

פסיכיאטריה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא פסיכיאטריה | יולי-אוגוסט 2009 | גיליון מס' 12

A Publication of The MEDICAL Group

20 איזה דיכאון

הצעה לקריטריונים אבחנתיים לשבעה תת סוגים של דיכאון

28 כבר לא מדע בדיוני

נירומודולציה חשמלית ככלי טיפולי בהפרעות פסיכיאטריות

40 מדבקת אזהרה

יחס סיכון-תועלת בטיפול תרופתי ופרמקוגנטיקה של SSRIs בילדים ונוער

14 כלכלה ופסיכיאטריה

סוגיות מחקריות-כלכליות של הרפורמה הביטוחית בבריאות הנפש



דבר העורך



קוראים יקרים,

החברת הנוכחית עשירה במאמרים המעלים סוגיות מרכזיות בחשיבה הפסיכיאטרית בישראל. המאמרים דנים בבעיות של ההווה ומתמודדים בזהירות הראויה עם ההתפתחויות האפשריות בעתיד.

המאמרים השונים מקשרים בין תיאוריה בסיסית ויישומה. פרופ' לבקוביץ' סוקר בהצלחה גישות טיפוליות מודרניות אשר מטרתן לגרום לנירומודולציה חשמלית ככלי טיפולי. פרופ' הנדלר וקבוצתה מצביעים על הפוטנציאל של הבנה תפקודית מתקדמת תוך שימוש בכלי הדמיה מוחיים. אין ספק שקיים קשר הדוק בין שתי גישות אלו.

ד"ר קרוננברג מתאר חלק מהדילמות בטיפול פרמקולוגי בקטינים ומצביע על הצורך לשפר את היחס סיכון-תועלת. כמו במבוגרים גם בקטינים, השימוש בכלים השואבים מהידע הפרמקוגנטי עשוי לשפר את הטיפול בחולה האינדיבידואלי.

מאמרם של פרופ' בן נון וד"ר שולי ברמלי-גריןברג סוקר את הסיבות לרפורמה ביטוחית בבריאות הנפש וחשוב יותר מכל, מעמיד לפנינו את השאלות אשר עלינו להעריך בראשיתנו לשקול את הצלחת פעולה זו. נראה שהרפורמה, שאיננה יוצאת לדרכה, מלמדת על הצורך במעקב צמוד של שינויים בסיסיים בארגון הטיפול הנפשי. גם ההחלטה לאי רפורמה דורשת מעקב דומה ולקידוח אחריות על התוצאות.

פרופ' בלמקר תורם לנו נייר עמדה חשוב ביותר. להערכתו, למרות שיש מאפיינים חיוניים במחקר תרופתי עם השוואה לאינבו, בסופו של דבר, אין מקום למחקר קליני כזה אלא להשוואה לתרופה מקובלת אחרת. ברצוני להצטרף לעמדה זו. אנו רואים לפעמים ריבוי תרופות יעילות אך לא באמת מוסיפות ל"תחמושת הטיפולית" שבידינו ולעתים נדמה שהרצון לתוספת תרופות חדשות עם תועלת שולית דומה לרצונו של ילד לקבל משחק חדש אך דומה לאלה שכבר בידיו. אין כל הוכחה שריבוי תרופות דומות משפר את הטיפול בחולה. נהפוך הוא, הרבר גורם לחוסר העמקה וידע של התרופות שבשימוש.

פרופ' שמיר, מתוך רצון לעמוד על זכויות המטופל, טוען על קיפוח בנושא. יש מקום לשקול אם יש לנו באמת תרופות שהן פריצת דרך באספקטים של תגובה לטיפול, תופעות לוואי ומקובלות על ידי החולה. כשאנו מאתרים כזו תרופה, רצוי להקדיש לה את מאבקנו כדי להביא להכללתה בסל התרופות.

ד"ר קונס סוקר בצורה מדויקת ומבקרת את הארסנל התרופתי העומד לרשותנו בשלב זה. אין ספק שמאמר זה יכול להיות חומר לימוד ורקע להבנת הטיפולים בסכיזופרניה.

מר נגב, במדור הדן בחוויות המטופל, מוביל אותנו למעמקי התהום שבחוויות המטופל. המאמר נכתב בכשרון ספרותי ושופך אור על הסבל הרב שבו אנו עוסקים. אין ספק שמחובתנו להישאר מודעים ומבינים את הסבל הרב של המטופלים שלנו. אין אפשרות לאמפטיה ללא הבנה שכזו.

ד"ר ליכטנברג ופרופ' בלמקר מזכירים לנו שהגדרת מחלה היא פרי של חשיבה פונקציונלית תוך התאמה לידע שבידינו ולתפקודים שהוטלו עלינו. תמיד יש מקום לחזור ולבדוק אם יש צורת חשיבה יעילה יותר מזו אשר בידנו. בעידן של מערכות אבחון כל חמש עד עשר שנים, יש לשער שהערכות אלו נערכות יותר מאי פעם בעבר.

ד"ר דולב, במדור הדן בבעיית מגדר בפסיכיאטריה, שמה דגש על האספקט הטיפולי אצל נשים הסובלות ממחלה ביפולרית תוך התייחסות למאפיינים נשיים טיפוסיים כמחזור והריון. אין ספק שנדרשת חשיבה רבה בצורך להתאמה טיפולית לנשים עם השונות המחזורית שלהן.

בסיכום, נראה שמהדורה זו עשירה בדיון בבעיות מרכזיות בחיינו.

בברכה,

פרופ' חנן מוניץ

יועץ רפואי לפסיכיאטריה

שירותי בריאות כללית

עורכת: אסתר קטן **עורך מדעי:** פרופ' חנן מוניץ **עיצוב גרפי:** רונן סאס **משתתפים:** ד"ר ציפי דולב, פרופ' חיים בלמקר, ד"ר יעקב מרגליון, פרופ' אלי שמיר, יאיר נגב, צביאל רופא, פרופ' גבי בן-נון, ד"ר שולי ברמלי-גריןברג, ד"ר פסח ליכטנברג, ד"ר עין ואדים הראל, פרופ' חיליק לבקוביץ', ד"ר תלמה הנדלר, מאיה בלייך-כהן, חגי שרון, ד"ר שי קונס, ד"ר ספי קרוננברג, פרופ' צבי זמישלני **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** רותית בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** זנית אור **מנהלת הפקה:** מגי ליצי **מחלקת כנסים:** תמר בקר, טלי פירשטיין **מערכת:** פרום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב **טל.** 03-7650500 **פקס.** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534 **דוא"ל:** info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות **לפורום מדיה בע"מ** אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך**

טל. כתובת לפקס: 03-6493667 **ט.ל.נ.**

מדורים

- 006** **מגדר בפסיכיאטריה**
טיפול בהרות ביפולריות, שלבי המחזור החודשי, דיכאון ומאניה | ד"ר ציפי דולב
- 007** **נייר עמדה**
האם נחוצים מחקרים מבוקרי-פלצבו בבריאות הנפש | פרופ' חיים בלמקר
- 008** **ספר**
יצירתיות ומופרעות נפשית | ד"ר יעקב מרגולין
- 009** **הסתכלות פסיכיאטרית מהיציע המרכזי**
גדרות הבירוקרטיה והאפליה מול תרופות הסל הציבורי | פרופ' אלי שמיר
- 010** **עדות של מומחה-האדם שמאחורי המחלה**
הנפילה | יאיר נגב

מאמרים

- 012** **למה הדבר דומה**
שימוש במשלים ככלי ליידוע ולמאבק בסטיגמה | צביאל רופא
- 014** **כלכלה ובריאות הנפש**
היבטים כלכליים של הרפורמה הביטוחית בבריאות הנפש | פרופ' גבי בן-נון, ד"ר שולי ברמלי-גרינברג
- 020** **האם אבד הכלח על אבחנת הפרעה דכאונית מג'ורית**
בדיקה והערכה מחדשת של סיווג הדיכאון | ד"ר פסח ליכטנברג, פרופ' חיים בלמקר
- 028** **כבר לא מדע בדיוני**
מירומודולציה חשמלית בהפרעות פסיכיאטריות | ד"ר ערן ואדים הראל, פרופ' חיליק לבקוביץ
- 032** **הדמיה קלינית של המוח**
חשיבותה ותפקידה של הדמיה תפקודית של המוח בפתרון בעיות בפסיכיאטריה | ד"ר תלמה הנדלר, מאיה בלייך-כהן, חגי שרון
- 036** **הטיפול התרופתי בסכיזופרניה**
דור ראשון ושני בתרופות לטיפול בסכיזופרניה, תופעות הלוואי ומבט לעתיד | ד"ר שי קונס
- 040** **פרמקוגנטיקה ככלי לשיפור התגובה לנוגדי דיכאון בילדים**
יחס סיכון-תועלת בטיפול תרופתי ופרמקוגנטיקה של SSRIs בילדים ונוער | ד"ר ספי קרונברג
- 044** **עישון ובריאות הנפש**
תלות יתר בניקוטין בקרב חולים פסיכיאטריים | פרופ' צבי זמישלני



טיפול בהרות ביפולריות, הקשר בין שלבי המחזור החודשי לדיכאון ולמאניה ובין בעיות התנהגותיות בילדות לאובדנות בגברים ובנשים

ד"ר ציפי דולב

בעיות רגשיות והתנהגותיות בגיל צעיר קשורות לאובדנות בגברים

המחקר מגלה כי לאחר מתוך 20 בנים עם הפרעות רגשיות והפרעות התנהגות בגיל שמונה היה ניסיון אובדני או שהתאבד, לעומת אחד מתוך 250 גברים שהיו להם נסיונות אובדניים ואשר לא סבלו בגיל צעיר מהפרעות פסיכיאטריות.

המחקר בדק 5,302 איש: 2,700 גברים, 2,602 נשים והוא למעשה המחקר הפרוספקטיבי הראשון שמראה את הקשר שבין פסיכופתולוגיה מוקדמת לבין נסיונות אובדניים קשים והתאבדויות שצלחו. בבנים, הקשר הוא בין הפרעות התנהגות והפרעות רגשיות לאובדנות, בעוד שבבנות הקשר לאובדנות היה קשור יותר להפרעות אפקטיביות.

המסקנות ממחקר זה חשובות על מנת לעזור ליצור שינוי בתפישה הקיימת שבה פסיכיאטריה של הילד והמתבגר היא נפרדת מפסיכיאטריה של המבוגר. מחקר פרוספקטיבי מסוג זה מראה על הקשר בין הפתולוגיה בילדות לפתולוגיה בגיל המבוגר ועל הצורך בקשר ההדוק בין המקצועות בתוך הפסיכיאטריה. חשיבות נוספת למחקר זה היא ביהוי והטיפול המוקדם של הבנים הסובלים מהפרעות אלו.

(Arch Gen Psychiatry 2009;66:398-406)

Desvenlafaxine לטיפול בגלי חום

Desvenlafaxine ("פריסטיק") הוא SNRI עם פרופיל פרמקודינמי ופרמקוקינטי שונה מזה של Venlafaxine. התרופה אושרה על ידי ה-FDA ב-2008 לטיפול ב-MDD. במהלך הזמן התרופה התבררה גם כתרופה יעילה ובטוחה לטיפול בגלי חום בנשים בתקופת גיל המעבר. הטיפול היעיל ביותר לגלי חום בנשים בגיל המעבר הוא טיפול בהורמונים חלופיים, אך יש צורך גם בקיומם של טיפולים לא הורמונליים לנשים הנמצאות בקבוצת סיכון. המחקר הנוכחי כלל 567 נשים, גיל ממוצע 53.7, אשר סבלו מגלי חום בעוצמה בינונית עד קשה וקיבלו מינונים של 100 מ"ג, 150 מ"ג ופלאצבו. המחקר התנהל לאורך 26 שבועות והבדיקות התנהלו לאחר ארבעה שבועות, 12 ו-24 שבועות.

השיפור בעוצמת ובשכיחות גלי החום היה משמעותי (בסביבות 60 אחוז) בעיקר לאחר ארבעה שבועות ו-12 שבועות. 28.5 אחוז מהנשים הפסיקו את הטיפול לאור תופעות לוואי, בעיקר בחילות.

השימוש בלמיקטל בנשים הרות ביפולריות

הטיפול בנשים הסובלות ממחלה ביפולרית במהלך הריון הוא אתגר טיפולי לא פשוט. אחוז גבוה של נשים עם מחלה ביפולרית סובלות מאפיונות דכאונות במהלך ההריון. מעט מאוד ידוע על השפעת ההריון על מהלך המחלה הביפולרית, על יעילות התרופות המייצבות השונות, או על מידת הבטיחות לאם ולתינוק.

הסיכון הרב בשימוש בתרופות כמו ליתיום ותרופות אנטי-אפילפטיות במהלך ההריון גורם לא אחת לרופאים להמליץ לאישה על הפסקת נטילתן במהלך ההריון.

למיקטל ידועה ביעילותה הרבה במחלה הביפולרית ובמיעוט תופעות הלוואי שלה. הסיכון למומים לאחר חשיפה בשליש הראשון להריון הוא 2.6 אחוזים, כשידוע שאחוז המומים באוכלוסיה הכללית הוא שלושה עד ארבעה אחוזים.

עבודה שנעשתה בקנדה השוותה בין נשים שהמשיכו טיפול בלמיקטל לבין נשים שהפסיקו. הקבוצה כללה מודגם קטן של נשים.

התרוצאות הראו שהסיכון לחזרה של המחלה היה פי 3.3 קטן יותר בקבוצת הנשים שהמשיכו את הטיפול בלמיקטל לעומת קבוצת הנשים שהפסיקה.

אין ספק שלאור סיכון רב לחזרת המחלה (בעיקר אפיונות של דיכאון) במהלך ההריון בנשים ללא טיפול, למיקטל היא אופציה טיפולית טובה, עם סיכון טרטוגני נמוך ביחס לתרופות מייצבות אחרות.

(Bipolar Disorders 2008;10:432-436)

הבדלי מגדר בתלונות על כאבי חזה לא מחקור קרדיאלי

הפרעות חדרה הן מהתופעות הפסיכיאטריות השכיחות בזמננו. קיים דמיון רב בין סימפטומים של חדרה לבין תופעות של מחלת לב קורונארית ואכן אחוז גבוה של אנשים הסובלים מתופעות חדרה (בעיקר Panic Attack) מבקרים במרפאות קרדיולוגיות (עשרה אחוזים עד 14 אחוז) ביחס לאוכלוסיה הכללית (שניים עד חמישה אחוזים). נשים סובלות יותר מתופעות חדרה ביחס לגברים, בעוד שגברים סובלים יותר ממחלת לב קורונארית.

אנשים הסובלים מ-Cardiac like Symptoms (כמו כאבי חזה, קוצר נשימה, בחילות) אך לא סובלים מבעיות לב קורונאריות מכונים בשם אנשים הסובלים מ-NCCP (non cardiac chest pain). הבדלי המגדר כאן הם מובהקים היות שנשים סובלות הרבה יותר מ-NCCP ביחס לגברים. סימפטומים כגון בחילות, קוצר נשימה, סחרחורת, פלטיציות, היו שכיחים יותר בנשים ביחס לגברים וביטאו לרוב מצבי חדרה. בנוסף, נשים פחות התלוננו על כאבי חזה ביחס לגברים. נתון נוסף מעניין הוא שלנשים שסבלו מ-NCCP נרשמו בשכיחות גבוהה יותר תרופות נוגדות דיכאון וחרדה מאשר לגברים שסבלו מאותן תופעות.

(Arch Women Ment Health 2008 11:287-293)

האם מחלה ביפולרית מושפעת משלבי המחזור החודשי

הבדלי מגדר קיימים לגבי מחלה ביפולרית. סקירה של הספרות מראה על כך שיותר נשים סובלות מ-Rapid cycling-bipolar disorder. הסיבות לכך לא לגמרי ברורות, אך מתוך מספר תיאורי מקרים ניתן להסיק שאולי מדובר על קשר לשינויים ההורמונליים במהלך המחזור הווסטי.

לשם כך נבחרו נשים מתוך מרפאה פסיכיאטרית אשר סבלו מ-Bipolar I, Bipolar II NOS-1 (Non Othwise Specified) בטווח גילאים 18-45, כשמתוך 119 נשים התאימו 41 נשים.

לגבי קבוצת הנשים שנבחרה, שמונה מתוך 41 הראו חמרה בדיכאון בשלב הלוטאלי ביחס לפוליקולארי וחמש מתוך 41 הראו חמרה במצב המאני בשלב הלוטאלי ביחס לשלב הפוליקולארי.

המסקנה היתה: השלבים השונים של המחזור החודשי לא היו קשורים לדיכאון או למאניה בקבוצה הטרוגנית של נשים עם מחלה ביפולרית.

(Women's Journal of Health VOL 17, NUM 3, 2008)

האם נחוצים מחקרים מבוקרי-פלצבו בבריאות הנפש?

פרופ' חיים בלמק

מחקרים מבוקרים נתפשו בעבר כהכרח מדעי וכמוצדקים מהבחינה המוסרית על מנת להוכיח את יעילותם של טיפולים פסיכיאטריים בפרט וברפואה בכלל. השיטה העומדת בבסיס המחקר מבוקר איננו (פלצבו) באופן אקראי התפתחה בשנות ה-40 של המאה הקודמת בארצות הברית ומאחר יותר גם באירופה. התפישה של השיטה הזו כהכרחית נבעה בעיקר מהספקנות בדבר יעילותם של הטיפולים הרפואיים שהיו מקובלים באותה תקופה ומהשכנוע העמוק בדבר העדר היכולת של רופא יחיד לסמוך על נסיונו הקליני גרידא ולקבוע כי טיפול מסוים הוא יעיל. בהעדר יכולת של רופא בודד להבחין בין מהלך המחלה לבין השפעתן של פעולות הרפוי בהן נקט, השתתפות במחקרים קליניים מבוקרים התבססה על הסכמה מודעת של מטופלים שידעו כי הם משתתפים במחקר. כ-50 שנה חלפו מאז פיתוחם של המחקרים הקליניים המבוקרים האקראיים ונדמה כי הרפואה בכלל וברפואת הנפש בפרט שינו פניה: קיימים טיפולים רבים שיעילותם הוכחה היטב לטיפול במגוון של הפרעות נפשיות. יתרה מזאת, נמצא בסיס מדעי מוצק לפסיכיאטריה המאפשר לבצע הנחות מבוססות למדי לגבי הסבירות ליכולתו של טיפול חדש, בהתבסס על מנגנון פעולה דומה לזה של טיפול מוכח קיים.

כיוון שניתן להתבסס על הידע הקיים לקביעה בדבר סבירות יעילותם של טיפולים חדשים, צץ ויכוח בדעת הקהל ונתעוררו ספקות בעשור האחרון לגבי נחיצותם של מחקרים מבוקרי איננו, במיוחד לגבי מחלות שכבר נמצא להן מזור מוכח ומקובל. מחקר שבו נעשה שימוש באיננו גורם לכאורה לסיכון כפול: מחצית מהמטופלים נחשפים לחומר חדש שיעילותו אינה ידועה מחד גיסא, והמחצית השנייה מקבלת איננו ולא טיפול מוכח מאידך גיסא. ארגון הבריאות העולמי אישר לאחרונה גירסה חדשה של אמנת הלסינקי הבינלאומית. בגירסה החדשה נשלל במפורש השימוש באיננו במחקרים לגבי מצבים שלגביהם קיים טיפול יעיל מוכח. כמו כן מובהר כי לגבי מצבים שאין עבורם טיפול מוכח יעיל, השימוש במחקר איננו מוצדק ולכן מותר. בעוד שלדיכאון, למשל, קיימים טיפולים מוכחים ויעילים, הרי שמצבים של דיכאון עמיד לטיפולים המקובלים נכנסים להגדרה של מצבים שלא נמצא להם טיפול יעיל ולכן במצבים של דיכאון עמיד, למשל, מוצדק השימוש במחקר מבוקר איננו.

המעמד החוקי של גירסת אמנת הלסינקי החדשה במדינות שונות עדיין לוטה בערפל, היות שהוא אינו כובל בהכרח. בארצות הברית, התנועה כנגד השימוש באיננו צוברת תנופה, אך מנגד יש לה גם מתנגדים רבים ולכן הנוסח החדש אינו מקובל בדרך כלל בוועדות הלסינקי המקומיות בכל אתר ואתר.

המצדדים לזכות המשך המחקרים מבוקרי האיננו מצביעים על העובדה כי בהשוואה של טיפול חדש נוגד דיכאון או נוגד פסיכוזה לטיפול בתרופה מוכרת, יהיה צורך בגיוס מספר רב של מטופלים על מנת להוכיח יעילות סטגית מבחינה סטטיסטית, לעומת מספר מועט יותר במחקר מבוקר איננו. כך עלול לקרות, הם טוענים, שמספר רב יותר של מטופלים ייחשף לטיפול בלתי יעיל, אם יימצא שהטיפול הנבדק אינו יעיל בסופו של דבר. נראה כי טענה זו אינה מוצדקת וזאת משום העובדה כי במחקרים מבוקרי איננו במחלות נפש קשות

דוגמת סכיזופרניה, מאניה-דפרסיה או דיכאון מוכללים לרוב חולים בדרגת חומרה משמעותית, כך שאם נעשה שימוש הגון בהסכמה מודעת, לא סביר כי משפחות החולים או החולים עצמם יסכימו להשתתף במחקרים שהסיכוי לקבל במסגרתם איננו נע בין 20 ל-50 אחוז. יוצא אפוא כי רק מיעוט מבוסס מהלוקים במחלות הללו באורח משמעותי ייטול חלק במחקר, עובדה שתטיל צל גדול של ספק בדבר נכונות הממצאים, הנכונים רק עבור מיעוט מזערי מהחולים. היכולת להגיע למסקנות חותכות ולהתאים ממצאים לכלל אוכלוסיית החולים יוצאת אם כן נפגעת מהשיטה המחקרית הזו. המסקנה המתבקשת לפיכך היא כי לנוכח טיפול המוכח כיעיל ובהסתמך על קיומה של הסכמה מודעת אמיתית, שומה עלינו להימנע משימוש במחקרים מבוקרי איננו, המולידים תוצאות מחקריות שעלולות להיות מוטות ובלתי אמינות.

מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) ממשיך לתבוע מחקרים מבוקרי איננו לצורך רישוי תרופות, במיוחד לגבי תרופות לשימוש בבריאות הנפש. ה-FDA גורס כי לנוכח השיעור המשתנה של התגובה לאיננו בפסיכיאטריה היא זה בלתי אפשרי לקבוע כי תרופה מסוימת יעילה בהסתמך על השוואה ליעילות של תרופה מוכרת בלבד. לפיכך, חברות תרופות החפצות ברישוי התרופה בארצות הברית נדרשות לבצע מחקרים מבוקרים כפולי סמיות, תוך שימוש באיננו, תוך הכללת מספר משתתפים רב.

בעבר הלא רחוק השתתפו מרכזים רבים בישראל במחקרים הללו ובכלל זה גם החטיבה שלנו. היה בביצוע מחקרים כאלה ערך מוסף מעבר לתוצאה המחקרית הסגולית: נוצרה תועלת כלכלית לבית החולים ואפשרות להשתמש בקרנות המחקר למימון מחקרים אחרים. יתרה מזאת, המחקר הרפואי שיזמו חברות תרופות אפשר לחנך דור של חוקרים צעירים, האמונים על שימוש בשאלונים מובנים, בסרגלי חומרה ובתיעוד מסודר וקפדני של תצפיותיהם. ההשתתפות במחקר אפשרה לרופאים צעירים להשתתף בכנסים בינלאומיים ולהיחשף לנעשה בעולם הרחב. אך אליה וקוץ בה: מצבם של חולים רבים הוחמר בעת שהוכנסו לתקופת ההתנזרות מטיפול תרופתי בטרם יתחילו בטיפול חדש. זאת ועוד, לעתים מצב החולים, שנדמה היה שמקבלים איננו, הידרדר ולעתים ארך זמן רב, חודשים ואף שנים עד ששבו לאיתנם. פעמים רבות תקופות האשפוז התארכו שלא לצורך, בשל הצורך בתקופת התנזרות מתרופות ועקב טיפולי איננו. למותר לציין, כי העלות הכלכלית של אשפוז ממושך יותר היא גדולה.

לעניות דעתי, כששמים על כפות המאזניים את התועלת ההינכית של השתתפות במחקרי תרופות בינלאומיים, הכלולים איננו, מחד גיסא, ואת העלויות הישירות והשוליות הגבוהות הכרוכות בהם, המאזניים נוטים שלא להמליץ על השתתפות במחקרים כאלה, במיוחד לנוכח מצב כוח האדם המיומן הקיים היום בארצנו. אין לנו צורך כיום בתרופות חדשות שהן טובות יותר מפלצבו. הצורך הוא בתרופות שהן יותר טובות מתרופות קיימות ותרופות אלו ניתנות לחקר במחקר מבוקר בחולים עמידים או במתכונת של תוספת לתרופות קיימות.

פרופ' חיים בלמק, מרכז לבריאות הנפש, באר שבע ואוניברסיטת בן גוריון בנגב

יצירתיות ומופרעות נפשית

"גאונות ושיגעון - היחסים המורכבים בין יצירתיות לפסיכופתולוגיה".

מאת: אליעזר ויצטום ולדימיר לרנר. אריה ניר הוצאה לאור בע"מ, 2009

ד"ר יעקב מרגולין

מחברי הספר, שניהם פסיכיאטרים בכירים המועסקים במרכז לבריאות הנפש בבאר שבע, נטלו על עצמם משימה לא קלה - לתאר בפני הקורא הישראלי את הקשרים והיחסים המורכבים שמתקיימים בין שני נושאים כבדים כגאונות ושיגעון, או יצירתיות והפרעות נפשיות. האומנם הצליחו במשימתם זו?

על הקשר שבין יצירתיות ובין מופרעות נפשית נכתב לא מעט. יש האומרים כי אצל כל אדם גאון מסתתר ניצוץ של שיגעון וכי ההבדל ביניהם הוא לעתים דק ביותר. אמירה זו מודגמת יפה בדמותו של ג'ון נאש, חתן פרס נובל בכלכלה לשנת 1994, שחייו אף שימשו בסיס לסרט קולנועי מפורסם ("נפלאות התבונה") וכן בדמותו של ויליאם מינור, רופא אמריקאי ואיש צבא אשר היגר ללונדון אחרי מלחמת האזרחים בארצות הברית, הואשם, נשפט והורשע ברצח, אך בשל מחלתו הנפשית, אושפז בבית חולים לחולי נפש. במהלך אשפוזו הוא תרם רבות לגיבושו של מילון אוקספורד של השפה האנגלית (סיפורי המעניין של אדם זה תואר בספרו המרתק של סיימון וינצ'סטר, "הפרופסור והמשוגע"). שני אישים אלה אובחנו כלוקים בסכיזופרניה.

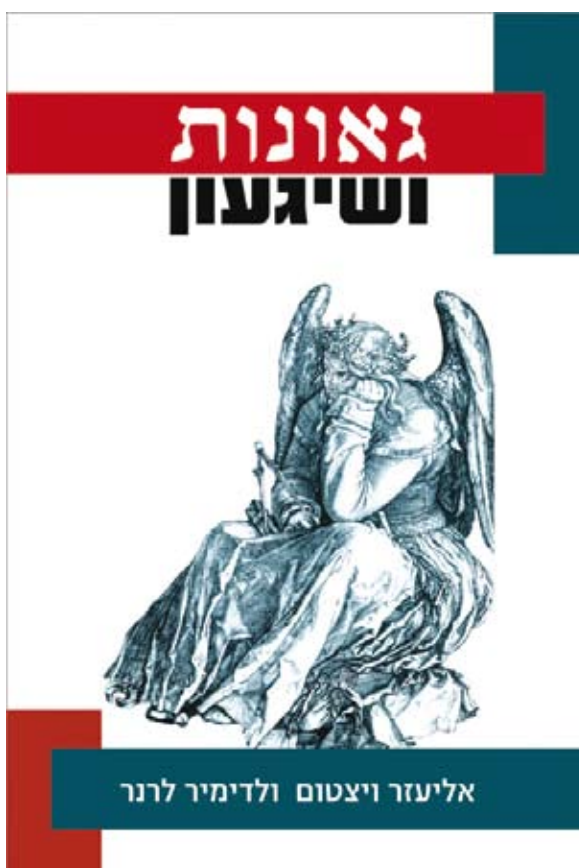
ספרם של ויצטום ולרנר מתמקד בתשע דמויות מייצגות, כולן של גברים, כולן "חיו

ברוסיה במאה ה-19 בתקופה מיוחדת של פריחה תרבותית ואמנותית", כלשון המחברים בהקדמתם לספר (עמ' 9), וגורל כולן היה טראגי. חיהם, אישיותם והפרעותיהם הנפשיות של היוצרים אשר בהם דן הספר מנותחים בארבעת שערי הספר ובתשעת פרקי הראשונים בפירוט ובמקצועיות ראויים לציון, בשפה רהוטה וקולחת ותוך הסברת מונחים מקצועיים במקומות הנדרשים, כך שטיעוני המחברים יהיו נהירים גם לקורא הבלתי מקצועי.

כל פרק בספר מוקדש ליצר נפרד. מגוון היוצרים הוא רחב: סופר, משורר, ציירים, מוזיקאים, פסיכיאטר ואיש מדע וכן מהפכן ומדינאי. בכל פרק מובאים קורות חייו של היוצר, מתוארות יצירותיו ומודגמים בהרחבה הקשרים השונים שבין חייו ואישיותו של היוצר ובין יצירותיו. דגש מיוחד מושם על נסיבותיהם השונים של היוצרים להתמודד עם ה"שדים" שבתוכם, איש איש ודרכיו שלו; גם

מכך ניתן ללמוד על הבנת היצירות השונות מחד ועל ההשפעה של המצבים הנפשיים השונים והמגוונים של היוצרים השונים על יכולתם ויצירתם, מאידך.

בנוסף להקדמה ולדיון המפורט בכל דמות ודמות, ייחדו המחברים שני פרקים כלליים. האחד (פרק 10) מוקדש לסיווג ולתיאורה של ההפרעה הנפשית הרלוונטית ביותר ליצרים - ההפרעה הדו-קוטבית, אשר מוכרת בציבור הרחב בשמה הפופולרי "מאניה-דפרסיה". השני (הפרק האחרון, "סוף דבר") מוקדש לתיאור "מערכת היחסים המורכבת בין יצירתיות לפסיכופתולוגיה". בפרק אחרון זה מתעלים המחברים על עצמם ומתארים - אמנם בקצרה יחסית - את היחסים שבין דיכאון ובין אמנות וכן בין חריגות נפשיות וסבל ובין רוחניות ויצירתיות, את הנסיונות השונים שנעשו בידי אנשי המקצוע להגדיר את המושג יצירתיות (כלשון המחברים - "הניסיון להגדיר את הבלתי ניתן להגדרה", עמ' 332), את הלקחים שנותרו להפיק ממחקרים היסטוריים שונים, לרבות ביוגרפיות רפואיות של יוצרים חשובים ומשמעותיים (בתחום זה פרסמו המחברים מספר מחקרים אודות אישים שונים שאינם מוזכרים בספרם הנוכחי), ומסכמים את ההוכחות המדעיות בנוגע למה שניתן ללמוד ממחקרים שנעשים בשיטות שונות אודות



יוצרים חיים ובני משפחותיהם.

נראה כי המחברים לא רק שהצליחו במשימה הגדולה שאותה הם נטלו על עצמם, אלא שספרם זה אף מותיר אצל הקורא טעם של עוד. בעקבות הקריאה בו מתבקשת למעשה הרחבת הנושא המעניין לו מוקדש הספר גם ביחס ליוצרים אחרים, בין במדינות אחרות (למשל, אמילי דיקנסון ועוזא פאונר בארצות הברית) ובין בישראל. ואכן, בסיום הספר מקווים מחבריו כי הם יוכלו "לבחון בעתיד 'מקרים' נוספים בקשר בין יצירתיות לפסיכופתולוגיה, למשל, אצל משוררים וסופרים בארץ ישראל" (עמ' 344).

בטוחני כי לתקווה זו של המחברים שותף כל הקורא ספר מרתק זה.

ד"ר יעקב מרגולין, מזכיר החברה לפסיכיאטריה משפטית בישראל

גדרות הביורוקרטיה והאפליה מול תרופות הסל הציבורי

פרופ' אלי שמיר

הפעם ההסתכלות מכוונת לגדרות הגבוהות בין תרופות שבסל הציבורי לבין הנזקקים להן.

רקע: תרופות נוגדות פסיכוזות הן המכשיר הרפואי העיקרי לייצוב, לרמיסה של אוכלוסיה שנאמדת בין 60 ל-90 אלף נפש, רובם נכים כתוצאה ממחלות נפש קשות וכרוניות (סקיזופרניה, ביפולר ועוד). לדבקות (compliance) בטיפול התרופתי חשיבות עליונה. המחיר החדשי המעשי לתרופות ליחיד הוא בין כמה עשרות שקלים (תרופות מהדור הישן) לכמה מאות שקלים (תרופות א-טיפיות מהדור החדש). במקרים בודדים זה קצת יותר מאלף שקל.

קופות החולים הן שמקבלות תקציב ומספקות תרופות שבסל הציבורי, תוך גביית השתתפות עצמית. אלא שבניגוד לכל התחלואות האחרות, קופות החולים אינן מקבלות אחריות ביטוחית ואינן משלמות מחירים כבדים על העדר טיפול או טיפול לא הולם: סבל, תמותה, אשפוזים. מפני שבפסיכיאטריה, משרד הבריאות משלם על כל האשפוזים ועל רוב השירותים האמבולטורי (שחנק במשאבים ובקיבולת).

מהן הגדרות שפוגעות קשה בדבקות הטיפול?

התוויות והתניות נוקשות – נפתח במקרה קיצוני. ב-2006 נכנסו לסל תרופות שניתנות בהזרקה, פעם בשבועיים – יתרון משמעותי לאוכלוסיה שבה כה רבים מסרבים, שוכחים ומונחים את הדבקות בטיפול. בנוסף, בשחרור מושהה נשמר מינון קבוע, ללא תנודות וזהו יתרון, גם לגבי תופעות הלוואי. ההתוויות (שנדרשו על ידי קופות החולים, לפי דברי ראש מינהל טכנולוגיות, בפגישה במשרדו של פרופ' שני) היו: זכאי מי שעבר בשנתיים האחרונות שלושה אשפוזים חוזרים. הנוסח הרשמי הביא לדרישות מחזור (אשפוז ראשוני פלוס שלושה חוזרים וכן איבוד זכאות מחודש אחד למשנהו) וההתניות עצמן הן סתירה בוטה ליעד התרופה: למנוע אשפוזים והידרדרות לפסיכוזות. אבל מה הפלא? התמריץ לקופות החולים הוא לחסוך אלף שקל ושמישהו אחר ישלם עשרת אלפים על האשפוז.

בעקבות לחץ כבד ופגישה של צוות מטעם המועצה הלאומית לבריאות הנפש עם אגף הטכנולוגיות, לאחר כ-18 חודשים מותנו ההתוויות הנוקשות לזריקות הללו. ועדיין, התוויות והתניות נוקשות מגבילות את השימוש המושכל בכמה מהתרופות נוגדות הפסיכוזות ומקשות מאוד על הרופאים המטפלים. המדובר באוכלוסיה גדולה, במגוון תחלואות, בשונות גבוהה של תגובות ותופעות לוואי, והכרחי לבטוח בידע ובניסיון של המטפלים ולא בחסימות ביורוקרטיות.

חסימת תרופות על ידי מנהלים בקופות החולים – מגיעות ידיעות ותלונות שמנהלים בקופות מוציאים הוראות שחוסמות מתן תרופות שהוכנסו לסל, גם

כאשר הרופא מנמק ועומדים בהתוויות, בתירוץ שיש בסל תרופות אחרות (ולא תחליף גנרי) לאותה מטרה. זוהי התערבות אסורה בהחלטות המקצועיות של הרופא. תלונה על כך הועברה למשרד הבריאות.

תחליפים גנריים – החשדנות במעבר לתחליפים קיימת בכל התחלואות. נראה לנו שבתרופות פסיכיאטריות וקהל היעד שלהן, החשדנות וסיכויי הזנחת הטיפול חמורים יותר (וגם ייתכן שלשינויי ההרכב המותרים יש השפעה על תופעות הלוואי) וחשוב להשאיר שיקול הדעת בידי הרופא המטפל ולא בידי הרוקח.

גדרות ההשתתפות העצמית – בקרב מרבית הנזקקים לתרופות נוגדות פסיכוזות, קיצבת הנכות היא הכנסתם העיקרית. תשלומים של מאות שקלים ויותר בחודש בהשתתפות עצמית במימון התרופות הכרוניות (כולל תרופות סומטיות) תופסים חלק נכבד מהכנסתם ועוברים את הסף העליון שמעבר לו הקופות אמורות לתת החזר (אבל לנכי נפש קשה מאוד לממש החזרים). אין ספק שזהו גורם להזנחה ולאי דבקות בטיפול.

האם זה צודק והגיני שכל החולים האונקולוגים זכאים לפטור מלא לתרופות ולטיפולים שבסל, בכל קופות החולים, ללא קשר להכנסה, ואילו נכים ובפרט נכי נפש שמתקיימים מקיצבת נכות ללא תוספות, לא יקבלו פטור כזה, לפחות לתרופות הכרוניות למחלתם? (מסמכים מקיפים בנושא הועברו למשרד הבריאות).

