וסקולרי נסף, שהורדה ברמות LDL ו-CRP בדם באמצעות סטטינים מפחיתה משמעותית את הסיכון לאירועים לבביים, לשבח מוח ולתמותה.

## מהי מדיניות המעקב אחר רמות CRP?

חוות הדעת של הוועדה האיטלקית המייעצת שפורסמה בשנת 2005, טרם פרסום תוצאות המחקרים העדכניים דוגמת מחקר JUPITER, מסכמת את ההנחה: בשל זה אין עדות המצדיקה מעקב אחר רמות CRP כמניעה ראשונית של שחן מוח. מניעה משנה מומלץ לצוף את בדיקת רמת CRP בדם לשאר הבדיקות המניעתיות. עם זאת, המשמעות המניעתית עדין אינה ברורה דיה.

פרופ' יair למפל, מחלקה נירולוגית, המרכז הרפואי ע"ש לויפמן, חולון  
דו"ל y\_lampl@hotmail.com

## התניות החלבוניות של CRP

CRP מורכב מחמישה פרוטומרים, כל אחד במשקל של 23kDa, המסודרים בצורה סימטרית סביב חלל מרכזי. צורה זו של מבנה נקראת Pentraxins. לכל פרוטומר קיים שטח פנים עם אחר החיבור פוסטולני המקשר לשני יני סידן והויצר יחד גוש הידרופובי. נראה, שתי חומצות האמינו ו-Glu81 ו-Phe66 מוחים המהווים האחוריים לקישור של הפוסטולין ל-  
-CRP. בשדה הפנים הנקה של הפלוטומר ממוקמים המשלימים C1q, אשר הtgtela והואה להאונה רקhneshet 2003 והקולטן, עם Fc האחוריים גם הם לקישורים השונים.

## פנילות CRP

CRP מסוגל, כאמור, להתקשור לפוסטולין. מרכיב זה של קירות הדם מצטרף לשאר הפסטוליפידים המשמשים כמבנה קירות הדם אך אינם ניתנים ל-  
-CRP בתאים בריאים. קישור בין מגוון הפסטוליפידים לבין CRP מאפשר רק לאחר תהליכי הרסנים המתחלולים בהן ובתיק תהליכי אופוטוטיים. בנוסף לפוסטוליפידים, CRP מתקשר ליגנרים שונים, ביניהם פוסטואטלאמיד, למינין, פיברונקטין והיסטונין. מרבית הקישוריהם מתבצעים באמצעות פעילות ישירה על C1q. CRP מראפיין בפעולות מושלבת ומנוגנת המעווררת ומוראת תהליכי דלקתים. CRP פועל פעילות נגדת לקלוטן אינטראוקין (IL Rec), מרכז פעילות אינטראוקין, מגיר את שחזור אינטראוקין 10 (IL10), מגיר את פעילות המולקולות הצמידות בשכבות האנדוטול ומדርגת NOS. מכיוון IL6, PAI ו-IL8, IL1 ו-IL6-תפקיד CRP מוגבר את פעילות IL1 ו-IL8. IL PAI ו-IL8 ו-IL6 Chemoattractant protein 1 ICAM1 ב��ה האנדוטול. CRP נקרא גם "Neo CRP" של CRP המשמשים ובתהליכי בולעניים (פגוציטריים) של האדים ניוקום, בעיקר לאחר הרס אופוטוטי. עדויות מחקר על בעלי חיים הוכיחו כי שורר הגנה של CRP בויהם חידקיים, במחלת זבתת כללית (SLE) ולאחר מכן של תרשת נפוצה. "Modified CRP" – בניסויים בחיות מעבדה הבודר שבנוסף ל-  
-CRP קיימת צורה של אחר דנטרציה והצמתות. צורה זו של CRP מאופיינת בכישוריים פtro דלקתיים ממשמעותיים שמקורם, כפי הנראה, בהפרשה מוגברת של IL8 ו-IL6 Chemoattractant protein 1 ICAM1 האנדוטול. סוג זה של CRP נקרא גם

## רמות CRP בפלאנסמה

הרמת המוגדרות כחוליות אין קבאות עדין בצורה חד משמעית. ב-  
-30 אחוז מאוכלוסיית ארצות הברית רמת CRP בפלאנסמה גבוהה מ-3-5 מ"ק/g' מ"ל. נottage לאות בערכים מעל ל-10 מ"ק/g' מ"ל כרמה חולית חד משמעית ורמות בין 3-10 מ"ק/g' מ"ל כרמות המצדיקות השגחה, בידור ומעקב בהיבטים הקודריאנסקלוריים, הזרברוסקלוריים, ובמחלות מטבוליות וממאורות של המעי הגס. יש לציין, כי עליה מתונה ברמות CRP ניתן למצוא נבדקים המשתייכים לקבוצות אתניות מסוימות, לאחר דיאטות מזון שונות, בהשנת יתר ובאוכולוסיה המוראהנית בתבנית גנטית פולימורפית שונה של CRP.

## CRP, ערשת עורקי התדרמה ומחלות כלי דם מוחיים גדולים וקטנים

כאמור, בנוסף לתאי הכלדר, CRP עלול להיווצר גם בתוככי מוקדי הטרשת. הריכוז הגבוה ביותר בتوزה הטרשת של עורק התדרמה מתרכז בקצוות הטרשת, אזור בו התהילין הדלקתי הוא המשמעותי מכלום והסיכון לקרע ולהחסמת כלי הדם הוא הרב ביותר.ÜN כבודות שבחנו את ריכוז CRP בتوزה הטרשת ביחס למנה בפלאנסמה לא מצאו קשר ישיר. עם זאת, עבדות ובות הוכיחו קשר בין CPK בדם לבין הסיכון לקוים טרשת בעורק התדרמה, התובעות האינטימאה-מדרייה (Intima media thickness) בכלי דם זה והסבירות להתקפות בעמיד של טרשת. מרבית העבודות שבחנו את הקשר בין רמת CRP גבוהה ובין שחן מוח הגיעו

# שיקולים בבחירה הטיפול התרופתי הראשוני באפילפסיה

מגון התרופות המוצען לטיפול ראשוני באפילפסיה, מרשימים. ד"ר בלט מציע מערכת שיקולים לבחירת התרפיה המתאימה למטופל. תוך התחשבות בתכונותיו ובתכונות התרפופה

ד"ר אילן בלט

אחר שותקבלה החלטה להתחילה טיפול בחולה שאך זה אובחן כלוקה באפלפסיה, עומד הרופא בפני ההחלטה הבאה שלעיו לקבל: בחירת התרפיה הראשונה. מבחן התרופות האנטי-אפליפטיים כירום הע רוחב.

### **מהם השיקולים המנחים בבחירה התרופה?**

**מערכת שיקולים** אחת קשורה לתוכנות התרבות עצמה: ייעילותה כנגד סוג התקנים מסוימים או תסמנויות אפליפטיות מסוימות; תופעות הלואי תליות המינון שלו; תופעות הלואי הנדריות האידיאיסיקרייטיות; הרעלות בשימוש כרוני; השפעה טרוגונית; תוכנות פרמקו-גנטית; הפטונצייאל לתנות-gamelin בין בוגרים; ומחרבה של הברורה.

**ק. שיקולים טכניים ופיננסיים:**  
 מערכת שיקולים שניה קשורה לתכונות המטופל המשמעותי: הגיל; המגדר; הרקע הכלכלי; התחלואה הנלוות שלו; התrapyות הנפשיות שהוא נטול; וכן הכספי הביטוחי שלו ומצבו הפיננסי.

**לקהן ורשות:**  
 קבועות שיקולים שלישית קשורה למدينة בה מודוכה: אילו תrapyות זמניות בה; אילו תrapyות מאושרות בה לשימוש בתוויה של מונתרפה כקו ראשוני; והగדרות

התרופות האנטי אפיליפטיות הרשומות בישראל להתויה של מנוטרפהיה כוללות פניטואן (PHT), פנוברביטיל (PB), קרבומופין (CBZ), ולפראט (VPA), למוטריגין (TPM) (LTG), טופירםט (OXC). לא כלולות ברשימה זו גברפנטין (GBP) (ולבטירצטם (LEV).

(אם כי לגבי הנסיבות אפילפטיות ספציפיות מעתות קיימים מידי' כה).  
 מהקר-ה-Veterans administration בשנות השמונים של המאה ה-20 היה מהקר-RCT (Randomized controlled trial), מבחן עם רנדומיזציה (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL), או לא סמיוט, שבודק את יעילותן של CBZ ו-PHT, פרימידון (PRM) ו-CBZ כטיפול רפואי. עבד חלק מהמתפקידים במבחן והיתה התורופה הראשונה שקיבלו, אך החשש שקיבלו תרופה קדומה. לא נמצא הבדל בין התוצאות ביעילותן לאיזון ההתפקידים; נמצאו, ו-PRM הופסקו לעתים קרובות יותר מהתפקידים האחרות עקב התופעות לוואי.  
 אשר לתרופה מהדור החדש, ייעילותן וסבילותן לטיפול ואישוני באפילפסיה והויררכו ע"י וודאות מטעם האקדמיה האמריקנית לנירולוגיה (AAN) וגינדי האpilepsיה האמריקני (AES), והתוצאות פורסמו ב-ORCH בسنة 2004. הדשוויתת התוצאות היהתה בעיתית מסיבות מתודולוגיות: מחקרים נבדלו בבחירת משתנה ההתוצאה הראשית (Primary outcome variable), שהיא פרק הזמן עד ההתקף הראשון, או אחוז החולים שנפטרו חופשיים מהתפקידים, או פרק הזמן עד ההתקף הראשון, או אחוז החולים שנפטרו חופשיים מהתפקידים להראות אפקציונלניטיות (Equivalence studies) אינם בעלי כוח סטטיסטי מספיק כדי לשלות הבדיקהם קתנים (למשל כטנים מ- 20 אחוז) בעילויות התוצאות אותן הם משווים.  
 תרופה מהדור החדש לביברין הייתה עדות מספקת לBITSOM המלצה מדרגה 'A' (Level A recommendation) לטיפול ואישוני כטיפול רפואי בהתקדים מוקדים או מוקדים וטוניים קלוניים הם: OXC, GBP, LTG, TPM ו-OXC. התרופה היחיד מהדור החדש לביברין ניתן היה לבסיס המלצה מדרגה 'A' לטיפול ואישוני בהתקפני אבסנס OXC (the absence). LTG (absence) ובמקרה אקוויולנטי נמצא כי OXC אקוויולנטי ל-CBZ ו-PHT ביעילותו;

ברורה של אפליפסיה מקור מוקרי, ניתן להתחילה טיפול גם באמצעות התרופות בעלות טווח פעולה צר יותר. תרופות כאלה הן CBZ, OXC, PHT, GBP, כאשר מסתמן שאין הבדלי עילית גודלים בין התרופות השונות, נדעת חישובות מיוחדות לשקלוי הופעות הלואין ופופול הហטיחות של התרופה. כ- 50 אחוז מהמטופלים ייחסו מנוחה היבט עם התרופה הראשונה שקיבלו והוא יוביל ליטול תרופה זו במשך מספר שנים לפחות. שםם כך חשוב לבחור תרופה בעלייה הפונצייאלית הקטן ריוור לרורה וזה לא מוגבל

## כחיתת תרופה אל רגע של רגשיות

תרומות הלוואי של תרופות אנטיבילפטיות הנן מגוונות ומערכות אחרים ומערכות  
שונות. מטופלים עם מאפיינים מסוימים וגישים יותר החלק מתופעות לוואי אלה;  
בחוליות שידועה אצלם וגישה יתר לתרופות אחרות מרובות, הגינוי להעדר  
תרופות אנטיבילפטיות שאמרות לשנבה כזו אופון נדיר מארד (סנון GBP) על

פנִי תרופות הנוטות יותר ל鬧ות כלאה (כגון LTG, PHT, CBZ) ו-*אבקנים ברדייל השומן* לא נבחר בגין תרופות המעכבות *carbonic anhydrase*, כמו כבוחלים עם היפרוציט כבד כדי להעדרך תרופות שאינן מעוררות מטבוליזם כבד, ומוחלים עם איס פקית כליות נעדיך תרופות שמרמתן תלויה בחותם ביפוי הכלילייתי על פנִי תרופות כגון GBP, LEV או TPM. בוחלים עם הסטורייה של

במפתחלים עם עדף משקל נדריך לא להשתמש בתروفות העוללות לגרום לעלייה במושך (כגון VPA), ובמפתחלים עם תחת-משקל נשתדר להימנע מתרופות היישרל (TPM).

בנושאים נגיל הפרסין העשויו להוות געדף רפואי מרופאים עם נתוני בטיחות טובים יותר בהדרין (LTG, CBZ) על תרופות בעלי פוטנציאל טרטוגני גבוה (VPA).  
בוחלים עם הפרעות התנתוגתיות או תחלואה פסימיאטרית נלוות נשתרל לא (TPM, LEV).

בהתאם לתקנון הבינלאומי לבריאות וברוחו יוחרת מטרת תרומות נקיות  
במטרה של קידום בריאותם של כל תושבי הארץ. תרומות נקיות מטרת  
הבריאות הניתנת על ידי כל תושב הארץ, כמפורט לעיל.

במטרופל הסוכט מנורדי שינה נדרף לא לבחור בתרופת סנו LTG, ובמטרופל עם ישננות יתר לא בחור בתרופת סטטיבית (כטן PB).  
 בחחלים הנמצאים בסיכון גבה יותר לפתח הפונטורמייה נדרף לא לבחור ב- OXC או CBZ, ובחולים עם מחלת מיטוכונדריאלית לא בחור ב- VPA. במטרופלים עם אוטיסטי אופורווזיס נדרף לא לבחור תרופות העוללות לפגעה לרעה בבריאות העצם (PHT, PB, CBZ, VPA). רלוות

### **אינטראקציה בין תרופות**

בבחירת התרופה האנטיבי-אפיליפטי ראי' להתחשב גם בתרופות אחרות אותן נוטל המטופל ולבחו תרופה אנטיבי-אפיליפטי שונה שאיתן לה תגנות גומליין עם תרופה אחרת, ובמיוחד עם קומדין, גלולות למניעת הדיזין, חוסמי סיין, תרופות כימותרפיה לטיפול בסרטן ותרופות פסיכיאטיריות. למשל, עבור נשים הנטולות גלולות למניעת הרין נדרי VPA, LTG, TPM (במיטן נמוך מ-200 מ"ג ליום), או LEV או GRP. שאיון גורמות לפגיעה בייצילום בגוללה.

**לט'יכם:** בחירת התוropa האנטי אפיילפטיית הראשונה במוטופל שאר והאובחן דינה החלטה מורכבה. מבחר התוropaות הקיימים היום גודל מושהיה בעבר, אך הנתונים המודיעים לגבי הייעילות בה透ויה זו הינם מוגבלים והגהניות הטיפוליות (guidelines) הקיימות עוזרות רק באופן חלקי בהחלטה. בבחירה התוropaה צריכה להיעשות על בסיס פרטני עבור כל מטופל מוטופל, תוך התחשבות ניגלו, מתחילה הנלוות, וכבריפות אחרונות שהוא ותוודת האםמה לארכיו המילוחים.

ד"ר אילן בלט, סק בכיר למנהל המחלקה לטיורולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל-השומר. דוא"ל: iblatt@post.tau.ac.il

ניתן להקליל LTG בין אפשרויות הטיפול. Absence epilepsy בשנת 2006 התרנסמו הנהניות הטיפוליות של הלגיה הבינלאומית נדר אפליפסיה (ILAE) לטיפול ואשון במונותרפיה לחולי אפליפסיה שאר אוכנה. המטודה המקורית הייתה לבדוק לפחות אילו תרופות קיימת העודת המבוססת ביותר להמליצה לשימוש בהתיוויה זו. החקרים נבחנו, כי לא קיימים מוחקרים המאפשרים השוואה כמותית של תופעות הלוואי בין התרופות השונות, והמודדים שנינויו להשוות הנם מודיע עלילות (כוללה של התרופה למניע התקפים) ואפקטיביות (שיעור הנזנורים במחקר, מהוות ממד משולב של עילילות וסבירות). החקרים נבחנו גם, שהאוכולוסיות שנבדקו במחקרי המונותרפיה כללו "חולמים שאר" הא אוכנה או שלא טיפול קודם, כך שהאוכולוסיטה אינה הומוגנית ועשוייה לכלול גם חולמים שתתקפיהם החלו שנים קודם לכן אך טרם טיפולו. נמצאו רק מוחקרים מעטים הנציגים לטיווג כ"דרגה 1" RCT שנמשכו לפחות 48 שבועות וענו על מספר קרטירוניים נוספים: במוגרים עם התקפים מוקדים, למשל, CBZ, אחד לפחות PRM, PHT, PB, ויגברטן (VGB) ו-PRM, ואך שני מוחקרים כאלה לפחות VPA, LTG, TPM, OXC, GBP. באוכלוסייה הילאים המבנראות שטם אחד לפחות לבבי VPA. בעודם שטוטו כ"דרגה 1" בילדים עם התקפים ממוקד רק מוקדי נמצאו עד יותר: מוחקרים סטוטו כ"דרגה 1" (Level A) (OXC (מחקר אחד בלבד לתרופה). בהתחם לדיזוג המוחקרים נקבעו המלצות ב"רמה A", הגובה בイトר, או רמה B' או ג'. במנוגרים עם התקפים ממוקד, הוכחות ב"רמה A" נמצאו רק לבבי PHT; CBZ, בימה B' לבבי VPA; בימה ג' לבבי GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB. בילדים עם התקפים ממוקד מוקדי, הוכחות ב"רמה A" נמצאו רק לבבי OXC, בימה B' לבבי אף תרופה, ובימה ג' לבבי CBZ, PB, PHT, TPM, VPA. בנסיבותם עם התקפים ממוקד, הוכחות ב"רמה A" נמצאו לבבי GBP, LTG, VGB, ובסמה ג' לבבי CBZ. במנוגרים או בילדים עם התקפים טניוגים קלוניים כליליים (GTCS) ובילדים עם בהכרח לא ומייצרת את ברורה בריבוע א' או ב' absence.

תקניים מספור מחוקרים שהתפרסמו לאחר מכון וושינגטן לעורר בבחירת התפקיד הראשונה. שני מחקריו SANAD והי מחקרי RCT לא סמיות, שההשו מספר תרופות כמנוטרופיה באוכלוסייה כלללה לא רק חולמים שארך זה האבחנה. מחקר אחד נערך במטופלים שהיו מועמדים לטיפול-ב-, CBZ, CBZ עם GBP, CBZ, OXC ו-TPM. לא נמצא הבדל משמעותי בין העישולות של LTG, OXC ו-TPM. לעומת זאת, ויעילות GBP נמצאה נמוכה יותר. מודד האפקטיביות של LTG היה גבוה יותר מה של CBZ, GBP ו-TPM. המחקר השני נערך במטופלים שהיו מועמדים לטיפול-ב-, VPA, והשוואה VPA עם LTG ו-TPM. ויעילות VPA נמצאה גבוהה יותר מ-LTG (אך לא מ-TPM), והאפקטיביות של VPA נמצאה גבוהה יותר גם מזו של LTG וגם של TPM. במחקר שבדק את הדיעליות והאפקטיביות של LEV לעומת CBZ כמנוטרופיה יעילה שתי התרופות LEV.

שווקים וחברה

כפי שניתן לואות, הנתונים ההשוואתיים לגבי יעילות תרופות שונות כתיפוי ריאוני באפילפסיה lokim בחסר והנחיות הטיפוליות אין חד משמעיות. במצב ייעוד זה יש להתחשב במספר שיקולים נוספים בבחירה התויהה. אם ההתקפים או סוג התסמונת אafilpsit עדין אין ברורים, מוטב להתחיל בתויהה בעלת טווח פעולה רחב: VPA, LTG, TPM ו-LEV.

# הפרענות נפשיות במחלת פרקינסן

הפרעות נפשיות מהוות התבטאות עיקריות של מחלת פרקינסון מופשטת. שיפור אמצעי האבחון והטיפול בסימפטומים אלה ישפרו את איכות חייהם ויקלו על המטופלים בהם

ד"ר בלה גروس, יולי פלדמן-אידוב

הזהוגמה בבעלת השפעה אנטידיכאנית דומה ל-Fluoxetine, ועדרה מופעיה המוטוריות. קבוצות נציגי הדיאזון והטיפות שבשימוש הן תרופות טריציקליות וכן SNRI. התהוופה הופאמיניגית Pramipexole (הפעולה גם על רצפטורים למביים D<sub>3</sub>) לא שולבת ועוד. ואולם עקב מיעוט תופעות הלוחאי וסבלויות טובה יותר על ידי תחולים מבוגרים. התקבלו דיווחים בודדים על החמרה הסימפטומית המוטורית לאחר טיפול ב-SSRI, אך נתונים אלה לא אומתו במחקרים קליניים מבוקרים.

פרק

עד כ-40 אחוז מוחלי פרקינסון סוכרים מהפרעות חרדה. ההרדה מתבטאת בסימפטומים גופניים הכלולים קווץ נשימה, חזעה, חוסר נשנות בחזה, חוסר מנאה. סחררות וכאב בטן.

האנטיפריגנסוניות או תנדרת של מצב רוח.

**מלויים מצבי "Off"** בחוליה פוקינסן לא מותניים.

שאלה נוספת הנמצאים כוון בשימוש ליהיו הפרעות החדרה כמו: Beck Anxiety

פְּתִיכָנָה

פסוכה מופיעה ב-20-40 אחוז מהולי פרקינסון. הסימפטום העיקרי הוא  
היאר. לעיתים החווית מלות גם במחשבות ייחס. היות ראה הן השכיחות ביותר  
היאר. מתרחשות ברור לבל בשעות הערב.

ההארORIA המקובלת היא כי הפסיכואה בחולי פרקינס נובעת בעיקר כתוצאה מהטיפול הדואמני. יחד עם זאת, השערות שונות לפתופיזיולוגיה זו עדין נקבעו.

גנומי היסICON להפתוחות פסיכואה כללים ריבוי תרופות, גיל מבוגר, פגיעה קוגניטיבית, ראייה לקויה, משך מהלה ארוך, דיכאון, הפרעות שינה, וזהום ההיכרות.

כברור בכלל גם בפגיעה קוגניטיבית.

**מ** החל פרקISONHN היא מחלוקת ניוירוגנטטיבית שכיחה המתאפיינת בעיקר בסימפטומים מוטוריים של רעד במנוחה, נקשות, איטיות בתנועה והפרעות בשמיות לשינויי משקל. בשנים האחרונות מושם דגש גם על הסיבוכיס והלא מוטוריים בכלל ועל סימפטומים נפשיים בפרט, בשל השפעתם הניכרת על תחולאה, נכות ואיכות החיים. הסימפטומים השכיחים בתחום זה הם שניים במצב רוח – דיכאון בעיקר, סימנים פסיכוןיים ופגיעה קוגניטיבית. מעל 60 אחוז מהחולים במחלת פרקISONHN סובלים מאחד הסימפטומים הללו, לפחות. לעומת זאת שכיחותם, הם אינם מדווחים ואינם מאובחנים כראוי ולכך גם הטיפול בהם לרוב בחסר.

הפטוגנזה של סימפטומים אלה היא שילוב בין שניים פתולוגיים במוח, תגבות רגשיות למחלה כרונית קשה ותופעת חרוא של התרופות. נירופיזיולוגיה של הסימפטומים הנפשיים כוללת ייודה ברופאמין נוירוטרנסמיטרים אחרים במערכת הלימבית, -ב-*ventral striatum* ובאזורים מוח-קורטיקליים. הייודה בנירוטרנסמיטרים דוחה עיקר בחולים עם ייודה קוונטיבית וחולים עם שניים במצב רוח. שכיחות הדיאן והסימפטומים הנירופסיציאטרים גבוה יותר בקרב חולי פרקינסון צעירים עם מותציה בן פרקין וכחולי פרקינסון עם פולימורפיזם ג-*Serotonin transporter gene*

ב- serotonin transporter gene מהקה קשיה נמוכה יותר לקולטן סרוטונין קווטיציל. נמצא גם ריכוזים נמוכים יותר של 5-HIAA בנזול השדרה ובבדיקות הדמיה נמצא גם ריכוזים נמוכים מוקם באודיטים פרונטליים בהיפוקמפוס. בחולמים אלה נמצא גם ריכוזים נמוכים יותר של פרו-פרוקינסן ממצא לאחר פרוקינסן נמצא, כי קיימת מערכת נוירוגנטית בעירק. ב��ב חולי פרוקינסן עם דיאזן ונוירוגנטים הנורמות להפרעה דיאנומית נמצאו גם ריכוזים סרוטוניים נמוכים בלבולן היפופתלמי.

במאמר זה נתמקד באربעה סימפטומים נפשיים עיקריים: דיכאון, חרדה, פסיכון ופגיעה קוגנטיבית/דמנציה.

דיאנון

שכיחות הדיכאון בחולי פרקינסון גבוהה בין 45-10 אחוז והוא ממהו גורם עיקרי לפגיעה באיכות החיים של חולמים אלה. ההתקבשות הקלינית של דיכאון בחולי פרקינסון דומה להתקבשותו באוכלוסייה הכלכלית. יהוד שם זאת, חלק מהתופעות המאפיינות דיכאון בחולי פרקינסון נבדק במקומות אחרים בעולם. הבעיות הקליניות כוללות אדרישות, איטיות פסemapוטורית, עצובות, פסמיות אך גם דאגה לביריאות. לעומת חולמים עם דיכאון אנדרוגני, חולוי פרקינסון חשין פחות האשמה עצמית, מדברים על התהברות אך לא מבטאים התנהנות ואובדן. לעיתים קרובות הדיכאון בחולי פרקינסון מלווה באגיטציה וסוכבנה.

