

A Publication of The MEDICAL Group

נוירולוגיה

MEDICINE

רבעון בנושא נוירולוגיה | דצמבר 2007 | גיליון מס' 5



בחזרה להכרה

אבחון וטיפול בחולה
הווגטטיבי וסיכויי ההחלמה



דמנציה באמצע החיים

קליניקה, גנטיקה, פתוגנזה
וטיפול ב-FTD (מחלת פיק)



עצבים בכביש

נהיגה ומצב בריאות
נוירולוגי

הוועידה השנתית להפרעות נוירולוגיות עדכונים במניעה וטיפול

יום רביעי | 26 במרץ 2008 | מלון הילטון | תל אביב

פרטים בעמ' 20-21

דבר העורך

קוראים יקרים,



בעת כתיבת שורות אלו עדיין לא ברור מהו גורל סל התרופות שלנו ומה יהיו התוספות בהן יזכו החולים, אם בכלל. אולם השאלה המרכזית היא עד כמה אנחנו ממלאים את תפקידנו כנוירולוגים. ד"ר קרני רובין, אשר שימשה עד לאחרונה במשך שנים מספר כאומבדוסמן במשרד הבריאות, סיפרה בכינוס האחרון של נוירולוגיה על התלונות הרבות שהגיעו אל שולחנה. טענה מרכזית שלה היתה כי הנוירולוגים אינם עושים מספיק בכדי לקדם את הנושא ואינם פועלים להכללת תרופות חשובות בסל.

ואכן, הכנסת תרופות לסל נעשית ביוזמת חברות התרופות, אשר להן עניין ברור בנושא זה. חברות התרופות פונות לנוירולוגים בכירים ומבקשות את תמיכתם בפניות אלו. מעבר לכך, אנחנו יכולים לפנות כפרטים אל הוועדה ולהמליץ על הכללת תרופות נוספות, אולם נראה כי החברה לנוירולוגיה אינה ממלאת את כל הנדרש ממנה בתחום זה.

ניקח לדוגמה את מחלת פרקינסון. מספר תרופות הומלצו על ידי החברה כמתאימות לרישום. כיצד תוכל ועדת הסל, שלחבריה יש ידע מוגבל בנוירולוגיה, לקבוע לאיזו מביניהן יש עדיפות? מצב זה, שבו החברה הנוירולוגית המליצה באופן גורף על רישום כל התרופות שהוגשו לסל, איננו רצוי. בשנה שעברה למשל, אישרה ועדת הסל את רישום ה-DBS כטיפול בחולי פרקינסון בשלב מתקדם אך דחתה את ההמלצה לאישור APO-GO, זריקות אפומורפיין המשמשות לאותה מטרה. החלטה זו נעשתה, לכאורה, ללא התחשבות בכך שמחיר הזריקות נמוך בהרבה ממחיר השתלת הקוצבים למוח ובתקציב שאושר למטרה זו ניתן היה לעזור למספר גדול יותר של חולים. ועדת הסל היתה יכולה להיעזר בהמלצה מקצועית מבוססת ומנומקת על עדיפותו של טיפול זה או אחר.

בסל קיימות מספר תרופות לטיפול במחלת אלצהיימר Donepezil-1 ו-Rivastigmine. משום מה החליטו נציגי החברה הנוירולוגית לא להמליץ על שתי תרופות נוספות, Galantamine-1 ו-Memantine, אם כי כן המליצו על הרחבת ההתוויה של Rivastigmine למחלת פרקינסון. הנימוקים להחלטות לא נמסרו וההחלטה נשארה תמוהה. כמו כן המליצה החברה הנוירולוגית על הכללת מבחן Tova, אך שמבחן זה, המשמש לאבחון ADHD בילדים, עדיין לא הוכח כתקף במבוגרים.