תרופות סומטיות – נפגעי נפש רבים נזקקים להן מעבר למקובל באוכלוסיה הכללית. בניגוד למקובל במחלקות אשפוז סומטיות, במחלקות פסיכיאטריות דורשים מהמאושפז וממשפחתו לקבל את המרשמים דרך קופות החולים בטענה שאינם מתוקצבים לכך!

לסיכום, פיצול האחריות החוצצות שבמתן שירותי בריאות הנפש הם גורמים מכריעים בגדרות הגבוהות בין התרופות והטיפולים לבין הנזקקים. חוסר מודעות ציבורית, סטיגמה וחולשה חברתית של הנפגעים ומשפחותיהם תורמים אף הם לחוסר האונים ולחוסר יכולת לעמוד על זכויות הטיפול הציבורי הנאות והאיכותי, בשוויוניות עם הנהוג והמקובל בתחלואות קשות אחרות. חיוני שהפסיכיאטרים, איגודם והנהגתם יפעלו בנחישות לסילוק גדרות הביורוקרטיה והאפליה החוסמות את תרופות הסל הציבורי לטובת הפציינט ולמען איכות הטיפול הרפואי.

הכותב אינו איש מקצוע, אך מזה עשרות שנים מעורב עד צוואר, רגשית ושכלית, בנעשה במגרש תחלואת הנפש: פרופ' אלי שמיר, יו"ר עמותת "עוצמה – פורום ארצי של משפחות נפגעי נפש", פרופ' אמריטוס באוניברסיטה העברית. חבר במועצה הלאומית לבריאות הנפש

הנפילה

הנפילה לדיכאון היא כנפילה לתוך בור שחור, בור ללא תחתית. אני נופל ונופל, לא מגיע לשום מקום ורק פתח היציאה מעלי הולך ומתרחק, הולך ונמוג, כמו האור המועט שחודר דרכו, בדרכי מטה מטה

יאיר נגב

אני הולך ברחוב
במדרכה יש בור עמוק,
אני נופל לתוכו.
אני... אבוד אני חסר ישע.
אין זו אשמתי.
לוקח לי נצח למצוא דרך החוצה.
(המחבר אינו ידוע)

בטענה זו או אחרת על ידי הצד השני, המנצח בדרך כלל. "המסע" אל המטבח, על מנת לספק את הגוף בכמה מאבות המזון, ויטמינים, נוזלים וכיוצא באלה, הוא בלתי אפשרי וזקוק להכנה מראש של כמה שעות. לפיכך, הוא נדחה על ידי הצד המנצח תמיד.

אני ממשיך בצניחה בתוך הבור השחור ומאבד את עצמי לחלוטין. אין לי שלד ולא שדרה. אין לי נפש ולא נשמה, בקושי יש לי נשימה. דבר אינו חשוב יותר ומערכות ההבחנה והשיפוט קורסות ככל שהנפילה לבור עמוקה יותר. אין לי התייחסות לעצמי, לאשתי או לבנותי, שחלק משעות היממה נמצאות בחלל שמסביבי ואינן ממלאות אותו. אני לא מתפקד באופן מוחלט ובכל תחומי החיים הנורמטיביים שבהם אמור בן האדם לפעול, להשתתף ולתרום.

הפחד נובט וצומח בי אט אט. אני מפחד לצאת מהבית, לפגוש אנשים ולשוחח איתם, לנהוג במכונית. אני מפחד מהשינוי שחל בי, אני מפחד מעצמי. אני מסתגר בבית, בתוך המיטה ומתחת לשמיכה וגם שם אין שלוה. משהו בקופסה השתבש לו. כל מה שאני רוצה לעשות זה כלום. אני רוצה להפסיק את מרוץ המחשבות המתגלגלות בתוך ראשי, להתנתק. אני רוצה שקט בראשי פנימה ולחברו עם חוסר התנועה והמעש של הגוף בתוך המיטה. אני רוצה לישון, לישון טוב ולחלום. את הרצונות הללו איני יכול לספק בעצמי ואני זקוק לעזרה, לכלים ולידע כיצד להשתמש בהם כדי לעצור את הנפילה ולצאת מן הבור השחור. הדרך היחידה היא לאחוז בידי בשערות ראשי ולמשוך כלפי מעלה בלא נקודת אחיזה כלשהי בדומה לסיפור הדמיוני על הברון מינכאון.

אני הולך באותו רחוב.
במדרכה יש בור עמוק.
אני מעמיד פנים שאינני מבחין בו.
אני נופל לתוכו שוב.
אני לא יכול להאמין ששוב הגעתי לכאן.
אבל אין זו אשמתי.
ושוב לוקח לי נצח לצאת.

ניגשתי אל רופא המשפחה. הוא עלה על הבעיה מיד והמילה "דיכאון" יצאה לאוויר החדר. עדיין לא עצרתי את הנפילה אך האסתי בהרבה את מהלכה. אני מסוגל כמי שסובל מדיכאון כמו המלך דוד. מעניין כי תמיד היתה בי התחושה שאני מצאצאיו והנה אולי עתה נתגלה רמז אמיתי לכך: גם אני, כמו המלך דוד, סובל מדיכאון.

מכאן מתחילה פרשת הפסיכיאטרים, הפסיכולוגים והכדורים. כמי שאינו נוטל כל גלולה שהיא במשך שנים רבות ובאופן כפיתי, נוצרה בי ההתנגדות לבלוע

ני מאבד שליטה ואיני יודע על כך. כשאדע, יהיה מאוחר מדי, וללא הכנה מספקת ונכונה, אין סיכוי לעצור את התהליך או לצאת ממנו במהירות. איבוד השליטה זוהי "מחלה" שיסודותיה הביוכימיים פוגעים בנפש האדם ישירות. חל בי שינוי, הזוחל עם הזמן ונעשה גרוע יותר ויותר. כל עוד איני מודע לטיב הבעיה ההולכת ומתעצמת בתוכי, אין אני עושה דבר. פשוטו כמשמעו: אני מאבד כל רצון וחשק לכל דבר. התופעה מוזרה לי, שכן מזה שנים איני נופל למשכב מכל סיבה שהיא והנה משהו הדומה לתחילתה של שפעת חמורה מכה בי בנק"אאט סופי ומניח אותי על המיטה לצמיתות במשך היממה כולה וכן זו שאחריה, וכך נמשכת התופעה כשבועיים תמימים.

מלבד להאזין להרצאות בנושאי דת ברדיו ולקרוא מעט, אין אני טורח לבצע כל פעולה משמעותית אחרת, שכן רק המחשבה על פעולה כזו מבטלת את האפשרות לבצע אותה. אני לא ב-ON ולא ב-OFF, שכן בראשי פנימה רצות להן המחשבות בקצב רצחני ועוברות מנושא לנושא כהרף עין.

אני במצב DI-KA-ON ואני לא יודע על כך. המילה "דיכאון" נמצאת בשימוש יומיומי בין מהלכי על שתיים ובלא משים לעובדה שמאחוריה יש "אנציקלופדיה" עבת כרס, משמעות ועולם שלם, שאותו איני ממליץ להכיר.

הנפילה לדיכאון היא כנפילה לתוך בור שחור. ההבדל בין נפילה לסתם בור ולדיכאון הוא בכך שלבור יש תחתית ולדיכאון אין. אדם הנופל לתוך בור לוקח נשימה עמוקה או שתיים בהגיעו לתחתית הבור, בודק את גופו, מה שלם ומה שבור, עושה מה שנקרא הערכת מצב ומתחיל לפעול כדי לצאת לבר מן הבור או לקרוא לעזרה. הנפילה לדיכאון היא נפילה לבור ללא תחתית. אני נופל ונופל, לא מגיע לשום מקום ורק פתח היציאה מעלי הולך ומתרחק, הולך ונמוג, כמו האור המועט שחודר דרכו, בדרכי מטה מטה.

בפעם הראשונה לא ידעתי כיצד לעצור את הנפילה וכיצד לצאת מן הבור. הכל נראה בלתי אפשרי, אפילו לקום מהמיטה אחרי שבועיים. גם עם השלפוחית שלוחצת עלי לקום ולרוקן אותה בחדר השירותים הצמוד יש לי ויכוח נוקב על חוסר הטעם שברבר: "לקום כרגע מהמיטה? אולי נדחה זאת לאחר כך, בהסכמת שני הצדדים?". כל דבר שאני יודע כי עלי לעשות מצד אחד נדחה

כדורים אלה או אחרים ואני מחזיק מעמד בכל הסערות והמגפות, המפילות "חללים" מסביבי. והנה טוען המלומד, שלמד כיצד לרשום חשבונות בסכום ענק בכל פעם שהוא רק מסתכל עלי, שואל מספר שאלות, רשם מרשם וגם מתעקש לקבל המחאה או מזומן בעבורן, כי עלי לבלוע תרופה זו ולהרעיל את גופי בחומר כימי כדי לעצור את נפילתי בבור השחור וחסר התחית והתכלית ולייצר מספיק כוח למשוך עצמי למעלה ללא נקודת אחיזה פיזית. אילו יכולתי באותו רגע הייתי פורץ בצחוק, אולם נוכח מצבי וגובה התשלום, לא יכולתי לצחוק. פשוט לא האמנתי לא למלומד ולא לסכום שהופיע בתחתית החשבון. אני יוצא מביתו של המלומד עם חשבונת ענק ביד אחת, מרשם לתרופה בשנייה ודילמה בראשי המתפוצץ ממחשבות הרדופות זו אחרי זו והמשתנת מנושא לנישא בתוך שניות. לקחת או לא לקחת? זו השאלה. אני מאמין לאף אחד, לאף אחת ואפילו לא לעצמי. כוח השיפוט ההגיוני שלי חלש ביותר ומערכת שונה השתלטה לי על המוח: היא מכילה פחדים, חוסר רצון להחליט ו/או לקחת אחריות על עצמי ועל אחרים.

הפחד הולך ומתעצם והדילמה אף היא. אין מי שיסביר לי מה תעשה לי התרופה, מתי ומה הן תופעות הלוואי. אני קורא מתוך העלון המצורף כיום לכל תרופה, אך על כל אחד תשפיע התרופה אחרת, גופו ונפשו יגיבו באופן שונה ואין לדעת עדיין את המינון המדויק.

לאור הידיעה שאין לי מה להפסיד יותר, לקחתי נשימה עמוקה ובלעתי את התרופה לפי המינון שקבע לי המלומד. במשך כשלושה שבועות לא קרה דבר והמשכתי להסתובב בבור השחור ללא תכלית אולם בקצב הרבה יותר איטי. ויום אחד, לא להאמין, הגעתי לתחתית המיחלת. הכל נעצר ואני שוב על "קרקע יציבה". אלא שהחלה תופעה הפוכה, שגם לה אני מודע, אין מי שיסביר לי למה לצפות ובמקום לשקוע, אני צף ועולה מן הבור השחור מעלה מעלה אל השמים הכחולים ומרחף בחיך מעל לאדמה. התחלתי לנהוג במהירות עוצמות כמה שכלי הרכב הישן שלי יכול היה לסבול, הרגשתי טוב מאוד, במצב רוח מרומם, ופתחתי את פי כך שהכל התחיל לזרום כאילו נפרץ סכר שסגר על כמות אנרגיה עצומות. הכל משתחרר בבת אחת והשינוי מדהים אותי ואת המלומד, שרשם לי את תרופת הפלאים הזו. מאחר שהתרשמתי כי רושם חשבונות הענק אינו יודע בדיק מה לעשות, שכן פקד עלי להפסיק מיד תרופה זו ורשם לי תרופה אחרת מתוך אבחנה שנתגלתה כמוטעית לאחר כחמש שנים. בשלב זה ומתוך הרגשת הביטחון שבה הייתי, החלטתי שהנ"ל אידיש מושלם ואני עוד יותר, שמשלם לו סכומי עתק ואיני מקבל תמורתם אלא מרשמים שתוכנם משתנה מהאחד לשני. לקחתי את גורלי בפי והפסקתי לקחת כל תרופה שהיא בתקווה לחזור למצבי הטבעי מזה שנים.

אני הולך באותו רחוב.

במדרכה יש בור עמוק,

אני רואה אותו.

אני נופל לתוכו ככל זאת... כוחו של הרגל.

עני פקחות.

אני יודע היכן אני.

זוהי אשמתי.

אני יוצא מיד.

בפעם הבאה שנפלתי לבור השחור, שהיתי בעיר הגדולה לונדון, נותרתי לבד בבית עם עצמי ועם ההרגשה ששפעת חזקה שוב הולכת ומשתלטת עלי מחדש. אחותי, שבביתה גרתי, העלתה מיד את האפשרות ששוב חזר אני למצב של ה-DI-KA-ON ונסעה לישראל. הייתי קצת יותר חכם אז והיו לי כמה כלים כדי לשמור על עצמי בזמן ותוך כדי הנפילה לבור השחור. ראשית, כבר לא פחדתי כי ידעתי כמה דברים אמורים. הכנתי רשימת פעילויות לכל יום תוך שאני מזרז את החזרה לישראל ומוותר על הנסיעה לאירלנד. הצבתי לעצמי משימות לימים הספורים שנתררו לי ואילצתי עצמי לבצע אותן. השיטה פעלה

ואני החזקתי מעמד למרות העובדה ששוב הייתי לבד לגמרי ועוד רחוק מן הבית המוגן, שלמעשה לא היה לי מאחר שזה עתה התגרשתי מאשתי השנייה והנסיעה ללונדון היתה אמורה להוות פסק זמן לי ולבנותי ואמור הייתי לחזור לדירה ששכרתי ועדיין לא גרתי בה.

עשיתי צעד גדול קדימה, שכן הפעם לא נפלתי עמוק לבור ותהליך ההיפוך קרה מהר ובעזרת התרופה. בניתי מערך תמיכה שהורכב מרופאת המשפחה, הפסיכיאטר, הפסיכולוג והדיאטנית. ארבעה עמודי תמיכה אלה פעלו כל אחד מולי ואני דאגתי כי יעבדו גם לרוחב ביניהם. שיטה זו עבדה מצוין, כך שכולם היו ערים למצבי ולקחו החלטות משותפות לגבי המשך הטיפול בתופעה. בינתיים, למדתי הרבה על המחלה שאובחנה אצלי, המאניה-דפרסיה, והתחלתי להבין אל איזה בור שחור נפלתי וכיצד ניתן להתמודד עם נפילה זו.

אני הולך באותו רחוב.

במדרכה יש בור עמוק,

אני עוקף אותו.

אני הולך ברחוב אחר.

אין לי ספק כיום כי הטיפול הנכון הוא קודם כל לדעת על המחלה הקשורה בביוכימיה של המוח ומשפיעה על תפקודי הנפש והגוף. ידיעה זו, כאשר היא קיימת, מורידה את רמת החזרות והפחד עד למינימום הנדרש. טיפול תרופתי נכון, הן בסוג התרופה והן במינון, חייב להיעשות באופן זהיר ועל ידי שיתוף פעולה בין החולה לבין הפסיכיאטר ותוך ניסוי מתמיד בשטח. אין לעשות דברים קיצוניים ואין להפסיק נטילת התרופה לבד, שכן בכל נסיונותי האישיים חזרתי שוב לאותו בור שחור, עמדי על ספו או שנפלתי לתוכו לעומק זה או אחר. בניסוי האחרון שלי הפסקתי לגמרי את הטיפול התרופתי מתוך ידיעה שזה מה שעומד לקרות ואכן הדבר קרה. אלא, שהשפעת ה-DI-KA-ON כבר לא היתה חזקה ומאיימת כפי שהיתה בנפילה הראשונה והתגברתי עד שהגעתי לפסיכיאטר אחר, עם גישה שונה, שאחרי ששמע את תולדות המחלה קבע כי הדיאגנוזה הקודמת לא היתה נכונה כנראה וכן גם הטיפול התרופתי. לדעתי, אני סובל רק מדיכאון ואילו המאניה נבעה מהתרופה לבד.

זה שישה חודשים אני נוטל תרופה חדשנית המועילה לי ביותר ושומרת על יציבות לאורך הזמן ובמשך היום. אין אני חש תנודות במצב רוחי ואין אני מרחף לפעמים יותר מכמה מילימטרים מעל לקרקע הבטוחה. הבור השחור נעלם. "אני הולך ברחוב אחר."

לכל אורך הדרך שנמשכה כשש שנים מאז הנפילה הראשונה לבור השחור ועד היום, לא עלה במוחי הרעיון לאבד עצמי לדעת ותמיד הבזיק שבי תקווה מאי שם כי אצא ממצבי שנראה אבוד, אתגבר על הפחד והחרדה ואצא מחוץ יותר ממה שהייתי כשנכנסתי לראשונה לבור השחור. ואכן, כך קרה לי.

הכותב, נב יאיר. כינוי: דא - אקזיסט (DA - EXIST). פירוש הכינוי: שילוב בין אמנות הרדא, בסגנון הקולאז' ו"הרדי מידי" (READY MADE) לבין הפילוסופיה של האקזיסטנציאליזם. גיל: 59+. מצב משפחתי: נשוי, פעם שלישית ואחרונה, חמישה ילדים, שאני יודע, ושלשה נכדים. מקום מגורים: מושב גן חיים, ליד כפר סבא. השכלה: תעודת בגרות, כתוצאה של 12 שנות לימוד, קורסים בורדים בתחומים שונים. תחביבים: בישול, כתיבה, צילום, פיסול. קריירה: חמש שנות שרות קבע בחיל האוויר כטייס קרבי ומסוקים. מפקח תנועה אווירית-בקרת תעופה אזרחית. חקלאות-גידול עצים סובטרופיים, אבוקדו, ליצי, וכדומה - קיבוץ בית העמק. בקרת איכות לירקות ופירות-אגרוסקו. תעשייה-מנהל רכש במפעל לאנרגיה סולארית, "לוח תעשיות", מעורב בבניית שתי תחנות כוח סולאריות להפקת חשמל בקליפורניה, ארצות הברית. עצמאי-בעל מפעל קטן לחיווט ופיתוח ריסק קשיח נייד, לפני עידן המחשב הנייד. עצמאי-ביצוע תיקוני בית קטנים ושיפוצים קלים. כרגע עובד במפעל מוגן, "אש"ת" כפר סבא, כחלק מתהליך שיקום, לאחר שנה בבית חולים

למה הדבר דומה

משלים בתחום בריאות הנפש
ככלי ליידוע ולמאבק בסטיגמה



צביאל רופא

בשנת 1989 שכנע אותי פסיכיאטר שטיפל בי לדבר לפני קהל מצומצם של הורים לנפגעי נפש. סבלתי מפחד קהל נוראי, אבל התמודדתי. ההצלחה הייתה כה רבה, עד שהזמינו אותי לדבר במקומות נוספים. כך התחלתי להרצות לפני קהל.

בכל הרצאה שנתתי כאילו שלפתי רסיס מתוך מצבור רסיסים שגורו מרובה ציד ופצעו את ליבי. ובכל פעם שסיפרתי, וסיפרתי - לתקשורת, לקהל, לחברים, או אף לעזרה נפשית בטלפון (ער"ן) - הרצאתי אט-אט את הרסיסים מהלב השסוע והנחתי אותם בקופסת גפרורים קטנה. בהמשך עטפתי בכל הרצאה את הקופסה הקטנה וקשרתי אותה היטב. והנה, הקופסה הקטנה מלאה הרסיסים מונחת בכף ידי; סיפור חיי הקשה עובר ונשלט היטב. השתחררתי מאימתו ואף הייתי מסוגלת לתת אותו לכל מי שרציתי - לתקשורת, לקהל מאזינים ולסביבתי הקרובה והרחוקה, כגון פורום זה או אחר באינטרנט.

ככל שהרבותי להרצות לפני קהלים מסוגים שונים, מצאתי את עצמי מנסה להסביר עניינים לא פשוטים ואפילו מורכבים למדי. לא די בכך שאנו מבקשים בכל מאוננו לתקשר עם מישהו ואף לא די ברצונו שלו לתקשר עימנו. דרושים תנאים מתאימים לתקשורת. מי שעומד על גג מבנה בן חמש קומות לא יצליח לדבר עם רעהו שעומד על גג מבנה סמוך בן 19 קומות. גם כאשר מדובר בדיון עיוני כלשהו, התקשורת לא תתקיים במצב שבו הפרשי הידע בין הדוברים גדולים מדי. לפיכך, כמי שהתחנך בילדותו על משלי אפוס, לה-פונטיין וקרילוב והלך שבי אחריהם, השתמשתי בהרצאותי באופן כמעט אינטואיטיבי במשלים שונים. כיוון שלא נמצאו משלים מתאימים להרצאותי, נאלצתי להמציאם בעצמי.

דיון בנושאים בתחום בריאות הנפש מעלה חששות וחרדות בקרב הקהל הרחב ואף בקרב מתמודדים, וטרמינולוגיה מקצועית מעוררת רתיעה והסתייגות. לכן, השתדלתי תמיד לא להרצות אלא לספר סיפורים ולהמשיל משלים. גם בהיותי סטודנט לפילוסופיה העדפתי את הרצאותיהם של מורים שסיפרו סיפורים ומשלים ולא דיווחו כיושב על ממצאיהם. קל יותר לזכור ולהפנים סיפורים ולקדם נחרט היטב בזיכרון.

דוגמאות למשלים

כאשר ניסיתי להסביר לקהל שלי כי הסטיגמה נובעת מבורות וכי ידע והבנה מפוגגים אותה, חיברתי במיוחד לצורך זה את המשל הבא:

החשיכה ירדה. אנו פוסעים על מדרכה בסימטה צדדית. לפתע מופיע מולנו אדם עוטה בגדים מוזרים, משמיע קולות משונים ומבצע תנועות תמוהות. הנה משוגע, חולפת בנו מחשבה. אולי נעבור למדרכה השנייה? תוך כדי חציית הכביש נגלה לעינינו צוות צילום הממוקד באיש המוזר. חיוך של הקלה עולה על פניו, עכשיו הכל ברור! מדובר בהכנת סרט. הפחד חלף.

הנמשל בא להורות כי אם נוכל לשרש בדרך דומה את הבורות ואת הניכור כלפי מחלות נפש וכלפי הסובלים מהם, נצא כולנו נשכרים.

בעומדי לפני קהל חשתי צורך לתת הסבר פשוט יחסית למורכבותה העצומה של האישיות השוכנת בכל אחד מאיתנו ובמיוחד להדגיש את חוסר האזיון בהתפתחותה של האישיות בקרב רובנו:

אישיותו של האדם דומה ליער ענק שבו צומחים מיליוני עצים. כמה מהם מגיעים לבגרות, לגובה המרבי ואחרים נשארים קטנים ובלתי מפותחים. לתחושת, חלקות שלמות אצלי לא התפתחו כראוי, אבל מצד שני, חלקות רבות ועצומות הגיעו לשיאים משמעותיים אפילו במונחים של אלה המכונים בטעות "נורמלים". אולי דווקא חוסר האזיון הזה עושה אותנו לאנשים מעניינים ומיוחדים יותר. ומי אינו רוצה להיות מיוחד ומרתק?

כמעט בכל מפגש היה לי צורך להסביר מה הן תנודות אפקטיביות ומדוע יש לעתים הבדלים כה משמעותיים בין אנשים הסובלים מתסמונות אפקטיביות לאנשים שאינם סובלים מתסמונות אלו.

תארו לעצמכם שלוש גיגיות. באחת מלט סמיך וכבד, בשנייה דבש ובשלישית מים. נניח שחובטים בכל גיגית בעוצמה שווה, מה יקרה? המלט בקושי ינוע, הדבש יתגרר קלות אך לא יישפך מהגיגית, בעוד שהמים יתנוודו מעלה ומטה ואף יישפכו החוצה. ובנמשל, יש אנשים שלא יחוו תנודות רגשיות משמעותיות תחת לחצים, יש כאלה שיחוו תנודות לא קיצוניות תחת הלחצים שלעיל. בקרב אנשים הלוקים בהפרעה נפשית עלולים אותם לחצים בדיק לגרום לתנודות רגשיות עזות עם השלכות בעייתיות.

לפעמים יצירתי משל בתגובה לשאלה טורדנית שהתרוצצה במוחי. לדוגמה, השאלה הגדולה: כמה בעצם תלויה יציבותי הנפשית? היא תלויה גם במתרחש במוחי וגם בהיאחזותי הקבועה והיציבה במציאות הסובבת אותי. כיוון שעל המתרחש בתוכי מוחי אין לי די מידע או יכולת השפעה, נותר לי לדון במציאות הסובבת אותי. יש ביכולתי לבדוק מציאות זו, לנתח אותה ולהסיק מסקנות לגביה; אם הדבר אפשרי, אני מסוגל אף לבצע בה שינויים שישפירו את מצבי. אך מהי למעשה המציאות הסובבת אותי? מהן הפונקציות המשפיעות על יציבותי הנפשית? הנה הן להלן: משפחה, תעסוקה, חברה וטיפול.

היציבות הנפשית מדומה לתקרה המונחת על גבי עמודים המייצגים בנמשל את המציאות. העמודים התומכים בתקרה הם עמוד המשפחה, עמוד התעסוקה, עמוד החברה ועמוד הטיפול. עוביים של העמודים, אחיזתם בתקרה המונחת עליהם, חוזקם וכו', קובעים אם התקרה המונחת עליהם תקרוס בעת זעזועים משמעותיים כרעידות אדמה בעוצמות שונות.

המשל הוא דינאמי ומותאם אישית לכל מטופל; הוא טומן בחובו אפשרויות רבות, כגון: מצב שבו העמודים עבים ומוצקים, או-אז הסיכויים לקריסת התקרה הנפשית קטנים יותר, וגם להפך, סיכויי קריסה גבוהים כאשר העמודים דקים ושבירים, או מצב שבו יש לחזק רק חלק מהעמודים. ניתן לבקש מהאדם המתמודד לשרטט את מצבו במציאות בהתאם למשל.

המשל הבא נוצר כניסיון לתאר חלק מהתהליך הקוגניטיבי והרגשי שעברתי במהלך הפסיכותרפיה רבת השנים:

כשהייתי ילד, אהבתי מאוד להרכיב פאזלים. הייתי יושב על קצהו של השטיח הצבעוני, שופך את חלקי הפאזל על הרצפה הסמוכה ומתחיל במלאכת ההרכבה. במלאכת הרכבת פאזלים, יש להבחין בין שני מצבים: תמונת הפאזל מונחת לפניך; תמונת הפאזל אינה מונחת לפניך. את המצב השני ניתן לחלק לעוד שני מצבי משנה: התמונה אינה מונחת לפניך אך כבר ראתה אותה קודם; התמונה אינה מונחת לפניך אך מעולם לא ראתה את התמונה. במצב האחרון, אין לך מושג מהי תמונת הפאזל שאתה עומד להרכיב. זהו מצב "עיוור" שבו מלאכת ההרכבה קשה ביותר.

זה היה מצבי כאשר החל הטיפול הנפשי הקשה והממושך לפני שנים רבות. תחילה היו ברשותי פיסות מידע מועטות. ברבות הימים הן הלכו והתרבו. זמן ממושך לא הייתי מסוגל לראות את התמונה כולה. בהרכבת פאזל יש רגע פתאומי של הארה כאשר התמונה הכללית מתבהרת, אף שעדיין חסרות פיסות רבות. לעתים, זהו איננו רגע מובחן אחד אלא סדרת רגעים הדרגתיים.

איך נוכל להסביר לאדם חולה, הנוהג להפסיק מדי פעם את הטיפול התרופתי הפסיכיאטרי, את הנחיצות וההכרחיות שבטיפול זה עבורו למרות כל תופעות הלוואי המתסכלות?

התרופות הן כקסדה כבדה, מסורבלת ומאוד לא נוחה, שיש להשתמש בה אם מבקשים לצמצם נזקים בעת תאונה. המתמודדים מחליטים בשלב כלשהו של חוליים לשתף פעולה ולקחת תרופות, אך המכשלה הגדולה צצה כאשר מפסיקים את השימוש בהן. כאן קיים מוקש המסוכן לאנשים כמוני, כי אמנם "הסרת הקסדה" יוצרת אפקט זמני של הקלה, אך במקום או במאוחר עלול להופיע התקף בעל עוצמה שהגוף אינו מסוגל להתמודד עימו בלי הגנה תרופתית וללא ביוכימיה תומכת.

הקסדה ממלאת כאן תפקיד כפול. מצד אחד, היא מסורבלת ולא נוחה והסרתה מביאה להקלה, ומצד שני, היא מצמצמת נזקים בעת תאונה. בטרנספורמציה לרמת הנמשל, התרופות מקבלות את התפקיד הכפול דלעיל, כאשר הפעם

התרופות הפסיכיאטריות פועלות כנגד ההתקפים הפסיכופתולוגיים אך על הצד השני של המאזניים לוחצות תופעות הלוואי. כאשר הבנתי לפני שנים את המורכבות הזו, החלטתי שלטובתי כדאי לי ליטול תרופות.

בכוחם של משלים לפזר דעות קדומות כמו גם לתקן טעויות בתפישת העצמי של המתמודדים ובהערכתם על ידי בני משפחותיהם. לדוגמה, טעות נפוצה קשורה להערכה מופרזת של היכולת, בעיקר כאשר המתמודד/ת בעלת/ת כישורים ראויים לציין. תיקון הטעות עשוי להוריד מהמתמודדים לחץ מיותר ומוקד מצד בני משפחותיהם ולהעלותם על דרך של ההערכה מציאותית ויעילה יותר ועל מסלול התפתחות קל והדרגתי יותר.

לאדם שחלה במחלת נפש בדרך כלל קשה להשתקם. קשה לו לרכוש השכלה, אפילו אם הוא מבוך בכשרונות מגוונים. דומה העניין לשולחן שעליו מונחים חפצים בערימה גדולה. כאשר שולחן כזה מתחיל להתגרר באופן משמעותי, הוא אינו יכול להחזיק את החפצים והם נופלים ארצה. גם אדם המבוך בכשרונות רבים לא יוכל לעשות בהם שימוש כאשר המערכת הנפשית אינה יציבה, קל וחומר כאשר היא קורסת מדי פעם.

באחד האשפוזים הכרתי אדם שנתפש בעיני הסביבה כמפגר. הוא כמעט לא היה מסוגל לדבר ונראה היה כי לא הבין דבר מהמתרחש סביבו. לאחר שבועות אחדים חלה הטבה במצבו וכולנו הופתענו לגלות בעל תואר דוקטור למתמטיקה. התברר שכל התקופה הזו הוא סבל מדיכאון עמוק שהאפיל על תכונותיו ועל יכולותיו האמיתיות.

ההדיוטות סבורים כי אין צורך רב בפסיכותרפיה, כיוון שהחיים עצמם מזמנים לנו התמודדויות שונות ו"מטפלים" בנו באופן רצוף.

היה היה אדם ששבר את אצבעות רגליו. לאחר הסרת הגבס, הוא נוכח לדעת שאצבעותיו אינן מסוגלות לנוע כמקודם. פנה האיש לרופאו והלה אמר לו שהוא חייב לצעוד 20 ק"מ בכל יום. צעד האיש והתענה מאוד, אך אצבעותיו נותרו מוגבלות כפי שהיו. הצערות הממושכות אולי שיפרו את כושרו הגופני, מן הסתם חיזקו את רגליו ואולי היו להן יתרונות נוספים, אך הן לא הועילו לאצבעותיו. האיש היה זקוק לפיזיותרפיה מתאימה ומיוחדת.

כלומר, החיים פועלים עלינו באופן רנומאלי ולא דווקא בנקודות התורפה שעומדות בבסיס הפסיכופתולוגיה שלנו. לשם כך נדרש אבחון מדויק ובעקבותיו טיפול נפשי אישי וממוקד. פעמים רבות מתלבטים המטפלים ומהססים לתת מידע למטופליהם על אודות הטיפולים הנפשיים. אם המטופלים יידעו מראש כי הטיפול עשוי להסב גם כאב וסבל, עלול הדבר לחבל בכוונות לחוות את התהליך הפסיכותרפויטי. למרות זאת, יש לכבד את זכותו של המתמודד להחליט לגבי חייו ולהקפיד על קבלת הסכמה מדעת לטיפול.

אחת השאלות הקשות בתחום בריאות הנפש היא מה ההבדל בין שיקום לפסיכותרפיה? ייתכן שתשובתי אינה מדויקת לגמרי, אך אני מקווה שיש בה כדי לתת חומר למחשבה:

אדם גר באחד החדרים הקטנים של וילה ענקית. הוא מכיר רק את חדרו הקט והצפוף שבו שורר אי סדר מוחלט. הוא כלל אינו יודע שיש חדרים נוספים ריקים באותה וילה. ברור לכל שיש הבדל בין מתן סיוע לאותו אדם בסידור וארגון חדרו הקטן לבין פתיחת חדרים נוספים בפניו והעמדתם לרשותו הבלעדית. אכן יש אנשים רבים המסוגלים לעזור לנו למלא מצברים מרוקנים ואף לגרום שינוי משמעותי בחיינו במסגרת הפוטנציאל הנתון. זהו שיקום. כלומר, אפשר לעזור למטופל, באמצעות שיקומו, לנצל את הפוטנציאל הקיים בו, אולם רק טיפול נפשי עמוק יכול להרחיב את הפוטנציאל הקיים ולאפשר לנו להרחיב אופקים ולכבוש שדות חדשים.

משל זה עלול להעלות תמיהות. הרי בלתי אפשרי לכאורה להגדיל ולהרחיב פוטנציאל, שכן זה כולל את כל מה שקיים בכוח ולא בפועל. אולם, אם נזכור כי מטרת הטיפול הראשית היא גרילה וצמיחה, נוכל לקבל את ההנחה כי גם הפוטנציאל עשוי להתפתח.

ציאל רופא, ראש עמותת מל"מ - מתמודדים למען מתמודדים



כלכלה ובריאות הנפש

סוגיות מחקריות העולות מהיבטים כלכליים שונים
של הרפורמה הביטוחית בבריאות הנפש

פרופ' גבי בן-נן, ד"ר שולי ברמלי-גרינברג

דאגה לחולים במחלות ממושכות, בייחוד בתחום מחלות הזיקנה ומחלות הנפש, רחוקה מלהניח את הדעת. השירותים לחולי הנפש והקשישים, שהם אוכלוסיה בסיכון, נופלים בתחום האפור, הבלתי מוגדר, מבחינת חובות קופות החולים למבוטחיהן. "... כך קבעה ועדת נתניהו (1990) אשר המליצה להעביר את שירותי בריאות הנפש לאחריות קופות החולים. ואכן, בחוק ביטוח בריאות ממלכתי (1995) נקבע העיקרון כי האחריות לשירותי בריאות הנפש תעבור בתוך שלוש שנים מאחריות המדינה לאחריותן של קופות החולים*.

מחקרים רבים הראו שאנשים מגיבים בצורה חדה יותר לשינויים במחיר בביקוש לשירותי בריאות הנפש לעומת שירותי בריאות אחרים. לשיעורי ההשתתפויות העצמיות והמחירים יש השפעה מרכזית במידת "ההצלחה" של כל מודל אספקת השירותים

של זמן סביר, מרחק סביר ואיכות סבירה של מתן השירות?

- מה צריך להיות מנגנון העדכון הטכנולוגי של סל בריאות הנפש? האם יש לצרף למנגנון הכללי של ועדת הסל הקיים כיום או שמא יש (לפחות בטווח הקצר) לקיים מנגנון נפרד של עדכון טכנולוגי בתחום בריאות הנפש?
- האם הזכאות לסל בריאות הנפש תהיה תלויה תקציב (כפי שהוצע לגבי סל השיקום) או שלא (כפי שהדבר קיים לגבי סל השירותים הנוכחי)?
- האם בתהליך התמחור של "עלות הסל" לשירותי בריאות הנפש יש מקום לכלול רשתות ביטוח כדי לצמצם את חוסר הוודאות הפיננסי הכרוך במהלך (לפחות בטווח הקצר), או שמא בקביעת עלות סל בריאות הנפש יש לכלול מקדם התייעלות?
- האם יש מקום "לסמן" את המקורות למימון שירותי בריאות הנפש באופן נפרד מעלות הסל הכוללת?
- האם לאמץ את מנגנוני עדכון המחירים, דמוגרפיה והטכנולוגיה הקיימים כיום לגבי הסל הבסיסי או שמא יש לבצע התאמות במנגנון זה לסל הייחודי של בריאות הנפש?

חוסר ההתאמה בין צורכי הבריאות והשימוש בשירותי בריאות הנפש בקהילה

אחת הבעיות במערכות בריאות היא הקצאה לא נכונה של טיפולים למטופלים המתבטאת בחוסר התאמה בין היקף השימוש בשירותים ובין צורכי הבריאות של המטופלים – שימוש (טיפול) חסר על ידי אלה שזקוקים לטיפול ושימוש (טיפול) יתר על ידי אלה שלא זקוקים לטיפול שאותו הם מקבלים. קיומם של פערים אלה, במידה שהם אינם נובעים מהבדלים במצב הבריאות ומהעדפות של הפרטים, מצביע על חוסר יעילות המערכת (גלור וברמלי-גרינברג, 2007; McGuire et al, 2006).