דכאן בחוליה פרקינסון נמצא קשור לחומרת המחלה (וור אצל נשים), להפרעות שווה, לזריזה בוננו-נירית. לפיליות התוරות ולהפרעות בשווי מышאל.

הגישה הפסיכולוגית בדיאגנוסן כוללת איזון מוטורי אופטימלי על ידי תרופות וופאראיג'יות, תרופות נגדות דיאכטן, טיפול התנהגווי ולעיתים מדירות גם טיפול אלטרורוקובולסיבי.

לא קיימות עדויות לעדיפות טיפולית של תרופות נגדיות דיכאון מסוימות. ה-SSRI

הтиיצגת ראשונית	נקשות	שכיחה	רעד במנוחה	ליקויים בורות הליכה	בשלב מוקדם/מאוחר של המחלת	פראקינסונים מוגבר במינונים גבויים של הטיפול	רמושת קיזוטית לתרופות אנטיפיסיקטיות	מגיבה לתכשירי דופא	שליפת מידע מוקדמת	הזרת ראה מוקדמת	סימפטומטים פסיכוניים, שיטין מוקדם ומאפיינים פרוקינסוניים	שיטין עם נזמי פיקטיבי לוי
פיגעה בדיבורן	תסחופתומים פסיכוניים	הזרת הקשורות לטיפול בהפרעה המוטורית										
תסחופתומים פסיכוניים	מאפיינים פרוקינסוניים											
רמושת לטיפול												
מגבה משנה לחכשיiri דופא												
תסחופתומים פסיכוניים מוגבר במינונים גבויים של הטיפול												
בשלב מוקדם												
20-50	75 אחוז מהחולמים	75 אחוז מהחולמים										
שכיחה	שכיחה	שכיחה	רעד במנוחה	ליקויים בורות הליכה	בשלב מוקדם/מאוחר של המחלת	פראקינסונים מוגבר במינונים גבויים של הטיפול	רמושת קיזוטית לתרופות אנטיפיסיקטיות	מגיבה לתכשירי דופא	שליפת מידע מוקדמת	הזרת ראה מוקדמת	תסחופתומים פסיכוניים, שיטין מוקדם ומאפיינים פרוקינסוניים	שיטין עם נזמי פיקטיבי לוי

המחללה מתרחשת מעל גיל 65, משך הסימפטומים ארוך, והם מתבטאים בהזיות, בסימני דיכאון, בפגיעה בזיכרון, ובסיפורו משפחתי של שיטין. גורמים המניבאים התודரות קוגניטיבית מהווים בעלי תפקיד קוגניטיבי תקין עם אבחנת המחללה ה-*ג'יל מתוקד*, *סימפטומים מוטוריים חמורים המערבים* תנהה, *דיבור והפרעות תליכת* (gait).

באותן תיאורטי, חוליו פרוקינסון יכולם לפתח סוג שיטין שונים, בדומה לאוכלוסייה הכלכלית. בפתולוגיה של חוליו פרוקינסון עם שיטין נמצאה שכיחות גבוהה עם גופיפי Lewy באזורי קורטיקליים במוח. יש הסוברים, כי שיטין עם גופיפי לוי ושיטין של מחלת פרוקינסון, מהווים חוליך המשכי. יהוד עם זאת, קיימים הקרים ברורים בין שני המינים: בשיטין עם גופיפי Lewy, הסימפטומים הפסיכיאטריים והופעת שיטין הם בשלבים הראשוניים של המחלה ודסמנום המוטוריים קלים. לעומת זאת, בשיטין של מחלת פרוקינסון מהילה ארוכת שנים, אדרנלינריגיקו-אדרנולינריגיקו-אדרנולינריגיקו-אדרנולינריגיקו-

בຕבלה הבאה סוכמו ההבדלים העיקריים בין שיטיזון לבין פרקינסון ושיטיזון עם ג'לייפי :Lewy

הבסיס האנטומי והפטולוגי של שיטין בפרקינסון אינו ידוע במלאו. חסרים מבנים דופאמינרגיים, מוליטיגים ונוואדרנרגים הוציאו כמעורבים בסימפטומים הקוגניטיביים. בחולמים פרקינסוניים עם שיטין, בנוסף לאובדן נוירונים דופאמינרגיים-ב-Substantia nigra, יש דיווחים על אובדן גם של נוירונים מוליטיגים-ב-Nucleus basalis of Meynert. כמו כן, ריכוז גבוה של גופי לוי בקורוטקס נמצא בשור לשיטין בפרקינסון.

בבשוווא לקוריטריונים לאבחן מחלת אלצהיימר, הקוריטריונים לשיטין במחלה הפרקינסון שמים דוש על מגוון תחומי קוגניטיביים ופחות על פגעה בוירטן. מאחר והסרים קוגניטיביים בר' אינס מדווחים על ידי החולים, מומלץ לבצע ראיון ובריקה מעמיקים יותר בכל חוליה פרקינסון באופן שגרתי. בדרך כלל הראשון והראשון האחרים, יש צורך בהערכה מולידיציפלאטירית ותמייה. בשל הבעיות החשוב לטפל בבעיות המהמירות את הפגיעה הקוגניטיבית כגון יהומה, התמיישות וגזרמים מטבוליים נוספים. לאחר מכן יש לשקל הפחתת מיטן או הפסקת תרופות אנטי-אליגזיות וסדייביות. כמו כן, יש להימנע בחולים אלה מהוסוך שנייה, הדרמה ואשפוזים שאינם הכרחיים. שימוש במיעבי סולנייאסטרו הוכח כיעיל גם בשיטין המלאה מחלת פרקינסון.

**לסייעם:** חשוב להתייחס להפרעות נפשיות כהתבטאות עיקריות של מחלת פרויקטמן מהשנים ולא רק כהשלואה ולונה

שיפור אמצעי אבחון וטיפול של סימפטומים נפשיים חשוב לטיפולים לצורך הכרה מוקדמת וטיפול בסימפטומים אלה בחולים הסובלים מהם. הכרה מוקדמת וטיפול מתאים יכולים לתרום להפחנת נכות, לשיפור איכות חייהם של החולים ולzychותם העול המוטל על נספחים.

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

ד"ר אלה גROSS וויל פלזמן-אידוב, מחלקה טירולוגית, ב"ח גליל מערבי, נהaria  
דוא"ל: Bella.Gross@naharia.health.gov.il

- ניתן להלך את חולי פרקינסון לשתי קבוצות של סימפטומים פסיקטיבים: – „חוויות ראה מודכבות קלות של אדם או חיה. החולחן שוזר הזה לא מציאותית. החוויה אינה מטרידה אותו ולעיתים אף מהנה.

- **חולמים אלה, על פי רוב, אינם נוקרים לטיפול רפואי אנטיפיסיוטי.** סימפטומים פסימוטיים מורכבים כולל חווית ומהשבות שווה, אשר גורמות לרוב לפחד. סימפטומים אלה מתרחשים לרוב בחולמים דמניטים. החולמים חסרי תובנה למצבם והם מחשבות שווה וקנאה.

עם התקדמות מחלת פרקינסון, פסיכוז קלה עלולה להתפתח לחומרה יותר. קיים צורך בכלי תקף ליזיוז פסיטה בחולי פרקינסון. יחד עם זאת, לעיתים קרובות מספר שאלות ולזונותיות מספיקות על מנת לגלו סימפטומים פסיקטיבים.

הטיפול בפסיכו-במחלת פרקינסון הוא מורכב מאחר ותרופות אנטיפיסיכוטיות מהמירות את הסימפטומים המוטוריים והופסת תרופות אנטי-פריקינסוניות מהמירה את הפסיכו-במה. בשלב ראשון יש למנוע את הטריגרים המכחים פסיכואה, כמו זיהום, חוסר שינה ועומס סנוורי ולספיק תמייה פסיכוטריאלית. בשלב הבא יש לשקלול הפתיחה או הפסיקת של תרופות אנטיפיקינסוניות כאשר הורדן תחבצע לפני הסדר הבא: תרופות אנטי-לינינגוות, סלגליין, אמנדיין, אגוניסטים דופאמינרגיים ותכשיידי דופא.

**חולים שאין מושפעים בעקבות הפעולות הללו יקבלו טיפול תרופתי:**

**אנטיפיסיכוטי ספציפי:**

תרופות אלה נשלות והטב מבחינת החומרה הסימפטומים המוטוריים. ריספרידין ואלטזפין אינם מומלצות מאוחר ונמצא כי הן חמימות את הסימפטומים המוטוריים של מהלך הפרקינסון. במצבים של התפתחות שיטין נוסף לפיסיכון, ניתן לשקלול גם מתן מעכבי קלינסטראה.

## **פגיעה קוגניטיבית ושיטון**

פגיעה קוגניטיבית היא נאיפין שכיה של מחלת פרוקינסן: בכ-50 אחוז מוחהולים ללא שיטין ניתן למצוא פגיעה קוגניטיבית קלה (MCI). הפרעה זו מהוות חילק אינטגרלי מוחתיצנות המחלה. שיטין פוגע בערך בכ-80 אחוז מוחהולים בשלבי מחלת מתוקמים.

סימני פגיעה קוגניטיבית קלה מוטבטים בעקבות היפרפרניה (אי-abilities מחשבה) וקושי במציאת מילים. החסרים הקוגניטיבים הראשונים מוטבטים בעיקר כהפרעה בתפקידים ביצועיים והפרעה בתפקיד חוויתית מרוחבית.

השיטיון בחולי פלקיסון הוא סבקודטיקלי ומתבטא בתסמונת פרונטלית, בקשישים בתכנון, בהאטה פסיכומוטורית, בהיעדר מוטיבציה, בהסחות דעתן קלות ובשינויים באישיות. בנוסף לחולי אלצהיימר, ההפרעות בזיכרונות מופיעות מאוחר יותר ונובעות בעיקר מבעיה של שליחת המילה ולא-בנייה הייררכית.

התבטאות השתיין בחוליו פרקיןsson מתחילה לובב מספר שנים לאחר חihilת הסימפטומים המוטוריים. הסיכון להתקפתותה בחוליו פרקיןsson גבוה פי 6 מהסיכון לבנאים ללא מחלת פרקיןsson. שכיחותה גבוהה יותר בחולים בהם התפרצויות

# חדשושים בטיפול במחלת אלצהיימר

סקירת הטיפול המעודכן

ד"ר רוניקה וכפוב

אחרים כגון נוראפרינדרין וסרוטונין. הסוגים האחרים של שיטין כגון שיטין וסקולרי, שיטין מלוה מחלת פרקינסון, שיטין עם גופיפי לוי, שיטין פרונוטומפורה (אפזיה ראשונית מתקדמת) – שכיחים פחות ממחלה אלצהיימר ובשלבים התחלתיים של המחלת לעתים קשה להבדיל בין סוגים שיטין שונים. כיום המודעות להפרעות קוגניטיביות גבואה יותר, תחן בغالל השימוש גבוה יותר במאשבים קוגניטיביים, لكن הרבה יותר אנשים פונים ליעוץ בחשד להתקפות ירידה קוגניטיבית קלה (MCI - Mild cognitive impairment). הגדרת MCI כוללת ירידה קוגניטיבית לעומת רמה קודמת לפי דיווח של הנבדק וממצאים פסיקומטריים מתחאים, אך ירידה קלה אינה מספקת矧bil אבחון שיטין ואינה משפיעה על התפקיד. שכיחות MCI נעה בין 12-18%

**מ**חולת אלצהיימר היא הצורה השכיחה ביותר של שיטין. שכיחות עצמה כל חמיש שנים אחרי גיל 65. מחלת אלצהיימר היא הגורם והסיבה הנפוצץ ביותר להעברת קשיים לבתי אבות. יש לציין גם את העלות הגבוהה מאוד של הטיפול התומך באנשים הולכים במחלת אלצהיימר והעומס הכספי המוטל על בני משפחותיהם. האבחנה מתבססת על אמנה, בדיקה גופנית, נירולוגית וקוגניטיבית, ובבדיקות עזר כולל הדמית המוח לצורך שלילת סיבות אחרות להפרעה קוגניטיבית. תhallכים פתופיזיולוגיים בסיס המחלת כוללים שקיעת عمילואיד-ביתא, תhallיך דלקתי, פוספורילציה לא תקינה של חלבון טאו, יצור ודלקלים חופשיים, הפרעהamazon הסידן, איבוד סינפסות, איבוד נירוניים, תפקוד כולינרגי לקוי וירידה בריכוז נירוטרנסמייטוריים

טבלה מס' 1. מאפיינים של תרופות לטיפול במחלת אלצהיימר

	<b>Donepezil</b>	<b>Rivastigmine</b>	<b>Galantamine</b>	<b>Memantine</b>
Chemical class	Piperidine	Carbamate	Phenanthrone alkaloid	Similar to amantadine
Primary mechanism	Acetyl-choline esterase inhibitor	Acetyl-cholinesterase inhibitor	Acetyl-cholinesterase inhibitor	NMDA receptor antagonist
Other mechanism	None	Butyryl-cholinesterase inhibitor	Nicotine modulator	HT3 receptor antagonist Dopamine D2 receptor agonist
Half-life	h 70	min 90	h 7	h 70
Metabolism	Hepatic CYP450 2D6 and 3A4	Synaptic, renal clearance	Hepatic	Partial hepatic
Bioavailability	100%	96%	80-100%	100%~
Protein binding	96%	40%	18%	45%
Start dose	mg/d 5	mg/d 3	mg/d 8	mg/d 5
Therapeutic dose	mg/d 10,5	mg/d 6-12	mg/d 16-24	mg/d 20
Route - Frequency	Tab - once daily	Tab - twice daily Patch -once daily	Tab – twice daily Capsules – once daily	Tab, solution – twice daily

יש לצין, כי פתולוגיה וסקולריית גורמי סיכון וסקולריים מזוהים גם במחלה אלצהיימר לטיפול הולם בגורמי סיכון וסקולריים עשויים למגע או לדוחות הפרעה קוגניטיבית כחלק משיטון וסקולרי או ממחלה אלצהיימר.

## אפשרויות הטיפול

הטיפול הקימי למחלה אלצהיימר הנה סימפטומטי בלבד ולא נוגע בתהליכים הביולוגיים אשר בסיס המשלה. מעכבי قولינטיציבי וכן כן בהפרעות התנהגות בחולם בשיפור של תפקוד כלילי וקוגניטיבי וכמו כן בהפרעות התנהגות בחולם בדרגות שונות של המשלה. אנטאゴניסט לקולטן, NMDA, מננטין, בדומה למעכבי قولינאסטroz, עיליל במקצת לטיפול עצמאי או בשילוב אתם. באופן כללי השפעה מטיבת קיימת במיעוט של החולים, עם התיציבות יחסית של הסימפטומים או האטה זמנית של ההדררות (6-18 חודשים) ברוכם. ההשפעה נשחתת 4-5 שנים לפחות. לעתים השיפור מינימלי, אך תמיד קשה להעריך מה היה המהלך הטבעי של המחלת טיפול ספציפי לו לא היה מתקבל טיפול רפואי ולעתים לאחר הפסקת הטיפול רואים החמרה במצב אשר לא נצפתה תוך כדי הטיפול. לכן חשוב לדון עם בני המשפחה או המטופלים על הציפיות המצויאות מהטיפול ותופעות לוואי אפשריות על מנת להחליטמתי מפסיקם טיפול.

פיתוח תרופות מעכבות אצטילקולינאסטroz נעשה בעקבות הבנת משמעות הירידה בריכוזו אצטילקולולין כגורם להפרעת הזיכרון ותקודים קוגניטיביים אחרים במחלה אלצהיימר. כל מעכבי אצטילקולינאסטroz צריים לעבור טיפולציה הדורגתית כדי למגע תופעות לוואי ולהיגע למינון הגובה ביתר אשר נסבל על ידי החולה כדי לספק יעילות מסוימת. תופעות הלועאי השכיחות כוללות חסור יציבות, חולשה כללית, כאב ראש, בחילה, שלשול, תכיפות במתן שתן, ירידת בתאכון, ירידת במשקל, כאב בטן, התכווצויות שריריים (קראמפים), אינסומניה ו"חלומות חיים" (Vivid dreams). תופעות הלועאי שכיחות יותר במינונים גבוהים, אם כי חלון זמינות ובדרגה קלה. אם תופעות הלועאי אין נסבלות על ידי החולה, החלטת טיפול בתוך קבועות מעכבי אצטילקולינאסטroz עשויה לשפר אותן. טיפול ב- ACHEI דונפזיל נצפתה עלייה קלה בשיעור תמורה. חשיבותה של התסמנות היא עליל להחמיר מצבים ופואים כמו כאב פפטិ פעל מרדם, אנורקסיה, (Sick sinus syndrome) SSS,

אחו במוגרים מעל גיל 65. המהלך הטיפול של MCI נטה להתפלג בין שיפור למצב הקודם בכ- 5 אחוזים בשנה, החמרה עם התקדמות לשיטוון, בדרך כלל מסוג מחלה אלצהיימר, בכ- 15 אחוז בשנה לפחות לפִי מקורות שונים, או מצב סטטי. ניסויים קליניים אשר נערכו עד היום לא הוכיחויעילות טיפול רפואי למצב MCI. הצעה שהתרופות המייעדות לטיפול במחלה אלצהיימר ישפיעו גם במצב MCI לא נתמקד בתוניס מחקרים. ניתן ופיתוח תרופות ספציפיות לסוגים אחרים של שיטוון מענה חלקו מקרי MCI.

שיטוון עם גופיף לי מתאפיין בירידה קוגניטיבית, לעיתים בשלוב עם הפרעות מוטוריות המזכירות מחלת פרקינסון ותופעות פסיכיאטריות עם הזיות ראה שכיחות. פלקטוואציות במצב הקוגניטיבי, הפרעה בשנית REM ו"רגישות" לטיפול נוירוליפטי אשר מחייב את המצב המוטורי וגם לטיפול דו-אנרגיה אשר גורם להחמרה בהזיות. מחקרים עם מעכבי אצטילקולינאסטroz (ACHEI - Acetylcholinesterase inhibitors) (ACHEI) הראו רק השפעה קלה על התפקיד הקוגניטיבי וההעדרה היא לריבסטיגמין אשר לא מחייב פרקינסוניים (פרט להחמרה רעד במרקם ספורים).

למחלף פרקינסון מלאוה בשיטוון יש קווים מסוימים ריבים עם שיטוון עם גופיף לי. השכיחות מוערכת בין 36-8 אחוז בחולי פרקינסון. הסיכון לפתח שיטוון עולה עם הגיל, משך מחלת פרקינסון וחומרה הסימנים המוטוריים. הטיפול בריבסטיגמין מוערך על פני מעכבי قولינאסטroz אחרים הויל וזה התכשיר היחיד שנבדק בצוורה מבוקרת במספר גדול של חולמים.

הסיבה השניה בשכיחותה לירידה קוגניטיבית, שיטוון וסקולרי, הינה תסמונת הטרוגנית הנובעת מסווגים שונים של פגיעות בכליה דם מוחיים ומיקום שונה של השינויים הללו. בכלל דם יכולם להתרחש תהליכי טרשתים, תромבוטיים או תסחיףם. רקמת המוח יכולה להפגע מאייסכמיה או מדימום. ההפרעה הקוגניטיבית מופיעה באופן פתומי או חריגתי, לעיתים קרובות בצוורת מודרגות. השינויים הקוגניטיביים כוללים הפרעה בתפקודים אקווזוקטיביים ופחות ירידת בזיכר. טיפול במערכות قولינאסטroz הראה שיפור בסקלות קוגניטיביות עם גלנטמין כאשר עם דונפזיל נצפתה עלייה קלה בשיעור תמורה. חשיבותה של התסמנות היא באפשרות למגע אותה על ידי איזון גורמי סיכון וסקולריים.

טבלה מס' 2. קצב שחזור מדרגות ריבסיטיגמין

גודל המדבקה	המגה המשחררת ב - 24 שעות
5 ס"מ <sup>2</sup>	4.6 מ"ג
10 ס"מ <sup>2</sup>	9.5 מ"ג
15 ס"מ <sup>2</sup>	13.3 מ"ג
20 ס"מ <sup>2</sup>	17.4 מ"ג

לבדוק עייפות ובתיוחות מול המינון המקבול של 10 מ"ג. ריבסיטיגמין (EXELON) אושר ע"י FDA ב-1998 למחלה אלצהיימר בשלב קל-בינוני. התוופה נבדקה גם בשיטין של מחלת פרקינסון עם תוצאות שמראות שיפור בהפרעות הקוגניטיביות. מתחילהים טיפול עם 1.5 מ"ג פעמיים ביום עם עלייה הדרגתית במהלך מonths אם אין 6 מ"ג פעמיים ביום. המינון התרופולי המגינימי הוא 3 מ"ג פעמיים ביום והיררכי תופעות לוואי. המינון התרופולי המגינימי כפוי לשלב מחלת פרקינסון (NINCDS ADRDA IV DSM) (האיגוד האמריקאי לפסיאטראיה).

לבדוק עייפות ובתיוחות מול המינון המקבול של 10 מ"ג. המטופל סובל ממחלה בדרגת חומרה קלה או בינונית לפי הדירוג הקליני של שיטין (קביעת חומרת המחלת תיעשה לפי סולם ההערכתה (CDR). הדירוג דירוג ע"י Mini-mental state exam (MMSE) score נתמך בין 10-26.

ריבסיטיגמין (REMINYL) אושר ע"י FDA ב-2001 לחולים בשלב קל-בינוני. גלוטמין טיפול עם 4 מ"ג פעמיים ביום עם עלייה פעם בחודש עד למינון מתחילהים טיפול עם 16-24 מ"ג ביום. לאחרונה הוכנסו לשימוש גם כמוסות עם טיפול של 8 מ"ג פעם ביום ומעלים בעבר חדש נוסף ל-24 מ"ג. התוופה שחרור איטי. בכמוסות מתחיל-ב-8 מ"ג פעם ביום ומעלים בעבר חדש ל-16 מ"ג ואם הסבירות טוביה בעבר חדש נוסף ל-24 מ"ג. התוופה נבדקה גם לשיטין וסקולרי בהשפעה מיטיבת אולם לא רשותה בארץ להתויה זו. תוופה זו, בניגוד לקודמותה, טרם נכללת בסל התרופות בארץ.

מנטן (MEMOX, EBIXA) אושר ע"י FDA ב-2003. הוא פועל על קולנטינים NMDA של גלוטמט ומffffר העברת אוטות בין התאים על ידי מניעה של כניסה סיידן מגוברת לתוך הנירונים. המחקרים נעשו בשלבים ביןוניים וקשימים של מחלת אלצהיימר. מחקר בשלב קל של המחלת הראה תוצאות מעדרות, אך כיום ההतוויה היא לשலבים מתקדמים יותר של המחלת. התוופה זמינה בזרות כדורים, ולאחרונה קיימת גם טיפולות. מינון התחלתי 5 מ"ג פעם ביום עם עלייה הדרגתית ב-5 מ"ג כל שבוע עד למינון 10 מ"ג פעמיים ביום, אם כי אושר כבר טיפול עם כדור של 20 מ"ג, אותו ניתן לחתך פעמיים אחד ביום בלבד. תופעות הלואין בדרך כלל קלות וכולות חולשה, שחוחורת, כאב, עלייה בערכיו לד', בלבול, הפרעות שינה, עצירות, בחילות, הזיות ושיעול.

היות שמנגנו הפעולה של מננטו ייחודי, ניתן לחת את התוופה בשילוב עם חוסמי כולינאסטרוז. התוופה עדין לא נכללת בסל התרופות.

ד"ר וונקה וכופו, מחלקה נירולוגית, המרכז הרפואי תל-אביב  
דוא"ל: vedanicek@gmail.com

לאחרונה דוח על שכיחות מוגברת של ברדיוקרדיה סימפטומטית ושל נפיפות, בייחור בחולים קשיים המטופלים בתרופות אלו.

לפי הנחיות משרד הבריאות, התופות האמורות ינתנו לטיפול סימפטומטי במלחת אלצהיימר ובתקדים כל התנאים האלה: א. המטופל אובדן סובל מחלת אלצהיימר (Probable Alzheimer's disease) לפפי הנחיה המכון הנירולוגי הלאומי האמריקאי (NINCDS ADRDA IV DSM) (האיגוד האמריקאי לפסיאטראיה).

ב. המטופל סובל ממחלה בדרגת חומרה קלה או בינונית לפי הדירוג הקליני של שיטין (קביעת חומרת המחלת תיעשה לפי סולם ההערכתה (CDR).

ג. המטופל דירוג ע"י Mini-mental state exam (MMSE) score נתמך בין 10-26.

ד. המטופל אינו סובל מנכות גופנית קשה כתוצאה ממחלה ניוונית של מערכת העצבים המרכזית.

ה. המטופל לא סובל מחדר מהמצבים האלה:

• מחלת נפשית או נירולוגית המלווה בשיטין מיידי.

• מחלות כרוניות קשות שהסתמנים הקליניים שלחן משמעותיים לטיפול רפואי.

• התמכרות לאלכוהול או סמים.

