

עיניים

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא רפואת עיניים | אוקטובר - נובמבר 09 | גיליון מס' 7

A Publication of The MEDICAL Group



מחסום דם רשתית

מבנה ותפקוד בעין התקינה
ובמצבים פתולוגיים

08

מחלות של שרירים חוץ עיניים

אבחנה וטיפול בממצא של הגדלת
שרירים חוץ עיניים

34

ראייה ירודה

אביזרים לשיקום ראייה ירודה ותפקוד

42

דבר העורך



קוראים יקרים,

גיליון זה של מדיסין עיניים משקף את מורכבותה של רפואת העיניים המצריכה, אולי יותר מכל תחום אחר ברפואה, חלוקה לתת התמחויות כגון אופטומטריה ושיקום ראייה לקויה, אוקולופלסטיקה, גלאוקומה, קרנית, רשתית, רפואת עיניים בילדים, נירואופתלמולוגיה ועוד. לכן, קידום תחומים אלה, תוך עשיית שימוש במיטב הידע, הטכניקה והציוד העדכניים המשמשים ברפואת העיניים המתקדמת בעולם המערבי, הטמעת טכנולוגיות חדשות, הכשרת רופאים וביצוע מחקרים בסיסיים וקליניים, עומדים לנגד עינינו ומהווים בסופו של דבר מענה מיטבי ומקצועי למטופלים. עם זאת ועל אף ההתקדמות הטכנולוגית והעמקת הידע בתחום, מחלות עיניים רבות עלולות לפגוע בראייה ואף לגרום לעיוורון ושכיחותן של כמה מהן ממשיכה לעלות מדי שנה ופוגעת במיליוני אנשים ברחבי תבל, פגיעה הכרוכה, כמובן, גם בעלויות כספיות גבוהות.

VISION 2020, תכנית ארגון הבריאות העולמי למניעת עיוורון, מרגישה כי 75 אחוז מכל מקרי העיוורון בעולם ניתנים למניעה בעזרת הידע הרפואי הקיים היום ומטרתה היא לצמצם את הפער בין הידע לבין המצב הקיים באוכלוסייה. לצורך כך פועלות במספר מדינות תכניות ארציות לרפואת עיניים מונעת, המוכיחות כי להעלאת המודעות בציבור ולצעדי המניעה המתבטאים באיתור ובאבחון מוקדם של חולים יש עלות-תועלת מוכחת. לקראת שבוע המודעות בבריאות העין שיתקיים בחודש דצמבר הקרוב, אנו נותנים במה לגברת נדן הולנדר, מנכ"ל "לראות", העמותה לחקר בריאות העין ומניעת עיוורון בישראל, היוצאת בקול קורא לאנשי מקצוע וארגונים שעוסקים בבריאות העין לצאת ולעשות על מנת לצמצם את הנזקים הבריאותיים והכלכליים ההולכים וגדלים.

בחלקו המדעי של המגזין, פרופ' אקסר-סיגל וחבריה מתארים מחקר מקומי שבדק הזרקת Bevacizumab (אווסטין) כטיפול הצלה ברטינופתיה של הפגות ומביאים את תוצאותיו. ד"ר ברק ופרופ' לבנשטיין מעוררים אופטימיות רבה במאמרים על חידושים בטיפול בניזון רשתית, התרופות החדשות ויכולת ההקרנה המבוקרת. ד"ר בור, ד"ר לוסקי ופרופ' הריס מביאים את מסקנות כנס ה-ARVO האחרון וכנס הגלאוקומה שנערך השנה בבוסטון, תוך התמקדות בקשר זרימת דם לעצב הראייה ולגלאוקומה. ד"ר אורחי, ד"ר רובנשטוק וד"ר קליש עוסקים בקשר שבין הביטוי העיני לתפקוד בלוטת המגן במחלת גרייבס ומציעים דרכי טיפול. ד"ר רייך, ד"ר בן אמיתי וד"ר שניר סוקרים את הסיכונים והחידושים בטיפול בגידולים השפירים השכיחים בינקות, ואילו ד"ר אבישר וד"ר יסעור מתמקדים הפעם במחלות של שרירים חוץ עיניים. ד"ר לבנת ואנוכי כותבים על חשיבות הבנת מערכות חלבוני החיבור לפיתוח גישות טיפוליות ותרופות חדשות במטרה למנוע נזק לראייה, כמו גם ד"ר חבוט-וילנר וד"ר שולמן המבקשים להקטין את מספר מקרי העיוורון בהתייחס לטיפול במחלת האובאיטיס. לבסוף, כותב האופטומטריסט אבי עבודי על שימוש באביזרים אופטיים במצבים של ראייה ירודה ולשיקום תפקודי של המטופל.

כולי תקווה כי תמצאו בגיליון זה כלים יעילים לעבודתכם.

פרופ' דב וינברג

מנהל מערך העיניים, המרכז הרפואי רבין,

מומחה למחלות וניתוחי רשתית חוקר ומרצה

בחוץ לרפואת עיניים, אוניברסיטת תל אביב

עורכת: אסתר קטן **עורך מדעי:** פרופ' דב וינברג **עיצוב גרפי:** רונן סאס **כתבים:** ג'ודי כהן **משתתפים:** נדן הולנדר, ד"ר תמי לבנת, פרופ' דב וינברג, פרופ' רות אקסר-סיגל, ד"ר יונינה רון, פרופ' דב וינברג, ד"ר רונית פריילינג, פרופ' לאה סירוטה, ד"ר משה שניר, ד"ר אהוד רייך, ד"ר בן אמייתי, ד"ר עדיאל ברק, פרופ' ענת לבנשטיין, ד"ר עילית בור, ד"ר משה לוסקי, פרופ' אלון הריס, ד"ר זוהר חבוט-וילנר, ד"ר שירי שולמן, ד"ר ענבל אבישר, ד"ר יפתח יסעור, ד"ר דוד אורחי, ד"ר אייל רובנשטוק, ד"ר הדס קליש, אבי עבודי **מנכ"ל:** שלמה בואנו **סמנכ"ל:** חניית בואנו **מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור **מנהלת הפקה:** מגי ליצ' **מחלקת כספים:** תמר בקר, טלי פירשטיין **מערכת:** פורום מדיה בע"מ, רחוב הברזל 34 תל אביב טל. 03-7650500 **פקס:** 03-6493667 **כתובת למשלוח דואר:** מדיקל, ת.ד. 53378 תל אביב 61534 **דוא"ל:** info@themedical.co.il

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות **לפורום מדיה בע"מ** אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הם 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 והם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן. **אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך**

טלל כתובת לפקס: 03-6493667 **ט.ל.נ.**



006

רפואה מונעת בתחום בריאות העין בישראל

לקראת שבוע המודעות בבריאות העין שיתקיים בדצמבר, על הצורך בפיתוח תכנית לרפואה מונעת בתחום העיניים בישראל | **נדן הולנדר**

008

מחסום דם רשתית

מבנה המד"ר, החלבוניים היוצרים את המחסומים והבקרה על פתיחה וסגירת המחסומים בתפקוד תקין ובמצבים פתולוגיים ברשתית | **ד"ר תמי לבנת, פרופ' דב וינברגר**

012

טיפול הצלה באוסטין ברטינופתיה של הפגות

תיאור סדרה של תימונות עם ר"פ פוסטריורי, שקיבלו טיפול הצלה ב-IVB | **פרופ' רות אקסר-סיגל, ד"ר יונינה רון, פרופ' דב וינברגר, ד"ר רונית פרילינג, פרופ' לאה סירוטה, ד"ר משה שניר**

016

המנגיומות קפילריות של העפעף והארובה בילדים

סימונים וחידושים בטיפול בגידולים השפירים השכיחים ביותר בגיל הינקות | **ד"ר אהוד רייך, ד"ר דן בן אמיתי, ד"ר משה שני**

020

חידושים בטיפול בניזון רשתית

בדרך לטיפול חדש בניזון הרשתית, תרופות נוספות והקרנה מבוקרת | **ד"ר עדיאל ברק, פרופ' ענת לבנשטיין**

024

הקשר בין זרימת דם לגלאוקומה

מדידות של זרימת הדם בעיניים הן ה"נשא החם" מבחינת המחקר בגלאוקומה. סקירת מסקנות כנס ה-ARVO וכנס הגלאוקומה האחרון בבוסטון | **ד"ר עילית בור, ד"ר משה לוסקי, פרופ' אלון הריס**

030

אובאיטיס - מחלה דלקתית תוך עינית

הקשר של אובאיטיס למחלות אחרות, אבחון נכון וטיפול מתאים | **ד"ר זוהר חבוט-וילנר, ד"ר שירי שולמן**

034

מחלות של שרירים חוץ עיניים

על הגישה לאבחנה וטיפול בממצא של הגדלת שרירים חוץ עיניים | **ד"ר ענבל אבישר, ד"ר יפתח יסעור**

040

אופתלמופתיה של מחלת גרייבס

התהליך הארובתי והקשר בין הביטוי העיני לתפקוד בלוטת המגן | **ד"ר דוד אזרחי, ד"ר אייל רובנשטוק, ד"ר הדס קליש**

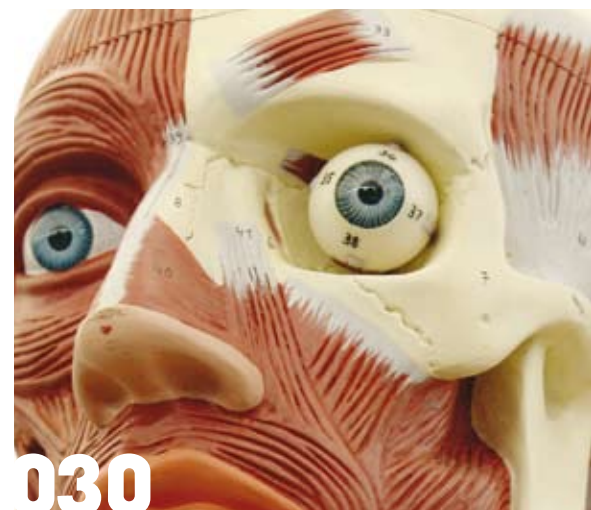
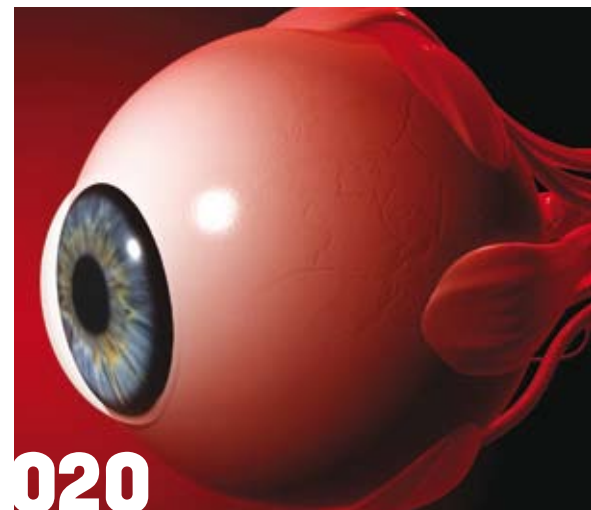
042

עזרים לראייה ירודה

אביזרים לשיקום ראייה ירודה ושיקום תפקודי של המטופל | **אבי עבודי**

046

חדשות ומחקרים אחרונים



רפואה מונעת בתחום בריאות העין בישראל

בישראל, אדם שמתעורר מקבל מהביטוח הלאומי תמיכה שנתית בעלות של כ- 31 אלף שקל. המדינה משלמת כ- 62 מיליון שקל בכל שנה למצטרפים החדשים למעגל החשיכה. לקראת שבוע המודעות בבריאות העין שיתקיים בדצמבר, מה עוד ניתן לעשות כדי לצמצם את הנזקים הבריאותיים והכלכליים ההולכים וגדלים

נדן הולנדר

על פי מחקר קנדי חדש¹ שהתפרסם ב-23 ביוני 2009 על ידי איגוד רופאי העיניים הקנדי ועמותת CNIB², עלות אובדן הראייה בקנדה היא 15.8 מיליארד דולר בשנה. לדברי פרופ' אלן קרוס, מנהל מחלקת העיניים באוניברסיטת דלהווי ולשעבר נשיא איגוד רופאי העיניים הקנדי, עלויות אלו צפויות לגדול ואף להכפיל את עצמן בשנים הקרובות, ולהעמיס על מערכת הבריאות אלא אם כן תתבצע פעולה דחופה בעניין. הסטטיסטיקה המדאגה מדגישה את הצורך הדחוף בפיתוחה של תכנית בריאות כוללת לבריאות העין. על התכנית להתייחס לכל ההיבטים של בריאות העין ואובדן הראייה. לדוגמה, ניתן להוריד את העלויות הכלכליות והאנושיות של אובדן הראייה על ידי התערבות ברפואה מונעת בעלת עלות-תועלת ברורה, גנישות טובה ויעילה יותר לטיפולים רפואיים, שיקום תעסוקתי ושירותים נלווים ללקויי ראייה. בכל שנה שבה לא נעשה דבר, יותר מ-45 אלף קנדים מאבדים את ראייתם.

"כארגון הגדול ביותר ללא מטרת רווח בנושא בריאות העין בקנדה, אנו מעוניינים לשתף פעולה עם הממשלה והסקטור הפרטי כדי לתכנן ולבנות את המדיניות העתידית למימון שירותי הבריאות למען אוכלוסיית לקויי הראייה, אך על הממשלה לפעול עכשיו ולשים את בריאות העין בסדר עדיפויותיה", מסר מנכ"ל CNIB.

המצב בעולם

VISION 2020, תכנית ארגון הבריאות העולמי למניעת עיוורון, מדגישה כי 75 אחוז מכל מקרי העיוורון בעולם ניתנים למניעה בעזרת הידע הרפואי הקיים היום ומטרתה היא לצמצם את הפער בין הידע לבין המצב הקיים.

פרופ' Hugh Taylor מאוסטרליה מציין במאמרו³ כי יש צורך בתכניות לאומיות המתאימות לכל מדינה ומדינה, אך מדגיש את התערבות הממשלה כגורם עיקרי למניעת עיוורון, לצד פרויקטים של ארגונים התנדבותיים אשר יכולים לעודד את הממשלה לפעילות של רפואה מונעת. עם זאת הוא מציין בסקירתו

כי במקביל להתארכות תוחלת החיים בעולם המערבי מתרחבים השירותים הרפואיים הניתנים בתחום מחלות ה-AMD, ניוון מרכז הראייה תלוי גיל, רטינופתיה סוכרתית וגלאוקומה המופיעות בגיל המבוגר.

ומה קורה בינתיים בעולם? בפורטוגל נערך מחקר⁴ על השימוש בניידת עיניים כמקור הכנסה לצד בדיקות לאוכלוסיית מיעוטי היכולת. באנגליה, השימוש בניידת עיניים לסריקות אוכלוסיה עם סוכרת לגילוי חולי רטינופתיה סוכרתית, הוא נפוץ מאוד. בשנת 2003 אימץ הקונגרס בארצות הברית הפעלת ניידת לסריקת בדיקות עיניים⁵ עם דגש על גלאוקומה. מטרת הפרויקט היתה העלאת המודעות לצורך בבדיקות עיניים שנתיות כאמצעי מניעה ועידוד חברי הקונגרס להחיל את השימוש בניידות במדינות השונות. באוניברסיטת יוסטון בארצות הברית¹⁰ פועלת ניידת לבדיקות עיניים עבור משפחות בעלות הכנסה נמוכה, המגיעה לבתי ספר, למרכזי דיור מוגן ומרכזים קהילתיים, לבתי תמיכה לנוער בסיכון ולפרויקטים ומרכזי דיור מוגן מסובסד.

המצב בישראל ופעילות מקדמת

בכל שנה מתעוררים בישראל כ-2,000 אזרחים, חלקם בגלל העדר תכנית ממשלתית לרפואה מונעת בתחום העיניים. אמנם עדיין אין בישראל מחקר בסדר גודל של המחקר שהתפרסם בקנדה, אך הנתונים המעטים הקיימים מדגישים את הצורך בפיתוח רפואה מונעת בעיניים גם בישראל. ההשלכות הכלכליות הכרוכות באובדן ראייה ב-2007 מוכיחות כי פיתוח תכנית מניעה ארצית הוא יותר ממוצדק: כל אדם שמתעורר מקבל בממוצע מהביטוח הלאומי תמיכה שנתית של כ-31 אלף שקל, כלומר המדינה משלמת כ-62 מיליון שקל בכל שנה למצטרפים החדשים למעגל החיים בחשיכה. עלות פרויקט הניידת (ראו בהמשך הרחבה) לבדיקות עיניים לאוכלוסיית קשישים מעוטי יכולת, עם דגש על יוצאי ברית המועצות ויוצאי אתיופיה, היא כמיליון ומאה אלף שקל לשנה, עם אפשרות סבירה להוריד את מספר המתעוררים בעשרה אחוזים. במילים אחרות, בזכות הפרויקט ניתן לחסוך למדינה חמישה מיליון ומאה אלף שקל

קול קורא לאנשי מקצוע וארגונים שעוסקים בבריאות העין

לקראת חנוכה, חג האורים, עמותת לראות יוזמת שבוע מודעות לבריאות העין בשיתוף איגוד רופאי העיניים ובתמיכת משרדי הבריאות והחינוך. מטרת הקמפיין היא להעלות על סדר היום את חשיבות רפואה מונעת בתחום בריאות העין, להעביר מידע על מחלות עיניים שעלולות לגרום לעיוורון, לתת דגש על אבחון מוקדם, להציע בדיקות עיניים חינם וכן לגייס כספים למחקר בנושא בריאות העין באמצעות מכירת נרות חנוכה.

התכנית עדיין פתוחה. הנכם מוזמנים להגיש הצעות לפרויקטים לשבוע המודעות בנושא בריאות העין, כגון: מתן הרצאות ברחבי הארץ, אירוח הרצאות, בדיקות חינם לקהל, כתיבת מאמרים, הצעות לתכנים ולחומר פרסומי, השתתפות בכנס המרכזי בתל אביב, מודעות בעיתונות, תרומה כספית לקמפיין ועוד. כל יוזמה יצירתית להעלאת המודעות הציבורית – מבורכת.

אנו בטוחים שתרומתכם בהשתתפות בשבוע המודעות לבריאות העין תשפיע על הצלחת הקמפיין למען קידום הרפואה המונעת בעיניים בישראל.

פניות להשתתפות וליוזמות: Nadine@eyes.org.il או בטל': אביבה 03-7447710

עדיין מתעורר משום שלא נברק במועד¹.

מטרת פרויקט ניידת העיניים, שתופעל בניהול מערך העיניים של המרכז הרפואי רבין, היא לצמצם את מספר החולים במחלות הגורמות לעיוורון לפחות בעשרה אחוזים (כ-50 אלף חולים). הכוונה היא להפעיל ניידות לכיצוע בדיקות בקהילה, במרכזי יום, במתנ"סים, בבתי אבות, בדירוג מוגן וכדומה, וללוות את הפרויקט במחקרי הערכה.

על תרומתו של פרויקט זה, כפי שהופעל במרכז לגלאוקומה בבית החולים שיבא, תל השומר, ראו מאמר על תוצאות של 10,000 נבדקים בארבע שנים², כאשר מחצית מהנבדקים היו מעל גיל 50, רובם במקומות עבודה. הפרויקט הסתיים לאחר 12 שנה. ניידת דומה פועלת זה למעלה מעשור גם במחלקת עיניים בבית החולים שערי צדק בירושלים. הניידת פעילה ברוב שכונות הבירה והיא משרתת את כלל האוכלוסייה, וגם בבית החולים סורוקה בבאר שבע פועלת ניידת לבדיקות ואבחון של אוכלוסייה רחוקה אשר זמינת הרפואה עבודה נמוכה.

לסיכום, הנתונים בארץ ובעולם שפורטו לעיל, לצד העובדה שלמדינת ישראל עדיין אין תכנית למניעת עיוורון-לא-הכרחי, מנמקים, להערכתנו, את הצורך בהפעלת פרויקט הניידת כפתרון ראשוני, חלקי אמנם אך חשוב, לרפואה מונעת ולמניעת עיוורון בקרב האוכלוסייה החלשה ביותר בישראל, בני 50 פלוס וקשישים מקרב עולי מדינת חבר העמים ואתיופיה.

נדן הולנדר, מנכ"ל לראות, העמותה לחקר בריאות העין ומניעת עיוורון בישראל

בשנה. בנוסף, במסגרת ההנחיות לבדיקות רפואה מונעת לקשישים בקהילה מטעם משרד הבריאות³ פורסמו קריטריונים⁴ לבדיקות נדרשות ותדירותן. קיימת אחדות דעים מקצועית שההתערבות המונעת מועילה מבחינה בריאותית ושהתועלת עולה על העלות.

עד שהממשלה תתפנה לפיתוח תכנית ארצית כוללת, פועלים בישראל מספר גופים לטובת קידום רפואה מונעת בעיניים:

תכנית סיקור לאיתור בעיות בשמיעה ובראייה באוכלוסייה המבוגרת מופעלות בישראל זה למעלה מעשר שנים ביותר מ-20 ישובים ברחבי הארץ על ידי אש"ל - האגודה לתכנון ולפיתוח שירותים למען הזקן בישראל, בשיתוף קופות החולים והרשויות המקומיות. ממצאי מחקר הערכה⁵ שבדק את השפעתן של בדיקות אלו מלמדים על חשיבות איתור חולים, שהוא גם גורם המניע תהליך של אבחון וטיפול.

עמותת לראות, העמותה לחקר בריאות העין, יזמה מצידה השנה מספר צעדים בתחום, ביניהם הקמת ועדה משותפת למשרד הבריאות ולמשרד החינוך בנושא רפואה מונעת בעיניים בקרב ילדים. חברי הוועדה המשותפת (עליה נמנים ד"ר עליזה רובין, פרופ' גרוזי, פרופ' אריה סולומון, ד"ר יאיר מורד, ד"ר ברכה ברכה וד"ר יפה שבת) התחילו את יזמתם ובהם עלה הצורך במדיניות ברורה לרפואה מונעת בעיניים לילדים ובניית תכנית סקר ארצית, כמו גם ההמלצה לבצע בדיקות סקר בטיפות חלב, המכסות כ-95 אחוז מהאוכלוסייה (הסטנדרט האמריקאי הוא בדיקות אצל ילודים לאחר הלידה בבתי החולים). עוד עלה הצורך במחשוב הבדיקות, בניית סטנדרטים, הדרכת רופאים וצורך בקניית ציוד רפואי לבדיקות עיניים עבור טיפות החלב, כמו גם חשיבות הגשת תכנית סריקה לסל הבריאות לשנת 2011 וההקפדה של מורים בישראל על מילוי טופס בדיקת עיניים לילדים. עוד יזמה השנה עמותת לראות הפקת לוח שנה 2009-2010 עם מסרים של רפואה מונעת בעיניים ובהג חנוכה הקרוב תציין העמותה, בשיתוף איגוד רופאי העיניים ובתמיכת משרדי הבריאות והחינוך, את שבוע המודעות בבריאות העין בקרב הציבור הרחב, תחת הכותרת "כאנו חושך לגרש". זאת במטרה להעלות על סדר היום הציבורי את חשיבות בדיקות העיניים במעגל החיים כאמצעי למניעת מחלות ולמניעת עיוורון.

יוזמה אחרת, המנהלת על ידי קרן אמריקאית ובשותפות עם הסוכנות היהודית, היא פרויקט Vision, המתמקד באוכלוסייה נזקקת בקרב אתיופים במרכזי קליטה ובדואים בדרום. מספר הנבדקים בפרויקט זה הוא קטן והדגש הוא על בדיקות עיניים כלליות. הבחוקים הם צוותים רפואיים מתגוררים מארצות הברית, העובדים בשיתוף עם מרכזים רפואיים בישראל⁶.

פרויקט ניידת העיניים בישראל

פתרון ראשוני, חלקי אך חשוב, לרפואה מונעת ולמניעת עיוורון בקרב האוכלוסייה החלשה ביותר בישראל (בני 50 פלוס וקשישים מקרב עולי מדינות חבר העמים ואתיופיה) הוא הפעלת ניידות לבדיקות עיניים, שיגיעו לאוכלוסייה המבוגרת שאינה נגישה או אינה מודעת לצורך בבדיקות עיניים תקופתיות. מחקרים מציינים כי למרות שחל שיפור בסוגי הטיפול הקיימים, חלק מהחולים

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

המחקר הקנדי

*Canadian Ophthalmological Society (COS) - www.eyesite.ca

**CNIB - www.cnib.ca

פרויקט הניידת

רקע

הערכת שעורי שכיתות והיארעות העיוורון והגורמים לכך בישראל 1998-2003. עורך: ד"ר יור שוהם

בהשתתפות פרופ' וינברג, פורסם ב-IMAG, 2006:8,880-1.

קידום בריאות רפואה מונעת בגיל המבוגר-המלצות הועדה בששא, מטעם המועצה הלאומית לגריאטריה עורכים: ד"ר אלי רוזנברג וד"ר איריס רסולי דצמבר 2003, עידכון יולי 2004. (ראו נספח ב: הנחיות לבדיקות (רפואה מונעת לקשישים בקהילה).

משאב, מאגר מידע ארצי לתכנון בתחום הזקנה, אשל, מסן ברוקליין, שנתון קשישים 2008.

בדיקות סיטון לאיתור בעיות בשמיעה ובראייה מחקר הערכה נ" נטע בנטור וסלבלנה צ'חמיו, פרסומי מסן. ברוקליין 2003.

5. Early detection of Glaucoma by a mobile unit-results from 10000 examinees, Kurtz

S, Goldenfeld M, Melamed S. Tel Hashomer. Harefuah, 2000 Feb; 15; 138(4):273-6

6. Project Vision - www.projectvision.com

Ongoing Missions+Eye Mobile used by Ben Gurion University

המצב בעולם

7. Eye Health in the Future-Hugh R.Taylor, Community Eye Journal, Australia, September 2008.

8. Analysis of economic viability of a mobile eye clinic, Lima LH, Sousa LB, Portugal, Arq Bras Oftalmologia September 2005.

9. New Mobile Glaucoma Screening Vehicle Unveiled on Capitol Hill; Friends of the Congressional Glaucoma Caucus Foundation Dedicate Vehicle to Home State Care for Glaucoma Patients.

10. University of Houston College of Optometry http://www.opt.uh.edu/ The Mobile Vision Unit Project's

מחסום דם רשתית מבנה ותפקוד בעין התקינה ובמצבים פתולוגיים

הבנת מורכבות מערכות חלבוני החיבור, ה-Tight junctions, ותורמתן לשלמות המחסומים הנוצרים בין תאי אפיתל לתאי אנדותל, נמצאת רק בתחילתה אך חשיבותה רבה וחיונית לפיתוח גישות טיפוליות חדשות, ליעול הכנסת תרופות לרשתית ולמציאת אתרי פעולה לתרופות חדשות במטרה לעצור ואולי אף למנוע את הנזק לראייה

ד"ר תמי לבנת, פרופ' דב וינברגר

רשתית העין מקבלת אספקת דם משני מקורות, רטינלי וכורואידלי: העורק הרטינלי מזין רק את חלקה הפנימי של הרשתית בעוד שכלי הדם של הכורואיד מספקים דם לחלקה החיצוני של הרשתית ולאזורים נוספים בעין.

רשתית העין חייבת להיות מופרדת לחלוטין מנזלי הדם כדי שתהליך הראייה יהיה תקין. הפרדה זו נוצרת על ידי קיום שני מחסומי דם-רשתית (מד"ר), האחד חיצוני בכורואיד והשני פנימי בכלי הדם הרטינליים.

מד"ר מאפשרים בקרה הדוקה על האיוון האוסמוטי, ריכוזי מלחים ומעבר של מזון כגון סוכר, שומנים וחומצות אמינו, וכמו כן מונעים כניסת חומרים העלולים להזיק לתפקוד התקין של הרשתית. בנוסף, המד"ר מבודדים את הרשתית מבחינה אימונולוגית על ידי מניעת כניסת תאים ונוגדנים של המערכת האימונית.

כיצד נוצרים מחסומי הדם ברשתית? רצף הדוק של חלבוני חיבור (tight - TJ junctions) מהדקים את הקשר בין תאים סמוכים ולא מאפשרים מעבר חופשי של נוזלים וחומרים בין התאים אלא על ידי בקרה קפדנית. את המד"ר החיצוני בונים תאי האפיתל הפיגמנטרי הרטינלי (RPE) המצויים בין הכורואיד לבין שכבת הפוטורצפטורים. את המד"ר הפנימי יוצרים תאי האנדותרל של הכלים המקרווסקולריים הרטינליים, ובשונה מכלי הדם של הכורואיד, דופן כלים אלה אינה מחוררת והם כלים אטומים לחלוטין.

שבירה של מד"ר מלווה בהסננה לא מבוקרת של נוזלים, מאקרומולקולות ותאים ועלולה להוביל לפגיעה עד אובדן הראייה במחלות כגון סוכרת, רטינופתיה של הפגות, ניוון מרכז הראייה של הגיל המבוגר (Age related Macular - AMD)

(Degeneration) ועוד.

בסקירה זו נתמקד במבנה מד"ר, בחלבוניים היוצרים את המחסומים ובבקרה על פתיחה וסגירת המחסומים בתפקוד תקין ובמצבים פתולוגיים ברשתית.