נושא אחר אשר בו אנו נתקלים בקשיים הוא רישום תרופות לחולים מעבר להתוויות הרשומות. למשל, התרופה Topamax מאושרת לשימוש בחולי אפילפסיה ובמיגרנה, אך יש לה שימושים נוספים כגון בתסמונות כאב, ברעד אסנציאלי (ראו מאמרו של ד"ר מרימס בגיליון זה) ובעזר בחולים עם Pseudotumor cerebri (ראו מאמרה של ד"ר קסלר בגיליון מס' 2 של Medicine-נוירולוגיה). מעבר לכך שתרופות אלו אינן כלולות בסל להתוויות אלו, רישומן לחולים עם ההפרעות הללו מעמיד את הרופא בסכנה של שימוש בתרופות שלא להתוויות הרשומות, אם יחולו תופעות לוואי. המצב שבו ההמלצה להרחבת ההתוויות צריכה לבוא מצד החברה המייצרת את התרופה איננו מצב סביר. לאחר שהתרופה נרשמה בארץ (ולכן קיימים נתונים לגבי בטיחותה), יש לאפשר לגוף המקצועי, כגון החברה הנוירולוגית, לפתוח בהליכים להרחבת ההתוויות. כך גם לגבי אישור מתן תרופות הרשומות למחלת אלצהיימר לחולים הסובלים מדמנציה מעורבת, כאשר נוסף למרכיב של אלצהיימר יש גם מרכיב וסקולרי, או כאשר מדובר בחולה אלצהיימר הסובל למשל מסוכרת. אין ספק כי ועדת הסל תיתן משקל רב יותר להמלצות מקצועיות, מגובשות ומנומקות, מאשר להמלצות סתמיות.

נקודה נוספת הזקוקה להתייחסות בנושא הרחבת הסל היא מהו הסכום שעליו מדובר והאם זה סכום "טוב" או "ברוט". כאשר מוסיפים סכום מסוים, הוא מועבר לקופות החולים. אך לקופות החולים הכנסות סמויות. למשל, כאשר נכנסת לשוק תרופה גרית כגון חיקויים של Topamax או של Gabapentin שנכנסו באחרונה, צונח המחיר שמשלמות קופות החולים באופן משמעותי מאוד, אבל ההעברה הכספית אליהן מהאוצר לא מקוזזת בהתאם. מן הראוי שתהיה שקיפות בנושא תקציבי חשוב זה.

בברכה,

פרופ' עמוס קורצ'ין,

מחלקת עצבים, בית החולים איכילוב,

המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

מו"ל פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל שלמה בואנו

עורכת אסתר קטן

עורך מדעי: פרופ' עמוס קורצ'ין

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

מזכירת מערכת: לילך לחמן

משתתפים: פרופ' משה פיינסוד, ד"ר אמנון מוסק, פרופ' דוד ירניצקי, פרופ' ישראל שטיינה, ד"ר רחל הרינג, ד"ר בלה גרוס, פרופ' עמוס קורצ'ין, פרופ' מנחם שריה, ד"ר דורית לב, ד"ר לאה פולק, פרופ' רות גבזון, ד"ר ג'ף הוסדורף, פרופ' בן עמי סלע, ד"ר יאיר למפל, ארי וסרמן, ד"ר זאב מינה, ד"ר חנה רזנמן, ד"ר רות גלדטי, ד"ר ארנון קרני,

ד"ר דורון מרימס, ד"ר בן-ציון קרימצינסקי, ד"ר גאונה אלטרסקו, ד"ר ירמי הראל, ד"ר אלכסנדר גוראריה, פחפ' יוסף ריבן, אביחי דה, ד"ר אבי חביטשטין, ד"ר אייל חזנבט, טל דיאל, גיא כהן, בינה דיבון, ליאור ליאני

סמנכ"ל רונית בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות 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 אתפרטיתך, כלל טענות, לפקס: 03-6493667
ט.לח

מדורים:

- 10 התייעץ עם המומחה**
טיפול מונע קבוע לחולי מיגרנה - מתי ואיזה טיפול?
ד"ר אמנון מוסק, פרופ' דוד ירינצקי, פרופ' ישראל שטיינר, ד"ר רחל הרינג, ד"ר בלה גרוס, פרופ' עמוס קורצין
- 14 תיאור מקרה**
מיופחיה של אגירת שומנים הניתנת לטיפול
פרופ' מנחם שדה, ד"ר דורית לב
עורכת המדור: ד"ר לאה פולק
- 15 תחנת מחקר**
מחקרים קליניים כאן ועכשיו
- 67 מדור משפטי**
תסמונת וורניקה - מירות אינה הגנה
אביחי דר, ד"ר אבי רובינשטיין
- 68 מחקרים אחרונים**
מחקרים עדכניים בתחום הנירולוגיה
ד"ר אייל רחנברג
- 70 תשבץ**
ליאור ליאני