• החולה מטופל באופן אמבולטורי בבית ואינו מאושפז במוסד רפואי או בבית חולים כללי, למעט אשפוז הנובע מבעה רפואי.

מתן התוופה יעשה על פי מרשם של רופא מומחה לפסיאטו-גריאטריה, נירולוגיה או גראטריה אחד בלבד:

א. מנהל יחידה לזכרון, שיטין, יהידה נירו-התהגותית או יהירה להערכתה קוגניטיבית.

ב. מנהל מחלת או רפואי במקרה התמהות.

ג. רפואי במחלקות או רפואי שבhn פועלות יהידות המצויות בפסקת משנה:

הטיפול התרופתי במטופל יופסק באחד או יותר מהמצבים הבאים:

א. הופעת תופעות לוואי חמורות או מסוכנות.

ב. הידרדרות קוגניטיבית המתבטאת בשינוי לרעה ב-MMSE של יותר מ-3 נקודות במהלך 6 חודשים (ADAS-Cog scale-cognitive functions subscale) (Alzheimer's disease assessment scale-cognitive functions subscale) של 4 נקודות במהלך 6 חודשים.

ג. הידרדרות בחומרת המחלת לרוגה חמורה (Severe). דונפזיל אושר ע"י FDA ב-1996 לשיטין מסוג אלצהיימר בדרגה קלה-בינונית, אם כי ב-2006 פורסם ב-LANCET מאמר עם טענה כי דונפזיל עשוי לשפר תפקוד קוגניטיבי גם בשיטין קשה(!). בישראל הוא משוק כ-ASENTA, ARICEPT או MEMORIT. התכשיט קל יחסית לשימושם לטיפול פומי עם פחות תופעות לוואי מאשר תרופות אחרות מאותה קבוצה. מתחילהם טיפול עם 5 מ"ג פעם ביום בערך עם עלייה ב-10 מ"ג (מינון טיפול מקסימלי) פעם ביום בעבר ארבעה שבועות. יום נערך מחקר ברוחבי העולם עם דונפזיל במינון של 23 מ"ג בשחרורמושה כדי



## אפשריות האבחון והטיפול בתסמונת הטכיקרדיה התנוחתית הפרעה נפרדת ומוגדרת של מערכת העצבים האוטונומית

ד"ר יבגני גלמן, ד"ר טניה גורביין'

הרואה ובמקרים קשים יותר איבוד הכרה. הזרזה היוזעה ביוטר של אי סבילות אורתוסטטית הינה נפלת לחץ דם בעמידה אשר יכולת להופיע באופן חרור או רק בטעבה לטוריגרים מסוימים בצוואר פרוקסימלית, הקורייה התעלופת או Syncope. נפילות לחץ דם סימפטומטיות בעמידה או לאחר אכילה מהותת בעיה קלינית נפוצה, במיוחד בקרב נשים, ובמיוחד מבוגרים. הן נבעות מליקוי בגין הסימפטטי שMOVBL לירידה בלחץ דם בעמידה ולא נזון בכך באמצעותו. צורה אחרת של אי סבילות תענחתית מתהששת באנשים צעירים, במיוחד בקרב נשים, שבאופן קבוע או לעיתים קרובות חוות סימפטומים של אי סבילות אורתוסטטית שאיננה מלאה בירידת לחץ דם אלא בעלייה מוגמת של דופק בטעבה בעמידה. התסמונת של טכיקרדיה פוטוטולית, POTS-Postural Tachycardia Syndrome, מובעת מוגמתת סימפטומטית מעליה את התנענות ההורפית ומגביה את החזרה הירידית ותפקות הלב וכן מתקנת את לחץ הדם. התופעה של עלייה מוגמת של הדופק בטעבה לעמידה תוארה פעמים רבות כמשך הזמן וכתה לשמות שונות:<sup>4,5</sup>

- Chronic orthostatic intolerance
- Mild orthostatic intolerance
- Orthostatic tachycardia

**א**חד התפקידים החשובים לבני האדם הוא הסולת לעמוד זקופה. אולם, המעבר לעמידה על שתיים מאלץ אותו להתמודד עם לחם הגבריציה. הדבר מהו אטרג מיוזר עבור מערכת הלב וכלי הדם. במעבר לתנוחה זוופה ישנה הצטברות של 1,000–500 מ"ל של דם בגפיים התהווות ומכהן הרם הספלנכי, שמהחילה את הרץ הבא. ריזה חדה בחזרה ההורידית לב. כתוצאה מכך, ירידה במילוי ההורדי ולכן ירידה בתפקות הלב ובלחץ הדם. הירידה בלחץ הדם ובנפה בית החזה מעוררת גירוי, הגורם להפעלה סימפטומטית וידיים פאראסימפתטי. העלייה בתאבה הסימפטומטית מעליה את התנענות ההורפית ומגביה את החזרה הירידית ותפקות הלב וכן מתקנת את לחץ הדם. בכלל מנגי הڪומפנסציה הללו, אדם בריא מופיעה בזמן העמידה ירידה קטנה בלחץ הדם הסיסטולי (5–10 ממ"ס), עלייה בלחץ הדם הדיאסטולי (5–10 ממ"ס) ועליה רקצב הלב (25–30 ממ"ס) פעימות לדקה). כאשר התאבה הורפלקטוריית לעמידה נשללה, מופעים סימנים של אי סibilidade אורתוסטטית, דוחיש סימנים של היפופרזה במוח וברקמות: חולשה החושת חסר יציבות (dizziness), קלות ראש (lightheadedness), טשטוש וראייה או החשכה של

• **הפרעות ברפלקסים מהבר-רצפטוריים** – העלייה בקצב הלב ללא שוני בלחץ הדם בעמידה ורמות לבין של בעיה ראשונית בקשר על ההורפלקס. יש גם עדירות לתגובה מוחלשת של ההורפלקס הווגלי.<sup>23</sup>

פעילות סימפתטית מוגברת היא הסיבה הסופית השכיחה ברוב המנגנונים המוצעים ל-POTS. חוקרם מסוימים אף מציעים שההפעלה הסימפתטית המוגברת יכולה להיות הסיבה הראשונית ל-POTS.<sup>7-9,19,24,25</sup>

• **ליקויים גנטיים** – במחקר מסוים 12.5% אחוז מוחלי POTS דחוו על היסטוריה משפחתית של אי סכibilitת אוטו-טוטיטית.<sup>8</sup> קבוצה אחרת מצאה מוטציה האוראית על הטרנספורט של נוראדרנילין במשפחאות עם POTS.<sup>26</sup> גם גנים והאורהם על יצור Nitric oxide<sup>27</sup> וקילטן בירא-אודרג'יגי<sup>28</sup> נחדרם כבעלי תפקד במוחלה.

• **יעפה** (Chronic fatigue syndrome) וכן ממצא גם קשר עם הפעלה לא תקינה של ראי פיטום ועם תסמונת Ehlers-Danlos<sup>31-29</sup>.

### אבחנה

המאפיין של ההפרעה האוטונומית בחולמים עם POTS הוא עלייה מוגברת בקצב הלב במכחון הטיה (Tilt table) או בעמידה. הקритריונים לאבחנה הם עלייה של יותר מ-30% פעימות לדקה או עלייה ל-120 פעימות לדקה או יותר במשך 10 דקות הראשונית של העמידה<sup>1-3,10,14,20,23,32</sup>, ללא ירידת לחץ הדם.<sup>33</sup> במקביל תוארה גם עלייה בرمמות נוראדרנילין בדם במנוחה ובעמידה.<sup>1,7,14</sup>

### מצביים דומים

יש לשולץ מצביים נוספים על מנת לאבחן כרואי POTS: נירופתיה אוטונומית, דיסאוטונומיות מרכזיות, מצב לאחר שכיבתמושחת, תופעות לוואי של תרופות והתיבשות סיללים לאורום לסתימפטומים דומים ל-POTS. ברוב המקרים, היסטוריה רפואיית ובדיקה נירולוגית להפרעה שבך, אם היא קיימת. חולים עם POTS יטפסו עדות להפרעה סומטיציה, אם ברורים. הפעלה סומטומית הכללית של כל הסימפטומים הכלליים בעמידה צדדים יעפה בכל הסימפטומים האלה. הפעלה סומטומית תלויה את הרופא לבסס את האבחנה על סמך שיטוי קצב הלב. תסמונת אחרת, Inappropriate sinus tachycardia, מאופיינת בעלייה בקצב הלב שאינה תלויה ממנה.

### טיפול

הטיפול האופטימלי ב-POTS שני במחלקות. השפעת פלצ'ו בולטה מאוד ב-POTS, מה שמודגש את הצורך במחקרם מבוקרים. יש להמנע מוגדים מהMRIים כמו תרופות, התיבשות וחוסר פעילות.

היות של רבים מהחולמים יש נפח פלטמה ירוד, תיכון ע"י שתיה מרובה עם רייטה עשירה במליח וטטרואידים (fludrocortisone) יכול לשפר את הסימפטומים. בחסמי ביתא – במיוחד בחולמים הסובלים מסימפטומים אודרג'יגיים, משפרים את התלונות לטוחה הקצר.<sup>34</sup> באופן פרודוקסל, גם אונגסטים אודרג'יגים יסילים לעוד, אך גם לבביהם לא הוכחה עילית לטיפול לטוחה רחוך.<sup>7,17,34</sup> מעכבי אצטילילרין אסטרהזה דוחו כבעלי השפעה, אך יש צורך במחקרם מבוקרים.<sup>35</sup>

מעט أيام בשימוש ב-S-A node – אינה יעילה לסימפטומים מלבד הtcpיקודיה.<sup>32</sup>

(רשימת מקורות שמורה במעורכת)

ד"ר ינאי גלמן וד"ר טניה מרבץ, השירות הרפואי אוטונומי, היחידה להפרשת תענעה, המחלקה לתיירולוגיה, המרכז הרפואי תל-אביב ובית הספר לרפואה, אוניברסיטת תל-אביב, דוא"ל: tanyag@tasmc.health.gov.il

- Sympathotonic orthostatic hypotension
- Hyperdynamic beta adrenergic state
- Idiopathic hypovolemia
- Mitral valve prolapse syndrome
- Neurocirculatory asthenia
- Irritable heart
- Soldier's heart effort syndrome
- בשנת 1995 תוארה POTS בתורה הפרעה נפרדת ומוגדרת של מערכת העצבים האוטונומית ומאה היא וכמה לעניין ובבסורת הרפואית, למורות שעיניין קיימים מקרים רבים שאינם מאובחנים.

### אפידמיולוגיה

POTS היא ההפרעה השכיחה ביותר בגין ההפרעות הגורמות לא-סבלות אוטו-טוטיטית. מוערך, ש-כ-500,000 אמריקאים סובלים מההפרעה. תסמונת זו היא הנפוצה ביותר בקרב אנשים צעירים שמנעים לרווחה אוטונומית<sup>6,7</sup>, בדרך כלל בין 45-14 שנים, בשכיחות רבה בנים, ביחס של 1:4-5.<sup>3,8</sup> הסיבה להבדל בין המינים אינה ידועה, אך נצפו הבדלים במאפיינים של הפעולות הסימפתטיות בין נשים לגברים בראים, דבר שאולי יכול להשיב מודיע נשים מועדות יותר לפתח.<sup>9</sup>

### מאפיינים קליניים

חולים עם POTS מדווחים על תחושת חוסר יציבות (dizziness), "קלות ראש" (lightheadedness) וריאיה מוטושתת ועייפות בעמידה.<sup>8,10</sup> סימפטומים טיפיים כוללים דפיקות לב, רעד וחרדה. סימפטומים אסתראינטיטילרים כגון עיצרות, עזירות ושלשול בעיתים בחילוץ, עזירות בטן, תחושת שבע מוקמת, נפיחות, עצירות ושלשול בעיתים במיחזור. יכול להיות גם הצטבותם דם בוורדי הרגליים, שת-tabs בכתף בכתף ובזקמת ברגליים בעמידה.<sup>3</sup> התעלפות מלאה היא פחות שכיחה, אך מופיעיה בכ-40 אחוז מהחולמים.

התופוגוניה של POTS אינה ברורה. התרבות שמחאות בהצלחהTCPKKDD לא תמיד מספקות והקלת סימפטומית.<sup>11</sup> הסימפטומים מציעים על וייה באספקת דם למוח בעת התקף למורות לחץ דם מיטמי תקין. אחרים הסימפטומים יסילים להופע בפרטומיות, פעומים הרבה מוחלה נזיפה. חולים הווים תחילה הדגדתית<sup>8,10</sup> חומרה והסימפטומים גם היא משתנה. חילק מוחלים חווים רק סימפטומים קלים, ליתים ורק אם ברקע יש גורמים נוספים (וסת, התיבשות חסית). ההפרעה יכולה לדעולם ממשן הזמן או לחוזר על עצמה לאורך שנים.

### אטiologyoga

האטילוגיה של POTS היא ככל הנראה הטרוגנית. חוקרם דוחו על מספר בעיות שונות אצל אנשים עם POTS. עדין לא ידוע אליהם מהבעיות הן ראשונית ואלו הן שנויות.

• **דנדכיזיה דיסטילית** – מספר תכפיות ורמות להפרעה בעקבות הסימפתטי בעיקר של הגפיים, עם עצוב תקון של הלב, על רקע של נירופתיה אוטונומית שכיחותה להיות פוסט-ורילוות או הסנווית במקורה. העובדה שמרקם ריכים מותחים לאחר וזיהום סיסטמי נותנת תמייה לאפשרות זו, כמו גם המזאות של נוגדים נגיד רצפטורים סולטניים בחולמים מסוימים בוגניים בחולמים מסוימים<sup>1,8,10,13,14,15,16</sup>

תת-נפח – חולים ב-POTS חוות פגמים רכתיים שיפור לאחר עירוי של תמייה מלאה פיזיולוגית. הסיבה להיפולימה אינה דאית. מחסור זה יכול להיות מילוה בחוסר תקינות של מערכת הרין-אנגיוטנסין-אלוסטרון, אולי בקשר לעצוב סימפתטי לקרי של הכליה<sup>3,5,8,17-19</sup>.

• **שינויים בתפקוד וידי** – והזוהה וידית בלוו תקינה במצב של מעבר לעמידה יכולת לגוזם לטפיקודיה קומפנטווית כדי לשמור תפקות לב. פעילות וידית בלוו תקינה יכולה להיות תוצאה בעקבות סימפתטי לקרי ברגליים, או מעיליה בשחוורז חומרים ואודילטורים מקומיים<sup>2,6,11,18,20-22</sup>.

# אפידוראל וכאב שורשי

הזרקת סטרוואידים אפידוראלית וטיפול בכאב רדיוקולרי משני לפריצת דיסק

פרופ' אילן איזנברג

היעדר החורי הקורסול וחומר תוחשה בתחתית כף הרגל. עצמת הכאב עשויה להיות גבהה ביותר ולטרום לריתוך מלא של המטופל למיטתו. למורות חומרת התסמונת בזמן התראחותו, מראים מחקרים קליניים כי רוב הסובללים ממנה יוכלו להחלמה תוך מספר שבועות עד חודשים. עובדה זו מקשה במידה רבה על הערכת התוצאות ארוכות הטווה של התreatment הטיפוליות השונות המוצעות בזמן התקף, כפי שישכר בהמשך. רק במעטם מן הלוקים בתסמנת תיירש התערבותות ניתוחית או שיורת כאב קרוני.

## חטרת הזורה האפידוראלית

פריצת הדיסק, באם היא מתורשת בסמכות לשורש עצב, עלולה לגרום להחץ ישיד על השורש ולכלא. בנוסף קיימות עדויות על פיקון מתורשת תנובה לדלקתית סביב השורש המערבי, בין היתר עקב חישפות לחומרם פרו - אינפלמטוריים המוציאים בריכוז גבוה בנוקליאוס פולפיוטיס. תכילת הזורה האפידוראלית היא, לפיך, להשוך את האזור הנגע לדרכו גבוה של סטרואידים ולהקטין את הלחץ והדלקת להם נתן שורש עצב.

טכנית, קיימות שתי שיטות הזורה: האחת (מוסורתי) היא הזורה אינטרלמיינרית - ככלומר החדרת מהט אל החלל האפידוראלי בקו האמצע. השניה (חדשה יותר) - היא הזורה טרנספורמינלית - בה מוחדרת מהט דרך הפורמן הניראלי כלומר בגישה פרמידאלית. ההבדל המשמעותי בין שתי שיטות הזורה הוא באופן בו מוחדר החומר המזוקן בחלל האפידוראל: בעוד שבזורה אינטרלמיינרית עיקר החומר מתרוכז בחלקו האחורי של החלל האפידוראל, הרי שבזורה טרנספורמינלית הסטרואידים מגיעים אל חלקו הקדמי של החלל האפידוראל, אשר בו ממוקם הדיסק הפרוץ. יתרון כי יש לכך ביטוי במידה היעילה של שתי השיטות, כפי שיפורט בהמשך.

תמונה 1. תמונה CT בחתק אקסיאלי המראה פריצת דיסק בתוך תעלת השדרה (עליה).



זה שנים מהו זה זורת סטרוואידים אפידוראלית דרך טיפול שכיחה בכאב שורשי (רדיוקולרי) הנרם ע"י פריצת דיסק. הבסיס המנגנון לפועלה הדינט, ככל הנראה, הפתחת דלקת ובזקת בסביבות הדיסק הפרוץ ושורש העצב הסמוך לו. למורות היעדר הסכמה בין החוקרים השונים לגבי יעילות הפעולה, נראה כי יש לה אפקט אנגלי משמעותי לטוויה של מספר שבועות, אם כי יעילות הפעולה לטוויה הארוך (חודשים-שנתיים) לא הוכח ולא ברורה מידת השפעתה על סימנים וסימפטומים נוירולוגיים נוספים, כמו חולשת שרירים או ליקוי תחושה. סיבובי הפעולה הינם נדירים.

## רקע

כאב שורשי (רדיוקולרי) משני לפריצת דיסק הינו השכיח מבין תסמנות הכאב העצבי. התסמונת תוקפת על פי רוב אנשים בגילאי הבוגרים (גילאי 45-65). שכיחותה באוכלוסייה הכללית מוערכת ב-1-5 אחוזים ולבן היא מהה בעיה בעלת משמעות ופואיות וככליליות נרחבות. האזור המותני נפגע בשכיחות הגובהה ביותר, בעיקר הסגמנטם המותני הגומוכים (97 אחוז מפריצות הדיסק המותניים קודרות בנבחים L4-5 - S1-L5). האזור הצווארי שני בשכיחותו להיפגע ואילו סגמנטים תורקילים נפגעים בתדירות נמוכה הרבה יותר מאשר נתונים להגנת כלוב הצלעות.

לдиיסק הבינוחולייתי שני מרכיבים עיקריים: לבית הדיסק (נוקליאוס פולפוז), המהווה למעשה "בולם הזועעים" בין חיליות עמוד השדרה וطبעת החיזונית (אנולוס פיברוזיס), הכוללת בתוכה את הנוקליוס. הדיסק הבינוחולייתי המותני נתון תחת לחץ רב (הואcosa - 90 אחוז משקל הגוף) והוא השופף לתנועות לחבלות ולזוזועים. גורמים אלה מביאים לכך שהוא עם הזמן שניינים ניוונניים (שהיקת הדיסק) הבאים לידי ביטוי ויוזאל באמצעי הדמיה כמו CT (ראיה תומנה) או MRI. שיטנים ניוונניים אלה כוללים (על פי דרגת חמורה עליה):

- התיבישות הדיסק.
- המinct גובה הדיסק.
- בלט הדיסק אל מעבר לגבולות החוליות הסמכות.
- בקע (פריצת) דיסק - המבטא קרע של האנולוס פיברוזיס ופריצת חומר הנוקלייאוס אל מחוץ לגבולות האנוליס.
- סקוטרציה הדיסק - ניתוק חלק מוחמר הדיסק מעיר גוף הדיסק ונידתו לעיתים בתוך תעלת השדרה.

## התסמנות קלינית

בקע (פריצת) דיסק הינו לעיתים קרובות אידיעו חד המתבטא בכאב גב או צוואר ובسمוך אליו הופעת כאב שורשי המפצע לאורך הדրמטום המערבי. פריצת דיסק מותנית בגובה L5-S1 לדוגמה, עשויה לגרום כאב שורש S1 ולגרום לכואב המפצע אל העכו, חלון האחורי של השוק והירך ותחתית כף הרגל. עלולים להובילו לבאב חולשת שרירי הסובך (כלומר צנחת העקב בזמן הליכה),

## יעילות הטיפול

מספר לא מועט של עבודות פורספקטיביות מבוקרות איבנו (פלצ'בו) נערכו במטרה להעריך את יעילות הטיפול. למרות זאת, אין עדין קונצנזוס באשר לכך, ולו בשל העובדה שתוצאות הובייט של הזרקה האפידוראלית הושגו ב-20 אחוז עד 95 אחוז מן המטופלים. שונות זו בתוצאות, כמו גם העובדה לאחד מהסקרים חרד משימושו, הביאו לפרשן של מספר מטה-אנגליזות, שוגם הן, מסתבר, שונות בתוצאותיהם. בהסתמכם על 11 עבודות מצאו Mc.Quay & Moore <sup>1</sup>יעילות ברורה לטוויה קצר (עד 60 ימים), של הזרקת סטרואידים על פניו בלבד ואילו לטוויה ארוך יותר (12 עד 52 שבועות), נמצאה רק ב-4 מתוך 6 עבודות. שתי מטה-אנגליזות נספות שפודסמו באותה שנה והגשו למסקנות סותרות: באתה נקבע כי "הזרקת סטרואידים אפידוראלית הנה טיפול עיליל בכאב ודיקולרי לombo-scarli", ואילו בשנייה <sup>2</sup>נמצא כי "יעילות הטיפול לא הוכחה". בסקרות ספורות כמותית נספה של 19 עבודות מובאות <sup>3</sup>נמצא כי: "סטרואידים אפידוראלים עשויים להיות יעילים בסכיאטיקה".

מי, אם כן, הסיבה לחוסר יכולת להגעה למסקנת חד משמעית באשר לעילות הטיפול?

ניתן למנות מספר סיבות אפשריות לכך:

- העובדת כי רוכם המכרי של הסובלמים מכאב סכיאט מפריצת דיסק יחלימו תוך מספר שבועות עד מספר חדשנים מצמצמת ביורור את חלון החן בו ניתן היה למדוד את השיפור המושג באמצעות טיפול: לווגמה במאמר שפורסם ב-New England Journal Of Medicine, טופל 158 חולמים בשלוש הזרקות אפידוראליות או בשלוש הזרקות איבנו בהפרושים בין 3 שבועות בין כל שתי הזרקות עוקבות. במקבץ שבוצע 6, 3, 9-12 שבועות לאחר הזרקות נמצאו כי הטיפול בהזרקות הסטרואידים הביא לשיפור משמעותי – בכאוב, במידה החסרו התחושתי ובתווך תענוות הגת התחתון אך ורק 3-6 שבועות לאחר ההזרקה. מאידך, לא היה הבלתי ברור לא אחד מששתני המקבץ לאחר 12 השבועות ומסקנת המאמר נשאה לפיכך "גוזן שלילי", תוך קביעה שהזרקת סטרואידים אפידוראלית אינה מביאה לשיפור תפקודו.

- הסביר נסף לשונות בתוצאות נען במקומות הריסק. פריצת הדיסק עלולה להתרחש בתוך תעלת השדרה או מחוץ לתעלת השדרה. בשני המקרים מדובר בתסמונת סכיאטית הנרגמת ע"י פריצת הדיסק, אלא שב מקרה הריאשון להזרקה האפידוראלית – הניתנת אל תוך תעלת השדרה – קיים סכיא להזרקה יילה ואילו במקרה השני הסביבות שהזרקה הוליך לתעלת השדרה תבייאו – נוכחה הרבה יותר. ציווין, שמיוקם הדיסק הפרוני (בתוך או מחוץ לתעלת השדרה) ניתן מכך בזיהוי הטיפול והזרקה האפידוראלית.

- הסביר שלishi קשו לפתחו של תסמונת הכאב על פי הבדיקה הקימית כיום, שעשוים שני מנגנונים להיות מעורבים ביצירת הכאב. א. תחוליך ולקתי סכיב שורש העצב. ב. לחץ מכני על שורש העצב – ע"י הדיסק הפרוני. אחת הבעיות לאפיין את המנגנון הדומיננטי היא ע"י שימוש בבדיקה וחושתת כמותית של אזכור הכאב, המאפשרת את קביעת סוג סכיב העצב הפוגעים: לחץ על עצם גורם על הכאב, המאפשרת את קביעת סוג סכיב העצב הפוגעים – קלומר, לשינוי בתוחות מגע פי ווב להפרעה בתפקוד הסיבים העכבים שבתוכו – ווירציה (וירטו). תחוליך דלקתי גורם, לעומת זאת, להפרעה בתפקוד הסיבים הדרקים, ככלומר לשוני בתוחות כאב. בעמודה פורספקטיבית ראשונה מסוג זה נמצאו כי בחולים בהם הייתה הפרעה בולטת בתוחות המגע והוירציה חל טיפול מועט בעקבות והזרקה האפידוראלית ואילו בחולים בהם נמצאה הפרעה בולטת בתוחות הקו-המעידה על פגיעה בסכיב עצב מסווג A – דלקת – השימוש בעקבות ההזרקה היה גדויל יותר. קיים צורך בעבודות נוספות מסוג זה כדי לאימת ממצאים ראשונים אלה. המסקנה מעבודה ראשונית זאת הייתה שייתכן שהזרקה משפיעת יותר על הקטנת הדלקת מאשר על הלחץ על העצב. עם זאת, דודשות עבודות פורספקטיביות נוספות לאישוש מסקנה ראשונית זו.