מד"ר חיצוני - תאי האפיתל הפיגמנטרי הרטינלי RPE -

מחסום הדם החיצוני של הרשתית בנוי מתאי אפיתל רטינליים - RPE. זוהי אוכלוסיה חד שכבתית של תאים פיגמנטריים פולריים. בחלק האפיקלי תאי ה-RPE קרובים מאוד לפוטורצפטוריים, בעוד שהצד הבאזלי פונה לממברנת ברוקס ולכלי הדם הפתוחים של הכורואיד (תמונה 1א). המחסום מבקר את כניסתם של מלחים, מזון ונוזלים מכלי הדם הפתוחים של הכורואיד לחלקה החיצוני של הרשתית ואת סילוק חומרי פסולת משאריות תהליכי הראייה המתקיימים בפוטורצפטורים אל הדם הכורואידלי. ממברנת ברוקס המצויה בין כלי הדם לתאי ה-RPE בנויה בעיקר מקולגן, פיברונקטין ולמינין ומהווה שלד חוץ-תאי אידיאלי לתמיכה בתאי האנדותרל הכורואידאליים ותאי ה-RPE.

תאי ה-RPE מתפקדים באופן שונה בכיוון הפוטורצפטורים ובכיוון הקפילרות של הכורואיד. תפקידו העיקרי של ה-RPE בכיוון הפוטורצפטורים הוא פגוציטוסיס של הריסקות ומיחזור של פיגמנט הראייה במעגל החושך/אור, בעוד שבכיוון הכורואיד התפקיד העיקרי של ה-RPE הוא הולכה סלקטיבית מהדם ואל הדם. קיימת שונות גדולה במבנה הממברנה האפיקלית והבאזלית המאפשר את תפקודו השונה של ה-RPE בכיוונים השונים. השונות בין הממברנה האפיקלית לבאזלית באה לידי ביטוי גם בהפרשתם של חומרים שונים מתאי ה-RPE לכיוון

הפוטורצפטורים או לכיוון הכורואיד. ההפרדה הפיזית בין הממברנה האפיקלית לבאזלית נעשית בעזרת שורה של חלבונים הידוק וחיבור, TJ, הממוקמים בממשק הבין תאי ויוצרים קשרים בין תא לתא.

מעבר חומרים דרך שכבת תאי ה-RPE הוא דו כיווני ויכול להתקיים בשני אופנים: 1. מעבר טראנס צלולרי - מעבר דרך התאים; 2. מעבר פארא צלולרי - מעבר בין התאים (תמונה 2).

המעבר הטרנס צלולרי מכוון ומבווקר על ידי שורה ארוכה של חלבונים טרנספורט אקטיביים הממוקמים באופן א-סימטרי בממברנה הבאזלית והאפיקלית. רוב המעבר הטרנס צלולרי הוא מעבר אקטיבי צורך אנרגיה, בעוד חלק קטן מהחומרים עוברים בשל מפלי ריכוזים ולחצים.

תנועת חומרים באופן פארא צלולרי נסמכת, לעומת זאת, על כוחות הידרוסטטיים ואוסמוטיים המאפשרים בעיקר מעבר של מולקולות קטנות. מעבר של מולקולות גדולות במסלול הפארא צלולרי מוגבל על ידי קיומם של חלבונים ה-TJ, המצמצמים את גודל המרווח למעבר חופשי בין התאים. הדסמוזומים, Adherent junction, וחלבונים נוספים משתתפים בארגון הקשרים בין תאי RPE ובנייה של מחסום הדם, ואחראיים יחד עם ה-TJ לחיבור בין השלד החוץ תאי (Extra cellular matrix - ECM) לשלד הפנים תאי (ציטוסקלטון).

מד"ר פנימי - אנדול רטינלי מיקרוקפילרי

עורק הרשתית המרכזי מספק דם לחלקה הפנימי של הרשתית. העורק זורם לאורכו של עצב הראייה ומתפצל לשלושה חלקים קפילריים: המעגלי, הפנימי והחיצוני. רשת כלי הדם המיקרוסקופיים מהווה את מד"ר הפנימי של הרשתית. תאי האנדול הבונים את כלי הדם מאופיינים במספר רב של TJ היוצרים קרוב בין תאי אנדול ומקטינים את האפשרות למעבר פארא צלולרי מהדם אל פנים הרשתית. תאי האנדול הבונים את כלי הדם מכוסים במעטפת של פריציטים ביחס מספרי כמעט זהה למספר תאי האנדול (בעוד שבכלי דם אחרים מספר הפריציטים יכול להיות קטן פי עשרה ממספר תאי האנדול). הפריציטים מפקחים על חוזקה של דופן כלי הדם, מפרישים חומרים חוץ תאיים (ECM) והם בעלי יכולת פאגוציטארי. בנוסף, הפריציטים הם תאיים מתכווצים שתומכים בורם הדם. ממברנה חוץ תאית דקה מפרידה בין הפריציטים לבין תאי האנדול הקפילרי ומאפשרת קשרים פיזיים בין שני אוכלוסיות התאים ומעבר הוראות ביולוגיות.

מד"ר הפנימי מלווה גם בתאי מאקרוגליה (תאי מולר ואסטרוציטים) שעוטפים את הפריציטים ומפרישים פקטורים וניורטרנסמיטורים המשפיעים על מידת חדירותם של כלי הדם. חוסר תפקוד של תאי מולר ידוע כתורם לשבירה של מד"ר הפנימי במצבים פתולוגיים שונים, כולל סוכרת. במצבים של חוסר חמצן או דלקת נמצא כי תאי מולר מפרישים VEGF (Vascular endothelial growth factor) הידוע כגורם לחידור כלי דם. לעומת זאת, ברשתית התקנה תאי מולר מפרישים PEDF (Pigment epithelium derived growth factor) שידוע כסותר את פעולת VEGF וכך מוריד את חדירות כלי הדם הקטנים של הרשתית. גם האסטרוציטים ממלאים תפקיד חשוב בבניית רשת כלי הדם של הרשתית ובתמיכה בהם. בשלב התפתחות הרשתית, האסטרוציטים נודדים ממרכז עצב הראייה להיקף, מכונים ומורים את הדרך (יחד עם הפריציטים) לכלי הדם המתפתחים.

מערכות הטרנספורט בממברנת תאי האנדול ממלאות תפקיד חיוני באספקת חומרי מזון, מלחים ומעבר הניורטרנסמיטורים לחלקה הפנימי של הרשתית. הפעילות הנמרצת של הרשתית בתהליכי הראייה וההעברה העצבית דורשות כמויות עצומות של אספקת אנרגיה. היות שמקורות האנרגיה התאית, כמו D-גלוקוז וחומצות אמינו, הם הידרופוביים, מד"ר הפנימי מגביל את יכולת הכניסה שלהם מהדם אל הרשתית. לכן, אחד התפקידים העיקריים של מערכת הטרנספורט בממברנת תאי האנדול היא הכנסה מאסיבית של חמצן וחומרי מזון מהדם לרשתית במטרה לספק את דרישות האנרגיה הגבוהות. עבודות אחרונות שעוסקות בלימוד תפקודו של מד"ר הפנימי מוכיחות כי תאי

האנדול של הקפילרות ברשתית מבטאים מגוון ייחודי, בלעדי ואופייני של טרנספורטרים ממברנליים שמפקחים באופן הדוק על כניסה ויציאה של מלחים, מולקולות, ניורטרנסמיטורים רעלנים ותרופות מהדם לרשתית ומהרשתית חזרה אל הדם.

Tight Junction - "הדבק" שבין התאים

TJ היא מערכת חלבונים המקרבת בין תאים סמוכים ומהווה את ה"דבק" העיקרי שמונע מעבר חומרים באופן פארא צלולרי (תמונה 3). במד"ר החיצוני, מערכת ה-TJ מחברת בין תאי RPE סמוכים, בעוד שבמד"ר הפנימי, TJ מצמידים תאי אנדול סמוכים בכלי הדם הקטנים של הרשתית. מיקרוסקופיה אלקטרונית מעלה ש-TJ הם אזורים של ממברנות מאוחדות בין תאים סמוכים שמגבילים את המרווח הבין-תאי לגודל של $0.2-0.5\mu m$. יותר מ-40 חלבונים זהו כמרכיבי ה-TJ, כולל חלבונים טרנס ממברנליים, חלבונים קיפול וחלבונים העברת אותות. הנחקרים ביותר מביניהם הם אוקלודין (שווה ראשון כחלבון ממברנלי אינטגרלי), קלודין וחלבונים הדבקה ששייכים למשפחת JAM - Junctional adhesion molecule. בחלק התוך תאי קשורים חלבונים ה-TJ למשפחה של חלבונים נוספת המכרת אותם אל השלד התוך תאי (ציטוסקלטון). החלבון העיקרי במערכת זו הוא ZO1 - Zonula occludens (תמונה 3).

מערכת ה-TJ היא מערכת דינמית הניתנת לפתיחה או לסגירה ומאפשרת בקרה על מעבר של חומרים בגדלים שונים במרווח הבין תאי, הפארא צלולרי. ככל שצפיפותם של חלבונים ה-TJ גדולה יותר, ההידוק בין התאים גדול והמחסום חדיר פחות. מספר גדול ביותר של TJ ביחס לשטח ממברנה נמצא במחסום דם-מוח ובמד"ר. חלבונים ה-TJ מסונתזים בתוך התאים ועוברים נדידה לממברנה החיצונית ואינטגרציה לתוכה. בקרה על רמת השיעתוק והתרגום של חלבונים אלה משפיעה על חוזקו של ההידוק. אותות ביולוגיים משנים את מידת הוורחן של חלבונים ה-TJ וגורמים לנדידת החלבונים מהממברנה אל הציטופלזמה ועל ידי כך משפיעים על פתיחת המרווח. היות שחלבונים ה-TJ קשורים בחלקו הפנימי של התא לציטוסקלטון, מידת ההידוק והקרבה בין התאים נקבעת גם דרך שינויים המתרחשים במבנה הציטוסקלטון. התכווצות הציטוסקלטון (על ידי שינויים בפולימריזציה של אקטין, טובולין או שינויים במיקרופילמנטים) מלווה במשיכה של התאים הסמוכים לכיוונים מנוגדים ובהרחבת אזורי המעבר הבין תאיים.

עדידות מצטברות רבות מעידות על כך שמצבים פתולוגיים ברשתית כגון סוכרת, רטינופתיה של פגות, מחלות דלקתיות חסימות ורידיות, מצבי איסכמיה ושינויי חוזקנות גורמים לשינויים בחלבונים ה-TJ ולפגיעה ולשבירה של מד"ר. הבנת מנגנוני הבקרה על חלבונים ה-TJ והבנת מערכות הטרנספורט האקטיבי במד"ר חיוניות להבנת הפתופיזיולוגיה במחלות הרשתית השונות ולהכוונת הטיפול בהן.

הפגיעה בשלוחות מד"ר במחלות הרשתית

היות ששלמותם של מד"ר, הן החיצוני והן הפנימי, חיונית לתפקוד תקין של הרשתית ותהליכי הראייה המתקיימים בה, אין פלא שפגיעה בהם מלווה בפגיעה בתפקוד הרשתית ופגיעה בראייה. מד"ר פנימי וחיצוני מגלים רגישות שונה לגורמים המכוונים את מידת חדירותם. למעשה, פגיעה בשלמות המד"ר הפנימי שונה מפגיעה במד"ר החיצוני, הן בגורמים המובילים לפגיעה והן בתוצאות הפגיעה. קיימים מספר מצבים פתולוגיים המערכים פגיעה בשני מד"ר (אם כי לא בעוצמה שווה), לדוגמה רטינופתיה של הפגות (ROP). טיפול מלאכותי בריכוזי חמצן גבוהים בפגים מוביל לעיצירה בהפרשת גורמי הגידול הטבעיים האחראיים להתפתחות תקינה של מערכת כלי הדם ברשתית, ביניהם VEGF, ובעקבותיה להבשלה בלתי תקינה של כלי הדם ופגיעה ביצירת המבנים התקינים של מד"ר. הפסקת אספקת החמצן לפגים מובילה להיפוקסיה של הרשתית ולהפרשה מוגברת של VEGF המעודד צמיחה מהירה של כלי דם לא נורמליים בגבולות הרשתית. הכלים החדשים שביימים ולרוב דולפים.

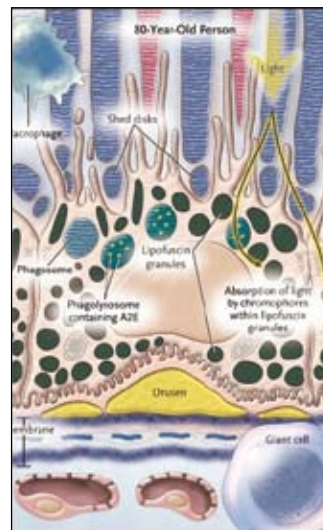
במחלת הסוכרת, הפגיעה העיקרית נגרמת במד"ר פנימי, שלמות כלי הדם הרטינליים נפגעת, חלה כניסה מרובה ובלתי מבוקרת של נוזלים לתוך הרשתית, התעבותה של הרשתית ולעתים אף יצירת ציסטות כאשר הנוזלים יוצרים חללים בצורת ציסטות בעיקר באזור המקולה. כבר בשלבים מוקדמים של המחלה שבהם עדיין לא ניתן לזהות שינויים אחרים, ניתן לאבחון בעין הסוכרתית דלף של פלוראסאין מכלי הדם הרטינליים (תמונה 4). היכולת של מולקולות הפלוראסאין לצאת מכלי הדם אל הרקמה נובעת מפגיעה בשלמות ה-TJ והרחבת המעבר הבין תאי. הפגיעה במד"ר הפנימי מלווה בירידה במספר הפריציטים, כפי הנראה בתהליך אפופטוזיס בתגובה להיפרגליקמיה ויצירה של עקה חמצונית ברשתית ולהתפתחות מיקרואנוריות. בנוסף, חלה התעבות של ממברנת הבסיס של כלי הדם הרטינליים (כנראה כתוצאה של גליקציה בלתי ספציפית, AGE - Advanced glycation end product של חלבונים הבונים את ממברנת הבסיס). חוסר האיזון המטבולי הקיים בסוכרת מלווה בהתפתחות איסכמיה ברשתית שמחמירה את הפגיעה במד"ר הפנימי דרך עלייה בהפרשת גורמי גידול ודלקת, ביניהם VEGF. בין הגורמים לאיסכמיה ניתן לציין חסימות כלי דם קטנים על ידי חומרים שעברו גליקציה לקויה, פגיעה בהובלת חמצן לרשתית בגלל גליקציה בלתי ספציפית של המוגלובין בכדוריות האדומות (ויצירת המוגלובין A1C), עלייה בביטוי מולקולות הדבקה על גבי תאי האנדרתל הגורמת להידבקות של לויקוציטים החוסמים את כלי דם ומובילים להתפתחות דלקת.

ב-AMD נפגע בעיקר מד"ר החיצוני. במצבים נורמליים, כלי הדם של הכורואיד פתוחים ותכולתם "נשפכת" לאזור החיצוני של הרשתית. שכבת תאי ה-RPE עוצרת ומבקרת את כניסתם של תאים, מולקולות ונוזלים מהכורואיד הדמי לשכבת הרשתית העצבית שצריכה להיות יבשה כדי לתפקד. כאשר מתרחשת פגיעה ב-TJ של תאי ה-RPE ונוצרים רווחים בין תאים, נשבר למעשה המחסום. בצורה המתקדמת יותר של AMD מתרחשת פגיעה נוספת בשלמות מד"ר החיצוני כאשר כלי דם מניצים מתוך כלי הדם של הכורואיד וחוצים את שכבת ה-RPE לכיוון הרשתית. כלי הדם החדשים דולפים בתוך הרשתית וגורמים לבצקת מקולרית ולפגיעה בראייה. המכניזם המדויק המעורר את המעבר בין תאי אנדרתל נייחים (AMD יבש), לבין יצירת תאי אנדרתל פעילים וצמיחת כלי דם חדשים (CNV), לא ברור לגמרי, אך מקובל כי שינויים שחלים בתאי ה-RPE ובמבנה מד"ר החיצוני אחראים לכך לפחות באופן חלקי. את הפגיעה במד"ר החיצוני ב-AMD לא מייחסים לאיסכמיה, היות שכלי הדם של הכורואיד הם כלים גדולים פתוחים ואין בהם מגבלה של חמצן. לעומת זאת, עקה חמצונית (Oxidative stress) מהווה כנראה גורם משמעותי בפגיעה בשלמות מד"ר החיצוני. היות שתאי RPE אחראים על תהליכי מיחזור אינטנסיביים בריאקציות האור/ חושך, מצטברים בהם לאורך השנים תוצרי כיניים לא מפורקים שפוגעים במטבוליזם התקין של התאים. בנוסף, מצטברים בהם כמויות עצומות של רדיקלים חופשיים שחלקם לא מצליח להיות מנוטרל על ידי נוגדי החמצון (anti oxidants) הטבעיים ויוצרים נזקים מבניים ותפקודיים בתאים (תמונה 1B). נזקי החמצון מובילים לפגיעה ישירה בחלבוני ה-TJ ובנוסף להפרשה של ציטוקינים וגורמי גידול, ביניהם VEGF שגורמים להגברת הנזק ב-TJ ועל ידי כך לפגיעה במד"ר החיצוני.

VEGF והפגיעה במד"ר פנימי וחיצוני

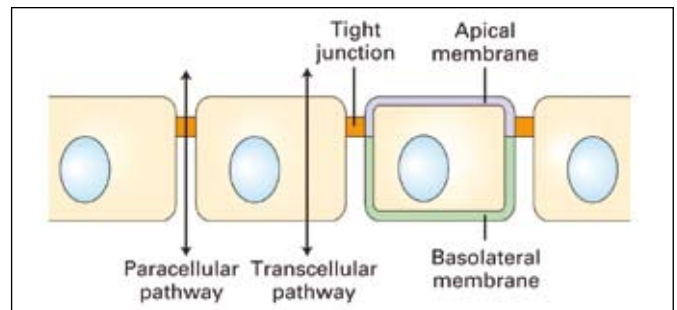
VEGF זוהה לראשונה כפקטור המעלה דלף מכלי דם בנוסף להיותו גורם המעודד צמיחת כלי דם חדשים. שתי פעולותיו הביולוגיות של VEGF מתקיימות ברקמות רבות ותורמות להחרפת הפתולוגיה במחלות כלי הדם של הרשתית. בשלב התפתחות הרשתית מבוטא VEGF על ידי אסטרוציטים בתאי הגנגליון, תאי מולד ותאי RPE. בעין הבוגרת מבוטא VEGF בעיקר על ידי RPE בנוסף לתאים נירונליים ותאי גליה, והוא משמש גם בתפקיד נירופורטקטיבי. בנוסף לתפקידו בהתפתחות ותפקוד תקין של הרשתית, VEGF מבוטא ביתר במספר פתולוגיות של הרשתית, ביניהן סוכרת, איסכמיה של הרשתית, ROP ו-AMD.

תמונה 1ב'



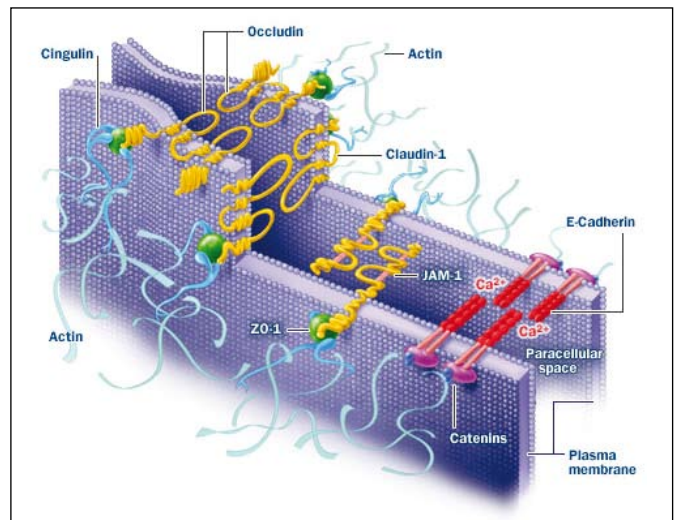
תרשים המדמה את מבנה שכבת תאי RPE היוצרים את מד"ר החיצוני בעין של ילד (א') ושל אדם מבוגר (ב')

תמונה 2.



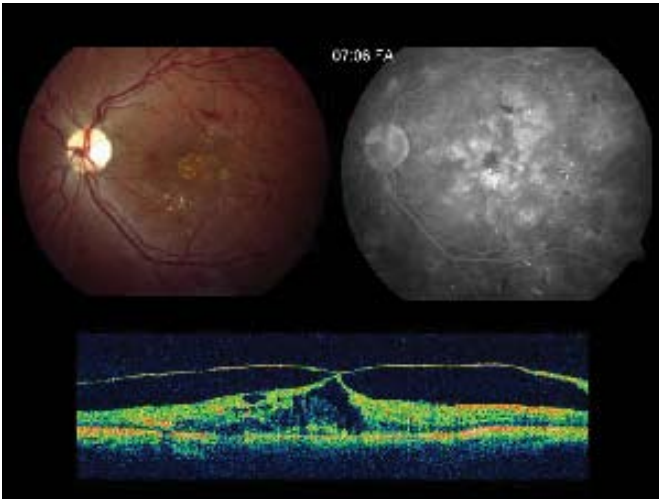
מעבר דרך מחסומי דם רשתית מתקיים במסלול טראנס צלולרי (הולכה דרך ממברנת התא), או במסלול פארא צלולרי, במרווח הבין תאי. מידת חדירות המרווח הבין תאי תלויה בצפיפות חלבוני ה-Tight junction

תמונה 3.



תרשים סכמתי של חלבוני ה-Tight junction. חלבוני ה-TJ יוצרים הידוק וקידוב בין תאים סמוכים וקושרים בין השלד הפנים והחוץ-תאי

תמונה 4.



רטינופטיה סוכרתית לא שגשוגית, A: תמונת צבע המראה דלף ואקסודטים במקולה (CSME); שברית מד"ר פנימי מתבטאת בדלף פלואורסצין בצילום FA; B: סריקת OCT מראה ציסטות רטינליות, משיכת פני הרשתית ועיבוי הרקמה

כי גלוקוקורטיקוסטרואידים, פרולקטין, חומצות שומן בלתי רוויות ו-PEDF. Pigment epithelium-derived factor מעלים את חוזק המחסומים על ידי השפעה על ביטויים של חלבוני TJ-1, אוקלודין ו-ZO-1, ועל ידי עיכוב נדידתם מהממברנה לציטופלזמה בתאי אנדותרל ואפיתל.

לסיכום, מחסומי דם הם מערכות תאיות/חלבוניות מורכבות מאוד המצויות ברשתית בתאי אפיתל ותאי אנדותרל. מד"ר, המפקחים על מעבר סלקטיבי בין הדם לרשתית ובין הרשתית חזרה אל הדם, הם חיוניים לקיום תקין של תהליכי הראייה. פגיעה במד"ר פנימי וחיצוני ומערכות ה-TJ אופיינה במחלות רשתית רבות. הבנת מורכבות מערכות חלבוניות ה-TJ ותורמתן לשלמות המחסומים הנוצרים בין תאי אפיתל ובין תאי אנדותרל נמצאת רק בתחילתה. הכרת והבנת מערכות ה-TJ חיוניות להבנת הפתופיזיולוגיה של מחלות רשתית שונות. אפיון התהליכים המולקולריים המובילים לפגיעה ב-TJ ובמד"ר הוא חיוני לפיתוח גישות טיפוליות חדשות, ליעול הכנסת תרופות לרשתית ולמציאת אתרי פעולה לתרופות חדשות במטרה לעצור ואולי אף למנוע את הנזק לראייה.

תמי לבנת Ph.D מעבדת מחקר מחלקת עיניים מרכז פלזנשטיין אוניברסיטת תל אביב. פרופ' דב וינברגר מנהל מערך עיניים, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

VEGF משרה את פעולותיו דרך קשירה לקולטן ספציפי בממברנת התאים. בעקבות קשירת VEGF לקולטן מופעלת שורה ארוכה של תהליכי זרחון חלבונים שמעבירה את הסיגנל מהממברנה לתוך גרעין התא. זרחון חלבונים ידוע כסיגנל ביולוגי המוביל לשינויים במבנה חלבונים, שינוי בפעילות חלבונים, שינוי ביכולתם של חלבונים להיקשר לחלבונים אחרים ועוד. עלייה ב-VEGF מגבירה חדירות מד"ר על ידי הגברת מעבר החומרים הן במסלול טראנס צלולרי והן במסלול פארא צלולרי.

נמצא כי VEGF משפיע על המעבר הטרנס צלולרי של מולקולות על ידי השפעתו על התעלות בממברנת התאים האחראיות לטרנספורט האקטיבי של מולקולות ספציפיות (לדוגמה בתאי אנדותרל, קישור של VEGF לקולטן שלו משרה רצף אירועים שמוכיל לשינוי בחלבון GLUT-1 האחראי על הכנסת גלוקוז לתא). בנוסף, VEGF משפיע על ההולכה דרך ממברנת התאים המתווכת על ידי יצירת אינוגניציות ממברנליות והנצחה של שלפוחיות שינוע. נמצא כי VEGF מעלה יצירה של Vesiculo-vacuolar organelles - VVOs שתורמות לשינוע חומרים במסלול הטרנס צלולרי. פעילותו של VEGF להגברת החדירות במסלול הפארא צלולרי ומבנה ה-TJ נחקרת בשנים האחרונות ביסודיות.

VEGF משפיע על ה-TJ דרך השריית שינויים בכמותם של חלבוני ה-TJ, בפעילותם של החלבונים ובהתפלגותם בין הממברנה לפנים התא. עבודות בתרבויות תאים משרות שונות העלו כי הכנסה ושינוע של חלבוני ה-TJ מהממברנה לאזור התוך תאי המושרית על ידי VEGF מקטינים את מספר החלבוני ה-TJ בממברנה ואת מספר הקשרים הבין תאיים ועל ידי כך מגבירים את השטף הפארא צלולרי.

קישור VEGF לקולטן שלו על פני ממברנת התא מוביל לזרחון חלבונים השייכים למערכת ה-TJ ונותן את האות לשינוי במיקומם של החלבונים בין הממברנה לפנים התא, לשינוי בכמותם של החלבונים ולשינויים בקשירה שלהם זה לזה ולשלד הפנימי והחיצוני של התא. לאחרונה נמצא כי זרחון של אוקלודין בתאי אנדותרל רטינליים המושרה על ידי VEGF מוביל ליוביקטינזציה של האוקלודין ולפירוקו במערכת הפרוטאזום. כתוצאה מכך חלה ירידה בכמותו של אוקלודין, ירידה ב-TJ והרחבה של המעברים הבין תאיים. גם חלבון ZO-1, המשמש כמקשר בין ה-TJ לבין הציטוסקלטון וחיוני לארגון ה-TJ, עובר זרחון בעקבות עלייה ב-VEGF ומשנה את מיקומו מגבולות התא לחלקים פנימיים, תופעה שהודגמה הן בתאי RPE והן בתאי אנדותרל.

מלבד VEGF, נמצא כי בתתולוגיות של הרשתית, שורה ארוכה של הורמונים גורמי דלקת, ציטוקינים, כמוקינים, פקטורי גידול ותורפות משפיעים על מבנה, תפקוד, מיקום וכמות חלבוני ה-TJ ותורמים לפגיעה במד"ר ולעלייה בדלף מכלי הדם. בין הגורמים התורמים לעלייה בחדירות מצויים bFGF, TNFα, PDGF, Interleukin1β, IGF-1 (platelet derived growth factor) והיסטמין המשפיעים על אוקלודין ו-ZO-1 בתאי אנדותרל ואפיתל. לעומת זאת, נמצא

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Prog Retin Eye Res. 2008;27(6):622-47
2. Inner blood-retinal barrier transporters: role of retinal drug delivery. Hosoya K, Tachikawa M. Pharm Res. 2009;26(9):2055-65.
3. Combinatory inhibition of VEGF and FGF2 is superior to solitary VEGF inhibition in an in vitro model of RPE-induced angiogenesis. Stahl A, Paschek L, Martin G, Feltgen N, Hansen LL, Agostini HT. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009;247(6):767-73.
4. Mechanisms of leukocyte migration across the blood-retina barrier. Crane IJ, Livsidge J. Semin Immunopathol. 2008;30(2):165-77
5. Regulation of tight junctions and loss of barrier function in pathophysiology. Harhaj NS, Antonetti DA. Int J Biochem Cell Biol. 2004;36(7):1206-37
6. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability. Harhaj NS, Felinski EA, Wolpert EB, Sundstrom JM, Gardner TW, Antonetti DA. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47(11):5106-15.
7. Vascular permeability in ocular disease and the role of tight junctions. Erickson KK, Sundstrom JM, Antonetti DA. Angiogenesis. 2007;10(2):103-17.
8. Mapping the blood vessels with paracellular permeability in the retinas of diabetic

- rats. Barber AJ, Antonetti DA. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(12):5410-6.
9. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Diabetes. 1998;47(12):1953-9.
10. Expression, localization, and function of junctional adhesion molecule-C (JAM-C) in human retinal pigment epithelium. Economopoulou M, Hammer J, Wang F, Fariss R, Maminishkis A, Miller SS. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(3):1454-63.
11. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors. Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, Darland DC, Young MJ, D'Amore PA. PLoS One. 2008;3(11):e3554.
12. Pigment epithelium-derived factor protects retinal pigment epithelium from oxidant-mediated barrier dysfunction. Ho TC, Yang YC, Cheng HC, Wu AC, Chen SL, Tsao YP. Biochem Biophys Res Commun. 2006;734(2):372-8
13. Occludin Phosphorylation and Ubiquitination Regulate Tight Junction Trafficking and Vascular Endothelial Growth Factor-induced Permeability. Murakami T, Felinski EA, Antonetti DA. J Biol Chem. 2009 Jul 31;284(31):21036-46

הזרקת Bevacizumab כטיפול הצלה ברטינופתיה של הפגות

תיאור סדרה של חמישה תינוקות עם ר"פ פוסטריורי, אשר קיבלו טיפול הצלה ב-IVB

פרופ' רות אקסר-סיגל, ד"ר יונינה רון, פרופ' דב וינברג, ד"ר רות פרילינג, פרופ' לאה סירוטה, ד"ר משה שניר

לייזר, ור"פ אחורי אגרסיבי עם וסקולריזציה פרסיסטנטית של העדשה ועכירות בזוגית, אשר מנעו טיפול לייזר ברשתית. הזרקת אוסטין הובילה לתוצאות אנטומיות טובות בשמונה עיניים; עין אחת משתי עיניים של פג אשר קיבל אוסטין כהכנה לויטרקטומיה פיתחה קפל מקולרית. לאחר ההזרקה, המרכיב הווסקולרי האקטיבי נרגע בכל העיניים. לא אירעו תופעות לוואי מקומיות או סיסטמיות.