במערכות בריאות שבהן מוסדרת האחריות לשירותי בריאות הנפש באמצעות מודל ביטוחי, שכחה התופעה שבא "שימוש חסר" ו"שימוש יתר" מתקיימים בכפיפה אחת. למשל, בארצות הברית Frank & Glied (2006) מצאו כי מספר המקבלים טיפול נפשי ראוי עלה ב-50 השנים האחרונות. אולם, חולים רבים עדיין אינם מקבלים את הטיפול המתאים או המספיק לו הם זקוקים. Frank & McGuire (2000) מציינים כי מנתוני סקר הבריאות האמריקאי עולה כי רק כרבע מאלה שיש להם בעיה נפשית מאובחנת קיבלו טיפול כלשהו בשנה האחרונה. שיעורי טיפול נמוכים מתקיימים גם בקרב אלה הסובלים ממחלת נפש חמורה. רק 36 אחוז מאלה שאובחנו כסובלים ממאניה-דיפרסיה או מדיפרסיה חמורה מטופלים בשנה. במקביל, כשמונה אחוזים מהפרטים ללא בעיית נפש מאובחנת מקבלים טיפול נפשי כלשהו. פרטים אלה מבקרים אצל מטפל נפשי מספר דומה של ביקורים בשנה כמו אלה עם בעיה נפשית מאובחנת (7.9 ביקורים בשנה לעומת 9.3 ביקורים בהתאמה).

בישראל, מנתוני סקר הבריאות הלאומי עולה כי תופעת ה"שימוש החסר" בשירותי בריאות הנפש היא תופעה שכיחה. מהסקר עולה כי כעשרה אחוזים מהאוכלוסיה הכללית קיבלו טיפול נפשי כלשהו בשנה האחרונה. אולם, רק 34 אחוז בקרב אלה שאובחנו כבעלי הפרעת רגש או חרדה קיבלו טיפול כזה. לעומת זאת, רק שמונה אחוזים מאלה שאינם מאובחנים קיבלו טיפול כזה. זאת ועוד, מהנתונים עולה כי כמחצית מהמטופלים אצל מומחה בריאות הנפש לא אובחנו כבעלי הפרעת רגש או חרדה וגם אין להם כל מגבלה בעבודה שנובעת מבעיה נפשית (Levinson et al, 2007b).

על בסיס קביעה זו של חוק ביטוח בריאות ממלכתי נעשו הכנות במשרד הבריאות ובקופות החולים לקראת רפורמה ביטוחית בשירותי בריאות הנפש ותאריך היעד הראשון לביצועה נקבע לכחצי שנה אחרי הפעלת חוק ביטוח בריאות (יוני 1995). מאז חלו מספר התפתחויות בעמדות המדינה לגבי יישומה של הרפורמה: בחוק ההסדרים 1997 בוטלה החובה שנקבעה בחוק להעביר את השירותים שנכללו בתוספת השלישית לתוספת השנייה. בסוף שנות ה-90 הוקמו שלוש ועדות שתפקידן היה להעריך ולבחון את היעדים לרפורמה ולגבש את התפישה ואת הדרך ליישום העברת האחריות הביטוחית לחולי הנפש מהמדינה לקופות החולים. בהחלטת ממשלה מספר 2905 מינואר 2003 נקבע כי שירותי בריאות הנפש יועברו לאחריות קופות החולים במסגרת התוספת השנייה לחוק ביטוח בריאות ממלכתי, התשנ"ד-1994, בתוך שישה חודשים. בספטמבר 2006 נחתם הסכם הרפורמה בין משרד הבריאות למשרד האוצר, ההסכם אשר אושר בהחלטת ממשלה מספר 4702 מפברואר 2006 שבו נקבע כי תאריך היעד להעברה זו יהיה בינואר 2007. בשנה זו הוחל בתהליכי החקיקה הנדרשים, אולם עם פירוזה של הכנסת (פברואר 2009), נדחתה פעם נוספת העברת האחריות הביטוחית לשירותי בריאות הנפש לידי קופות החולים.

לרפורמה במתכונתה האחרונה (2006) הוגדרו שתי מטרות עיקריות:

- שילוב האחריות הביטוחית של הטיפול הגופני והנפשי תחת קורת גג ארגונית אחת (קופות החולים) – כאמצעי להגברת יעילות המערכת ושיפור איכותה בעיקר באמצעות שיפור הרצף הטיפולי.
 - חיזוק מערכי שירותי בריאות הנפש הקהילתיים – הן כתחליף לשירות אשפוז פסיכיאטרי והן כתחליף לשירותים רפואיים כלליים בקהילה.
- במאמר זה יוצגו ההנחות העיקריות שעמדו בבסיס הרפורמה בבריאות הנפש כפי שנוסחה בשנת 2006 וניתוחן הסוגיות המחקריות המרכזיות העולות בהקשר להנחות אלו.

הגדרת סל שירותי בריאות הנפש, עלותו ומנגנון עדכון

אחת הסוגיות המרכזיות שבהן עסקו מעצבי חוק ביטוח בריאות ממלכתי היתה הגדרתו בחקיקה של סל השירותים שלו זכאים תושבי המדינה. היו שדגלו בהגדרה כללית של זכאות לתחומי שירות מבלי לדרת לרמת פירוט גבוהה וזאת בטענה שסל שירותי בריאות הוא סל דינאמי וכן שהגדרה מפורטת קובעת גם מה לא כלול בסל הזכאות. מאידך, היו שציינו כי אין להשאיר לשיקול הדעת של הקופה את הגדרת הסל ויש לפרט עד כמה שאפשר את השירותים והזכאות בסל, שכן בהעדר פירוט בחוק, השירות לא יינתן. המחוקק בחוק ביטוח בריאות ממלכתי בחר במתווה הפירוט המפורט ואכן רמת הפירוט של סל השירותים הכלול בחוק ביטוח בריאות בישראל היא גבוהה ביחס לרמות פירוט מקבילות של סלי שירותי בריאות ציבוריים בעולם המערבי.

במקביל לסוגיה עקרונית זו, נדונה בהרחבה סוגיית קביעת "עלות הסל" ומנגנון עדכון בגין שינויי מחירים, דמוגרפיה וטכנולוגיה. למול העמדה שביקשה להותיר את מנגנוני העדכון פתוחים למשא ומתן תקציבי מתחדש בכל שנה, עמדה העמדה שיש לכמת ולעגן בחקיקה את מקדמי העדכון בכל מרכיב ומרכיב.

חוק ביטוח בריאות בחר בדרך ביניים של מנגנון עדכון אשר חלקו מעוגן בחקיקה (עדכון מחירים) וחלקו נקבע במסגרת סדרי העדיפויות התקציביות בכל שנה (עדכון דמוגרפי וטכנולוגי).

עם ההחלטה לכלול את הזכאות לשירותי בריאות הנפש במסגרת חוק ביטוח בריאות ממלכתי, עלו בשנית כל אותן סוגיות מרכזיות של הגדרת הסל, הגדרת "עלות הסל" ומנגנון עדכון בהקשר של שירותי בריאות הנפש.

לאור האמור לעיל שאלות המחקר העיקריות העולות הן:

- מהי רמת הפירוט של סל שירותי בריאות הנפש שאותה יש להגדיר בחקיקה והאם יש להתייחס לסל השירותים בבריאות הנפש גם לממדים מפורטים יותר

מנתוני סקר הבריאות הלאומי בישראל עולה כי תופעת ה"שימוש החסר" בשירותי בריאות הנפש היא תופעה שכיחה: כעשרה אחוזים מהאוכלוסיה הכללית קיבלו טיפול נפשי כלשהו בשנה האחרונה, אולם רק 34 אחוז בקרב אלה שאובחנו כבעלי הפרעת רגש או חרדה קיבלו טיפול כזה. לעומת זאת, רק שמונה אחוזים מאלה שאינם מאובחנים קיבלו טיפול כזה

מיטות האשפוז בבריאות הנפש ירד יותר מפי שניים מאז הפעלת חוק ביטוח בריאות ממלכתי ועד היום (מכ-6,800 מיטות בשנת 1995 ל-3,400 מיטות בשנת 2008). מערכת שירותי בריאות הנפש בקהילה אופיינה בפיתוח יחסית מוגבל אשר לא סיפק מענה ראוי לצורכי הבריאות הקהילתיים של חולי הנפש. בישראל, יישמו מודלים של אספקת שירותי בריאות נפש בקהילה. בתחילת שנות ה-2000 הרפורמה השיקומית והרפורמה המבנית יישמו במידה לא מבוטלת של הצלחה והיו שלובות זו בזו. עיקרה של הרפורמה השיקומית הוא בחוק שיקום נכי הנפש בקהילה (2000). בעקבות חוק זה הופנו משאבים רבים לשיקום נכי נפש בקהילה ופיתוח שירותים קהילתיים תומכים לנכי הנפש אשר אפשרו את צמצום המיטות הפסיכיאטריות ברפורמה המבנית. מטרתה של הרפורמה המבנית הייתה להפחית ב-50 אחוז את מספר מיטות האשפוז הפסיכיאטריות. הרפורמה המבנית פינתה משאבים, שהופנו בעבר לאשפוז, למשאבי שיקום בקהילה.

הפער בין היקף המקורות המובטח כיום להפעלת הרפורמה הביטוחית ובין אומדני העלות של יישום הרפורמה הוא אחד המכשולים העומדים כיום בפני יישום הרפורמה: למול ההנחה כי תגבור השירותים הקהילתיים יצמצם ביקוש וצריכה של שירותי האשפוז ויפנה משאבים למימון הרפורמה (כפי שקרה בעבר עם הרפורמה השיקומית והמבנית), מוצגת גם טענה הפוכה שלפיה צמצום הביקוש והצריכה של שירותי האשפוז כבר מוצה והעלויות הנחסכות ממנו כבר אינן זמינות כמקור למימון הרפורמה, בעוד הביקושים לשירותי בריאות הנפש בקהילה יכולים לעלות מעבר לעלייה החזויה והמתקצבת המובנת ברפורמה הביטוחית.

שאלות המחקר העיקריות העולות בהקשר זה הן:

- האם מגמת הירידה בדפוסי השימוש בשירותי אשפוז תימשך גם לאחר יישום הרפורמה?
- מה יהיה אופיו של השינוי בדפוסי האשפוז הפסיכיאטרי לאורך זמן (שיעור הקבלות, שהות ממוצעת, שיעור הקבלות החוזרות, שיעור המאושפזים מעל שנה וכדומה)?
- האם ירידה בשיעורי האשפוז (למול העלייה הצפויה בשימוש בשירותים הקהילתיים) תביא לחיסכון בעלויות, או שמא עלות הגידול בשימוש בשירותים קהילתיים תעלה על החיסכון בשימוש בשירותי אשפוז?
- כיצד ישפיעו מגמות השימוש העתידיות בשירותי בריאות הנפש על מרפאות בריאות הנפש הממשלתיות?
- כיצד ישפיעו מגמות השימוש העתידיות בשירותי בריאות הנפש על בתי החולים הממשלתיים?
- מה יהיו דפוסי ההתחשבות שיתגבשו לאורך זמן בין קופות החולים ובתי החולים לבריאות הנפש?
- עד כמה דפוסי התחשבות אלה יהיו שונים מדפוסי ההתחשבות בין קופות החולים ובתי החולים ברפואה הכללית?
- מה יהיו דפוסי ההתחשבות שיתגבשו לאורך זמן בין קופות החולים ובתי החולים?
- עד כמה תמשיך להתבסס מגמת הפיתוח של שירותי בריאות קהילתיים באמצעות בתי חולים לחולי נפש?

מערכי המידע הנוכחי על השימוש בשירותי בריאות הנפש בקהילה הם חלקיים ומצויים בעיקר במרפאות בריאות הנפש הממשלתיות, אולם ההנחה הכלכלית המרכזית הראשונה שעמדה בפני מקבלי ההחלטות כמעט בכל הצעות הרפורמה בבריאות הנפש שעלו במהלך השנים הייתה כי יש שימוש חסר בשירותי בריאות הנפש בקהילה, הנובע, בין השאר, מבעיות של סטיגמה, חוסר מודעות ולעתים גם בשל העדרן של תשתיות שירותים.

בהתבסס על הנחת עבודה זו (אשר אומתה על ידי סקר הבריאות הלאומי), הוגדרו ותוקצבו בנסיחי הרפורמה האחרונים יעדים כמותיים לעלייה בשימוש בשירותי בריאות הנפש בקהילה - יעדים שהיו גבוהים כמעט פי שניים משיעור השימוש הנוכחי בשירותי בריאות הנפש בקהילה. לאור האמור לעיל והמידע החסר במערכת, שאלות המחקר העיקריות העולות הן:

- מהם החסמים הנוכחיים בפני השימוש בשירותי בריאות הנפש בקהילה כיום?
- האם קיימים פערים בדפוסי השימוש בשירותי בריאות הנפש בקהילה בין קבוצות אוכלוסיה (על בסיס אזורים גיאוגרפיים, מוצא אתני, מעמד סוציו-כלכלי ועוד), שאינם נובעים ממצב בריאות?
- האם קיימים הבדלים בדפוסי צריכת שירותי בריאות הנפש בקהילה בין המודלים השונים של אספקת השירותים לפי מסגרת קבלת הטיפול?
- האם הקביעה הנורמטיבית של מכסת הביקורים הרצויה המפורטת בהצעת הרפורמה היא אכן המכסה הראויה?
- האם עיגון הזכויות לשירותי הפסיכיאטריה הרכה בחוק עשוי להעלות את רמת השימושים עד לרמה של שימוש עורך?
- האם שילוב הטיפול בבריאות הנפש בקהילה גם על ידי הרופא הראשוני ישפר את איכות הטיפול בקהילה ויביא לחיסכון?
- האם שילוב הטיפול בבריאות הנפש בקהילה גם על ידי הרופא הראשוני ישפר את יעילות אספקת השירות?
- האם יהיה שינוי בתהליך הטיפולי בחולי בריאות הנפש (דגש על טיפול תרופתי כאמצעי לחיסכון בעלויות), ואם כן, באיזו מידה ומה יהיו ההשלכות של כך (לחיוב ולשלילה)?
- האם יחולו שינויים ברמת שביעות הרצון של המטופלים ומשפחותיהם?
- האם יחול שינוי בסטיגמה בעקבות הרפורמה והאם שינוי זה יביא לעלייה/ירידה בצריכת השירותים?
- האם לסגירת המרפאות שבבעלות משרד הבריאות תהיה השפעה על הרחבת השירותים הקהילתיים, או שמא יימצאו על ידי הקופות פתרונות חלופיים?
- מה הם דפוסי היערכות הקופות לפיתוח שירותים קהילתיים, כגון: רכש שירותים מגורמים פרטיים/ציבוריים, אספקה ישירה במרפאות בריאות הנפש או ברופאים עצמאיים, שילוב במרפאות כלליות של הקופה ועוד?

הקשר בין תגבור השירותים הקהילתיים וצמצום הניקוש וצריכה של שירותי האשפוז

מדיניות האל-מיסוד (deinstitutionalization) בשירותי בריאות הנפש מקודמת ברוב העולם המערבי כבר יותר משני עשורים. למרות זאת, אין הסכמה לגבי המודל הרצוי של אספקת השירותים בקהילה. כתוצאה מכך, המודלים המיושמים בקהילה שונים מאוד בין מדינה למדינה ולעתים אף בין אזור לאזור באותה מדינה. במדינות רבות שכבר בחרו לעבור למערכת בריאות נפש ממוקדת בקהילה (למשל, בריטניה), או הטמיעו שירותים קהילתיים ניכרים במערכת ממוקדת בתי חולים (למשל, הולנד ופורטוגל), עדיין יש מספר גבוה של מיטות פסיכיאטריות ולא אומצה סופית מערכת השירותים הקהילתיים הרצויה (Amaddeo et al. 2007).

למרות שלאורך השנים נעשו בישראל מספר פעולות יוזמות על ידי קובעי המדיניות לתגבור שירותי בריאות הנפש בקהילה כפתרון טיפולי חליפי למסגרות הטיפול האשפוזי, בחינתן של מגמות אלו בפועל לאורך השנים מלמדת על חוסר איוון במתווה ההתקדמות על שני צירים אלה של שינוי: בעוד שמספר

מדיניות מערך השתתפות העצמית בשירותי בריאות הנפש

חוק ביטוח בריאות ממלכתי אימץ בשנת 1995 את מסגרות הדיקפי ההשתתפויות העצמיות שהיו קיימים ערב הפעלת החוק. לקראת סוף 1998 הורחבו היקפי ההשתתפויות העצמיות תוך ייקור תעריפי ההשתתפות העצמית לתרופות ואישור גביית אגרת ביקור אצל רופא מקצועי. מהלכים אלה נומקו ברצון למנוע צריכה עודפת של שירותים ותוספת הכנסה לקופות החולים. עם ההחלטה על העברת שירותי בריאות הנפש לאחריות קופות החולים, עלתה שאלת המדיניות הראויה של ההשתתפות העצמית בתחום זה. הצעת הרפורמה בבריאות הנפש אימצה את עקרונות התשלומים החלים כיום על הסל הבסיסי תוך ביצוע מספר התאמות.

לאור האמור לעיל, יש לזכור כי אחד המאפיינים של הביקוש לשירותי בריאות הנפש הוא גמישות הביקוש לשירותים בקהילה ביחס למחיר. מחקרים רבים הראו שאנשים מגיבים בצורה חדה יותר לשינויים במחיר בביקוש לשירותי בריאות הנפש לעומת שירותי בריאות אחרים (Frank & McGuire, 2000; Ettner & Schoenbaum, 2007; Lo Sasso & Lyons, 2002). כלומר, לשיעורי ההשתתפויות העצמיות והמחירים יש השפעה מרכזית במידת "ההצלחה" של כל מודל אספקת השירותים. אולם, הביקוש לשירותי בריאות הנפש בקהילה רגיש גם למקום שבו ניתן הטיפול, לסוג המטפל (שטרך ואחרים; 2007, גרוס ואחרים; 2008; Glied, 2007) ולסוג הטיפול המוצע (למשל Edlund et al, 2002) מצאו שאנשים עם בעיות בריאות נפש המטופלים באופן משולב בתרופות ובשירות נוספים פחות פרוש באמצע הטיפול מאשר אלה המטופלים רק בשירות או רק בתרופות.

לכן, בבריאות הנפש, הגורם המבטח המחליט על מודל אספקת השירותים (למשל, קופת חולים) יכול להשפיע בצורה חדה על הביקוש לשירותים (באמצעות השתתפויות עצמיות, הנחות, מכסות טיפולים, בחירת המטפלים, כמות ומומחיות המטפלים, המקום שבו מסופק השירות ועוד) (Ettner & Schoenbaum, 2007; Frank et al, 1997; Frank & McGuire, 2000; Newhouse et al, 1997). בהולנד, מחקר שברק את השימוש בשירותי בריאות הנפש של משקי בית, בשנים 1995-1979, מצא כי סך השימוש בשירותי בריאות הנפש כמעט הוכפל בשנים אלו, כתוצאה משינויים מבניים במערך אספקת בריאות הנפש באמצע שנות ה-80 (Ten Have et al, 2005).

- על רקע אפיונים אלה, שאלות המחקר העיקריות העולות בהקשר זה הן:
 - האם קיומן של ההשתתפויות עצמיות לשירותי בריאות הנפש בקהילה עשוי להוות חסם בפני צריכה נחוצה של שירותים אלה?
 - האם יש להרחיב את מעגל ההנחות, הפטורים והתקרות על השתתפויות עצמיות בשירותי בריאות הנפש?
 - האם מדיניות השתתפות עצמית לביקור אצל רופא מקצועי צריכה להיות אחידה במגזר הציבורי הפרטי?
 - האם יש לבצע הבחנה בין חולי נפש כרוניים לחולים אחרים?

הקצאת המקורות וקביעת מקדמי הקפיטציה

הצעת הרפורמה הביטוחית המונחת כיום על שולחנה של הכנסת מניחה שלוש הנחות יסוד לגבי דרכי החלוקה של המקורות למימון הרפורמה והן:

- המקורות שיעמדו לרשות קופות החולים לביצוע הרפורמה יתווספו לסך כל מקורות החוק (ולא יהיו מיועדים או מסומנים לנושא בריאות הנפש בלבד).
- נוסחת הקצאת המקורות לחוק מבוססת על התפלגות צריכת ימי אשפוז (70 אחוז) ודפוסי השימוש במרפאות בריאות הנפש הממשלתיות (30 אחוז);
- קביעת מקדמי הקפיטציה של השירותים בקהילה מבוססת על שתי קבוצות גיל (0-24 ו-25+), שלכל אחת מהן מיוחסת כמות טיפול אמבולטורי רצויה.

נוסחת הקצאת מקורות לקופות חולים נועדה להשיג שתי מטרות עיקריות:

- לתת פיצוי הוגן לגורם המבטח שיבטא את צפי הצריכה החזוי של קבוצות סיכון שונות.

מסקר הבריאות הלאומי שנעשה בישראל עולה כי היארעות הפרעות רגש וחרדה וכן חומרת ההפרעה קשורות למשתנים חברתיים-כלכליים. למשל, חומרת ההפרעה נמצאה קשורה למין ולהכנסה, כך שלנשים ועניים הסובלים מהפרעת רגש או חרדה סיכוי גבוה יותר להפרעה חמורה יותר. כמו כן, מצב משפחתי נמצא משפיע גם על ההיארעות של ההפרעות וגם על חומרת ההפרעה

- לצמצם במידת האפשר את תופעת הסינון של מבטחים בעלי סכון גבוה והעדפת מבטחים בעלי סיכון נמוך (Cream Skimming). החשיבות הרבה של הקצאת מקורות וקביעת מקדמי קפיטציה ייחודיים לשירותי בריאות הנפש נבעת מהעובדה שחלק גדול מחולי הנפש הם חולים כרוניים וכן בשל העובדה ש"מקדמי הסיכון" של חולי הנפש שונים ממקדמי הסיכון ברפואה הכללית.
- הביקוש לשירותי בריאות הנפש מאופיין בקשר ההדוק בין מחלות נפש ומאפיינים חברתיים-כלכליים. מסקר הבריאות הלאומי שנעשה בישראל עולה כי היארעות הפרעות רגש וחרדה וכן חומרת ההפרעה קשורות למשתנים חברתיים-כלכליים. למשל, חומרת ההפרעה נמצאה קשורה למין ולהכנסה, כך שלנשים ועניים הסובלים מהפרעת רגש או חרדה סיכוי גבוה יותר להפרעה חמורה יותר. כמו כן, מצב משפחתי נמצא משפיע גם על ההיארעות של ההפרעות וגם על חומרת ההפרעה. כך שאלה ללא בני זוג סיכוי כמעט כפול לחוות הפרעת רגש או חרדה והסיכוי שלהם שההפרעה ממנה הם סובלים תהיה חמורה גבוה ב-70 אחוז מזה של אלה החיים עם בן זוג (Levinson et al, 2007a). עוד בישראל, גרוס, ברמלי-גרינברג וויצברג (2008) מצאו כי 32 אחוז מהאוכלוסיה הבוגרת חשו אי פעם מצוקה נפשית שקשה היה להם להתמודד איתה לבד. נמצאו הבדלים בשיעורי המצוקה המדווחים לפי מאפייני האוכלוסיה. שיעורי המצוקה הנפשית גבוהים במיוחד בקרב האוכלוסיה הערבית (41 אחוז), בקרב חולים כרוניים (42 אחוז), בעלי הכנסה נמוכה (36 אחוז), בעלי השכלה נמוכה (43 אחוז), קשישים (36 אחוז) ונשים (40 אחוז).
- גם הספרות המעולם מצביעה על הבדלים בהיארעות (ובשכיחות) של בעיות נפשיות לפי מאפיינים חברתיים-כלכליים. למשל, בארצות הברית, בסקר הבריאות הלאומי נמצא כי גברים נשואים, בעלי השכלה והכנסה גבוהים ואלה הגרים באזור עירוני הם אלה שהסיכוי שלהם להיות בעלי הפרעת רגש או חרדה כלשהי נמוך לעומת האחרים. לעומת זאת, לנשים, ללא נשואים, לאלה בעלי השכלה והכנסה נמוכות ואלה הגרים באזור שאינו כפרי יש סיכוי גבוה יותר מאחרים להיות עם יותר מהפרעה נפשית אחת (Kessler et al, 2005). הבדלים קיימים גם לפי מוצא אתני (Wells et al, 2001; Breslau et al, 2005).
- היקף המקורות המובטח למימון הפעלת הרפורמה הביטוחית מתבסס כאמור על מספר הנחות יסוד לגבי דפוסי השימוש העתידיים בשירותי בריאות הנפש האפשריים והקהילתיים. בהנחות אלו קיים מרכיב גדול של חוסר ודאות (בעיקר בתחום השימוש בשירותי בריאות הנפש בקהילה). על רקע חוסר ודאות זה והרצון לצמצמו, הוצג הרעיון של "צביעת" מקורות הרפורמה בבריאות הנפש והבטחת רשת ביטחון למצבים שבהם מתווה הישום של הרפורמה יחרוג מהמתווה המתוכנן.
- לאור האמור לעיל, שאלות המחקר הן:
 - מה הם היתרונות והחסרונות של הקצאה לא ייעודית לתחום בריאות הנפש?
 - האם הוצאות קופות החולים על שירותי בריאות הנפש יעלו או ירדו כתוצאה מאימוץ עיקרון זה?
 - מהם המשתנים שעל בסיסם יש להשתית את נוסחת ההקצאה לשירותי בריאות הנפש (מצב סוציו-כלכלי, קיצבת נכות נפש, או משתני "צורך" אחרים)?

• כיצד תשפיע נוסחת ההקצאה הנוכחית על התנהגות קופות החולים בפן של סינון מבוססים חולי נפש והקצאת המשאבים לאוכלוסיה זו?

• כיצד הכללתם של משתנים נוספים בנוסחת ההקצאה עשויה להשפיע על חלוקת המקורות בין הקופות?

• כיצד הכללתם של משתנים נוספים עשויה להשפיע על התמריצים מהיבט של סינון מבוססים?

• האם שתי קבוצות הגיל הכלולות בנוסחת ההקצאה הנוכחית הן קבוצות הגיל היחידות המגדירות את ההבדלים בשימוש בשירותים? מה עם אנשים באמצע החיים?

• האם יש לקבוע תקרת ביקורים בממוצע כבסיס להקצאה? ואם כן, מהי תקרה זו?

לסיכום, חוק ביטוח בריאות ממלכתי הושתת על מספר עקרונות יסוד שהכתיבו את מערך היחסים שבין הקופה והמדינה ובין הקופה והמבוטח. עקרונות אלה כללו הגדרת סל שירותים, הגדרת "עלות סל", הגדרת מנגנוני ערכון למימון הסל, הגדרת דרכי הקצאה של עלות הסל, מדיניות השתתפות עצמית ועוד.

כל הצעות הרפורמה בבריאות הנפש אשר עלו במהלך השנים אימצו את התפישה לפיה העברת האחריות לשירותי בריאות הנפש לקופות החולים תתבסס על עקרונות וכללי הפעולה של חוק ביטוח בריאות ממלכתי. יחד עם זאת, בשל ייחודיות השירות היה צורך (ויהיה צורך גם בעתיד) לבצע התאמות של עקרונות כלליים אלה לאופי הייחודי של השירות.

בסיכומי הדיונים בכנסים המלח העשירי (יוני 2009) נכתב: "כל הנסיונות להעביר את הרפורמה הביטוחית סבלו מחוסר נתונים הזמינים לכולם ובסיס מחקר. אלה פגעו ביכולת של הצדדים להגיע להסכמות ועוררו חששות, שלפעמים לא היו מוצדקים, כלפי המניעים של הצדדים השונים... כתוצאה מכך נפגע האמון

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

והמחויבות של הצדדים להעביר את הרפורמה" (עמ' 34, שם).

חשיבות המאמר היא בעיקר בהכוונה עתידית של העשייה המחקרית הנוצחית בין השאר ל"פיזור הערפל" שעליו הצביע כנס ים המלח האחרון.

במסגרת מאמר זה ניסנו לבחון ולסקור את ההנחות המרכזיות שעמדו בבסיס הרפורמה בבריאות הנפש כפי שהוגדרה לאחרונה ואת הסוגיות המחקריות העיקריות העולות מהן. המאמר הציג את שאלות המחקר הקשורות למידת ההתאמה של עקרונות חוק ביטוח בריאות ממלכתי למאפיינים הייחודיים של אוכלוסיית חולי בריאות הנפש. במסגרת זו שאלנו שאלות על השפעות מאפייני אוכלוסיית בריאות הנפש, על המעטפת הכלכלית של הרפורמה (עלות הסל, הקצאת המקורות, מנגנוני ההשתתפות העצמית ועוד). בנוסף, ניסנו למפות את עיקרי השאלות המחקריות הנוגעות לרפואי הפעילות של השחקנים המרכזיים במערכת לאחר הפעלתה של הרפורמה.

פרופ' גבי בן-נח, בית הספר לניהול, המחלקה לניהול מערכות בריאות, אוניברסיטת בן גוריון. ד"ר שולי ברמלי-גרינברג, מאיר-ג'וינט, מכון ברוקדייל

***המלצת ועדת נתניהו התייחסה למכלול שירותי הבריאות שהיו מצויים באותה עת באחריות משרד הבריאות ובהם שירותי בריאות הנפש, שירותי אשפוז בסיעודי ושירותי רפואה מונעת אישית. חוק ביטוח בריאות ממלכתי אימץ המלצה זו וקבע לוחות זמנים ליישומה.**

****הגדרת "עלות הסל" קובעת את היקף המקורות העומדים לרשות יישומי של החוק ומימנה גם נגזר היקף השתתפות תקציב המדינה במימון.**

*****יש לציין כי שאלה זו מלמדת על מצוקה נפשית נתפשת ולא על אבחנה של הפרעה פסיכיאטרית.**

אבירם, א. 2006. "עליות שירותי בריאות נפש קהילתיות: גורמים מעכבים וגורמים מאפשרים שינוי במדיניות ובשירותים לבריאות הנפש". יו"ר עמדה, קובצת מחקר במדיניות חברתית. בית הספר לעבודה סוציאלית, האוניברסיטה העברית בירושלים.

אבירם, א. ורח, ה. 2002. "אומדן מספרם של חולי הנפש הכרוניים בישראל: ילדים, קשישים וכלל האוכלוסייה". דוח מחקר, ביה"ס לעבודה סוציאלית ע"ש פאול ברוואל, האוניברסיטה העברית. ירושלים.

גלזר, ברמלי-גרינברג, ש. 2007. "באיו מידה מדידת האכזבה ברפואה תורמת לשיפור בריאותם?" מחלקות בכלכלה מספר 9, הותכנית לכלכלה וחברה, מכון ון-ליי, ירושלים.

גרס, ר. ברמלי-גרינברג, ש. ווירצברג, ר. 2008. "מצוקה נפשית ופוסט קבלת עזרה באוכלוסייה הכללית: ממציא סקר ארצי". ממצאים עקריים מהמחקר "דעת הציבור על רמת השירות ותפקוד מערכת הבריאות 2007". מאיר-ג'וינט-מכון ברוקדייל, ירושלים.

המכון הלאומי לחקר שירותי בריאות ומדיניות בריאות. 2009. "מדוע רפורמות לא מתבצעות חסמים בפני תמורות במערכת הבריאות" טיטה לידון, כנס ים המלח העשירי.

המכון הלאומי לחקר שירותי בריאות ומדיניות בריאות. 2002. "שירותי הבריאות שבאחריות המדינה: התווסף השלישי". דוח סופי כנס ים המלח השלישי עמ' 1-25. מכון גרנט, תל-השומר ועדת החקירה הממלכתית לבדיקת תפקודה ויעילותה של מערכת הבריאות בישראל. 1990. "דוח, כך ראשון דעת הרוב". ירושלים.

משרד הבריאות. 2006. "בריאות הנפש בישראל - שנתון סטטיסטי 2006". ירושלים.

נירל, ג. אק, ג. רח, ב. ברמלי-גרינברג, ש. גרס, ר. "רפורמה בבריאות הנפש: מסמך רקע לתכנון הערכה", מסמך רקע שהוגש לסדרה לידון בסוגיות למחקר הערכת הרפורמה בבריאות הנפש, 23 בינואר, 2008, מאיר-ג'וינט-מכון ברוקדייל.

שוחר, ג. שרשבסקי, י. בידי-אורבך, א., לכמן, מ., זיב, ז. 2007. "סטיגמה, אפליה ובריאות הנפש בישראל: סטיגמה כלפי אנשים שחלו במחלה פסיכיאטרית וכלפי טיפול נפשי" דו-77-478 מאיר-ג'וינט-מכון ברוקדייל, ירושלים.

Amaddeo, F., Becker, T., Fioritti, A., Burti, L., Tansella, M. 2007. "Reforms in community care: the balance between hospital and community-based mental health care" in: Mental Health Policy and Practice Across Europe: the future direction of mental health care. Knapp, M., McDaid, D., Mossialos, E., Thornicroft, G (ed), McGraw Hill: Open University Press

Breslau, J., Kendler, K.S., Su, M., Gaxiola-Aguilar, S., Kessler, R.C., 2005. "Lifetime risk and persistence of psychiatric disorders across ethnic groups in the US" Psychological Medicine 35: 317-327

Ettner, S., Schoenbaum, M., 2007. "The role of economic incentives in improving the quality of mental health care" in: The Elgar Companion to Health Economics Jones, A. M., (ed) Edward Elgar publisher, part V chapter 27 pp: 286-295, Cheltenham Northampton, MA USA

Edlund, M.J., Wang, P.S., Berglund, P.A., Katz, S.J., Lin, E., Kessler, R.C. 2002. "Dropping Out of Mental Health Treatment?: Patterns and Predictors Among Epidemiological Survey Respondents in the US and Ontario" American Journal Psychiatry 159:845-851

Frank, R.G., Glied, S. A. 2006. "Better But Not Well - Mental Health Policy in US since 1950". The Johns Hopkins University Press, Maryland USA

Frank, R.G., McGuire, T.G. 2000. "Economics and Mental Health" In: Handbook

of Health Economics, Culyer, A.J.; Newhouse, J.P. (eds), Chapter 16, pp. 893-955, Elsevier, North Holland.

Frank, R.G., McGuire, T.G., Bae, J.P., Rupp, A. 1997. "Solutions for Adverse Selection in Behavioral Health Care" Health Care Financing Review Vol 18 3:109-122

Glied, S., 2007. "Mental Health Economics and Policy" presentation in: "The Economics of Mental Health Services" symposium. June 20th 2007 Myers-JDC-Brookdale Institute. Jerusalem

Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O., Walters, E.E., 2005. "Prevalence, Severity, and Comorbidity of 12-Month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Replication" Arch Gen Psychiatry 62:617-627

Levinson, D., Zilber, N., Lerner, Y., Grinshpoon, A., Levav I. 2007a. "Prevalence of Mood and Anxiety Disorders in the Community: Results from the Israel National Health Survey". Israel Journal of Psychiatry Vol 44 number 2: 94-103

Levinson, D., Lerner, Y., Zilber, N., Grinshpoon, A., Levav I. 2007b. "Twelve-Month Service Utilization Rates for Mental Health Reasons: Data from the Israel National Health Survey". Israel Journal of Psychiatry Vol 44 number 2: 114-125

Lo Sasso, A.T., Lyons, J.S., 2002. "The Effects of Copayments on Substance Abuse Treatment Expenditures and Treatment Reoccurrence" Psychiatric Services Vol 53 12:1605-1611

McGuire, T.G., Alegria, M., Le Cook, B., Wells, K.B., Zaslavsky, A.M. 2006. "Implementing the Institute of Medicine Definition of Disparities: An Application to Mental Health Care" Health Service Research 41:5 pp:1979-2005

Newhouse, J. P. (1996) "Reimbursing Health Plans and Health Providers: Efficiency in Production versus Selection", in Journal of Economic Literature 34(September):1236-1263.

Wells, K., Klap, R., Koike, A., Sherbourne, C. 2001. "Ethnic Disparities in Unmet Need for Alcoholism, Drug Abuse, and Mental Health Care" American Journal Psychiatry 158:2027-2032

ten Have, M., Meertens, V., Scheepers, P. te Grotenhuis, M., Beekman, A., Vollebergh, W. 2005. "Demand for Mental Health Care and Changes in Service Use Patterns in the Netherlands, 1979-1995" Psychiatric Services Vol 56 11:1409-1415

האם אבד הכל על אבחנת הפרעה דכאונית מג'ורית?

אין עוררין לגבי היתרונות של אבחנה על פי קריטריונים של DSM, ועם זאת, בשנים האחרונות קיימת עלייה במודעות לבעייתיות בשיטה זו, ולפיכך מתעוררת מגמה הקוראת לבדיקה ולהערכה מחודשת של סיווג הדיכאון. להלן הצעה לשבעה תת סוגים של דיכאון

ד"ר פסח ליכטנברג, פרופ' חיים בלמקר

שונים⁸. DSM נמנע באופן מכוון מעניינים שקשורים באטיולוגיה, לפיכך ויתר על תקפות מבנית (Construct validity) ככלי חשוב להקניית מערכת אבחנתית שכוללת גישות שונות ואף סותרות. אולם, עלינו לשקול האם הבנת הדיכאון לא התקדמה מספיק בכדי להבחין בסיביות שונה בסוגים שונים של דיכאון. 2. סיווג הדיכאון צריך לכלול הבחנה בין צורות שונות של דיכאון אשר מגיבות באופן שונה להתערבויות טיפוליות. יש להודות כי הדבר לא תמיד נכון וכך למשל ניתן לטפל בפתוגנים שונים באותה אנטיביוטיקה. למרות זאת, אם גישות טיפוליות חלופיות ימצאו יעילות לסוגים שונים של ההפרעה, הדבר יקנה הצדקה חשובה למערכת אבחנתית אשר תכון את הקלינאי לטיפול היעיל ביותר.