- הסביר נסף עשי לזוות קשור בהיבטים טכניים של הזרקה כמו ניסיון הרופא המוריך, שימוש בטכניקות הדומיה (שיקוף), הזרקה בשיטה טרנסמלנירית נגד

טרנספורמינלית, מתאם בין גובה פריצת הדיסק לבין גובה הזרקה וכי"ב. מטיב הדברים, רצוי שהזרקה אפידוראלית בתוצעה ע"י רופא מיומן, במידת הצורך בהנחהית הדמיה, ותמיד תוך מתח בין התלונות הסובייקטיביות, מצאי הבדקה העירולוגית וההרמיה.

## בטיחות

הזרקת סטרואידים אפידוראלית מותנית נחשבת לפעולה בטוחה יחסית והסיבוכים ממנה נדירים. עם זאת, יש להקפיד על הוראות בטיחות ולקשל את הסיכון נגדי התועלות הצפוייה מן הזרקה.

הוראות הנדר לביצוע הזרקה אפידוראלית כוללות:

- הפרעות בקורישת הדם ושימוש בתרופה נגדות קריישה. יש לזכור שהחלה האפידוראלי מוקף בכל דם ורידים. דימום אפידורואלי אינו ניתן לעצירה ע"י לחץ מכני ועלול לגרום לנזק נוירולוגי ממשמעותי. לכן, במקרים בהם ידועות הפרעות קריישה יש להזען במטולג טרם ביצוע הפעולה. אין לבצע הזרקה אפידוראלית אצל חולמים הנטלים נוגדי קריישה. יש, לפחות, צורך לברר את הסיבה לטלית נוגדי הקרישה ולברר את האפשרות להפטיקם או להשתמש בחלופות ביום שלפני הזרקה. ניתן לבצע הזרקה אפידוראלית תוך שימוש באספירין ובתרופות נגדות דלקת (Coxibs, NSAIDs).

- זיהום מקומי באזור בו אמורה להבצע הזרקה מהה התוויות ננד חד משמעותית לביצוע הזרקה אפידוראלית.

- קיים וכיום בספרות הרופאית באשר לאפשרות לבצע הזרקה אפידוראלית אצל בעלי קעקוע באזור ההזרקה. על פי המתנדדים, קיים חשש תיאורטי שהחמת המשמשת להזרקה, אשר קוטרה רחב יחסית, תעביר את חומרה הקעקוע מן העור אל אזור הסמווק למכנים נויראלים שידורתיים. מאידך גיסא, סקירות הספרותianaינה מעלה עדותם לכשונה התומכות בכך שקעקוע מותני כרוך בסיבוכים נוירולוגיים כלשהם. בכלל מקרה, באם מוצעת הפעולה למורות קומו של קעקוע, מומלץ לדון עם המטופל על הסוגיה ולציניה במסקנת ההסכמה מדעת.

- מומלץ לנוקט במננה והזרות אצל חולמים הסובלמים מסוכנות ומיתר לחץ דם בעיקר כאשר אינם מאוחנים. הזרקת סטרואידים עלולה להחמיר מצבים רפואיים אלה. לפחות עכודה מבוקרת אחת מראה ייעולו דומה של הזרקת מינון נמוך (40 מ"ג) בהשוואה למינון גבוה (80 מ"ג) של מתילפרידוניזולון, אך שנית להסתפק במינון נמוך יחסית של סטרואידים בחולים אשר אצלם עלולה הזרקת סטרואידים להחמיר רגע.

זיהום היט סיבך נדר לשזרקה האפידוראלית, אך הוא עלול לגרום לתוצאות חמורות כמו התפתחות דלקת קרום המה או מורה אפידוראלית. לפחות, יש לבצע את הפעולה תוך הקפדה מרבית על תנאים סטוריילים. סיבור נסף, שכיח יותר (עד 1 אחר) אם כי חמור הרבה פחות, הינו דלק' של נזול חוט השדרה הנגרם כתוצאה מנוקט הזרה בעת ביצוע הזרקה. הביטוי הקליני של הוא כאב ראש ונזול חוט השדרה הנגרם כתוצאה הנמשך מספר ימים. הטיפול כולל מוניטזים, מנואה ותרופות לשיכוך כאב. במקרים בהם כאב הראש עז, עשוי טיפול באמצעות ג'ל (blood patch) (הזרקת Blood patch באמצעות מס' מ"ל דם אל אזור הדלק' לסייעו).

לטיפול: הזרקת סטרואידים אפידוראלית היא טיפול מוקובל בכאב שורשי הנבע מפריצת דיסק מותנית. יש לחתיכח את הכאב במשך שבועות ספורים ולא כל טיפול קוורטיבי אשר נעדר להפחית את הכאב לפחות במשך מוניטזים, מנואה ותרופות לשיכוך הקפודה על כליל בטיחות מוקובלים.

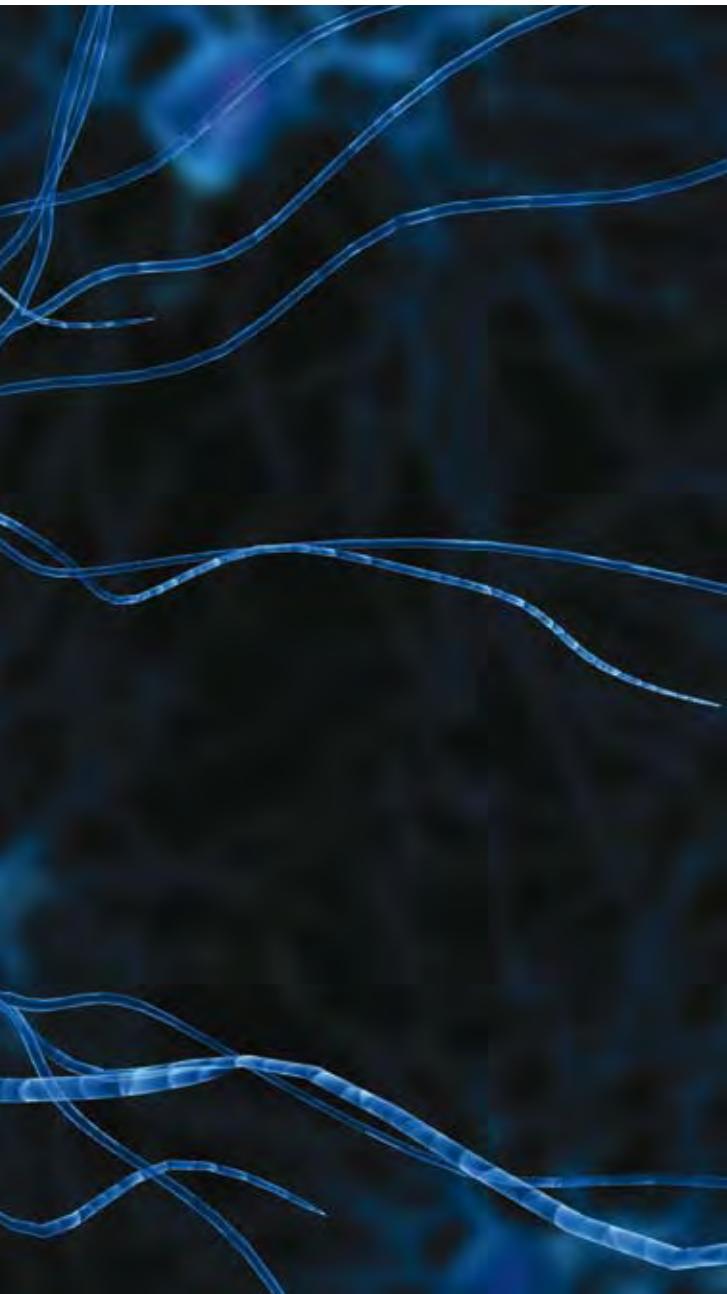
(רשימת מקורות שמורה במערכת)

פרופ' אילן איזנברג, היחידה לשיקן כאב, הקרייה הרופאית ומב"ם והפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה

# תאי B בפטוגנזה של טרשת נפוצה - תפקיד שולי או מרכזי?

תפקידם של תאי B בטרשת נפוצה הוא ביצור נוגדים כנגד מטען המיאLIN והנוירונים, באקטוב תאי D וביצירת סביבה פרו-דלקטיבית באמצעות שחרור ציטוקינים

פרופ' יואב צ'פן, אסף מנחם



טרשת נפוצה (MS) היא המחלת הנירולוגית השכיחה ביותר המופיעה בקרב אנשים צעירים בשנות העשרים והשלושים לחיהם וגורמת לנכות. המחלת מביאה לירידה ביכולת התפקוד ופגועת בתפקוד התחשותי, המוטורי והקוגניטיבי. המחלת מאופיינת בחדרה של תאי מערכת החיסון אל המוח ובהתפתחות תגונה דלקטיבית כנגד המיאLIN. מעטה המיאLIN הוא רकמה שומנית לבנה העוטפת את האקסונים לשם הגברת בידוד החשמלי, מה שמאפשר הולכת דחף עצבי (פוטנציאל פעולה) במיהרות גבוהה יותר לאורך האקסון. מעטה המיאLIN נוצר על ידי תאי Tמק (T-cell). במערכת העצבים המרכזית אלה האים אוליגודנדרוציטים, השולחים זרעות לעבר האקסונים ווועטפים אותם בעיטה מיאLIN. פגעה במיאLIN גורמת לפגיעה במיהירות ההולכה העצבית, העוללה להביא לחסימה מוחלטת של ההולכה החשמלית. לטרשת נפוצה יש שני מסלולים עיקריים: התקפית הפוגתית

(Primary-Progressive MS) ומתקדמת ראשונית (Relapsing-remitting MS).

טרשת נפוצה התקפית הפוגתית הוא הסוג השכיח, 85-90 אחוז מהחולים יפתחו אותה ושיכוחה בנשים כפולה מאשר בברים.<sup>1</sup> הגורמים המשפיעים על המסלולים הקליניים השונים של המחלת עדין אינם ברורים. בנוסח, נזפת הטרוגניות בשניים המורכלוגיים במוח ובצחורה הקלינית<sup>2</sup> דהיינו, אל אזוריים במוח נגעים ראשוניים, אלו חולים יכולים לטיפול ואלו לא. הגורמים האחראים להטרוגניות אינם ברורים לחולtin וכוראה כוללים גורמים גנטיים וסביבתיים.

מודל עבור החשוב המשמש אותנו בחקירת הפטוגנזה של טרשת נפוצה הוא EAE (Experimental autoimmune encephalomyelitis).<sup>3</sup> הוא מצב פתוגני במכרסמים, המדרה טרשת נפוצה, שבו מתפתחת תגובה דלקטיבית במוח כנגד רכיבי המיאLIN. עבודות רבות שנעשו על EAE הראו שתאי T מסוג CD4<sup>+</sup> ספציפיים למרכיבי המיאLIN, הקרוים כדי ליצור מצב דלקתי במוח. ניתן להשרות EAE בבעלי חיים על ידי חיסון עם חלבוני המיאLIN או עם פפטידים של המיאLIN.<sup>3</sup>

בעבר, הפרדigma שהסביר את הפטוגנזה של טרשת נפוצה נשלה על ידי התפישה שshima את הדגש על תאי T והציטוקינים שהם מפרישים, כגון חלבוניים בהרס הרקמתי במחלת. מחקרים מצאו תאי T מסוג CD4<sup>+</sup> ו-CD8<sup>+</sup> בברדי הטרשת במוח (MS plaques).<sup>4</sup> בנוסח, עבודות שנעשו בעלי חיים הראו שנitin להשרות EAE בבני חיות לא רק על ידי חיסון עם חלבוני המיאLIN אלא גם על ידי העברת פסיבית של תאי T מסוג CD4<sup>+</sup> ו-CD8<sup>+</sup> (ракטיביים ספציפיים לחלבוני המיאLIN).<sup>4</sup>

לימפוציטים מסוג B, נוגדים והפעלת מערכת המשלים (complement) נקשרו גם הם לפטוגנוזות של המחלת. אולם, עד לאחרונה, ניתנה תשומת לב מעטה לתפקידם בהתפתחות המחלת. מחקרים שנעשו בעבר הראו הצטברות של תאי B ותאי פלסמה בגיןם ובנוול השדרה (CSF) של חולים בטרשת נפוצה.<sup>5</sup> מחקר אחר מצא ייצור נוגדי IgG בעלי ספציפיות בלתי דזועה בנוול השדרה.<sup>6</sup> נוגדים עצמיים ספציפיים לאנטיגנים המרכיבים את המיאLIN והאטאים האוליגודנדרוציטים נמצאו במוח, בנוול ה-CSF ובדם של חולים לטרשת נפוצה.<sup>7</sup> בנוסח, משקעים של IgG ופקטורוי המשלים C3d ו-C5b-9 (המרכיבים שיוצרים את הקומפלקס המתקיוף את ממברנת התא) נמצאו באזוריים במוח בהם נרים הרס למעטה המיאLIN.<sup>10</sup>



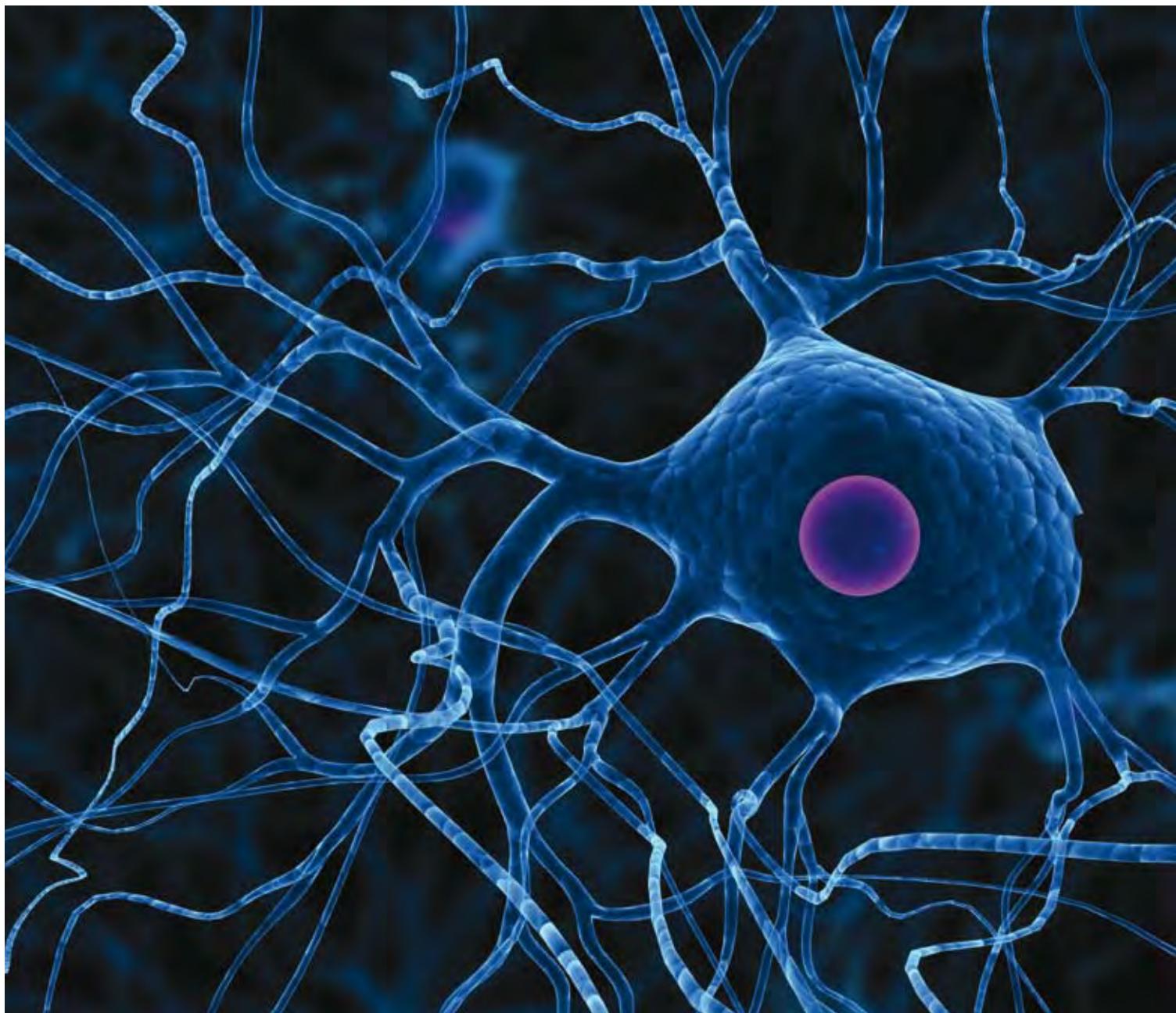
## התפתחויות חדשות בהבנת הפטוגנוזה של טרשת נפוצה

מספר גורמים הביאו לשינוי הפרדיגמה ולהבנה שלתאי B יש תפקיד חשוב בהתקפות טרשת נפוצה.

Rituximab הוכחה לחשיבות תא B בטרשת נפוצה היא יעילות התרופה בטיפול במחלת. Rituximab הוא שבט המכוון נגד CD20, חלבון המובטא על מمبرנטת תא B (אך לא על כל מברנטת תא פלסמה). ניתנת התרופה מביאה לירידה ברמת תא B בזרם הדם באמצעות קישור הנגנון ל-CD20 והפעלת מערכת המשלים ותגובה תאית ציטוטוקסית, המביאות להרס התא<sup>11</sup>. מחקר קליני, שבו ניתנה התרופה לחולי טרשת נפוצה (RRMS) הראה הטבה קלינית ניכרת בקבוצת הטיפול בהשוואה לקבוצת האינבו. אפקט התרופה היה

מהיר. הירידה ברמת תא B התרחשה תוך זמן קצר ונמשכה תקופה ארוכה (יותר מ-24 שבועות). המחקר הראה ירידת במספר הנגים הכללי ובמספר הנגים החדרים בקבוצת הטיפול, בהשוואה לקבוצת הביקורת. הירידה במספר הנגים לוותה בירידה במספר היחסניות של המחלה.<sup>12</sup> מחקר אחר הראה ירידת בתא B ותאי T לאחר מתן Rituximab לחולי טרשת נפוצה, אך לא נמצא שינויים ברמות הנגורנים בכיטוי לכך שתאי הפלומה מפרייני הנגורנים לא מושפעים מהתרופה<sup>13</sup>. לא ניתן להסביר את ההשפעה המהירה שהתקבלה כתוצאה מירידה בנגורנים הפטוגניים. ככל הנראה, הפונקציונות האחרות של תא B, אטומים מציגי אנטיגנים (APCs) ותאים מפדיישי ציטוקינים פרו-דלקתיים, מודוכאות ע"י Rituximab.<sup>14</sup>

מציאת זיקרים לימפטיים חריגים המכילים תא B ותאי פלסמה בקרום המוח<sup>15</sup>, בחיל התת-ארכנוואידי של חלק מהחולי טרשת נפוצה (SPMS), מהוות גם היא



(CD4<sup>+</sup>) ייעבר אקטיבציה. לאחר הפעלה, סוג החיטווקינים המופרש קובע את הפנטיפ שתה T ירכש. IL-1INFγ ו-IL12 גורמים לתאי Th להתחמץ לתאי Th1, הגורמים לתגובה חיסונית כנגד פתוגנים תוך תאים, דרך אקטיבציה תא T מסווג CD8<sup>+</sup> ותאי NK. בנסוף, הם מביאים ליצור איזוטופים שונים של נוגדים המתאימים למערכת המשלים. בתגובה אוטואימונית, גורמים כל אלה להרס רקמתית. הפרשת β-TGF ו-IL6 גורמת לתאי Th להתחמץ לתאי Th17, המפרשים IL17 חיטווקינים אחרים הגורמים לתגובה דלקתית חרואה, התורמת גם היא להרס רקמתית.<sup>28</sup> הפרשת IL4 מביאה להתחמוץ תא Th לתאי Th2, המציגים ציטוקינים המביאים לפני פתוגנים חוץ הגוף.<sup>29</sup> מחקרים שונים הראו שבטרשת נפוצה וב-EAE תגובה תא Th2 מגינה על הווקמה ומפתחה את הרס שלה, בין היתר, דרך יצור IL10, המדכא את התגובה החיסונית.<sup>30,31</sup> מעוניין שעד כה, נקשרת הפעלת תא B בעיקר עם תגובה מסווג Th2. יש, אם כך, צורך בשכול מתמיד של הבנת התהליכים החיסוניים המתורחשים בטרשת נפוצה.

## תאי B בתווך תאים מיצרי נוגדים

התוכנה המייחדת את תא B ובעצם מאפיינთ אותו היא יכולה לייצר ולהפריש נוגדים. נוגדים נגד אנטיגנים עצומים אחרים נזקפתו במנגלים, בסרום ובנוזל השדרה של אוטואימוניותנית שונה. נוגדים שונים נמצאו בנעילים, בין היתר, בין התרשות נפוצה.<sup>8,32,33</sup> חוליות טרשת נפוצה ומאמן רב געשה לקביעת הספציפיות שלם.<sup>34</sup> הרשימה של אנטיגנים כאלה היא ארכובה. בנוסף לאנטיגנים המרכיבים את המיאלין, שלביבם אין עדין והוכחה מוצקה לפתוגניות, ישנו אנטיגנים אחרים המצויאים על גבי האקסון ותאים אסתטוטיציטים. דגש רב הושם על החלבון והאנטיגנים של מעטה המיאלין<sup>35</sup> ויצירת תא B "בני-אלמוות" שמפרישים נוגדים עצומים.<sup>23</sup>

החלבן MOG מבוטא באופן סלקטיבי ע"ג האוליגודנדוריוטיציטים במילוי העצבים המרכזיות ובנוגדים לאנטיגנים אחרים כדוגמת MOG (Myelin based protein) MBP (Proteolipid protein) PLP (Myelin oligodendrocyte glycoprotein) MOG בתוך התא ונחשפים רק כאשר יש הרס רקמתית, מושגתו על פניו שתח האוליגודנדוריוטיציט ומיטה המיאלין ולכן הוא השוכן לנוגדים עוד לפני שמתורחש הרס רקמתית.<sup>34</sup> מתקנים ב-EAE הראו שיש חשיבות לבניה המורחבי של החלבון. רק נוגדים המכירים את המבנה המורחבי של החלבון מסוגלים להחריף את הרס מעטה המיאלין בעקביהם עם EAE מתון.<sup>35</sup> נוגדים המכירים את הצורה הלייניארית של החלבון אינם נקשרים אליו ולא אינם פתוגניים.<sup>36,37</sup>

## סיכון והסקת מסקנות

די ברור כיום, שלתאי B יש תפקיד מרכזי בטרשת נפוצה. תפקדים אלו ורק ביציר נוגדים נגד מעטה המיאלין והנוירונים, פועליה המביאה להרס מעטה המיאלין ולפגעה רקמתית, אלא גם בהפעלת תא T וביצירת סביבה דלקתית באמצעות שחרור ציטוקינים. הנוגדים יכולים להיות הרכיב הראשון שנגורם לתחילה ההרס או רק לשקר פגעה לគמה שנגרמה ע"י גורמים אחרים. מחקרים נוספים נחווים על מנת להבין היטב אלן מבין שני האפשרויות נcona והאם תפקדים ביצירת הנזק הוא ראשי או משני. התשיפה לטיפוליים של Rituximab, שאינה תוליה ברמת הנוגדים העצומים, מציעה על כך שלתוכנות ה"משניות" של תא B, הציג אנטיגנים לתאי T וייצור ציטוקינים, יש תפקיד קריטי בטרונגונה של המחלה ואין להתעלם מכך בתכנון דרכי טיפול אחרות בטרשת נפוצה.

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

פרופסור יואב צ'פמן, המחלקה לנוירולוגיה, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר  
ואוניברסיטת ת"א, דוא"ל Yoav.Tsepeman@sheba.health.gov.il  
אסף מנחם, אוניברסיטת ת"א, דוא"ל assafmen@post.tau.ac.il

הוכחה לתורמת תא B בטרונגונה של המחלה. נראה, שההתפקידות הוקיקים מתרחשת בשלב מתקדם של המחלה ומספקת סביבה שבה תא B יכולם להתרבות, לעבור הבשלה וליצור נוגדים. הימצאות החקיקים הלימפטיים נמצאת בקורסיה למצב קליני אגרסיבי ולפתולוגיה קרטיקלית חמורה.<sup>16</sup> ממצאים אלה מעלים את האפשרות שחלק מתאי B הנמצאים בזקיקים יכולם לשחרר נוגדים פתוגניים או פקטוריים ציטוטוקסיים שתורמים להרס הרקמה.