מסקנות: הזרקת אוסטין לזוגית כטיפול הצלה עשויה לשמש כתכשיר טיפולי בתינוקות עם ר"פ קשה שאינו מגיב לטיפול לייזר, אשר כרוך בעכירות תוך שאינן מאפשרות טיפול לייזר, או בילודים שאינם מסוגלים לעמוד בטיפול לייזר ממושך.

חולים ושיטות

סקרנו את גליונות הפגים אשר עברו טיפול הצלה באוסטין. טיפול ההצלה אושר על ידי ועדת הלסינקי של בית החולים בצורה פרטנית, לאחר שהטיפול הראשון אושר על ידי משרד הבריאות. לפני הטיפול, ההורים קיבלו הסבר על השימוש "OFF LABEL" באוסטין כטיפול הצלה ועל האפשרות לסיבוכים מקומיים וסיסטמיים, קצרי וארוכי טווח, וההורים חתמו על הסכמה מדעת. המחקר הרטרופספקטיבי קיבל אישור ועדת הלסינקי של המרכז הרפואי רבין.

הטיפול

ההזרקה בוצעה לאחר הרחבת אישונים, אלחוש מקומי וחיטוי מקומי של שק הלחמית על ידי טיפות בטדין 0.075% (0.075 מ"ג בתוך 0.03 מ"ל) הוזרק לזוגית 1 מ"מ אחורית לגובלת. בתום ההזרקה בוצעה בדיקת קרקעית העין על מנת לוודא זרימת דם תקינה. שתי העיניים הוזרקו בו זמנית. שני התינוקות הראשונים הוזרקו תוך הרדמה ב-Midazolam (100 mg/kg) ויתר שלושת הפגים הוזרקו ללא הרדמה כללית, לאחר מתן תמיסת גלוקוז 50% דרך הפה. בדיקות המעקב כללו בדיקה של הסגמנט הקדמי והאחורי, תנועות עיניים, פרקציה וחדות ראייה באמצעות Teller acuity test. כמה מהתינוקות צולמו במצלמת Retcam.

תוצאות

חומר הרקע, המידע הקליני, האינדיקציות לטיפול והתוצאות הפונקציונליות מוצגים בטבלה מס' 1.

רטינופתיה של הפגות (ר"פ) מתרחשת בשני שלבים: בשלב הראשון נחסמים כלי הדם של הרשתית וגורמים לחוסר פרפוזיה ולהיפוקסיה של הרשתית הא-וסקולרית, ובשלב השני מופיעה ניאו-וסקולריזציה¹. דורי וחב² מצאו כי VEGF mRNA (Vascular Endothelial Growth Factor) מתבטא ברשתית ההיקפית הא-וסקולרית ופחות בתלילות ברשתית הווסקולרית, עם יצירת ניאו-וסקולריזציה בסמוך לאזורים בעלי ההתבטאות המרבית.

סטון וחב³ הציעו כי הרס הרשתית האיסכמית הא-וסקולרית עשוי לדכא את האנגיוגנזיס האבנורמלית המושרית על ידי ה-VEGF. פוטו-קואגולציה של הרשתית הא-וסקולרית על ידי לייזר הדיויד הוא הטיפול המקובל היום ברו"פ^{4,5} עם שיעורי הצלחה אנטומית של עד 92 אחוז. אולם, יש פגים בגיל לידה נמוך (24-27 שבועות) אשר מפתחים ר"פ אגרסיבי מאוד ובאזור אחורי מאוד ברשתית, אשר לא מגיבים לטיפול לייזר ומפתחים היפרדות רשתית. לאחרונה פורסם מחקר אשר הראה מעקפים וכלי דם לא תקינים פוסטריורי לאזור ה-RIDGE⁶ ולכן במקרים של ר"פ אגרסיבי, ייתכן כי ה-VEGF מתבטא בקוטב האחורי של הרשתית, שאותו לא ניתן להרוס בלייזר.

בהסתמך על דיווחים מוצלחים של שימוש בתכשיר anti-VEGF בטיפול במחלות רשתית שגשוגיות כגון רטינופתיה סוכרתית שגשוגית⁷⁻⁹, מספר קבוצות דיווחו על תוצאות ראשוניות של טיפול בהזרקת IVB (Bevacizumab) (avastin) לזוגית בסדרות לא גדולות של פגים עם ר"פ. התוצאות האנטומיות דווחו כטובות, ללא תופעות לוואי מקומיות או סיסטמיות¹⁰⁻¹⁵. אנו מדווחים כאן על תוצאות טיפול ההצלה ב-IVB אשר בוצע בחמישה פגים:

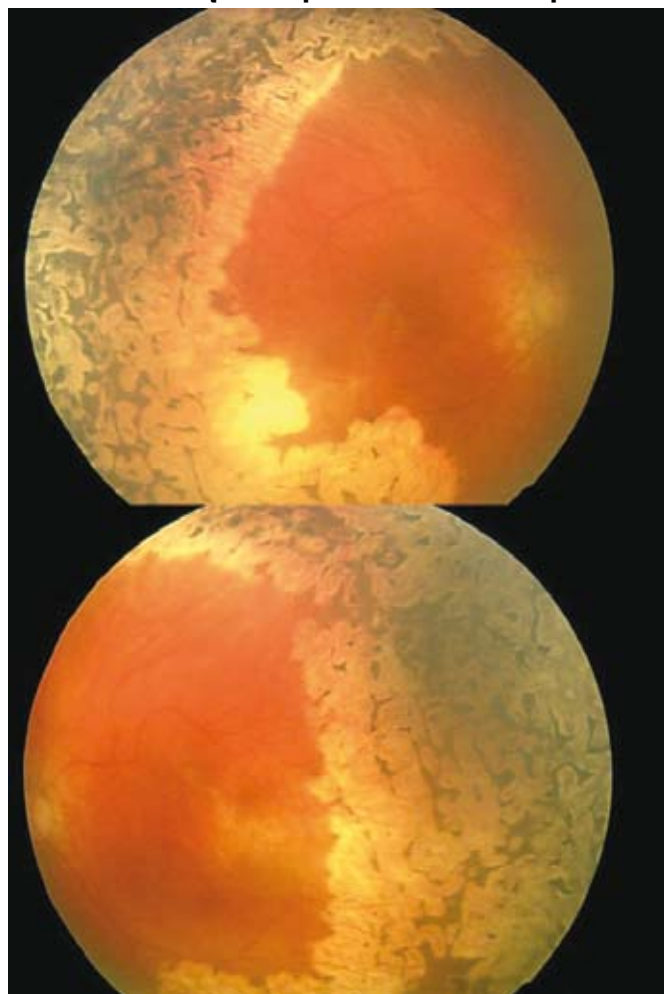
תקציר

מטרה: לבדוק את יתרון הזרקת אוסטין לזוגית כטיפול הצלה עבור רטינופתיה של הפגות (ר"פ).

שיטות: סקירת גליונות רפואיים של חמישה פגים עוקבים עם ר"פ דו צדדי אגרסיבי אחורי.

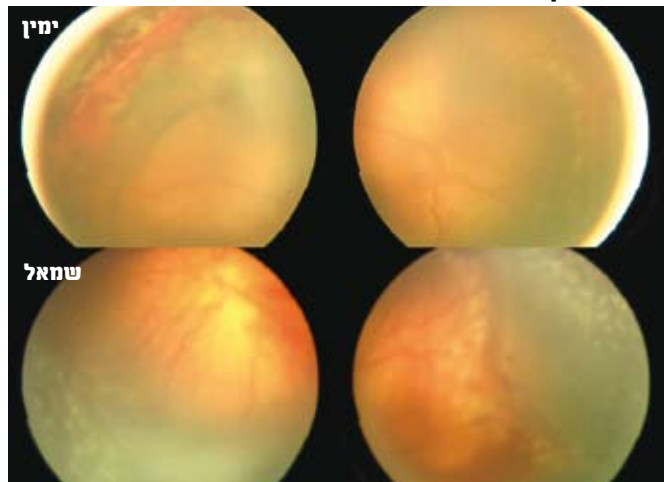
תוצאות: הפגים נולדו בשבוע 24-27, במשקלי לידה של 1,131-660 גרם. האינדיקציות לטיפול ההצלה היו התקדמות הרו"פ משלב 3 לשלב 4 או משלב 2 לשלב 3 עם ניאו וסקולריזציה אקסטרה רטינלית למרות טיפול לייזר הולם, שלב 4 עם ניאו וסקולריזציה אקסטיבית לאחר טיפול בלייזר וקריו, ניאו וסקולריזציה של הקשתית עם דימום בלשכה הקדמית לאחר טיפול

תמונה 1, מקרה 2. שבועיים לאחר הזרקת אוסטין



צילום קרקעית העין, אשר בוצע שבועיים לאחר הזרקת אוסטין. רגרסיה שלמה של הרר"פ. טיפול הלייזר הנרחב והפוסטריוזי נובע מהמיקום הפוסטריוזי של הרר"פ

תמונה 2, מקרה 3



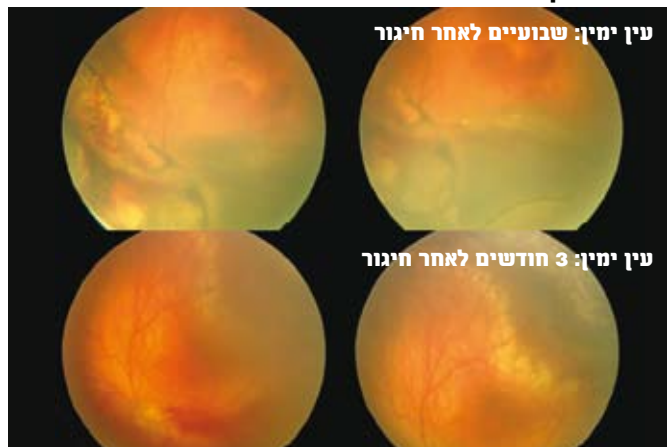
עכירות בוגגית ומחלת פלוס עם גודש וסילסול כלי הרם בקוטב האחורי. היפרדות רשתית היקפית וכיוות לייזר בהיקף

תמונה 3, מקרה 3.



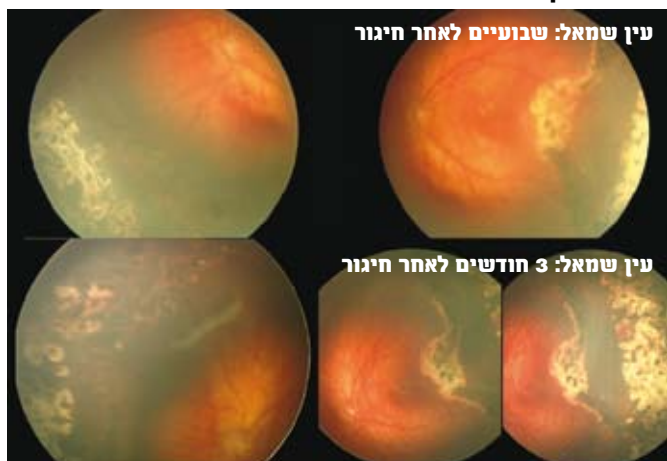
תמונת קרקעית העיניים שבוע לאחר הזרקת אוסטין. נסיגה של מחלת הפלוס, השתקפות הזוגית

תמונה 4, מקרה 5.



תמונת קרקעית עין ימין שבועיים ושלושה חודשים לאחר החיגור. הרשתית צמודה והמדירה שקופה

תמונה 5, מקרה 3.



תמונת קרקעית עין שמאל שבועיים ושלושה חודשים לאחר החיגור. הרשתית צמודה והמדירה שקופה

טבלה 1. מידע רפואי, פרמטרים של טיפול הלייזר ותוצאות אנטומיות, רפרקציה וחדות ראייה:

Case Number					
Patient data	1	2	3	4	5
Gestational age (wks)/sex	24/m	27/m	24/m	26/m	26/f
Birth weight (gr)	820	1131	660	905	825
Systemic diseases	IVH, VP shunt, sepsis, PDA	IVH, VP shunt, sepsis, NECC	PDA, sepsis, BPD	IVH, VP shunt, NECC, acute tubular necrosis	IVH, RDS, Sepsis
Zone RE	I	I	2	Posterior II	I
Zone LE	I	I	2	Posterior II	I
Stage RE	3, AP	2 (plus), AP	4A (vasularly active, plus disease)	3 (plus), AP	3, AP
Stage LE	3, AP	2 (plus), AP	4A (vascularly active, plus disease)	3 (plus), AP	3, AP
Age at laser (wks)	32/33	33/34	41 (cryo)	34	
Number of laser applications RE	3820	4000	Cryo + laser	2000	none
Number of laser applications LE	3240	3500	Cryo + laser	2500	none
IVB indication	Vasularly active ROP 4A	Extraretinal NVs despite DLPC	Vasularly active ROP 4A	Hyphema, iris NVs, susp. A/S ischemia	Hazy media
Age at IVB	38	35	41	35	35
Procedures RE	Lens sparing PPV	None	Scleral buckle	None	None
Procedures LE	Lens sparing PPV	None	Scleral buckle	None	None
Result RE	Attached	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable
Result LE	Macular fold	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable
Refraction RE	-1.5	-10.5	-9		
Refraction LE	-5.5	-10.5	-9		
VA RE	6/150	LP	6/40		
VA LE	6/150	LP	6/40		
Strabismus	Alt ET	Alt ET	Alt ET		
Follow-up (mos)	18	12	8	1	

מקרה מס' 3 – תינוק שנולד בשבוע 24 הופנה לטיפולו בגיל מתוקן של 41 שבועות, יום לאחר טיפול בלייזר וקריו, עקב ר"פ בדרגה A4 בבית חולים אחר. עקב היפרדות רשתית אקסטרה מקולרית עם ניאו וסקולריזציה אקטיבית וגדושה, עכירות בזוגית ודימום פרה רטינלי בקוטב האחורי (תמונות 2), בוצעה IVB בשתי העיניים. לאחר שבוע, אובחנה הפחתה ניכרת במחלת הפלוס (תמונה 3) ולאחר שבוע נוסף בוצע חיסור בשתי העיניים. הרשתית נצמדה, הדימום בזוגית נספג והר"פ נסוג. שלושה חודשים לאחר מכן, בוצע חיתוך של החיסור בשתי העיניים, על מנת לאפשר את המשך גדילת העיניים. בדיקת מעקב שמונה חודשים לאחר תום הטיפול העלתה רשתית צמודה בשתי העיניים (תמונות 4, 5).

מקרה מס' 4 – תינוק שנולד בשבוע 26 עבר טיפול בדיוור לייזר עקב ר"פ אחורי אגרסיבי בדרגה 3. חמישה ימים לאחר הטיפול הופיעה ניאו וסקולריזציה ר"פ צדדית של הקשתית ודימום בלשכה הקדמית. עקב אבחנה של איסכמיה של הסגמנט הקדמי, בוצעה IVB בשתי העיניים. לאחר שבוע, הדימומים בלשכה הקדמית נספגו, הניאו וסקולריזציה של הקשתית נסוגה, נותרו הידוקים אחוריים של הקשתית ובדיקת הרשתית הראתה רגרסיה טובה של הר"פ.

מקרה מס' 1 – תינוק שנולד בשבוע 24 להריון ופיתח ר"פ פוסטריורי אגרסיבי טופל בדיוור לייזר, אך למרות טיפול מסיבי התפתח ר"פ בדרגה A4 (היפרדות רשתית אקסטרה מקולרית) עם ניאו וסקולריזציה אקטיבית. IVB בוצע כטיפול הצלה וכהכנה ל-Lens-sparing vitrectomy, על מנת להפחית הסיכון של דימום תוך ניתוחי. שבוע לאחר ה-IVB הסתמנה נסיגה של הניאו וסקולריזציה האקטיבית וביצע ניתוח Lens sparing vitrectomy, ללא דימומים תוך או בתר ניתוחיים. התוצאה האנטומית התבטאה ברשתית צמודה בעינו הימנית ובקפל מקולרי בעינו השמאלית.

מקרה מס' 2 – פג שנולד בשבוע 27 ופיתח ר"פ בדרגה 2 באזור 1, טופל בדיוור לייזר בגיל מתוקן של 33 שבועות, עם תוספת טיפול בגיל ארבעה שבועות. למרות הטיפול, המחלה הידרדרה לשלב 3, עם ניאו וסקולריזציה אקסטרה רטינלית. ביצוע IVB בשבוע 35 הוביל לרגרסיה של הניאו וסקולריזציה בתוך שבוע, עם תוצאה אנטומית טובה, במעקב של 12 שבועות (תמונה מס' 1). אולם, חדות הראייה נותרה קליטת אור בלבד, עם אוטורופיה מתחלפת ורפרציה של -10.5. העיוורון נובע מנזק במערכת העצבים המרכזית, עקב דימום תוך מוחי בדרגה 4 (אשר אירע לפני ה-IVB).

מקרה מס' 5 – תינוק שנולד בשבוע 26, פיתח רופ"פ דרגה 3 באזור 1 עם מחלת פלוס בשבוע 34. טוניהק וסקולוזיה על העדשה ועכירות זוגית וכן דימום פרה רטינלי בעין ימין לא אפשרו טיפול לייזר (תמונה מס' 4). בוצעה IVB דו צדדית, ושבוע לאחר מכן העכירות בזוגית פתחה ומחלת הפלוס השתפרה. במהלך ששת השבועות הבאים הופיעה רה וסקולריזציה של הרשתית הא-וסקולרית, אך בשל גודש כלי הדם הרטינלי, בוצעה IVB שנייה. שלושה שבועות לאחר מכן, מחלת הפלוס נסוגה ונוצרה וסקולריזציה נורמלית של הרשתית.

דין

VEGF גורם לאנגיוגנסיס ותולוגית ולדלף מכלי הדם¹⁶. לאחרונה נמצאו רמות גבוהות של VEGF בזוגית של ילודים עם ROP פעיל דרגה 4¹⁷. למרות שהרשתית הא-וסקולרית המייצרת את ה-VEGF הוא הטיפול הסטנדרטי לרופ"פ, לתשעה אחוזים מהילודים במחקר ה-ETROP אשר טופלו בשלב מוקדם בדיו לייזר כישלון אנטומי, ול-14.3 אחוז מהם היתה חזרת ראייה נמוכה^{18,19}. יתר על כן, במסגרת הקלינית, לילודים אשר מגיעים לטיפול בשלב מאוחר יותר של המחלה יש פרוגנוזה פחות טובה בעקבות טיפול הלייזר. כמו כן, טיפול זה לא ניתן לבצוע בצורה הולמת כאשר יש אישון שאינו מתרחב, עכירות בתוך, כלי דם פרסיסטנטים על העדשה וכפגים שאינם יציבים מבחינה כללית ואינם מסוגלים לעבור טיפול לייזר ממושך, הכרוך לעתים בהרדמה כללית. בכל המקרים הללו, ניתן לשקול טיפול הצלה ב-IVB.

יש לציין כי בניגוד למחלות נגרמות-VEGF אחרות, כגון רטינופתיה סוכרתית שגשוגית וניזון מקולרי גילי רטוב, רופ"פ כרוך בפרץ חד פעמי של VEGF אשר גורם לניא וסקולריזציה רטינלית. המחלה מוגבלת בזמן, כאשר הרגסיה מתרחשת בגיל מתוקן של 45 שבועות^{20,21}. לכן, הזרקה אחת או לכל היותר שתי הזרקות של IVB עשויות לעצור את התקדמות המחלה.

בסדרה שלנו תיארו חמישה תינוקות עם רופ"פ פוסטריורי, אשר קיבלו טיפול הצלה ב-IVB עבור חמש אינדיקציות שונות: לגרם רגסיה של כלי הדם הגדושים ברו"פ דרגה A4, על מנת להפחית את הסיכון לדימום במהלך יטרקטומיה; לגרם לרגסיה של ניא וסקולריזציה אקסטר רטינלית שהופיעה

..... (רשימה ביבליוגרפית).....

לאחר השלמת טיפול לייזר שלם; לגרם לנסיגת הדימום והניא וסקולריזציה של הקשתית עקב איסכמיה של הסגמנט הקדמי לאחר טיפול לייזר; לטיפול ברו"פ אחורי אגרסיבי עם תוך עכור אשר מונע טיפול לייזר ראוי.

התוצאות החיוביות בסדרה שלנו מאשרות תוצאות טובות בסדרות קודמות אשר תיארו IVB כטיפול משלים לטיפול לייזר, או כטיפול ראשוני לרופ"פ אחורי אגרסיבי^{23,22,15-10}. יש לציין כי בשתי סדרות קודמות אשר טיפלו ברו"פ אקטיבי דרגה A4, תוארו מקרים אשר פיתחו היפרדות רשתית משיכתית לאחר IVB.

הסדרות המפורסמות עד כה בספרות והסדרה שלנו מצביעות על כך כי IVB הוא טיפול חיובי במקרים קשים של רופ"פ ויכול לשמש כטיפול הצלה במקרים שאינם מגיבים לטיפול לייזר וכן במקרים ראשוניים במקום טיפול לייזר. באף לא אחת מהסדרות עד כה דווחו תופעות סיסטמיות של ה-IVB, אם כי בחלקן הוזכר כי IVB עלול לזרז פיברוזיס ולגרם להיפרדות רשתית משיכתית. נראה כי עניינם עם ניא וסקולריזציה פיברו וסקולרית אקסטר רטינלי ועם משיכת רשתית חשופות יותר לסיכון זה, בהשוואה לעניינים עם ניא וסקולריזציה שטוחה בקוטב האחורי.

לסיכום, IVB משמש כמכשיר נוסף לטיפול במקרים קשים של רופ"פ שאינם מגיבים לטיפול לייזר, במקרים עם עכירות התוך המונעת טיפול לייזר, ובילודים שאינם מסוגלים לעמוד בטיפול לייזר ממושך. נחוצים מחקרים מבוקרים נוספים על מנת לבחון את תפקיד ואת תזמון הטיפול בנוגדי VEGF בנוסף על טיפול לייזר או במקום הרס הרשתית הא-וסקולרית, בעיקר במקרים עם רופ"פ אחורי.

פרופ' רות אקסר-סיגל, פרופ' דב וינברג, מחלקת עיניים, מרכז רפואי רבין, קמפוס בילינסון, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת תל אביב
ד"ר יונינה רון, היחידה לרפואת עיניים לילדים, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל.
ד"ר רונית פרילנג, ד"ר משה שני, היחידה לרפואת עיניים לילדים, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת תל אביב.
פרופ' לאה סיוזטה, היחידה לטיפול נמרץ פגים, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, הפקולטה לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת תל אביב

- Bossi E, Koerner F. Retinopathy of prematurity, Intensive Care Med 1995; 21:241-246.
- Dorey CK, Aoudidi S, Reynaud X, et al. Correlation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor with extraretinal neovascularization in the rat. Arch Ophthalmol 1996; 114:1210-1217.
- Stone J, Chang-Ling T, Pe'er J, et al. Roles of endothelial growth factor and astrocyte degeneration in the genesis of retinopathy of prematurity. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37:290-299.
- O'Keefe M, Kirwan C. Diode laser versus cryotherapy in treatment of ROP (editorial). BJO 2006; 90:402-403.
- Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomic and refractive outcome. Retina 2008; 28:839-846.
- Ng EY, Lanigan B, O'Keefe M. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2006; 43:85-90.
- Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. Retina 2006; 26:275-278.
- Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina 2006; 26:352-354.
- Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. Eye 2007 Sept 7; [Epub ahead of print].
- Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2007; 38:233-237.
- Shah PK, Naredran V, Tawansy KA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. Indian J Ophthalmol 2007; 55:75-76.
- Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245:1727-1730.
- Lalwani GA, Geeta A, Berrocal AM, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab

- (abastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. Retina 2008; 28(3):513-518.
- Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, et al. Anti-angiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. Retina 2008; 28(3):519-525.
- Mintz-Hittner HA, Kuffer RR. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. Retina 2008; 28(6):831-838.
- Bates DO, Harper SJ. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors. Vascu Pharmacol 2002; 39:225-237.
- Sonmez K, Dresner KA, Capone A, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. Ophthalmology 2008; 115:1065-1070.
- Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity. Results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch Ophthalmol 2003; 121:1684-1696.
- Phelps DL; ETROP Cooperative Group. The Early 4: Treatment for Retinopathy of Prematurity study: better outcomes, changing strategy. Pediatrics 2004; 114:490-491.
- Lashkari K, Hirose T, Yazdany J, et al. Vascular endothelial growth and hepatocyte growth factor levels are differentially elevated in patients with advanced retinopathy of prematurity. Am Pathol 2000; 156:1337-1344.
- Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41:1217-1228.
- Honda S, Hrabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008; 246:1061-1063.
- Kusaka S, Shima C, Shimojyo H, et al. Efficacy of Intravitreal Injection of Bevacizumab for Severe Retinopathy of Prematurity: A Pilot Study. Br J Ophthalmol. 2008 Jul 11. [Epub ahead of print].



המנגיומות קפילריות של העפעף והארובה בילדים



סקירה, סיכונים וחידושים בטיפול בגידולים
השפירים השכיחים ביותר בגיל הילדות

ד"ר אהוד רייך, ד"ר דן בן אמיתי, ד"ר משה שניר

המנגיומות קפילריות הן הגידולים השפירים השכיחים ביותר בגיל הילדות. כמו כן, על פי דיווחים בסדרות שונות, הן מהוות את גידולי כלי הדם השכיחים ביותר בילדים בשיעור שבין אחוז אחד לעשרה אחוזים מכלל הילדים עד גיל שנה. שכיחותן מוגברת יותר בבהירי עור (Caucasian), בנקבות ובפגים, בעיקר באלה שנולדו במשקל גוף נמוך מ-1,500 גרם.

פיזור ההמנגניומה אינו אקראי וקיימים אזורים נפוצים יותר להימצאות הנגע. כ-40 אחוז מערכים את אזור הפנים או הצוואר. מספר תיאוריות קיימות בנושא, אחת מהן גורסת כי הנגע מערב "אזורי התפתחות" (Development field) בעובר. "אזור התפתחות" מוגדר כאזור בעובר ממנו מתפתחים מבנים אנטומיים מורכבים.

מהלך המחלה

לרוב, הנגע בתחילתו קטן מאוד, עדין, שטחי ואינו בולט. בחודשים הראשונים לחיים (שלושה חודשים עד 12 חודש) קיימת גדילה דרמטית של הנגע, עם משמעות קוסמטית ניכרת, הגורמת לעתים לסיבוכים לא פשוטים עקב לחץ מכאני על איברים חיוניים.

המהלך הטבעי, ברוב המקרים, הוא ספיגה הדרגתית כמעט מוחלטת של הנגע. כ-50 אחוז ייעלמו עד גיל חמש שנים ו-90 אחוז ייעלמו עד גיל תשע - עובדה שחשוב לציין בפני ההורים המודאגים. מאחר שהנגע מוגבל בזמן ולרוב נספג, הרי שמבחינה רפואית חשוב להשגיח שלא נגרם נזק קבוע מתהליך תופס מקום זה בשלב גדילתו, ובכך מרוכז רוב הטיפול כיום.

מקור הנגע אינו ברור וגם כאן קיימות מספר תיאוריות. כמה מהחוקרים סבורים כי מקור הנגע הוא בתאי השליה שנשארו בעובר. תמיכה לכך נמצאה בעובדה כי ביצוע דיקור סיסילי שליה (יש להבחין כי אין מדובר בניקור מי שפיר) בזמן ההריון משלש את הסיכון להתפתחות הנגע בעובר. כמו כן, נמצאו סמנים תאיים בתאי הנגע, כגון GLUT1 (Glucose Transporter Molecule), האופייניים לשליה ולתאי כלי דם במערכת העצבים המרכזית בלבד. תיאוריה אחרת גורסת כי הנגע נגרם מפרוליפרציה לא מבוקרת של גרילת כלי דם (אנגיוגנזיס), זאת לאחר שנמדדו רמות גבוהות מהרגיל של גורמי גדילת כלי דם, כגון VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ו-FGF-1 (Fibroblast Growth Factor) וכן נמצאו בנגע עצמו התאים המפרישים אותם.

תיאוריה נוספת גורסת כי מקור הנגע בתאים עובריים אנגיובלסטים הגדלים למערכת וסקולרית לא מפותחת, שאינה מצליחה להתחבר למערכת הווסקולרית הסיסטמית ולהתפתח למארג כלי דם בשל.

מבחינה היסטולוגית, זהו נגע ללא קפסולה המורכב בראשיתו מצברי תאי אנדותרל ללא חללים ובזמן הגדילה נוצרים חללים וניתן לראות תאי MAST רבים. בעת תהליך הספיגה, נצפה אפופטוזיס, היווצרות רקמה שומנית-פיברוטית, כאשר רקמת החיבור היא האחראית לשארית הגידול שאינו נספג במלואו.

קליניקה

המנגניומות של אזור עפעף והארוכה גורמות נזק על ידי יצירת לחץ ישיר על גלגל העין. על כן, כל הפרעה לתפקוד תקין של מערכת הראייה בעשור הראשון לחיים תגרוור פגיעה בתפקודים הדו-עיניים (כגון ראיית עומק ופזילה), ירידה בראייה עצמה והיווצרות עין אמבליופית ("עצלה").