שני הקריטריונים אינם בהכרח נפרדים זה מזה. במידה שיכולנו להבחין בצורה טובה בין גורמים שונים של דיכאון, היינו יכולים בהמשך לגלות טיפולים ספציפיים יותר לסוגים מסוימים של דיכאון. למה הגדרה כה רחבה של "אפידוריה דכאונית מג'ורית" דומה? למצב שבו היינו מאבחנים חוס גבוה כהפרעה בפני עצמה. אז היינו מגלים כי פניצילין, בסך הכל, יעיל יותר מפלצבו אך רק במעט וכי רוב המקרים לא יגיבו לטיפול גם של הדור החדש ביותר של אנטיביוטיקה. סיווג בר תוקף שמבוסס על אטיולוגיה יכול, אם כך, להגביר יעילות טיפול. הקריטריונים על פי פינר (Feighner)¹⁰, אשר היוו השראה ל-DSM III, דרשו כללים נוקשים יותר לקביעת אבחנות: מאפיינים קליניים מיוחדים, תגובה שונה לטיפול, אטיולוגיות ביולוגיות שונות, היסטוריה משפחתית שונה ומהלך מחלה שונה. אולם בהשוואה ל-14 אבחנות בקריטריונים המקוריים של פינר, ה-DSM העדכני כלל מאות קריטריונים, רובם לא עומדים בדרישות הנוקשות האלו.

אנו מציגים כאן הצעה לשבעה תת סוגים של דיכאון:

סוג I: דיכאון חרדתי שנמשך כל החיים (Lifelong Anxious Depression)

צורה זו של דיכאון מאופיינת בתכונות של ניירוטיזם (Neuroticism), מוגדר כנטייה תמידית לחוות מצבים רגשיים שליליים כמו חרדה ודיכאון ולהגיב קשות לדחק (Stress)¹¹⁻¹³.

מאפיינים קליניים: אנשים עם דיכאון ניירוטי נטים כל חייהם לחרדה ולדיספוריה, בעיקר בנוכחות דחק. בעוד שאנשים אלה מתפקדים טוב בזמנים טובים, כושר הספיגה שלהם לוקה בחסר. מתחי החיים מתישים אותם, הם עשויים להיות קשים עם עצמם ועם הסובבים אותם, אך תחושת אשמה והאשמה עצמית לרוב לא מוגזמת; סביר יותר כי יאשימו משפחה, חברים, בכירים בעבודה או גורל אכזר. עם הזמן הם עלולים לחוש מיואשים ומודעים לכך שהם סובלים יותר מדי (ייתכן שבנוסף הם מראים נטייה לאכילת שוקולד¹⁴).

כאשר הם נבדקים על ידי פסיכיאטר, הם מתלוננים על ירידה בהנאה בחיים, על

הופעת DSM-III¹, לפני כמעט שלושה עשורים, שינתה את הדרך שבה דיכאון מאובחן. כמו בהפרעות אחרות, פורטו קריטריונים אבחנתיים אשר אפשרו לראשונה שפה משותפת בקרב קלינאים וחוקרים מתחומים שונים. ניתן לציין התקדמות רבה, מבחינת תקפות תיאורית ותקפות ניבוי, בשל ההתקדמות בשיטת הסיווג, אשר המשיכה גם במהדורות לאחר מכן של ה-DSM שפורסמו ב-1987 וב-1994^{2,3}. ה-DSM לא שומר אמונים לגישה מסוימת אלא רק לנתונים הגולמיים. בצורה זו, DSM חופשי מהגבלות אידיאולוגיות ותיאורטיות וכך למעשה הקריטריונים האבחנתיים של DSM הפכו לעבודה מתמדת וההיפותוזות פתוחות לשינוי ככל שהבנתנו בתחלואה פסיכיאטרית ובטיפול משתנה עם הזמן. אין עוררין לגבי היתרונות של אבחנה על פי קריטריונים של DSM, ועם זאת, בשנים האחרונות קיימת עלייה במודעות לבעייתיות בשיטה זו, ולפיכך מתעוררת מגמה הקוראת לבדיקה והערכה מחודשת של סיווג הדיכאון. ניתן לסכם את הבעיות העיקריות:

1. ההגדרה של דיכאון היא רחבה מאוד. לא סביר כי מחלה כל כך פולימורפית אשר מאובחנת במידה רבה כהפרעה דכאונית תשקף רק מצב אחד בודד.
2. ההגדרה של דיכאון נגזרת מתוך הקונטקסט והנסיבות שבהם מצוי המטופל הסובל. זה, כמובן, נכון עבור רוב ההגדרות של DSM-IV והתוצר הישיר של הצורך לא לערבב אבחנות עם תיאוריות לא מבוססות ומטה-תיאוריות. אולם, סביר כי תופעה נפוצה כמו דיכאון תכלול גם מאפיינים אדפטיביים שניתן לפספס אם בוחנים רק סימפטומים. התעלמות מהקונטקסט באבחנה ובטיפול של דיכאון דומה ללימוד הפרעת דחק בתר חבלתית (PTSD) ללא התחשבות בטראומה קודמת. אמנם ה-DSM-IV מעניק מקום לנסיבות במידה מוגבלת, בכך שתגובת אָבֵל (Bereavement) אינה מאובחנת כדיכאון. אולם, לא בטוח כי התמודדות עם אָבֵל שונה מסוגי אובדן וסטרים אחרים שיכולים לעורר סימני דיכאון⁴.

3. לא נמצאה התקדמות מובהקת בטיפול הפרמקולוגי של דיכאון במשך השנים האחרונות ואולי אף בעשורים האחרונים. מצד אחד, לרוב דיכאון עמיד לטיפול אנטי-דכאוני שגרתי; רק כ-45 אחוז מגיבים לטיפול, כפי שמסתמן ממחקרי ה-STAR_D. מצד שני, אחוז נכבד מתוך העונים הגיבו היטב לפלצבו⁶. אך עם הגדרה רחבה של דיכאון, מעט מאמץ נעשה לחקור האם סוגים מסוימים של דיכאון קשורים עם תגובה טובה יותר לטיפול אנטי-דכאוני לעומת אחרים. הדבר מוביל למצב שבו כל סוגי הדיכאון מטופלים באופן דומה. כאשר יש התייחסות לצורה מסוימת של דיכאון, התוצאות עשויות להיות מפתיעות. למשל, בדיכאון ביפולרי, טיפול אנטי-דכאוני שגרתי (Bupropion-1 SSRI) לא נמצא כיעיל⁷.

יש צורך בפיתוח מערכת אבחנתית חלופית לדיכאון, תוך התייחסות לבעיות חמורות אלו, אשר מבוססת על שני עקרונות חשובים:

1. סיווג הדיכאון צריך לשקף אטיולוגיות שונות ומנגנונים תתפיזיולוגיים

להאיר את מנגנון השיפור לאחר טיפול בפלצבו; הפלצבו קונה את הזמן הדרוש לשיפור המיוחל בתהפוכות הגורל.

סוג ו: הופעה אקוטית של דיכאון

צורה זו של דיכאון, כאשר היא חמורה, נקראת מלנכוליה. ההגדרה המדויקת של מלנכוליה עברה שינויים עם הדורות⁴⁰ ו-DSM-IV גם מכיר בצורה מלנכולית של דיכאון⁴¹. מספר חוקרים הצדיקו תמיכתם בסוג נפרד של דיכאון מלנכולי בהתבסס על מאפיינים קליניים ותגובה לטיפול^{42,43}. אולם, לא ברור אם דיכאון זה כדי להבחין סוג זה של דיכאון מסוגים אחרים⁴⁴. אנו מעדיפים לקשור ייחודיות צורה זו לאלמנטים אחרים, כגון מועד ברור לתחילת התקף, אפיון ראשונה בגיל צעיר והעדר אירוע מקדים ברור אשר הוביל לדיכאון.

מאפיינים קליניים: אדם עם דיכאון אקוטי יכול לנהל חיים נורמליים לפני או בין האפיונות. הופעת הדיכאון היא לרוב דיסקרטית, תחומה בזמן, כאשר לרוב היא תופיע לראשונה בשנת ה-20. אפשר שלא יימצאו גורמים מאיצים ואם הם קיימים, הם לא תמיד נראים בהתאם למידת משך ועוצמת הדיכאון.

חומרת הדיכאון יכולה להשתנות. לעתים היא מוגבלת לפאסיביות, לחוסר הנאה ולידידה בתפקוד. בצורה קשה יותר, דיכאון מסוג זה יעביר לחלוטין את הסובל ואף יסכן את חייו בהתאבות. החולה סובל מכאב נפשי עצום. כל קיומו הוא מועקה ובפיו דברי איוב: "יאבד יום איולד בו". נבצר ממנו אפילו להיזכר בתחושת עונג. תפקוד כלל אינו בא בחשבון. הסבל התמידי כל כך קשה עד שמות נראה כשחרור רצוי מהמצב הקיים. בדיקה מדויקת ואמפתית על ידי הפסיכיאטר חושפת עוצמת סבל מעבר למידה הצפויה והמוכרת של עצבות ואובדן. בנוסף, המטופל יימצא עם האטה פסיכומטורית או לעתים אי שקט. אפשר שמצבו של החולה כל כך ירוד ומוחלש, עד כי הוא אינו יכול לתכנן תכנית אובדנית, אולם לעתים זוהי הפנטזיה העיקרית ובה הוא משקיע את שאריות כוחותיו. אובדנות יכולה להפוך לאובססיה עד שתבוצע.

אטיולוגיה: ההיפותזה של מונאמיין בדיכאון, שעוסקת בחסר בנורטרנסמיטור מרכזי של סרוטונין או נירודארלין, רלבנטית כאן⁴⁴ ותומכת למשל על ידי מחקרים שמראים הישנות של דיכאון אחרי הוצאת טריפטופן מהדיאטה, חומר אשר נחוץ ליצירת סרוטונין (Ruhé et al, 2007). חשיבות דיסרגולציה במעבר נירודארלין יכולה להיות קשורה לסוג זה של דיכאון^{45,46}.

התערבות טיפולית: מחקרים קליניים לא בדקו באופן ספציפי את הטיפול עבור סוג זה של דיכאון. לפיכך, כמה מהמסקנות שלנו מבוססות על דיכאון אשר הוגדר כקשה יותר, אולם זה לא בהכרח אותו דיכאון אקוטי.

דיכאון קשה יותר לרוב נחשב למצרך יותר טיפולים ביולוגיים ואכן יש עדות לכך. במחקר NIMH (Treatment of Depression Collaborative Research Program) נמצאה עליונות לטיפול ב-Imipramine לעומת פלצבו⁴⁶.

מאמר סקירה שפורסם לאחרונה אישר כי טיפול תרופתי ו-ECT, בהשוואה לפסיכותרפיה או פלצבו, יעילים יותר בטיפול בדיכאון מלנכולי⁴⁷. יש עדות גם כי SSRI פחות אפקטיביים לטיפול בדיכאון חמור⁴⁸, אולם יש צורך בעבודות נוספות לאישור תוצאות אלו.

סוג וו: תגובה דכאונית מורכבת לזדק על רקע פרידה (separation)

למרות שאָבֵל (Bereavement) הוא הטריגר הנחקר ביותר שגורם לתגובה דכאונית מורכבת, גורמי דחק אקוטי אחרים, בעיקר כאלה שמעורבים בפרידה טראומטית כגון גירושין או הגירה, עלולים להוביל לעתים לתוצאות דומות. לפיכך אנו מתייחסים כאן ל"דחק נטישה" באופן כללי.

מאפיינים קליניים: חודשים ולעתים שנים לאחר גירושין קשים, הגירה או מוות של אהוב, יש אנשים שעדיין לא מסוגלים להחלים רגשית. מעבר לסימנים הרגילים של דיכאון, כמו דיספוריה, אפתיה, קושי בשינה ופסימיות, אנשים אלה גם סובלים מהתעסקות יתר במחשבות על המנוח, כמיהה רבה לנוכחותו, לחפצים או למקומות אשר מזכירים אותו או אותה, בדידות, ריקנות או

תשישות, חוסר תקווה, עם פנטזיות מדי פעם של מוות או התאבדות כפתרון פוטנציאלי. הם יכולים לספר כי הם לא נהנים מהחיים, אולם בתשאל מעמיק נראה כי חוסר היכולת לחוות הנאה (Anhedonia) היא לא מלאה, זאת משום שהם עדיין נהנים מארוחה טובה, מסרט מבדר או מבילוי ערב עם חברים. הם ממשיכים לתפקד בעבודה ובבית, אולם מספרים כי הרבר מצריך מהם יותר כוחות בהשוואה לעבר. יש ירידה באנרגיה לביצוע פעולות, אך ניתן לגייסה במידת הצורך. השינה נודדת, אולם זהו אינו מאפיין בולט בפרונטציה הקלינית.

הפסיכיאטר ימצא כי המטופל היה עם אפיונות דומות בעבר, לא בהכרח באותה עוצמה. לא ברור המעבר בין חולי ובריאות; המטופל יכול למצוא עצמו נע בהדרגה למצבים אלה של דיכאון וחוסר אנרגיה. לרוב החולה מזהה את התנאים שמובילים אותו להידרדרות רגשית. לעתים, הדחק ממושך, למשל מתח שקשור בנישואין, מחלה משפחתית או בעיה תעסוקתית. הפסיכיאטר עשוי למצוא עצמו מהרהר על כך שאם היה יכול לספק למטופל עבודה חדשה או בן/בת זוג, יכול היה לעזור למטופל יותר מאשר במגוון סוגי הטיפול שיש בידו להציע.

אטיולוגיה: נירוטיות (Neuroticism), הנטייה לפתח מצב רוח (Affect) שלילי בנכחות דחק טומנת נטייה להתפתחות דיכאון. דבר זה נמצא גם במחקרי תאומים^{16,15}.

מספר מחקרים מצאו קורלציה בין וריאנט קצר של גן לנשא סרוטונין (5-HTT) ותכונות נירוטיות¹⁷⁻²¹. השפעה של 5-HTT יכולה להיות מתווכת על ידי אקטיבציה של אמיגדלה בזמן חשיפה לגירוי רגשי לא נעים כמו כעס או פחד²²⁻²⁴. מחקרים אחרונים מראים כי אפשר שתהיה יותר אקטיבציה של אמיגדלה בפרטים עם וריאנט קצר של הגן ל-5-HTT גם במנוחה^{25,26}. נשאים של פולימורפיזם זה, גם אלה ללא תחלואה פסיכיאטרית, נמצאו עם עדות לידידה בקישוריות (Connectivity) תפקודית בין אמיגדלה וקורטקס צינגולרי קדמי, אשר יכול להימצא בקורלציה נירוטית עם נירוטיות²⁴.

עדויות מצביעות על הקשר בין וריאנט קצר של 5-HTT לאירועי דחק בחיים בגרמת דיכאון²⁷. נשאים של הווריאנט הקצר ל-5-HTT נמצאים עם פי שניים סבירות להיות בדיכאון לאחר שכול, מחלה, פטורים או אירועים קשים אחרים²⁸⁻³⁰, למרות שאפקט זה יכול להיות בקורלציה עם הגיל^{31,32}.

האטיולוגיה לסוג זה של דיכאון מערבת נירוטיות מולדת גנטית, אשר בנכחות אירועים קשים יכולה ליצור תמונה קלינית של דיכאון קליני. אפשר כי סוג זה של אישיות גנטית הוא הבסיס לשיעורים גבוהים של תחלואה כפולה בין הפרעות דכאוניות והפרעות חרדה³³. אספקטים ארטיפיביים פוטנציאליים של פנטטיפ שכזה נחקרו³⁴.

התערבות טיפולית: ההבנה לגבי הקשר בין גנטיקה וסביבה כמקור לדיכאון נירוטי הביאה לפיתוח מספר גישות טיפוליות משלימות. נשאים של גנוטיפ קצר של 5-HTT³⁵ הם בעלי פוטנציאל נמוך יותר לקישור של רצפטור 5-HT_{1A}, מה שיכול להיות הגורם לעלייה בפעילות האמיגדלה³⁶. טיפול ב-SSRI (Serotonin reuptake inhibitors) יכול לעזור על ידי העלאת סרוטונין בחלק הפרה-סינפטי, מה שיכול לפצות על פוטנציאל הקישור הנמוך. ממצא מעניין שפורסם לאחרונה הוא כי עבור אנשים עם וריאנט קצר של 5-HTT, טיפול עם SSRI הביא לנרמול שחלוף (Turnover) סרוטונין מרכזי³⁷.

אם קשר גן-סביבה הוא סיבתי, התערבות פסיכוסוציאלית גם היא מוצדקת. התנהגות חברתית כשלעצמה תושפע מאינטראקציה בין גנוטיפים של 5-HTT ודחק פסיכוסוציאלית^{38,39}. הורדה ברמת דחק סביבתי עשויה להיות חשובה בהקלה על מצוקת המטופל. אדם עם נירוטיות גבוהה מגיב פחות טוב לדחק, אולם באותה מידה יגיב טוב לידידה בדחק. זה יכול לכלול טיפול זוגי להקלת מתחים בנישואים קשים, עידוד החלפת עבודה או התערבויות אחרות שקשורות בעולם המציאותי. המטפל חש שהמטופל צריך עזרה מעשית כדי לעמוד חזרה על הרגלים, אולם אמצעים אלה לא ישנו את הנטייה הטבעית של תגובה דכאונית וחרדתית לאירועים קשים ודחק. בנוסף, תגובה למצבים משתנים יכולה

סיווג הדיכאון צריך לשקף אטיולוגיות שונות ומנגנונים תופשיולוגיים שונים. DSM נמנע באופן מכוון מעניינים שקשורים באטיולוגיה, לפיכך ויתר על תקפות מבנית (Construct validity) ככלי חשוב להקניית מערכת אבחנתית שכוללת גישות שונות ואף סותרות

אדם אחר, גם אם להפריעה יש מאפיינים מיוחדים ותפשיולוגיה מיוחדת. מאפיינים קליניים: אנשים יכולים לסבול מאפיוזויות דכאוניות בכל גיל. בקטגוריה זו, אנו מתייחסים באופן ספציפי לאנשים מעל גיל 65 אשר לא סבלו מדיכאון מובהק בעבר, ובנוסף, לכל אורך חייהם עד כה, אישיותם לא אופיינה עם נירורטיות משמעותית. בנוסף, יש העדר היסטוריה משפחתית של דיכאון.⁶⁷ סביר כי הפניה לעובר בריאות הנפש נעשתה ביזומת המשפחה המודאגת. האדם יתאר היחלשות הדרגתית וירידה בעניין בתחומים שעניינו אותו בעבר. משימות יומיומיות נהפכות למטלות שהן מעבר ליכולתו. הוא עלול להתלונן על ירידה בכוחות, על משפחה מתרחקת או על גימלאות מרוקנת מתוכן. אולם מעבר לעצבות, הבודק מתרשם מלאות ומתשישות של הבודק. השינה, התיאבון והליכוד מושפעים אך מעט.⁶⁸

אנמזה רפואית כוללת גורמי סיכון למחלות כלי דם מוחיים וייתכן שיימצאו ברקע יתר לחץ דם, סוכרת, עישון ושכר מוח.

אפשר שלפסיכיאטר יהיה קושי להבחין בין דיכאון לשיטיון. בדיקה קוגניטיבית עשויה להדגים פגיעה קלה,⁶⁸ הפיכה עם טיפול, אשר מבושרת על התפתחות בהמשך של שיטיון בלתי הפיך.⁶⁹

אטיולוגיה: למרות שהרעיון של דיכאון וסקולרי ידוע זה יותר ממאה שנה,⁷⁰ בשנים האחרונות אנו עדים להתעוררות של מחקר בנושא, בעיקר מחקרי הדמיה של המוח. אנשים הלוקים בטרשת עורקים חמורה נוטים לפתח הופעה מאוחרת של דיכאון.⁷¹ בנוסף, בבדיקות MRI נמצא כי דיכאון וסקולרי מאוחר קשור גם עם אזור תת קורטיקלי בעוצמה גבוהה יותר (Hyperintensities) או נגעים בחומר הלבן. נגעים אלה מתקרמים עם הזמן ומנבאים תוצאה טובה פחות.⁷²

ממצאים אלה נמצאו בקורלציה עם תשישות,⁷³ האטה פסיכומטורית⁷⁴ ופגיעה ביצועית.⁷⁴ נראה כי הגורם לממצאים אלה של חומר לבן ב-MRI הוא וסקולרי.^{75,76} אלה עשויים להוביל לדיכאון בשל הפרעה בקישוריות עצבית בין גנגליונים בוליים ואונות פרונטאליות.⁷⁷ לאחרונה, בדיקת הדמיה של מסילות העצבים במוח (diffusion tensor imaging) בקשישים דכאוניים הדגימה שינויים בקישוריות חומר לבן באזורים קורטיקליים: דורסולטרל-פרהפרונטלי ורכס ההגורה הקדמי (anterior cingulate).⁷⁸ צורה זו של דיכאון, אשר נחקרה רבות בשנים האחרונות, כונתה "דיכאון וסקולרי"^{79,77} או "דיכאון איסכמי-תת-קורטיקלי".⁸⁰ גורמי דחק פסיכוסוציאליים עשויים גם לתרום להתפתחות דיכאון בקשישים שרגישים לפגיעה וסקולרית.⁸¹

התערבות טיפולית: באופן כללי, SSRI יעילים פחות מ-TCA בטיפול בדיכאון של קשישים.⁴⁸ SSRI באופן ספציפי נמצאו כלא-יעילים. תוצאות ECT נמצאו מעורבות.^{82,83} ויכולת להחמיר את הממצאים המוחיים בהדמיה⁸⁴ ואפילו גורמות לדלדורים.⁸⁵

במידה שנותרים החסרים הקוגניטיביים, יש לטפל בהם, למשל עם מעכבי כולינאסטרז. טיפולים לא פרמקולוגיים, כמו טיפול תמיכתי וטיפול בפתרון בעיות, עשויים גם לסייע.⁶⁸ בנוסף, מניעת מחלה וסקולרית נחוצה בהפרעה זו.⁸⁶ וכוללת הפסקת עישון, בקרת לחץ דם, הפחתת רמות כולסטרול בסרום, פעילות גופנית ושימוש בחומרים נוגדי טסיות.

סוג VI: דיכאון פסיכטי

מאפיינים קליניים: פסיכזה עלולה להתפתח בקרב חלק מהסובלים מדיכאון. לרוב הפסיכזה מתפתחת באופן הדרגתי לאחר תקופה ממושכת של דיספוריה וירידה תפקודית. מגוון תופעות הפסיכזה יכול להיות רחב כמו בכל הפרעה

כעס⁴⁹⁻⁵¹. בנוסף, צורה זו של תגובה דכאונית שונה מ-PTSD: האבל על הניתוק חזק יותר בתגובה הדכאונית ונטה פחות לכלול פחד, חוסר אונים ואימה כמו שצפוי שיקרה ב-PTSD. חדרה היא מרכיב חשוב ועיקרי ב-PTSD, לעומת עצבות בתגובה דכאונית מורכבת.⁵² תגובה דכאונית מורכבת לאחר פרידה עלולה להימשך תקופה ארוכה יותר בהשוואה לאפיוזויות דכאוניות אחרות.

כל אדם אשר עובר תלאות עלול לפתח תגובה של סבל וייאוש, אשר אין צורך לאבחן אותה מיידית. אנו מסכימים עם מסגרת הזמן שנקבעה ב-DSM-IV, לפיה אין לאבחן תגובה דכאונית מורכבת אלא לאחר חודשיים מהאירוע. כל נקודת זמן שתיבחר היא בסופו של דבר שרירותית. ניתן לטעון כי אין להחשיב אדם כסובל מפתולוגיה גם אם עברו מעל חודשיים מהאירוע והוא עדיין סובל. אולם, חשוב לא למנוע מטיפול אפשרות של טיפול אם אחרי תקופה זו הוא עדיין נתון במצוקה רגשית קשה.

אטיולוגיה: לפי עצם ההגדרה, תגובה דכאונית מורכבת מתרחשת לאחר אובדן כואב ופרידה קשה. אולם, רבים אינם מפתחים תסמונת זו גם לאחר אירועי פרידה קשים. סביר כי אנשים אשר לא פיתחו חיבורים בטוחים בילדותם, למשל בגלל התייתמות בגיל מוקדם, נוטים יותר לפתח תגובה דכאונית מורכבת.⁵⁴ קשר קרוב קודם עם המת, אשר הקנה תחושה של ביטחון, יכול לחזות התפתחות של תגובה דכאונית. יש צורך בעוד מחקרים בהבנה מי הן אוכלוסיות הסיכון להתפתחות הפרעה זו והאם קשר עם אהוב מותו יכול להשפיע על התוצאה.

התערבות טיפולית: אפשר כי סוג זה של דיכאון פחות מגיב לטיפול נוגד דיכאון,⁵⁰ אולם יש צורך לחקור זאת עוד. פסיכותרפיה עשויה להועיל ובכך לאפשר למטופל להעלות חוויות ותחושות של קשר ופרידה, אשר יכולות לשחק תפקיד בתגובה הדכאונית ולהסתגל לעולם אשר השתנה לנצח בשל אובדן קשה ומכאיב.^{55,56}

סוג IV: דיכאון בבגרות לאחר טראומה בילדות

מאפיינים קליניים: לא נמצאו סימפטומים ספציפיים עבור דיכאון לאחר טראומה בילדות. ייתכן כי אנשים אלה יתקשו מאוד במתן אמון לזולת.

אטיולוגיה: יש עדויות כי קרבת טראומה מוקדמת או אובדן מפתחים שינויים נירופתולוגיים אשר הופכים אותם לרגישים לאירועי דחק במהלך חייהם. רוב השינוי קשור בציר HPA. CRF1 (Corticotropin-releasing factor-1) הוא חלבון מתווך של תגובת דחק, אשר משרה ייצור והפרשת ACTH מהיפופיזה קדמית, מה שגורם לשחרור קורטיקוסטרואידים מקורטקס האדרנל. חולים הסובלים מ-PTSD הם בעלי פעילות CRF מרכזית מוגברת⁵⁷ וריכוזי CRF גבוהים יותר ב-CSF.^{58,59} קופים אשר גורלים באווירה עם מתחים הם בעלי רמות גבוהות יותר של CRF ב-CNS בילדות.⁶⁰ ריגוש (Sensitization) של ציר ה-HPA לאחר התעלות בילדות יכול להישאר כל החיים.^{61,62} לאחרונה הראה מחקר כי מבחן דקסהמתוזון/CRF, שאמור להיות הכלי הרגיש ביותר לפעילות HPA בדיכאון^{63,64}, גורם לעלייה ברמות קורטיזול ו-ACTH רק באלה עם דיכאון אשר גם סבלו מסטרס חמור בילדות.⁶⁵

התערבות טיפולית: טיפול מחייב קודם יצירת יחסי אמון טובים עם המטופל. אם המטופל אינו רגיש, אפשר שמידע חשוב מסוג זה לא ייחשף. במידה שמידע זה מעברו של המטופל לא יועלה במסגרת השיחה, הדבר עלול לפגוע בטיפול ובהיענות המטופל.

כפי שניתן לצפות, ניתן לטפל בדיכאון אשר מתפתח מטרומה בעזרת פסיכותרפיה אשר יעילה לטרומה. לפיכך, Nemeroff ושות'⁶⁶ הראו במחקר נרדומלי כי מטופלים עם דיכאון כרוני אשר סבלו מטרומה או מאובדן בתחילת חייהם הגיבו טוב יותר ל-CBT מאשר לתרופה אנטי-דכאונית.

סוג V: דיכאון בגיל המאוחר (Late-life depression)

לעתים אנשים מבוגרים אשר מעולם לא סבלו מדיכאון יפנו לטיפול. על פי קריטריונים של DSM, קשיש זה יאובחן עם אפיוזוה של דיכאון מג'ורי כמו כל

כללים להוצאה (Exclusion Criteria)

לא פחות חשוב ממניית סוגים שונים של דיכאון הוא הצורך לציין מה לא נכלל בהגדרת דיכאון. DSM מוציא את האבל (Bereavement), מה שמאפשר לאדם לבטא סימנים וסימפטומים של דיכאון ולא להיות מאובחן עם אפידוריה דכאונית, ובלבד שאובדן אדם אהוב התרחש בחודשים האחרונים³. דבר זה נותן בכך כי יותר מ-40 אחוז סובלים מסימפטומים של דיכאון מג'ורי לאחר מות של אהוב, בעוד ששישה אחוזים נותרים בדיכאון לאחר שנה. אולם, אבל אינו מהווה מצב פסיכוסוציאלי בלעדי הטומן פוטנציאל להתפתחות תגובות דכאוניות. למשל, פרידה מבן זוג גורמת לעלייה בשכיחות סימפטומים דכאוניים, גם בקרב אלה אשר לא סבלו מדיכאון בעבר¹¹⁵. גורמי דחק אחרים שנמצאו כגורמים לעלייה בדיכאון כוללים מעבר גיאוגרפי כפוי^{116,117}, אובדן כספי¹¹⁸ ומצוקה כלכלית¹¹⁹. הרבה אנשים שמפתחים דיכאון לאחר מציבים אלה מאובחנים עם הפרעת במצב רוח⁴, למרות שאין לכך הצדקה, והתגובה הדכאונית אף יכולה להיות אדאפטבית. במקרים כאלה, מתן אבחנות וטיפול אינו יעיל ואף עלול להזיק¹²⁰.

דיון

הוגי דעות של נוסולוגיה (Nosology, תורת הסיווג) לרוב מתחלקים בין אלה שמעדיפים לחבר כמה תופעות קליניות תחת אבחנה אחת (ה-Lumpers), לעומת אלה שמעדיפים קשת מרשימה של אבחנות (ה-Splitters). במקרה של הפרעה דכאונית, הגישה של ה-DSM-IV דומה לשל ה-Lumpers. גישה זו הקנתה יתרון בכך שהביאה סדר לתחום, מה שגרם לריבוי מאמרים על דיכאון, פי 12 במספר ב-40 השנים האחרונות¹²⁰. אולם, ייתכן שכיוון המטוטלת מתהפך והגיע הזמן לעבור לגישה ה-Splitters.

הצענו דרך אחת לעשות זאת, עם שבעה תת סוגים של דיכאון והרחבה של הכללים להוצאה. הערכנו כי הכללתן של אבחנות אלו כסוגי דיכאון תאפשר לפסיכיאטרים להתאים טיפול בצורה טובה יותר לתמונות סנדרומליות אשר מוצגות על ידי המטופלים שלהם.

ההצעה שלנו היא ראשונית ונותרה עוד הרבה עבודה. התקפות של חלק מתת הסוגים של דיכאון כאבחנות נפרדות (למשל, פסיכטי וביפולרי) היא לא ברורה. לא בטוח כי ניתן להפריד בין סוגי דיכאון לפי התמונות הקליניות והתפתחות ההפרעה. בנוסף, אפשר שתימצא גם תחלואה כפולה, מה שיכול לסבך עוד את התמונה. אם למשל תדירות זרוע קצרה של וריאנט HTT-5 בלבנים היא 39 אחוז¹²¹, אז אפשר שהרבה מטופלים עם סוג I של דיכאון (חרדת) יסבלו מצורות אחרות. אולם, לא ציפינו להשיג שלמות במסגרת העבודה שתוארה במאמר זה אלא בניית מסגרת עבודה רחבה למחקר נוסף.

איננו טוענים כי החלוקה במערכת האבחנתית משקפת במדויק את החלוקה במציאות¹²². הגישה שלנו היא מעשית ומוצדקת רק במידה שהיא תקדם את המחקר ותשפר את התוצאות הטיפוליות. כל מערכת סיווג שנותנת פחות תהיה מיותרת. אנו מסכימים כי הצעתנו, כמו קודמות, צריכה להשתנות בהתאם לגילויים חדשים. תקוותנו היא לספק מערכת אבחנתית אשר תוכיח את עצמה עם הזמן כתורמת להבנתו את הדיכאון יותר מהגדרת הדיכאון הרחבה מדי הנמצאת בשימוש כיום.

פסיכטית, אם כי בדרך כלל יש נטייה לתוכן פסיכטי התואם את מצב הרוח ולתהליכי חשיבה שמורים⁸⁷.

בניגוד לקריטריונים של DSM-IV, לפיהם מאפיינים פסיכטיים קיימים רק בטכחות דיכאון חמור, מחקרים הראו כי פסיכטה יכולה להימצא גם בדרגות קלות יותר של דיכאון^{89,88}. מלבד חומרת סימפטומים דכאוניים, דיכאון פסיכטי יכול להיות שונה מדיכאון לא פסיכטי לא רק בקיום פסיכטה אלא גם בהפרעת פסיכוטוריות (אי שקט או האטה) אשר יותר שכיחות^{91,90,88}, חסרים קוגניטיביים בולטים יותר⁹²⁻⁹⁴, משך אפידוריה ארוך יותר⁸⁸ וסבירות להתקף חוזר גבוהה יותר⁹⁵.

אטיולוגיה: לא הרבה ידוע לגבי הגורם הספציפי של דיכאון פסיכטי. אפשר כי יש פגיעה במערכת הדופמינירגית בסוג זה של דיכאון⁴². פעילות ציר ה-HPA עולה⁹⁶⁻⁹⁸, אך לא נעשתה השוואה עם דיכאון שלאחר טראומת ילדות. על פי מחקר אחד שפורסם לאחרונה, פולימורפיזם של BDNF Val66Met יכול לתרום למאפיינים הפסיכטיים בדיכאון⁹⁹.

התערבות טיפולית: בניגוד לצורות אחרות של דיכאון, יש מקום לתרופות אנטי-פסיכטיות בטיפול בדיכאון פסיכטי¹⁰⁰, אך מאמר סקירה שפורסם לאחרונה מציע כי טיפול זה יעיל רק כטיפול מסייע לטיפול אנטי-דכאוני וכי אין להשתמש בו כטיפול בודד¹⁰¹. ECT יעיל לדיכאון פסיכטי; למעשה, מספר מחקרים הדגימו יעילות טיפול זה עבור דיכאון פסיכטי בהשוואה ללא פסיכטי¹⁰²⁻¹⁰⁵, מה ששימש לטענה כי צורה זו של דיכאון היא ייחודית⁹⁰.

סוג VII: דיכאון דו קוטבי

מאפיינים קליניים: אפשר כי המטופל עם הפרעה דכאונית סבל בעבר גם מאפידוריה מאנית או היפומאנית. על אף הקושי להבחין בין דיכאון בצורתו החד קוטבית והדו-קוטבית¹⁰⁷⁻¹⁰⁶, הקלינאי חד החושים יחשוד באפשרות של אפידורות מאניות קודמות, או מעבר עתידי אפשרי למצב מאני, כאשר המטופל, בייסורים של אפידוריה דכאונית, נראה איטי בתנועותיו ומתקשה אפילו לקיים שיחה. המטופל יכול לרווח על עלייה בשניה ובאכילה ואולי על עלייה במשקל. בירור אמנזטי עשוי לגלות הופעת אפידוריה ראשונה בתחילת שנות ה-20. רקע משפחתי יכול קיום מחלה דו קוטבית בקרובי משפחה.

אטיולוגיה: מחקרי הדמיה לא הצליחו לתאר ולהבחין בין דיכאון דו וחד קוטבי^{108,109}. אולם, ראוי לציין את ההבדלים שנמצאו במידת חלבוני G אשר עולה במטופלים דו קוטביים לעומת חד קוטביים¹¹⁰. עלייה בתנועת סידן תוך-תאי בטסיות לאחר גירוי סרוטונין בחולים עם מחלה דו קוטבית, לעומת חד קוטבית^{111,112}, יכולה לרמוז על דיסרגולציה במערכות נירורנסמטוריות, אולם יש צורך במחקרים נוספים בתחום זה.

התערבות טיפולית: הטיפול היעיל ביותר עבור דיכאון דו קוטבי נותר עניין לא פתור, בעיקר לאור הצורך למנוע מהמטופל לעבור למצב מאני. במאמר סקירה אחד, החוקרים הסיקו כי הקו הראשון לטיפול צריך להיות SSRI או מעכבי מונואמין אוקסידאז (MAOI)¹¹³. אולם, מחקר כפול סמיות, פלצבו מבוקר חשוב שפורסם לאחרונה, הראה כי מייצבי מצב רוח לבד היו יעילים כמו טיפול משולב במייצבי מצב רוח ותורפה אנטי-דכאונית, וכי תרופה אנטי-דכאונית לא גרמה למעבר למאניה⁷. נמצא כי חסך בשניה יעיל יותר לדיכאון דו קוטבי מחד קוטבי¹¹⁴. נראה שיש צורך במחקרים נוספים.

המחלה הנפשית השכיחה ביותר בקרובים של מטופלים עם מחלה דו קוטבית היא דיכאון חד קוטבי, ומטופלים דכאוניים עם היסטוריה משפחתית של מחלה דו קוטבית לרוב נמצאים עם מהלך דומה לדיכאון דו קוטבי בהשוואה לתת סוגים אחרים.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. American Psychiatric Association. Washington DC, APA Press, 1980
2. American Psychiatric Association. Washington DC, APA Press, 1987
3. American Psychiatric Association. Washington DC, APA Press, 1994
4. Wakefield JC, Schmitz MF, First MB, Horwitz AV: Extending the bereavement exclusion for major depression to other losses: evidence from the National Comorbidity

Survey. Arch Gen Psychiatry 2007; 64(4):433-40
5. Brown WA: Placebo as a treatment for depression. Neuropsychopharmacology 1994; 10(4):265-9; discussion 271-88
6. Khan A, Kolts RL, Rapaport MH, Krishnan KR, Brodhead AE, Browns WA: Magnitude of placebo response and drug-placebo differences across psychiatric disorders.