נגיפים ואורגניזמים מודבקים אחרים נשכבים כבר תקופה ארוכה בתווך מועדים לטויג שגורם לתגובה האוטואימונית בטרשת נפוצה.<sup>17</sup> מחקרים אימונולוגיים וסרו-אפידמיולוגים הראו Sh-EV (Epstein-Barr virus) EBV בודדו מנגנון גבואה חולות בטרשת נפוצה.<sup>18</sup> נוגדים נגד אנטיגנים של EBV כמו כן, רמות נוגדים נגד EBV נמצאו השדרה של חולים בטרשת נפוצה.<sup>19</sup> כמו כן, גבואה נוגדים בקרוב אנשים בראים. נוגדים גבואה יותר בקרב חולי טרשת נפוצה מהר כרבע שעה לאחר התפרצות המחלה, מה שromo שעלייה בתגובה נגד EBV מופיעים הרבה לפני התפרצות המחלה, וכך עדין לא ברור המנגנון שקיים בין הידבקות-B-EV לטרונגונה של טרשת נפוצה. יתרון, שהיווצרות זיקרים לימי פטיטים חריגים היא תוצאה של הידבקות-B-EV. הרצינול מארורי השערה זו הוא של-B-EV יש היכולת לגרום לזיהום דודם בתאי B, شيئا' את ההתרכות וההבשלה שלהם להפעלה מחדש, שתగרים לתגובה החיסונית ציטוטוקסית חזקה.<sup>21</sup> מנגנונים נספסים שיכולים להשיב את האופן בו EBV גורם להתקפות התגובה האוטואימונית הם תגודה צולבת בין EBV והאנטיגנים של מעטה המיאלין<sup>22</sup> ויצירת תא B "בני-אלמוות" שמפרישים נוגדים עצומים.<sup>23</sup>

## מעורבות תא B בטרונגונה של טרשת נפוצה

באופן מסורתי, מאופינים תא B ביכולת לייצר נוגדים שימושתיים בזום הרם, נקשרים לאנטיגנים ספציפיים ומביאים לפניהם באמצעות גיס תאים מאקרופאטים המבטאים את הרצפטור Fc או על ידי הפעלת מערכת המשלים. אולם, חשוב לציין שתורמת תא B היא מעבר יכולת שלהם ליצר נוגדים. תא B משמשים גם בתווך תאים מציגי אנטיגנים חזקים והאנטראקטיה בין תא B ותאי T השובכת להפעלת תא T. כמו כן, תא B מיצרים ציטוקינים פרו-דלקתיים שיכולים לתרום להתפקידות המחלה בדרכים שונות.

## תאי B בתווך תאים מציגי אנטיגנים

הפעלת תא T נעשית באמצעות קישור הרצפטור של מבראנת התא, TCR, לקומפלקס MHC class II – אנטיגן שלל גבי מבראנת תא B. באופן מוביל מולקולות מסוימות, כמו CD80, CD86 ו-ICOS, מתחבאות גם הן על מבראנת תא B וועזרות בחיזוק ובקיום הפעלת תא T.<sup>24,25</sup> באופן זה מתאפשרת הפעלה ייעילה יותר של תא T, בהשוואה להפעלתם על ידי תאים מציגי אנטיגנים אחרים. תוכנה נוספת שהופכת את תא B לתאים מציגי אנטיגנים ייעילים וחזקים יותר מאשר סוגאים מציגי אנטיגנים היא היכולת ללווד, באמצעות הרצפטור BCR, כמו כן קטנה של האנטיגן.<sup>26</sup> יכולות זאת מאפשרת לאكتب את תא B-T גם במקרים בהם כמות האנטיגן בזום הרם קטנה. בהקשר של תגובה אוטואימונית, העוצמה של תא B, בתווך תאים מציגי אנטיגנים, מאפשרת להם לאكتب תא T בעל אפיונות נמוכה ובקרים בהם כמות החלבון בזום הרם קטנה.

## תאי B בתווך תאים מציגי ציטוקינים

תאי B מסוגלים להפריש מגוון רחב של ציטוקינים.<sup>27</sup> תא B עוברים התמיינות לסוגים שונים שלאים אפקטורים, כל סוג בעל פרופיל ציטוקיני ייחודי לו. לציטוקינים המופרשים יש תפקיד חשוב בקביעת האם תא Th

# האם יש יותר אוטיסטים והאם אוטיזם הוא מחלת נוירולוגית?

אוטיזם - תסמונת בעלייה. היבטים קליניים ונוירו-ביולוגיים

ד"ר דיצה צחור





וטעום מוגדר כהפרעה נוירולוגית-התפתחותית אשר מתבטאת בחסרים מתמשכים ובולטים בשלושה תחומי תפקיד: שפה והתנהגות נוקשות ותחומי עניין ייחודיים וחוזרים. קיימת שונות רכה באופי ההתבטאות ובמידת החומרה של התסמינים בתחוםים אלה בילדים עם אוטיזם וכן קיימת השתנות בבתיו הקליניים עם הגיל וההתפתחות. לכן, מרכיבים כים על הפרעה על רצף (ספקטום) המיצגת את הטווח הרחב של ההתבטאות הקלינית של מה שמוגדר היום כאוטיזם (Autism Spectrum).

<sup>1</sup> Disorders) ASD

Autism ASD מייצג 3 קטגוריות אבחניות: אוטיזם קליני (Asperger syndrome), (Disorder תסמנת אספרגר, .(PDD -Not Otherwise Specified) PDD-NOS ו- PDD בעבר, נכללו הפרעות אלו תחת ההגדרה של (הפרעה התפתחותית נרכבת) Disorder) PDD קטגוריות אבחניות שונות באוגון הפסיכיאטרי (DSM-IV-TR (text revision) DSM-IV-TR החדש מהדרורה החדש (טבלה 1).

## שכיחות

הפסיכיאטר Leo Kanner תיאר את האוטיזם לראשו ב-1943 והנוירולוג האנס אספרגר את תסמנת אספרגר ב-1944. מאז, פורסמו כ-40 עבודות אפידמיולוגיות על אוטיזם ו-ASD. השichenות בסביבות 1960 הייתה 4:10,000 וайлויי היום ההערכות הן של 6:1,000 – אוטיזם קליני, 2:1,000 – יתר התסמונות). עלייה זו של פי 15 בשichenות העלתה את השאלה האם מדובר ב"מגיפה". מספר רב של פקטוריים השפיע על שינויים זה זה:

שינוי דרמטי בקריטריונים לאבחנת אוטיזם מאז 1994, השנה שבה פורסם ה-DSM-IV (טבלה 2) ולראשונה תוארה תסמנת אספרגר כקתגרינה נפרדת. בשנים האחרונות יש מודעות גוברת והולכת לתחומי האוטיזם בקרב הקהילה המדעית, הרפואית ובציבור הרחב ובקבותיה השתפרו יכולת האבחון וויהי הספקטרום הרחב כבר בגיל מאוד צעיר. בעקבות העליה באבחנות והתמציאות של השירותים הטיפוליים והশיקומיים לאוכלוסייה המאובחנת עם אוטיזם. הניסיון לקשור עלייה זו לזרמים סביבתיים כמו חיסונים, רמת כספית או רעלנים אחרים לא הוכח. עדין יש צורך במחקר שיבדק האם יש עליה "אמתית" בשichenות האוטיזם.<sup>3</sup>

## אטיאולוגיה

### גנטיקה

אוטיזם הינו הפרעה נוירוביולוגית בעלן קשר חזק להורשה. עבודות רבות דיווחו על שכיחות גבוהה של מחלות אוטואימוניות אצל האם (תירואיד, פסוריואזיס) אך לא אצל הילד. התשובות של הפערות במיצת החיסון להתקפות אוטיזם עדין נחרת.<sup>4</sup> השפעת משקל הלידה, משך ההריון ואירועים סביב הlidיה נחקרו גם הם, אך אין עדות דcente האם הפערות אלו קשורות להפעטה ASD. אנצפאלופתיה (Neonatal).<sup>3,4,6,7</sup> מוקדמת מעלה פי 6 הופעת ASD בהמשך.<sup>3</sup> מוקדמת מעלה פי 6 הופעת ASD בהמשך ניסיונות לקשור את החיסון-L-MMR (חוות, חצצת, אדרמת) ותכלול הכספית בחיסונים להופעת אוטיזם אינה נתמכת ב厶וחקרים אפידמיולוגיים רבים. לא נמצא כל קשר בין החיסונים ומספרם לבן אוטיזם. לא נמצא רמות גבוהות של כספית בדם של ילדים עם אוטיזם. כמו כן, לא נמצא קשר בין מתן חיסונים המכילים תימורול לבן הופעה של הפערות נוירו-התקפות חוטאיות או אוטיזם.<sup>5,7</sup>

במרכזים רפואיים בחו"ל מוצעים מחקרים גנטיים רבים משתתפים

המשתמשים בשתי גישות עיקריות: האחת מתמקרת בחיפוש גנים מועדים על ידי מחקר ציטוגנטי ומולקולרי, והשנייה מתבססת על סקירת הגנים לאורי סיכון לאוטיזם, כמו כן יש ניסין לבניית מודלים לאוטיזם בחיים. בין היתר, שתי הגישות לא הניבו תוצאות ברורות. בין הגנים המועדים נכללים אלה אשר קשורים להתקפות המוח או לתפקיד נאורו-טנומיטוריים (בעיקר סטוטוני). מחקרי תאהיזה אחריו אזורים גנטיים "חמים" בכרומוזומים X, 17, 22, 2q, 3, 7q, 15q, 22. מכיוון שמדובר בהפרעה המופיעה בעיקר בילדים בוגרים 4:1 על פי מחקרים שונים ו- 7:1 על פי בעבודות

חדשנות) יתכן ומדובר בגנים בעלי חשיבות היושבים על הכרומוזום X. ההנחה הרווחת היום היא שמספר גנים (<10), לחוד או באינטראקטיבי, מעורבים בהתפתחות הספקטרום האוטיסטי, דבר היכול להשיבר את ההטרוגניות בהתפתחות הקלינית בתוך הספקטרום ולמה עד כה לא זוהה באופן עקבי גנים ספציפיים.<sup>4</sup> בנווף, ההתבטאות של התסמים באוטיזם יכולה להיות מושפעת מגורמים סביבתיים מהווים "Second hit" בזמן התפתחות המוח בעבור לכך שהם משנהו התבטאות של גנים ב"סיכון גבוה" לאוטיזם.<sup>5</sup> למשל, לאחרונה נמסרו דיווחים על הקשר בין חשיפה לרמות טסטוסטרון גבוהות בזון ההריון והופעת מאפיינים על רצף האוטיזם – קשיי באינטראקטיבי החברתי וקיים תחומי עניין מוצמצמים.<sup>4,5</sup>

## תסמונות גנטיות ורפואיות

הפרעות רפואיות מוכחות יכולות להופיע עם תסמיני אוטיזם (secondary secondary), דבר התואם את הרקע הגנטי להפרעה (טבלה 3). תסמיני אוטיזם מופיעים בקרב כ-50 אחוז מהילדים עם תסמונת ה-X השביר, בקרב 30 אחוז מהילדים עם טברוס סקלרוזיס, ו- 15 אחוז מהילדים עם תסמונת רוק כ-2-1 אחוזים מכלל מקרי האוטיזם. אפילפסיה מופיעה בשichenות גבוהה באוטיזם (30 אחוז) עם שני סייפים – ביילדות המוקדמת ובתקופת ההתגדרות. תסמיני אוטיזם יכולים להופיע בתסמונות כמו spasm, Landau Infantile Kleffner (אפאזיה נרכשת) ו- Continuous Spike-Wave Of Sleep (אפאזיה נרכשת) או שיתופית כמו spasticus ו- myelin protein (dyroza) בתיאורי מקרים בודדים. מחקרים פרוספקטיביים לא הצליחו על ידי תוצאות אימונולוגית בקבוצות נבדלות של ילדים עם ASD אידיופטי. עבירות אלו הראו גם שימוש בלבד במרקם בודדים עם זיהומיים חורמים, רוב הילדים עם ASD הינם בראים ועם מערכת חיסון שומרה. מספר עבודות תיארו שכיחות גבוהה של מחלות אוטואימוניות אצל האם (תירואיד, פסוריואזיס) אך לא אצל הילד. התשובות של הפערות במיצת החיסון להתקפות אוטיזם עדין נחרת.<sup>4</sup> השפעת משקל הלידה, משך ההריון ואירועים סביב הlidיה נחקרו גם הם, אך אין עדות דcente האם הפערות אלו קשורות להפעטה ASD. אנצפאלופתיה (Neonatal).<sup>3,4,6,7</sup> מוקדמת מעלה פי 6 הופעת ASD בהמשך.<sup>3</sup> מוקדמת מעלה פי 6 הופעת ASD בהמשך ניסיונות לקשור את החיסון-L-MMR (חוות, חצצת, אדרמת) ותכלול הכספית בחיסונים להופעת אוטיזם אינה נתמכת ב厶וחקרים אפידמיולוגיים רבים. לא נמצא כל קשר בין החיסונים ומספרם לבן אוטיזם. כמו כן, לא נמצא קשר בין מתן חיסונים המכילים תימורול לבן הופעה של הפערות נוירו-התקפות חוטאיות או אוטיזם.<sup>5,7</sup>

עם ASD<sup>8,6</sup>. במחקרים עם fMRI, הבודקים עיבוד קוגניטיבי ותגובה לגירויים אודיטוריים וויזואליים, נמצאו שנבדקים עם ASD משתמשים באסטרטגיות קוגניטיביות שונות ולפעמים מפעילים אוזני מוח שונים כדי לעמוד אינפומציה. נמצא שברוב נבדקים בתפקוד גבולה (High functioning autism) הפעילות ב-fusiform gyrus, באונה הטמפרולית, הינה נמוכה מהצפרי ולא מתואמת עם פעילותם של אזורים אחרים במוח, כתוצאה הקשורות לזיהוי רגשות והבעות פנים בתמונות של פניו אדם או רך של אזור העיניים. היפואקטיבציה של אזורים אלו, יחד עם הפרעה בתפקוד אזורים במוח האחראים על עיבוד רגשות אליהם (Amygdala) וכן באזורי ראייה ראשוניים (באנט האוקסיפיטליות האחוריות)<sup>8,9</sup>, יכולים להיות קשורים גם לקושי למכור ולLOTS קשר עין. מחקר fMRI הובילו להשערה הרווחת היום לבי הפרעה ב"קישוריות" Impaired connectivity בין אזוטים ולכנן מתקופת מוח המתבונן<sup>10,8,4</sup>.

באזורים שונים במערכת העצבים<sup>8,10</sup>. לאחרונה, יש ניסיון להסביר את החסרים באםפתיה, בחיקוי ובשפה בתפקוד לkörio של מערכת נירונים הנקראת Mirror neurons system. תא עצב אלנו הנמצאים באזורי מוח שונים מביצים כאשר האדם פשוט מתבונן בפעולות של الآخر. ככלומר, התגובה מבטאת את הפעילות של אדם אחר (מוטורית, רגשית) כפי שהיא משתקפת במוח המתבונן<sup>10,8,4</sup>.

השינויים המתווראים במבנה, ארגון ותפקוד המוח ממוקמים על קשר בין ההפרעה לנירואנטומיה בין הבינוים הקליניים באוטיזם.

### תיאורות קוגניטיביות לגבי מוחות האוטיזם

**התיאוריה של התודעה:** Theory of mind (ToM) (ראה מאמרו של ד"ר דורון מרימס בנושא Theory of Mind – התיאוריה של התודעה, MEDICINE נירולוגיה, גליאון מס' 9, דצמבר 2008-פברואר 2009) – קושי להבין שלאחר יש רגשות ומחשבות והיכולת לדמיין מה الآخر מרגיש ורואה. בהתקפותות תקינה, ילדים בגיל 6 שנים היכלות מתחשבים במנטליסム של אחרים אך ורק בגיל 6 שנים היכלות מושגת במלואה. ToM מאפשר לאדם לחתה הסבר לגבי ההתנהגות שלו ושל אחרים. התיאוריה מסבירה חסרים חברתיים כמו היעדר אמפתיה, קושי ביצירת קשרי עמיה ובעיות שפה פרגמאטיות אך אינה מסבירה קשיים כמו זיהוי הבעות פנים, התנהגות חזותית ותחומי עניין מצומצמים. חסר זה מופיע גם בעיורון, סכיזופרניה ואחרור על רקע לא ברור.

**מודל קוגניטיבי-מערכתי:** systemizing model Empathizing משמשים את ToM ומסביר את הקשיים בעיבוד חברתי-רגשי, הבעת

**הבסיס הנוירוביולוגי**  
בשנים האחרונות מתמקד מחקר ענף בחיפוש אחר בסיס נוירוביולוגי לאוטיזם. יש עדויות הולכות ומצביעות מחקר נוירוביולוגי, נוירופתולוגי והדרמי שיימיים שניים בסיסיים בגדילת המוח והארגון שלו בילדים עם ASD. תהליך זה מתחיל לפני הלידה אך ממשיך בילדות המוקדמת ואך בוגרות. מחקרים נוירופתולוגיים שbowieu על מסוף קטן של נבדקים לאחר המות דיווחו על הਪזרות הבאות: א. רידיה בספר Purkinje תא Purkinje בצלבים. ב. בשנות לא תקינה של המערכת הלימבית בקדמת המוח (תאים קטנים, דחוסים וצפופים ללא מאפיינים מורכבים בתאיהם). ג. בבדיקות לאחר המות הtaglio גם שניים מבנאה השכבות בחומר האפור. באוטרים אלו נמצא מספר רב יותר של יחידות נירונים פונקציונאליות Mini-columns (columns מאשר באוכלוסיית הביקורת, אולם יחידות אלו היו קטנות וצפופות מהנורמה. ד. הטרוטופיות בנאקווטקס ובצלבים<sup>8,9</sup>.

**נדילה מואצת של היקפי הראש**  
בילדים שאוכחנו מאוחר יותר כסובלים מאוטיזם, היקף הראש הינו בדרך כלל תקין. התפתחות מואצת של המוח תוארה במהלך השנה הראשית הראשונה עד מוקצת פלה שבעקבותיה מופיעה עצירה בקצב חיים, לעיתים עד מוקצת פלה שבעקבותיה מופיעה עצירה בקצב שינוי, כך שבכגרות היקף הראש הינו כמצופה בגיל. שניוי גודל אלו בינו לבין מתרחשים בדרך כלל עד לפני האבחון הקליני ולכן יכולים להוות סמן לתהילcis נוירוביולוגיים לא תקינים שקדומים לסוגים ההתקנתוגוטיים האופייניים לאוטיזם. מחקרי הדמיה עם MRI תמכו בהגדלת נפח המוח באוטיזם הן בחומר האפור והן בחומר הלבן. העליה בכמות החומר הלבן התקדמה באוטרים מוגדרים: באנות הקדרומות – מציגות אשר אחראיות על תפקודים הגבויים לבני אדם כגון זיכרון, חשיבה ותפקידים חברתיים; באנות הרקה הכוללת את אורי עיבוד השפה; במערכת הלימבית הקשורה לעיבוד ורגש; ובוגרינו הבסיס האחראים על ויסות הנועה. התיאוריות סכיב הגדילה המואצת כוללות: הפרעה בתהליכי "גיזום" (pruning) הטבאי שהושוב לרואנגוציה של הקישוריות העצביים במוח המתפתח, או עליה בייצור נירונים ולגיה (glia) עקב שפועל של מערכת סיגנלים תוך תאי על ידי גורמי גדרלה עצביים (NT, BDNF) או גורמיים אחרים (hormoni התירואיד, סטרואידים, אנדרוגנים וואוקטוטוציאן). בעוכרה אחת נמצאה עליה משמעותית ברמות BDNF ונירוטרופינים נוספים בدم טברי של ילדים שפתחו בהמשך אוטיזם. בנוסף, מצוי הבדלים ביכולת לייצר סרotonin נבדקים עם ASD, אשר ניתן ומידים על התפקיד הנירוטרופי של סרotonin כגורם לגדרלה וארגן לא מבוקרים של המוח המתפתח בילדים

טבלה 1: הספקטים של PDD

אוטיזם	PDD-NOS (atypical autism)
הפרעה בליטת בתחום החברתי, תקשורתית והתנהגותית על פי הקритריונים המתווראים ב-DSM-IV, מתחת ליל 3 שנים	הפרעה בליטת בתחום החברתי, קיום תחומי עניין ופעילות מוגבלות וחוורתיים המפריעים לתפקוד התפתחות השפה ויכולת קומטטיבית וסתגלותית תקינה קוואוטריינית לקויה. אובייחת בדור כל אחד גיל 3 שנים
הפרעה נדירה המתבטאת בסינה התפתחותית בליטת לאחר תקופה של התפתחות תקינה עד גיל 4-2 שנים, בתחום השפה, הקוגניטה ותפקודי היום-יום. במקביל לשליטה מוגבלת מוטורית וסמיון של אוטיזם. האטיולוגיה אינה ברורה והפוחחה גורעה	Childhood Disintegrative Disorder
תסומנות תורשתית המאפיינה בעיקר ב��ת התפתחותית וגדילת ראש תקנית במולך ששת החודשים הראשונים, כשבנקובותיה בין גיל 6-30 חודשים מקיפה של האטה בקצב הראש ואובדן יכולות השפה והחברה. קיימת הפרעה בליטת במוטוריקה הגוף והגעיה, אבדן השימוש המכוון בדים והתקפות תנשנות דיז'ים סטריאוטיפיות דמיות "חיצית דיז'ים". פיגור פסיקומוטורי בליט עד אובדן יכולות הניז. ב-80 אחוז מהילדים מוטציה ב-2 MECP2 בכרומוזום X ב-80 אחוז מהילדים	Rett syndrome
אבחנה על דרך השיללה של אלה שאינם שווים על הקритריונים לקטגוריות האחותה בתוך ה-PDD. התסמינים הקליניים חמורים ומשמעותיים בתחום החברתי ובתחום התקשרותי אך אינם טיפוסיים ונורניים כמו באוטיזם.	PDD-NOS (atypical autism)

## טבלה 2. קרייטריונים לאוטיזם על פי DSM-IV

### א. הפרעה בקשר החברתי (פחות שני קרייטריונים חייכים להופע)

לקות בשימוש בחתוניות לא מילולית לפחותות (קשר עין, הבעות פנים)  
היעדר קשר חברתי עם בני-גיל בהתאם לרמת התפתחות  
היעדר יוזמה ספונטנית לשיטוף הולך בהנהה, בעניין או בהשגים  
קושי בהדדיות וגישה או חברתיות

### ב. הפרעה בשפה ובתקשורת (פחות קרייטריון אחד חייך להופע)

אייחור בדיבור או חוסר דיבור מוחלט שאינו מופצה על ידי מחאות או תקשורת לא מילולית (הצבנה, ג'סטוט)  
אם יש יכולת דבר- קושי ביכולת לזרום או לקיים שיחה עם אחרים  
שפה טריאוינית וឌיבור חרוי, אוקוליה (מיצית, מאוחרת), דבר תבניתי או שימוש בשפה אידיאיסינקטית  
היעדר משחק דמיוני, מגנן וספונטאני או משחק חיקוי חברתי תואם התפתחות

### ג. התנהגות ותחומי עניין סטריאוטיפיים (פחות קרייטריון אחד חייך להופע)

התעסוקות מוגברת וחורגת בתחוםי ידע, משחק חור ונשנה, עניין בהחזקת חפצים).  
היצמדות נוקשה לשגרות פעילות וטקסים לא-شمישיים והתנגדות לשינויים (齊ia המשפחה מהבית בסדר מסוים, נסעה לבן ורב בדרכם מסויימת, מגנן מוצומץ באוכל).  
תנונות חזרות של חלקי גוף (גפנק ידים, הסתוובות סביר עצום) או של כל הגוף (נדנד קדימה ואחורה) שאין מתחייבות לסייעוicia בה הילך נמצא.  
התעסוקות מוגברת בחלקים של חפצים ומשחק בעצומים לא במונח המקובל (משיכת לגנלי מכניות, עיני בובה, או עניין באספקט הסנסורי של חפצים- מגנן, טעם, או סיבוב).

ההפרעה חייכת להופיע לפני גיל 3 שנים ולהופיע בתפקוד

## קרייטריונים לאבחנה של תסמונת אספיגר על פי DSM-IV

### קרייטריונים לאוטיזם א' ו' לעיל

ג. ההפרעה נורמת לפחות קלינית משמעותית בתפקידים החברתיים, תעסוקתי ואחרים.

ד. איןஇיחור משמעותי בשפה.

ה. אין▫UNCHOROTALIKA של הקונטקט או בתפתחות כישורי חיים ובתקופת הרסתגלות (מלבד באספקט החברתי) ובמחקר הסביבה בין הילדות.

ו. אין▫UNCHOROTALIKA של הפעלה ספציפית אחרת בטוחה PDD או לסכיזופרניה.

משפחחות עם ילד בתהום-ASD שעסקו במקצועות ההנדסה לעומת הורים  
ליילדים עם לקות שונה. בקשר סטודנטים באוניברסיטה הרווארד נמצאו פ' 6  
ויתר ילדים עם אוטיזם במשפחות הסטודנטים למדעים מאשר במדעים  
הומניים<sup>11,12</sup>.

תיאורית "המוח הגברי המוקצן": נמצאה עליונות בקרבבנות במטילות  
הקשריות לאםפתיה לדוגמה במטילות של זיהוי אמונה שגوية (בגיל  
מוקדם יותר) וכן ביצירת קשר עין ממושך יותר. לעומת זאת, נמצאה  
עלונות בקרב גברים במטילות הקשורות למערכות כמו הבנה פיזיקלית,  
התמצאות במפות, נטייה לחשיבה מדעית ורצינאלית והקפדה על פרטיטים.  
התיאוריה טוענת שבאים בעלי רדי' ביטוי תכונות המאפייניות גברים  
באופן מוקצן המפריע לתפקידו. מחקרים שנעשו לאחרונה מדווחים על  
קשר בין רמות חשיפה לטסטוטסידון במהלך ההרין לבין הופעת תכונות  
המאפייניות אוטיזם וمعدרכתיות<sup>13</sup>.