במחקר שאיתר את מיקום ההמנגניומות המסוכנות יותר נמצא שאלו הממוקמות

תמונה 1.



בן חודש לאחר טיפול בסטרואידים. הנגע ממשיך לגדול ומסתיר כליל את צד הראייה

בצד הנזלי של הארוכה או העפעף מעלות את הסיכון לאמבליופיה כמו גם אלו הגורמות לצניחת עפעף, שינוי בתצורת שפת העפעף, בלט עין ופזילה.

קיים מגוון רחב של סיבוכים עיניים בעקבות ההמנגניומות: **סגירת הציר האופטי** - באופן חלקי או מלא, העלולה לגרום לאמבליופיה עמוקה בגיל מוקדם.

עיוות הקרנית - לחץ של העפעף הכבד על ידי הנגע על הקרנית מעוות את צורתה וגורם לאסטיגמטיזם ניכר, כך שעל הרשתית מתקבלת תמונה שאינה חדה ומעוותת.

בלט עין (פרופטוזיס) - נגרם על ידי הימצאות תהליך תופס מקום בארוכה, הדוחק את גלגל העין החוצה. מעבר להשלכות הקוסמטיות הברורות, קיים סיכון לנזק לקרנית העין הנחשפת ליובש. יובש זה גורם בילדים לכאבים, לאי שקט ולחוסר תיאבון. כמו כן קיים סיכון לזיהום הקרנית ואף להתנקבות במקרים קשים מאוד.

פזילה - יכולה להיגרם במספר מנגנונים. הראשון הוא מנגנון מכאני פשוט: הנגע בארוכה לוחץ ומונע מהעין תזוזה בכיוון מסוים. שנית, עם התפתחות אמבליופיה תיתכן פזילה של העין האמבליופית מאחר שהיא אינה מקבלת גירוי ויזואלי השומר על תפקוד דו-עיני של הראייה ואינו מגרה את המוח לשמור את מיקום העין כראוי. שלישית, ייתכן לחץ על אחד מהעצבים הקרניאלים המעצבבים את השרירים האקסטרא אוקולרים.

לחץ על עצב הראייה - זהו מצב חירום. עצב הראייה, המצוי בתוך ארובת העין, כלוא בחלל סגור. גדילת הנגע בארוכה מעלה את הלחץ סביב עצב הראייה. לחץ זה גורם להפרעה באספקת הדם לעצב ולירידה של הזרימה בתוך האקסונים בסיבי העצב. כתוצאה מכך עלול להיגרם נזק בלתי הפיך לעצב הראייה עד לכדי עיוורון מלא.

טיפול

כאמור, הטיפול הראשוני הוא מעקב צמוד של הילדים הללו כדי לוודא שגדילת הנגעים אינה מסכנת את התפתחות ראייתם. כאשר מתעורר מצב המסכן את ראייתו של הילד, עומדות בפני הצוות המטפל מספר דרכים לטיפול, שמרניות וכירורגיות, כמה מהן מהוות חידוש ייחודי בגישה הטיפולית.

טיפול כירורגי - כריתת הנגע. מאחר שהנגע אינו מוקף בקפסולה, קיים קושי בהסרה כירורגית מלאה בעיקר של הנגעים העמוקים המפושטים, באזורים שבהם גבול הנגע אינו תמיד ברור.

טיפול בהזרקות מקומיות/אזוריות - ניתן להזריק לנגע או לסביבתו סטרואידים באופן מקומי. הזרקות אלו הוכחו כיעילות וניתן לחזור עליהן מדי ארבעה-שישה שבועות במידה שההשפעה אינה מספקת. לאחרונה תוארו גם הזרקות לאזור תת טנון (Sub-tenon) בעת מעורבות של הנגע בתוך ארובת העין, לאחר הזרקה מקומית ראשונית לנגע. הזרקות אלו, בשילוב הזרקה מקומית של סטרואידים, הראו תוצאות מבטיחות.

טיפול שמרני

סטרואידים במתן סיסטמי - הצלחה טיפולית מושגת בכ-30-85 אחוז

תמונה 2.



אותו ילד מתמונה מס' 1. A. גדילת הנגע למרות טיפול בסטרואידים. שימו לב לסגירת הציר האופטי של עין ימין. B. שבוע לאחר תחילת טיפול בדרלין - הציר האופטי נפתח ספונטנית. קיימת גם ירידה ניכרת במסה התת עורית בכל צד ימין. C. ארבעה חודשים עם טיפול בדרלין - קיימת ספיגה מרשימה של הנגע. D. לאחר תשעה חודשים

מהמקרים. בהמניגומות שטחיות ניתן, כאמור, להוסיף טיפול בהזרקה מקומית של החומר ישירות לנגע. לא ברור מנגנון הפעולה המדויק של סטרואידים על תאי הנגע, אך מקובל לחשוב כי הם פועלים בשני מישורים: הפרעה בהמשך תהליך האנגיוגנזיס ובמקביל, השראת כיווץ כלי הדם. נבדק גם אופן המתן העדיף, פומי או תוך ורידי במינון גבוה (Pulse therapy). ככל הנראה, ההשפעה במתן תוך ורידי מהירה יותר אך טומנת בחובה שיעור סיבוכים סיסטמי גבוה יותר, על כן מומלץ לשקול צורת מתן זאת לנגעים המהווים סכנה מיידית לחיים או לאיבר.

Interferon α - הוכח כיעיל אך כיום אינו מומלץ לאור תופעות לוואי קשות ובלתי הפיכות כגון Cerebral palsy.

Vincristine - שימש עד לאחרונה כקו שני בטיפול בהמניגומות המסכנות

חיים או את מערכת הראייה, אשר אינן משתפרות בטיפול בסטרואידים. כיום, אינו נמצא בשימוש שגורתי.

חוסמי בטא אדרנרגים (Beta blockers) - מהווה את החידוש האמיתי בטיפול. במקור, התרופה ניתנה באינדיקציה קרדיאלית. ממצא זה התגלה בשנים האחרונות באופן מקרי בילדים שקיבלו את התרופה עקב יתר לחץ דם או עקב קרדיומיופתיה קשה שנוצרה בעקבות המניגומות שלחצו על כלי הדם הגדולים היוצאים מהלב. חולים אלה הראו בתוך שבוע התרככות של הנגע וספיגה מהירה יחסית של הנגעים בתוך מספר שבועות (תמונה מס' 2). עבודה על 11 מקרים ראשונים עם מעורבות עינית הראתה נתונים ראשוניים מבטיחים מאוד, אולם טרם פורסמה עבודה המראה תוצאה על קבוצה גדולה של חולים. השימוש נחשב לבטוח מאחר שהתרופה ידועה ומוכרת בשימוש שנים רבות. עם זאת, הדבר דורש אשפוז ליומיים במחלקת ילדים למניעת תופעות לוואי כמו ברדיקדיה, ירידת לחץ דם וכו'. לא ברור מנגנון ההשפעה של התרופה. תיאוריה אחת גורסת כי חסימת רצפטורי B, הקיימים על דופן תאי האנדותרל ואחראים ליצירת Nitric oxide החיונית להמשך חיות הנגע, מביאה לריפוי. תיאוריה אחרת מעלה השערה כי רצפטורי הבטא, שהם תעלות הקשורות לחלבוני G, גורמים בעקיפין להפעלת מערכות דומות הקשורות גם כן לחלבוני G כגון אלו המייצרות bFGF-1 VEGF.

מובן שניתן לשלב את הטיפול הסיסטמי עם המקומי במשחת דרלין לקבלת תוצאה מיטבית בהעלמת הנגעים וסיבוכיהם.

לסיכום, קיים עתיד מבטיח להחלמה מלאה, אנטומית ותפקודית, מנגע ההמניגומה הקפילרית, זאת הודות לשימוש החדשני בחסמי בטא בצורה סיסטמית ומקומית. ניתן לשקול בעתיד את האפשרות לשלב טיפולים ותקנים ויעילים, כגון הזרקות מקומיות לנגע עצמו, תוך מניעת הנוק האנטומי, האסתטי והתפקודי.

ד"ר אהוד רייך, מערך עיניים, בית החולים בילינסון; ד"ר דן בן אמיתי, יחידת עור ילדים, בית החולים שניידר; ד"ר משה שניר, היחידה לרפואת עיניים ילדים, בית החולים שניידר; המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- Propanolol for sever hemangiomas of infancy. Leaute-labreze C. et al. New england journal of medicine. 358: 24 2649-2651
- Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature. Nguyen J, Fay A. seminars in ophthalmology, 24, 1-7, 2009'08'23
- The pathogenesis of hemangiomas: a review. Boulund CG, et al. plastic and reconstru - tive surgery, 117: 29e-35e, 2006.
- Intralesional and sub-tenon's infusion of corticosteroids for treatment of refractory periorbital and orbital capillary hemangioma. Friling R. et al. Eye, 2008 1-6 (Epub ahead of print).
- Propanolol for sever hemangiomas of infancy. Leaute-labreze C. et al. New england journal of medicine. 358: 24 2649-2651



חידושים בטיפול בניוון רשתית

בדרך לטיפול חדש בניוון הרשתית, תרופות נוספות והקרנה מבוקרת. העתיד הקרוב יביא, ככל הנראה, לסדרה של טיפולים נוספים לקיימים היום

ד"ר עדיאל ברק, פרופ' ענת לבנשטיין

הרטינלי (Retinal pigment epithelium). תאי פיגמנט האפיתל הרטינלי הם תאים שתפקידם ל"שרת" את התאים קולטי האור - הפוטורצפטורים. אחד התפקידים החשובים של תאי פיגמנט האפיתל הרטינלי הוא לפרק תוצרים הנפלטים מהתאים קולטי האור. בשלבים ראשונים של ניוון הרשתית, תאי פיגמנט האפיתל הרטינלי מאבדים את היכולת לפרק את תוצרי התאים קולטי האור, ותוצרים אלה, הידועים בשםם דרוזנים (Druzens)³ מצטברים ושוקעים בתוך ומתחת לרשתית. הצטברות תוצרים אלה מפריעה לתפקוד תקין של התאים קולטי האור ובשל כך הראייה נחלשת בהדרגה.

ניוון רשתית הקשור לגיל הוא הגורם מספר אחת לאובדן ראייה בגיל המבוגר בעולם המערבי¹. שכיחות המחלה עולה עם גילאי החולים, ובעולם המערבי, המאופיין בהזדקנות הדרגתית של האוכלוסייה, שכיחות המחלה עולה מדי שנה ומעריכים כי בארצות הברית ילקו במחלה כ-20 מיליון חולים בשנת 2020². המחלה פוגעת בעיקר במקולה, אותו חלק של הרשתית האחראי לראייה המרכזית: ראיית צבעים, קריאה, זיהוי עצמים, נהיגה ושאר תפקודי ראייה הדורשים ראייה מדויקת. למחלה שני שלבים: הראשון, השלב היבש. בשלב זה נפגעים בעיקר תאי השכבה הנמצאת מתחת לרשתית וקררייה תאי פיגמנט האפיתל

עם התקדמות המחלה, שקיעת תוצרי הפואטורצפטורים מתגברת ומתחיל תהליך דלקת מקומית, ובשל הדלקת נוצרים באזור כלי דם חדשים. היווצרות כלי הדם החדשים היא המאפיין של השלב השני של ניוון הרשתית - השלב הניאוסקולרי או ה"רטוב". כלי הדם הנוצרים באזור הרשתית הם כלים בלתי תקינים, ונוזלים, דם ושומנים דולפים לתוך ומתחת לרשתית. בשל הדלף והדימום, הראייה נחלשת בצורה מהירה וחדה, וללא טיפול, ייתכן אובדן ראייה בלתי הפיך. בשלב הסופי של ניוון רשתית, כלי דם ותוצרי דלף שלהם עוברים היצטלקות אשר גורמת להרס הרשתית ולאובדן ראייה חמור ובלתי הפיך. מעריכים כי כעשרה עד 20 אחוז מכלל החולים הסובלים מניוון רשתית מסוג יבש יעברו במהלך החיים לניוון הרשתית הרטוב.

סימפטומים

ניוון הרשתית היבש גורם בדרך כלל לירידה קלה בראייה ורוב החולים יכולים לקרוא ולתפקד בצורה עצמאית⁴. אובדן ראייה חמור מניוון רשתית נגרם בעיקר מניוון רשתית רטוב ומעריכים כי 90 אחוז מכלל החולים שבהם נגרמת ירידה חמורה בראייה, היא תוצאה של ניוון רשתית רטוב. הסימנים לניוון הרשתית הרטוב הם עדינים בתחילה ומתגברים בצורה הדרגתית. החולה מרגיש בתחילה כתם בשדה הראייה המרכזי או עיוות קווים ישרים בעין אחת. חשוב לציין כי הסימנים אינם מלווים בכאב וכפי שצוין, הם עדינים בתחילה ולכן, במקרים רבים החולים מתעלמים מהסימפטומים או סבורים שמדובר בבעיה קלה שתחלוף מעצמה. בנוסף, רוב המקרים מופיעים תחילה בעין אחת, כך שלא נפגע התפקוד היומיומי. זאת הסיבה מדוע לעתים קרובות מגיע החולה לטיפול בשלב מאוחר. חשוב לפתח מודעות לבעיה ולא להתבייש ולפנות באופן דחוף לכדיקה גם כשהסימפטומים קלים ובשלב ההתחלתי. לפנייה לכדיקה בשלב מוקדם של המחלה יש חשיבות רבה בשל הפרוגנוזה הרעה של המחלה ללא טיפול. ללא טיפול, חדות ראייה של 6/60 ופחות (חדות ראייה שנחשבת לעיוורון על פי קריטריוני החוק בישראל) תתפתח אצל 12 אחוז מהחולים בתוך שנתיים ואצל 50 אחוז מהחולים בתוך חמש שנים. חדות ראייה כזאת אינה גורמת לעיוורון מוחלט, אך החולים מוגבלים מאוד ומתקשים ביותר לקרוא, לצפות בטלוויזיה ולזהות פרצופים.

טיפול בניוון רשתית יבש

בניוון יבש מטרת הטיפול היא להקטין את הסיכוי למעבר לניוון רטוב. הטיפול כיום מבוסס על תוצאות של מחקר גדול מאוד, רב מרכזי, אשר חלקו הראשון הסתיים לפני מספר שנים והוכיח יעילות של ויטמינים ומינרלים אנטיאוקסידנטים במניעת המעבר מניוון יבש לרטוב. מחקר AREDS הוכיח כי בחולים עם ניוון רשתית מתקדם (המוגדרים כאשר בעין אחת יש כבר כלי דם חולים, או שיש אזור גדול יחסית מנוון ברשתית ובעין השנייה יש סימנים לפגיעה רבה בשכבת תאי האפיתל הרטינלי), הסיכוי לפתח את המחלה קטן ב-25 אחוז כאשר הם טופלו בשילוב של ויטמין C, ויטמין E, בטא-קרומן ואבץ. בקבוצה בסיסן גבה (שכללה אנשים עם ניוון רשתית בשלב הביניים, או מתקדם בעין אחת), התוספים הקטנו את הסיכוי לאיבוד ראייה שנגרם על ידי ניוון רשתית מתקדם ב-19 אחוז. בחולים ללא ניוון רשתית, או עם ניוון רשתית מוקדם, התוספים לא הביאו תועלת משמעותית⁵.

כיום נערך מחקר נוסף, AREDS2, הבודק השפעות על התפתחות ניוון הרשתית של תוספת תכשירי לוטאין וזיאוקסנטין וכן תוספת חומצות שומן מסוג אומגה 3. לוטאין משתייך לקבוצת הקרוטנואידים. הוא אינו מיוצר בגוף אלא נספג דרך המזון. לוטאין מצוי בפירות ובירקות ובעיקר בירקות ירוקי עלים כגון תרד. לוטאין הוא נוגד חמצון ומניחים כי עיקר פעילותו בהגנה על העין, שבה הוא מצוי בריכוזים גבוהים, מפני נזקיהם של רדיקלים חופשיים. מחקרים עם מספר נמוך של חולים מרמזים כי שימוש בלוטאין עשוי להקטין את הנזק של ניוון רשתית ומחקר AREDS2 מנסה להוכיח זאת. חומצות שומן מסוג אומגה 3 הן חומצות שומן חיוניות למספר תפקידים חיוניים בפעילות הלב וכלי הדם: המסת טריגליצרידים והורדתם במהירות לרמה הנדרשת, העלאת רמת "הכולסטרול

הטוב" (HDL) ויצירת יחס מתאים בין "הכולסטרול הטוב" ו"הכולסטרול הרע" (LDL), "מניעת סתימות בכלי הדם על-ידי המסת ה"פלאק" מדפנות כלי הדם, מניעת שינויים פתאומיים בקצב הלב ומניעת דלקות בכלי הדם. כמו כן, חומצות אומגה 3 חיוניות לאיזון לחץ הדם וטמפרטורת הגוף, למנגנון קרישת הדם, לייצור הורמונים ועוד. גם כאן מחקרים עם מספר נמוך של חולים ולא מבוקרים מרמזים כי שימוש בחומצות השומן עשוי למנוע הידרדרות ראייה בחולים עם ניוון רשתית ומחקר AREDS2 בודק סוגיה זאת⁶.

טיפול בניוון רשתית רטוב

מטרת הטיפול בניוון הרשתית הרטוב היא הריסת כלי הדם החולים אשר נוצרו וזאת בלי לפגוע ברקמת הרשתית העדינה אשר מצויה בקרבת כלי דם אלה. הטיפול הראשון שהצליח להשיג מטרה זאת היה הטיפול הפוטודינמי עם ורטופורפין. מדובר בחומר שמשופעל על ידי אור הווכח כיעיל בהקטנת הסיכוי לאיבוד ראייה בחולים מסוימים עם ניוון הרשתית. הטיפול כולל הזרקת תוך ורידית של תרופה ולאחר זמן קצוב, שפעול התרופה על ידי אור באורך גל מסוים עם לייזר "קר" בעוצמה נמוכה. התרופה מתרכזה במיוחד בכלי דם חולים והשפועל על ידי האור גורם להתגובה פוטוכימית ברקמת המטרה, אשר גורמת לסגירת כלי הדם הפתולוגיים. הטיפול הוכח במחקרים רבים כיעיל יותר מהמהלך הטבעי של המחלה, אך עדיין, למרות הטיפול, חולים איבדו ראייה בצורה משמעותית. טיפולים חודשים יותר עם שיעורי הצלחה טובים יותר הם טיפולים עם קבוצה של תרופות עיניים שמטרתן לחסום את ה-VEGF (Vascular endothelial growth factor). ה-VEGF הוא חומר דמוי הורמון גדילה, כלומר חומר המיוצר בגוף, שבאופן מקומי מעורר צמיחת כלי דם כפי שמתרחש בשלב הרטוב של מחלת ניוון הרשתית הקשור לגיל. להורמון תפקיד חשוב בתהליכי ריפוי לאחר פציעה ומחלות, אך רמות גבוהות של ה-VEGF נמצאים בגוף האדם גם במחלות אחרות (בעיקר בכמה ממחלות הסרטן) שבהן מתרחשת צמיחה לא תקינה של כלי דם. ה-VEGF בעין מעורב בניוון רשתית וכן במחלות הסוכרת וחסיומות כלי דם של הרשתית. במחקרים ראשונים העוסקים בחומר זה נמצא כי עיכוב פעולה של ה-VEGF מביא בעקבותיו לנסיגה ביצירת כלי דם בלתי תקינים ולהפחתה בדליפת החולים המאפיינת כלי דם אלה. בעקבות זאת פותחו מספר תרופות החוסמות את פעילות ה-VEGF ועל ידי כך גורמות לנסיגה של אותם כלי הדם חולניים. מנגנון פעילות התרופות שפותחו פועל על עיכוב פעולה של ה-VEGF ועל ידי כך נעצרת התפתחות כלי דם לא תקינים ואף נסיגה והיעלמות כלי דם חדשים שכבר נוצרו.

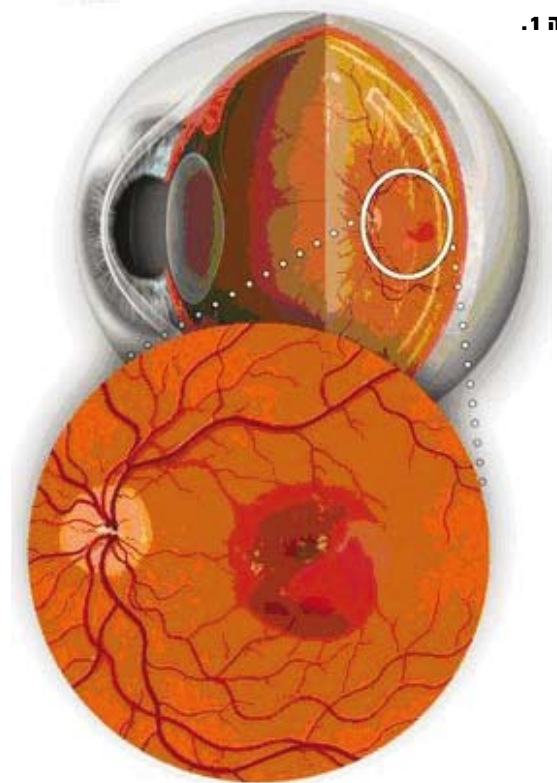
התרופה הראשונה אשר אושרה במהלך שנת 2006 על ידי מינהל התרופות האמריקאי היא לוסנטס. האישור התבסס על מחקר בן שנתיים שבדק את יעילות התרופה ובטיחותה. על פי תוצאות המחקר, כ-95 אחוז מהחולים שטופלו בתרופה זו זכו להתייצבות הראייה ואצל כ-40 אחוז מהם נרשם בתוך שנה אחת שיפור בראייה. כ-40 אחוז מהחולים שטופלו בלוסנטס השיגו ראייה של 6/12, חדות ראייה אשר מאפשרת נהיגה⁸.

השימוש בתרופה הוא בזריקות לתוך העין ובמוצע, כל חולה מקבל כשבע זריקות לתוך עינו במהלך טיפול של שנתיים. התרופה הוכחה כיעילה ביותר אך מחירה הגבוה (כ-1,500 דולר לטיפול) מנע בתחילה את השימוש הנרחב בתרופה וקהילת רופאי העיניים החלה להשתמש בתרופה הדומה מאוד ללוסנטס בשם אווסטין. השימוש באווסטין השיג תוצאות דומות לשימוש בלוסנטס, כאשר מחיר האווסטין הוא 1/40 ממחיר הלוסנטס⁹.

כיום אין אנו יודעים איזו מהתרופות, אווסטין או לוסנטס, טובה יותר, אך ברור כי שתי התרופות הן "תרופות קסם", השימוש בהן החזיר ראייה לחולים רבים ומנע עיוורון בקרב המטופלים.

מחקר המתנהל בימים אלה על ידי מינהל התרופות האמריקאי¹⁰ בודק את יעילות שתי התרופות זו מול זו, ובסיום המחקר (במהלך השנתיים הבאות) נזכה לקבל תשובה לשאלה האם יש הבדל ביעילות התרופות. כיום מצויות בשימוש שתי התרופות וגם בישראל תרופות אלו זוכות לשימוש יומיומי בידי מומחי הרשתית. אולם, לטיפולים באווסטין ובלוסנטס ולמרות יעילותן הרבה,

תמונה 1.



ניזון רשתית רטוב. אזור הפגיעה המרכזית עם דימום מתחת לרשתית

עדיין קיימים סיכונים וסיבוכים. הסיבוך העיקרי הוא סיכון לפתח זיהום תוך עיני. בשל הצורך להזריק חומר לגלגל העין, יש סיכון של הזרחת חיידקים לעין במהלך ההזרקה. סיכון זה הוא נדיר ביותר (1/1,000 הזרקות) אך במידה שהוא מופיע הוא הרסני ביותר לרקמות העין העדינות ומחייב ניתוח דחוף של ניקויי חלק העין והזרקה אנטיביוטיקה. בנוסף, בעת השימוש בלוסנטים ובאוסטין, חלק מהחולים ממשיך לאבד ראייה למרות הזרקות חוזרות. בשל כך נבדק היום דור חדש של תרופות שמטרתן להשיג טיפול יעיל יותר לניזון הרשתית. יעילות הטיפול יכולה להתבטא בשיעורי הצלחה גבוהים יותר מהמקובל כיום או בהקטנת כמות הזריקות שאותן נאלץ החולה לקבל.

סוג טיפול אחד אשר נבדק כיום הוא טיפול ב-VEGF Trap¹¹. חומר זה מונע הפעלת VEGF ברמה התאית ובניגוד לאוסטין וללוסנטים, הוא שורד, תיאורטית, זמן רב בתוך העין כך שיתכן שזריקה אחת של החומר תמנע לחלוטין התפתחות ניזון רשתית רטוב, בניגוד למספר הרב של הזריקות הנדרש כיום. מצויות כיום מספר

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

- (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy Arch Ophthalmol. 1999 Oct;117(10):1329-45.
- Rosenfeld, P.J., Brown, D.M., Heier, J.S., Boyer, D.S., Kaiser, P.K., Chung, C.Y., Kim, R.Y., for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 2006;355: 1419-31.
- Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, Holz FG, Pruenke C, Schmidt-Erfurth UM, Tano Y, Wolf S. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. Br J Ophthalmol. 2009 May 20.
- <http://www.nei.nih.gov/CATT/>
- Saishin, K. Takahashi and R Lima e Silva et al., VEGF-TRAP (R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier, J. Cell. Physiol. 2003;195:241-248.
- Avila MP, Farah ME, Santos A, Kapran Z, Duprat JP, Woodward BW, Nau J. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. Retina. 2009;29(2):157-69.

תמונה 2.



הזרקה תוך עינית של חומר לסגירת כלי דם דולפים

תרופות המתמקדות ב-VEGF Trap ומספר מחקרים (חלקם מתנהלים גם בישראל כחלק ממחקרים רב לאומיים) בודקים את יעילות התרופות.

סוג טיפול אחד שנבדק הוא שילוב של הזרקות לוסנטים תוך עינית עם הקרנה מקומית. מזה שנים רבות ידוע כי קרינה מקומית מונעת שגשוג כלי דם חדשים, אך קרינה גם פוגעת ברקמת הרשתית העדינה. בשנים האחרונות פותח מתקן מיוחד אשר מאפשר מתן קרינה מקומית היישר לאזור כלי הדם החדשים וזאת ללא כל פגיעה ברקמות מסביב. השימוש במתקן דורש החדרתו לתוך העין באמצעות ניתוח, ובעקבות טיפול הנמשך ארבע דקות, הוכח במחקרים לא מבוססים ראשוניים כי אצל קרוב ל-90 אחוז מהחולים לא נדרש בהמשך כל טיפול נוסף ותהליך ניזון הרשתית נסוג לחלוטין, עם שיפור בחדות ראייה ברמות המקבילות למושג בעקבות הזרקות מרובות¹².

גם תכשיר זה נבדק כיום במחקר רב לאומי במספר מרכזים בישראל ובתוך כשנתיים צפויות תוצאות המחקר להתפרסם.

לסיכום, כבר כיום יש באפשרותנו להציע טפול יעיל לחולים בניזון רשתית. המחקר בתחום מתקדם בקצב מהיר, ובעתיד הקרוב אנו צפויים לשיפור נוסף ביעילות ובזמינות הטיפולים במחלה קשה זאת.

ד"ר עדיאל ברק, מנהל יחידת רשתית, פרופ' ענת לבנשטיין, מנהלת מחלקת עיניים, המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

- Klein, B.E. Klein and K.L. Linton, Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology 1992;6: 933-943
- Friedman, D.S., O'Colmain, B.J., Munoz, B., Tomany, S.C., McCarty, C., de Jong, P.T., Nemesure, B., Mitchell, P., Kempen, J., Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch. Ophthalmol. 2004; 122(4), 564-572
- Bressler NM, Bressler SB, Fine SL. Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988; 32: 375-413
- Sunness JS, Gonzalez-Baron J, Applegate CA, Bressler NM, Tian Y, Hawkins B, et al. Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. Ophthalmology 1999; 106: 1768-1779
- Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, Friedman DS, Klein R, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. Arch Ophthalmol. 2003 Nov;121(11):1621-4.
- Rosenfeld, P.J., Brown, D.M., Heier, J.S., Boyer, D.S., Kaiser, P.K., Chung, C.Y., Kim, R.Y., for the MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N. Engl. J. Med. 2006;355: 1419-31.
- <http://www.nih.gov/news/health/feb2008/nei-22.htm>



הקשר בין זרימת דם לגלאוקומה

אחד הגורמים הנחקרים ביותר כיום
ברפואת עיניים הוא הקשר של זרימת הדם
לעצב הראייה ולהתפתחות גלאוקומה.
לפניכם סקירת מסקנות כנס ה-ARVO
האחרון וכנס הגלאוקומה שנערך השנה
בבוסטון



ד"ר עילית בור, ד"ר משה לוסקי, פרופ' אלון הריס
ל הרופאים באשר הם, כולל מומחי הגלאוקומה, היו שמחים למצוא את
הגורמים הבסיסיים למחלות של מטופליהם. הרי רק כאשר יימצאו גורמים
אלה, ניתן יהיה לתת את הטיפול הנכון והטוב ביותר.
גלאוקומה היא מחלה המאופיינת בנוק לעצב הראייה, לו אחראים מספר
גורמים. אחד הגורמים הנחקרים ביותר הוא הקשר של זרימת הדם (Blood
Flow) הסיסטמי לעצב הראייה ולהתפתחות גלאוקומה בעין¹. אחד ההסברים
להקשר זה הוא המוות התאי המתוכנן (אפופטוזיס) של תאי הגנגליון ברשתית,

אשר קורה לאחר נזק מכאני או לאחר נזק איסכמי לתאים עצמם ולאחר שחרור של חומרים מעוררי מוות-תאי בסביבתם.²
בכנס ה-ARVO האחרון ובכנס הגלאוקומה שנערך השנה בבוסטון, התקיים סימפוזיום בנושא. מסקנות הדיון סוכם כקונצנזוס הבינלאומי המקובל על חוקרי הגלאוקומה כיום וברצונו להביא אותו בפניהם.³

האנטומיה והפיזיולוגיה של זרימת הדם בעין

אספקת הדם לשכבת ה-RNFL מגיעה מהעורק הרטינלי הראשי וכן מהעורקים הציליארטינליים. אין אנסטמוזות בין העורקים, אשר למעשה משמשים כנקודה סופית לאספקת הדם, למרות מיטת הנימים הנרחבת בכורואיד. הכורואיד מכיל 80-90 אחוז מכלל הדם המגיע לעין, הן מבחינת הנפח והן מבחינת הזרימה.