- Psychol Med 2005; 35(5):743-9
7. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rappaport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356(17):1711-22
8. McHugh PR: Striving for coherence: psychiatry's efforts over classification. *Jama* 2005; 293(20):2526-8
9. Parker G: Through a glass darkly: the disutility of the DSM nosology of depressive disorders. *Can J Psychiatry* 2006; 51(14):879-86
10. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr., Winokur G, Munoz R: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26(1):57-63
11. Eysenck H: Dimensions of Personality. London, K. Paul, Trench, Trubner 1947
12. Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA: The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161(4):631-6
13. Matthews G, Deary IJ: Personality Traits. Cambridge, Cambridge University Press, 1998
14. Parker G, Crawford J: Chocolate craving when depressed: a personality marker. *Br J Psychiatry* 2007; 191:351-2
15. Fanous A, Gardner CO, Prescott CA, Cancro R, Kendler KS: Neuroticism, major depression and gender: a population-based twin study. *Psychol Med* 2002; 32(4):719-28
16. Wichers M, Myin-Germeys I, Jacobs N, Peeters F, Kenis G, Derom C, Vlietinck R, Delespaul P, Van Os J: Genetic risk of depression and stress-induced negative affect in daily life. *Br J Psychiatry* 2007; 191:218-23
17. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL: Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274(5292):1527-31
18. Mazzanti CM, Lappalainen J, Long JC, Bengel D, Naukkarinen H, Eggert M, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D: Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(10):936-40
19. Munafo MR, Clark TG, Flint J: Promise and pitfalls in the meta-analysis of genetic association studies: a response to Sen and Shinka. *Mol Psychiatry* 2005; 10:895-897
20. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N: A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry* 2004; 9(2):197-202
21. Sen S, Burmeister M, Ghosh D: Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 127B(1):85-9
22. Hariri AR, Drabant EM, Munoz KE, Kolachana BS, Mattay VS, Egan MF, Weinberger DR: A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(2):146-52
23. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, Egan MF, Weinberger DR: Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002; 297(5580):400-3
24. Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR: 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005; 8(6):828-34
25. Canli T, Qiu M, Omura K, Congdon E, Haas BW, Amin Z, Hermann MJ, Constable RT, Lesch KP: Neural correlates of epigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(43):16033-8
26. Rao H, Gillilan SJ, Wang J, Korczykowski M, Sankoorikal GM, Kaercher KA, Brodtkin ES, Detre JA, Farah MJ: Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals. *Biol Psychiatry* 2007; 62(6):600-6
27. Firk C, Markus CR: Review: Serotonin by stress interaction: a susceptibility factor for the development of depression? *J Psychopharmacol* 2007; 21(5):538-44
28. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631):386-9
29. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J: Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(49):17316-21
30. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B: The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(5):529-35
31. Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, Heath AC, Martin NG: The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. *Psychol Med* 2005; 35(1):101-11
32. Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Luben R, Day NE, Flint J: Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59(3):224-9
33. Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, Poulton R: Depression and generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64(6):651-60
34. Nesse RM: Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(1):14-20
35. David SP, Murthy NV, Rabiner EA, Munafo MR, Johnstone EC, Jacob R, Walton RT, Grasby PM: A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT1A receptor binding in humans. *J Neurosci* 2005; 25(10):2586-90
36. Fisher PM, Meltzer CC, Ziolkowski SK, Price JC, Moses-Kolko EL, Berga SL, Hariri AR: Capacity for 5-HT1A-mediated autoregulation predicts amygdala reactivity. *Nat Neurosci* 2006; 9(11):1362-3
37. Barton DA, Esler MD, Dawood T, Lambert EA, Haikarwal D, Brenchley C, Socratous F, Hastings J, Guo L, Wiesner G, Kaye DM, Bayles R, Schlaich MP, Lambert GW: Elevated brain serotonin turnover in patients with depression: effect of genotype and therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(1):38-46
38. Amodio DM, Frith CD: Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(4):268-77
39. Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL: Neural mechanisms of empathy in humans: a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(9):5497-502
40. Rasmussen KG: Attempts to validate melancholic depression: some observations on modern research methodology. *Bull Menninger Clin* 2007; 71(2):150-63
41. Fink M, Bolwig TG, Parker G, Shorter E: Melancholia: restoration in psychiatric classification recommended. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(2):89-92
42. Malhi GS, Parker GB, Greenwood J: Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 111(2):94-105
43. Cole J, McGuffin P, Farmer AE: The classification of depression: are we still confused? *Br J Psychiatry* 2008; 192(2):83-5
44. Belmaker RH, Agam G: Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358(1):55-68
45. Ordway GA, Schenk J, Stockmeier CA, May W, Klimek V: Elevated agonist binding to alpha2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53(4):315-23
46. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, Collins JF, Glass DR, Pilkonis PA, Leber WR, Docherty JP, et al.: National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(11):971-82; discussion 983
47. Brown WA: Treatment response in melancholia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007(433):125-9
48. Parker G: Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106(3):168-70
49. Horowitz MJ, Siegel B, Holen A, Bonanno GA, Milbrath C, Stinson CH: Diagnostic criteria for complicated grief disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(7):904-10
50. Prigerson HG, Frank E, Kasl SV, Reynolds CF, 3rd, Anderson B, Zubenko GS, Houck PR, George CJ, Kupfer DJ: Complicated grief and bereavement-related depression as distinct disorders: preliminary empirical validation in elderly bereaved spouses. *Am J Psychiatry* 1995; 152(1):22-30
51. Prigerson HG, Jacobs SC: Traumatic grief as a distinct disorder: a rationale, consensus criteria and a preliminary empirical test, in *Handbook of Bereavement Research: Consequences, Coping and Care*. Edited by Stroebe M, Hansson RO. Washington DC, American psychological Association, 2001, pp 613-645
52. Stroebe M, Schut H, Finkenauer C: The traumatization of grief? A conceptual framework for understanding the trauma-bereavement interface. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001; 38(3-4):185-201
53. Pasternak RE, Reynolds CF, 3rd, Frank E, Miller M, Houck PR, Schlermitzauer M: The temporal course of depressive symptoms and grief intensity in late-life spousal bereavement. *Depression* 1993; 1:45-49
54. Silverman GK, Johnson JG, Prigerson HG: Preliminary explorations of the effects of prior trauma and loss on risk for psychiatric disorders in recently widowed people. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001; 38(3-4):202-15
55. Neimeyer RA: Reauthoring life narratives: grief therapy as meaning reconstruction. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2001; 38(3-4):171-83
56. Neimeyer RA, Prigerson HG, Davies B: Mourning and meaning. *American Behavioral Scientist* 2002; 46:235-251
57. Yehuda R: Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 7:14-21
58. Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Bruce AB, Orth DN, Geraciotti TD, Jr.: Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156(4):585-8
59. Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, Nemeroff CB, Charney DS: Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(5):624-9
60. Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA, Owens MJ, Friedman S, Gorman JM, Nemeroff CB: Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(4):1619-23
61. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB: Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *Am J Psychiatry* 2001; 158(4):575-81
62. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham AM, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB: Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Jama* 2000; 284(5):592-7
63. Ising M, Kunzel HE, Binder EB, Nickel T, Modell S, Holsboer F: The combined dexamethasone/CRH test as a potential surrogate marker in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(6):1085-93
64. Watson S, Gallagher P, Smith MS, Ferrier IN, Young AH: The dex/CRH test—is it better than the DST? *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31(7):889-94

65. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB: The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biol Psychiatry* 2008; 63(4):398-405
66. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, McCullough JP, Jr., Weiss PM, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB: Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(24):14293-6
67. Krishnan KR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, Steffens DC: Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry* 2004; 55(4):390-7
68. Alexopoulos GS: Role of executive function in late-life depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 14:18-23
69. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T: The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11):1693-9
70. Gaupp R: Depressive states in old age (Classic text 42, orig. published in 1905), in *Historical Psychiatry* 2000, pp 213-225
71. Tiemeier H, van Dijk W, Hofman A, Witteman JC, Stijnen T, Breteler MM: Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(4):369-76
72. Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR, McQuoid DR, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KR: White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(11):1090-6
73. Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B: Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37(3):151-60
74. Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR, Christiansen B, Hu J, Ashtari M, Patel M, Pollack S: Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156(3):438-44
75. Taylor WD, Payne ME, Krishnan KR, Wagner HR, Provenzale JM, Steffens DC, MacFall JR: Evidence of white matter tract disruption in MRI hyperintensities. *Biol Psychiatry* 2001; 50(3):179-83
76. Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, Ballard C, Barber R, Kalaria RN, Perry RH: Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(9):785-92
77. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M: 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(10):915-22
78. Bae JN, MacFall JR, Krishnan KR, Payne ME, Steffens DC, Taylor WD: Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60(12):1356-63
79. Alexopoulos GS: The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry* 2006; 60(12):1304-5
80. Taylor WD, Steffens DC, Krishnan KR: Psychiatric disease in the twenty-first century: The case for subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60(12):1299-303
81. Blazer DG, 2nd, Hybels CF: Origins of depression in later life. *Psychol Med* 2005; 35(9):1241-52
82. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Cress M, Saunders WB, Weiner RD: Leukoencephalopathy in elderly depressed patients referred for ECT. *Biol Psychiatry* 1988; 24(2):143-61
83. Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS: Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression. *Psychol Med* 1998; 28(5):1015-26
84. Steffens DC, Conway CR, Dombeck CB, Wagner HR, Tupler LA, Weiner RD: Severity of subcortical gray matter hyperintensity predicts ECT response in geriatric depression. *J ECT* 2001; 17(1):45-9
85. Figiel GS, Coffey CE, Djang WT, Hoffman G, Jr., Doraiswamy PM: Brain magnetic resonance imaging findings in ECT-induced delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2(1):53-8
86. Alexopoulos GS: New concepts for prevention and treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(6):835-8
87. Oulis P, Lykouras L, Gournellis R, Mamounas J, Hatzimanolis J, Christodoulou GN: Clinical features of delusional beliefs in schizophrenic and unipolar mood disorders: a comparative study. *Psychopathology* 2000; 33(6):310-3
88. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Fiorillo A, Bartoli L: Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year prospective follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(9):1411-7
89. Ohayon MM, Schatzberg AF: Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11):1855-61
90. Charney DS, Nelson JC: Delusional and nondelusional unipolar depression: further evidence for distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 1981; 138(3):328-33
91. Glassman AH, Roose SP: Delusional depression. A distinct clinical entity? *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38(4):424-7
92. Fleming SK, Blasey C, Schatzberg AF: Neuropsychological correlates of psychotic features in major depressive disorders: a review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2004; 38(1):27-35
93. Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA: Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6):996-1003
94. Schatzberg AF, Bosner JA, DeBattista C, Kalezhan BM, Rothschild AJ, Shear PK: Neuropsychological deficits in psychotic versus nonpsychotic major depression and no mental illness. *Am J Psychiatry* 2000; 157(7):1095-100
95. Aronson TA, Shukla S, Kujavsky K, Hoff A, DiBuono M, Khan E: Relapse in delusional depression: a retrospective study of the course of treatment. *Compr Psychiatry* 1988; 29:12-21
96. Contreras F, Menchon JM, Urretavizcaya M, Navarro MA, Vallejo J, Parker G: Hormonal differences between psychotic and non-psychotic melancholic depression. *J Affect Disord* 2007; 100(1-3):65-73
97. Keller J, Flores B, Gomez RG, Solvason HB, Kenna H, Williams GH, Schatzberg AF: Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60(3):275-81
98. Nelson JC, Davis JM: DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997; 154(11):1497-503
99. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya S, Kinouchi S, Nakataki M, Song H, Hokoishi K, Tanabe H, Sano A, Ohmori T: The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with psychotic feature and suicidal behavior in Japanese major depressive patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B(8):1003-6
100. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, Sanger TM, Tollefson GD: A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24(4):365-73
101. Wijkstra J, Lijmer J, Balk FJ, Geddes JR, Nolen WA: Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 188:410-5
102. The Northwick Park ECT trial. Predictors of response to real and simulated ECT. *Clinical Research Centre, Division of Psychiatry. Br J Psychiatry* 1984; 144:227-37
103. Birkenhager TK, van den Broek WW, Mulder PG, de Lely A: One-year outcome of psychotic depression after successful electroconvulsive therapy. *J ECT* 2005; 21(4):221-6
104. Buchan H, Johnstone E, McPherson K, Palmer RL, Crow TJ, Brandon S: Who benefits from electroconvulsive therapy? Combined results of the Leicester and Northwick Park trials. *Br J Psychiatry* 1992; 160:355-9
105. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, Rummans TA, O'Connor KM, Rasmussen KG, Jr., Bernstein HJ, Biggs M, Bailine SH, Kellner CH: ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT* 2001; 17(4):244-53
106. Cuellar AK, Johnson SL, Winters R: Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev* 2005; 25(3):307-39
107. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM: Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; 10(1 Pt 2):144-52
108. Videbech P: PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101(1):11-20
109. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD: fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2(3 Pt 2):237-48
110. Manji HK, Chen G, Hsiao JK, Masana MI, Moore GJ, Potter WZ: Regulation of signal transduction pathways by mood-stabilizing agents, in *Bipolar Medications: Mechanisms of Action*. Edited by Manji HK, Bowden CL, Belmaker RH. Washington DC, American Psychiatric Press, 2000, pp 129-177
111. Suzuki K, Kusumi I, Akimoto T, Sasaki Y, Koyama T: Altered 5-HT-induced calcium response in the presence of staurosporine in blood platelets from bipolar disorder patients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(6):1210-4
112. Suzuki K, Kusumi I, Sasaki Y, Koyama T: Serotonin-induced platelet intracellular calcium mobilization in various psychiatric disorders: is it specific to bipolar disorder? *J Affect Disord* 2001; 64(2-3):291-6
113. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(9):1537-47
114. Barbini B, Colombo C, Benedetti F, Campori E, Bellodi L, Smeraldi E: The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. *Psychiatry Res* 1998; 79(1):43-50
115. Bruce ML: Divorce and psychopathology, in *Adversity, Stress and Psychopathology*. Edited by Dohrenwend BP. New York, Oxford University Press, 1998, pp 219-232
116. Husain N, Chaudhry IB, Afridi MA, Tomenson B, Creed F: Life stress and depression in a tribal area of Pakistan. *Br J Psychiatry* 2007; 190:36-41
117. Marshall GN, Schell TL, Elliott MN, Berthold SM, Chun CA: Mental health of Cambodian refugees 2 decades after resettlement in the United States. *Jama* 2005; 294(5):571-9
118. Ganzini L, McFarland BH, Cutler D: Prevalence of mental disorders after catastrophic financial loss. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178(11):680-5
119. Ostler K, Thompson C, Kinmonth AL, Peveler RC, Stevens L, Stevens A: Influence of socio-economic deprivation on the prevalence and outcome of depression in primary care: the Hampshire Depression Project. *Br J Psychiatry* 2001; 178(1):12-7
120. Horwitz AV, Wakefield JC: *The Loss of Sadness*. New York, Oxford University Press, 2007
121. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP: Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66(6):2621-4
122. Zachar P, Kendler KS: Psychiatric disorders: a conceptual taxonomy. *Am J Psychiatry* 2007; 164(4):557-65

כבר לא מדע בדיוני

שיטות חדשות לנירמודולציה חשמלית בהפרעות פסיכיאטריות



טיפול הסומאטי להפרעות פסיכיאטריות מבוסס ברובו על טיפול פרמקולוגי. מאמץ רב מושקע בניסיון לפתח טיפולים עם ספציפיות גבוהה יותר למערכת שאותן אנו רוצים לזווח, מבלי להשפיע על מערכת אחרות. תכשירים פרמקולוגיים הנמצאים בשימוש בפסיכיאטריה גורמים למודולציה של מעגלים עצביים על ידי השפעה על מערכת של רצפטורים וניורטרנסמיטורים. אמנם להתבטאות רצפטורים וניורטרנסמיטורים יש דרגות ספציפיות ניור-אנטומית ופונקציונלית אך לתכשירים הפרמקולוגיים הקיימים אין יכולת מיקוד מספקת. לדוגמה, ניתן לציין את המערכת הסרונרגית אשר מעורבת בתהליכים רגשיים וביוסות רגשי ואשר ידוע כי כ-80-90 אחוז מפעילותה נמצאת מחוץ ל-CNS (בעיקר במערכת העיכול אך גם במערכת הקרדיווסקולרית) ומכאן ריבוי תופעות הלוואי מתכשירים סרונרגיים. שיטה חלופית לטיפול פרמקולוגי היא שיטת הטיפול בנזעי חשמל. שיטה זו קיימת זה מספר עשורים ותופסת מקום נכבד בטיפול בהפרעות פסיכיאטריות בעיקר בשל יעילותה הגבוהה בטיפול בדיכאון עמיד. טיפול זה של השריית פעילות חשמלית ריחמית ממושטת אמנם מתמקד במערכת העצבים המרכזית אך גם חסר ספציפיות אנטומית או פונקציונלית ומלווה בשל כך בתופעות לוואי משמעותיות.

בשני העשורים האחרונים התפתחו שיטות שונות לניורמודולציה, אשר מתמקדות באספקטים האלקטרומגנטיים של הפעילות העצבית, במטרה למקד את ההשפעה של ההתערבות לאזורים או למעגלים עצביים אשר נמצאו קשורים להפרעות ספציפיות. התפתחות שיטות אלו התאפשרה הודות להתפתחות טכנולוגית ברמת המכשור אך בעיקר הודות להתקדמות בהבנה של פעילות מוחית שקשורה ברגשות, תהליכי חשיבה ותסמינים התנהגותיים.

התערבויות טיפוליות סומאטיות בהפרעות פסיכיאטריות התקבלו במהלך המאה הקודמת בחשיבותן ודרשו זהירות יתרה מבחינה מחקרית יחסית לתחומי מחקר אחרים ברפואה. הסיבות לכך הן רבות ומורכבות, החל מהקושי הקיים לראות בהוויה התפשטת והרגשית תכונה של חומר, עבור לשמרנות על כל גורמיה וכלה בעמדה כי הידע הקיים במדעי המוח אינו מספק בכדי להצדיק התערבויות טיפוליות. הדבר בלט במיוחד בהקשר של טיפולים כירורגיים, לאור התרומה השלילית שנוצרה לטיפול הלוברטומיה של שנות ה-40 וה-50 של המאה הקודמת. בשל כך, מרבית ההתערבויות הניורומודולטוריות, הלא פרמקולוגיות, החלו בתחום הניורולוגיה בחקר מחלות כמו אפילפסיה ופרקינסון ומשם נסללה הדרך להתפתחויות בתחום הפסיכיאטריה. נכון להיום, ההתפתחויות בתחום הגרייה המוחית הן רבות וכוללות שיטות שונות ואף התערבויות כירורגיות. האתגרים בתחום הם רבים וכוללים נסינות להתאים את ההתערבות למידע המחקרי המצטבר לגבי מהות ההפרעות ושיפור היכולת הטכנית מבחינת מיקוד ניור-אנטומי והשפעה פיזיולוגית. במאמר זה נתאר מספר טכניקות לניורומודולציה אלקטרו-מגנטית אשר תופסות תאוצה בשנים האחרונות.

גרייה מוחית אלקטרומגנטית

גרייה מוחית אלקטרומגנטית, TMS (Transcranial Magnetic Stimulation), היא שיטת גרייה לא פולשנית העושה אפליקציה לחוקי ההשריה האלקטרומגנטית אשר נוסחו על ידי פאראדי במאה ה-19. סליל מתכת שבו עובר זרם חשמלי בעוצמה גבוהה מוצמד לקרקפת ומשרה שדה אלקטרומגנטי משתנה. פיזור השדה האלקטרומגנטי נקבע על ידי המבנה של הסליל. השדה האלקטרומגנטי, אשר חודר כל תווך, משרה פעילות חשמלית ברקמה העצבית. טכנולוגיה זו במתכונתה הנוכחית, בשל היותה לא פולשנית ובטוחה יחסית, נכנסה לשימוש נרחב במרצת השנים ככלי מחקר בכל תחום במדעי המוח. היכולת הפשוטה יחסית, שנמצאה בתחילת שנות ה-80, להפעיל שריר פריפרי על ידי עידור חשמלי של קליפת המוח, המחשיה את הפוטנציאל העצום שטמון בשיטה זו. במרצת השנים, הטכנולוגיה עברה התפתחויות מרובות מבחינת מבנה הפולס

האלקטרומגנטי, האופן שבו ניתן הגירוי ומבנה הסלילים אשר קובע את פיזור השדה וכך את אזור הגירוי.

בעזרת המכשירים הקיימים כיום ניתן לתת גירויים בעוצמות שונות, בתדירויות שונות ובאזורים שונים בקליפת המוח. ההנחה היא כי גרייה חוזרת של רקמה עצבית משפיעה על הפלסטיות (plasticity) של הרקמה. בספרות המקצועית בתחום מצטברות עדויות כי בסדרות גירויים חוזרות, בתדירויות שונות, ניתן "לעודר" או "לדכא" את אזור הגירוי, כלומר לגרום ל-Long Term Potentiation או ל-Long Term Depression, בהתאמה. את מרבית הידע המוצק על ההשפעה של גרייה אלקטרומגנטית אנו מקבלים ממחקר על המערכת המוטורית בשל היכולת למדידה כמותית של תוצאת הגרייה בשריר פריפרי. בתחום המחקר הבסיסי, שימוש ביכולת זו לעכב או לעודר פעילות והיכולת להתערב בפעילות העצבית באזור ממוקד, בעת ביצוע מטלה, תורמים רבות להבנה של תהליכים מוחיים.

מאמצע שנות ה-90, לאחר שהחלו לבדוק השפעות של גרייה אלקטרומגנטית בקליפת המוח בחולי פרקינסון וחולים דיוחו על שיפור במצב הרוח, החלו לבדוק מחקרית את פוטנציאל הטכנולוגיה ככלי טיפולי בהפרעות פסיכיאטריות. מאז ועד היום נעשו הרבה מאוד מחקרים שבדקו השפעה של גרייה אלקטרומגנטית במגוון רחב מאוד של הפרעות. בשל התפתחות הטכנולוגיה במקביל לנסינות הטיפוליים והצטברות ידע לגבי אופני הגירוי האפשריים, טווחי הבטיחות ומיקומי גרייה אפשריים, לא היתה אחידות לאורך השנים באופן מתן טיפולי הגרייה. בשל כך, בשנים האחרונות הושקע מאמץ רב והחלו להתגבש פרוטוקולים טיפוליים מוסכמים להפרעות פסיכיאטריות שונות. השימוש ב-TMS כהתערבות טיפולית בדיכאון מאג'ורי הוא התחום הקליני שבו הושקע המאמץ המחקרי הרב ביותר בתחום ההפרעות הפסיכיאטריות. ההתמקדות בהפרעה זו היא על רקע השכיחות הגבוהה של דיכאון באוכלוסיה, יעילותם המוגבלת של הטיפולים הקיימים ופוטנציאל תופעות לוואי משמעותי כתוצאה מהטיפול התרופתי.

מספר מטה-אנליזות נערכו בנושא יעילות ובטיחות השימוש ב-TMS כטיפול בדיכאון מאג'ורי, האחרונה שבהן ב-2008 (Lam et al. Can J of psychiatry). עבודה זו כללה 24 מחקרים מבוקרים (בסך הכל 1,092 מטופלים) שבדקו יעילות טיפול גרייה אלקטרומגנטית בדיכאון מאג'ורי עמיד שהוגדר ככישלון טיפול בלפחות נוגד דיכאון אחד. הממצאים הראו כי ב-25 אחוז מהמטופלים היתה תגובה לטיפול (Response rates) וב-17 אחוז מהמטופלים היתה רמיסה (Remission rates) לעומת תשעה אחוזים ושבעה אחוזים, בהתאמה, בקבוצת הביקורת.

בשל ההתפתחויות בתחום במהלך השנים, שכללו שכלול של המכשור ומציאת אופני גירוי (עוצמה, תדירות ומיקום) יעילים יותר, קיים קושי בביצוע מטה-אנליזה מהימנה. ואמנם, עבודה (Gross et al. Acta Psych Scand 2007) שהשוותה מחקרים מבוקרים ישנים עם מחקרים חדשים יותר, שמדדי הגרייה בהם היו ערכניים יותר, מצאה הברל משמעותי באחוזי התגובה. לאחרונה, בעקבות מחקר מבוקר רב מרכזי של חברת Neuronetics, אישר ה-FDA את הטיפול בגרייה אלקטרומגנטית לדיכאון מאג'ורי כקו שני לאחר כישלון טיפול תרופתי אחד.

אחת ההתפתחויות החדשניות בתחום היא פיתוח סלילים בעלי יכולת השריית שדה אלקטרומגנטי לאזורים עמוקים יותר, כמו סלילי ה-H-coil שמפתחת חברת Brainsway הישראלית, אשר נבדקים במחקרים קליניים בשנים האחרונות. התפתחות חדשנית נוספת היא בפרמטרים של הגרייה. הפרוטוקולים שנחקרו ונמצאים בשימוש קליני כיום מבוססים על גירויים בתדירות קבועה שנעה בין 1 הרץ ל-20 הרץ. קבוצה של חוקרים לקחה דפוס ידוע של פעילות חשמלית עצבית שנקרא Theta Burst (שלושה גירויים בתדירות 50 הרץ בסדרות עוקבות

השימוש בגרייה אלקטרומגנטית להשריית פרכוס מאפשר שליטה גדולה יותר על עוצמות הזרמים החשמליים המושרים במוח בהשוואה ל-ECT ויכולת מיקום טובה יותר של האזור הממוקד שממנו תתחיל הפעילות החשמלית

שנמדדו על ידי שאלון YBOCS ושיפור כללי בתפקוד. יש לציין שנצפו גם שינויים בסימפטומים דיכאוניים, ממצא שהביא לבדיקת אפשרות גרייה של ה-*anterior internal capsule* כטיפול בדיכאון. מעבר לסדרה זו פורסמו סדרות קטנות ותיאורי מקרה עם הצלחות קליניות משמעותיות.

שני אזורים נבדקו כמטרה למיקום האלקטודה בטיפול בדיכאון עמיד, ה-*subgenual cingulate SCC* (Ventral capsule/ventral striatum) ו-*cortex* (cortex). ה-*Vc/Vs* נבחר בשל ממצאים שהראו שיפור במצב הרוח בחולי OCD (Malone et al. Biol Psychiatry 2009). מחקר רב מרכזי (Psych) שכלל 15 חולי דיכאון עמיד בדק את האפשרות של השתלת DBS באזור *Vc/Vs* כטיפול בדיכאון כמעקב לשישה חודשים. קריטריון העמידות לטיפול היה כישלון טיפול בנועי חשמל. הממצאים הראו ש-40 אחוז מהחולים הגיבו לטיפול לאחר שישה חודשים של גירוי רציף. על פי הדיווח, הפרוצדורה התקבלה ללא תופעות לוואי חריגות. אמנם מדובר במחקר פתוח, אך עורכי המחקר מציינים כי ממחקרים אחרים באוכלוסיית חולים דומה אחוזי האינבו נעים סביב עשרה אחוזים.

ה-*Subgenual cingulate cortex* (Cg25), המצוי עמוק בחלקו הקדמי והמתקל מטה של ה-*Cingulate Cortex*, ידוע כממלא תפקיד חשוב בוויסות אפקטיבי. מחקרי הדמיה פונקציונליים מראים פעילות יתר באזור זה בחולי דיכאון עמיד לטיפול תרופתי. קבוצה של חוקרים מאטלנטה וטורונטו (Lozano et al. Biol Psychiatry 2008) החליטה לבדוק האם אפליקציה כרונית של DBS ל-*Cg25* תגרום להפחתה בסימפטומים דיכאוניים בחולים הסובלים מדיכאון עמיד. הטיפול ניתן ל-20 חולי דיכאון עמיד שהוגדר ככישלון טיפולי בלפחות ארבעה טיפולים תרופתיים או נועי חשמל. גירוי כרוני של מסילות חומר לבן בסמוך ל-*subgenual gyrus* הביא ב-60 אחוז מהחולים לתגובה לאחר שישה חודשים ולרמיסה ב-35 אחוז מהחולים. אחוזים אלה נשמרו גם כמעקב לאחר שנה. הגירוי שניתן הוא גירוי רציף בתדירות גבוהה. סוג כזה של גירוי יוצר דיכוי של הפעילות באזור המגורה בדומה לאבלציה, אך הוא הפך עם הפסקת הגירוי. מעבר לפוטנציאל הקליני הטמון בטכנולוגיה זו, ניתן ללמוד רבות על מהות ההפרעות מהשפעה של גרייה במדדים שונים באזורים ממוקדים בשילוב שיטות הדמיה שונות. אחד הממצאים המעניינים ביותר הוא ההשפעה המיידית של הפעלה או כיבוי של הסטימולטור בעזרת שלט רחוק. חולים דיווחו (ללא ידיעה מתי נעשתה הפעלה או כיבוי) עם הפעלה של הגירוי על תחושת רוגע, היעלמות של תחושת הריקנות, אינטנסיפיקציה של צבעים, תחושת עוררות ועניין מוגבר. תחושות אלו נעלמו עם הפסקה של הגירוי. תופעה זו מנוגדת לידע הקיים כיום לגבי השפעה של נוגדי דיכאון והזמן הדרוש להשפעתם (בטווח של שבועיים עד ארבעה שבועות), השפעה שמוסברת על ידי תיאוריות למידה ומעורבות של ה-*Reward system*. תופעה זו מאפשרת חשיבה מחודשת על מנגנוני ויסות אפקטיבי ופיתוח טיפולים בהתאם.

Vagal Nerve stimulation (VNS)

גרייה של עצב הואגוס פותחה בשנות ה-90 ויושמה בהצלחה בחולי אפילפסיה עמידה לטיפול תרופתי. בשיטה זו מתבצעת השתלה כירורגית של אלקטודה המוצמדת לעצב הואגוס השמאלי ומחוברת לקוצב אשר מושתל תת עורית בבית החזה. הקוצב שולח גירויים חשמליים לסיבים אפרנטיים (Afferent fibers) של עצב הואגוס אשר מגיעים לגרעינים בגזע המוח ומשם לאזורים לימביים וקורטיקלים. דיווחים על שיפור במצב הרוח בחולי אפילפסיה שאצלם הושתל קוצב ואגלי ומחקרי הדמיה שהראו השפעה על המערכת הלימבית

בתדירות 5 הרץ), פעילות שקשורה לקידוד של זיכרון בהיפוקמפוס, ובדקה השפעה של סדרת גירויים כאלה על קליפת המוח המוטורית. הם מצאו סדרה כזו היא בעלת יכולת עירור או דיכוי של פעילות גדולה יותר מאשר תדירות קבועה של גירוי. החידוש בעבודה זו הוא מציאת פעילות חשמלית פיזיולוגית וחיוק של בהשריה אלקטרומגנטית. מספר מרכזים בעולם בודקים כעת האם שימוש בפרוטוקול גירוי כזה יעיל יותר בטיפול בדיכאון.

בנוסף על השימוש הקליני בטיפול בדיכאון, שיטת הגרייה האלקטרומגנטית נחקרת בהפרעות פסיכיאטריות מגוונות, החל מסמנים שליליים בסכיזופרניה, הזיות שמיעה בסכיזופרניה, דיכאון ביפולארי, תסמונת בתר חבלתית, הפרעה אובססיבית קומפולסיבית ותסמונת טורט. בשנים הקרובות אנו צופים לראות התקדמות מחקרית גם בתחומים אלה והצטברות מידע שיוכל לתרום לטיפול הקליני בהפרעות אלו.

(Deep brain stimulation) DBS

DBS (Deep brain stimulation) היא שיטת גרייה חשמלית שמתבצעת על ידי השתלה של אלקטרודות בעומק המוח אשר מחוברות לסטימולטור המושתל תת עורית בבית החזה ומופעל בשלט רחוק. שיטה זו מאפשרת דיוק ברמה נקודתית והגעה לאזורים בעומק המוח שלא נגשים בשיטות גרייה אחרות. בנוסף, ברמה המחקרית, השתלה של אלקטודה מאפשרת קריאה של פעילות חשמלית עצבית באזור שבו היא ממוקמת ואפשרות של כוונת פרמטרים של גרייה בהתאם לפעילות הקיימת. ברמת הדימוי, אין ספק שטכנולוגיית ה-DBS מציחה את הדמיון יותר מכל טכנולוגיית הגרייה האחרות ולוקחת אותנו לתחום ה-CYBORG - אותו יצור כלאיים בין אדם למכונה. עם זאת, הבדיקה המחקרית של טכנולוגיה זו כטיפול במחלות נירולוגיות או פסיכיאטריות נעשית בזהירות רבה. כמו שיטות גרייה אחרות, גם שיטה זו נוסתה קלינית בהצלחה בתחום הנירולוגיה כטיפול בפרקינסון ובריסטניה, בטרם הועלתה כאופציה טיפולית בהפרעות פסיכיאטריות.

בשנת 1999 התפרסמו לראשונה ב-LANCET שתי עבודות שבדקו את האפשרות של DBS כטיפול ב-OCD ובתסמונת טורט. ב-2005 התפרסמה העבודה הראשונה אשר בדקה את האפשרות של DBS כטיפול בדיכאון עמיד. בעשור האחרון, על פי חיפוש ב-PUBMED, התפרסמו כ-225 עבודות שבדקו השפעת DBS על סימפטומים פסיכיאטריים ועל פי התיעוד, 124 מטופלים עברו השתלה של DBS כטיפול בהפרעה פסיכיאטרית - 50 חולי OCD, 39 חולי דיכאון ו-35 חולי טורט. לא ידוע כמה מטופלים עברו טיפול זה ללא תיעוד בפרסום מדעי.

הטיפולים הכירורגיים שהיו קיימים כאופציה טיפולית בפסיכיאטריה במחצית השנייה של המאה ה-20 היו טיפולי אבלציה לאזורים ספציפיים לחולי OCD עמיד לטיפול (Cingulotomy, Capsulotomy). ההצלחות של טיפולים אלה באותם חולים קשים עוררו עניין רב אך האופציה של התערבות כירורגית בלתי הפיכה עמדה בצל הניסיון ה"טראומטי" של העולם הרפואי עם ניתוחי הלוטוטומיה. לאור זאת, האפשרות שסיפקה טכנולוגיית ה-DBS לגרום לדיכוי הפיך של פעילות באזור מסוים נראתה אטרקטיבית מאוד.

טכנולוגיית ה-DBS נבדקה לראשונה בחולים עם הפרעה אובססיבית קומפולסיבית עמידה לטיפול, אשר בהסתמנותה הקשה מגיעה לכדי מחלה משתקת מבחינה תפקודית. הפרעה אובססיבית קומפולסיבית נחשבת למערכת היפראקטיבציה של *cortico-striatal-limbic circuits*, על כן השתלת אלקטרודות הממוקדות ב-*internal capsule* ומתמשכות אל ה-*Ventral striatum* (Vc/Vs) מהווה פוטנציאל טיפולי בחולים עם הפרעה זו. אזור זה הוא גם אזור המטרה באבלציה (Capsulotomy). הסדרה הגדולה ביותר שפורסמה (Greenberg et al. Neuropsychopharmacology 2006) כללה עשרה חולי OCD עמידים לטיפול תרופתי, במחקר פתוח למשך 36 חודשים. התוצאות שדווחו הן מבטיחות ומצביעות על אפקטים ארוכי טווח ל-DBS כטיפול בחולי OCD עמיד לטיפול. הנבדקים הדגימו הפחתה מובהקת בסימפטומים כפי

DBS (Deep brain stimulation) היא שיטת גרייה חשמלית שמתבצעת על ידי השתלה של אלקטרודות בעומק המוח אשר מחוברות לסטימולטור המושתל תת עורית בבית החזה ומופעל בשלט רחוק. שיטה זו מאפשרת דיוק ברמה נקודתית והגעה לאזורים בעומק המוח שלא נגישים בשיטות גרייה אחרות

מחקרים פתוחים נוספים שנעשו לאחרונה מספקים ראיות להשפעות נגדות דיכאון של tDCS לקליפת המוח הפרופונטלית. בתקופה הקרובה יתפרסמו מחקרים מבוקרים גדולים יותר שבדקים את יעילות השיטה ובמידה שאכן תימצא יעילות מוכחת בטיפול בדיכאון, שיטה זו תתפוס מקום חשוב בטיפול עקב הקלות שביישומה וטווח הבטיחות הגבוה.

MST (Magnetic seizure therapy)

תופעת הלוואי המשמעותית ביותר בשיטת הגרייה האלקטרומגנטית (TMS) היא השפעה של פעילות חשמלית לא מבוקרת אשר יכולה להתפשט גם לכדי פרכוס כללי. שיטת ה-MST מנצלת תופעה זו לצורך השריה מבוקרת של פעילות חשמלית ריתמית כללית כפי שמעורר הטיפול בנוזי חשמל. השימוש בגרייה אלקטרומגנטית להשריית פרכוס מאפשר שליטה גדולה יותר על עוצמות הזרמים החשמליים המושרים במוח בהשוואה ל-ECT ויכולת מיקום טובה יותר של האזור הממוקד שממנו תתחיל הפעילות החשמלית.

המחקר הקליני המבוקר הראשון והיחיד בנושא פורסם ב-2003. המחקר השווה ECT ל-MST בעשרה חולים והראה פחות תופעות לוואי ב-MST, התאוששות מהירה יותר מבחינת אוריינטציה ותוצאות טובות יותר במדדי קשב וזיכרון אנטרוגרדי. יש מקום למחקרים מבוקרים נוספים על מנת להבהיר אם אכן השימוש ב-MST יכול לשפר את פרופיל תופעות הלוואי של הטיפול בנוזי חשמל תוך שמירה על יעילות הטיפול.