לקות בלבידות המרכזית - Weak central coherence – מתייחסת לסגנון  
עיבוד מידע בהקשר מותאם או היכולות לחבר קטיעי מידע למשמעות גבורת  
ויתר. באוטיזם יש מיקוד יתר בפרטם על חשבון תפיסה הוליסטית – יתר  
הבחנה והתכללה המבאים להתרכזות בטפל ("לראות את העצים ולא  
את היער"). קושי זה מופיע ביתר שכיחות גם בבני המשפחה של ילדים  
עם אוטיזם<sup>4,14</sup>.

לקות בתפקודים הניהוליים ותכונון – Executive functions – מתייחסת  
למספר פעילויות מנטליות כמו גמישות, יכולות עצמי, יכולות פועל, תכנון,  
החלטות, ארגון, אינטלקט, וויסות עצמי, פיקוח והתמודה במשימה.  
התפקוד הניהולי נשלט על ידי האורות המצחיים הקדרמים אך הלקות בו  
אינה ספציפית לאוטיזם ומופיעה גם ב-ADHD ובקלות למידה<sup>15</sup>.

רגשות, קשר עין ותגובה רגשית.  
Empathizing – אוטיזם מאופיין בחסר בתהילך הנורמלי של הודות  
(אמפתיה). אמפתיה כוללת יהוס מצב מנטאלי לעצמי ולאחרים והינה  
אפשרה מנטליים של الآخر. האמפתיה כוללת גם ציפייה לבעלי המצב  
הרגשי של الآخر, מאפשרת למצוא הגין בפעולות الآخر ולנכבה את  
הריגשתו והצעד הבא האפשרי שלו. אורי המוח האחראי לתפקיד זה  
כללים את האמיגרלה והחלקים האורובייטלים-מדיאלים בклיפת המוח  
הפרונטלית. יכולות אמפתיה טובות יותר בנשים פחות בגברים ופוגעות  
באוטיזם.

Systemizing או "מערכתית" – "מערכתית" מצויה בסביבה אנושית  
בתחומיים רבים, לדוגמה, בתחום הטכני (מכונות ומכשורים), האבסטרקטיבי  
(מתמטיקה ומחשבים), הטבעי (toplities, ביולוגיות וגיאוגרפיה) והמורורי  
(להטוטנות, רזיקת צלהת). מערכות מנטליות אחר הגין  
במערכות דרך הבנת החקויות שלהם ולא באמצעות מצבי תודעה. התהילך  
מערב אנליזה וראשונית של המערכת והויה חוקים המסבירים את התנהגות  
המערכת. המוח מחפש תבניות, חוקים ורoutines כדי לפרש שינויים  
ולהסביר התנהגות. מערכות תחכמתם בילדים עם אוטיזם לדוגמה בריטוק  
למכונות שונות (וידאו, מכונות בכיסא, מאוורור). בילדים אוטיסטים עם  
רומה שפתית גבוהה המערכתיות תחכמתם בתחומי עניין ייחודיים בהם הם  
"מתמחים" (תופעת "הפרופסור הקテン") מוג אויר, יצירתי הרים, יצירתי הרים,  
אוירונומים, דינוזאורים. מחקרים, נמצאה עליונות לילדים עם אוטיזם בסיכון  
רצף תמנונות עם הסבר פיזי ובהבנה תכנית על פני ילדים עם התפתחות  
תקינה. בשאלון בקרב 1,000 משפחות נמצאו פ' שניים יותר אנשים בקשר

צעריים עם אוטיזם. לילדים עם ASD קושי בסיסי ביכולות החברתיות ולכון יש קושי בהמשך לפתח חברותיות אינטימיות עם בני הגיל כפי שמצופה בגיל הכרונולוגי ורמת השפה והקוגניציה של הילד. לעיתים קיים רצון ברו בקשר לחברתי אך יש קושי בהדריות רגשית. לרוב יהיו מעט או היעדר חברים גם אם מתפתחת חברות היא נסבה בר"כ סביב תחומי העניין הייחודיים של הילד.

הकושי לפרש אידיעומים בסביבה באופן גלובלי (Central coherence) (Fragile) באוטיזם. מכיוון שהילדים מתמקדים בפרטים, פחות מסתמכים על ההקשרים החברתיים, הם "מפספסים" את התמונה הכלכלית ומתקשים באינטראקטיביות חברתיות מורכבות. כמו כן יש קושי להבין את הפרשפקטיבנה של الآخر, להבין שהוא בעל מחשבות, רגשות ורצונות שהין עצמאיות ואחרות משלך - דבר המבטא בקושי באמפתיה, בשיתוף ובניהום האחר (Mind blindness).

**שפה ותקשורת** – בקרב רוב הילדים מתוארஇיחור בהתפתחות השפה והיעדר פיצוי על ידי תקשורת לא מיולית (ג'סטוט, הצבעה) אשר גורם להורים להביא את הילד להערכת התפתחותית ראשונית.

ילדים עם תסמינים יותר קלים יפתחו שפה דלה שאינה תמיד פונקציונאלית או בעלת כוונה תקשורתית. הפרעה סמנטית-פרוגמאטית, הכולמר חוסר שימוש בשפה לתקשורת, מתאפיינת בחוסר יכולת להשתמש בשפה לצורך בקשורת או שיתוף וכדי לנחל שיחה הדידיתiana נסמכת על תחומי העניין של הילד ויש לה מרכיב ריצוףוקלי והקשבה לאחר. לעיתים יש שימוש במשפטים אידיאטינקרטיבים שאינם קשורים ו/או מוכנים לשומע. אוטיזם מתאפיין בחוסר גמישות בשפה, המתבטאת בחזרות על משפטי מסוימים, בשימוש באקליליה (חזרה על משפט או מילים שנאמרו קודם) ושפה טריאוטיפית, בעיקר אקליליה מאוחרת (משפטים שהילד זכר מהירות קודמת, מספר, דקלום או שיחה), שופפייה בהקשר או שלא בהקשר. האינטונציה של השפה לפעמים אינה מותאמת להקשר ויכולת להיות מונוטונית, מתגננת מרדי וכן השימוש בעצמת הקול לפעמים מוגזם לשני הכוונים.

בתסমונת אספיגר, לעומת זאת, איןஇיחור שפתית והשפה יכולה להיות פונקציונאלית. לעיתים יש שימוש מיליציות וספרותיות מוקדם ("גבורה", פורמלאלית, הכנסת מילים מליציות וספרותיות מוקדם "סלג" ושיילוב ציטוטים (מספרים או סטריטים). לעיתים יש הבנה קוגנרטית של השפה, הקושי בהבנת בדיחות, סלג, מילים עם דו-משמעות, ציניות, סרכום, ביטויים מטפוריים ועוד.

**כישורי משחק** – היעדר או עיכוב בהתפתחות המשחק הדמיוני והודיפה של דפוסי משחק חרדיים וטריאוטיפיים הם מאפייני האוטיזם. חלק מהילדים לא יתקרו מusercontent לשלב הסנסורי-מורטורי של המשחק (הכנסה להפה, הקשה, סיבוב הפצים, ריצות). אופניஇיחור בחיקוי נתיחה למשחק חרדיים שחזרים בו יצירתיות ודמיון. יש העדרה לפואלים, לג', הכנסת צורות גיאומטריות למוקם, צפיה בקטיע וידאו מוסמיים שוב ושוב, משחקי מחבב, איתם לפעמים ישחקו שעות ולבד. בהמשך, כשמתפתח משחק בסיסי לפעמים הילד מתקשה בהאנשת בוכות בתסרייתי משחק וקושי במ המשחק סוציאו-דרמטי שבו יש לקיית תפיקדים. יש קושי בהשתלבות במ המשחק קבוצה יותר מוריםים עקב חסור הבנה של הכללים. במרקם אלו בני הגיל יתעלמו מהילדים עם ASD, לא ישתפו אותם במתחקים וכן יש סכנה שייפגעו בהם עקב תמיותם החברתיות והקושי בתוכנה החברתית.

**תבניות התנהגות טריאוטיפיות** – ילדים עם ASD יראו מגוון רחב של התנהגויות לא רגולטות. התנהגות באוטיזם משקפת את הקושי לקבל שינויים ומשיכה לROUTינות חוזרות ולא תפקודיות. התנהגויות אלו מפריעות

תסמינים קליניים<sup>1,11,12</sup> – קיימת הטרוגניות רבה במאפיינים של אוטיזם ובחומרת הופעתם בשלושה תחומי: חברתי, תקשורתית והתנהגותית. בין ילדים שונים עם ASD, חלק מההורים דיווחו על שינוי בהתפתחותם כבר בחודשים הראשונים לחיים, אחרים שמו לב לאיחור שפתית בשנה השנייה להים או לוגרסיה התפתחותית בשלב זה שעודדה אותם לפנות לערקה רפואי. תסמנת אספיגר אינה מאובחנת, לפחות עד גיל בית הספר

כאשר המורים חשים בקושי של הילד באינטראקטיביה עם בני גילו. הפרעה ביכולות החברתיות – משתנה עם הגיל, רמת השפה ורמת ההתפתחות. בין המאפייניםבולטים קושי ביכולת יצירתי קשר בין אישי, העברת רגשות לאחר והבנת רגשות של אחרים, של בקשם משותף (הפניית קשב של الآخر לאובייקט ורוחן) ובשימוש תקשורתית בקשר עין והבעות פנים.

חלק מהילדים עם ASD לא מתחפשים קשר (connectedness). הם שמחים להיות בלבד, מעתלים מניניות הוריהם לקשר ואינם יוצרים קשר-עין, ג'סוטות או הפקות קוליות כדי להסביר את הקשב של אחרים אליהם. לעיתים קשה להסביר את תשומת ליבם גם בקשר החוזרת של שם. בהמשך, יתנסה לשחרר מתחקרים הדדים ובמשחקי חברה ומיחסים קבוצתם שלם מעט חברים אם בכלל. ההסתמנות הקלינית נעה בין תיאור הילד כמנוטק ומופנם, עסוק בענייני, לבין הפגנת רצון לקשר חברתי וניסיונות התקרובות לאחרים אך אופי ההתחלה החברתית מסובבל ותבנתי ומתאפיק בקושי בולט בהבנת חוקים החברתיים מקובלים.

ילדים ונינים מתחילה לעקוב אחר הצבעה על אובייקט ורוחן כבר מגיל 10 חודשים ויסמננו שהבינו על ידי מבט חזור למצביע. בגיל 12-14 חודשים, ילד יבצע על חוץ ורוחן לשיתוף או לבקש. ילד עם אוטיזם יתנסה להשתמש בהצבעה וקשר עין תואם לשיתוף בחוויה או בעניין. ילדים מארוד צעירים הקושי להיות ב"קשב משותף" עם الآخر כמתואר קודם הוא אחד המאפיינים הבולטים של ASD. ילדים בתפקיד גבוה יכולו לשימושים פשוטים בסביבתם אך לעיתים וחווקות יראו עניין באינטראקטיביה עם الآخر סביב הקשרים אלה. תסמנים מוקדמים נוספים כוללים: היעדר תgeshen תחשיבם כמותם של מוגרים תוגבה לשם, היעדר חיקוי מותאם, היעדר חיקוי מותאם של מוגרים ולילדים בסביבה חלק מהתיכון הלמידה, מיעוט הבעות פנים לשם שיתוף בחוויות פחד, הנאה ותסכול. שימוש ביד האחר ללא קשר עין כאמצעי להציג דברים הינה מהווה תקשורתית בלתי מותאמת המאפיינת ילדים

טבלה 3.

#### הפרעות ופואיות הקשורות לאוטיזם או לתסמני ASD

Metabolic Disorders (Purine metabolism, PKU)  
Neurocutaneous Disease (Tuberous Sclerosis, NF)  
Intra uterine Infections: Rubella, CMV  
Thalidomide embryopathy  
Lead poisoning  
Fetal Alcohol Syndrome  
Arachnoid Cyst- Temporal lobe  
Hydrocephalus

#### הפרעות תורשתיות הקשורות לאוטיזם או לתסמני ASD

Fragile X- MR, macrocephaly, large testicles, hypotonia, ADHD  
Angelman syndrome (del 15q) - SZ, hypotonia, microcephaly, ataxia  
Smith Magenis (del 17)- behavior problems, self hugging, self injurious, immutability  
Down syndrome (trisomy 21)- 6-7% hypotonia, microcephaly, SZ  
Rett syndrome- (MECP2 mutations)- girls, microcephaly, regression  
ADSL (adenyl succinate lyase deficiency)- hyperactivity, severe autism, SZ, hypopigmentation  
San Filippo- (Mucopolysaccharidosis)-progressive loss of skills, hepatomegaly  
22q13 deletion- tolerance to pain, hypotonia  
Smith Lemli Opitz - self injurious, sensory hypereactivity, irritability, cleft palate, heart dis., hypospadias  
Sotos syndrome- Macrosomia

את תפקודו החברתי בעתיד.

בעיות נלוות - לעיתים, בנוסף לתסמינים המפורטים ב-DSM, מופיעים קשיים התנהגותיים המפריעים לתפקידו. אלה כוללים: טוחני קשב ויכוח נזירים, מיקוד יתר, היפראקטיביות ולפעמים אי שקט פסיכוןוטורי. ילדים מסוימים יכולים תוקפנות כלפי הסביבה או התנהגות של פגיעה עצמית. הקשיים לשלב שניים יכולים להתבטא בתגובה תסכול קשה לטיפול. כמו כן, יש שכיחות גבוהה של חרדות ולפעמים חוסר מוטיבציה עד אדרישות לסביבה<sup>5,6</sup>. כמו כן חלק מהילדים יסכלו מקאוורדיינציה מוטורית לקויה והסרים בולטים בתכנון תנועה (praxis).

## אבחון

אבחנה של ASD יכולה להיות מאוגרת בעיקר אם התסמינים הנצפים הם קלים, משתנים ו/או קיימות הפרעות נלוות. רצוי שהאבחנה תעשא על ידי צוות מומחים בתחום האוטיזם בעקבות מקרים גבוליים ולא ברורים. ההערכה הכלכלנית שלILD עם חדש-ל-ASD צריכה לכלול מספר מימדים:<sup>1</sup> 1. היסטוריה רפואית, התפתחותית, התנהגותית וסיפור משפחתי. 2. בדיקה גופנית: התקף ראש, קצב גידילת הראש בשנותיו הראשונות, חישוף אחר סימנים דיסמורפיים, חסרים נוירולוגיים ואיתור נגעים מולדים בעור (Wood's lamp). 3. הערכה של אוטיזם נוירולוגי ו疎離 (疎離) מוגדים מולדים בעור (Wood's lamp). 4. אבחנה ויכולת פתרית בעיות לבין המימוניות החברתיות תקשורתית של ילד. 5. אבחנה של ASD: הקריטריונים של ה-DSM-IV-DSM מהווים בסיס לאבחנה של אוטיזם (טבלה 2). קיומם של מעל 6 קרייטריונים בשלושת תחומי ליקוט נחוץ לאבחנה של אוטיזם ופחוות מכך<sup>3</sup> לקטגוריה של NOS-PDD<sup>2</sup>. האבחנה של אוטיזם היא קלינית ובסיסת על ראיין מכך עם ההורים ותמצית התנהגותית ואינה מסתמכת בשלב זה על בדיקות מעבדה. ניתן להשתמש במבחנים מובנים לאבחנה של אוטיזם. קיימים מספר מבחני סינון קצריים הנнтנים להערכה בברפאה על ידי הרופא. היום, בארה"ב וופאי הילדים צריכים לעשות סינון להפרעה תקשורתית בגילאי 18 ו-24 חודשים לפחות הילדים המגיעים לבדיקה השנתית הרוטנית גם אם אין תסמינים מדיאגים. כמו כן, קיימים כל אבחון מתקופים עם נורמות העזרות לאבחן מודיעק יותר והגדרת רמת החומרה באוטיזם. מבחן אלה דורשים הכשרה מיוחדת ותקפות בקיודו וכן הגם בשימוש נחוב במחקרים מדיעים<sup>14</sup>.

## הערכה רפואית

למרות שאבחנה של אוטיזם מבוססת על קרייטריונים התנהגותיים יש לשולב הפרעות ופאיות נלוות היוכלות לחייב תסמיין אוטיזם (טבלה 3).

## לסיכון

ספקטרום האוטיזם מבטא הפרעה נוירולוגית התנהגותית שכיחה אשר מתבטאת בחסרים בולטים חברתיים ותקשורתיים והופעת התנהגויות סטריאוטיפיות המפריעות לתפקידו ולהתפתחות. הספקטרום כולל מגוון רחב של התבטיאות קליניות עם דרגות חמורה שונות המשפיעות על תפקיד הילד והמשפחה לכל אורך מעגל החיים. יש חשיבות רבה לאייתור מוקדם ואבחנה מדויקת על מנת לאפשר התערבות מוקדמת אינטנסיבית המכוננת להפחיתה בעיות התנהגות וליישורו התפקידו ואיכות החיים.

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

ד"ר דיצה צחו, נוירולוגית ילדים, מנהלת הייחודה לאוטיזם,  
מרכז ופאי אסף הירופא, דוא"ל: [ZachorD@asaf.health.gov.il](mailto>ZachorD@asaf.health.gov.il)

לילד להיות פניו למידה ומערכות את תפקודו החברתי. חלק מהילדים יראו התפקידים חזרתיות ואינטנסיבית בתחום עניין וגילים או יהודים. לדוגמה, משחק חורו ונשנה במכוניות, צפיה באוֹת קלה שוב, הורדת מים באסלה, הדלקה וכיבוי של האור, התקשורת לחפצים לא וריגלים כמו תמרורים או מפתחות. ילדים גדולים עם קוגניציה תקינה תחומי העניין ממוקדים יותר בעבודות ונוושים ופחות בחפצים ויתבטאו באיסוף מידע רב, לפעמים לא פונצ'יאלי, על תחומי ידע כמו סוגים דינוזאורים, גומי השמיים, סוגים מכוניים, לוחות נסעה, בירות עולם ועוד. פעעים וואים התנהגויות אלו גם בוגרים אך האינטנסיביות והפרסרציה בעיסוק, היכנסות לפרטים שליליים בתחום הידע והקשה להסביר את התשומת

לב הילד לדברים אחרים מאפיינים יותר את תחום ה-ASD. הסטריאוטיפיות המוטוריות מתבטאת בנפנופי ידיים וזרועות, מניריות של האצבעות, ריצות במסלולים קבועים ותנועות גוף מורכבות וחזרות. התנהגויות אלו מופיעות לפחות בגיל צעיר גם בילדים עם התפתחות תקינה אך הן נחותות להלן.

לעתים יש קושי עם שינויים ובעקבות זאת משיכה לרוtinות וריטואלים יוצאי דופן. הקושי יכול להתבטא בסלקטיביות הרבה מזון, בקשיש להחלף בגדים בעונות השונות. לפחות מילוי תקען על רצף מסוים (ריטואל) שהה משפחה או הסביבה צריכה לדבוק בו ואם אינו מוצע מופיעה תגובה תסכול וכעס.

ילדים עם ASD יש לפחות חקלקי הפצים ומשחק סטריאוטיפי בהם עניין בעיני גופו, סיידר בשורה של הפצים תוך שמירה על הבניה מסוימת). לפחות מילוי בczork בגריה (הרחה, טעם, גויה ויזואלית, גיריה אודיטורית) או בΡήτια מאספקטים תחשתיים בסביבה שתיבטה ברגישות יתר ותגובה הימנעות (Ρήτια מרושים עם תדר מסוים, מראות מסויימים, מאנשים עם הופעה פיזית מסוימת - זקן, קרחות ועוד...).

רגסיפה - חלק מהילדים יראו סימנים אופייניים לאוטיזם כבר שנה הראשונה והשנייה לחיים שתיבטו אatkן לא תקין, בהיעדר הצבעה, במיעוט תקשורת חברתיות ובכונין דל בסביבה לצד התנהגות סנסורית או סטריאוטיפית לא תקינה. ככלыш מהילדים יתפתחו באורה תקין עד גיל שנה וחצי ויפתחו שפה של מספר מילים או משפטיים קצריים, אך בסביבות גיל זה יופיעו רגסיפה או עצירה בתפתחות, אובדן השימוש בשפה, חוסר עניין חברתי, חוסר תגובה לנפניות חברתיות (כמו היעדר תגובה לשם).

יכולות יהודיות - לצד קשיים תקשורתיים בולטים יראו חלק מהילדים יכולות נורומטיפיות או יכולות לגילם בתחום מסוימים. לדוגמה, זכרון פונומנאל למקומות, תאריכים, ידע סידרתי, היפרקלסיה (קריאיה), יכולות מתמטיות גבוהות, יכולות מוסקליות, יכולות ציור ורישורי ראייה מרווחת (פאלים, זיהוי דרכים).

יכולות קוגניטיביות - מתקבל היה ש-70 אחוז מהילדים עם אוטיזם סובלים מרמה מסוימת של פיגור. לאור שינוי הקרייטריונים לאבחנה של ASD ושיפור יכולות ההערכה האינטלקטואלית באוכלוסייה זו, נכללים לאחרונה יותר ילדים עם קוגניציה תקינה בתוך הספקטרום. עבודות מהתקופה האחרונה מודרבות על שכיחות של פיגור בדרגות חמורה שונות הנעה בין 30-50 אחוז בילדים עם ASD.

תמונה יהודית לאוטיזם היא השוני הרב בין היוכלות הקוגניטיביות השונות אצל אותו ילד (Unevenness/splinter skills). לפחות, הילד ישgi הישגים מרישימים מעל לממוצע בחלק מהתחומים הקוגניטיביים בגלל יכולות במיקוד, זכרון, חישובים מתמטיים, יכולות מזוקלויות ועובדות יצירה. לרובם הצער, יכולות אלו אין עזרותليل בחיי היום יום ואין משפרות

# בשינה טובה: על אוטמים מוחיים, פגיעה קוגניטיבית ושיתון וסקולרי

איסכמיה מוחית תורמת באופן משמעותי לירידה קוגניטיבית ולשיתון במבוגרים. הבנת המנגנונים המעורבים בכך עשויה לשיער בפיתוח אפשרויות טיפול יעילות יותר

ד"ר עינור בן אסאייג

לנכונות ארוכת-טוחה ולפגיעה גופנית, נפשית וככלכלית. למעלה מ-15,000 מקרי שכזאת מוח מדרויים מדי שנה בישראל והשכיחות עולה עם הגיל. כ-20 אחוז מהם מסתיימים במותה בתוך 3 חודשים. כ-35 אחוז מהশודדים מחלימים, אך כ-45 אחוז מהם ישארו מוגבלים ברמות שונות.

הפגיעה הנורולוגיות שונות וככלולות חסרים מוטוריים, רגשיים, קוגניטיביים, תקשורתיים ובדרך כלל שילוב שלהם. המונח "פגיעה קוגניטיבית וסקולרי" הוצע כאבחנה כוללת לפגיעה קוגניטיבית בדרגות שונות כתוצאה ממחלת כלי דם של המוח, הנעה בין פגיעה קוגניטיבית קלה (MCI) לשיתון וסקולרי (VaD). מחלת אלצהיימר

תוחלת החיים במדינות המערב ובן גם ישראל. אולם, עם העלייה בתוחלת החיים אנו נשפכים למחלות תלויות גיל, כמו שיתון (דמנציה) ושבץ מוח. בשנים האחרונות הושקעו מאצים רבים בהבנת הקשר בין שבץ מוח לשיתון, אך תרומת אוטמים מוחיים לירידה קוגניטיבית ולshitioן במבוגרים עדין אינה ברורה. מחלות כלי דם של המוח וshitioן הם בין המחלות השכיחות ביותר בעולם המערבי, כאשר שבץ מוח נמצא בין גורמי התמותה הראשוניים וגורם עיקרי



מחלת אלצהיימר היא הפרעה כרונית ניוונית, הגורמת לפגיעה מתקדמת בזיכרון ובתפקידים קוגניטיביים. על פי התיאוריה העAMILואידית, מטבוליזם בלתי מבוקר של החלבון קדם-עמילואיד-ביתא (APP) ובמהשך יצירה של סיבים וצברי עמילואיד-ביתא, מובילים לשפעול תאי גליה ולבטוף לנזק נירוני, הגורם לפגיעה קוגנטיבית. עמילואיד-ביתא משפעל אסתrozיטים, מיקרוגליה ומונוציטים לפעול כתאים פtro-דרלקתיים. תאים אלה משחררים שטר של ציטוקינים, כולל TNF- $\alpha$  והאנטראולוקינים IL-1, IL-6.<sup>11</sup>

קיימות עדות לכך, שאיסכמיה מגבירה ביקוע של פפטיד עמילואיד-ביתא APP. עמילואיד-ביתא עלול, אם כן, להחמיר דלקת פוטט-איסכמית ולתרום להרעת הפגיעה הצרברוסקלורית ע"י שחזור מתוכי דלקת.<sup>12</sup>

לא ידוע אם יצירת עמילואיד-ביתא מושרית על ידי איסכמיה מובילה לצידם עAMILואידים. אולם מחקרים בעכברים, שהונדסו גנטית לפתח רבדים, מציעים, שתוצריו בניינים של עמילואיד-ביתא מסיס עלולים להיות גורם מספיק לפגיעה קוגנטיבית.<sup>12</sup>

### דלקת בשיטיון וסקולרי ומחלת אלצהיימר

למרות השוני בגורמים הראשוניים לתהליכי הניוונים ולתוצאה הנירופתולוגיות במהלך מחלת אלצהיימר לעומת שיטיון וסקולרי, שני התהליכים מתחילה נראתה שרשרת דומה של יצירת ציטוקינים בתגובה לפגיעה עציבית. שחזור הציטוקינים במערכת העצבים המרכזיים מגביר בשתי המחלות שנינוים פתולוגיים, כמו יצירת והצטבות עמילואיד בכלי הדם, נגעים בחומר הלבן ונגינוגנה. מחקר הראה, שעלייה ברמות חלבון מג'יב-C (CRP) בدم היא ספציפית לשיטיון וסקולרי,<sup>13</sup> בעוד שעלייה ברמות IL-6 מהוות מנבע מחלת אלצהיימר.