יש לזכור כי כלי הדם ברשתית אינם מחוררים (fenestrated) ואינם מעוצבבים. למעשה, פרט לעורק הרשתית הראשי, כל שאר כלי הדם העורקים הם למעשה "עורקי קצה" מבחינה היסטולוגית.

בגלאוקומה, שבה הלחץ התוך עיני מוגבר, יש תיאוריה הסוברת כי הלחץ התוך עיני המוגבר בפני עצמו גורם ללחץ מכאני על כלי דם חשובים סביב הדיסקה ובסופו של דבר, לנזק איסכמי ישיר לתאי הגנגליון ברשתית (Vascular theory). תיאוריה זו הוצעה כבר בשנות ה-70, אולם עדיין לא הוכח כיצד נוצר נזק איסכמי לתאים אם הלחץ התוך עיני הוא תקין או נמוך, כגון בגלאוקומה עם לחץ תקין (Normal Tension Glaucoma).⁴

עם הטכנולוגיה המתקדמת הקיימת כיום, יש מספר קווים לעדות כי חולי גלאוקומה עם לחץ תקין (Normal tension Glaucoma) סובלים מירידה בזרימת הדם לעין. הוכח במחקרים כי באנשים אלה יש עלייה בתנגודת של כלי הדם במורד הזרם מהעורק הרטינלי הראשי לעורקים הציליארטיים האחוריים והמילוי בכלי הדם בכורואיד מתארך. עדות לכך ניתן לראות בצילומי ICG של העין, אשר מראים אזורי היפופלורסציה (ירידה בזרימה) באזורים שסביב הדיסקה.

אי לכך יש חשיבות להגדרת דרגת הזרימה של הדם בכלי הדם הסובבים את עצב הראייה לשם החלטה על השפעתה על היווצרות גלאוקומה.⁵

מכשירים למדידת זרימת הדם בעין

בעבר כבר הוכח במחקרים כי קיים קשר בין תת לחץ הדם הסיסטמי ו"צניחות" במהלך השניה לבין גלאוקומה. כמו כן, נבדק הקשר בין הפרעות בתפקודי קרישה לבין גלאוקומה ונמצא שהוא אכן קיים. אולם, לא הוכח כי שינויים בלחצי הדם באופן ישיר קשורים לגלאוקומה.³

כמה ממצאים מעלים את החשד כי אכן קיים קשר ישיר בין זרימת הדם לבין גלאוקומה. בין אלה ניתן למנות את הדימומים דמויי הקוץ (Splinter hemorrhages) שנמצאים לעתים בדיסקה גלאוקומטית, שכיחות גבוהה של חסימה ורידית בחולי גלאוקומה וקישור של גלאוקומה עם סינדרומים הקשורים לירידה באספקת הדם לפריפריה, כגון מיגרנה, תופעת רנו (Raynaud) וואזוספוז. קישור נוסף של גלאוקומה למחלות סיסטמיות נמצא גם לאוטמים לבביים, אוטמים מוחיים ולאירוע של אובדן דם רב עם תת לחץ סיסטמי.

רוב המחקרים שנעשו עד כה הדגימו שינויים בזרימת הדם לעין באמצעות מכשיר סונר (Doppler Ultrasound) או על ידי מכשיר לייזר-זרימה (Laser Doppler Flowmetry, תמונה 1). הבעיה בשימוש בלייזר-זרימה היא שאין סטנדרטיזציה לפענוחים ואין מספיק מידע על מנת להשוות בין מטופלים שונים.

בנוסף, דופלר של העורק הרטינלי הראשי אינו מודד כמותית את הזרימה בכל רגע נתון בתוך העורק, אולם מודד את מהירות הזרימה ואת התנגודת לה בלבד.

במחקר שפורסם ב-2004 על ידי ד"ר אמרה (M Emre) ועמיתיו⁶, נבדקו 56

חולי גלאוקומה לגבי שינויים בזרימת הדם לעין ואלה הושוו לשינויים בזרימת הדם הסיסטמי. במחקר זה נעשה שימוש בדופלר ובלייזר-זרימה. נמצא כי אצל חולים עם בעיה באספקת הדם לאיברים פריפריים (כגון מיטת הציפורניים) היתה גם בעיה בפרפוזיה של כלי הדם, בכורואיד ובעצב הראייה. אולם, במחקר זה, לא היה ברור הקשר בין שינויים בזרימת הדם לבין חומרת הגלאוקומה והפרוגנוזה שלה.

מכשיר עזר נוסף הוא ה-Retinal Vessel analyzer. מכשיר זה מסוגל למדוד כלי דם עם קוטר של 90 מיקרון או יותר. במחקר חשוב שנעשה ב-2005 על ידי צוות של חוקרים מהולנד (שנקרא בהמשך "מחקר רוטרדם"), הושוו קטרים שונים של כלי הדם העורקים והוורידים בעיניים ונעשה ניסיון להוכיח את הקשר בין היצרות שלהם לגלאוקומה. במחקר זה נבחנו 3,469 חולי גלאוקומה פתוחת זווית. בסיכום של המחקר, לא נמצא קשר בין היצרות של כלי הדם לבין הסיכוי לפתח גלאוקומה. הועלתה השערה שאולי לא מדובר בקוטר כלי הדם אלא במידת הזרימה שבהם.

למעשה, היחס שבין גובה הדופק בעין וסך כל הזרימה בתוך העין אינו ידוע. ההשערה היא שקיים קשר בין השניים ואלה משפיעים על היווצרות של נזק לעצב הראייה ובסופו של דבר, על היווצרות גלאוקומה.³

מכשירים נוספים הם:

- אנגיוגרפיה עם אופתלמוסקופ (Digital Scanning Laser Ophthalmoscopy, Angiography, תמונה 2) - יכולה לאפשר ויזואליזציה ישירה של מערכת כלי הדם הקטנים ברשתית ובכורואיד. אולם, טכניקה זאת היא פולשנית ואין לה תוכנית מחשב סטנדרטית להפעלה.

- Laser Speckle Flowgraphy - מספק מדידות דו ממדיות in-vivo של מהירות זרימת הדם בעצב הראייה ובכורואיד.

- מדידת אחוז חמצן בכלי הדם הרטינליים (oximetry) - מוגבלת כעת לכלי דם שקוטרם יותר מ-60 מיקרון.

- ד"ר עמרים גרינולד הציע פיתוח ישראלי של מכון ויצמן למדע ברחובות, של מכשיר RFI (Retinal Function Imager). תוכנה זו מאפשרת לראות ולמפות שינויים בעין ובמוח של זרימת הדם, אחוז החמצן וכלי הדם. התוכנה בנויה על פיקסלים של תמונה, אשר מייצגים כדוריות דם אדומות בכלי הדם. שיטה זו היא אינה חודרנית, אולם טרם יושמה בפועל וטרם הוכחה יעילותה.⁸

נכון להיום, אין שיטה אחת ברורה אשר מספקת את כל האספקטים הנחוצים למדידת זרימת דם בעין בצורה מדויקת. נחוץ יהיה למצוא שיטת אחת במכשיר בודד אשר תבצע את כל הנ"ל סימולטנית. שילוב, למשל, של דופלר עם מדידת קוטר כלי הדם, עשוי להיות השילוב האולטימטיבי על מנת לבצע מדידה מדויקת של זרימת הדם בעורקי הרשתית.³

הערכת זרימת הדם בעין

יש קשר ישיר בין שינויים בלחץ הדם הסיסטמי לבין הלחץ התוך עיני. לא ברור עדיין באיזו רמה לחץ הדם הוא גורם סיכון להתפתחות או להחמרה של גלאוקומה פתוחת זווית במטופל. לחץ דם נמוך הוא, ככל הנראה, גורם סיכון עבור חולים שבהם יש בעיה עם האוטורגולציה של העורקים.

ירידה בלחץ הפרפוזיה העיני היא גורם סיכון לגלאוקומה פתוחת זווית ראשונית. זאת, על פי הנוסחה:

$$OPP = BP - IOP$$

OPP: Ocular Pulse Pressure

BP: Systemic Blood pressure

IOP: Intraocular Pressure

כמו כן, ידוע כי עם הגיל יש ירידה בזרימת הדם לעין. זרימת הדם לעצב הראייה יורדת בעיקר בשעות הלילה. גם לטיפות עיניים יש השפעה על זרימת הדם בעין, אולם טרם הוכח הקשר.

תמונה 1. Laser Doppler Flowmetry



תמונה 2. Digital Scanning Laser Ophthalmoscope Angiography



(בתמונה - מפה של הרשתית בחולה עם רטינויתידה סכרתית, המדגימה דימומים ואקסודטים)

יש מספר מחקרים התומכים בתיאוריה כי ירידה בלחץ הפרפוזיה של הדם ברשתית, כגון במצבים של תת לחץ דם או תחת טיפול במפחיתי יתר לחץ דם סיסטמי (anti-hypertensive medications), היא הגורמת לאיסכמיה ברשתית. רוב המחקרים שפורסמו עד כה הדגימו ירידה בזרימת הדם אל העין טרם הופעת תסמינים המתאימים לפגיעה עצבית עינית, כגון גלאוקומה. הגורם העיקרי לירידה בזרימת הדם אל העין הוא בדרך כלל לא טרשת העורקים, כפי שבעבר חשבו, אלא בעיה בוויסות הזרימה בכלי הדם, שמובילה ללחץ פרפוזיה נמוך ולאטורגולציה לא טובה של כלי הדם.

עקב כך ניתן להסיק שכמה תרופות סיסטמיות עשויות להשפיע אף הן על זרימת הדם בתוך העין, אולם הנחה זו טרם הוכחה. כמו כן, יש מקום לחקור לראות האם מחלות סיסטמיות המשפיעות על זרימת הדם באיברים חיוניים אחרים כגון סוכרת, או מחלות הפוגעות בעורקים הכליליים, משפיעות על זרימת הדם בעין³.

מדוע כדאי להמשיך ולחקור את נושא המדידות של זרימת הדם לעין? נכון להיום, מדידות של זרימת הדם בעיניים הן ה"נושא החם" מבחינת המחקר בגלאוקומה.

מחקרית, טרם הוכח הקשר בין האטה בזרימת הדם לבין פגיעה ממשית בעצב, כמו בגלאוקומה. לא קיים מספיק מידע על מנת לאושש את ההשערות שהועלו. טרם הוצג מידע אשר יכול באמת להוביל לתוצאות טובות יותר מבחינת הטיפול ואין הוכחה ששינוי מבחינת לחץ הדם הסיסטמי אכן ישנה משהו מבחינת התקדמות הגלאוקומה.

כיצד ניתן יהיה לחקור את הנושא? מחקרי פיילוט הראו כי קיים קשר בין אי סדירות בזרימת הדם לבין התפתחות גלאוקומה. הבעייתיות טמונה בכך שהפיזיולוגיה אינה ברורה לחלוטין. בדיקות מעבדתיות, חוץ ותוך גופיות, אשר יוכיחו את היווצרות האיסכמיה בגלאוקומה, הן הכרחיות להמשך המחקר. יהיה צורך לערוך מחקרים ארוכי טווח, רב-מרכזיים ולאורך שנים על מנת להוכיח שירידה בזרימת הדם מקדימה את הגדלת הקיעור של הדיסקות ואת הנזק בשדות הראייה. מעבר לכל, השפעתה של זרימת הדם בכל מסלול הראייה במוח להתפתחות איסכמיה ולפגיעה בראייה עדיין אינה ברורה.

לסיכום, למרות שידוע לנו לא מעט לגבי הקשר בין זרימת הדם בעין לגלאוקומה, למחקר יש עדיין דרך ארוכה. גם אנחנו, כמו האחרים, נמצאים במרוץ מרגש של הבנת המנגנונים השונים המובילים לנזק העצבי בגלאוקומה. כאשר אלה יהיו ידועים, רופאים יהיו בהחלט בעמדה טובה יותר שממנה יוכלו לעזור לכל מטופל. ככל שידע זה גדל יותר ויותר עובדות מתגלות, אנו צופים לראות שינויים חדשים, שיוכלו לשיפור משמעותי ולהבנה טובה יותר של דרך הטיפול בחולה הגלאוקומטטי.

ד"ר עילית בור, ד"ר משה לוסקי, מחלקת עיניים, מרכז רפואי רבין, קמפוס ביילנסון. פרופ' אלון הריס, המכון לחקר הגלאוקומה, אינדינאפוליס

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. Understanding the Role of Blood Flow in Glaucoma – George L. Spaeth, for www.willsglaucoma.org, 2007
2. The impact of ocular blood flow in glaucoma – Josef Flammer, Selim Orgül, Vital P. Costa, Nicola Orzalesi, Günter K. Kriegelstein, Luis Metzner Serra, Jean-Paul Renard and Einar Stefánsson; Prog Retin Eye Res. 2002 Jul;21(4):359-93
3. Ocular Blood Flow in Glaucoma- Weinreb and Harris, Consensus Series 6., Kugler Publications, Amsterdam, 2009
4. An A B C of glaucoma: apoptosis, blood flow and confocal imaging – Sarah L. Hosking; Ophthal. Physiol. Opt. Vol. 18 No. 2, pp 133-139, 1998
5. Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma – Hak Sung Chung, Alon Harris, Larry Kagemann and Bruce Martin; Br J Ophthalmol 1999;83:466-469

6. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation – M Emre, S Orgül, K Gugleta, J Flammer; Br J Ophthalmol 2004;88:662-666. Doi 10. 1136/bjo.2003.032110
7. Retinal Vessel Diameters and Incident Open-Angle Glaucoma and Optic Disc changes: The Rotterdam Study – M. Kamran Ikram, Simone de Voogd, Roger C. W. Wlofs, Albert Hofman, Monique M. B. Bretler, Larry D. Hubbard, and Paulus T. V. de Jong; Investigative Ophthalmology & Visual Science, April 2005, Vol.46, No.4, pp 1182-1187
8. Ophthalmic Imaging Group Session: A New Multidisciplinary Approach - Multidisciplinary Ophthalmic Imaging Group – Session 449; ARVO 2007 Annual Meeting



אובאיטיס מחלה דלקתית תוך עינית

עשרה אחוזים ממקרי העיוורון נגרמים על ידי מחלת האובאיטיס.
אפשר להקטין את הנזק על ידי הכרה במורכבות המחלה ובקשר
שלה עם מחלות אחרות, אבחנה נכונה וטיפול מתאים

ד"ר זוהר חבוט-וילנה, ד"ר שירי שולמן

מחקרים אפידמיולוגיים מעריכים כי אובאיטיס גורמת לעשרה אחוזים ממקרי העיוורון בארצות הברית, שיעור גבוה בהתייחס לשכיחות המחלה המדגישה את הסיכויים הרבים העלולים להיגרם בעקבותיה. המחלות המוכרות בקבוצה זו הן: בלפריטיס - דלקת עפעפיים (קדמית או אחורית), קונג'ונקטיביטיס - דלקת לחמית (זיהומית או אלרגית), אפיסקלריטיס וסקלריטיס - מחלות דלקתיות של דופן העין, וסקוליטיס - דלקת של כלי הדם התוך עיניים.

קיימת קבוצה של מחלות דלקתיות, Ocular inflammatory disease (OID), המערבות את העין והרקמות שסביבה. מחלות אלו עלולות לגרום לפגיעה קשה בראייה ואפילו לעיוורון.

אובאיטיס היא מחלה דלקתית המערבת את אחד מחלקי הענביה (אובאה), החלק הפנימי של העין המצוי בין הלובן (סקלרה) לרשתית ומורכב מהקשתית (צבע העין), הגוף הציליאר (שריר מאחורי הקשתית) והרמית (כורואיד, רקמה התומכת ברשתית). מחלות אלו עלולות לגרום לפגיעה קשה בראייה ואף לעיוורון. במאמר זה נתרכז במחלת האובאיטיס.

הגורמים לאובאיטיס

באופן כללי, אובאיטיס אינה מחלה תורשתית ובמקרים רבים, למרות בירור מקיף, אין מוצאים את הסיבה להתפרצותה. אובאיטיס יכולה להופיע כאחד הסימנים של מחלה כללית בגוף או כמחלה המתבטאת בעיניים בלבד.

שתי קבוצות מחלות נפוצות המלוות באובאיטיס הן:

מחלות דלקתיות אוטואימוניות - מחלות שבהן תאי מערכת החיסון מאבדים את הסבילות החיסונית ותוקפים תאים ורקמות של הגוף עצמו, כגון: בכצ'ט, סרקואידוזיס, זאבת, וגר גרנולומטוזיס, דלקת פרקים (ארטריטיס) בילדים ומבוגרים, מחלות דלקתיות של המעי (קרוהן, קוליטיס אולצרטיבית), פסוריאזיס, טרשת נפוצה.

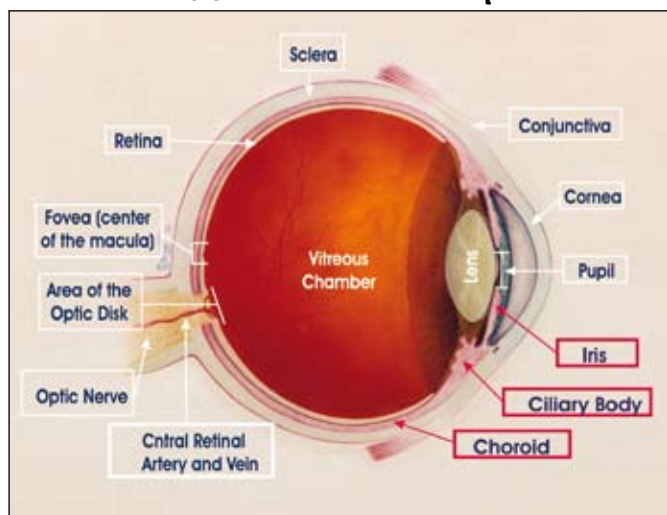
מחלות זיהומיות הנגרמות על ידי מחולל ידוע - מחלות הנגרמות על ידי גופים: הרפס סימפלקס, הרפס זוסטר, ציטומגלו וירוס, נגיף האיידס; מחלות הנגרמות על ידי חיידקים: חיידק השחפת, חיידק העגבת; מחלות הנגרמות על ידי פרוזיטים: טוקסופלזמה, טוקסוקרה; מחלות הנגרמות על ידי פטריות: קנדידה, אספרגילוס, קריפטוקוק.

בנוסף לכך, האובאיטיס מופיע גם במחלות המתבטאות בעין בלבד, אובאיטיס לאחר ניתוח עיניים, מחלות דלקתיות המערבות את הרשתית/דמית; וגם מחלות שמתבטאות כאובאיטיס אך הגורם להם איננו דלקת, כגון: מחלות ממאירות: לויקמיה, לימפומה, מלנומה ממארת, גידולים עיניים.

סוגי האובאיטיס

קיימים שלושה סוגי אובאיטיס הנקבעים על פי מיקום הדלקת בעין: **אובאיטיס קדמית (איריטיס, אירידוציקליטיס)** - התהליך הדלקתי מערב את הקשתית ו/או הגוף הציליאר. סוג זה הוא השכיח ביותר ומהווה כ-60-75 אחוז

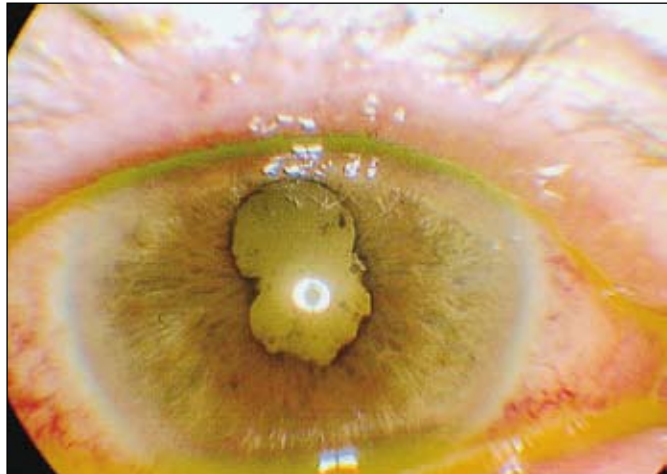
תמונה 1. מבנה העין והאזורים המעורבים באובאיטיס



תמונה 2. משקעים על אנדותרל הקרנית (Keratic Precipitates)



תמונה 3. הידוקים אחוריים של הקשתית לעדשה



בירור אבחנותי

אנמנזה מקיפה היא הבסיס לבירור אובאיטיס. פרטים חשובים שעשויים לסייע באבחנת המחלה הם גיל החולה, מוצא אתני, חשיפה לחיות, ביקור במקומות אנדמיים, למשל צפון ארצות הברית ואירופה בחשד למחלת Lyme, הרגלים

ממקרי האובאיטיס בכללותם. סוג זה שכיח בקרב קבוצת הגיל 20-50 אך הוא מופיע גם בקרב ילדים. הגורם השכיח ביותר, כפי שהוזכר קודם, הוא אידיופטי. אובאיטיס הקשורה ב-HLA B 27 (עם או בלי ספונדילוארטרופתיה) מהווה קבוצה גדולה נוספת.

בנוסף, תיתכן מחלת טובולואינטרסטיציאל נפריטיס, IgA גלומרולונפריטיס, בכצ'ט, סרקואידוזיס, סיפיליס. הגורם הזיהומי השכיח ביותר הוא נגיף ההרפס. תרופות כמו ריפבוטין (לטיפול ומניעת זיהום על ידי מיקובטריום אויום) או צידופוביר (לטיפול ב-CMV רטיניטיס), הניתנות לחולי איידס, עלולות לגרום לאובאיטיס קרמית.

בילדים, המחלה השכיחה ביותר הגורמת לאובאיטיס היא juvenile idiopathic arthritis (JIA).

סימפטומים של אובאיטיס קרמית כוללים אודם, כאב בעין, קושי במבט לאור וירידה בראייה. בבדיקה אנו עשויים לגלות גירוי לחמית, משקעי תאי דלקת על אנדותרל הקרנית (Keratic precipitates) (תמונה מס' 2), תאי דלקת וחלבון בנזול הלשכה הקדמית, הידוקים של הקשתית לעדשה שמאחוריה (Posterior synechia) (תמונה מס' 3), הידוקים קרמיים של הקשתית אל הזווית (Anterior synechia), כלי דם מורחבים על הקשתית, נדולים על הקשתית, אטרופיית קשתית. במקרים קשים של אובאיטיס קרמית, שבהם יהיו תאים רבים וחלבון בנזול הלשכה הקדמית, נוצר לעתים פלס של חומר לבן הנקרא היפופיון (תמונה מס' 4), התופעה אופיינית יותר במקרי אובאיטיס קרמית, משנית למחלת בכצ'ט וכן בספונדילוארטרופתיות. הלחץ התוך עיני לרוב נמוך, אך במקרים מסוימים ייתכן אף לחץ גבוה.

אובאיטיס אמצעית (ויטריטיס, פארס פלניטיס) – דלקת של הרשתית ההיקפית והפארס פלאנה עם בסיס הזוגית, מהווה כעשרה עד 20 אחוז ממקרי האובאיטיס. הגורמים השכיחים הם אידיופטי (Parsplanitis), סרקואידוזיס, סיפיליס, IBD, MS, מחלת Lyme. Multiple Sclerosis מלווה לעתים בתהליך דלקתי בזוגית ובסדרות מסוימות היא מהווה עד חמישה אחוזים מכלל המקרים. לימפומה תוך עינית, שתיתכן כביטוי ללימפומות של מערכת העצבים המרכזית, עשויה לחקות אובאיטיס אמצעית ויש לחשוד בה בעיקר בקבוצת הגיל המבוגרת יותר.

בדרך כלל, אין אודם וכאבים. במקרים אלה הסימפטומים הם בעיקר Floaters (נקודות צורות צפות בשדה הראייה), הנובעים מהימצאות תאי דלקת וחלבון בזוגית וירידה בראייה.

בבדיקה ניתן למצוא תאי דלקת וחלבון בזוגית, צברי תאי דלקת בעיקר בהיקף התחתון של הזוגית, המזכירים כדורי שלג ועל כן נקראים Snow balls, או פלאקים פיברוסקולריים על פני היקף הרשתית, Snow banking. כמו כן תיתכן וסקולטיס בהיקף הרשתית. ירידה בחדות הראייה תיתכן בשל בצקת באזור מרכז הראייה (המקולה), הנובעת מעלייה בחדירות כלי הדם הרטינליים, או בשל היווצרות קרום על פני מרכז הראייה.

אובאיטיס אחורית – הסוג הכי פחות שכיח מבין קבוצות האובאיטיס. דלקת של הכורואיד (רמית) או הרשתית. הסימפטומים הם בעיקר Floaters וירידה בראייה. בבדיקה נמצא נגעים המעריכים את הכורואיד ו/או הרשתית ותיתכן וסקולטיס.

המחוללים הזיהומיים הגורמים לתהליך דלקתי בכורואיד או ברשתית עלולים להיות: חיידקים (שחפת, סיפיליס, בורליה, ברטונלה), וירוסים (הרפס סימפלקס, זוסטר, CMV, HIV), פטרייתיים (קנדידה, אספרגילוס, קריפטוקוקוס) או פרוטריים (טוקסופלזמה, טוקסוקרה). מחלות אוטואימוניות סיסטמיות כגון בכצ'ט, סרקואידוזיס ולופוס.

קיימות גם מחלות אוטואימוניות המתבטאות כמחלה עינית בלבד, כגון: Kiiomato גם מחלות אוטואימוניות המתבטאות כמחלה עינית בלבד, כגון: Serpiginous choroiditis – מחלה כרונית הגורמת לתהליך דלקתי בכורואיד ובהמשך להצטלקות של אותו אזור עם סיכון לפגיעה קשה בראייה באם חלה מעורבות של מרכז הראייה; Birdshot chorioretinitis – וסקולטיס רטינלית עם נגעים אובאלים כרוי-רטינליים המפורחים בתבנית דומה לפיזור המתקבל לאחר יריית אקדח בציפור.

תמונה 4. משקע פיברין ותאים בלשכה הקדמית (היפופיון)



הטיפול ניתן בהתאם לאטיולוגיה של המחלה וכולל תרופות נגדיות דלקת: סטרואידים/לא סטרואידים, ו/או ציטוסטאטיים ו/או תרופות אנטימיקרוביאליות.

טיפול באובאיטיס קדמית – ברוב המקרים, הטיפול באובאיטיס קדמית הוא טיפול מקומי. טיפול סטרואידים כמו דקסמטזון (סטרודקס, מקסידקס) ופרדניזולון אצטט (פרד פורטה) ניתנים במינונים שונים בהתאם לחומרת הדלקת. בנוסף, ניתנות טיפול המשתקות את השריר הציליארי ומרחיבות את האישון (מידרמיד/ציקלופנטולט/אטרופין), המסייעות בהקלה על הכאב הנובע מספוסם של השריר הציליארי וכן במניעת היווצרות הדוקים של הקשתית לעדשה. במקרים שבהם אין תגובה מספקת לטיפול מקומי או כאשר ההיענות לטיפול ירודה, ניתן להזריק סטרואידים סביב גלגל העין (Peri orbital), מתחת לטנן או ישירות לרצפת הארובה. במקרים חמורים יותר או כאלה המעריכים את שתי העיניים, ניתן פרדניזון באופן פומי.

טיפול באובאיטיס אמצעי ואחורי – באובאיטיס אמצעי או אחורי הטיפול המקומי בטיפות אינו יעיל. כאשר המחלה היא חד עינית, ניתן לטפל בהזרקות סטרואידים סביב גלגל העין או אפילו לתוך חלל הזוגית. בשנים האחרונות משתמשים גם במעכבי VEGF (אווסטין) בהזרקת לחלל הזוגית במקרים של בצקת במרכז הראייה. טיפול חדשני שהוכנס לשימוש זה עתה הוא זריקות מטוטקסט לתוך חלל הזוגית, במקרים של ויטריטיס או בצקת במרכז הראייה.

למחלה דו עינית ההמלצה המקובלת היא טיפול פומי. עמוד התווך של הטיפול האנטי-דלקתי הוא עדיין הטיפול בסטרואידים (פרדניזון). הטיפול יעיל אולם כרוך בתופעות לוואי, אם בשל שימוש במינון גבוה או בשל שימוש ממושך. במקרים שבהם הטיפול בפרדניזון במינון גבוה אינו יעיל או כאשר נדרש טיפול ממושך במינון גבוה או אם הופיעו תופעות לוואי בשל השימוש בפרדניזון, יש להוסיף טיפול ציטוסטאטי תוך הורדה הדרגתית של הטיפול בפרדניזון. הטיפול משמש גם לטיפול במחלות דלקתיות סיסטמיות וכולל תרופות אנטימטבוליות כגון מטוטקסט, אזטיפרין (אימורן) ומיקופנולט מופתיל (סלספט) ותרופות המעכבות תאי T כמו ציקלוספורין.

בשנים האחרונות נכנסו לשימוש גם תרופות ביולוגיות כגון נוגדי TNF אלפא: אינפליקסימב (רמיקיד), אדלימומב (הומירד); אנטיגניסטים לרצפטור ל-IL2: דקליזמומב (זנפקס); נוגדן ללימפוציטים מסוג B: ריטוקסימב (מבטרה) ואינטרפרון אלפא.