לסיכום, במאמר זה סקרנו התפתחויות בתחום הניירומודולציה החשמלית בהקשר של הפרעות פסיכיאטריות. תחום זה מעורר עניין מחקרי רב בשנים האחרונות ומספק אפשרויות להתערבות קלינית במצבים עמידים לטיפולים הקיימים. אולם, נראה כי הפוטנציאל הגלום בשיטות לנייר-מודולציה חשמלית לא מוצא יישום מקום נרחב להמשך מחקר בסיסי וקליני שיאפשר את העמקת הידע על הפעילות המוחית ושכלול שיטות ההתערבות. נציין כי הגישה לשיטות החדשניות שתוארו במאמר היא זוהירה ויש מודעות גבוהה בעולם הרפואי לאתיקה המקצועית הנדרשת על מנת להצדיק ביצוע מחקרים קליניים. עם זאת, לפני פחות מעשור המחשבה על השתלת אלקטרודה וקוצב לוויסות של מצבים אפקטיביים נראתה כמדע בדיוני.

ד"ר ענן ואדים הראל, פרופ' חיליק לבקוביץ, המרכז לבריאות הנפש שלוחות

וקליפת המוח הפרופונטלית הונטרומדיאלית הביאו חוקרים לבדוק השפעת קוצב ואגלי בחולי דיכאון עמיד לטיפול תרופתי. נעשו מספר מחקרים פתוחים בחולי דיכאון עמיד ומחקר מבוקר אחד אשר בדק את יעילות השיטה לטווח הקצר. מחקר זה, שכלל 235 מטופלים (Rush et al. Biol Psych 2005), לא מצא יתרון ל-VNS כטיפול בדיכאון עמיד בטווח של עשרה שבועות. עם זאת, בטווח הארוך (שלא היה מבוקר), 27 אחוז הגיבו לטיפול בטווח של שנה. נתון זה מתווסף למחקר פתוח (Rush et al. Biol Psych 2000) אשר שהראה שימור של אחוזי התגובה לאחר עשרה שבועות (40 אחוז) בטווח של שנה (46 אחוז) ואף עלייה באחוזי רמיסה מ-17 אחוז לאחר עשרה שבועות ל-29 אחוז בטווח של שנה. קוצב ואגלי מאפשר לשימוש במספר מדינות בעולם, כולל ישראל, באינדיקציה של דיכאון עמיד. ה-FDA אישר השתלת קוצב ואגלי בחולי דיכאון עמיד לאחר כישלון טיפול בלפחות ארבעה נוגדי דיכאון שונים.

מכשיר ה-VNS והשתל בכמה אלפי חולי אפילפסיה מאז הכנסתו לשימוש בשנות ה-90. מרבית תופעות הלוואי הן בזמן הגירוי וכוללות שינויים ווקאליים, דיספנויה ושיעול. לא דווח על תופעות לוואי קוגניטיביות. מומחים בתחום ממליצים את הטיפול ב-VNS לחולי דיכאון כרוני, עמיד לטיפול תרופתי כטיפול לטווח ארוך.

tDCS (Transcranial direct current stimulation)

שיטה זו פותחה ונסתה בשנות ה-80 ביישום קליני בהפרעות פסיכיאטריות אך התוצאות לא היו משכנעות. בשנים האחרונות, בעקבות תאוצה בתחום של גרייה מוחית, שיטה זו מיושמת שוב במחקר קליני במגוון של הפרעות נירולוגיות ופסיכיאטריות.

בטכניקה זו זרם חשמלי חלש וישיד מסופק על ידי אנטדה וקטודה הממוקמות ישירות על הגולגולת מעל אזור מטרה קורטיקלי. ההנחה הרווחת, שמגובה על ידי מספר מחקרים, היא שהאקסיטביליות של קליפת המוח מופחתת על ידי גירוי קטודי רציף ומוגברת על ידי גירוי אנודי עקב תהליכים של היפרפולריזציה ודפולריזציה נירולית. הנחה זו היא הנחה כללית ומאמץ רב מושקע בניסיון להבין יותר את ההקשר של מיקומי הגירוי, תדירות ועוצמות הגירוי. היתרון המשמעותי של שיטת גרייה זו היא הפשטות ביישומה, העלות הנמוכה והיותה בטוחה לשימוש.

המחקר המבוקר הגדול ביותר שבדק את האפשרות של גרייה על ידי tDCS באזור פרפונטלי בחולי דיכאון כלל 40 חולי דיכאון מאג'ורי. החולים חולקו לשלוש קבוצות: קבוצת הטיפול שקיבלה גירוי לקורטקס הפרפונטלי, קבוצת ביקורת שקיבלה גירוי לקורטקס האוקסיפיטלי וקבוצת ביקורת שקיבלה גירוי SHAM. הטיפול ברצף על בסיס יומי למשך עשרה ימי טיפול. קבוצת הטיפול אשר קיבלה tDCS לקורטקס הפרפונטלי הראתה ירידה של סימפטומים דכאוניים ב-40.4 אחוז לאחר עשרה ימי טיפול לעומת 21.3 אחוז מהמטופלים בקבוצה שקיבלה גירוי לקורטקס האוקסיפיטלי ו-10.4 אחוזים מהמטופלים שקיבלו גירוי SHAM. תוצאות אלו נשמרו גם בהערכה שנעשתה ארבעה שבועות אחרי הטיפול.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Carpenter L. (2006). Neurostimulation in resistant depression. Journal of psychopharmacology.
- Lefaucheur JP (2008). Methods of therapeutic cortical stimulation. Clinical Neurophysiology.
- Ressler KJ H.-S Mayberg. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. Nature Neuroscience.
- Herrmann LL, KP Ebmeier (2006). Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. J Clin Psychiatry.
- Couturier JL (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatry Neurosci.
- H, A. Sackeim et al (2001). Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Treatment-Resistant Depression: Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome. Neuropsychopharmacology.
- Mayberg HS, et al (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression.

- Neuron.
- M Kosel, C Frick, SH Lisanby, HU Fisch, TE Schlaepfer (2003). Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression. Neuropsychopharmacology.
- M A. Nitsche, P S. Boggio, F Fregni, A P-Leone (2009). Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review. Experimental Neurology.
- Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. SA. Neuropsychopharmacology. 2006 Nov;31(11):2394
- Andres M. Lozano, Helen S. Mayberg, Peter Giacobbe, Clement Hamani, R. Cameron Craddock, and Sydney H. Kennedy Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression BIOL PSYCHIATRY 2008;64:461-467
- Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis Can J Psychiatry. 2008 Sep;53(9):621-31. Review

פסיכיאטריה מהיבט נוירו-תפקודי: הדמיה קלינית של המוח

בעתיד, הדמיה תפקודית של המוח תסייע בהערכת מטופלים מבחינת אפיון מנגנונים נוירו-פתולוגיים ספציפיים, זיהוי מאפיינים עצביים גנטיים לחיזוי מחלה, ניטור טיפול וקביעת סוג הטיפול האפקטיבי היעיל והמתאים ביותר למטופל. למרות שמדובר בתחזיות רחוקות, סקירה זו מצביעה על כיוונים מבטיחים שעשויים לסייע בהשגת מטרתם אל בעתיד הקרוב

תלמה הנדל, מאיה בליך-כהן, חגי שרון

כעשר אחרי ההצעה הראשונית של "הפריקט", כתב פרויד: "אני מנסה להימנע מהפיתוי לקבוע מיקום נפשי בצורה אנטומית (1900)". דברים אלה נאמרו למרות העובדה כי באותה תקופה רמון קהל, קמילו גולגי וקורביניאן בעודמן החלו לספק יחד את הבסיס המטבולוגי הקריטי לאפיון הקורלציה העצבית של פעולות מנטליות, כולל אפיון היסטולוגי של סוגי תאים ואזורים במוח. אולם, רק בסוף המאה ה-20, כאשר כל טכנולוגיות מיפוי המוח הפכו נגישות, ניתן היה לתרגם תובנות מוקדמות אלו לגבי המוח לכדי אפיון מוח אנשי מתפקד ואולי אף לתקן הפרעות בפעילותו.

כיום ברור כי הדמיה תפקודית של המוח הביאה להתקדמות מדעי המוח על ידי יצירת כלים אשר מאפשרים לחוקרים לבחון את המוח החי בפעילות ולהסיק בזמן אמת לגבי תפקודו. למרות שמדובר בתחום מדעי וטכנולוגי הגדל במהירות, הרי שהוא כמעט לא השתלב עדיין ברוטינה הקלינית בפסיכיאטריה. מטרת מאמר סקירה זה היא לבחון את הפוטנציאל הסיכיים הגלומים בשימוש קליני במידע המצטבר מהדמיה תפקודית של המוח בשני העשורים האחרונים. כיום קיימות מספר שיטות טכנולוגיות להדמיה תפקודית של המוח, אך מאמר סקירה זה יתמקד בשימוש ב-MRI מתקדם, בעיקר MRI פונקציונלי^{1,2}, אשר מדגים פעילות עצבית, ובדיקת הדמיה מסילות העצבים במוח, DTI (Diffusion Tensor Imaging)³. המדמה את מבנה החומר הלבן וסיבי הניורונים. כיוון שהיסקו של הנושא אינו מאפשר במסגרת מאמר זה סקירה של כל ההתקדמויות שהושגו בעזרת הדמיה מוח תפקודית בתחום בריאות הנפש, נתמקד כמקרה מבחן באחת מהמחלות הפסיכיאטריות העיקריות, סכיזופרניה. נכון להיום, המחקר בסכיזופרניה מדגים מספר משוכות נפוצות בכלל המאמץ הקליני הפסיכיאטרי, כמו העדר מודלים נוירו-פתולוגיים טובים, הגדרה לא ברורה של אנדופנוטיפים ואינדיקציות לבחירת טיפול וניטור.

אפיון נוירופתולוגיות - מאזורי מוח לרשתות

כיום נהוג לחשוב כי הפתופיזיולוגיה של סכיזופרניה נובעת מאי תפקוד של מעגלים (circuits) עצביים ולא עקב בעיה תפקודית באזורים ספציפיים של המוח או מערכות של שליחים עצביים⁴. נראה כי מספר מנגנונים עצביים משחקים תפקיד בקביעת נקודת הסיום הקלינית של המחלה, מהרמה התאית ועד הרמה המערכתית. כאן, אנו מצביעים על המנגנונים השכיחים שהוצעו בסכיזופרניה ואשר ניתן לבדוק אותם באופן ישיר ואמין בעזרת הדמיה תפקודית

מתקדמת של המוח ובכך לקדם את הפסיכיאטריה לתחום קליני שמבוסס על מנגנונים.

ניוון עצבי (Neurodegeneration)

קרפלין טבע את ההשקפה הניורולוגית הראשונית על סכיזופרניה כ"שיטיון הנעורים" (Dementia Praecox). השערתו היתה כי סכיזופרניה היא הופעה מוקדמת של ניוון מואץ של המוח⁵. רעיון מוקדם זה הביא למחקר רב בכדי להתחקות אחרי מרקרים נוירו-פתולוגיים דמויי-שיטיון במוחות של חולי סכיזופרניה - כל הנסיונות הללו כשלו⁶. אולם, בהדמיית מוח מבנית יש עדות לתהליכים של אטרופיה, שלרוב מתבטאים בהגדלה של החדרים וכירידה בנפח^{7,8}. בדומה לשינויים בחומר האפור במוחות של חולי סכיזופרניה, נמצאו גם שינויים לאורך הזמן בחומר הלבן. כאמור, מחקרי DTI (diffusion tensor imaging) מאפשרים מעקב אחרי שינויים ב"Hard Wiring" של המוח, כיוון שניתן לראות באנטומיה של סיבי החומר הלבן במחקרי DTI המחשה של הניתוק (Disconnection) העומד בשרשר ומקור התיאוריה של דיסרגולציה (Dysregulation) בין אזורים מוח שונים בסכיזופרניה.

על פי מחקרים אלה, עדות ל-DTI אבנורמלי, דו צידי, בזרוע הקדמית של הקופסית הפנימית (Internal Capsule) בסכיזופרניה, עשויה להסביר פגיעה בשלמות החומר הלבן בחיבור בין התלמוס לאונה פרונטלית או בין התלמוס לרכס הסינגולום (Gyrus Cingulate) הקדמי⁹. פריס ושות'¹⁰ הדגימו ירידה בחומר הלבן ב-Uncinate Fasciculus השמאלי במטופלים עם אפיונה ראשונה של סכיזופרניה בהשוואה לנבדקי ביקורת.

באופן דומה, מחקר קודם של קבוצתנו הראה כי קיים אי סדר מבני במסלול הולכת סיבים פרה-פרונטליים (Prefrontal Fiber Tracking) באפיונה ראשונה של סכיזופרניה בהשוואה לנבדקי ביקורת בריאים. אבנורמליות זו נמצאה בקורלציה עם חומרת המחלה. ההשערה היתה כי חוסר ארגון ברקמה אזורית מקומית יכול להתקדם לפגיעה בתקשורת בין אזורים¹¹. העדויות המצטברות של אבנורמליות חומר לבן אשר נמצאו כבר באפיונות פסיכיאטריים ראשוניים של סכיזופרניה עשויות להצביע על ניוון בחומר הלבן כמאורע הראשוני אשר עשוי לגרום לניוון ולריאני (Wallerian Degeneration) ובסופו של דבר להרס גופי תאים.

התפתחות עצבית (Neurodevelopment)

מספר מחקרים מבניים¹² תמכו ברעיון כי סכיזופרניה היא מחלה של התפתחות עצבית אשר יכולה להתבטא כשינויים אבנורמליים מצטברים במבני המוח ובתפקודו. בעזרת הדמיה מוחית ניתן לזהות פגיעה בתהליכי התפתחות כמו ניפוי (Pruning) ונדידת תאים בשלב מוקדם ולפיכך לשמש כמרקז לפרה-דיספוזיציה¹³. מאמר סקירה זה מתמקד בביטוי התפקודי של תהליכים אפשריים אלה. לדוגמה, אסימטריה ירודה באקטיביזציה של אזורים שקשורים בשפה בחולי סכיזופרניה בהשוואה לנבדקים בריאים^{14,15}. באופן מעניין, ניתן למצוא את הירידה בצידיות (Lateralization) שקשורה בשפה כבר באפיונה הראשונה של המחלה וזו מוסברת על ידי מעורבות גדולה יותר של ההמיספירה הימנית במשימות שפה ויותר מהמצופה מנבדקי ביקורת ימניים¹⁶. הרצע כי בסכיזופרניה יש הפרעה ב"Right shift factor", אלל דומיננטי שאחראי לאסימטריה צרברלית נורמלית בריאים על ידי עיכוב גדילת אזורים שקשורים בשפה בהמיספירה ימנית^{17,18}. הרעיון ההתפתחותי נתמך גם על ידי מחקרים על סכיזופרניה שהופעתה בילדות COS (Childhood-Onset Schizophrenia) אשר מראים איבוד חומר אפור בקורטקס, בעיקר באזורים פרונטליים וטמפורליים ספציפיים ונראה שאינם קשורים להשפעות תרופתיות¹⁹. נראה כי איבוד חומר זה הוא מרקז משפחתי/ תכונה, זאת משום שהוא נמצא בשלב מוקדם גם בקרב אחאים אשר לא מושפעים מהמחלה²⁰.

ניתוק (Disconnection)

למרות שהרעיון של ניתוק בסכיזופרניה ידוע, הוא לא הוכח עדיין^{21,22}. קישוריות (connectivity) פגומה בתוך המיספירה או בין המיספרות בחולי סכיזופרניה יכולה להיות קשורה לסידור אבנורמלי של סיבים ו/או להולכה עצבית לא תקינה, אשר ניתנת להדגמה על ידי DTI ו/או MRI פונקציונלי, בהתאמה. תמיכה ראשונית לירידה בצימוד בין-המיספרי בחולי סכיזופרניה יכולה גם לכלול מחקרי MRI מבניים²³ אשר מדגימים ירידה בנפח של הקורפוס קאלוזום בסכיזופרניה. יותר לאחרונה, ממצאי DTI הדגימו צידיות (Lateralization) שמאלית בזמן משימת שפה בנבדקים בריאים, אשר נראית כמסתמכת על קישוריות אפקטיבית בין המיספרות, כפי שמודגם על ידי יותר אקסונים ושכבת מילין עבה יותר²⁴. בעזרת כל מחקרי הדמיה אלה, ניתן להציע כי משמעות קישוריות תפקודית דלה היא גם חסר בקשרים מבניים בין שתי ההמיספרות. כזו, אבנורמליות במבנה חומר לבן בתוך ההמיספרות יכולה להסביר בעיה בקישוריות מבנית פרונטו-טמפורלית ופרונטו-פרייטלית בסכיזופרניה²⁴⁻²⁷. משמעות תפקודית של ממצאים אלה היא אסימטריה ונטייה שמאלה שנצפת ב-DTI במסילה הקשתית (Arcuate Fasciculus), שכנראה משקפת את הדומיננטיות השפתית של המיספירה²⁸.

קישוריות יכולה להימדד בצורה ישירה יותר בעזרת MRI פונקציונלי, משום שאפשר לבחון צימוד אקטיביזציה בין אזורים והמיספרות. למשל, בעזרת MRI פונקציונלי ומודלים שקשורים באקטיביזציה של שדות ראייה ימין ושמאל, הצלחנו להראות כי ניתן להסביר חלקית את הדומיננטיות התפקודית של ההמיספירה הימנית במשימת ריכוז-מרחב (spatial attention task) על ידי גיוס מהיר יותר של סיבים בהמיספירה השמאלית בנבדקים בריאים. ממצאים אלה תומכים ברעיון כי קישוריות בין המיספרות היא קריטית לביצוע יעיל של פעולות מוחיות ולפיכך עשויה להיות רלוונטית בבדיקת מוח פגוע²⁹.

MRI פונקציונלי נעשה לרוב במנוחה כדי לקבל אינפורמציה לגבי אקטיביזציות ותהליכי צימוד במוח אשר לא קשורים למשימות ספציפיות³⁰. גישה זו הדגימה צימוד בין אזורים הומולוגיים במוח ולפיכך יכולה לשמש בלימוד הפרעות בתהליכים ספונטניים וגם אסימטריה תפקודית³¹. בנוסף, גישה הדמיתית משולבת של MRI פונקציונלי במנוחה יחד עם DTI מדגימים ירידה בקישוריות התפקודית של ההיפוקמפוס בילטרלית לאזורים אשר מעורבים בבקרה פנימית וחיצונית, כמו PFC (Medial Prefrontal Cortex) ו-Cingulate Cortex, בהתאמה³².

הדמיה תפקודית חשובה להערכת הדינמיקה של אקטיביזציה מעגלים עצביים ובהבנת פעולות מוחיות ספציפיות שעשויות להיות תחת השפעות חיוביות או שליליות של הטיפול. לפיכך, יש מעבר לקביעת מיקום אנטומי גם לפתולוגיה (אם קיים) וגם סיכוי לבחון השפעות טיפול

נתונים מצטברים של הדמיית מוח תומכים ברעיון כי אנליזה שמבוססת על סדרות זמנים ולא אקטיביזציה ממוצעת יכולה להדגים אספקט קריטי בנורמליות של סכיזופרניה, הדיסרגולציה (Dysregulation). בעזרת MRI פונקציונלי, בדקנו את המתווכים העצביים של עיבוד פנים ביזאריות בחולים עם אפיונה ראשונה של סכיזופרניה. עוצמת הירידה של הרגישות לפנים ביזאריות באזורים ויזואליים היתה גבוהה יותר בקרב מטופלים עם סימפטומים של התבודדות חברתית וקהות אפקטיבית. באופן יותר רלוונטי לרגולציה, ממצאי ירידה בקורלציה תפקודית בין אזורים ויזואליים סלקטיביים לפנים, האמיגדלה ו-PFC בסכיזופרניה. ממצאים אלה מצביעים שלמרות שחולים אלה מעבדים הבעות פנים לא רגילות, חולים עם סכיזופרניה לא מצליחים לתאם בין מרכיבים עצביים חשובים אשר מתווכים התנהגות חברתית הולמת^{33,34}.

בנוסף, מחקר MRI פונקציונלי שפורסם לאחרונה הציג גישה חדשה לכימות רגולציה מערכתית על ידי מדידת צימוד בין אזורים אשר נחשבים כמעוררים (למשל אמיגדלה) או מעכבים (למשל PFC) ומהווים חלק מתהליך פידבק שלילי אשר מבקר עוררות רגשית (Emotional Arousal)³⁵. החוקרים חזו השפעה שונה של הפרעות על מערכת "פרהפרונטלית-מדיאלית-טמפורלית" יציבה לעומת לא יציבה/ רגשית. על פי המחקר, נמצא הבדל מובהק בין חולי סכיזופרניה תחת טיפול ונבדקים בריאים בדרימיקת סיגנל בעיקר בין אמיגדלה ו-PFC דורסולטרלי כאשר הנבדקים מתבקשים להביט בהבעת פנים כועסת.

חשוב לציין כי למרות שעוצמת אקטיביזציה אמיגדלה היתה דומה בין הקבוצות, רמת אקטיביזציה של PFC היתה איטית יותר באופן מובהק בקרב חולי סכיזופרניה (מעוכבת). יחדיו, ממצאים אלה מכונים לדיסרגולציה של המערכת אשר מעורבת בבקרה רגשית.

זיהוי ניראנדופנוטיפים (Neuroendophenotypes) - איתור וחיזוי

בשאלה של טבע מול טיפוח (Nature vs. Nurture) במחלה פסיכיאטרית, נראה כי הדמיה תפקודית של המוח תאפשר תובנות חדשות לאור הישגים הולוניטוריאליים. רלוונטי לעניין זה הוא מחקר בהדמיה תפקודית של אחאים לחולים פסיכיאטרים ואנשים בסיכון גבוה למחלות פסיכיאטריות לפי בדיקות גנטיות. ככל הנראה, אוכלוסיות אלו יכולות יחדיו לסייע בהגדרה הביולוגית של מצבים פסיכיאטריים. באופן כללי, התחום של הדמיה מוחית גנומית מהווה שיטה לא פולשנית לאפיון סכיזופרניה מבחינה אנדופנוטיפית³⁶.

לדוגמה, שינוי בסיס בודר Cys(704)Ser במעקבות החלבון Disrupted 1) DISC1 (In Schizophrenia) נמצא לאחרונה כקשור בסכיזופרניה ועם אנומליה מסוימת בהיפוקמפוס. גיווריו ושות³⁷ השתמשו ב-MRI פונקציונלי לבדיקת הקשר בין פולימורפיזם Cys DISC1(704)Ser בקבוצה גדולה של נבדקים בריאים, כולל נפח ותפקוד חומר אפור באזור Hippocampal Formation וכמו כן צימוד תפקודי עם רשתות עצביות מרכזיות לקידוד זיכרון הזיהוי (Hippocampal Formation Recognition). באנשים הומוזיגוטיים לאלל Ser DISC1 הודגם נפח חומר אפור גדול יותר ב-Hippocampal Formation. בנוסף, נבדקים אלה, למרות התנהגות דומה לקבוצת ההטרוזיגוטיים, הציגו פעילות גבוהה יותר של Hippocampal Formation יחד עם צימוד תפקודי גבוה יותר בין Hippocampal Formation ו-PFC הדורסולטרלי בזמן קידוד זיכרון.

ממצאים אלה תומכים בהשערה כי שונות גנטית ב-DISC1 יכולה להשפיע על הסיכון לסכיזופרניה על ידי השפעה על החומר האפור ועל תפקודו

MRI פונקציונלי יכול לסייע במעקב אחרי השפעת תרופה ספציפית ולפיכך באיתור הטיפול המתאים ביותר עבור המטופל הספציפי. כדי להוכיח רעיון זה, יש צורך בהשוואה ישירה של השפעות טיפולים שונים על מטופלים

השפעת תרופה ספציפית ולפיכך באיתור הטיפול המתאים ביותר עבור המטופל הספציפי. כדי להוכיח רעיון זה, יש צורך בהשוואה ישירה של השפעות טיפולים שונים על מטופלים. Schepers ושות' ⁴⁴ הראו כי מעבר מטיפול אנטי-פסיכיאטרי טיפי לטיפול בקלופזין (Clozapine) גרם ליירידה מובהקת בנפח הגרעין המזונב (Caudate Nucleus) השמאלי במטופלים אשר הגיבו לטיפול א-טיפי ולא לטיפול טיפי. ירידה זו היתה קשורה באופן מובהק למידת השיפור בסימפטומים. מחקר זה מדגיש את הצורך בסריקות מעקב בכדי לסייע בהחלטות לגבי יעילות טיפול ובכדי לספק אזהרה לפני התפתחות תופעות לוואי. בעזרת שימוש ב-MRI פונקציונלי, Schlagenhauf ושות' ⁴⁵ הראו כי במהלך Reward anticipation, נבדקים בריאים נמצאו עם אקטיבציה גבוהה יותר באופן מובהק של הסטריאטום הנוטרלי מאשר חולי סכיזופרניה אשר מטופלים בתרופות טיפיות אבל לא בקלופזין. תוצאות אלו עשויות להצביע כי טיפול אנטיפסיכיאטרי א-טיפי מונע הופעת סימפטומים שניוניים שליליים על ידי מניעת הפרעה ב-Reward anticipation.

מסקנות

ניתן לצפות כי בעתיד הדמיה תפקודית של המוח תסייע בהערכת מטופלים מבחינת אפיון מנגנונים נירון-פתולוגיים ספציפיים, זיהוי מאפיינים עצביים גנטיים לחיזוי מחלה, ניטור טיפול וקביעת סוג הטיפול האפקטיבי היעיל והמתאים ביותר למטופל. למרות שמדובר בתחזיות רחוקות, סקירה זו מצביעה על כיוונים מבטיחים אשר עשויים להתחיל לסייע בהשגת מטרות אלו בעתיד הקרוב. טרם השגת מטרות אלו, סקירה זו מפרטת את חשיבותה ותפקידה של הדמיה תפקודית של המוח בפתרון של בעיות פתוחות בפסיכיאטריה על ידי הרחבת ההשקפה הנירון-פתולוגית, ממנגנונים אשר מבוססים על אזורים מוחיים למנגנונים אשר מבוססים על רשת תקשורת (network), זיהוי מאפיינים עצביים גנטיים שמשפיעים על נטייה לתחלואה ולפיכך יכולים לשמש כמרקרים ביולוגיים מוקדמים, ואפיון פרמטרים עצביים אשר עשויים להצביע על מה, מתי ואיך להשתמש בתרופה ספציפית בצורה היעילה ביותר.

אנו חשים כי למרות הממצאים האנטומיים המעניינים אשר מתוארים במחקרים השונים, עד כה יש מעט תקווה כי הדמיה מבנית גסה תקנה לנו בעתיד קריטריונים ספציפיים למחלה וריגשים למטופל, לאבחנה של מחלה נפשית. עם זאת, הדמיה מבנית עשויה לתת תמיכה נוספת לאבחנה קלינית בדמות של ממצאים מבניים אשר נמצאים בהתאמה לתבניות אנטומיות שתוארו בעבר במחלות פסיכיאטריות שונות. בנוסף, ניטור טיפול בעזרת הערכת שינויי נפח מוח דורש מסגרת זמן ארוכה. ביומרקרים מבניים, אם בסופו של דבר יוגדרו בבהירות, יהיו כנראה מבוססים על אנליזה מורכבת של קשרי נפח בין מבנים אנטומיים שונים במוח יותר מאשר על ערכי ייחוס ממחקרי אוכלוסיה או קבוצות גדולות של מטופלים לעומת נבדקי ביקורת.

עם כל זאת, אנו מאמינים כי הדמיה תפקודית של המוח מקנה תובנות חדשות ומלהיבות באספקטים שונים של מחקר פסיכיאטרי, אשר יביאו לדעתנו לשימושים קליניים יעילים. היכולת לקבל נתונים בזמן אמיתי ולהדגים פתופיזיולוגיה ותגובה לטיפול היא בעלת חשיבות גדולה ואנו מאמינים כי בעתיד יהיה תיעוד ואיסוף מסודר של נתונים אלה שישמשו להגדרת ביומרקרים ספציפיים לאבחנה ולטיפול במחלות נפש. במקרה של איסוף נתונים אלה, נוכל אולי לראות הופעת ביומרקרים שקשורים בפרוגנוזה, תחום שעדיין לא קיים בהדמיה מוח פסיכיאטרית.

חשוב לציין מספר מגמות חדשות ברכישת נתונים ואנליזות אשר עשויות לפתוח

בהיפוקמפוס. גישה אחרת במחקר⁴⁶ של אנדרופנטים הוא שימוש בהדמיה מוח תפקודית באחאים של חולים פסיכיאטריים. תחלואה באחאים מורגה ראשונה של חולי סכיזופרניה מוערכת בכעד 47 אחוז יחד עם הנשאות הגנטית ומורכבות האינטראקציות הגנטיות שנדרשות להתפתחות המחלה, אפשר שגם אחאים אשר פנוטיפית לא מושפעים נשאים מספר לא מבוטל של גנים אשר מעלים סיכון לסכיזופרניה. קיים עניין גדול במחקר בקבוצה זו בשל הפוטנציאל לבדיקת ביטוי אנדרופנטיפי³⁸. למשל, Delawalla ושות' ³⁹ השתמשו בוריאציה של מבחן תפקודי כדי לבחון אחאים של חולי סכיזופרניה. האחאים נמצאו עם חסר מובהק ביכולת עיבוד יחד עם היפר-אקטיבציה שקשורה במשימה במספר אזורים במוח, כולל PFC דורסולטרלי (DLPFC), אזור שידוע כמתווך פעולות ביצוע וריכוז באנשים בריאים. תוצאות אלו מרמזות כי היפר-אקטיבציה בלתי מספקת של DLPFC יכולה להסביר את החסרים התפקודיים הראשונים באנשים בסיכון גבוה ואולי גם תורמות למועדות הגנטית להתפתחות סכיזופרניה.

כיון שאנטומיות בעיבוד שפה ובמבני מוח שקשורים בכך נמצאו בחולי סכיזופרניה, לי ושות' ⁴⁰ בדקו האם ניתן לאתר הפרעות במסלול שפה בשלב מוקדם באנשים אסימפטומטיים אשר נמצאים בסיכון גבוה לפתח סכיזופרניה. חולי סכיזופרניה, אחאים שלהם ונבדקי ביקורת עם סיכון נמוך לסכיזופרניה אשר הותאמו לפי גיל ומין, נתבקשו לבצע משימת החלטה לקסיקלית ויזואלית (Visual Lexical Decision Task) בזמן MRI פונקציונלי. על פי התוצאות נמצאה יותר אקטיבציה בילטרלית בחולי סכיזופרניה ובאחאים בסיכון גבוה מאשר בנבדקי הביקורת. על פי החוקרים ניתן להבחין בין נבדקים בריאים לבין חולי סכיזופרניה ואנשים בסיכון גבוה לפי אקטיבציה ספציפית ולטרלית יותר באזורים סלקטיביים כמו אזור ברוקה בריאים.

קביעת יעד נירון-טיפול: מה, מתי ואיך

בדומה לתחומים רפואיים אחרים, אך כנראה באופן בולט יותר בפסיכיאטריה, תרופות הן לא ספציפיות למחלה ובנוסף, השפעתן משתנה בין פרטים. לפיכך, הדמיה תפקודית של המוח עשויה להועיל להתערבויות פסיכיאטריות בהכוננת תכניות טיפול, ניטור השפעתן ובחיזוי התגובה לטיפול. מבחינת אפיון השפעת תרופות, לדוגמה, בבדיקות הדמיה מבנית אשר בחנו השפעת טיפול של תרופות פסיכיאטריות טיפיות וא-טיפיות על אנטומיית המוח, נמצאו הבדלים מובהקים ביניהם, לדוגמה, השפעה של טיפול טיפי ולא-א-טיפי על נפח גנגליונים בזליים⁴¹ והתפשטות מהירה של איבוד רקמה קורטיקלית מאזורים פרייטאליים לפרונטליים, אשר מתרחשת בצורה מהירה ומפושטת יותר בחולים תחת טיפול בהלופרידול לעומת חולים תחת טיפול באולונופין⁴².

למרות שהעדויות המבניות מלהיבות, לטעמנו ההבטחה האמיתית לבדיקת השפעות עצביות של תרופות פסיכיאטריות טמונה בהדמיה תפקודית של המוח. הדמיה תפקודית היא חשובה בהערכת הדינמיקה של אקטיבציות מעגלים עצביים ובהבנת פעולות מוחיות ספציפיות שעשויות להיות תחת השפעות חיוביות או שליליות של הטיפול. לפיכך, יש מעבר לקביעת מיקום אנטומי גס לפתולוגיה (אם קיים) וגם סיכוי לבחון השפעות טיפול. למשל, סורגולדו ושות' ⁴³ השתמשו ב-MRI פונקציונלי להשוואת אקטיבציה במהלך משימת זיכרון עבודה בחולי סכיזופרניה אשר מטופלים בהזרקות של ריספרדון ארוך טווח (Long-Acting) לעומת חולים תחת טיפול דפו המקובל. בקבוצת הביקורת ובקבוצת הטיפול בריספרדון ארוך טווח נמצאה ירידה תלוית משימה באקטיבציה של PFC מדיאלית, בעוד שבקבוצה עם הטיפול המקובל נמצאה אקטיבציה יתר (Overactivation) של אזור זה. בנוסף, בקבוצת הטיפול המקובל נמצאה תת אקטיבציה (Underactivation) של Ventrolateral PFC בהשוואה לביקורת תחת תנאים של העלאת עומס זיכרון.

תוצאות אלו תומכות בכך שטיפול ארוך טווח עשוי לסייע בנרמול של חלק מהאקטיבציות מוחיות בחולי סכיזופרניה כרונית, בעוד שמתן הטיפול המקובל לא עושה זאת.