מספר רב של מחקרים פתולוגיים וקליניים מצביעים על מעורבות גורמי דלקת בפתוגנזה של מחלת אלצהיימר. ברבדי עמילואיד-ביתא - נמצאו מולקולות פtro-דרלקתיות ומיקרוגליה משופעלים. בנוסף, תרופות נוגרות דלקת הוכחו כמקtinyות את הסיכון להופעת המחלת.<sup>14,15</sup>

במהלך הבדיקה נורמלית מתרחש במוח תהליך דלקתי מתקדם, בו מעורבים אסטrozיטים ומיקרוגליה. בשנים האחרונות דוח גם על עלייה בцитוקינים פtro-דרלקתיים כמו IL-8, IL-6 עם ההזרקה.<sup>17,18</sup>

### דלקת ואיסכמיה של המוח

איסכמיה מוחית מעליה באופן ממשועתי תגובה דלקתית על ידי רצף שינויים סיסטמיים ומטבוליים, או על ידי שינוי מקומיים של תגובות דלקת, הנקראות תגובות השלב החריף (Acute phase response). פגיעה איסכמית גורמת לנזק תא פרנימטי אנרגוני ומעורבת גם תשובות לדלקת, הכוללות חדרה והצטבות של לויוקיטים, מונוציטים/מאקוּרָופַּאְגִּים וחלבוני סרום, בשל השבירה של מחסום דם-מוח (BBB).

במהלך השלב החריף של אוטם מוחי דוחה עלייה ממשועית בцитוקינים פtro-דרלקתיים והפעלה של מסלולים פtro-דרלקתים.<sup>19,20</sup> רמות הцитוקינים נמצאו מוגטות עם נפח האוטם, חומרה השbez וההתזאה הקלינית.<sup>19,20</sup> לסייעו: לאיסכמיה מוחית תרומה ממשועית לירידה קוגנטיבית ולשיתין במוגרים. גל, פעילות דלקתית, דיכאון ופגיעות בחומר הלבן הם גורמים שלולים להעלות את פגיעות המוח לירידה קוגנטיבית לאחר אוטם מוחי.

הנתן המוגנים המוביילים להידורדות זו, עשויה להניב אפשרות טיפול ייעילות ומוקדמת יותר, שחשיבותן עולה עם העלייה בתוחלת החיים.

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

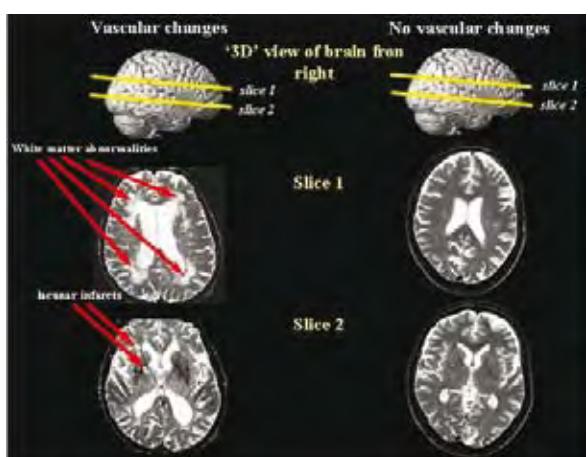
ושיטיון וסקולרי הם גורמים שכיחים לשיטיון וצפויים לפגוע במספר גדול והולך של חולים בעשרות הבאים.<sup>2</sup> רוב הדיווחים בספרות מתמקדים במקרים אלו כשתי פתולוגיות נפרדות אך גוברות העדויות לכך, שפגיעה מוח הקשורות בכל אחת מהপתולוגיות הללו, מופיעות לעיתים קרובות יחד, בעיקר בחולים מוגרים.<sup>3</sup>

מספר מחקרים הרואו, שאוטמים מוחים מעלים את הסיכון לפגיעה קוגנטיבית ולשיתון,<sup>4,5</sup> אף עליהם הורך בה גורמים האוטמים לפגיעה הקוגנטיבית עדין אינה ברורה לחלוון. מחקר חדש, שהתרපס רק לאחרונה, גודס השימוש של אוטמים במספר טריוטוויות הוא מנבא חזק לפגיעה אט מיקום ומספר האוטמים. החקרים מצאו, שהימצאות אוטמים קורטיקליים או תת-קורטיקליים נקשרת בפגיעה זווירון. שימוש של אוטמים בשתי הטריוטוויות מאט את מהירות העיבוד ופגוע בתפקודים ניהוליים, בעוד שימוש שיטיון או אוטמים צרבליים והת-קורטיקליים מאט רק את מהירות העיבוד. מצאים אלה היו בלתי תליים בפגיעה בחומר הלבן, באטロפה של המוח ובתסמיני דיכאון. תוצאות המחקר מצביעות אולי על כך, שהמוח המזדקן חסר מגנוני פיזיוסטטיקים על פגיעה קוגנטיבית, המאפשרים את הגמישות והתיקון הנזקים לאחר הירידה אטירוטוית אוטם, כאשר הם מתרחשים במספר טריוטוויות. גורמים שלולים לתורם לירידה ביכולת הפיזי של המוח על פגיעה קוגנטיבית הם גיל, דלקת במוח, דיכאון ופגיעות בחומר הלבן. ככל אלה עלולים להפוך את המוח לפגיעתו יתר לנזק נוסף של אוטם ונוכחות לפניו שבען מוח עלולה לתרום משמעותית לפגיעה קוגנטיבית אחריו.

פגיעה בחומר הלבן נ知识分子 זה זמן רב בירידה קוגנטיבית וקיים הוא חלק מקריטריוני האבחנה לשיטיון וסקולרי.<sup>7</sup> פגיעות אלו עלות עם הגיל והן כנראה בעלות אטיאולוגיה וסקולרית. נזקים וסקולריים נחשבים כממלאים תפקיד חשוב בפתוגנזה של שיטיון וסקולרי, כמו גם של מחלת אלצהיימר.<sup>8</sup>

התפקודים הקוגניטיביים הנגעים ביותר כתוצאה מפגיעות בחומר הלבן הם מהירות וריכוז, אף כי דוחה פגעה גם בזיכרון ובתפקידים ניהוליים ומוטוריים.<sup>9</sup> נכוןות פגיעות בחומר הלבן יחד עם אוטמים עלולה לנבא התפקודים הקוגניטיביים הנגעים ביותר כתוצאה מפגיעות בחומר הלבן.

פגיעה קוגנטיבית חמורה יותר, ניתן במקרה שבו ידידה ביכולת הפיזי. בכ-60-90 אחוז מהתחלים מחלת אלצהיימר נצפתה פתולוגיה של שכח מוח בنتיחה שלאחר המוות והוא מכונה שריריה קוגנטיבית, המאובנת באופן קליני כמחלת אלצהיימר, היא למעשה תסומנת דמנטיית מעורבת בשל פתולוגיה צרבירוסקולרית ופתולוגית אלצהיימר.



Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. Lancet. 1997;349:1269-1276

# מחלת פרקינסון כפגיעה בעבודה

**י"א, אשר שירות שנים רבות ככabei, לכה במחלת פרקינסון וביקש מהמוסד לביטוח לאומי להכיר בו כנפגע בעבודה. לאחר שתביעתו נדחתה, נדון התקיק בבית המשפט**

עו"ד רענן פרפרי

המוסד לביטוח לאומי הכיר בו במסגרת פרק "נכונות כללית", כבעל דרגות נכות רפואיים בשיעור 70 אחוז, הוכאי לקצבת נכות כללית מלאה. לאחר והקצתה המשולמת בגין נכות כללית הנה נמוכה, ביקש י"א כי המוסד לביטוח לאומי יכיר בו גם כנפגע בעבודה.

רופאה יוצאת של המוסד לביטוח לאומי, אשר בדינה את מקודחו של י"א קבעה, כי הגיל בו הופיעה המחללה אצל י"א (54), הנז הגיל השכיח להופעתה המחללה, כי לא נמצא בתיקו הרפואי כל עדות להרעללה חריפה של פחמן דו-חמצני (CO) או של חומרי הדברה או של מיסים אורגניים膈 לשם ומאחר והמחללה לוותה גם בדיכאון, היה בכך לטעם כדי להצביע על בעיה נירולוגית אחרת.

לאור חוו"ד היוצאת הרופאית, מיהר פקיד התביעות ורחה את תביעתו של י"א, להכרה בו כנפגע בעבודה.

כאן המקום לציין, כי בשנת 1999 הובא לדין בביהמ"ש העליון, מקרה של עובדת הטכניכון אשר טענה כי חלה במחלה מוגדרת כתוצאה מעבודתה במעבדה לאנטומיה של בית הספר לרופואה, במסגרת ערוכה ניסויים ביוכימיים בחומרים רעילים שחלקם נדייפים. גם היא לא לסתה בהרעללה חריפה ותסמיini המחללה הופיעו אצל בהרוגה לאורך שנים. לאחר עיון בחוו"ד מומחים בעלי' שם, קיבל בית המשפט המחייב את תביעתה של התובעת לאחר שמצא, כי היא עמדה בנטל ההוכחה הנדרש במשפט האזרחי של מאון ההסתברויות (51 אחוז) ובערעור שהגישה המעסיקה, שב ביהמ"ש העליון אישר את הקביעת האמורה (1).

לכואורה, מודבר בפסק דין תקידיין אך בפועל, לא היה בו כדי לשנות את מצם של התובעים במסגרת הביטוח הלאומי.

כאמור לעיל, מחלת פרקינסון אינה נכללת ברישימת מחלות המצווע המוכרות שבסוטפת השניה לתקנות הביטוח הלאומי (ביטוח מפני פגיעה בעבודה) תש"ד - 1954, מה שחייב כל תובע להוכיח באורח דוקוני את תביעתו, בהתאם לנסיבותו האישיות.

יתרה מכך, אם בביהמ"ש האזרחי רשי התובע להביא חוו"ד מומחה מטעמו וזו מקבלת משקל שווה למשקלה של חוו"ד מומחה נגד מטעם ההגנה, הרי שכבת הדין לעבדה ממנה בית הדין לעבודה מומחה יועץ מטעמו, ונדרים וחיריגים הם המקרים, בהם בוחר בית הדין לדוחות את מסקנות חוות דעתו, ולקבל חוו"ד סותרת של מומחה מטעם התובע.

אם לא די בכך, המומחה איינו נפגש עם התובע, איינו משוחח עמו ואינו

**ת** קנות הביטוח הלאומי (ביטוח מפני פגעה בעבודה) תש"ד - 1954 וכן תקנות המוסד לביטוח לאומי (ביטוח דרגת נכות לנפגעי עבודה) תשט"ז - 1956, הינן תקנות ארכאית, אשר המועד לתיקון וחידושן חלף כבר מזמן.

הចורך לעשות כן נובע מכך, שפגיעות ורבות הנגרמות לעובדים בעבודה, אין מוכנות והעובדים הנפגעים נתרים ללא מענה אמיתי ותמייה כלכלית בשעתם הקשה ביותר, גם כאשר מדובר במקרים של ירי זורקים להרבה.

כך גם המקרה של י"א, בכאי אשר הועסק על ידי איגוד ערדים יוזעאל במשך 24.5 שנים ואשר דלקות במפעלים לייצור צבעים, מעברות דלקות מדי שנה בשנה, לבוטה דלקות במפעלים לייצור צבעים, מעברות כימיות, בונקרים של תחמושת צה"לית, דלקות יער ומקרי שריפה של מובלות, אשר הכילו מגוון רב ובבלתי ידוע של חומרים מסוכנים ואת תוכרי הרשיפה שלהם, שאף י"א מודיע ביום.

ראיוי לציין כי במרניות מתונות, מופעלת כל בכאי על ידי לא פחות מ-5 כאים, ואולם בשל מחסור כרוני בכח אדם, בעיות מימון וכן בשל בעיתת תקנים, בבחנה בה שירות י"א, הופעלו הכבישות בדרך כלל על ידי שני כאים בלבד ולא נדרים היו המקרים שבהם מלחלה, חופה, ימי מילואים וכל סיבה אחרת, מצאו עצם י"א יותר חכמי הכבישים מתייצבים למשרת בלבד.

לעוני זה כמוובן, יש השפעה מכרעת על אףן הדיערכותו של הhabiי למשתו ואין צורך להרחיב, כי בעת שכאי בורד מוצא עצמו מול דליה בבית מגורים באישוןليلת ומולו עמדים בני משפחה, היסטרים מודאגה ליקרים הלוד בתוכם הבית הבוער, אין הוא מסוגל להעירך באורה תקני מחוץ ליוית האירוע, ואין הוא מוצא זמן לחבישה של מערכת הנשימה הסגורה (מנ"ס).

בשל כך, לעתים קרובות, מונקים הכבישים היישר לתוכה התופת הבוערת, אם על מנת להעירך את המצב ולדוחה לשאר הנמצאים בזירה ואם על מנת לסייע ולהציל חיים ותוך כדי כך, נושמים לקרים את תוכרי הרשיפה הרעלים.

בשנת 1998 החלו להופיע בוגפו של י"א סימני נוקשות, רעד, אי יציבות ואיטיות, אשר לאחר בדיקה נקבע, כי הם הסימנייה של מחלת פרקינסון. י"א, אשר החל לסבול כתוצאה מזצבו גם מדיכאון והתקפי חרדה, נאלץ לפרוש פriseה מוקדמת מהשירות.

במוחו, ולפיכך יש להסתפק בהוכחת קשר מהר诏ת השלישית. הגם שבפני המומחה הוצאה רשותה של 150 מאמרים העוסקים בנושא, לא מצא ולא אמר אחד הדן במחלות פרקיןנסון ומקרים הocabות וקשרו ביניהם. בספרותה המකצועית נמצא קשר חזק (91.1 אחוז) בין מחלת פרקיןנסון לבין מERRUות ספציפיים כגון עוברי נפט, פלסטיק וגומי, צבעים, מוכנים, עוברים דפס, מעבדי עורות, כימאים, עוברי טכטיל, הקלאים ועובד קירור, ואולם פרופ' גרטוי סירב לקשר דומה ביחס למקרה הocabות הגם שהוכחה עוברתית, כי בעת שכבה ליליקות, נחשף התובע לכל החומרים, המשמשים אבני יסוד לעוסקים במERRUות הנ"ל, כגון חומר צבע, גומי ופלסטיק.

עם זאת, השיב פרופ' גרטוי בחיוב לשאלת האם חומרים שנגנלוים כתזואה מרופת חומריה הוברה ומגנים יודיעים כקשורים למחלת פרקיןנסון.

ביחס לפחמן חד המצתי, המהווה את הגו הנפוץ העיקרי בשရיפות, השיב המומחה, כי במידידות בשיטות חדשות שנערכו לאחר דלקות, הגו האמור, אשר תופעות הלועאי היוצאות שלו הן בחילה, הקאה, כאבי ראש, חולשה כאבי חזה, הבלבול, איבוד הכרה ובמקרים קיצוניים גם מות, נמצא ברכיבתו גבוהה יותר ממה שהיא יודעת בעבר. לדבריו, וזה השורה התחתונה, הגם שבחלק מהמהקרים נמצא כי מעשנים הללו מוחזק בפרקיננסון מאשר לא מעשנים, הרי שהוא מוכן לקבל את קיומו של קשר ודופק מהר诏ת השלישית, בין החשיפה לגז זה, לבין מחלת פרקיןנסון בעירק מאוחר ולדעתו, לא ניתן היה לשולב בזראות כי התובע בא ב מגע עם חומר מסוים הגורם למחלת.

לנוח העובדות שהוכחו, ובעירק החשיפה לפחמן חד המצתי, היעדר גורמי סיכון אחרים בתובע, לרבות היסטוריה משפחתיות של המחלת ולאור הקשר מדרגה שלישית שהמומחה הסcin לו, קבוע בית הדין, כי התובע הרום את הנטל הנדרש ממנו במשפט האורחqi בשיעור 51 אחוז והכריז עליו לעל כנפງ בעבודה.

ראיו לציין, כי בפסק הדין הסתמך בית הדין, בין היתר, על מחקר שנערך בשנת 1998 על ידי ד"ר יהודית שחם מהמכון לביריאות העובר ושיקומו, על קבוצת מחקר של כ-400 בכאים מבצעים, כ-100 בכאים לא מבצעים וכ-200 בכאים בפנסיה.

על פי ד"ר שחם, בכאים השופטים בתנאים לא מכוראים לדרכיהם גבויים במילוי, ולעתים אף קטלניים, של קשת רוחבה של נימייקלים, זאת כאשר לעיתים קרובות אין הocabאים מודעים כלל לחומריהם אלה הם השופטים.

ד"ר שחם הציג רשימה של 17 חומרים, אותם בודדו חוקרם מכלל החומרים המשחררים במהלך טיפול רפואי ובינם אקרוליאן, בנזן, פחמן חד המצתי, כלהופום, פורומאלדהיד, מימן ציאנד, מתילן קלורייד, חנקן דו חמץני, גפרית וחומצה גופריתית, טולואן וכו'. ביחס להליך מהחומרים נמצא, כי ריכוזיהם במהלך טיפול רפואי ולאחר מכן, מגע לפי 5 מراتת החשיפה המאורשת ע"י המכון האמריקאי לביריאות ובתיות תעסוקתית.

ד"ר שחם צינה כי בעבר, היו החומרים הטבעיים כגון עץ, את חומרה הבירה העקריים בדלקות ואולם בעידן המודרני, השופטים הocabאים לתוציארי טיפול מרכיבים ורעלים הרבה יותר, זאת בשל חידרת החומרים הסינתטיים, הפלסטיים ובועל התרבות האורגנית, המשולבים מבנה הכתים, הרהיטים והחפצים שמסביבנו, ואפילו טיפול רפואי עיר, מלאות בחשיפה לחומרה הדברה, בהם מורסמים היערות תדר.

במהלך סקרה ד"ר שחם סוג מחלות שונות ונוכחותן בקרב בכאים, ומזהה קשר בין מחלות ריאה, מחלות ממאירות (כגון Non-Hodgkin Lymphoma

בדוק אותו, ואת מסקנותיו הוא מגיש על סמך האמור בתיק הרפואי בלבד ובהתבסס על התשתיות העוברתיות, הנקבעת על ידי בית הדין לעובודה. כמו כן, אין לכך זכדים בבית הדין לעובודה זכות קניה להוכיח את המומחה על האמור בחווות דעתו, זכות העומדת להם בביבם"ש האורחqi, וככלותם לחלוק על מסקנות חווות הדעת מתמצית בנסיבות שלוחה למומחה, אשר צרכות לעבורו תחילתה את אישרו של שופט בית הדין, בטרם יועברו לידיו. גם אם טרחה התובע ובמיהו "זר" מומחה רפואי מטעמו, אין מומחה בית הדין חייב לקרוא אותה או אפילו להתייחס לאמור בה. במקרה זה, מונעinos הocabים בתיק הרפואי והחומר צבע, גומי ופלסטיק. היא כי בבית הדין נשמע של מומחה אחד בלבד, ולא מתקיים דיון אמיתי ועמוק במסקנות חווות דעתו.

עם זאת, במרקחו של י"א לא בוצע כל קיזורי דרך והדעת בשאלת הקשר הסיבתי בין המחלת לבן עבדתו ככבאי, זכה להיות נרחיב, הרבה יותר מאשר בדרך כלל בתיקי המל"ל, המתנהלים בבית הדין לעובודה.

## 1. מומחה 1

לאחר ניהול הוכחות, מינה בית הדין האוורי בנצרת (כב) השופטת אורית יעקובטס את פרופ' משה גרטוי, מומחה למחלות פנימיות ופרמקולוגיה קלינית, לשמש כמומחה מטעמו, אשר נתן חוות דעת, ואף ענה על שני סבכים של שאלות הבהירה. פרופ' גרטוי ציין, כי על פי הספרות הרפואיות, למחלת פרקיןנסון סיבות רבות וגורמי סיכון סביבתיים מגוונים כגון: תרופות אנטיפיסיקוטיות, תרופות נגדות אפילפסיה כמו חומצה ולפרואית, תרופות נגדות כאבים כמו המפרידין ונגורותוי, תרופות נגדות דיכאון מדור ראשון, שני שלישי ואך הפלואקיטין (פרואקס).

מתכוון - כגון נחושת, כספית, אבן, ברזל, מנגן, עופרת ולהתיום. חומרים כימיים אחרים - כגון ציאנידים, דיסולפידיים מתגול, פחמן חד המצתי (CO), רוטן וחומרה הדברה.

עם זאת, הסיבה העיקרית למחלת איננה ידועה.

פרופ' גרטוי תיאר שלוש רמות لكשרות מחול גורם סביבתי למחלת:

- קשר בדרגה ראשונה - מדובר חומר בריכוז גבוה במוח, כמו מתחות קליניים, כי שאיפתו גורמת לפגעה בגרעינים במוח היוצרים את מחלת פרקיןנסון.

- קשר בדרגה שנייה - מצויית רמות חומר בריכוז בגובה במוח, כמו מתחות - מנגן, אלומיניום, נחושת, עופרת, כספית, אבן, ברזל, הפגעות במוח של חולי פרקיןנסון.

- קשר בדרגה שלישית - הסתמכות על פרשות מקרים (Case Studies), דהיינו מהקרים המתבססים על שלאלונים המועברים למאורות חולים, כדי ללמידה על מכנה משותף בחשיפה, לדוגמא לקוטלי חרקים, קופלי צמחים וחומרים אחרים, כדי להשוות בין תשובות קבוצת החוליםים לבין תשובות קבוצת הבדיקה.

בהתיחס לתובע, מצא פרופ' גרטוי כי הגיל בו הופעה המחלת, הוא הגיל המוקובל להופעת המחלת (65-45) אך מנגד, לא מצא גורמי סיכון מוכרים למחלת כגון גידולים, זיהום מוחי, נטילת תרופות כגון רופין ומטוקלפרמיד או סיכון סביבתיים אחרים.

במקרה של י"א, קבוע תחילת פרופ' גרטוי, כי לא ניתן לקשר קשר בדרגה הראשונה או השניה, שכן לא נלקחו דגימות ביולוגיות לגילוי חומר טוקסיק

בהתבסס על התשתיות העוברתית שהונחה בפניו, לפיה השתף התובע, מריד שנה, ביחד עם אנשי קק"ל, בהכנה ובפיור של קוטלי עשבים בעירות, ואף עשה כן ללא שימוש באמצעי הגנה, העלה המומחה את האפשרות, כיعقوדה זו אכן הגבירה את הסיכון של התובע לחלוות פרקיןsson.

לאחר מתן חוות דעתו, שב ופק כב' בית הדין לעובודה לטובתו של התובע, כשהוא מודגש כי פרופ' גרטל לא שלל את הסיכוי לקומו של קשר סיבתי אפשרי בין עבודתו של י"א ככאי, לבין محلת פרקיןsson בה לאה, וכי כך עשה גם פרופ' אמיתי.

בית הדין הסתמכ על המודל האינדרקטיבי, ולפיו אין העדרה של אסכולה רפואית-מדעית מבוססת, כדי להביע גורלה של תביעה, זאת לנוכח הפעם הקיים בין רמת הוכחה המדעית הנדרשת בעולם הרפואה והמדד (95%), לבין רמת הוכחה המופחתת, הנדרשת במשפט האזרחי (51%), וכי במקרים בהם הקשר הסיבתי "זעיר לשמיים", יכיר בית המשפט בקשר שבין החשיפה למחלת, גם אם לא הוכח קשר סיבתי פוטנציאלי, המבוסס על מחקר אפידמיולוגי.

אחרי הכל, מצא בית המשפט קשר סיבתי זעיר שכזה, במקורה הנוכחי. הפרק האחרון בספרו הסאגה המשפטית הוו טרם נכתב, שכן גם הפעם שבמדובר לבתו לאומי ועריר לבית הדין האזרחי לעובודה, ודין בתיק נקבע רק למועד תום השנה האזרחים. לא יותר אלא לקוטות, כי בית הדין האזרחי קיבל את עדמתה בית הדין האזרחי וימצא קשר סיבתי בין החשיפה המתמשכת לחומרם רעללים לאורך שנים, לבין המחלת, ולא יותר את התובע, שמסר את מיטב שנוטיו לשירות הציבור, אל מול שוקת שברורה. עם זאת, ולא קשור לתוצאות שתתקבל, נראה כי תנאי עבורתם של היכאים, בארץ ו בחו"ל, והשפעתם על מצבם הבריאותי, לא זכו לתשומת לב מדעית מספקת, ככל שמדובר במחלות נוירולוגיות, יותר מאשר חלקים אחרים באוכלוסייה) ואולי הגיעו העת להרים את הכפפה, ולבחון גם שאלה זו לעומקה.