לסיכום, אובאיטיס עשויה להופיע כאחד הסימנים של מחלה כללית בגוף או כמחלה המתבטאת בעיניים בלבד. המחלה עלולה לגרום לפגיעה בראייה ובמקרים קשים לאובדן ראייה. לפרק הזמן שחולף בין הופעת המחלה לבין אבחונה ומתן טיפול מתאים, משמעות רבה ביותר לתוצאת הראייה הסופית.

קיימת חשיבות מכרעת להפניית ילדים ומבוגרים עם מחלות כלליות העולות לגורם לאובאיטיס ו/או להפניית חולים שאובחנו עם אובאיטיס, למרפאה המתמחה בטיפול במחלות דלקתיות של העיניים, לאישוש האבחנה ולמתן טיפול מתאים.

ד"ר זוהר חבוב-וילנר, ד"ר שירי שולמן, המרפאה למחלות דלקתיות של העין, מחלקת עיניים, המרכז הרפואי תל אביב

מיינים, מקורות מוזן ושתייה. כיוון שאובאיטיס עלולה להיות קשורה במחלות סיסטמיות מגוונות, יש לבצע סקירת מערכות מלאה בהתאם לסוג האובאיטיס. במקרה של אירוע יחיד של אובאיטיס קדמית חד-עינית קלה, אין לבצע כל בדיקה. בכל המקרים האחרים, יש לבצע בדיקות בהתאם לסוג האובאיטיס הקיים.

הבדיקות הקיימות בשימוש:

- הדמיית העין: אולטראסאונד (US), צילום פלורסצאין (FA), הדמייה טומוגרפית של העין (OCT).
- בדיקות דם: ספירת דם וכימיה רחבה, מדדי דלקת – שקיעת דם, CRP ולעתים רמות משלים, קולגנוגרים – ANA, dsDNA, ANCA, RF, סרולוגיה לסיפיליס, לברטוניה ולברוליה, נוגדנים לוירוסים, בדיקות ל-B51, HLA B27, HLA A29, ACE. בדיקת PCR לפתוגנים שונים.
- תבחין מנטו ובהתאם לתוצאות, בדיקת קונטיפרון.
- כיח מגורה (Induced sputum).
- בדיקות שתן (כולל אנליזת שתן).
- צילומי רנטגן: צילום חזה, צילום עמוד שדרה, צילום אגן.
- הדמיית ראש (MRI).

לא בכל מקרה של אובאיטיס יבוצעו כל הבדיקות הללו. ההחלטה על סוג הבדיקה תיעשה בצורה מכוונת בהתאם לסוג הדלקת וממצאי האנגמזה. קיימת חשיבות מכרעת להפניית ילדים ומבוגרים עם מחלות כלליות העולות לגורם לאובאיטיס ו/או להפניית חולים שאובחנו עם אובאיטיס, למרפאה המתמחה בטיפול במחלות דלקתיות של העיניים, לאישוש האבחנה ולמתן טיפול מתאים.

הטיפול באובאיטיס

הטיפול והמעקב אחרי חולי האובאיטיס נעשה פעמים רבות בשיתוף עם מחלקות נוספות בבית החולים וביניהן: ריאומטולוגיה, ריאות, עור, גסטרואנטרולוגיה, נפרולוגיה, נירולוגיה, מרכז האידס, היחידה למחלות זיהומיות ומחלקת ילדים.

.....(רשימה ביבליוגרפית).....

1. McCluskey PJ, Towler HM, Lightman S. Management of chronic uveitis. BMJ. 2000;320:555-8.
2. Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG. Uveitis- Fundamentals and Clinical Practice 3rd Edition ; St Louis ; Mosby 2004.
3. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical

- data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005;140:509-516.
4. Kanski J, Pavesio C, Tuft S. Ocular Inflammatory Disease; Philadelphia PA, Mosby, Elsevier 2006.
5. Hooper C, McCluskey P. Intraocular inflammation: its causes and investigations. Curr Allergy Asthma Rep. 2008;8(4):331-8.

מחלות של שרירים חוץ עיניים



שריר חוץ עיני מוגדל קשור לרוב לאורביטופטיה טירואידית. אולם, גם מחלות אחרות - דלקתיות, וסקולריות, גידוליות, זיהומיות, נויורומוסקולריות ומטבוליות - עלולות לגרום לשינויים בשריר אקסטרהאוקולרי. על הגישה לאבחנה וטיפול בממצא של הגדלת שרירים חוץ עיניים

ד"ר ענבל אבישור, ד"ר יפתח יסעור

מורכב מפרופורציות שונות של סיבי שריר, המאורגנים בשתי שכבות, חיצונית ופנימית. השכבה החיצונית של הסיבים מורכבת בעיקרה מסיבים המעוצבים בנפרד, עם רטיקולום סרקופלזמטי מפותח ופעילות אוקסידטיבית גבוהה. סיבי Fast twitch אלה יכולים לייצר תנועת עין מהירה ולכן אחראיים על תנועות עין מהירות וסקריות. שכבת הסיבים הפנימית מורכבת בעיקרה מסיבים Slow twitch. סיבים אלה מעוצבים בקבוצות en grappe ולכן ההתכווצות שלהם איטית יותר והם אחראיים לתנועות הטוניות, Pursuit ו-Vergence.

שכיחות

למרות ההתקדמות הניכרת בטכניקות ההדמיה של השרירים החוץ עיניים ב-30 השנים האחרונות, השכיחות המדויקת של הגדלת שריר חוץ עיני אינה ידועה היות שרוב אוכלוסיית החולים הצפויים לפתח הגדלה של השרירים החוץ עיניים - חולי הטיירואיד - אינם נשלחים לבדיקות הדמיה ואינם מתועדים. אורביטופטיה טירואידית היא ללא ספק הגורם המשמעותי ביותר להגדלת שריר

זוהם של כל שבעת השרירים החוץ עיניים דומה. הם מודגמים ב-CT כמסה כישורית בחתכים אקסיליים וסאגיתליים, והם בעלי מבנה מלבני בחתך קורונאלי. על פי מדידות של CT, קוטר השרירים הנורמלי הוא כדלקמן: שריר רקטוס מדיאלי - 4.1 ± 0.5 מ"מ, שריר רקטוס תחתון - 4.9 ± 0.8 מ"מ, שריר רקטוס עליון - 3.8 ± 0.7 מ"מ, שריר רקטוס לטרלי - 2.9 ± 0.6 מ"מ ושריר אלכסוני עליון - 2.4 ± 1.4 מ"מ.

אמברליולוגיה ופיזיולוגיה

מקור השרירים החוץ עיניים הוא במסה מזודרמלית המקיפה את העין המתפתחת. אותה המסה מתחלקת למיוטומים שבהמשך יהיו את השרירים. שריר הלבטור הוא האחרון להתפתח ולהיפרד מהרקמה המזנכימלית של שריר הרקטוס העליון. לשרירים אלה יכולת מיוחדת לייצר תנועות עין מהירות ומדויקות, להישאר מכווצים ולהתנגד לעייפות. ששת השרירים הקיימים מזוהים על פי מיקומם, צבעם ועל פי תבנית האינרבציה שלהם. כל אחד מהם

אקסטרה אוקולרי. בסקירה גדולה שבוצעה באוניברסיטת הקולומביה הבריטית שבקנדה בין השנים 1976 ל-1997, נמצא כי בחולים עם הרגלת שריר חוץ עיני יחיד, רק כ-99 מבין 1,750 חולים (5.6 אחוזים), הסיבה להגדלת השריר לא הייתה קשורה לטירואיד (טבלה 1).

מבין המקרים שאינם קשורים בבלוטת התריס, נמצא כי מיוזיטיס היא הסיבה השכיחה ביותר ומהווה כ-43 אחוז מהמקרים. מיוזיטיס אקוטית מאופינת בכאב, בנפיחות, בהרחבת כלי דם, באקסודציה אינפלמטורית ובהפחתה בתנועתיות. מיוזיטיס כרונית, לעומת זאת, לרוב מלווה בהרס של רקמת שריר וביצירת רקמה פיברוטית שגורמת למיזופטיה רסטורטיבית.

פיסטולה של הסינוס הקוורנוזי (CCF) היא הסיבה השנייה בשכיחותה להגדלת שריר שאינה על רקע טירואיד ומהווה 22 אחוז מהמקרים. במקרה זה, הגדלת השריר היא תוצאה של עלייה בלחץ הווריד ושל הרחבה של הכלים הווסקולריים. ירידה בלחץ הפרפוזיה לאורך המיטה הקפילרית גורמת לאיסכמיה שמגבירה את חוסר התפקוד. טרומבוזיס של הוורידים האורבטליים או של הסינוס הקברנוזי יכול להפריע לניקוז הווריד ולגרום לנפיחות ולניוירופתיה אופטית.

תהליכים גידוליים, ראשוניים או משניים, היו הסיבה השלישית בשכיחות להגדלת שריר (כ-18 אחוז מהמקרים). לעתים קרובות במקרים אלה יש החלפה של רקמת השריר על ידי הגידול ולכן מופיעה רסטורציה מכאנית. מעורבות אפיקלית עלולה לגרום להפרעה בניקוז הווריד ולכן לגודש ולנפיחות.

הגדלת שריר עלולה להיות אקוטית כתוצאה מדלקת או מדימום תוך שרירי (בדרך כלל במקרים של מלפורמציה וסקולרית). בנוסף, ייתכנו אבסס בשריר, ציסטה, הצטברות של חומר עמילואידי או אף הגדלה מולדת (נדיר) בקשר עם ניוורופירומטוזיס.

הקטנה של שריר יכולה להיות עקב אטרופיה (כתוצאה של דנרציה במקרה של שיתוק עצבי) או עקב מיופתיה מולדת או נרכשת.

מאפיינים של אורביטופטיה טירואידית – אורביטופטיה טירואידית היא תהליך אוטואימוני שקשור בהפרעה בתפקודי בלוטת התריס בכ-90 אחוז מהמקרים. המחלה נסקרה בהרחבה במהדורות קודמות ולכן לא נרחיב עליה את הדיבור בסקירה זו. נרגיש רק כי מעורבות שרירים אקסטרה אוקולריים נצפית בכ-70 אחוז. המאפיינים העיקריים בשרירי כללים דלקת, בצקת ופיברוזיס שניוני. השרירים יכולים להגיע לנפח של עד פי שישה מנפחם המקורי. לשריר מראה שונה ב-CT בשלב הדלקתי החרף המאופיין בהגדלה דיפוזית פוזיפורמית של גוף השריר (לרוב ללא הגיד) וזאת בניגוד למראה בשלב הצלקתי של המחלה שבו ניתן להבחין באזורים צפופים פחות בתוך השריר המייצגים ניוון שומני של השריר.

מאפיינים של סיבות למחלת שריר שאינן על רקע טירואיד

מאפיינים של סיבות למחלת שריר שאינן על רקע טירואיד (ראו בטבלה 2):

1. מחלות דלקתיות

מיוזיטיס אורביטלי לא ספציפי – וריאנט של Orbital inflammatory syndrome. המיוזיטיס יכול להופיע בצורה מבודדת ואקוטית ומאופיין בהיסטוריה בת ימים עד שבועות של כאב ארובתי (בעיקר בעת הנעת העין בכיוון השריר הפגוע), נפיחות וכפל ראייה. ייתכן גם בלט עין. מיוזיטיס מעט שכיח יותר בנשים בעשור הרביעי והחמישי לחייהן. בהדמיה רואים הגדלה דיפוזית של השריר עם מעורבות הגיד. לרוב יש קליטת חומר ניגוד. יש מקרים פחות טיפוסיים שבהם הגיד אינו מעורב. כל אחד מהשרירים החוץ עיניים עלול להיות מעורב, כולל השרירים האלכסוניים והלכטור ולמעשה אין שריר מסוים בעל שכיחות גבוהה יותר לעומת האחרים (יש דיווחים על שכיחות נמוכה יותר של הרקטוס התחתון). הרסטורציה של

טבלה 1. סדרה של מקרים שאינם טירואיד עם פתולוגיה בשריר אקסטרה אוקולרי

Muscle Disease	No. of Patients	Diagnosis Based on Clinical/ Systemic Findings	Diagnosis Based on Imaging	Diagnosis Based on Bio
Inflammatory	45			
Myositic				
Nonspecific	40		27	6
Specific				
Sclerosing inflammation	3		3	2
Sarcoid involvement	1		1	1
Systemic lupus erythematosus	1	1	1	
Vascular	24			
Arteriovenous fistula	21		21	
Hemorrhage	2	1	2	
Varix	1		1	1
Neoplastic	20			
Metastases				
Melanoma	7		3	4
Breast carcinoma	3		2	2
Adenocarcinoma from bowel	1		1	1
Carcinoid	1		1	1
Secondary involvement				
Lymphoma	3		3	3
Polyclonal lymphoid tumor	1		1	1
Liposarcoma	2		2	2
Orbital eccrine tumor	1		1	1
Secondary sinus melanoma	1		1	
Infective	2			
Metastatic bacterial abscess	1		1	1
Parasitic (cysticercosis)	1		1	1
Cicatrical	3			
Linear scleroderma	3	3	3	
Structural	1			
Intramuscular cyst	1		1	1
Deposition	1			
Amyloid	1		1	1
Myopathic	1			
Chronic progressive external ophthalmoplegia	1		1	1
Congenital	2			
Neurofibromatosis	2		2	1
Total				

התנועה תהיה באותו ציר של השריר המעורב. יש לציין כי יש מקרים בעלי אפי כרוני פרוגרסיבי יותר ומקרים של התקפים חוזרים, לא דווקא באותו שריר, ולעתים אף בעין הנגדית. מקרים אלה פחות שכיחים מהצורה המבודדת.

בדרך כלל התגובה לטיפול בסטרואידים סיסטמים היא מהירה ודרמטית. אולם, כישלון או חוסר תגובה לטיפול מחייבים העלאת ספק בנוגע לאבחנה וכן את האפשרות לבצע ביופסיה. במקרים מתאימים ניתן לשלב טיפול אימונוסופרסיבי.

מיוזיטיס ספציפי – מיוזיטיס אורביטלי יכול להופיע כחלק מתהליך אינפלמטורי סיסטמי או מוגבל לארובה. הגיל הממוצע בעשור הרביעי וגם במקרה זה מעט יותר שכיח בנשים. הפרזנטציה השכיחה ביותר היא של כאבים אקוטים דו צדדיים.

בדיקה קלינית יחד עם בדיקות עזר מתאימות דרושות לאבחנה. גם במקרה זה תהיה תגובה טובה לטיפול בסטרואידים סיסטמים אך הטיפול צריך להתבסס בראש ובראשונה על הטיפול במחלה הספציפית.

המחלות הספציפיות הגורמות למיוזיטיס בגיל המבוגר השכיחות ביותר, על פי המופיע בספרות, הן לופוס וסקואידוזיס. מחלות נוספות: Crohn's, Linear-1 Sclerosing inflammation of the orbit, Giant cell myocarditis scleroderma.

לופוס – מחלה מולטיסיסטמית שגורמת לוסקוליטיס חסימתי בעיקר של הארטיריולות. בדרך כלל, האבחנה של לופוס כבר קיימת במקרה של מיוזיטיס. אם אין אבחנה כזו, אך יש חשד על פי פריחה, ארטריטיס, סרודיטיס, ניתן להיעזר בבדיקות עזר אבחנתיות ללופוס. הטיפול הוא בסטרואידים במינון גבוה עם או ללא שילוב של אימונוסופרסיה או פלומהפרזיס.

סקואידוזיס – מחלה גרנולומטוטית אינפילטרייבית מולטיסיסטמית, שכיחה בשחורים, פי עשרה עד 17 יותר מאשר בלבנים. אובאטיס קרמית היא המעורבות העינית השכיחה והגדלה של בלוטת הדמעות היא המעורבות הארובתית השכיחה. בדרך כלל תהיה היסטוריה של סקואידוזיס במקרה של מיוזיטיס אבל ייתכן שהמיוזיטיס תהיה ההתייצגות הראשונה. ביופסיה של שריר תראה Noncaseating granuloma אופייני. אפשר להיעזר בבדיקות עזר מתאימות.

Crohn's disease – מחלה אינפלמטורית גרנולומטוטית של המעי בעלת סיבוכים אקסטררהאינטסטינלים רבים. מיוזיטיס היא נדירה, מופיעה בגיל צעיר יחסית (בדרך כלל פחות מ-21). בדרך כלל יש התקפים חוזרים של מיוזיטיס ותגובה מצוינת לפרדניזון.

Linear scleroderma – מחלה כרונית אוטואימונית אשר עלולה לגרום לדלקת

ופיברוזיס גם בשרירים האקסטרואוקולריים. האבחנה היא קלינית ויש גם נוגדנים ספציפיים למחלה. במקרה של מעורבות השרירים האקסטרואוקולריים תהיה רסטריקציה בהנעת שרירים וגם יתכנו שינויים במנה הארובה – אנופטלמוס עקב הפיברוזיס.

Sclerosing inflammation – מחלה מקומית של שריר, גורמת למיוזיטיס כרונית בעלת מהלך איטי. הסימפטומים כוללים כפל ראיה, חוסר נוחות ופרופטוזיס. בהדמיה רואים מסה של רקמה רכה אירגולרית מערבת שריר רקטוס וגולשת לתוך השומן הארובתי. האבחנה הסופית נעשית על ידי ביופסיה.

מחלות סיסטמיות נוספות שקשורות במיוזיטיס (דיווחים ספורים): whipple, צליאק, מחלת פרקים ראומטית ודרמטומיוזיטיס.

מיופסיות אוקולריות פרהניאופלסטיות – דווח במקרים בודדים של לימפומה non-Hodgkin, סרטן שלפוחית השתן ופרהנגליומה.

2. מחלות וסקולריות

המחלה הווסקולרית הנפוצה ביותר שפוגעת בשרירים האקסטרואוקולריים היא, כאמור, Carotid cavernous fistula (ישר או בלתי ישר). הפיסטולה מביאה לזרימה רטרוגרדית לאורך הווריד האופטלמי העליון, לעלייה בלחץ ורידי קפילרי וכתוצאה מכך לבצקת ברקמת השריר. בנוסף לכך, ירידה במפל הלחצים העורקי-ורידי בתוך המיקרוצירקולציה בשרירים מובילה לירידה בפרפוזיה של הרקמה ולהיפוקסיה בעיקר במקרים של שט High-flow. התפקוד הלוקה של השריר עלול להוביל לכפל ראיה ולאופטלמופלגיה. גם בעיה באספקת הדם לעצבים או לחלופין לחץ עליהם כתוצאה מגודש כלי דם יכולה להיות פקטור בהורדת התפקוד של השרירים. מידת המעורבות של השרירים והחומרה תלויה בסוג הפיסטולה. בפיסטולה ישירה, Carotid cavernous fistula – ההתחלה אקוטית, בדרך כלל כתוצאה מטראומה ומופיעה בצעירים יותר. במקרים אלה, התסמינים קשים יותר מאשר פיסטולה בלתי ישירה Dural cavernous fistula (בין סעיפים מנינגיאליים של המערכת הקרוטידית לבין הסינוס הקברנוזי), שמופיעה בדרך כלל בצורה יותר אינדולנטית בגיל המבוגר, בעיקר בנשים עם רקע מיקרוסקולרי.

נציין כי כל מלפורמציה מוחית שגורמת לניקוז אנטריוורי דרך כלי דם אורביטליים יכולה לגרום לגודש ורידי בארובה ולהגדלה של שרירים בעקבותיה. כמו כן, מלפורמציות וסקולריות פנימיות בארובה יכולות להשפיע על השרירים על ידי דימום לתוכם, לחץ מקומי עליהם או אינפילטריציה דיפוזית לתוכם. במקרה של דימום ספונטני תוך שרירי בארובה, ללא רקע של בעיה המטולוגית, הבעיה היא בדרך כלל מלפורמציה וסקולרית מקומית.

טבלה 2. סיבות שאינן טירואיד להגדלה או הקטנה של שרירי אקסטרה אוקולרי

Associated With Enlargement	
1. Inflammatory	Non-specific: Idiopathic orbital inflammation of muscle ("orbital myositis") Specific: Crohn's disease, sarcoidosis, SLE, Whipple's disease, celiac disease, rheumatoid arthritis, giant cell myositis, linear scleroderma, sclerosing inflammation, ¹³⁵ Wegener's granulomatosis ¹²⁷
2. Vascular	Carotid-cavernous fistula or dural-cavernous fistula Arteriovenous malformation ¹³⁷
3. Neoplastic	Locally invasive orbital tumors (metastatic, secondary or primary), discrete metastases to extraocular muscle, paraneoplastic syndromes
4. Infective	Secondary involvement in orbital cellulitis Primary involvement by viral, bacterial, fungal or parasitic organisms (e.g., herpes zoster ophthalmiis, ¹⁷⁶ Lyme disease, <i>Cysticercus</i> , ^{17,138} trichinosis ⁸)
5. Deposition	Amyloid ¹⁴⁰
6. Traumatic	Blunt/open trauma
7. Iatrogenic	After ophthalmic ⁷⁰ or sinus ^{20,108} surgery, lithium-induced myopathy, ³⁶ cloroquine myopathy ¹⁵²
8. Congenital	Absence of muscles, fibrosis syndromes, enlargement of muscles, neurofibromatosis
9. Miscellaneous	For example, acromegaly, ^{124,137} vitamin E deficiency ¹⁸⁹
Associated With Shrinkage	
10. Myopathy	Denervation atrophy ^{14,68} Myasthenia gravis, ¹⁶⁶ mitochondrial cytopathy ^{102,115} Linear scleroderma ¹⁶³ Postinflammatory

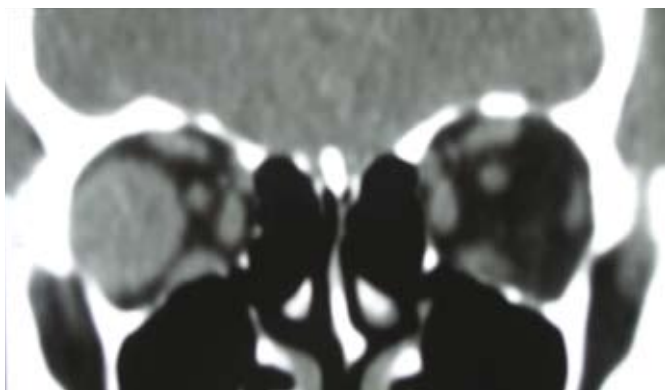
תמונה 1. תמונה קלינית של מקרה 1



תמונה 2. CT בחתך אקסילי של מקרה 1



תמונה 3. CT בחתך קורונלי של מקרה 1



תמונה 4. תמונה קלינית של מקרה 2



3. מחלות ניאופלסטיות

מעורבות שרירים חוץ עיניים בגידול יכולה להיות בשל מטסטזה לשריר מאיבר רחוק או בשל הסגנה מקומית מגידול ברקמה סמוכה. גידול ראשוני של השריר עצמו נדירה ביותר.

מטסטזה - הגידול הראשוני ברוב המקרים המתוארים בספרות הוא מלנומה של העור וקרצינומה של השד. מקורות שכיחים פחות כוללים מערכת העיכול, ריאות וגם קרצינואיד. הסימפטומים הם בדרך כלל הגבלה בתנועה. מעורבות השרירים ההוריונטלים, ובעיקר הרקטוס המדיאלי, היא השכיחה ביותר. המעורבות היא בדרך כלל חד צדדית. במקרים של סרטן שד אופייני למצוא אנטפלטמוס. מטסטוזות אחרות גורמות דווקא לפרופטוזיס. הפרוגנוזה לרוב אינה טובה היות שבדרך כלל מדובר במעורבות מטסטית נרחבת. מעורבות שרירים כאתר מטסטטי בודד נחשבת לנדירה.

הטיפול הוא סיסטמי במחלה הראשונית אך ניתן לבצע טיפול הקרנטי לארובה בלבד (במינון של 3,000-4,000 רד) במקרים סימפטומטיים שאינם מועדים לטיפול סיסטמי.

א. **גידול ראשוני** - גידול ראשוני בשריר אקסטרהאוקולרי נדיר ביותר. המקור של רבדומיוסרקומה במרבית המקרים אינו בשריר אלא מרקמות רכות פרימיטיביות בארובה.

ב. **גידול שניוני** - שריר הרקטוס הלטרלי עלול להיות מעורב בגידולים של בלוטת הדמעות ומנינגיומות של כנף הספנואיד. השרירים האלכסוניים והתחתונים מעורבים בגידולים של הסינוס המקסילרי.

ג. **לימפומה והפרעות המטופואטיות** - לימפומה יכולה להיות מרוכזת סמוך לשריר הרקטוס, בעיקר העליון. מעורבות דו צדדית של תהליך לימפופרוליפטיבי מעידה על תהליך סיסטמי של לוקמיה או לימפומה.

4. זיהום

תיאורטית, השרירים יכולים להיות מעורבים בכל תהליך זיהומי בארובה. אולם בפועל, רק כמה מזהמים ספציפיים גורם למעורבות השרירים האקסטרהאוקולרים. תהליך של סינוסיטיס בקטריאלי שמתפשט לארובה הוא לאין ערוך הזיהום הנפוץ ביותר שמערב את שריר הארובה.

מזהמים נדירים כוללים *Trichonella spiralis*, פרזיט שבולעים באכילת בשר לא מבושל וגורם למיופטיה ברוב מקרי ההדבקה. בדרך כלל, גם שרירים סקלטליים אחרים מעורבים וניתן למצוא עלייה של אנוימי שריר ברם. כיפוסיה תאשר האבחנה. גם *Cysticercosis* (גורם גם הוא על ידי אכילת בשר חזיר לא מבושל) הפרזיט ידוע כפוגע בשרירים אקסטרהאוקולרים. בהדמיה ניתן לראות את הציסטות של הפרזיט וכך נעשית האבחנה.

Borrelia burgdorferi היא מחלה מולטיסיסטמית, שבה המזהם *Lyme disease* מועבר על ידי עקיצת יתוש. השרירים האקסטרהאוקולרים יכולים להיות מעורבים בצורה של מיוזיטיס אקוטית, לאחר השלב העורי המקומי של המחלה. יש תיאורים ספורים גם על מעורבות השרירים בסיפילים. צריך לזכור שאף שבאזורינו סיפילים היא המחלה נדירה, היא עדיין קיימת בשכיחות גבוהה ברחבי העולם.

5. מיופטיה קונגניטלית

בעיות בהתפתחות האמבליולית יכולות לגרום לשינויים במבנה השרירים, לשרירים אקסטרוס או אף לחסר של שריר. בסינדרומים של פיברוזיס קונגניטלי, שבהם יש החלפת רקמת שריר בפיברוזיס, יש לעתים מעורבות של השרירים האקסטרהאוקולרים ולכן לדסטריקציה בתנועת העין. בסינדרומים של קרניוסיוסטוזיס גם כן יש פגיעה בשרירים, יחד עם דיסמופיה של כל מבני הארובה. גם בניוירופירומטוזיס יש דיווחים על מקרים של מעורבות שרירי הארובה.

6. מיופטיה אוקולרית

תפקוד השרירים יכול להיפגע במחלות של צומת ניוורומוסקולרית (מיאסטניה גרביס), מחלות מיטוכונדריות, דפקטים ביוכימיים או דיסטרופיות

תמונה 5. CT חתך אקסילי של מקרה 2



תמונה 6. CT חתך קורונרי של מקרה 2



מוסקולריות. האבחנה נעשית באלקטרומויגורפיה בשילוב עם התמונה הקלינית. באותם מקרים של מעורבות השרירים תהיה בדרך כלל הקטנה של השריר בהרמיה.

7. עמילואידוזיס

מעורבות אורביטלית שכיחה בעמילואידוזיס ראשוני יותר מאשר עמילואידוזיס משני למחלה כרונית סיסטמית. הפרונטציה הקלינית השכיחה היא פטוסיס ומעורבות של עור העפעף אבל תיתכן גם מעורבות של שרירים אקסטרואוקולריים בדרך כלל באופן דו צדדי ודיפוזי.

8. אחר

מצבים נוספים של שינויים בגודל השרירים האקסטרואוקולריים: חסר ויטמין E, בעיקר עקב בעיות ספיגה, אקרומגליה- השרירים האקסטרואוקולריים יהיו מוגדלים באופן דיפוזי וסימטרי כחלק מאורגנומגליה סיסטמית. הגדלת שרירים דיפוזית ניתן לראות גם תחת טיפול בליתיים כטיפול פסיכיאטרי.

הערכה קלינית של שריר אקסטרואוקולרי

הסימפטומים למחלה של שריר אקסטרואוקולרי יכונים להיות: דיפלופיה, כאב, פטוסיס, נפיחות העפעף, גירוי אפיסקלרלי וטשטוש ראייה.