המחקרים שתוארו מראים כי MRI פונקציונלי יכול לסייע במעקב אחרי

פרופ' תלמה הנדל, מנהלת המרכז לתפקודי המוח, מכון וואהל להדמיה מתקדמת, המרכז הרפואי סוראסקי, החוג לפסיכולוגיה, אוניברסיטת תל אביב והחוג לרפואה אוניברסיטת תל אביב. מאיה בלייך-כהן, המרכז לתפקודי המוח, מכון וואהל להדמיה מתקדמת, המרכז הרפואי סוראסקי והחוג לרפואה, אוניברסיטת תל אביב. ד"ר חגי שרון, מחלקה פנימית ח', המרכז הרפואי סוראסקי

אפיקים חדשים בתחום, זאת משום שקל יותר ליישם ומשום שהם בעלי חזק סטטיסטי. אלה כוללים סריקות מנחה מרובות, סטטיסטיקה רב משתנית, אנליזות קיבוץ מתקדמות ועוד^{35,31}. ממצאים ראשוניים שהתקבלו בעזרת שיטות אלו תומכים באופן ברור בשינוי הפרדיגמה הקיימת מהגדרת סכיזופרניה לפי אזורי מוח להגדרה המבוססת על רשת תקשורת עצבית ומציעים תקווה לאפשרות עתידית לניטור ולטיפול בפנטזים המגוונים והמשתנים תדיר בפסיכיאטריה.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neural activity? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3:142–151.
- Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 2004; 66:735–769.
- Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, et al. In vivo fiber tractography using DTIMRI data. *Magn Reson Med* 2000; 44:625–632.
- Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31:106–112.
- Sadock BJ, Kaplan HI. Schizophrenia. In: Sadock BJ, editor. *Sadocks and Kaplan's synopsis of psychiatry*, 9th ed. Philadelphia: V.A. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. pp. 471–504.
- Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, et al. Alzheimer disease and related neurodegenerative diseases in elderly patients with schizophrenia: a postmortem neuropathologic study of 100 cases. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:205–211.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49:1–52.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:16–25.
- Zou LQ, Xie JX, Yuan HS, et al. Diffusion tensor imaging study of the anterior limb of internal capsules in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Acad Radiol* 2008; 15:285–289.
- Price G, Cercignani M, Parker GJ, et al. White matter tracts in first-episode psychosis: a DTI tractography study of the uncinate fasciculus. *Neuroimage* 2008; 39:949–955. An informative example of the DTI-based neural features of brain connectivity in schizophrenia.
- Mendelsohn A, Strous RD, Bleich M, et al. Regional axonal abnormalities in first episode schizophrenia: preliminary evidence based on high b-value diffusion-weighted imaging. *Psychiatry Res* 2006; 146:223–229.
- Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25:409–432.
- Arnold SE, Trojanowski JQ. Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 1996; 92:217–231.
- Sommer IE, Ramsey NF, Mandl RC, Kahn RS. Language lateralization in female patients with schizophrenia: an fMRI study. *Schizophr Res* 2003; 60:183–190.
- Bleich-Cohen H, Hendler T, Kotler M, Strous RD. Reduced language lateralization in first-episode schizophrenia: an fMRI index of functional asymmetry. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2009; 171:82–93. An fMRI study demonstrating reduced language lateralization due to increased right hemisphere activation, already manifested in first episode of schizophrenia.
- Grosh ES, Docherty NM, Wexler BE. Abnormal laterality in schizophrenics and their parents. *Schizophr Res* 1995; 14:155–160.
- Annett M. Parallels between asymmetries of planum temporale and of hand skill. *Neuropsychologia* 1992; 30:951–962.
- Crow TJ, Done DJ, Sacker A. Cerebral lateralization is delayed in children who later develop schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1996; 22:181–185.
- Addington AM, Gornick M, Duckworth J, et al. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Mol Psychiatry* 2005; 10:581–588.
- Gogtay N, Lu A, Leow AD, et al. Three-dimensional brain growth abnormalities in childhood-onset schizophrenia visualized by using tensor-based morphometry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:15979–15984.
- Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3:89–97.
- Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 2009 [Epub ahead of print]
- Westerhausen R, Kreuder F, Dos Santos Sequeira S, et al. The association of macro- and microstructure of the corpus callosum and language lateralisation. *Brain Lang* 2006; 97:80–90.
- Buchanan RW, Vadar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1049–1055.
- Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:443–456.
- Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, et al. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:471–480.
- Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158:234–243.
- Rodrigo S, Naggara O, Oppenheim C, et al. Human subinsular asymmetry studied by diffusion tensor imaging and fiber tracking. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:1526–1531.
- Siman-Tov T, Papo D, Gadoth N, et al. Mind your left: spatial bias in subcortical fear processing. *J Cogn Neurosci* 2008 [Epub ahead of print]
- Stevens MC, Pearlson GD, Calhoun VD. Changes in the interaction of resting-state neural networks from adolescence to adulthood. *Hum Brain Mapp* 2009 [Epub ahead of print]
- Calhoun VD, Maciejewski PK, Pearlson GD, Kiehl KA. Temporal lobe and 'default' hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Brain Mapp* 2008; 29:1265–1275. This study presents a novel and promising approach to using data-driven multivariate analysis for classifying psychopathological from healthy state.
- Zhou Y, Shu N, Liu Y, et al. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 100:120–132.
- Bleich-Cohen H, Strous RD, Even R, et al. Diminished neural sensitivity to irregular facial expression in first-episode schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2009 [Epub ahead of print] This study nicely demonstrates decreased behavioural and neural sensitivity to bizarre facial expression, which was worse with disease severity. The additional finding of a decreased time-course correlation between visual areas, amygdala and PFC can be considered as evidence for neural dysregulation in schizophrenia that is manifested already at the first episode.
- Williams LM, Das P, Harris AW, et al. Dysregulation of arousal and amygdala-prefrontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:480–489.
- Radulescu AR, Mujica-Parodi LR. A systems approach to prefrontal limbic dysregulation in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2008; 57:206–216.
- An intriguing fMRI study that applies a novel analysis approach for evaluating timecourse-based regional interaction. The findings point to disturbed temporal interaction between the amygdala and PFC.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636–645.
- Giorgio A, Blasi G, Sambataro F, et al. Association of the sercys disc1 polymorphism with human hippocampal formation gray matter and function during memory encoding. *Eur J Neurosci* 2008; 28:2129–2136.
- Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31:465–484. This meta-analysis examines available fMRI evidence of abnormal prefrontal activation in persons at high risk of psychosis and first-episode psychosis and demonstrates the potential of fMRI in assessing endophenotypes and diagnostically challenging patients in the management of psychosis.
- Delawalla Z, Csernansky JG, Barch DM. Prefrontal cortex function in nonpsychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63:490–497. This study is a nice example of how amenable previously described cognitive deficiencies are to investigation using fMRI, thus offering possible biomarkers.
- Li X, Branch CA, Ardekani BA, et al. fMRI study of language activation in schizophrenia, schizoaffective disorder and in individuals genetically at high risk. *Schizophr Res* 2007; 96:14–24.
- Gur A, Oktayoglu P. Central nervous system abnormalities in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new concepts in treatment. *Curr Pharm Des* 2008; 14:1274–1294.
- Thompson PM, Bartzokis G, Hayashi KM, et al. Time-lapse mapping of cortical changes in schizophrenia with different treatments. *Cereb Cortex* 2008 [Epub ahead of print] This interesting and impressive work used fMRI to create brain maps that revise current models of schizophrenia progression and provide interesting new insights, some unexpected, into drug therapy in schizophrenia.
- Surguladze SA, Elkin A, Ecker C, et al. Genetic variation in the serotonin transporter modulates neural system-wide response to fearful faces. *Genes Brain Behav* 2008; 7:543–551.
- Scheepers FE, Gespen de Wied CC, Kahn RS. The effect of olanzapine treatment on m-chlorophenylpiperazine-induced hormone release in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:575–582.
- Schlagenhauf F, Juckel G, Koslowski M, et al. Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 196:673–684.

הטיפול התרופתי בסכיזופרניה

סקירת התרופות לטיפול בסכיזופרניה מהדור הראשון והשני, יעילותן, תופעות הלוואי הכרוכות בשימוש בהן ומבט לעתיד

ד"ר שי קונס

Crow סיווג סימנים אלה לחיוביים (מחשבות שווא והזיות) ולסימנים שליליים (פגיעה באפקט, דלות דיבור וחוסר רצייה)³. הטיפול המקובל כיום במחלה, כולל לבד מתרופות נגודות פסיכזה גם טיפול פסיכולוגי תמיכתי וכן למידת מיומנויות חברתיות. בנוסף, הטיפול על ידי המערכת הסוציאלית כולל התאמת מסגרות שיקום תעסוקתיות, חברתיות וכן מגורים מוגנים. שני אלה מהווים נדבך חשוב בהשבת החולה לקהילה. בסקירה זו אתמקד בטיפול הפסיכו-פרמקולוגי במחלת הסכיזופרניה.

נוגדי פסיכזה מהדור הראשון (תרופות טיפיות או חוסמי קולטני דופאמין)

הכנסתו לשימוש של הכלורפרמאזין בראשית שנות ה-50 של המאה הקודמת הביאה לעידן חדש בתחום הטיפול בסכיזופרניה. עד ל-1975 הופיעו כ-15 נוגדי פסיכזה בארצות הברית וכ-40 נוגדי פסיכזה נוספים ברחבי העולם⁴.

קבוצת תרופות אלו מכונה כיום תרופות טיפיות או תרופות נגודות פסיכזה מהדור הראשון. מנגנון הפעולה העיקרי של תרופות אלו כולל חסימה של קולטנים מוחיים מטיפוס D2 של המתווך התוך מוחי דופאמין. השפעה זו מביאה ברוב המקרים לשיפור, עד כדי היעלמות של מחשבות השווא, הזיות, הפרעות החשיבה ואי השקט הפסיכומטורי.

יחד עם זאת, השפעות התרופות על קולטנים אלה באזור הגרעינים הבזאליים במוח מביאה לתופעות לוואי תנועתיות אשר כוללות:

- **דיסטוניות באזורי גוף שונים** (כיווץ קבוצות שרירים בלתי רצוני המביא לכאב ועייפות) – טיפול יעיל אפשרי על ידי תרופות מקבוצת האנטיכולינרגים.
- **סימנים פרקינוסונים הכוללים רעד, נוקשות תנועתיות והיפומימיה** – טיפול יעיל באמצעות תרופות מקבוצת האנטיכולינרגים.
- **דיסקיניזיות** – תנועות לא רצוניות. הידועה שבהן היא Tardive Dyskinesia המתבטאת בתנועות מחזוריות לא רצוניות סביב הפה, בלשון או בגפיים. זו אופיינית בקרב חולים אשר קיבלו מינונים גבוהים של נוגדי פסיכזה לאורך זמן. שינוי המדיניות במינון נוגדי הפסיכזה הביא להפחתה ניכרת בתופעה זו. בנוסף, פותחו תרופות המסייעות להתמודד עימה (Dopamine depletors) כך שהיום היא נפוצה פחות מבעבר. כאשר יש סימנים להתחלת התופעה, מומלץ להפחית מינון נוגדי פסיכזה ולשקול החלפתם.
- **אקטיזיה** – תחושת אי שקט פנימי מלווה בהליכה נמרצת ותנועות הליכה גם בזמן עמידה. הסבל ממצב זה יכול להביא עד כדי אובדנות. טיפול יעיל באמצעות נוגדי בטא, דוגמת פרופרנולול החודר מחסום דם-מוח, או אנטיכולינרגים.

סכיזופרניה היא מחלה מוחית המתאפיינת במהלך כרוני הכולל אפידורות של חורפה וביניהן תקופות של הפוגה. לכך מתלווה ליקוי מתמשך בתחומים קוגניטיביים וחברתיים. ב-50 השנה האחרונות, מאז נכנסו הטיפולים התרופתיים לשימוש, התגבשה התפישה אשר שמה במרכז את המרכיב הביולוגי בטיפול במחלה. המרכיבים הפסיכו-סוציאליים, אשר שימשו כאמצעי עיקרי להבנת מחוללי המחלה בעבר, החלו מקבלים משמעות שונה והפכו לכלי טיפולי במרכיבים שונים של המחלה. התרחבות השימוש בטיפול הפרמקולוגי אפשרה לקצר את אורך האשפוזים בבתי החולים הפסיכיאטריים ולאפשר לחולים לחזור ולתפקד בקהילה.

הופעת המחלה מתאפיינת בהתחלה הדרגתית המסתמנת בגיל ההתבגרות, כצמצום חברתי, הסתגרות וקשיי תפקוד אשר יגיעו לשיאם מספר שנים לאחר מכן במצב פסיכטי הכולל מחשבות שווא, הזיות והפרעות חשיבה. עם זאת, ההתקף הפסיכטי יכול להתפרץ בצורה חדה גם ללא תקופת הסתגרות כזו, בגילאי הבגרות המוקדמת, כאשר מעל גיל 40 התפרצות ראשונה נדירה יותר. בעשורים האחרונים אנו עדים לכך כי שימוש בסמים שונים עלול להיות גורם מאיץ להתפרצות המחלה. המהלך המתמשך של סכיזופרניה מביא לקושי ממשי בהקמה או בשמירה של מערכת יחסים זוגית ומשפחתית וכן בשמירה על תפקוד יציב במעגל התעסוקה, כמו גם במעגל החברתי.

בקצוות קשת אוכלוסיית החולים, אפשר לפגוש חולים שמחלתם התפרצה בגיל ילדות מוקדם ומהלכה קשה ביותר, בדומה לאחוז קטן של חולים שעמידים לטיפול תרופתי. יחד הם מהווים קבוצת חולים אשר הכרחי להשאירם במסגרת אשפוז ממושך. מנגד, יש חולים שהתקף פסיכטי יחיד או שניים יהיו אצלם הביטוי למחלה ובהמשך הם יצליחו להגיע לרמות תפקוד והישגים נורמטיביים ולעיתים אף למעלה מזה¹.

התבטאות סימני המחלה, כפי שמתוארים ב-DSM-IV-TR²:

קריטריון A, כולל לפחות שניים מהבאים:

- מחשבות שווא
 - הזיות
 - הפרעת חשיבה
 - התנהגות בלתי מאורגנת או קטטונית
 - סימנים שליליים: ליקוי אפקטיבי, א-לוגיה (דלות בתכנים), חוסר רצייה
- קריטריון B: ירידה בתפקוד חברתי או תעסוקתי**
- גורמים השוללים את אבחנת המחלה הם העובדה שמצב זה לא גרם עקב מחלה גופנית או תוך שימוש בתרופות/סמים.
- משך כלל המחלה לפחות שישה חודשים, מתוכם לפחות חודש שבו נצפו סימפטומים מקריטריון A.

טבלה 1. תרופות נוגדות פסיכוזא מהדור הראשון ("טיפות")

שם תרופה (שם מסחרי)	מינון מקובל	הערות
Chlorpromazine (Tarocyl)	50-400 מ"ג/ליום	כיום השימוש בה מועט
Thioridazine (Melleril/ Ridazin)	100-300 מ"ג/ליום	עלולה להאריך מקטע QTc בא.ק.ג. עד להפרעת קצב קטלנית מסוג Torsade de pointes שימוש ממושך במינונים גבוהים מביא לפגיעה בלתי הפיכה ברשתית
Clothiapine (Etumine)	120-360 מ"ג/ליום	בעלת השפעה מיישנת
Levomopromazine (Nozinan/ Methozane)	25-200 מ"ג/ליום כ-Tab. קיימת זריקה תוך שרירית להרגעה מהירה	בעלת השפעה מיישנת. עלולה להאריך מקטע QTc
Haloperidol (Haldol/ Peridor)	1-10 מ"ג/יום כ-Tab. קיים בזריקה יומית במינון עד 10 מ"ג או בזריקה חודשית במינון עד 300 מ"ג	
Perphenazine (Perphenan)	16-40 מ"ג/יום כ-Tab. קיים בזריקה יומית. קיים חומר דומה בזריקה דו שבועית (Moderate/ Fludecate) במינונים 25-50 מ"ג	
Zuclopenthixol (Clopixol)	10-50 מ"ג/יום כ-Tab. זריקה I.M. כל 3 ימים: 100-25 מ"ג. זריקה אחת לשבועיים במינון עד 400 מ"ג	
Flupentixol (Fluanxol)	3-15 מ"ג/יום כ-Tab. או זריקה דו שבועית	
Promethazine (Phenergan/ Prothiazine)	25-50 מ"ג כ-Tab. קיים בזריקה I.M. לצורך הרגעה מיידית	פעילותו העיקרית היא אנטי היסטמינית סדטיבית
Penfluridol (Semap)	20-60 מ"ג, פעם עד פעמיים בשבוע	

טבלה 2. השפעת חסימת קולטנים מטיפוס D2 באזורי מוח שונים

אזור חסימת קולטנים דופאמינרגים	השפעה
מערכת לימבית	הפחתת סימני פסיכוזא
גרעינים בזאליים	תופעות לוואי תנועתיות
היפופיזה קדמית	עלייה בפרולקטין (גלקטוריה וירידה בתפקוד מיני)
קורטקס פונטלי	פגיעה ב-Affect ובתפקודים קוגניטיביים

- תופעת לוואי נוספת וחשובה ביותר היא NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome). תופעת לוואי זו עלולה לסכן חיים בעד 20 אחוז מהמקרים. היא מאפיינת בעיקר תרופות מהדור הראשון, אך תיתכן גם בתרופות מהדור השני. התופעה נפוצה בעיקר בגברים צעירים ומאפייניה כוללים: עלייה בטמפרטורת הגוף, נוקשות שרירים והפרעות תנועתיות אחרות, מוטיות (סידוב לדבר כחלק מהמחלה), בלבול, אגטיציה, עלייה בקצב הלב ובלחץ הדם.
- **בדיקות המעבדה מגלות:** עלייה בשיעור כדוריות דם לבנות, עלייה באנזים שמקורו בפירוק שריר (CPK), באנזימי כבד וכן מיוגלובינוריה בשל פירוק השרירים עד כדי אי ספיקת כליות.
- **הטיפול:** הפסקת נוגדי פסיכוזא, מתן נוזלים דרך הווריד, טיפול תומך ובעת הצורך Dantrium, המרפה שרירי שלד.
- **תופעות לוואי נוספות של תרופות אלו הן:**

- הפחתת סף הפרנס.
- **ישנוניות:** עקב חסימת קולטן Histamine H1.
- **השפעות אנטיכולינרגיות מרכזיות:** אי שקט, בלבול, הזיות, חום גבוה, אישונים מורחבים וטשטוש ראייה.
- **השפעות קרדיאליות:** הארכת מקטעי א.ק.ג. המשקפים איטיות בהובלה החשמלית בלב עד כדי הפרעות קצב קטלניות. לדוגמה, הארכת מקטע QT

- עלולה להביא להפרעת קצב מסוג Torsade de pointes הגורמת לאי סדירות בהתכווצות חודרי הלב.
- **תת לחץ דם -** עקב חסימה אדרנרגית - מאפיין את ימי הטיפול הראשונים. הנפילות עלולות לגרום פציעות. לפיכך יש לתדרך מטופלים ולהנחותם לשתות לפחות שני ליטרים נוזלים ליום.
- **השפעות המטולוגיות:** לויקופניה זמנית. אגרנולוציטוזיס נדירה מאוד (1:10,000).
- **השפעות אנטיכולינרגיות היקפיות:** יובש בפה, טשטוש ראייה, עצירות, עצירת שתן, הרחבת אישונים.
- **השפעות אנדוקריניות:** עלייה בהפרשת פרולקטין. מתבטא אצל נשים בגודש בשדיים וגלקטוריה (הפרשת חלב), הפסקת מחזור וקושי להגיע לאורגזמה. אצל גברים הדבר יתבטא באימפוטנציה.
- **הפרעות מיניות אחרות** יכולות להתבטא כירידה בליבידו, קושי להגיע לזקפה ושפיכה לאחור.
- **השפעות עוריות:** דרמטיטיס ורגישות גבוהה לשמש, עד כדי כוויות.
- למרות היעילות הטובה יחסית של תרופות אלו בטיפול בסימנים (כ-70 אחוז לאחר שישה עד שמונה שבועות במינון טיפולי), הרי שתופעות הלוואי התנועתיות והקושי להתמודד עם הסימנים השליליים הדגישו את הפגיעה באיכות חיי המטופל⁵.

נוגדי פסיכוזא מהדור השני (תרופות אטיפיות או חוסמי סרטונין-דופאמין)

חסרונות אלו הביאו לקידום פיתוחן של תרופות הדור השני של נוגדי הפסיכוזא, הידועות גם בשם "תרופות אטיפיות". כניסתן לשימוש בעולם ובישראל החלה בסוף שנות ה-80 של המאה הקודמת וממשיכה עד לעצם ימים אלה. את פיתוחן של תרופות אלו הקדים השימוש ב-Clozapine, תרופה ייחודית אשר נכנסה לשימוש בתחילת שנות ה-70 של המאה הקודמת. תרופה זו הציגה

טבלה 3. פירוט נוגדי הפסיכוחה מהדור השני המקובלים בישראל, על מינוניהם ותופעות הלוואי שלהם (יאינם פועלים על קולטן סרטורגני אך יש חסימה חלקית על קולטנים דופאמינרגים)

שם תרופה (שם מסחרי)	מינון מקובל	תופעות לוואי	תופעות לוואי מסוכנות	השפעות בין תרופתיות	הערות
Clozapine (Leponex)	150 - 500 מ"ג/ליום	סינדרום מטבולי, סדציה, עצירות, ריור יתר, תת לחץ דם	אגרנולוציטוזיס, הורדת סף פרכוס, מיקרדיטיס, סיכון מוגבר למוות בקשישים	מגביר השפעת נוגדי יתר ל"ד	יש צורך בניטור ספירת הדם בצורה קבועה וכן ניטור א.ק.ג.
Olanzapine (Zyprexa)	10 - 20 מ"ג/ליום קיים כ: Tab. או Vellotab לספיגה מהירה תחת הלשון. זריקת I.M. עד למשך 3 ימים ברציפות	סינדרום מטבולי, סדציה	סיכון מוגבר למוות בקשישים	מגביר השפעת נוגדי יתר ל"ד, הפחתת אפקט אגוניסטי של דופאמין	זריקה ארוכת טווח בהליכי אישור בעולם
Risperidone (Risperdal)	1 - 6 מ"ג/ליום קיים כ: Tab. או Quicklet לספיגה מהירה תחת הלשון. קיימות זריקות הניתנות אחת לשבועיים במינונים בין 25-50 מ"ג כמו כן קיים בטיפות.	סינדרום מטבולי, תיתכן אקטיזיה	סיכון מוגבר למוות בקשישים	מגביר השפעת נוגדי יתר ל"ד, הפחתת אפקט אגוניסטי של דופאמין	
Paliperidone* (Invega)	3-15 ג/ליום	בדומה ל-Risperidone	הארכת מקטע QTc בא.ק.ג.	היתרון: אינו עובר עיבוד כבדי	זהו המטבוליט הפעיל של ריספרידון אשר ארוך במעטפת המאפשרת שחרור איטי
Quetiapine (Seroquel)	200-750 מ"ג/ליום	סינדרום מטבולי, סדציה, ייתכן תת לחץ דם וסחרחורת בתחילת הטיפול	מגביר השפעת נוגדי יתר ל"ד		
Ziprasidone (Geodone)	40-180 מ"ג/ליום. יש לתת עם מזון. זריקת I.M. עד למשך 3 ימים ברציפות	אין עלייה במשקל ובנדירה ישנוניות	סכנת מוות בקשישים, להיות הארכת מקטע QTc בא.ק.ג.	מחזק הארכת מקטע QTc בא.ק.ג. ע"י תרופות אחרות, מגביר השפעת נוגדי יתר ל"ד, הפחתת אפקט אגוניסטי של דופאמין	קונטרה אינדיקציה כאשר יש הארכת QTc
Sertindole (Serdolect)	12-24 מ"ג/ליום	עלייה במשקל	הארכת מקטע QTc בא.ק.ג.		ישנם דיווחים כי מפחית סימנים שליליים. יש הכרח במעקב אחרי QTc
Sulpiride* (D2 antagonist (Modal)	עליה במשקל, סדציה, היפר-פרולקטיניזם	לקיחת סותרת חומצה תקטין ספיגתו. מגביר השפעת נוגדי יתר ל"ד, הפחתת אפקט אגוניסטי של דופאמין			מינונים נמוכים יעילים לסימנים שליליים ולדיכאון
*Amisulpiride (D2/D3 antagonist) (Solian)	400-800 מ"ג/יום	ישנוניות, גלקטוריה	הארכת מקטע QTc תלוי מינון	סיכון למוות בקשישים	

משך ההפוגות בין ההתקפים. בנוסף נמצא כי היא מביאה להפחתת האובדנות בקרב חולי סכיזופרניה^{8,7}. אולם, לנוכח תופעות הלוואי מסכנות החיים, התרופה מאשרת לשימוש בישראל כקו טיפול שני או שלישי.

בחינת פרופיל הקולטנים אשר עליהם משפיעה תרופה זו הראה כי בשונה מהתרופות מהדור הראשון, הפרופיל הפרמקולוגי שלה רחב יותר. לבד מחסימת קולטנים מטיפוס D2 קיימת גם חסימה של קולטנים סרטורגנים מסוג 5HT2A וכן אינטראקציות נוספות עם סוגים נוספים של קולטנים דופאמינרגיים וסרטורגניים, כמו גם היסטמינרגיים, אדרנרגיים וכולינרגיים.

יתרונות התרופה יחד עם המידע שהצטבר לגבי מנגוני פעילותה, הביאו לנסיגות הנמשכים עד היום לפתח תרופות נוספות המבוססות על פרופיל פרמקולוגי דומה. במהלך השנים, מחקרים מוחיים הבהירו כי חסימת הקולטנים הדופאמינרגיים מתרחשת במספר אתרים מוחיים ומביאה להשפעות שונות בכל אתר, כפי שמודגם בטבלה².

כדי להתמודד עם בעיות אלו, התרופות מהדור השני מאופיינות ב:

- אפיניות גבוהה יותר לחסימת קולטנים סרטורגנים מאשר קולטנים דופאמינרגיים.

יעילות רבה בקרב חולי סכיזופרניה כאשר לא ניכרו תופעות לוואי תנועתיות. עם זאת, בעקבות שרשרת אירועי מוות של חולים אשר קיבלו תרופה זו במהלך אותן שנים, נאסר השימוש בה בארצות המערב. התברר כי גורם המוות נבע מדיכוי מח העצם (בשיעור של אחוז אחד עד שני אחוזים) ומזיהומים שנבעו מכך. בעקבות הנחיות חדשות שנובשו בעשור לאחר מכן, אשר כללו ניטור ספירות דם שבועיות בחודשים הראשונים לשימוש בתרופה, חודש הטיפול ב-Clozapine תוך נקיטת אמצעי זהירות אלה^{7,6}.

תופעות לוואי מסכנות נוספות של תרופה זו הן הורדת סף הפרוסס במקביל לעליית המינון.

תופעות הלוואי האנטיכולינרגיות עלולות לגרום לעצירות קשה עד ל-Paralytic ileus, אשר עלול להביא למוות. מעבר לכך, תופעת לוואי נפוצה אחרת היא עלייה במשקל יחד עם התפתחות סוכרת ודיסליפידמיה (ראו סינדרום מטבולי בהמשך). כמו כן, קיימות תופעות לוואי הכוללות גרימת ישנוניות וריור יתר. מחקרים במהלך השנים הדגימו יעילות גדולה יותר של תרופה זו יחסית לנוגדי פסיכוחה אחרים בחולים אשר מחלתם היתה עמידה לטיפול בתרופות אחרות. הדבר נמצא נכון הן לגבי סימני המחלה החיוביים והשליליים והן לגבי הארכת

טיפול בשילובי תרופות

היתרונות הגלומים בטיפול על ידי תרופה יחידה ברורים לכל (היענות טובה יותר, מיעוט תופעות לוואי ומיעוט תופעות בין תרופתיות). עם זאת, לא פעם יש הכרח להתמודד עם חולים העמידים לטיפול תרופתי, דבר הגורם לצורך בשילובי תרופות, במטרה להביא לשיפור במצבם. מוכרים מספר סוגי שילובי תרופות, אשר רק חלקם נבדקו במחקרים מבוקרים והוכח כיעיל. כך למשל, בקרב חולים אשר הגיבו חלקית ל-Clozapine נצפתה ירידה משמעותית בסימנים חיוביים ושליליים בקבוצה אשר הוסף לה Sulpiride¹⁴. מחקר המתבסס על עיקרון דומה ברק שילוב של נוגדי פסיכוזה מהדור השני עם Amisulpiride ובמהלכו ניכרה הטבה במצב החולים¹⁵. רוב השילובים האחרים מתבססים על עקרונות תיאורטיים ללא תיקוף ממשי או שילובים זמניים שלא הופסקו, מעבר לכך, מוכרים שילובים עם מייצבי מצב רוח כגון ליתיום¹⁶ או חומצה וולפרואית¹⁷ אשר יכולים להביא לתגובה משופרת לטיפול. בנוסף, יש קבוצה של מטופלים אשר בזמן ההחלפה יש צורך עבורם בשילוב של תרופות בעלות אפקט מרדים או תרופות מרגיעות לתקופה קצרה, כדי להתמודד עם התנהגותם התוקפנית או הסוערת. באלה, כאמור, השילוב בדרך כלל הוא זמני.

חנט לעתיד

במסגרת המחקר העתידי נבדקות תרכובות רבות, כאשר בין הרעיונות המעניינים ניתן לציין את ה-Partial Agonists D2. חומרים אלה מאפשרים חסימה חלקית של קולטני דופאמין ובכך מחד, מונעים פסיכוזה ומאידך, אינם גורמים לתופעות לוואי תנועתיות.

מתן חומר מסוג זה מאפשר שליטה על הסימנים הפסיכויים, בעוד שנשמרת השפעה חיובית של דופאמין על המסלולים האחראים לסימנים אפקטיביים, קוגניטיביים ושליליים. קיימים חומרים רבים מקבוצה זו אשר נמצאים בפיתוח, ביניהם רק Aripiprazole משווק בארצות הברית אך אינו משווק בישראל⁹. Cholinergic agonists – חומרים אלה הם בעלי פוטנציאל טיפולי בסכיזופרניה הן בסימנים החיוביים והן בשליליים. מדובר בעיקר בהשפעה על קולטנים כולינרגים מוסקרינים באמצעות תרופות שפותחו כטיפול באלצהיימר. הממצאים הראשונים הדגימו שיפור התנהגותי, קוגניטיבי וכן במדדים שונים של המחלה. עם זאת, יש צורך בהגדלת המדגמים כדי לקבל תמונה רחבה יותר¹⁸.

ד"ר שי קונס, סגן מנהל מחלקה א', המרכז לבריאות הנפש גוה מקבוצת הכללית, פתח תקוה

- ספציפיות גבוהה יותר להשפעה על המערכת הלימבית מאשר על הגרעינים הבזאליים.
- בחלק מהמקרים, דיסוציאציה מהירה יותר מקולטני D2.
- למרות הוויכוח הרב בין תרופות אלו במבנה, בהשפעה על הקולטנים השונים ובפרופיל תופעות הלוואי, הרי שהמאפיינים המשותפים להן הם:
- עוצמה נמוכה יותר של חסימת קולטני D2 מאשר תרופות בנות הדור הראשון.
- סיכוי מופחת לתופעות אקסטרא פירמידליות ובהן Tardive Dyskinesia.
- יעילות מוכחת בטיפול בסכיזופרניה ובמאניה חריפה.
- שמן של קבוצת תרופות אלו מעיד כי הן גורמות לחסימת קולטני סרוטונין בשיעור גבוה מאשר חסימת קולטני דופאמין. הרעיון העומד מאחורי מנגנון זה נעוץ בכך שחסימת קולטנים סרוטונינים אשר נמצאים על גבי תאי עצב דופאמינרגים תביא להגברת שחרור דופאמין. הדבר ימנע במסלולים השונים, כפי שפורט בטבלה 2, את תופעות הלוואי כתוצאה מעודף חסימת דופאמין, אך יאפשר פעילות נוגדת פסיכוזה בו זמנית⁹.
- התרופות מקבוצה זו משפיעות גם על קולטנים אחרים וגורמות עקב כך לתופעות לוואי מטבוליות. קבוצת תופעות אלו מכונה גם "הסינדרום המטבולי"¹⁰, הכולל עלייה בתיאבון המביאה למשקל עודף (בעיקר השמנה מרכזית), עמידות לאינסולין אשר עשויה להביא להיפרגליקמיה ולהתפתחות סוכרת, יתר לחץ דם ודיסליפידמיה. אלה מהווים גורמי סיכון לאירועים לבביים ובסופו של דבר לתחלואה פוגנת מוגברת ולמוות מוקדם מהצפוי בקרב חולי סכיזופרניה. בנוסף, עלולה להיגרם ישנוניות אשר אמנם מהווה לעתים מטרת טיפול ראשונית כאשר החולה עריר ותוקפני או סובל מהפרעות שינה, אך בהמשך עלולה להיות תופעת לוואי מגבילה המפחיתה את ההיענות לטיפול.

יעילות סוגי התרופות מהדורות השונים

קיימות דעות שונות האם קיים שוני ביעילות בין סוגי התרופות השונים. מקובל כיום לראות את ה-Clozapine כיעילה בכ-30 אחוז מקרב חולי הסכיזופרניה שנחשבים לעמידים לטיפול תרופתי. כמו כן, היא בעלת יתרונות בלעדיים בטיפול בסימנים שליליים.

התרופות מהדור השני נחשבות כרוב המקרים לבעלות יעילות שווה לאלה מהדור הראשון. בכל מקרה, לשקלול היעילות נוספות תופעות הלוואי בעלות ההשפעה לטווח ארוך. כך למשל, במחקר ה-CATIE נמצא יתרון מסוים ל-Olanzapine על פני שאר התרופות שנבדקו במדד היענות לתרופה. עם זאת קיימות תופעות לוואי כהשמנה והתפתחות סינדרום מטבולי^{11,12,13}.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry, 10th edition pp 467-497, Lippincott Williams & Wilkins, 2007
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders Fourth Edition, Text Revision (DSM- IV-TR), American Psychiatric Association, 2000
3. Crow TJ, Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine, Br J Psychiatry, 1980 Oct;137:383-6.
4. Shen WW, A history of antipsychotic drug development. Compr Psychiatry. 1999 Nov-Dec;40(6):407-14
5. Dixon LB, Lehman AF, Levine J, Conventional Antipsychotic Medications for Schizophrenia Schizophrenia Bulletin, Vol. 21, No. 4, 1995
6. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, et al; 1994; Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. Am J Psychiatry 151:1744-1752.
7. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al: 1988 Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine (clozaril collaborative study). Arch. Gen. Psychiatry; 45; 789-796
8. Meltzer HY, 1999. Suicide and Schizophrenia; clozapine and the InterSept study, Journal of Clinical Psychiatry. 60 Suppl 12; 47-50.
9. Stahl SM Stahl's Neuroscience and Mental Health Pocketbook Series Antipsychotics, 2008, NEI Press
10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition Lancet. 2005 Sep 24;366(9491):1059-62.
11. Leucht S, Corves C, Arbrecht D, Engel RR, Li C, Davis JM. Lancet. 2009 Jan 3;373(9657):31-41. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for

- schizophrenia: a meta-analysis.
12. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Sep 22;353(12):1209-23
13. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, Ambler D, Puglia M, Maloney AE, Michael E, De Jong S, Slifka K, Noyes N, Hlastala S, Pierson L, McNamara NK, Delpuerto-Bedoya D, Anderson R, Hamer RM, Lieberman JA. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. Am J Psychiatry. 2008 Nov;165(11):1420-31.
14. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. Br J Psychiatry. 1997 Dec;171:569-73.
15. Lerner V, Bergman J, Borokhov A, Loewenthal U, Miodownik C. Augmentation with amisulpiride for schizophrenic patients nonresponsive to antipsychotic monotherapy. Clin Neuropharmacol. 2005 Mar-Apr;28(2):66-71.
16. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD003834.
17. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;(3):CD004028
18. Shekhar et al, Selective muscarinic receptor agonist Xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia, Am J Psychiatry, 2008, 165



פרמקוגנטיקה ככלי לשיפור התגובה לנוגדי דיכאון בילדים

האם בעתיד הלא רחוק תוכל בדיקת דם פשוטה לקבוע איזו תרופה ממגוון התרופות נוגדות הדיכאון היא בעלת הסיכוי הגבוה ביותר להיות אפקטיבית, נסבלת ובטוחה עבור חולה ספציפי?

ד"ר ספי קרוננברג

דיכאון חוזר בקרב ילדים ונוער הם הפרעות קשות עם השפעה הרסנית על התפקוד הבית ספרי והחברתי של החולה. לדיכאון חוזר תוצאים חמורים ביותר: תת הישגיות אקדמית ותעסוקתית, פגיעה מתמשכת ביחסים בין-אישיים, סיכון מוגבר לפתח תלות בטבק, אלכוהול וסמים, וסבירות גבוהה ביותר לפתח אפידוריות נוספות של דיכאון חוזר בהמשך החיים¹. הנתון המדאיג ביותר הוא שדיכאון מהווה את גורם הסיכון המשמעותי ביותר להתאבדות². בשני העשורים האחרונים חלה התקדמות משמעותית בתחום הטיפול התרופתי בהפרעות דיכאון חוזר בקרב ילדים ובני נוער. בעוד שבשנות ה-80 של המאה הקודמת התפרסמה סדרת מאמרים שהראתה כי אין כל הבדל בין תרופות נוגדות דיכאון ממשפחת הטריציקלים, TCAs (Tricyclic antidepressants) – לדוגמה, פרימוניל, אנאפרניל ופלוסכו – הרי שכיום יש בנמצא יותר מעשרה מחקרים גדולים, כפולי סמיות ומבוקרי פלסכו, אשר מרגימים כי תרופות נוגדות דיכאון ממשפחת מעכבי קליטת סרוטונין סלקטיביים, SSRIs – לדוגמה, פריזמה, רסיטל, פבוקסיל^{3,4}, הן יעילות בטיפול בדיכאון ובחזרה באוכלוסייה פדאטרית^{5,4}.

הבעיה: סלקטיביות בהצלחת הטיפול

למרות האמור, הנתונים בספרות מצביעים כי מעכבי קליטת סרוטונין סלקטיביים מצליחים להביא לשיפור קליני מספק רק בכ-55-60 אחוז מהילדים. זאת ועוד, יש דיווחים הטוענים כי הספרות מוטוה. דיווחים אלה מצביעים כי מספר מחקרים שליליים מעולם לא פורסמו ועל כן אחוזם האמיתי של המגיבים נמוך מהמצוטט⁶. בשנים האחרונות החלו גם להופיע דיווחים על כך שתרופות ממשפחת ה-SSRIs עלולות להגביר אי שקט ואובדנות אצל חלק מהמטופלים. קיים חשש כי פרופיל הבטיחות של תרופות ממשפחה זו אינו מיטבי, במיוחד אצל ילדים ונוער⁷. בשנת 2004, הציג ה-FDA נתונים המראים כי תרופות אלו מעלות את הסיכון לאובדנות פי 1.95 לעומת פלוסכו. מאוחר יותר באותה שנה, ה-FDA החל לדרוש מחברות הפרמצבטיקה לפרסם בעלון לצרכן אזהרה מודגשת על הסיכונים של תרופות אלו⁸.

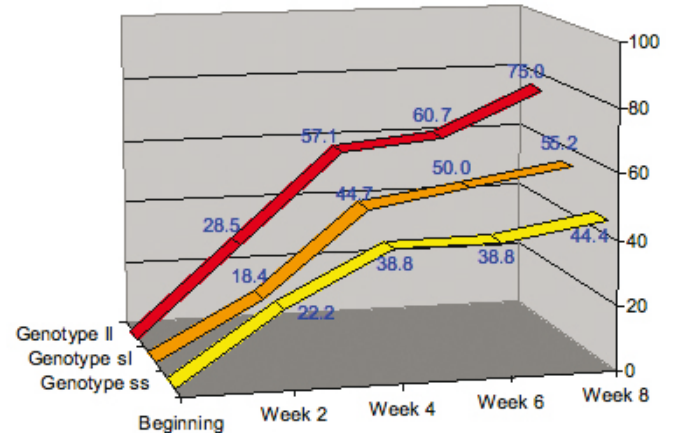
כאמור, כמחצית מהמטופלים אינם מגיבים לטיפול ראשוני בתרופה ממשפחת מעכבי קליטת סרוטונין סלקטיביים. מטופלים אלה נדרשים לנסות תרופה שנייה ממשפחה זו, או לחלופין לנסות תרופה ממשפחה אחרת. נכון להיום, לא ניתן לקצר את משך הזמן שצריך לעבור עד שניתן לקבוע כי מטופל פלוני אינו מפיק תועלת מהתרופה. ככלל, הרופא המטפל חייב להמתין כשמונה שבועות כדי להכריז על מטופל כמי שלא הגיב באופן מספק לתרופה מסוימת⁹. לכן, ללא כל מידע נוסף, פעמים רבות עלולים לחלוף שלושה חודשים ויותר ממועד הפנייה לרופא ועד שמושג שיפור קליני בעזרת אחת התרופות.