(רשימת מקורות שמורה במערכת)

רנן פרפרי, שורן דין וטרין, בעל משרד לעיתת דין בקרית-מוֹזְקָן, מייצג את נושא הכתבה בבית הדין לעובודה מאז שנת 2005  
דו"ל: parpari\_law@yahoo.com

מיאלומה נפוצה ולוקמיה), פגעה בשמייה, עליה בלחץ דם, קשרים חרישים יותר ביחס לתפקידו כבד וכליה ומרכיבי ספירת דם. לדוע המזל, דווקא נוכחות של מחלות נויר-דגרטיביות אצל היכאים, כגון אלצהיימר ופרקיןsson, לא נבראה כלל במסגרת מחקר יהודי זה. המוסד לביתוח לאומי לא השלים עם הפסיקה, ערדע לבית הדין האזרחי ובידיין שנערך, הסכימו הצדדים להחויר את התקיק לבית הדין האזרחי, לצורך מומחה רפואי נספ, זו הפעם בתחום הטוקסיקולוגיה.

## עדות מומחה 2

בית הדין האזרחי מינה הפעם את פרופ' יונה אמיתי, מומחה ברפואת ילדים, בריאות הציבור, פרמקולוגיה קלינית ומיליה נשיא החברה הישראלית לטוקסיקולוגיה. פרופ' אמיתי כתב בחוות דעתו, כי בהסתמך על מחקר שנערך באסטוניה בשנת 2002 על כ-153 אלף איש, ומהקר שנערך על כ-73 אלף תושבי קיבוצים בארץ, הסיכוי בקבוצת הגיל של התובע (59-50) לחלוות פרקיןsson, נמוך פי 8 מאשר הסיכוי לחלוות בגילאים (15-79) מיל 117 מקרים לכל 100 אלף איש).

בשל העובדה כי התובע חלה בגל צער יחסית, חיפש פרופ' אמיתי בתיק הרפואי גורמי סיכון אחרים, כגון היסטוריה של המחלת במשפחה, חבלת ראש או פגיעות ראש, אך לא נמצא כל אחד. גם פרופ' אמיתי ציין, כי אין נמצא כל מחקר מדעי, הקשור בין מקרים הכאובות למחלות פרקיןsson.

bihas להשיפה לפחמן חד חומצתי, צין פרופ' אמיתי, כי על פי הספרות המקצועית, פרקיןסוניים הוא אחד מהסיבוכים הנירולוגיים האפשריים מהרעלה פחמן חד חומצתי – אלא שמדובר בהרעללה קשה, שלא נמצא לה ראייה במסמכי הרפואיים של התובע.

לදעת המומחה, ההשיפה לולעים הנפלטים מש:right פלסטיק, צבע, חומרי הדברה, גומי, אלומיניום, מתכות, מגנזיום ותרכובותיהם, היא שלילת לרובית החומרם ומשמעותו דווקא לפחמן חד חומצתי, ואולם כאמור, לדעתו יש צורך בהרעללה חריפה, כדי שנתן יהא לקשר בין העובדה. המומחה סירב גם הוא להשות בין חשיפת התובע לתצריו בעירה של חומר צבע, גומי ודקבים, להשיפה התעסוקתית של צבעים מקרים או עובדים בתעשייה אלה.

עם זאת, פרופ' אמיתי ציין, כי חשיפה לקוטלי עשבים מסוימים, כגון פרקוואט ודיקוואט (דו קטלון) ידועה כמගיבודה סיכון לפרקיןsson.

**האיגוד הישראלי לנירולוגיה ילדים**  
**תקצيري כנס האיגוד הישראלי לנירולוגיה ילדים**  
**בישראל, שהתקיים במרכז הרפואי ע"ש שיבא**  
**23.4.09**

## **Congenital Ataxia and Dyskinesia as Presenting Signs of a De Novo CACNA1A Mutation**

Lubov Blumkin, MD, Marina Michelson, MD, Sara Kivity, MD, Dorit Lev, MD, Tally Lerman-Sagie MD

Pediatric Neurology Unit, Metabolic-Neurogenetic Clinic, Institute of Medical Genetics, Wolfson Medical Center, Holon, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University,

The CACNA1A gene encodes the pore-forming alpha-1 A subunit of neuronal voltage-dependant P/Q-type Ca (2+) channels. Mutations in the CACNA1A gene result in clinical heterogeneity and present with either chronic progressive symptoms, paroxysmal events or both, with clinical overlap among the different phenotypes. Recurrent coma is rare in patients with CACNA1A mutations but has been reported by several authors. Such severe attacks occur mostly in younger children and may be the first symptoms of the disease.

We describe a patient, with mental retardation who presented with congenital cerebellar ataxia and non-specific dyskinesia starting at the age of a few months. He developed recurrent episodes of coma following mild head trauma associated with motor and autonomic signs, from the age of one and a half years. An extensive metabolic evaluation as well as ophthalmologic examination, interictal EEG, and muscle biopsy were normal. Brain MRI during one of these episodes at the age of 6 years revealed edema of the right hemisphere and cerebellar atrophy. Genetic testing revealed a de novo CACNA1A mutation.

Conclusion: Congenital cerebellar ataxia can be a result of CACNA1A mutations especially when associated with recurrent unexplained coma.

---

## **Cerebral Palsy Sequences Methodological Approach: tracing the cause through clinical clues**

Hilla Ben-Pazi, M.D.

Movement Disorders Clinic, Neopedia Unit, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem.

Cerebral palsy (CP) is a group of neurological disorders leading to a similar motor disability. While classic clinical classification of CP (movement disorder type, topographical distribution and gross motor function rating) describes the individual child comprehensively, categorization into discrete groups, essential for research, remains challenging. Recently, imaging and timing were introduced to the definition, adding definite parameters to traditional descriptive clinical factors. Integration of information from different aspects may serve as clues disclosing the cause leading to the clinical symptoms. We hypothesize that a methodological approach to clinical clues can retroactively trace the etiological cause for most cases of CP.

Medical records of children with CP who had performed imaging studies were reviewed and classified into 3 discrete sequences. A methodological approach using multi level axes incorporated perinatal history, topographical distribution and imaging with the following criteria: Hypoxic ischemic sequence: 1) Term infant 2) Full resuscitation 3) Quadriplegia 4) Imaging demonstrating bihemispheric injury or deep grey matter injury. Hemispheric lesion sequence: 1) Term infant 2) Hemiplegia 3) Imaging demonstrating a hemispheric lesion. PVL sequence: 1) Prematurity 24-34 weeks 2) Paraplegia or quadriplegia 3) Imaging demonstrating PVL

Conclusion: Retrospective multi-level analysis approach may aid when classifying discrete subtypes related to the proposed etiologic cause of the disorder. This classification may be closer to the neurological underpinning and relate to the dispersion of associated complex co-morbidities. If proved accurate this systematic approach is simple to implement throughout a large variety of centers.



## **Headache in children: does age make a difference?**

**Sarit Ravid, M.D, Genizi J, M.D, Shahar E, M.D,**

Child Neurology Unit, Meyer Children's Hospital, Rambam Health Care Campus, Haifa,

**Objective:** To compare the learning profile, psychosocial factors, and headache type and clinical features in children of different age groups.

**Methods:** A retrospective records review was conducted on all children presenting to the clinic for primary headache throughout a 1-year period. Charts were reviewed for headache characteristics and diagnosis based on ICHD-I criteria, the child's learning profile, and associated behavioral and social factors. Clinical indications for neuroimaging and their results were also recorded. Patients were divided according to the age of headache presentation to 3 groups: early onset (under 7 years), prepuberty (7-11 years), and adolescence (12-16 years). The above mentioned evaluation was compared between 3 groups.

**Results:** 108 patients were included at the study. 37 were under 7years, 41 were between 7-11years, and 30 were 12-16 year old. The diagnosis of migraine was more common in the adolescence group comparing to early onset, and the prepubertal group (47% vs. 22% and 32%; p<0.0014). No significant differences were found between the age groups with regard to headache disability, abnormal neuroimaging results, school performance, associated learning disabilities, or attention deficit disorder. Nevertheless in the early onset group patients had a significantly higher prevalence of behavioral problems (27% vs. 14% and 13%; p<0.067).

**Conclusion:** Our results suggest that the age of headache onset does not predict relentless headache disability or school performance in children. We may reassure parents that early onset headache does not imply a more severe course or etiology of disease, although behavioral problems may be more common in these children.

---

## **Establishing an Animal Model for Sydenham's Chorea**

**Hilla Ben-Pazi, MD,; Ofer Sadan, MD and Daniel Offen, PhD,**

Neuropediatric Unit, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and the Laboratory of Neurosciences, Felsenstein Medical Research Center and Department of Neurology, Rabin Medical Center, Petah- Tikva.

Sydenham's chorea (SC) is a disabling movement disorder associated with psychiatric symptoms. Inflammatory damage to the basal ganglia account for neuropathological symptoms. Although SC is considered to be an autoantibody-mediated dysfunction, a causal relationship between antibodies and clinical manifestations has not been established. Antibodies detected in serums of SC patients react with basal ganglia antigens that are thought to be involved in dopaminergic neurotransmission. While in-vitro studies have documented presence of antibodies, in-vivo studies examining neurobehavioral symptomatology have not been reported. We hypothesize that antibodies from SC patients induce neurotransmitter changes in basal ganglia causing neuropsychiatric symptomatology. Our preliminary study was performed on 2 sera samples of patients with acute chorea 2 control sera. We demonstrated using Western blot that sera from children with SC and not controls bind to rat brain tissues and recognize components of rat striatum and human dopaminergic cells. We also incubated the sera samples from SC patients and controls with sections of naïve rat brain. The immunofluorescence pattern of the brain staining showed the presence of anti-brain antibodies in the serum of the SC patients and not in controls. The staining was most abundant in the basal ganglia region nevertheless it was not confined to that region as revealed by the broad staining pattern of other areas in the brain. Identification of antibodies which cause SC will lead to better understanding of the neurological underpinnings of this disorder with implications to its diagnosis, follow-up and treatment.

---

## **The Complementary Diagnostic Value of Sleep-Deprived EEG in Childhood-Onset Epilepsy**

**Aharon Schif, M.D., Jacob Genizi, M.D., Sarit Ravid, M.D., Eli Shahar, M.D.**

Child Neurology Unit & Epilepsy Service, Meyer Children Hospital, Rambam Medical Center, Rappaport School of Medicine, Haifa.

**Purpose:** To evaluate the complementary diagnostic value of sleep deprivation on the induction of epileptic discharges in childhood- onset seizures, either focal or generalized, following a normal awake EEG record.

**Methods:** All children with suspected clinical seizures either focal or generalized during 2003 -2007 in whom an initial awake EEG failed to detect epileptic discharges underwent an EEG recording during the awake, drowsiness and sleep states following sleep deprivation of six hours.

**Results:** 55 children were assessed at age 5-17 years (mean: 10 +/- 3.7), 27 boys and 28 girls. Sleep occurred in 51



(92.7 %) after sleep deprivation and in only 1 (1.8 %) during an awake record. Epileptic discharges were detected in 15 of 55 (27.2 %) previous non-epileptic awake records during the sleep deprived EEG either during wakefulness and more frequent during sleep. 8 abnormal records were detected in 18 (44 %) children presenting with a focal seizure and 7 of 35 (20%) associated with generalized seizures. Epileptic discharges were recorded mainly during sleep. Conclusion: Our data suggests that sleep deprivation imposes an apparent activating impact uncovering epileptic discharges in children with overt clinical seizures beyond the sampling effect of repeat records.

---

## **Multiple Sclerosis in Children and Adolescents in Israel**

**Shay Menascu, M.D.,Joab Chapman, M.D.,Mark Dolev, M.D., David Magalashvilli, M.D. Bruria Ben-Zeev, M.D., Anat Achiron, M.D.**

Pediatric Neurology unit, Safra's children hospital, Tel-Hashomer and The Multiple Sclerosis Center, Tel-Hashomer, and Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University,

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a central nervous system disease generally presenting in young adults. In most cases symptoms of motor, sensory, cerebellar, brainstem and sphincter dysfunction appear solely or as a combination and can lead to major disability over the years. Diagnosis of MS in children can be even more difficult than in adults, as the first attack of inflammation cannot be distinguished from acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). We retrospectively evaluated the clinical and demographic characteristics of MS patients that presented with clinical symptomatology of MS before the age of 21 years.

**Methods:** Demographic and clinical data were obtained for analysis from the computerized files at the MS Center, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer.

**Results:** 505 patients presented with neurological symptomatology suggestive of MS before 21 years of age were identified. 181(35.84 %) were males and 324(64.16%) were females. Mean age of disease onset was 17.8 years (std +3) with the youngest patient been diagnosed at 4 years of age. The average overall disease duration was 13.4 years (std 2.4). Out of this group 415 patient progressed to a final diagnosis of MS and the rest remained in a state of clinical isolated single demyelinating episode (CIS). Relapsing remitting was the most common type of MS diagnosed, affecting 354 patients (70.1%). 61 patients were diagnosed with Secondary progressive MS. Expanded Disability Status Scale (EDSS) of 4 was reached by 140 patients with a mean age of 15.2 years, EDSS of 6 was reached by 109 patients at an average age of 17.5 and EDSS of 8 was reached by 50 patients at an average age of 22.5. The average number of demyelinating attacks was 5.3(std 5.1). The typical disease presentation and it unique pediatric and adolescent features will be discussed, including highlighting the extend of our local pediatric MS findings, with comparisons to the current literature on this filed

---

## **Variant Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in Israel with a novel C>G missense mutation at the CLN8 gene and its phenotypic heterogeneity**

**M. Mahajna, M. Ziegler, N. Zelnik.**

The Pediatric Neurology and Child Development Center, Hillel-Yaffe Medical Center, The Department of Human Genetics, Hadassah University Hospital, and the Department of Pediatrics, Carmel Medical Center and Ruth & Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion - Israel Institute of Technology, Haifa.

The neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) are a group of autosomal recessive neurodegenerative characterized by lysosomal accumulation of autofluorescent storage material leading to neuronal death and brain atrophy. Clinically they are manifested by seizures, ataxia, progressive visual loss and mental decline. The most heterogeneous subgroup is the late infantile type, of which several variants and four genes (CLN2, CLN5, CLN6, CLN8) have been identified. Presently the variant late infantile NCL (vLINCL) CLN8 has been found to occur in two phenotypes. The Northern Finnish phenotype is characterized by epilepsy and slowly progressive mental decline, while the Turkish & Italian phenotype is characterized by a more rapidly progressive course of visual loss, epilepsy, ataxia and mental decline. In the present study we investigated and diagnosed three patients with variant late infantile NCL (CLN8) with the same C>G missence mutation at the CLN8 gene. All have cognitive deficits and behavioral difficulties but the presence of ataxia, visual loss, epilepsy and the severity of the clinical progression differ between the patients. The reason for this clinical heterogeneity is unclear and there are few possible explanations for this phenomenon.



## **Intractable Neonatal Seizures, the Two Sides of a Coin**

**Haim Bassan, M.D., Shimrit Uliel, M.D., Uri Kramer, M.D., Hagit Toledano, M.D., Ran Barak, M.D., Yael Leitner, M.D., Aviva Fattal-Valevski, M.D.,**  
Dana Children Hospital, Tel-Aviv Medical Center

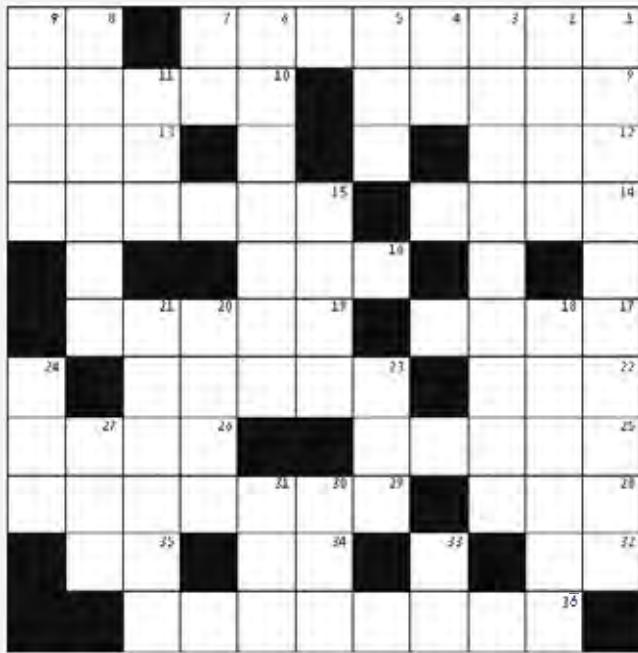
Intractable neonatal seizures are a serious clinical manifestation of the central nervous system in the newborn. It is essential to promptly ascertain their etiology because they commonly portend a significant illness. Furthermore, intractable neonatal seizures require immediate therapeutic intervention because they may interfere systemically with respiration, heart rate, and blood pressure, and may lead to worsening brain injury. In order to demonstrate the diversity and complexity of intractable seizures in the neonate, we present two case reports: 1. neonatal seizures secondary to cerebral dysplasia, 2. neonatal seizures of unknown etiology. In this presentation we will discuss our current understanding, the significant diagnostic and treatment dilemmas and challenges that lie ahead.

## **Transient neonatal myasthenia gravis in an infant of a mother with Devic's disease**

**Eyal Zifman, M.D., Ita Litmanovitz, M.D., Gil Segal, M.D., Nathan Watemberg, M.D.**  
Neonatology Department, Child Neurology Unit, Meir Medical Center.

Transient neonatal myasthenia gravis (TNMG) is an uncommon neurological disorder afflicting infants born to mothers with myasthenia gravis (MG). We report on a full-term female patient born with severe hypotonia. The mother, who had recently been diagnosed with neuromyelitis optica (NO), was not aware of having MG. Several years prior to the onset of neuromyelitis, she gave birth to a male infant who depicted marked hypotonia necessitating mechanical ventilation but made a full, spontaneous recovery and developed normally. Acetylcholine receptor (AchR) antibodies were found in both the baby and her mother. No antibodies for Aquaporin 4 (associated with neuromyelitis optica) were detected in the infant. Therefore, a diagnosis of transient neonatal myasthenia gravis was made. The infant received a course of intravenous immunoglobulin (IVIG) after which she recovered rapidly and was discharged home on day 25. This case is remarkable for several reasons: the mother, who has NO, an autoimmune disease, also had undiagnosed myasthenia gravis. The diagnosis of MG was done only after this condition was suspected in her infant. Furthermore, it is very likely that her older son was born with (undiagnosed) transient myasthenia. Finally, the dramatic response to IVIG may warrant considering this therapeutic option in babies born with transient neonatal myasthenia gravis.

# שבור את הראש 8 | ליאור ליאו



חמשת היפותרים נconomy שילוחו ראשונים את פתרוניהם ל"פורים מדייה בעמ" לפקס: 03-6493667, יכו במדריך "סודות התזונה" בעריכת אולגה ד. יש לציין שם ומספר טלפון.

לא ייחמי

23. מוצאו של הבניולוג קארל וריכקה

25. ערכי מעבה בתחום התקן

26. יישוב בגליל התחתון

28. שימוש בשקח חם

29. שיטה לריפוי פסיכולוגי ע"י

פניה לתת מודע

32. ריקבן

34. זמן

35. חומר שנintelito כרוכה בסיכון

של התגמלות והתקוכות

36. עצב הגולגולת הרכיבי

**מאות:**

1. אחד מסמלoli הדופאטי במות

8. חייה טורפת

9. גירסה

10. שריר ישר

12. מסמר מתחת חסר ראש

13. עיר בארץ

14. שר מדינות ערבי

15. שחкан קומי (ש"מ) ("זהו זה")

16. חן

17. כסף רב

19. רצפטור

**מאות:**

11. התקচות שרים בלתי רצוני

15. אחד הקלייפים

18. מוצמד לאדמה

20. משליט בירה"ם לשעכר

21. אופיין

23. רפואי, בריאות

24. קר לאשפה

27. הנה רעין חדש

30. בעל חיים הררי

31. מאמין לכל דבר

33. החלק האחורי של גוף האדם

1. קבועות חומרים כימיים

המשמשים כמולכים עצביים

2. מהיר

3. שם הלועי של עצב המברך

4. עברוי

5. בנק בארכ

6. יסוד כימי דיאקטיבי סינטטי

7. בהמה טיבטית

8. תרבותת לימות הפעלת מעביר

עצבי במערכת העצבים המרכזית

9. כל נשיפה

## על המדף

### MRI אמת, MRI רפואי מודיעת

ביקורת על הספר "אמת של הרפואה המדעית"/ בנימין מושח הוצאה י"ל מאגנס, ירושלים 2008, עמ' 439, ע'

ד"ר בנימין מושח, רופא בעל מוגנון, הביא בספר זה משנה סודורה של השקפותיו על הביעות העמודות בפני הרפואה המודרנית. נכח המידע הרב המתפרק אותו או עמודדים חסרי אונים: המידע מגע מוקווים ובטים - עיתנות מדעית, עיתנות פופולרית, תועמלי תרופות, מדריצים במסגרת לימודי המשך, רשות האנתרופט, ולעתים לא וחוקת אף מוחהלים עצמים. כל מקור תורם את חלקו ועלית למסות וליבור את המין מן התבר. הביעות הללו אכן נתקלו של הרופא הבודד. עם.modot בפניהם הרושיות למיניהם - חברים וודאות המודרניזם את המידע בנסיבות הנחיות קליניות, השלטונות הנדרשים לקבעו אילו תרופות מותירות לשימוש ולאיזו מיטה, אילו שיטות טיפולית יתוקצו ואילו לא ולעתים גם בתי המשפט, והנדשים לקבוע האם וופא זה או אחר, קופת חולים זו או אחרת, פועל בצהרה נאותה.

קל להזכיר כי המידע אשר הולך ומתורבה מביא אותנו בהכרח אל מסקנות מבוססות וכוכיות יותר. מושח חושף לדוגמאות ובוטה של דרך פתולה, מעבר ממסקנה אחת למוגדרת לה. מכובן שהתלבויות הן נפוצות, נמנעות וモצדקות אלים הדוגמאות מראות עד כמה גורמים משחקים תפקיד – הן גורמים אישיים של עיקשות ואי נוכחות להווות בטבעיות, והן גורמים כלליים, בשל ההשלכות הכספיות העצומות שיש לקביעת מדיניות זו או אחרת. הספר מציג דוגמאות מתחומים רבים ועשיה בהן שימוש לשם פיתוח רין עמוק בגורמים ובתהליכים. בין התחומים הנידונים כוללים כירורגיה, קורדיולוגיה, אנטקולוגיה ועוד, ומוכן שלא נשכח הנירולוגיה. בפרק העוסק הטיפול בטרשת נפוצה, גם אלה שלא יסכלו עם מושח כי הטיפולים הקיימים למחלה זו הם בעלי

יעילות שליטה בלבד, יצטרכו להתמודד עם הנימוקים כדי משקל שהוא מעלה. על סמך דוגמאות אלו נערך דין עמוק ומשמעותן מאוד במושגים אשר אנו משתמשים בהם (endpoints) של טיפול, כמה נקודות מטרת מוטר באופן תדיר, כמו מובהקות סטטיסטיות ומשמעות קלינית, מהם השיקולים בבחירה נקודות מטרת (ורצוי שתוהינה בניסוי שבודק התערבותו כלשהו), התוצאות קליניות והתקפותו וצד מותמידים עם תוצאות מודדיות, כאשר ניסוי מוכחים יעילות של טיפול והמיופיע או של טיפול לשלו של חוליה (מתברר, כי תפלות עוזרות להחלמה ביחד אם החולה אישו יודע שהטיפול נערךתי) הספר וחח היריעה כתוב בשפה ברורה ואם כМОון אין נקי מטעויות, הוא מורתן לקריאה. חסרונו אחד שלו הוא היעדר מראי מקום, כאשר טענות רבתה מושמעות ויש קושי לבזוק אותן. חסרונו אחר הוא היעדר מפתח עניינים שיכיל היה לעוזר בחיפוש נשאים. אולם החיסרון הגדול ביותר, לדעת, הוא היעדר התיחסות למלחלים הקודמים במדינתנו, כגון בתהליכי הנוגעים להקללה של תרופות או טכנולוגיות חדשות בסל התרופות. יש אמונה שתי התיחסויות לישראל, כאשר בפרקם המסיימים נידון מ对照检查 הבריאות של שני ראשי הממשלה הקודמים שלנו, שרון ואולמרט, והתפקיד הרפואי שהוצע וניתן להם. לבוי אריאל שרון, שקל מרכיב ומשמעותי, אשר לא יבוא כאן אלא ראוי לציין הקטע המשכם פרק זה, בו אומר מושח בקריזה: "יש להניח כי במסגרת סיכום שיטתי של הניסין המצטבר בטיפול באטיות הנגב (הבן עלייתי) על פי עקרון בונן הטיפול (ZD) (כל מי שהתכוונו להשתתיל בו התקן אותו יוטם יחשב כמי שהושתת בו התקן גם אם בפועל לא קרה הדבר), כאשר נקודת המטרה (endpoint) היא הישרדות לאחרונה, ימינה שרון עם הצלחות..."