קצב התפתחות הסימפטומים יכול להועיל באבחנה המבדלת: מיוזיטיס אורביטלי היא בעלת אופי סובאקוטי (בתוך ימים עד שבועות) ובדרך כלל נלווה כאב. בפיסטולה ישירה הסימפטומים אקוטים ואילו בפיסטולה בלתי ישירה הסימפטומים יכולים להיות אינדולנטים על פני חודשים. מעורבות ניאופלסטית בדרך כלל תהיה רסטורטיבית וללא כאב. ההתפתחות של אפקט מסה יהיה על

פני שבועות וחודשים. תהליך זיהומי יהיה בדרך כלל סובאקוטי. כפל הראייה יהיה מקסימלי בכיוון של השריר החלש או בתנועה בצד נגדי לשריר רסטורטיבי. במיוזיטיס הכאב יהיה בתנועות עיניים אקטיביות וגם פסיביות. **פיוור הגירוי האפיסקלרלי** יכול לרמוז על האטיולוגיה. גודש אפיסקלרלי דיפוזי ולא רגיש למגע אופייני ל-CCF. הסננה מקומית מעל שריר אופייני למיוזיטיס אקוטי. מסת שריר שניתן למשש מחשידה מאוד ללזיה גידולית. **טשטוש ראייה** נובע ממספר גורמים: מחלה אינטרהאוקולרית קונקומיטנטית כמו אובאטיס או אופטיק ניריטיס כחלק מדלקת אורביטלית, חשיפה של הקרנית כתוצאה מבלוט עין, גודש ורידי המוביל לאקסודציה של כלי דם ברשתית או אפקט מסה על עצב הראייה כתוצאה מהגדלת שרירים. אם יש חשד ללזיה וסקולרית, נצפה לגודש אפיסקלרלי, אקסופטלמוס פולסטילי, עלייה בלחץ תוך עיני או אוושה שנשמעת מעל גלגל העין או המצח. סימנים של אנופטלמוס בעמידה בשילוב פרוטוזיס בולסלבה מחשידים למלפורמציה ורידית (דליות). אבחנה שבין מיפטיה רסטורטיבית לבין שיתוק (פרזיס) מבוזעת על ידי מבחן Forced duction או עלייה בל"ע בסיבוב העין לכיוון ההגבלה. עייפות השריר מאפיינת מיאסטניה גרביס.

אפשרויות האבחנה

טכניקות ההרמיה הקיימות לשרירים הן: CT, MRI, US וגם טכניקות משלימות נוספות שעשויות להדגים מבנים אורביטליים, ביניהם השרירים האקסטרואוקולריים.

CT - חתכים קורונליים וחתכים דקים של מבט אקסילי מאפשרים הדגמה של מבנים ולזיות אורביטליות בפורמט מוכר ונגיש ולכן זוהי הבחירה הראשונית ברוב המקרים. רקמת השומן בעלת הצפיפות הנמוכה מהווה קונטרסט טבעי מצוין לשרירים האקסטרואוקולריים, ללא צורך בשימוש בחומר ניגוד. לכל שריר יש מסלול אורביטלי יחודי ולא ניתן לראות את כל השרירים באותו חתך, ולכן CT קונבנציונלי הוא לא אופטמלי לאבחנה. בנוסף חשוב לציין כי שינויים בעובי השרירים יכול להיות גם עקב שינוי במבט, שינוי במנח הראש וכמובן גם בפזילה. התמונה במיוזיטיס היא של האדרה בולטת של השריר והגדלה שלו. אינפילטרציה של השומן האורבתי, מעורבות של האינסרציה הגידית ועיבוי סקלרלי תומכים בתהליך דלקתי. אין דרך להבדיל באמצעות ה-CT בין תהליכים דלקתיים שונים. במצב של שנט ארטרי-ונוזי תהיה הגדלה דיפוזית של שרירים ובנוסף הגדלה של Superior ophthalmic vein. בנאופלזיה תיתכן מעורבות דיפוזית של השרירים או מעורבות שריר בודד. במקרים אלה, גבולות השרירים בהרמיה בדרך כלל חדים אם כי לעתים תהיה הסננת שומן שתיתן גבולות איגולריים.

US - A-scan, B-scan ו-דופלר עורקי צוואר הן בדיקות דינמיות לבדיקת מצב השרירים האקסטרואוקולריים. ה-A-scan נותן אינפורמציה לגבי מיקום, צורה, גודל וסקולריות של לזיה בשריר. ה-B-scan נותן מידע מבני ובדיקת הדופלר רלוונטית ללזיות בעלות מרכיבים וסקולריים. מיוזיטיס מתאפיינת בהגדלת שריר וגם גיד עם רפלקטיביות נמוכה עקב אינפילטרציה אחידה של תאי דלקת. לעומת זאת, במיפטיה של Graves' אין אינפילטרציה אחידה של תאי הדלקת וגם יש הצטברות גליקוזאמינוגליקן, ולכן הרפלקטיביות הפנימית של השריר תהיה גבוהה. ניאופלזיה נראית דומה למיוזיטיס ב-US, למעט העדר מעורבות הגיד ברוב המקרים וגם הימצאות שינויים במבנים סמוכים. באותם מקרים אין תגובה לסטרואידים ולכן הכלל אומר שכאשר אין תגובה לסטרואידים, יש לקחת ביופסיה מהשריר. במלפורמציה וסקולרית לא יהיה שינוי ברפלקטיביות הפנימית של השריר.

MRI - בדיקה בעלת יתרון להפרדה ולהדגמת רקמות רכות כמו שרירים אקסטרואוקולריים באפקס האורובה. במיוזיטיס יהיה סיגנל של אינטנסיטי נמוך ב-T1 וגבוה ב-T2. באבנומליות וסקולרית תהיה הרחבה של הווריד האופטלמי העליון והסינוס הקברנוזי. בנאופלזיה יהיה סיגנל הלזיה בינוני עד נמוך ב-T1, וב-T2 יהיה סיגנל בינוני- גבוה.

מאפיינים מורפולוגיים של הדמית השרירים

הגדלת שריר – הגדלת השריר המקסימלית תהיה בגידול. מיוזיטים, מטסטוזות, זיהום ומלפורמציות וסקולריות מתאפיינים בהגדלת שריר בינונית. לעומת זאת, הקטנת שריר מעידה על אטרופיה עקב דנרבציה או מיופטיה. הקטנה בפרנכימה יכולה להעיד גם על תהליך דלקתי ועל החלפה של הרקמה בפיברוזיס (למשל במטסטוזות שר). קיצור באורך שריר יכול לקרות בתהליכי פיברוזיס, לאחר טראומה או עקב ניתוח.

שינויים בצורת שריר – הדגלה דיפוזית של שריר עם או בלי הגיד במצבי דלקת, גודש ואקרומגליה. מיוזיטים מתאפיינת במעורבות של הגיד בתהליך. הגדלה פוקלית של השריר בדרך כלל בתהליך גידולי או וסקולרי.

היקף המעורבות של השרירים – מעורבות חד צדדית שכחה יותר במיוזיטים, שנטים של עורק – וריד וגידולים ראשוניים או שניוניים. מעורבות דו"צ שכחה במיופטיה, אקרומגליה ובמחלה מטסטטית.

גבולות שריר – לשריר בריא יש גבולות ברורים וחדים. גבולות אירגולרים ולא מוגדרים מעידים על תהליך פתולוגי של דלקת או גידול. הסננה של השומן יכולה להעיד על מעורבות של מבנים נוספים בארובה.

אם יש שימוש בחומר ניגוד, הרי בהליכי מיוזיטים וגרייבס יש האדרה משמעותית של שריר לעומת שנטים וסקולריים וגידולים שמתאפיינים בהאדרה וריאבילית.

הערכה סיסטמית ובדיקות מעבדה

חולים צריכים לעבור אנמנזה מפורטת ובדיקה פיזיקלית על מנת לאתר סימנים של מחלה סיסטמית, כולל בדיקת שר, ליפדנפטיה או אורגנומגליה. ניתן להיעזר בבדיקות מעבדה נוספות בחשד לתהליכים סיסטמיים כמו סרקואידוזיס, לופוס או וגר אולם לרוב, במצבים של דלקת לא ספציפית, בדיקות מעבדה אינן נחוצות. תפקודי בלוטת התריס ובדיקת נוגדנים יכולה להועיל אך בתשובה שלילית לא ניתן לשלול אורביטופטיה טירואידית. ניתן להיעזר בצילום חזה, מיפוי גליום ובדיקות עוזר נוספות על פי צורך ולפי סיפור קליני.

ביופסיה

באופן עקרוני, על מנת להגיע לאבחנה דפניטיבית, דרושה ביופסיה. ביופסיה פתוחה יתן את החומר הרקמתי הטוב ביותר להערכה פתולוגית. ניתן להסתפק ב-Fine needle aspiration תחת שליטה של US או CT על מנת לאפשר בדיקה ציטולוגית בלבד במקרי גידול וגם ביופסיה אנדוסקופית אפשרית, אולם מורכבות הפרוצדורות והניסיון שדרוש בהצלחתן, יחד עם ניהול בעייתי של הדגימה עצמה, בדרך כלל גורמים להעדרה של הביופסיה הפתוחה. צריך לזכור שביופסיה אינה נחוצה בהכרח במקרים שבהם יש אבחנה של גידול סיסטמי או לחלופין שיש סיפור קליני קלאסי של מיוזיטים אקוטית. רצוי להשתמש בביופסיה פולשנית רק כאשר יש צורך קליני, בעיקר כאשר התמונה לא קלאסית, כשאין תגובה לטיפול או שיש עוד משהו שלא מסתדר באבחנה הקלינית.

מבחינה כירורגית, בביופסיה פתוחה חושפים לחמית וטנן רביעי הרצוי, תופסים שריר בעזרת הוק באזור האינסרציה שלו. משיכה של השריר תחשוף אותו. יש לקחת דגימה מקצה השריר, רחוק ככל הניתן מהאינסרציה של העצב. תופעות לוואי בגישה זו אינן שכיחות.

טיפול

מיוזיטים לא ספציפית מגיבה לתרופות אנטיאנפלמטוריות לא סטרואידליות, בעיקר במקרים של מעורבות שריר בודד ובאפיזודה ראשונה, אולם הרגישות

לטיפול סטרואידלי היא יותר גדולה ולכן אם יש מעורבות של מספר שרירים, רצוי להתחיל במינון גבוהה של סטרואידים 40-60 מ"ג פרניזון. מינון אגרסיבי זה נועד להפחית את התגובה הפיברוטית שבדלקת ובהמשך להפחית רסטרקציה של השרירים. חוסר תגובה לטיפול בפרדניזון מעלה שאלה לגבי האבחנה ונדרשת ביופסיה על מנת לשלול גידול. במקרים מסוימים ניתן להשתמש בהקרנות או בטיפול אימונוסופרסיבי גם במקרים דלקתיים.

מיוזיטים ספציפי כמו בסרקואידוזיס או לופוס גם כן מגיבה לטיפול סטרואידלי והישנות תימנע על ידי טיפול במחלה הבסיסית.

ב-Carotid-cavernous fistula ישירה עם Flow גבוה לרוב נדרש טיפול אולם בפיסטולה לא ישירה כאשר ה-Flow נמוך, יש להעדיף טיפול שמרני כי חלק מהפיסטולות נסגרות ספונטנית. אף על פי כן, באינדיקציות מסוימות, כגון גלאוקומה, רובאוזיס, ירידה בראייה, אוושה בלתי נסבלת, כאבי ראש או עין חזקים, לא ניתן להסתפק בטיפול שמרני ויש לסגור את הפיסטולה באמבוליזציה על ידי סליל או בלון.

מעורבות ניאופלסטית של שריר מגיבה בדרך כלל להקרנות של 3,000-4,000 Rad במנות מחולקות. כימותרפיה ניתנת במקרים מסוימים של מעורבות סיסטמית.

שני מקרים המדגימים את השימוש המושכל בצורך בביופסיה:

מקרה 1: חולה בן 52, בריא בדרך כלל, פנה למיון עקב פרופטוזיס, הגבלה בתנועת העין ימינה וכאבים בעין ימין במשך מספר ימים (תמונה 1). בדיקת תפקודי העצב ובדיקת עיניים מלאה תקינים. ב-CT, ממצא של עיבור שריר רקטוס לטרלי באותו צד פי חמישה מהנורמה (תמונה 2, 3). בבדיקה גופנית, ממצא של בלוטת לימפה מוגדלת באקסיליה מימין, מעבר לכך ללא ממצאים משמעותיים בבדיקה גופנית או בדיקות מעבדה.

למרות פרונטציה אופיינית למיוזיטים ותגובה טובה מאד לסטרואידים הוחלט על הצורך בביופסיה בשל הממצא של הגדלת הבלוטה באקסיליה. תשובה פתולוגית הדגימה לימפומה מסוג הודג'קין. בהמשך עבר טיפול כימותרפי עם תגובה טובה וחזרה של הארובה לנורמה.

מקרה 2: בת 26, בריאה לחלוטין, הופנתה למרפאתנו בשל בלט עין של 4 מ"מ והגבלה בתנועה שמאלה של עין ימין. שאר בדיקת העיניים, כולל תיפוקי עצב, היתה תקינה למעט גודש אפיסקלרלי באזור שמעל שריר הרקטוס המדיאלי (תמונה 4). בוצע CT שהדגים עיבור שריר הרקטוס המדיאלי (תמונה 5). בירור למחלה בבלוטת התריס שלילי. בדיקות דם שכללו ס"ד וש"ד היו תקינות. האפשרות הסבירה ביותר היתה מיוזיטים בלתי ספציפית (Idiopathic orbital inflammation). הוחל טיפול בסטרואידים במינון 60 מ"ג עם תגובה טובה וחזרה של השריר לנורמה. החולה עברה התקף נוסף כעבור מספר חודשים, גם הוא הדגים תגובה מצוינת לסטרואידים. בשל הפרונטציה הטיפוסית למיוזיטים הוחלט לא לקחת ביופסיה מהשריר והחולה נותרה איסמפטומטית וללא התקפים נוספים במעקב של שנתיים.

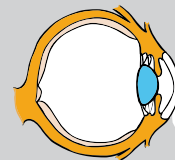
לסיכום, מעורבות של שריר חוץ עיני שכחה ביותר באורביטופטיה טירואידית. במאמר זה סקרנו את המחלות האחרות השכיחות שאינן טירואיד למעורבות של שריר – דלקתיות, ניאופלסטיות ווסקולריות. את רוב המקרים ניתן לאבחן על פי סיפור קליני, מאפיינים קליניים מקומיים וסיסטמיים, הדמיה ובדיקות עוזר נוספות. כאשר יש דילמה אבחנתית ובמקרים פרוגרסיביים וכרוניים, יש לבצע ביופסיה.

ד"ר ענבל אבישו, ד"ר יפתח יסעור, מערך העיניים, בית החולים בילינסון, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

1. Lacey B, Chang W, and Rootman J: Nonthyroid Causes of Extraocular Muscle Disease. Surv Ophthalmol 44:187-213, 1999
2. Goldberg RA, Rootman J, Cline RA: Tumors metastatic to the orbit: a changing picture. Surv Ophthalmol 35:1-24, 1990
3. Cornblath WT, Elnor V, Rolfe M: Extraocular muscle involvement in sarcoidosis. Ophthalmology 100:501-5, 1993

אופתלמופתיה של מחלת גרייבס

כשמחלה של בלוטת המגן (התריס) משפיעה לרעה על העיניים



ד"ר דוד אזרחי, ד"ר אייל רובנשטוק, ד"ר הדס קליש

מחלת ה-Graves' Ophthalmopathy (GO), או בשמה היותר מדויק Thyroid associated Ophthalmopathy, היא מחלה ארובתית הגורמת לנזקים ולחוסר נוחות בחולים הסובלים ממחלת גרייבס 'Graves'. כ-20-25 אחוז מחולי גרייבס הסובלים מהיפרתירואידיזם סובלים מסימני סבל של ארובת העין: אופתלמופתיה ברורה בעת האבחנה. חולים רבים נוספים מציגים אופתלמופתיה סמויה, בבדיקת אולטרסאונד, CT או MRI של הארובה.

מנגנון הפגיעה

למרות עדויות לכך ש-GO היא מחלה אוטואימונית, מנגנון המחלה אינו ברור דיו. לתהליך הארובתי שני תהליכים מובחנים: תהליך דלקתי ותהליך

שקט (ללא דלקת). התהליך הדלקתי נגרם בשל קרוסראקטיביות בין נוגדנים המכוונים כנגד בלוטת התריס למרכיבים שונים בארובת העין. כתוצאה מתהליך זה נוצרת תגובת דלקת, שהמרכיב התאי הדומיננטי בה הם תאי T מסוג CD4+, המשחררים מספר רב של פקטורים. פקטורים אלה גורמים לדלקת המתמקדת בעיקר בשירי הארובה וברקמת החיבור. תאי הפיברובלסטים בארובה מגוררים על ידי הפקטורים הדלקתיים המופרשים במהלך האירוע האוטואימוני. בשל הגירוי הדלקתי מעוררים התאים הפיברובלסטים ומתחיל ייצור עודף של חומצה היאלורונית וגלוקוזאמינוגליקנים, תהליך שמעלה את הכוח האוסמוטי של הרקמה הארובתית. פרט לכך, פיברובלסטים פרה-אדיפוציטים (בעיקר בחולים צעירים יותר) מוטים לכיוון הפיכתם לאדיפוציטים. תהליכים אלה מגדילים

את נפח השרירים ורקמת השומן בארובה. לעומת זאת, התהליך השקט (הלא דלקתי) כולל פיברוזיס של שרירי העין והסגנה של תאי שומן לארובה.

הקשר בין הביטוי העיני לתפקוד בלוטת המגן

בדרך כלל מחלת העין מלווה בהפרעה בתפקוד בלוטת התריס: פעילות יתר של בלוטת התריס או תת פעילות. אולם, לעתים מופיעה המחלה ללא הפרעה בתפקוד בלוטת התריס או שהמחלה העינית מקדימה במספר שנים את ההפרעה בתפקוד הבלוטה. חשוב לזכור כי לא נמצא קשר ישיר בין עוצמת מחלת הבלוטה ועוצמת מחלת הארובה, ולכן גם לאחר השגת איזון הורמונלי של בלוטת התריס בעזרת טיפול, עדיין תיתכן מחלה פעילה בארובה.

ברוב המקרים מלווה המחלה הארובתית בפעילות יתר של בלוטת התריס (היפרתירואידס) ומבחינה סיסטמית, מלווה בשכיחות גבוהה, בסימנים ובסימפטומים האופייניים למצב זה (רעד, איבוד משקל, פלפיטציות, האצת הדופק, תחושת עצבנות, אי סבילות לחום, הזעה, חולשת שרירים ונשירת שיער).

לעתים רחוקות יותר, ההתקפה החיסונית על בלוטת התריס מלווה בפעילות נורמלית (אאותירואידים) של הבלוטה או אפילו נמוכה (היפותירואידים) עם סימפטומים אופייניים למצב זה (ירידה בקצב הדופק, עייפות, ירידה ביכולת השכלית, כווצי שרירים, עלייה במשקל, יובש בעור, צרידות, דיכאון ואי סבילות לקור).

חאפייניים קליניים

המהלך הקליני של GO בדרך כלל מוגבל בזמן ונמשך במוצע בין מספר חודשים בודדים למספר שנים, אך התלקחות המחלה תיתכן באופן בלתי שכיח גם בחולים עם מחלה יציבה. עישון נמצא כגורם סיכון להתקדמות המחלה הארובתית ולכן יש להמליץ על הפסקת עישון לחולי ה-GO באופן מיוחד. הסימפטומים השכיחים במחלת ה-GO הם הפרעה בסגירת העין, בלט עין, כאב עיני, תחושת אי נוחות בעין, פוטופוביה, דמעת, הפרעות בשדה הראייה, ככל ראייה או שטטוש ראייה. הסימנים השכיחים הם Lid retraction (הסימן השכיח ביותר), Lid lag, בלט עין, אודם ובצקת לחמיתיים, חשיפת קרנית המלווה בארזיה ואו כיב, בצקת עפעפיים, הגבלה בתנועות עיניים, ירידה בחדות הראייה, ירידה בראיית צבעים וסקיטומה מרכזית או פארא-מרכזית. מחקרים הראו קשר בין מחלת ה-GO ומיאסטניה גריס. נוכחות של נוגדנים לאצטיל כולין האופייניים נמצאו בכשמונה אחוזים מחולי GO. **אבחנה מברדלת** - המחלות השכיחות שעולות באבחנה מברדלת כוללות את מחלת הדלקת הארובתית Orbital Inflammatory syndrome, פרי־אורביטל צולויטיס, סרקואדוזיס, גרוורט, לימפומה ועוד גידולים אחרים בארובה.

בדיקות מעבדה מומלצות

ראשית, יש לבחון אם קיימת מחלה אוטואימונית בבלוטת המגן, באמצעות בדיקות דם לרמות הורמונים וקיומם של נוגדנים כגון הקולטן להורמון TSH (Anti-TSH receptor antibody, anti thyroglobulin Ab.) Antimicrosomal-1. לעתים יש התוויה להדמיה של הארובה כמו אולטרסאונד של שרירי הארובה, CT או MRI. ההדמיה הטיפוסית תדגים עיבוי של השרירים בפזור של שתי העיניים ושל שריר אחד או יותר, תוך העדר מעורבות של הגידים. לעתים יש הכרח לבצע הדמיה כדי לסייע באבחנה מברדלת ולזהות מחלות דומות למחלת ארובה הקשורה ברייבס, כמו רמזים לפיסטולה עורקית וורידית (הרחבת הווריד האופטלמי העליון), או מחלה דלקתית של הארובה (עיבוי שרירים המערב את הגידים, האדרה של רקמת השומן הארוך/בתי וכ').

הטיפול במחלה הפעילה

מחקרים הראו ירידה באיכות החיים של חולי GO, כמו גם ירידה בתפקוד הפיזי, החברתי, הבריאות המנטלית, תפישת הבריאות והכאב הגופני. הטיפול

במקרים של GO בינוני עד קשה הוא מאתגר ודורש צוות רב תחומי, המורכב מאנדוקרינולוג ורופא עיניים.

בהצהרת קונצנזוס שפורסמה לאחרונה על ידי 'European Group on Graves' Orbitopathy, שמטרתה שיפור תוצאות המחלה בחולים עם GO, הודגש הצורך ב-evidence based approach לטיפול בחולים אלה.

בעיתון Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism האחרון, התפרסם מחקר מסוג מטא-אנליזה שנערך במרכזו. מטרת העבודה היו לבחון אם שילוב כל העבודות שפורסמו עשוי להבהיר את סוגי הטיפול שיעילותם הוכחה כטובים יותר מאחרים במחלת האופתלמופתיה ע"ש גרייבס. העבודה סקרה את כל המחקרים הרנדומליים המבוקרים (RCTs) שעסקו בטיפולים והתערבויות שונות לגרייבס אופתלמופתיה.

מסקנות עבודה זו היו כי סטרואידים במתן בצורת PULSE, תוך ורידי יעילים כמו סטרואידים במתן פומי ובמיוחד בחולים עם GO קשה. אולם, שכיחות תופעות הלוואי במתן תוך ורידי קטן בצורה משמעותית מבמתן פומי. לפיכך, מומלץ לשקול מתן PULSE של סטרואידים לווריד אחת לשבוע, למשך 12 שבועות, במקרי גרייבס אופתלמופתיה בינונית-קשה בשלב הדלקתי.

קרינה לארובה (סך הכל 20Gy) אינה יעילה יותר מפלצבו מבחינת תוצאות הפרופטוזיס או מפתח העפעפיים. לעומת זאת, נמצא יתרון בטיפול בכפל הראייה. תופעות הלוואי שדווחו במהלך הטיפול היו נדירות וקלות ולא הביאו להפסקת הטיפול הקרינתי.

טיפול משולב של קרינה בתוספת סטרואידים תוך ורידי הראה יתרון משמעותי על פני כל אחד משני הטיפולים בנפרד. לא נמצא הבדל משמעותי בין הקבוצות בסוף המעקב בפרופטוזיס ובחדות הראייה.

אנאלוגים של סומטוסטטין הניתנים בתכשירים עם שחרור מושהה הדגימו יעילות טובה יותר מפלצבו בחולים עם מחלת GO בינונית עד קשה, אולם יש להדגיש שכל המחקרים שברקו יעילות תרופות אלו מומנו על ידי חברות התרופות שמייצרות אותן, ולכן מומלץ להמתין לתוצאות של מחקרים מבוקרים בלתי תלויים. יש לציין שבקבוצת המטופלים באנאלוגים של סומטוסטטנים נצפו תופעות לוואי של מערכת העיכול, אשר לא הצריכו הפסקת הטיפול.

טכניקות ניתוחיות - מספר טכניקות ניתוחיות הוצעו כטיפול ב-GO. ניתוח דקומפרסיה, שמהווה מרכיב חשוב בטיפול בחולים עם עדות ללחץ על עצב הראייה. ניתוח זה לא הראה יעילות גבוהה יותר בהשוואה לעומת מתן טיפול על ידי סטרואידים (Pulse therapy). ניתוח הדקומפרסיה מהווה טיפול הקו השני אחרי הטיפול בסטרואידים, וזאת כדי להפחית את תופעות הלוואי של טיפול זה או במקרה של כשלון טיפולי.

כריתת בלוטת המגן - לא בוצע מחקר השוואתי של הטיפול בכריתת שלמה או תת שלמה של בלוטת התריס לטיפולים אחרים ולכן לא ניתן להוכיח את יעילותה.

הטיפול במחלה הלא פעילה

מקובל כי לפני טיפול ניתוחי בסיכונים הקוסמטיים של המחלה, להפנות קודם לתיקון פזילה אם קיימת, ולתיקון מנח העפעפיים. מומלץ להפנות לניתוחים רק חולים שהתייצבו מבחינת פעילות המחלה. ניתן לוודא שהשלב הפעיל והדלקתי של המחלה חלף על ידי המתנה של כשישה חודשים, בהם לא נצפתה מחלה פעילה.

בחולים שבחרים לא לקבל טיפול או שמחלתם אינה מצדיקה התערבות, אפשר להציע הקלה זמנית לכפל ראייה, טיפול סימפטומטי בלבד כמו הורקות של בוטוליניום, סגירות של עין אחת וטיפול אינטנסיבי ליובש באמצעות לובריקציה למניעת נזקים בקרנית.

ד"ר דוד אזרחי, מחלקת עיניים; ד"ר אייל רובנשטוק, מחלקה אנדוקרינית; ד"ר הדס קליש, מחלקת עיניים, היחידה לנוירי-אופתלמוג, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה

עזרים לראייה ירודה

על שימוש באביזרים אופטיים ושאננם אופטיים המאפשרים את מלוא מיצוי הפוטנציאל הראייתי במצב של ראייה ירודה ושיקום תפקודי של המטופל



אבי עבודי

ראייה ירודה היא מצב שבו המטופל סובל מליקוי ראייתי חמור בלי אפשרות להגיע לראייה סבירה עם תיקונים סטנדרטיים. רוב המקרים מדובר באנשים מבוגרים, כאשר הגורם למצב הוא תהליך ההזדקנות או מחלות סיסטמיות האופייניות לגילם, אך יש מצבים של ראייה ירודה שקיימים גם אצל ילדים כתוצאה מפגם מולד, או בגילאים שונים כתוצאה מפגיעה. הסיוע לסובלים ממצב זה אינו מטפל בגורם/ בריפוי המחלה אלא בשיקום תפקודי של המטופל. מדובר בשימוש באיזורים אופטיים ובאיזורים שאינם אופטיים המאפשרים את מלוא מיצוי הפוטנציאל הראייתי במצב הקיים. חשוב לציין שהמכשור אינו מחליף את הצורך בטיפול רפואי מתאים, במידה שקיים, כגון טיפול בליזר, תרופות או ניתוח.

פתולוגיה

ההגדרה היבשה לראייה ירודה כוללת שני אלמנטים מרכזיים: 1. ירידה בחדות ראייה - מצב שבו המטופל מגיע לחדות ראייה מקסימלית של 6/20 בעין הטובה שלו לאחר תיקון אופטי אופטימלי. 2. צמצום שדה הראייה - מצב שבו קיים ליקוי משמעותי בשדה הראייה (אין הגדרה מדויקת של כמות המעלות בשדה הראייה הניזוק, אך נהוג לדבר על מצב שבו נותרו למטופל 20 מעלות תפקודיות). חשוב לציין שיש מטופלים שאינם מתאימים ל"הגדרה היבשה" אך עבורם הליקוי האישי מהווה פגיעה פונקציונלית בתפקוד התעסוקתי היומיומי. התהליך הפתולוגי השכיח ביותר הגורם לראייה ירודה הוא ניוון מקולרי הנובע מהגיל (AMD), אך יש מחלות נוספות הגורמות לליקוי זה: רטיניטיס פיגמנטוזה (Retinitis Pigmentosa), מחלת Stargardt's, לבקנות (Albinism), סוכרת (Retinopathy Diabetes Mellitus), גלאוקומה, דיסטרופיה של הרשתית (Retinal Dystrophies), התנתקות רשתית (Retinal Detachment), דלקת הענבייה (Uveitis), ניוון עצב הראייה (Optic Atrophy), שינויים דגנרטיביים בקרנית (Corneal Degeneration), שבץ מוחי (Stroke) וגידול מוחי (Brain Tumor).

כל הנ"ל גורמים ללקויות שונות הפוגעות בראייה כשהמרכזיות הן פגיעה בחדות ראייה ובשדה הראייה (כפי שהוזכר קודם), אך גם מצבים שבהם נגרמת פגיעה בראיית לילה, ברגישות לניגודיות (Contrast Sensitivity), סטור, בעיות במיוזוג הדו-עני וכן גורמים לא ראייתיים המשפיעים על הראייה כמו דיכאון ותורפות הקשורות קשר הדוק למצבים אלה.

מטופל הנכלל בקבוצת הסובלים מראייה ירודה נפגע בתחומים רבים. ילדים עלולים לסבול מאיחור התפתחותי, מבוגרים עלולים להיפגע בתפקוד היומיומי ובפרנסתם. האוכלוסיה המבוגרת, שהיא האחוז הגדול ביותר הסובל ממצב זה, נפגעת מאוד, משום שבנוסף על הליקוי הראייתי סובלים המטופלים גם ממחלות סיסטמיות אחרות, מצב הגורם בסופו של דבר לפגיעה עצומה בעצמאות.