בחמש השנים האחרונות, כל נושא הטיפול התרופתי בילדים ונוער הסובלים מדיכאון חוזר נכנס למערכות. מחד גיסא, יש יותר ויותר דיווחים המדגימים אסוציאציה בין שימוש ב-SSRIs (ב-SSRIs Selective serotonin reuptake inhibitors) וחשיבה אובדנית, אם כי לא דווקא אירועי התאבדות^{10,11}. מאידך גיסא, עולה השאלה בדבר הסכנה הכרוכה בלא לעשות דבר. שאלה זו רק מתחדדת כאשר בוחנים נתונים אפידמיולוגים בארצות הברית, המראים קורלציה הפוכה בין מספר המרשמים ל-SSRIs ושיעור ההתאבדות^{12,13}.

אם נבחן את אחד המאמרים האחרונים שפורסמו על השימוש ב-SSRIs באוכלוסייה הפדאטרית הרביעית, Treatment for Adolescents with Depression Study), הרי שהנתונים מראים כי היתרונות בשימוש ב-fluoxetine (פריזמה) עולים על הסכנות. מספר החולים שבהם יש לטפל כדי להשיג הטבה משמעותית בחולה בודד (Number needed to treat) עומד על ארבעה, בעוד מספר החולים שבהם יש לטפל כדי לגרום לנזק משמעותי לחולה בודד (Number needed to harm) עומד על 14¹⁴.

מן האמור עולה כי יחס הסיכון-תועלת (Risk-benefit ratio) לתרופות ממשפחת ה-SSRIs עומד על 1:4. רופאים רבים טוענים שיהיו זה נמוך מדי. אולם, אם יהיה בנמצא כלי שיטתי שיוכל לבא מראש מי מהמטופלים לא צפוי להגיב לתרופה ממשפחת ה-SSRIs ומי מהם צפוי לפתח אי שקט ואובדנות בעקבות לקיחת התרופה, יחס הסיכון-תועלת ישתפר והכדאיות בשימוש ב-SSRIs תעלה.

גרף 1. אחוז המגיבים לפי ה-CGI-I בהתאם לגנוטיפים השונים של ה-HTT-5



טבלה 1. ממצא מחקרי לעומת ניבוי תיאורטי

תוצאה	הניסוי בפועל	הניסוי התיאורטי
אחוז תגובה	56%	62% ↑
אי-שקט מוטורי	25%	22% ↓
אי-שקט פסיכולוגי	12%	10% ↓

פתרון - פרמקוגנטיקה

אחת הגישות שעשויה להצמיח כלי שכזה היא פרמקוגנטיקה. בעבר, המחקר הפרמקוגנטי התמקד בוריאנטים גנטיים המשפיעים על מטבוליזם של תרופות, דבר שיכול לנבא את קצב הפינה של תרופות והסבירות לפתח תופעות לוואי ומצבים טוקסיים. לחלופין, מטבוליזם מהיר של תרופה יכול להביא לחוסר תגובה בגלל רמות נמוכות של התרופה בדם. וריאנטים גנטיים יכולים להשפיע על ביטוי ותפקוד של אנזימים הנוטלים חלק בשלב הראשון של המטבוליזם בכבד, למשל אנזימים ממשפחת הציטוכרום החימצוני (CYP450), או אנזימים הקשורים בתהליכי קונוגנזיה.

בשנים האחרונות, המחקר הפרמקוגנטי מתמקד בוריאנטים גנטיים המשפיעים על פרמקודינמיקה של תרופות, הווה אומר יחסי הקישור בין תרופה לרצפטורים שלה ברקמת הגוף הרלוונטית. גישה זו יושמה במחקרים אשר בדקו תגובתיות של מבוגרים הסובלים מדיכאון לתרופות ממשפחת ה-SSRIs. האתר העיקרי של תרופות ממשפחה זו הוא נשא לסרוטונין 5-HTT (hydroxytryptamine transporter-5), אשר נמצא בנריונים קדם-סינפטיים במוח. מספר מחקרים הדגימו כי פולימורפיזם בפרומוטור של נשא זה, המכונה 5-HTTLPR, הוא בעל משמעות פונקציונלית^{15,16}. הוריאנט הקצר של הפולימורפיזם מכונה 'S' ובנוי מ-14 עותקים של מקטע בן 22 בסיסים. נשאים של וריאנט זה נמצאו כבעלי ריכוז נמוך יותר של הנשא לסרוטונין במוח. לעומת זאת, נשאים של הוריאנט הארוך אשר מכונה 'L' והבנוי מ-16 עותקים של אותו מקטע, הם בעלי ריכוז גבוה יותר של הנשא¹⁷.

המחקר הראשון על פרמקוגנטיקה של SSRIs בדיכאון במבוגרים פורסם ב-1998 על ידי קבוצה איטלקית בראשות Enrico Smeraldi. במחקר פורץ דרך זה¹⁸, קבוצה של 56 מבוגרים הסובלים מדיכאון טופלה על ידי התרופה פרוקסיל. התוצאות היו משמעותיות והדגימו כי נשאים של הגנוטיפ 'LL' או 'SL' הגיבו טוב יותר מנשאים של הגנוטיפ 'SS'. ברבות השנים פורסמו מאמרים רבים בנושא ומרביתם הדגימו כי נשאים של האלל 'S' מגיבים פחות טוב ו/או לאט יותר מנשאים של האלל 'L'.

בחמש השנים האחרונות, כל נושא הטיפול התרופתי בילדים ונוער הסובלים מדיכאון וחרדה נכנס למערבולת. מחד גיסא, יש יותר ויותר דיווחים המדגימים אסוציאציה בין שימוש ב-SSRIs וחשיבה אובדנית, אם כי לאו דווקא אירועי התאבדות. מאידך גיסא, עולה השאלה בדבר הסכנה הכרוכה בלא לעשות דבר

מהכלל אל הילדים

כאשר מפנים את הזרקור על המחקר בילדים, עולה השאלה מדוע יש צורך לערוך מחקרים פרמקוגנטיים באופן ספציפי לקבוצת גיל זו? האם לא מספיק להסיק את המסקנות המתבקשות מהמחקרים על מבוגרים? פסיכיאטריה של הילד והמתבגר היא תחום חדש ומתפתח בכל הקשור לקליניקה ולמחקר. תחום זה מפגר במספר רבדים לעומת פסיכיאטריה של המבוגר¹⁹. ראשית, דיכאון בילדים "התגלה" רק במחצית השנייה של המאה ה-20²⁰. עד אז, רבים וטובים האמינו כי ילדים אינם סובלים מדיכאון. דעה זו השתנתה, אם כי קיימים הבדלים קליניים בין דיכאון במבוגרים לזה בילדים²¹. שנית, תרופות חדשות נבדקות קודם במבוגרים. פעמים רבות הן משווקות ונרשמות לילדים מבלי שנערכו מספיק מחקרים בקבוצת גיל זו. כאמור, זה היה בדיוק המקרה עם תרופות נוגדות דיכאון ממשפחת הטרזיקליים אשר רק בשנות ה-80 הוכח כי הן אינן יעילות בילדים. שלישית, ילדים אינם מבוגרים קטנים. בעשורים האחרונים גדלה מאוד הבנתנו את הנייורוביולוגיה של המוח המתפתח והצירים ההורמונליים. כדוגמה, ידוע שלגנים רבים במוח יש תפקידים שונים בשלבים התפתחותיים שונים^{22,23}.

לפיכך, מידע המושג ממחקרים במבוגרים אינו יכול להחליף מחקרים בילדים. הדבר נכון כמובן גם למחקרים פרמקוגנטיים. ייתכן שבמחקרים בילדים יתגלו אסוציאציות שאינן נצפות במבוגרים, ולהפך, ייתכן שאסוציאציות מסוימות הנצפות במבוגרים נטולות כל ערך באוכלוסיה פדאטרית.

למרות האמור, עד שנת 2007 לא פורסם ולו מאמר אחד על פרמקוגנטיקה של SSRIs בילדים ונוער²⁴. קבוצת המחקר ממרכז פיינברג לחקר הילד במרכז שניידר לרפואת ילדים בבית חולים גזה ומרכז פלונשטיין למחקר רפואי הקימה מערך מחקרי שאסף כ-100 ילדים בגילאים שבוע עד 18 הסובלים מדיכאון ו/או מחרדה²⁵. כל הילדים טופלו באמצעות citalopram, התרופה הסלקטיבית ביותר ממשפחת ה-SSRIs. המינון ההתחלתי היה 10 מ"ג ליום והוא הועלה ל-20 מ"ג בתום השבוע הראשון. לאחר ארבעה שבועות, המינון התרופתי של מטופלים שטרם השיגו הטבה משמעותית במצבם הועלה ל-40 מ"ג. נקודת הסיום של המחקר הייתה לאחר שמונה שבועות. במקביל, נלקחה דגימת דם אחת לשם הפקת דנ"א ובדיקת אתרים פולימורפים בשמונה גנים במערכת הסרוטונינית, בראשם ה-5-HTT שהוזכר לעיל.

מבנה מחקרי זה מחקה את הטיפול הקליני המקובל בילדים הסובלים מדיכאון ומחרדה, למעט התוספת של בדיקת דם אחת. הן התרופה, פרוטוקול העלאת המינון ואורך המחקר הם בגדר standard practice המקובל על רופאים רבים. המחקר נערך במשך שמונה שבועות ובסימו נמצא כי 56 אחוז מהילדים השיגו שיפור קליני מספק (שיפור זה הוגדר כציון 2 או פחות על גבי סקאלת CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement). תוצאה זו היא בתחום המקובל בספרות. אולם, מטרתו הראשית של מחקר זה הייתה לאתר סמנים גנטיים הקשורים לאי תגובה לתרופה או לפיתוח אי שקט ואובדנות בעקבות לקיחת התרופה.

נמצא קשר סטטיסטי משמעותי בין הגנוטיפים השונים של ה-HTT-5 לבין אחוז התגובה (גרף מס' 1). נמצא כי 75 אחוז מנשאי הגנוטיפ 'LL' הגיבו באופן מספק ומינון התרופה הממוצע שלהם היה 28.1 מ"ג ליום; אחוז התגובה בקרב נשאי הגנוטיפ 'SL' היה 55 אחוז ומינון התרופה הממוצע שלהם היה 30.5

עד שנת 2007 לא פורסם ולו מאמר אחד על פרמקוגנטיקה של SSRIs בילדים ונוער ומידע המושג ממחקרים במבוגרים אינו יכול להחליף מחקרים בילדים. ייתכן שבמחקרים בילדים יתגלו אסוציאציות שאינן נצפות במבוגרים, ולהפך, ייתכן שאסוציאציות מסוימות הנצפות במבוגרים נטולות כל ערך באוכלוסייה פדיאטרית

משמעות הניסוי התיאורטי היא שניפוי שליש מהאוכלוסייה מעלה את יחס הסיכון-תועלת של תרופות ממשפחת ה-SSRIs מיחס של כ-1:4 ליחס של כ-1:5. מבחינת בריאות הציבור, לאור השימוש הרחב בתרופות אלו, שינוי כזה יכול להיות משמעותי ביותר.

מה עוד אפשר לעשות

גישה אפשרית אחת היא פיתוח של תרופות חדשות במיוחד עבור שתי הקבוצות הנזכרות מעלה. אולם, שנים רבות יחלפו עד אשר תפותחנה תרופות חדשות ואפקטיביות. גישה נוספת היא לבדוק את הפרופיל הפרמקוגנטי של תרופות ממשפחה אחרת. למשל, תרופות ממשפחת מעכבי קליטת נוראפינפריין, NRIs (Norepinephrine reuptake inhibitors), כמו Reboxetine, אשר עובדות במנגנון שונה ויש להן אפיון נמוכה לנירונים סרטונינים²⁶. מסקין ביותר יהיה לבדוק את האפקטיביות של Reboxetine בשתי הקבוצות של המטופלים המוזכרות לעיל. ככלות הכול, ייתכן שכבר קיימת בשוק תרופה שפועלת באופן מיטבי עבור קבוצות אלו.

ד"ר ספי קרוננברג, מתמחה בפסיכיאטריה של הילד והמתבגר, מרכז פיינברג לחקר הילד והמתבגר, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל

מ"ג ליום, ובקרב נשאי הגנוטיפ 'SS', אחוז התגובה עמד על 44 אחוז ומינון התרופה הממוצע שלהם היה 31.7 מ"ג ליום. זאת ועוד, נשאי הגנוטיפ 'LL' הגיבו מהר יותר. 57 אחוז מקרב נשאי הגנוטיפ 'LL' השיגו שיפור קליני מספק בתום ארבעת השבועות הראשונים של המחקר. זאת לעומת 44.7 אחוז מקרב נשאי הגנוטיפ 'SL' ו-38.8 אחוז מקרב נשאי הגנוטיפ 'SS'. 47 אחוז מנשאי הגנוטיפ 'LL' השיגו רמיסה בתום המחקר, זאת לעומת 19 אחוז מקרב נשאי הגנוטיפ 'SL' ותשעה אחוזים מקרב נשאי הגנוטיפ 'SS'. מבחינת תופעות לוואי, נמצא קשר סטטיסטי משמעותי בין הגנוטיפים השונים של הגן HTR1Dβ-5 (hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1Dβ-5), רצפטור קדם-סינפטי במערכת הסרטונינית, לבין אי שקט מוטורי ופסיכולוגי. מבין נשאי הגנוטיפ 'CC', 57 אחוז פיתחו אי שקט מוטורי ו-29 אחוז פיתחו אי שקט פסיכולוגי. עבור נשאי הגנוטיפ 'GC', הערכים היו 30 אחוז ו-18 אחוז בהתאמה, ועבור נשאי הגנוטיפ 'GG' הערכים היו 16 אחוז וארבעה אחוזים. אי שקט פסיכומטורי מהווה גורם סיכון לאובדנות.

מחקר ותיאוריה

המחקר הפרמקוגנטי של דיכאון וחרדה בקרב ילדים ונוער נמצא בראשית דרכו, אך כבר כעת נוכל לבצע תרגיל חשבוני קל שידגים את המשמעות של תוצאות כגון אלו, אם אכן תשוחזרנה בהצלחה במחקר גדול. הבא נניח כי היינו מנפים למפרע את כל נשאי הגנוטיפ 'SS' בגן 5-HTT ואת כל נשאי הגנוטיפ 'CC' בגן HTR1Dβ-5, מה היה קורה לתוצאות הקליניות? ראשית נציין כי כ-25 אחוז מהאוכלוסייה הם נשאים של הגנוטיפ 'SS' בגן 5-HTT, ועשרה אחוזים הם נשאים של הגנוטיפ 'CC' בגן HTR1Dβ-5. לפיכך, אנו מנפים למפרע כשליש מהאוכלוסייה, כל מי שהוא נשא של 'SS' או 'CC' (אחוז קטן מהאוכלוסייה הוא נשא של שני הגנוטיפים הללו). בטבלה 1 רשומים תוצאות הניסוי שלנו לצד תוצאות הניסוי התיאורטי שמנפה למפרע שליש מהאוכלוסייה.

1. Belmaker RH, Agam G: Major depressive disorder. *N. Engl. J. Med.* 358(1), 55-68 (2008).
2. Brent DA, Perper JA, Moritz G et al.: Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control
3. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D: Efficacy of tricyclic drugs in treating
4. March J, Silva S, Petrycki S et al.: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 292(7), 807-820 (2004).
5. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M et al.: Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 290(8), 1033-1041 (2003).
6. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363(9418), 1341-1345 (2004).
7. Newman TB: A black-box warning for antidepressants in children? *N. Engl. J. Med.* 351(16), 1595-1598 (2004).
8. Pfeffer CR: The FDA pediatric advisories and changes in diagnosis and treatment of pediatric depression. *Am. J. Psychiatry* 164(6), 843-846 (2007).
9. Sadock BJ, Sadock VA: Psychiatric treatment of children and adolescents. In: *Synopsis of Psychiatry*, tenth edition. Sadock BJ, Sadock VA (Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 1306-1329 (2007).
10. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al.: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 297(15), 1683-1696 (2007).
11. Hammad TA, Laughren T, Racoonin J: Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 63(3), 332-339 (2006).
12. Brent DA: Antidepressants and pediatric depression--the risk of doing nothing. *N. Engl. J. Med.* 351(16), 1598-1601 (2004).
13. Libby AM, Brent DA, Morrato EH, Orton HD, Allen R, Valuck RJ: Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am. J. Psychiatry* 164(6), 884-891 (2007).
14. Apter A, Kronenberg S, and Brent D: Turning darkness into light. A new landmark study on the treatment of adolescent depression. Comments on the TADS study. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 14(3), 113-116 (2005).
15. Lesch KP, Bengel D, Heils A et al.: Association of anxiety-related traits with a poly-

- morphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274(5292), 1527-1531 (1996).
16. Heils A, Teufel A, Petri S et al.: Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* 66(6), 2621-2624 (1996).
17. Heinz A, Jones DW, Mazzanti C et al.: A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol. Psychiatry* 47(7), 643-649 (2000).
18. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M: Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol. Psychiatry* 3(6), 508-511 (1998).
19. Martel AL: Child and adolescent psychiatry training in the 21st century. *Conn. Med.* 69(9), 547-551 (2005).
20. Sadock BJ, Sadock VA: Mood disorders and suicide in children and adolescent. In: *Synopsis of Psychiatry*, tenth edition. Sadock BJ, Sadock VA (Eds.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 1258-1269 (2007).
21. Kaufman J, Martin A, King RA, Charney D: Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biol. Psychiatry* 49(12), 980-1001 (2001).
22. Zalsman G, Oquendo MA, Greenhill L et al.: Neurobiology of depression in children and adolescents. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N Am.* 15(4), 843-868 (2006).
23. Golubchik P, Lewis M, Maayan R, Sever J, Strous R, Weizman A: Neurosteroids in child and adolescent psychopathology. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 17(3), 157-164 (2007).
24. Kronenberg S, Frisch A, Rotberg B, Carmel M, Apter A, Weizman A: Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric depression and anxiety. *Pharmacogenomics* 9(11), 1725-1736 (2008).
25. Kronenberg S, Apter A, Brent D et al.: Serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and citalopram effectiveness and side effects in children with depression and/or anxiety disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 17(6), 741-750 (2007).
26. Hajós M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH: The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev.* 10(1), 23-44 (2004).

עישון ובריאות הנפש

שיעורי העישון והתלות בניקוטין גבוהים
באופן בולט בין הסובלים ממחלות
פסיכיאטריות בהשוואה לאוכלוסיה ללא
הפרעות פסיכיאטריות. אחת הסיבות
לכך היא כי עבור חולי נפש העישון
מהווה טיפול עצמי. מה הן ההשפעות
ה"חיוביות" שיש לניקוטין על המעשן
הפסיכיאטרי ומדוע תכנית גמילה
סטנדרטית לא תועיל



פרופ' צבי זמישלני

העיסון הוא גורם סיכון מרכזי לתחלואה ולתמותה ממחלת לב וכלי דם, סרטן, מחלות ריאה כרוניות ומחלות רבות אחרות. למרות המודעות העולה לנוכי העישון, שיעור המעשנים בישראל בשנים 2007-2008 עמד על 24.2 אחוז מהאוכלוסיה הכללית. על פי דו"ח שר הבריאות על העישון בישראל (2008), שיעור הגברים המעשנים עומד על 32.3 אחוז לעומת 16 אחוז בנשים. קיים פער בין האוכלוסיה היהודית שבה שיעור העישון הוא 23.2 אחוז לעומת האוכלוסיה הערבית - 29.7 אחוז. בקרב האוכלוסיה היהודית, 28.1 אחוז מהגברים מעשנים (14.8 אחוז מעל 20 סיגריות ליום) לעומת 18.7 אחוז מהנשים. בקרב האוכלוסיה הערבית, שיעור הגברים המעשנים עומד על 54.1 אחוז (28.8 אחוז מעל 20 סיגריות ליום), לעומת שיעור נמוך של 4.8 אחוזים מהנשים. בין השנים 1996-2008 ירדו שיעורי העישון בקרב גברים יהודים בכ-12 אחוז ובנשים יהודיות בכ-25 אחוז. למרות הירידה, לא ניתן לקבוע כי הדור הצעיר הפסיק לעשן. השיעור הגבוה ביותר של העישון נמצא בבני 21-34 ועומד על 33.9 אחוז. השיעור הנמוך ביותר נמצא בבני 55+ ועומד על 18.5 אחוז.

שיעורי העישון והתלות בניקוטין גבוהים באופן בולט בין הסובלים ממחלות פסיכיאטריות בהשוואה לאוכלוסיה ללא הפרעות פסיכיאטריות. 22 אחוז מאוכלוסיית ארצות הברית הסובלים ממחלה פסיכיאטרית נוכחית צורכים 44.3 אחוז מכמות הסיגריות הכללית. המחלות הפסיכיאטריות הקשורות לעישון יתר הן סכיזופרניה, מחלה ביפולרית, דיכאון, הפרעת חרדה והפרעת קשב וריכוז.

החומר הפעיל בטבק הוא הניקוטין. ההשפעות ה"חיוביות" שיש לניקוטין על המעשן כוללות הפחתת רמות החרדה ותחושת הדחק, שיפור במצב הרוח, שיפור הקשב והתפקוד הקוגניטיבי, הגברת העוררות וירידה במשקל. השפעות אלו גורמות לחיזוק חיובי להמשך עישון ומקשות על הפסקתו.

בחולים במחלות פסיכיאטריות העישון מהווה למעשה טיפול עצמי, self medication.

הניקוטין פועל על הרצפטור הניקוטיני והמנגנון העיקרי שלו ביצירת התלות הוא על ידי הגברת שחרור הדופאמין ב-nucleus accumbens ו-cortex. חומרים לא ניקוטינים בטבק מעכבים את האנזים MAO-B ובכך מגבירים הולכה דופאמינית. בנוסף, לניקוטין יש השפעה על המערכת הסרטינוגית, הנוראדרגית, הגלומטרגית, מערכת ה-CABA וכן השפעה על הפרשת הקורטיזול בציר ה-HPA.

בהפסקת עישון מתפתחת תסמונת גמילה טיפוסית המתבטאת בתחושות של כעס, אדיטביליות, חוסר סבלנות, אי שקט, חרדה, ריכוז ירוד, craving ורעב. תחושות אלו עלולות להימשך עד חודש ימים. הרחף לניקוטין (craving) ורעב יכולים להימשך עד שישה חודשים.

עישון ודיכאון

עבודות רבות באוכלוסיית ארצות הברית הראו כי שיעורי העישון בקרב חולי דיכאון גבוהים בצורה משמעותית מהאוכלוסיה הכללית. סקר לאומי בארצות הברית בשנת 2000 הראה כי שיעור העישון בקרב חולים דכאוניים עומד על 36.6 אחוז. כ-60 אחוז מהחולים הדכאוניים עישנו במהלך חייהם. שתי עבודות שונות בהפרש של 20 שנים הראו כי ל-60-64 אחוז מהפונים לגמילה מעישון יש היסטוריה של דיכאון²⁻³. במעשנים עם תלות בניקוטין שיעור הדיכאון (life-time) כפול מאשר בלא מעשנים.

הקשר בין דיכאון ועישון ניתן להסבר במנגנונים ביולוגיים, פסיכולוגיים וחברתיים.

שני מחקרים דיווחו על השפעה של גנים דופאמיניים וסימפטומים דכאוניים על הרגלי העישון של מתבגרים ובוגרים. לרמן וחב'⁴ מצאו כי עישון להקטנת

התחושות השליליות היה שכיח יותר בין מעשנים עם סימפטומים דכאוניים חמורים יותר ושני אללים קצרים (short alleles) לקולטן הדופאמיני D4, אך לא באלה עם אלל קצר אחד בלבד או בעלי long alleles. בעבודה נוספת של אותה הקבוצה במתבגרים נמצא כי עישון מוגבר קשור בנוכחות alele A1 לקולטן הדופאמיני D2 בנ הקשור להפרעה בתפקוד המערכת הדופאמינית. מחקרים אלה תומכים בתרומה של גנים הקשורים להעברה הדופאמינית ליחסים שבין סימפטומים דכאוניים והרגלי עישון.

גורמים פסיכולוגיים - חולים דכאוניים מדווחים כי העישון גורם להם להקלת התחושה השלילית (negative affect) ויוצר גירוי מעורר לעיכוב הפסיכומטורי. כמו כן העישון מהווה חיזוק חיובי לתחושת הנאה (pleasure).

גורמים חברתיים - גורמים חברתיים חשובים בקשר שבין עישון ודיכאון במתבגרים. נמצא כי דיכאון מגביר את הפגיעות (vulnerability) להשפעה של פרסומות ולחץ חברתי. דיכאון קשור לעתים קרובות לפגיעה במיומנויות הבינאישיות וכתוצאה צורך להיות מקובלים חברתית - peer approval.

צעינים דכאוניים אכן הופכים פי שלושה למעשנים בהשוואה ללא דכאוניים ומפתחים פי שניים תלות בניקוטין⁵.

טיפול בהפסקת עישון בחולים דכאוניים - הטיפול בחולים דכאוניים קשה יותר. מעשנים שסבלו מדיכאון פחות מצליחים להיגמל. גמילה מניקוטין עלולה לגרום לדיכאון בחולים אלה. בשבוע הראשון להפסקת העישון, 75 אחוז מהמעשנים שסבלו בעבר מדיכאון דיווחו על מצב רוח דכאוני בהשוואה ל-30 אחוז במעשנים ללא היסטוריה של דיכאון⁶.

תחושות אלו מחייבות תכנית מיוחדת להפסקת עישון בחולים דכאוניים הכוללת נוגדי דיכאון, CBT, פעילות גופנית אירובית וטיפול במנגנוני ההתמודדות. מבין נוגדי הדיכאון Bupropion (Wellbutrin, zyban) במינון של 300 מ"ג ליום ו-Nortriptyline (Nortyline) במינון של 75 מ"ג ליום נמצאו יעילים להפסקת עישון בדכאוניים. מעשנים עם מצבים דכאוניים חוזרים שטופלו בטיפול קוגניטיבי-התנהגותי מכון לדיכאון (CBT-D) הצליחו פי 2.43 יותר להיגמל מעישון מאשר בשיטות סטנדרטיות. כמו כן נמצא כי מסטיק ניקוטין יעיל במיוחד לצלחת הגמילה בדכאוניים - 29.5 אחוז בהשוואה ל-12.5 אחוז הצלחה ללא תחליף הניקוטין.

ראויה לציון אוהרת ה-FDA מ-1.7.09 לגבי השימוש ב-Bupropion אשר לעתים עלול לגרום לשינויים בהתנהגות, דיכאון, אגטיציה, עיונות, מחשבות אובדניות ומעשים אובדניים. במקרים אלה על הרופא ליעץ למטופל להפסיק את התרופה. בחולים עם נטייה לדיכאון קשה להבריל קלינית בין דיכאון כסימפטום של גמילה לבין דיכאון כתופעת לוואי לטיפול ב-Bupropion. אוהרת דומה קיימת גם לגבי התרופה החדשה לגמילה מעישון Varenicline (Chantix).

עישון והפרעות חרדה

שיעור גבוה של מעשנים נמצא גם בקרב הסובלים מהפרעות חרדה. שיעור המעשנים נע בין 35.9 אחוז בסובלים מחרדה חברתית (Social Phobia) והפרעת בעתה (Panic Disorder) ל-46 אחוז בסובלים מהפרעת חרדה ממושטת (Generalized Anxiety Disorder). שיעורים אלה גבוהים משמעותית מ-22.5 אחוז המעשנים בקרב האוכלוסיה ללא הפרעות פסיכיאטריות בעבר או בהווה. נמצא קשר חיובי בין עישון לבין סימפטומים של Panic וחרדה ממושטת. כמו כן נמצא כי תחושות שליליות (Negative affect) כמו כעס או דחק מגבירות את הרחף לעשן.

אנשים הסובלים מהפרעת חרדה מתחילים או ממשיכים לעשן כניסיון לאיזון עצמי ולהתמודדות עם המצוקה הרגשית, שכן הניקוטין מפחית את רמת החרדה

עישון סגריות מתקן באופן זמני את ה-Sensory Gating בחולים סכיזופרניים. ממצאים דומים נמצאו גם לגבי ה-Visuospatial Working Memory וה-Pursuit Eye Movement. לחולים בסכיזופרניה יש פחות רצפטורים לניקוטין. שימוש בניקוטין מהווה לכן טיפול עצמי בחולים אלה

ל-50 P gating response, הפרעה קוגניטיבית וסכיזופרניה⁶. פקטורים פסיכוסוציאליים המשפיעים על שיעורי העישון הגבוהים בסכיזופרניה הם השכלה נמוכה, עוני, חוסר תעסוקה, השפעה של חברים ומוטיבציה נמוכה להפסקת עישון.

עישון בחולים הסכיזופרניים מצטרף לגורמי הסיכון האחרים למחלות לב וכלי דם, המופיעים אצלם בשכיחות גבוהה: השמנה, יתר לחץ דם, הפרעה בשומני הדם, חוסר פעילות גופנית, סוכרת והסינדרום המטבולי. כתוצאה, תוחלת החיים של החולים בסכיזופרניה קצרה בכ-20 שנה מזו של האוכלוסייה הכללית.

טיפול בהפסקת עישון – למרות המשמעות הרבה שיש לעישון בהגדלת התחלואה והתמותה בחולים הסכיזופרניים, המוטיבציה שלהם להפסיק לעשן היא קטנה ביותר בעיקר עקב ההשפעות ה"חיוביות" של העישון על הסימנים השליליים, על תופעות הלוואי של התרופות ועל הקשב והתפקוד הקוגניטיבי. הטיפול בהפסקת עישון דורש, על כן, התערבות לגיוס מוטיבציה. בהמשך יש להתייער לפקטורים הפסיכוסוציאליים ולהקל על החולה בהתמודדות היומיומית שלו. שינוי בטיפול התרופתי למחלה היסודית עשוי להיות מועיל. חולים שטופלו בנוגדי פסיכוזה אטיפיים, בעיקר קלזופין, הצליחו יותר בגמילה מעישון מאשר חולים שטופלו בתרופות הטיפות. טיפול בהלידול היה קשור עם הגברת העישון⁸. עבודה מבוקרת, כפולת סמיות, שפורסמה לאחרונה הראתה כי Olanzapine הקטין את תסמיני הגמילה ואת הדהף לעשן⁹. תוספת של מדבקת ניקוטין הוכחה גם היא כמסייעת לתהליך גמילה. תוספת של Bupropion הראתה תוצאות חיוביות עם שיפור גם בקשב ובזיכרון. היעילות של Varenicline טרם הוכחה בחולים סכיזופרניים. לעומת זאת, יש דיווח על החרפת סימפטומים פסיכיאטריים וחולי סכיזופרניה שטופלו ב-Varenicline¹⁰.

לסיכום, חולים הסובלים ממחלות פסיכיאטריות מעשנים יותר ומתקשים להפסיק לעשן עקב ההשפעות הפיזיולוגיות של הניקוטין ותסמיני הגמילה הקשים יותר בחולים אלה. חולים הסובלים מדיכאון או מחזרה זקוקים לתכנית ייחודית להפסקת עישון, תכנית שהיא גמישה יותר וכוללת ירידה הדרגתית בכמות הסיגריות ושימוש בתחליפי ניקוטין כמו גומי לעיסה או מדבקות ניקוטין. נוגדי דיכאון, CBT, פעילות גופנית אירובית והתייחסות למנגנוני התמודדות נמצאו יעילים להפסקת עישון בחולים הסובלים מדיכאון בהווה או בעבר. רצוי כי הטיפול בגמילה מעישון ייעשה על ידי המטפל הקבוע ולא בתכנית גמילה סטנדרטית. הטיפול בהפסקת עישון בסכיזופרניה דורש גיוס מוטיבציה של החולה והוא חלק מהטיפול הנפשי הכוללני. ניתן להיעזר בתרופות Bupropion ו-Varenicline אך השימוש בהן בחולים פסיכיאטרים דורש זהירות יתר.

פרופ' צבי זמישלני, מנהל המרכז לבריאות הנפש גאה, פתח תקוה

ותחושת הרחק.

טיפול בהפסקת עישון – מחקרים הראו כי גורמים המקשים על הפסקת עישון בחולים הסובלים מהפרעות חרדה הם הפחד מהופעת החרדה (Sensitivity Anxiety), תחושות שליליות (Negative affect) וסף נמוך לסבילות של מצוקה (Distress tolerance)⁶. גמילה מניקוטין מתבטאת, בין היתר, בתחושות של חרדה, אי שקט וחוסר סבלנות. חולים בהפרעות חרדה רגישים במיוחד לתופעות אלו, דבר המקשה על הגמילה.

גורם מקשה נוסף הוא ההשפעה של הניקוטין על התהליכים הקוגניטיביים והקשב אשר לעתים נפגעים במצבי חרדה, בעיקר בחולי PTSD (Posttraumatic Stress Disorder). שימוש בניקוטין הוצע אכן כטיפול ב-ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).

למרות הבנת הקושי של חולי חרדה להיגמל מעישון, טרם פותחו תכניות גמילה ייחודיות לחולים אלה. תוספת של נוגדי חרדה (בנווריאפינים או בוספירון) הביאה לתוצאות שאינן חד משמעיות. עבודה אחת בחולים PTSD הראתה כי במהלך תשעה חודשים, 12 אחוז מהחולים הצליחו להיגמל על ידי טיפול גמילה שקיבלו מהמטפל האישי שלהם, לעומת שלושה אחוזים שטופלו בתכנית סטנדרטית לגמילה מעישון⁷. למטפל במחלה היסודית יש יתרון כמטפל בגמילה מעישון שכן קיימת כבר ברית טיפולית עם המטפל, הקשר הטיפולי נמשך גם אם המטפל טרם הצליח להיגמל ויש בכך גם יעילות כלכלית שכן הטיפול בהפסקת העישון נעשה כחלק מהטיפול הכוללני.

עישון וסכיזופרניה

הקשר המשמעותי והמוכר ביותר לעישון הוא האבחנה של סכיזופרניה. כ-70-85 אחוז מהחולים הסכיזופרניים מעשנים, בעיקר החולים הכרוניים. ב-meta-analysis שבוצעה על פי 42 מחקרים מ-20 מדינות, נמצא כי שכיחות העישון בחולי סכיזופרניה היא פי 5.9 מאשר באוכלוסייה הכללית. 50 אחוז מחולים אלה הם מעשנים כבדים (מעל 25 סיגריות ליום). חולים בסכיזופרניה מעשנים יותר בכל שאיפה של סיגריה ורמות הניקוטין בדמם גבוהות בהשוואה לאוכלוסייה הרגילה המעשנת כמות דומה.

העישון מוריד את הרמה בדם של התרופות האנטי-פסיכיות על ידי שפעול הציטוכרום P450 A2¹. ברשימת התרופות המושפעות נכללים אולנזפין, קלזופין, הלידול ו-Fluphenazine. כתוצאה ממנגנון זה יש ירידה בתופעות הלוואי של התרופות כמו התופעות האקסטרה-פירמידליות. גורם תורם נוסף לעישון בחולים אלה הוא הקטנת "הסימנים השליליים" של המחלה על ידי העלאת רמות הדופאמין בקורטקס הפרי-פרונטאלי.

מחקרים הצביעו גם על מערכות נוספות שעליהן משפיע הניקוטין בחולים סכיזופרניים. לחולי סכיזופרניה יש לעתים קרובות הפרעות קוגניטיביות וחוסר יכולת להתעלם ממידע לא נחוץ. הפרעה זו נקשרה לאבנורמליות ב-Sensorimotor Gating ותגובה פיזיולוגית אופיינית לגירוי שמיעתי חוזר המתבטאת במדידה של P50 Evoked response. עישון סיגריות או שימוש במסטיק ניקוטין מתקן באופן זמני את ה-Sensory Gating בחולים סכיזופרניים. ממצאים דומים נמצאו גם לגבי ה-Visuospatial Working Memory-1 Smooth Pursuit Eye Movement. לחולים בסכיזופרניה יש פחות רצפטורים לניקוטין. שימוש בניקוטין מהווה, לכן, טיפול עצמי בחולים אלה.

מחקרים גנטיים מצאו קשר בין הרצפטור הניקוטיני (α7 subunit), תגובה ירודה

.....(שימונה ביבילוגרפיה).....

1. Laser K, et al. Smoking and mental illness: A population- based prevalence study: JAMA 2000; 284(20):2606-2610.
2. Glassman AH, Cigarette Smoking: Implications for Psychiatric Illness: Am J Psychiatry 1993; 150: 546-553.
3. Hitsman B, et al. History of depression and smoking cessation outcome: A meta-analysis. J Consulting and clinical psychology, 2003;71(4):657-663.
4. Lerman C, et al. Depression and self medication with nicotine: The modifying influence of the dopamine D4 receptor gene. Health Psychology 1998;17(1):56-62
5. Breslau N & Johnson EO. Predicting smoking cessation and major depression in nicotine-dependent smokers. Am J of Public Health, 2000; 90(7):1122-1127.

6. Ziedonis D, et al Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health Report. Nicotine & Tobacco Research, 2008;10(12): 1691-1715.
7. McFall M et al. Improving the rates of quitting smoking for veterans with posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 2005; 162: 1311-1319.
8. Fagerström K and Aubin HJ. Management of smoking cessation in patients with psychiatric disorders. Current Medical Research and Opinion, 2009; 25(2):511-518
9. Rohsenow DJ et al. Olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. Exp Clin Psychopharmacol 2008;16:215-222
10. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. AM J Psychiatry 2007;164:1269.