היענות לשיקום

כיום קיים מגוון רחב של איזורים המשמשים לשיקום תפקודי של המטופל אך לא תמיד די בהם כדי להגיע לשיקום תפקודי מקסימלי. כדי להגיע לשיפור מקסימלי יש צורך לשים לב למאפיינים נוספים:

- שיתוף פעולה מלא של המטופל. לשם כך יש לבחון כמה זמן סובל המטופל מהליקוי וזאת משום שלרוב, אנשים מבוגרים אינם משלימים עם המצב החדש והם עדיין מנסים ומקוים למצוא תרופה למחלה. אצל אנשים צעירים, מצב זה פחות אופייני ולכן קל יותר לעזור להם.
- השכלה. אינטליגנציה של המטופל והדימוי העצמי הם מרכיבים חשובים להצלחת הטיפול.
- יציבות המחלה/ הפגיעה. קל יותר לעזור למטופל שמצבו יציב. בנוסף, האביזר שיתאם עבורו יישמש אותו למשך זמן ארוך יותר (נושא משמעותי גם מבחינה כספית).

- במצבים פתולוגיים, שבהם יש פגיעה רחבה בשדה הראייה (בניגוד לפגיעה בחדות ראייה), הפרוגנוזה הטיפולית היא נמוכה יותר, ולמרות שהתפקוד הראייתי מתבסס בעיקר על חדות ראייה מרכזית, המרכיב החשוב ביותר הוא שדה ראייה היקפי.

רוב האביזרים המותאמים למטופלים המשתתפים לקבוצת ראייה ירודה הם פשוטים ורק מעט מהם מסובכים ויקרים. האביזרים הניתנים כטיפול קשורים באופן ישיר לסוג הבעיה המרכזית (פגיעה בשדה ראייה לעומת פגיעה בחדות ראייה, ליקוי שמשפיע בעיקר על התפקוד מקרוב לעומת ליקוי שמשפיע בעיקר על התפקוד מרחוק). ניתן לאפיין את האביזרים לפי שתי קבוצות עיקריות: 1. אביזרים שאינם אופטיים. 2. אביזרים אופטיים.

אביזרים שאינם אופטיים

אביזרים שאינם אופטיים משמשים בעיקר למצבים שבהם הקושי המרכזי הוא בתפקוד מקרוב (קריאה/ כתיבה):

- המטופל מתבקש לקרוא כאשר הדף שבו הוא מתבונן נמצא קרוב מאוד לעיניו (4 ס"מ לעומת 40 ס"מ במצב טבעי). במצב זה יש שיפור בראייה שכן נוצרת הגדלה, אך יכולה להיווצר גם הפרעה בראייה הפונקציונלית משום שתוספת (Add) גבוהה לקרוב, המושפעת ממיקומו הקרוב של הדף, פוגמת באיכות האופטית, בעומק המיקוד (אם זזים מעט, מאבדים כמות גדולה של דיפטרס ולפעמים אפילו איבוד הראייה הדו עינית).
- שימוש באביזרים עם אותיות דפוס גדולות - יש עיתונים וספרים המודפסים במיוחד באותיות בגודל 20 j, מצב המקל על הקריאה. כמו כן, קיימים גם שעונים עם מספרים גדולים המאפשרים קריאתם בקלות.
- שימוש ב-Typoscope - סרגל קרטון/ פלסטיק עם חור במרכזו, בגודל של שורת קריאה המסמן לנבדק היכן הוא צריך להתמקד (משמש לרוב למטופלים הסובלים מחסר בשדה ראייה - המי אנופסיה - ומאפשר למטופל לסיים לקרוא את כל השורה מבלי להפסיק באמצע).
- שימוש בתאורה חזקה - משמעותי יותר בעבודה מקרוב. מומלצת תאורת הלוגן חזקה.
- שימוש במערכות שמע - יש אביזרים הכוללים תוכנות שמספקות פלט שמע. לדוגמה: שעון שמשמיע את השעה, מערכות לסריקה מהמחשב והשמעה בעברית או באנגלית. כמו כן, קיימת ספריה מיוחדת לכבדי ראייה שבה קיים מבחר רב של ספרים, כתבי עת ועיתונים יומיים במגוון שפות, המודפסים באותיות גדולות וגם מוקלטים לצורך האזנה. הספריה פועלת במתכונת השאלה וקיימת אפשרות לקבל את הצידוד עד פתח הבית.

אביזרים אופטיים

- זכוכית מגדלת - קיים מגוון רחב של זכוכיות מגדלות: מגדלת ידנית - מגדלת מסורתית המאפשרת הגדלה יחסית גדולה (הדף נמצא במוקד זכוכית המגדלת), אך אצל מטופלים ספציפיים (בעיקר מבוגרים) היא שימושית פחות וזאת בשל הצורך להחזיק אותה בצורה יציבה, שכן כל תנועה קטנה משנה את הפוקוס.



תמונה 1. מגדלת ידנית מסורתית

הכתוב לאחר ההגדלה. מכשירים אלה יוצרים הקרנה והגדלה ביחס רציפרוקלי למרחק המטופל מהמוניטור (Projection Magnification). המכשיר הנפוץ והוותיק ביותר הוא טלוויזיה במעגל סגור (טמ"ס) שבו הכתוב לאחר ההגדלה מוצג על צג הטלוויזיה. כיום יש גם מכשירים ניידים וקטנים יותר. במכשירים מסוימים קיימת אפשרות לשנות את ההדפסה לקונטרסט הפוך (לבן המודפס על רקע שחור) שלעיתים מאפשר קריאה נוחה יותר. במכשירים אלה ניתן להגיע עד עוצמת הגדלה של X80, שדה הראייה הוא יחסית גדול ומרחק העבודה נוח יחסית לעוצמת ההגדלה.

• פריזמות - במצבים מסוימים שבהם יש סקוטומות, יש אפשרות להשתמש בפריזמות (באופן שונה ממצבים שבהם יש ליקוי בתפקוד הדור עיני) באמצעות טכניקה להזזת התמונה מאזור הסקוטומה לאזור התקין. למעשה, הפריזמה גורמת לתמונה לזוז אך המטופל נדרש לא לעקוב אחרי הדמות עם תנועת העיניים - מצב זה קשה ליישום כי באופן טבעי העין תרצה לעקוב אחרי התמונה. במצבים של היפולויה (כמו אצל לבקנים) שבהם המטופלים סובלים מניסטגמוס הוריונטלי, פריזמות עם בסיס out בשתי העיניים יכולות להקל על הבעיה וזאת משום שלרוב במצב התכנסות, הניסטגמוס פוחת.

• טלסקופים - נפוצים ביותר כאביזר עזר במצב של ראייה ירודה אך לרוב מוצגים למטופל רק כאשר אין אפשרות להגיע לשיפור בעזרת אביזרים פשוטים יותר. לרוב, מדובר במטופלים הסובלים ממחלות מקולריות (AMD), דימומים ובצקות ברשתית) שבהן חדות הראייה נפגעת מאוד ויש קושי בתפקוד לרחוק ולקרוב. בעיקרו, הטלסקופ משמש להגדלה של עצמים הנמצאים באינסוף = רחוק, אך בעזרת תוספת מסוימת משמש גם להגדלה מקרוב. רוב הטלסקופים הם חד עיניים אך קיימים גם טלסקופים דו עיניים שמספקים שדה ראייה רחב יותר אך קשה יותר לתפקד איתם. יתרונם של הטלסקופים הוא משמעותי ביותר בכך שהם משרים את הראייה בצורה דרמטית ונתנים מענה תפקודי גם במצבים של פגיעה קשה בראייה. עם זאת, קיימים גם חסרונות וזאת משום שיש פגיעה בראייה הטבעית והמוכרת: כשהמטופל מתבונן דרך הטלסקופ, נוצר צמצום של שדה הראייה, כך שבזמן קריאה הוא אינו יכול לראות את כל השורה במלואה ולכן עליו לעקוב אחרי כל מילה בנפרד ולהשתמש במכשיר כשהוא יושב קרוב למטרה שאותה הוא רוצה לראות. בנוסף, השימוש בטלסקופים נעשה רק במצב ניח - בזמן השימוש, המטופל חייב לשבת ואינו יכול לנוע. כמו כן, עלות מכשירים אלה היא יקרה באופן יחסי וזאת משום הצורך בהתאמה מדויקת וכן הטכנולוגיה המורכבת.

תמונה 4. טלסקופ



קיימים שני טלסקופים להתאמה בעוצמות שונות (החל מהגדלה של X1.7): טלסקופ קפלר (Kepler) וטלסקופ גלילאו (Galileo). טלסקופ קפלר מאפשר שדה ראייה רחב יותר מאשר גלילאו ומשתמשים בו לרוב כאשר יש צורך בהגדלות בעלות עוצמה חזקה (מעל X4). יש טלסקופים הניתנים לכיוון אישי וטלסקופים קבועים למרחק עם תוספת עדשה (CAP) הניתנת להתאמה למרחקים שונים, ברוב המקרים לקרוב.

המערכת האופטית של הטלסקופ מורכבת מ-Objective Lens - עדשה/ מערכת של עדשות קמורות, שתפקידה להגביל את כמות האור שנכנס לטלסקופ; Ocular

מגדלת עומדת - מאפשרת למטופל להסתכל דרכה מבלי שיצטרך להזיז אותה (ההגדלה קובעת את מרחק הזכוכית מהדף).

מגדלת המונחת על הדף / "זכוכית סרגל" - מאפשרת מעט מאוד הגדלה, כשלרוב ההגדלה היא בכיוון אחד (האותיות נראות ארוכות יותר) והראייה היא פחות טבעית.

תמונה 2. Typoscope



מגדלת שתלויה על הצוואר והרגליים נוגעות בדף.

• פילטרים/ מסננים מיוחדים - פילטרים, המוכרים יותר כמשקפיים צבעוניים בצבעי צהוב וכחום, משפרים לרוב את הניגודיות בעיקר במחלות רשתית מסוימות.

• שימוש בטכניקת Pin Hall - טכניקה זו מיושמת בעיקר באמצעות עדשות מגע קוסמטיות אשר בהן העדשה אטומה באזור הצלקת, דבר המדמה PH גדול (משמש לרוב מטופלים הסובלים מעכירויות קשות בקרנית הגורמת לפגיעה בחדות הראייה ולפוטו-פוביה).

• מכשירי הגדלה אלקטרו אופטיים CCTV (Closed Circuit TV) - מערכת אופטית הכוללת מצלמה, מוניטור המגדיל את הכתוב ומסך שבו רואים את

תמונה 4. מכשיר הגדלה אלקטרו-אופטי



Lens - נקראת גם Eyepiece והיא נמצאת בצמוד לעדשה הקמורה בטלסקופ קפלר ובצמוד לעדשה הקעורה בטלסקופ גלילאו. הכוח האופטי של עדשה זו יהיה תמיד חזק יותר מאשר העדשה האובייקטיבית; Exit Pupil - מדובר בדמות הנוצרת על ידי העדשה האובייקטיבית על גבי העדשה האוקולרית. למעשה, דרך מקום זה יוצאות כל הקרניים שעברו דרך הטלסקופ וזה מאפשר להעריך את גודל השדה. בטלסקופ גלילאו, פתח היציאה נמצא בתוך הטלסקופ ואילו בטלסקופ קפלר הוא נמצא בחלק החיצוני בין עיני המטופל לעדשה האוקולרית. שדה ראייה גדול ביותר מתאפשר ככל שפתח היציאה נמצא קרוב יותר לעין המטופל. הטלסקופים המשמשים לקרוב/ מרחק ביניים נקראים טלמיקרוסקופ (Telemicroscope / Surgical Telescope). יש מספר טכניקות המאפשרות הסבת טלסקופים לשימוש זה: 1. להוסיף עדשת פלוס לפני העדשה האובייקטיבית של הטלסקופ. 2. להוסיף עדשה פלוס לפני העדשה האוקולרית של הטלסקופ. 3. הוספת CAP.

פתרונות למחלות הגורמות לראייה ירודה

כאמור, משמעותם של האביוזים באה לידי ביטוי במכלול רב של מחלות הגורמות לראייה ירודה. להלן מספר דוגמאות:

לבקנות (Albinism) - המטופלים סובלים מחוסר בפיגמנט המלנין ומאופיינים לרוב בצבע עיניים תכלת או אדמדם הנובע גם כתוצאה מהשתקפות כלי הדם בתוך העין. רוב המטופלים יהיו היפר מטורפים או מיופים עם צלינדר גבוה ולעתים אף יסבלו מסטרביזמוס, מניסטגמוס ומסנוור (פוטופוביה). מבדילים בין שני סוגים:

לבקנות אוקולרית (Tyrosinase Positive) - מדובר במטופלים שהפנוטיפ החיצוני שלהם אינו מבטא את החסר במלנין. כלומר, צבע העור והשיער הוא נורמלי והחסר במלנין הוא בעיקר בעיניים. בנוסף, חדות הראייה המאפיינת אותם היא 24/20 עד 100/20. למטופלים אלה קל יותר לעזור באמצעות עזרים אופטיים ורצוי להתאים עבורם טלסקופ.

לבקנות כוללת (Tyrosinase Negative) - בקרב לבקנים אלה קיים חסר במלנין בשיער, בעיניים ובעור. חדות ראייתם נמוכה יותר, 20/200 עד 20/400, וקשה יותר לעזור להם באמצעות עזרים אופטיים. למרות הקושי, קיימים פתרונות שיכולים להקל ולשפר את תפקוד המטופלים: תיקון רפרקטיבי מקסימלי, עדשות מגע צבעוניות עם אישון שקוף, משקפי שמש (יש להגן על הרשתית מפני קרינת UV), מתן פריזמות שסייעו לתנוחה המפחיתה את הניסטגמוס וכן התאמת טלסקופים מסוגים שונים.

רטינופתיה סוכרתית (Diabetic Retinopathy) - קיימים שני סוגים של סוכרת. סוכרת נעורים (סוג 1) המאופיינת בחוסר אינסולין וסוכרת מבוגרים (סוג 2), המאופיינת בתנגודת לאינסולין. ברוב המקרים ובשני סוגי הסוכרת יפתחו המטופלים רטינופתיה סוכרתית, כלומר שינויים סוכרתיים ברשתית כגון: מיקרו-אנאידוזמות בכל הדם, דימומים, אקסודטים, בצקת מקולרית (CME) וצמיחה של רקמות פיברוטיות. בנוסף, יסבלו מטופלים אלה גם מקטרקט. יש שני שלבים מרכזיים המאפיינים את המחלה, כאשר בשלב הראשון (Proliferative) מופיעים דימומים קלים ובצקות קלות אך אין ירידה משמעותית בחדות הראייה. בשלב השני (Proliferative) אפשר להבחין

בניאוסקולריזציה, בצקת חמורה ורקמות פיברוטיות. הפתרונות המתאימים עבור מטופלים אלה הם: תיקון רפרקטיבי (עקב רמות סוכר גבוהות יש שינויים אוסמוטיים בכל הגוף וגם בעדשה התוך עינית דבר המגדיל את מנת השבירה של העדשה וגורם למיופיה), שימוש בתאורה חזקה, אביוזים המאפשרים הגדלה (זכוכיות מגדלת) והתאמת טלסקופים.

מחלות מקולריות - רוב המטופלים המוגדרים כ-Low Vision סובלים ממחלות מקולריות כאשר המרכזית היא אטרופיה של המקולה (AMD). מחלות נוספות מתאפיינות בדימומים במקולה, בצקות ודלקות. מחלות אלו מתבטאות באיבוד של אבחנת פרטים בראייה לרחוק וקושי בקריאה מקרוב. כמה מהמחלות אף גורמות לקושי באבחנת צבעים, ולעתים עד מצב של אכרומוטופסיה (ראיית גווי אפור בלבד). לרוב, המטופלים ישתמשו ברשתית חוץ פוביאלית (Eccentric Viewing) שאיכותה היא פחות טובה מאשר המקולה אך מאפשרת תפקוד מסוים.

במחלת ניוון המקולה יש שני שלבים: "המצב היבש" (שלב ראשוני) שמאופיין בתהליך הדרגתי של שחיקת הרקמה ו"המצב הרטוב" (השלב המתקדם) שמתאפיין בדימומים, בהפרשות ובנאוסקולריזציה והוא הרסני בזמן יחסית קצר. בדרך כלל מדובר בתהליך דו עיני כאשר עין אחת נמצאת במצב חמור יחסית לעין האחרת. הפתרונות המתאימים עבור מטופלים אלה הם: תאורה חזקה, אביוזי הגדלה, ADD גבוה, טלסקופים ומיקרוסקופים.

רטיניטיס פיגמנטוזה (Retinitis Pigmentosa) - מחלה גנטית של המרווחים והקנים ושל השכבות החיצוניות הגרעיניות של הרשתית, המתאפיינת בהרס של הפוטורצפטורים. התופעה הקלינית הראשונית המאפיינת מחלה זו היא עיוורון לילה שמתפתח לאיבוד הראייה הפריפריאלית לכיוון המרכז. מטופלים אלה עלולים לפתח קטרקט מסוג Posterior Sub Capsular בגיל מוקדם יחסית. הפתרונות המתאימים עבור מטופלים אלה הם: תיקון רפרקטיבי, תאורה חזקה (כדי לאפשר למקולה לעבוד בתפקוד מרבי), שימוש בהגדלה (עדיף ידנית או עומדת ולא במשקפיים) וכן אפשרי שימוש בטלסקופ הפוך (Reverse Telescope) שאמנם מקטין את הכתוב (ולא מגדיל כמו בטלסקופ רגיל) אך מאפשר לראות שטח גדול יותר של שדה ראייה (זו התאמה קשה משום שמדובר בראייה שאיננה טבעית). עדשות מסננות כמו פילטר אדמדם יכולות לעזור במידה מסוימת שכן הן סופגות את הגלים הארוכים. כן אפשרי שימוש בטמ"ס.

לסיכום, תהליך התאמת העזרים האופטיים דורש ניסיון ומיומנות רבה ומתבצע בתיאום עם הרופא המטפל, שכן שלב המחלה הוא חלק משמעותי בהתאמת המכשור. במהלך הבדיקה מוצגים למטופל אביוזים שונים והוא מקבל ייעוץ לגבי ההתאמה האופטימלית עבורו. בזכות המגוון הרחב של העזרים וההתקדמות הרפואית בהבנת המערכת האופטית, קיים מגוון רחב של פתרונות, אך הדיוק וההתאמה חשובים מאוד, שכן לכל מטופל ולכל מטרה דרוש שדה ראייה ומרחק עבודה שונה. כיוון שהשינוי הפיזי והנפשי הוא משמעותי עקב הפגיעה בעצמאות ובתפקוד היומיומי, יש משמעות רבה לתמיכה הרגשית ולעידוד שיש לתת למטופלים אלה.

אבי עבודי, אופטומטריסט קליני

1. American Optometric Association. AOA Clinical Practice Guidelines Care of the Patient with Low Vision. St. Louis: American Optometric Association, 1997.
2. Bailey I. Prismatic treatment of field defects. Optom Monthly 1978; 60:1073-1078.
3. Dell'Osso LF, Taccis S, Abel LA, et al. Contact lenses and congenital nystagmus. Clin Vis Sci 1988;3:229-32.
4. Dickinson Christine, low vision principles practice.
5. Ferraro J, Jose R, Olsen LM. Fresnel prism as a treatment option for retinitis pigmentosa. Tex Optom 1982; 38:18-21.
6. Greene HA, Beadles R, Pekar J. Challenges in applying t\Autofocus technology to

- low vision telescopes. Optom Vis Sci 1992 Jan;69(1):25-31.
7. Ivers RQ, Cummings Rg, Mitchell P, Attebo K. Visual impairment and falls in older adults: the Blue Mountain Eye Study. J Am Geriatr Soc 1998 Jan;46(1):58-64.
8. Lee AG, Perez AM. Improving awareness of peripheral visual field using sectorial prism. J Am Optom Assoc 1999 Oct;70(10):624-8.
9. Potts AM, Volk D, West SW. A television reader as a subnormal reading aid. Am J Ophthalmol 47:580-581, 1959.
10. Zigman S. Light filters to improve vision. Optom Vis Sci 1992 Apr; 69(4):325-8.

חוקרים בהדסה הדגישו כי השתלת תאי גזע עובריים עיכבה ניוון רשתית העין

חוקרים מבית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם מדווחים כי תאי רשתית המכילים פיגמנט, אשר פותחו מתאי גזע עובריים אנושיים והושתלו בעיניים של חיות הסובלות מניוון רשתית, הצליחו לשמר את המבנה והתפקוד של הרשתית ולעכב את ניוונה.

הממצאים, אשר התפרסמו בחזיתת חודש אוקטובר בכתב העת המדעי Cell Stem Cells, מהווים התקדמות משמעותית לקראת שימוש עתידי בהשתלת תאי גזע למניעת ניוון הרשתית הקשור בגיל, מזהל הגורמת למיליוני אנשים ברחבי העולם לאבד את ראייתם. את המחקר מובילים פרופ' בנימין ראובינף, מנהל המרכז לחקר תאי גזע עובריים אנושיים בבית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם ופרופ' אייל בן, מנהל המרכז למחלות ניווניות של הרשתית והמאקולה במחלקת העיניים בהדסה.

פרופ' ראובינף, פרופ' בן ועמיתיהם בהדסה פיתחו במעבדה תנאים ייחודיים ליצירת תאי פיגמנט של הרשתית מתאי גזע עובריים. הם גילו שויטמין B3 - Nicotinamide - וחלבון שמתוודק להשתלת של תאי גזע - Activin A - גרמו לתאי הגזע העובריים להבשיל לתאי פיגמנט של הרשתית. משהושתלו תאי הפיגמנט בעין של חולדה הסובלת מניוון רשתית בשל חוסר תפקוד תאי הפיגמנט, הם הצליחו לעכב את התקדמות הפגיעה במבנה ובתפקוד הרשתית. "למרות שמפתחים מגוון רחב של שיטות טיפוליות חדשניות לשם עיסוב התנוונות הרשתית הקשור בגיל AMD (Age - Related Macular Degeneration), לצערנו המציאות היא שחולים רבים מאבדים את ראייתם", מסר פרופ' ראובינף. "השימוש בתאי גזע עובריים אנושיים כמקור לחידוש שכבת תאי הפיגמנט המנוונים יוצר אפשרות ממשית לעצירת התפתחות המחלה". לדברי ד"ר בן, "הממצאים שלנו הם צעד חשוב לקראת שימוש בתאי גזע עובריים להשתלה, לשם חידוש תאי הפיגמנט מנוונים במטופלים הסובלים מניוון של הרשתית הטבעי מחסר תפקוד תאי הפיגמנט".

החוקרים החלו בקידום היישום של ממצאי המחקר לקראת שלב של ניסויים קליניים באמצעות חברת "סלקור" (Cell Cure Neurosciences Ltd), חברת בת של HBL, חברת האחזקות הציבורית של הדסה, זרוע היישום הטכנולוגי של הדסה. פרופ' ראובינף משמש מדען ראשי ב"סלקור". החברה, המנהלת על ידי ד"ר צ'ארלס אירווינג, מגייסת הון בימים אלה על מנת לקדם את המחקר לקראת ביצוע ניסויים קליניים. נסינות השתלה של תאי הפיגמנט בחולים מתוכננים בתוך שנתיים. עבודת המחקר מומנה בחלקה על ידי מענקים מהקרן הלאומית למדע ומשרד הבריאות.

מידע וייעוץ ללקויי ראייה ועיוורים במחלקת עיניים במרכז הרפואי זיו

מחלקת עיניים במרכז הרפואי זיו בצפת מפעילה בכל יום שלישי שירות ייחודי לאזור הצפון, ללא תשלום ובשיתוף פעולה עם עמותת על"ה, הנותנת תמיכה ומקדמת את אוכלוסיית העיוורים וכבדי הראייה בישראל.

ד"ר יוסף פיקל, מנהל מחלקת עיניים במרכז הרפואי זיו מסביר כי "תהליך אובדן הראייה חושף את האדם לקשיים רבים במישור האישי, החברתי, המשפחתי והתעסוקתי. הקשיים מתבטאים לעתים בתחושת בדידות קשה, חרדה, אובדן היכולת לתפקד עצמאי כמו קשיים בניידות, נתק מחומר כתוב, ריחוק מחברים, בוש מהסביבה, קושי לעסוק בתחביבים ועיסוקים כפי שהונהגו בעבר, ולכן חשוב לסייע ולתמוך באוכלוסייה זו ולשם כך הוקמה התחנה במרכז הרפואי זיו". אורן גרעוני המפעיל את תחנת המידע במרכז הרפואי זיו אומר: "כבדי ראייה ועיוורים רבים בארץ אינם מודעים כלל לזכויות המגיעות להם. מטרת הפעלת התחנה היא הגברת המודעות לבעיות כבדי הראייה וסיוע בהשתלבותם בחברה הנורמטיבית. חשוב להעניק לכבד הראייה את הכוח להתמודדות היומיומית עם הקשיים".

בין שירותיה הרבים והמגוונים של התחנה במרכז הרפואי זיו: עזרה בקבלת תעודת עיוור, מימוש הזכות לכלכל נחיה וקיצבה לאחזקות, הפניה לחנויות לקניית מכשירי עזר שונים, סיוע ממורה שיקומי בעזרה בעבודות הבית וסיוע בהתמצאות מחוץ לבית, שירותי ספריה מוקלטת, ספריית ברייל, שירותי

הקראה ושיעורי עזר, שירותים לסטודנטים העיוורים, ייעוץ אקדמי ואישי, רכישה והשאלה של ציוד עזר ממוחשב, שירותי צילומים מוגדלים, חונכויות מיוחדות לתלמידים עיוורים וכבדי ראייה, קבוצות תמיכה ועוד.

פרטים נוספים על השירות ללקויי ראייה, טל': 03-6393938.

<http://www.ziv.org.il>

מעבדי ACE בסוכרת סוג 1 האטו רטינופתיה אך לא נפרופתיה

חסימה מוקדמת של מערכת רנין-אנגיוטנסין בחולי סוכרת סוג 1 ללא יתר לחץ דם האטה את הידרדרות הפגיעה העינית אך לא את התקדמות הפגיעה הכללית, כך דווח לאחרונה בכתב העת The New England Journal of Medicine.

בניסוי הוגרלו 285 חולי סוכרת סוג 1 בעלי לחץ דם והפרשת אלבומין בשתן נורמליים לטיפול בלוסרטן 100 מ"ג ליום, אנאלפריל 20 מ"ג ביום או פלסבו למשך חמש שנים.

לא נמצא הבדל מובהק בהתקדמות נפרופתיה (כפי שהוערך על סמך מדידת נפח הגלומולוס התפוס על ידי מונגיום בביופסיית כליה) בין קבוצות הטיפול והפלסבו וכן לא נמצאו הבדלים במדרגים מבניים אחרים שנבדקו בדגימות רקמת הכליה. שיעור ההיראות המצטבר של אלבומינוריה היה גבוה יותר באופן מובהק דווקא בקבוצת הטיפול בלוסרטן (17 אחוז) בהשוואה לקבוצת הטיפול באנאלפריל (ארבעה אחוזים) ופלסבו (שישה אחוזים).

הסיכיים להתקדמות רטינופתיה (בהתבסס על התקדמות של שני שלבים או יותר ב-Retinopathy severity scale) היה נמוך ב-65 אחוז וב-70 אחוז בקבוצת הטיפול באנאלפריל ובלוסרטן, בהתאמה, בהשוואה לפלסבו, ללא תלות בשיעורים בלחץ הדם. שיעור כרוני הופיע ב-12 חולים מתוך 96 שטופלו בלוסרטן, בשישה חולים מתוך 96 שטופלו באנאלפריל ובארבעה חולים מתוך 95 שטופלו בפלסבו. נצפו שלושה מקרים של תופעות לא רצויות עקב ביצוע ביופסיית הכליה אשר חלפו לחלוטין.

מקור: N Engl J Med. 2009 Jul 2;361(1):40-51

אטרופין במתן בסופשבוע יכול לשפר חדות ראייה בילדים עם עין עצלה חמורה

מחקר פרוספקטיבי נרדומאלי רב מרכזי חדש, אשר פורסם ב-Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, בדק את יעילות אטרופין לטיפול בעין עצלה (Amblyopia) כתוצאה מפזילה (Strabismus), אניזומטרופיה (Anisometropia), או כתוצאה משילוב של שניהם בקרב ילדים בגילאי שלוש שנים עד 12 שנה.

מאמר זה כולל תוצאות שני מחקרים נרדומאליים לטיפול בעין עצלה והחוקרים מציגים תוצאות עבור עין עצלה בדרגה חמורה, 20/40 עד 20/125.

במחקר 1, 60 ילדים בגילאי שלוש עד שש שנים (ממוצע 4.4 שנים) חולקו נרדומאלי לטיפול בסופשבוע באטרופין ועדשות פלנו (Plano) או אטרופין בסופשבוע ותיקון מלא לעין הבריאה. במחקר 2, 40 ילדים בגילאי שבע שנים עד 12 שנה (ממוצע 9.3 שנים) חולקו נרדומאלי לטיפול באטרופין בסופשבוע או טיפול יומי לשעתיים עם רטיות. בדיקת חדות ראייה בצבעה 18 שבועות לאחר סיום מחקר 1 ו-17 שבועות לאחר סיום מחקר 2.

על פי תוצאות המחקר, במחקר 1, חדות ראייה השתפרה בממוצע של 4.5 בקבוצת טיפול אטרופין + תיקון (CI, 3.2-5.8 lines 95%) ו-5.1 בקבוצת טיפול אטרופין + עדשת פלנו (CI, 3.7-6.4 lines 95%). במחקר 2, חדות ראייה השתפרה בממוצע של 5.1 בקבוצת אטרופין (CI, 0.5-2.5 lines 95%) ו-1.8 בקבוצת רטיות (CI, 1.1-2.6 lines 95%).

לאור תוצאות אלו, אטרופין במתן בסופשבוע יכול לשפר חדות ראייה בילדים עם עין עצלה חמורה בגילאי שלוש שנים עד 12 שנה. השיפור עשוי להיות גדול עוד יותר בטיפול בילדים צעירים יותר.

מקור: Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Volume 13, Issue 3, June 2009, Pages 258-263