מאמרים:

- 6 ההשגחה העליונה של נפוליאון**
תצפיות נירולוגיות נשכחות: דומיניק זאן לריי, 1766-1842, מאבות הכירורגיה הצבאית
פרופ' משה פיינסוד
- 16 תעלומת הפריונים**
פרופ' רות גבזון מספרת על פעילות המעבדה בהדסה עין כרם, המוקדשת לחקר מחלות פריוניות
ובעיקר למחלת קרויצפלד
טל דניאל
- 18 מה בין הליכה, קוגניציה ונפילות בגיל המבוגר**
ד"ר ג'ף הוסדורף, מהמעבדה לחקר הליכה וניווט-דינמיקה במרכז הרפואי סוראסקי, מתאר את הקשר
בין התפקוד הקוגניטיבי של הקשיש ליכולות ההליכה ושיווי המשקל
טל דניאל
- 22 אנטיביוטיקה לחולה הנירולוגי**
האם יש בתרופה האנטיביוטית מינוציקלין בשורה בתחום הטיפוליים הנירולוגיים?
פרופ' בן עמי סלע



25	המיקרולגיה במחלת אלצהיימר סקירת מעורבותם של תאי המיקרולגיה בהקשר לתהליכים דלקתיים ולמחלות נוירודגנרטיביות, והדגמת מורכבות פעילותם במחלת אלצהיימר ארז וסרמן
28	תרופה נוגדת שיטיון חדשה בישראל סקירת מחקרים על התרופה החדשה גלנטאמין והשפעתה על שיפור היכולות הקוגניטיביות, דיכוי התנהגויות חריגות ושיפור איכות החיים בחולי אלצהיימר ד"ר יאיר למפל
30	דמנציה פרונטו-טמפורלית קליניקה, גנטיקה, פתוגנזה וטיפול ב-FTD (מחלת פיק) ד"ר זאב מינר, ד"ר חנה רחנמן
36	הדמיה במחלת פרקינסון ותסמונות פרקינסוניות סקירת כלי האבחון בארץ ובעולם שבעזרתם ניתן לשפר את מידת הדיוק באבחון מחלת פרקינסון ד"ר רות ג'לדטי
38	טיפולים עתידיים בטרשת נפוצה סקירת דרכי טיפול חדשות לטיפול בטרשת נפוצה הנמצאות בשלבים מתקדמים של מחקר קליני ד"ר ארנון קרני
42	Essential Tremor האם Essential Tremor, אחת ההפרעות הנוירולוגיות השכיחות, היא תסמונת, סימפטום או מחלה ספציפית? ד"ר דורון מרימס
46	מצב וגטטיבי תוחלת החיים של החולה הווגטטיבי, הפתופיזיולוגיה של הנזק המוחי, בדיקות העזר, הטיפולים התרופתיים והסיבוכים האופייניים לקבוצת חולים זו ד"ר בן-ציון קרימצ'נסקי
50	מחלת פברי נקודת מבט לרופא המטפל ד"ר גאונה אלטרסקו
56	פרונט פגוע ההפרעות ההתנהגותיות והסימפטומים ההתנהגותיים הקשורים לתפקוד לקוי ולפגיעה באונות המצח ד"ר ירמי הראל
60	עצבים בכביש המצבים הנוירולוגיים העלולים להשפיע לרעה על הנהיגה ולסכן את הנהג וסביבתו ד"ר אלכסנדר גוראריה, פרופ' יוסף ריבק
66	לחיות ולמות בכבוד על פועלה של עמותת לילך בינה דיבון



דומיניק ז'אן לריי, Dominique-Jean Larrey (1766-1842) ידוע כאחד מאבות הכירורגיה הצבאית וכאיש מופת בכל הנוגע למסירות לחייל הפצוע. עיון בכתביו מגלה כי ניחן גם בסקרנות מדעית וזיהה מספר תופעות נוירולוגיות שונות

ההשגחה העליונה של נפוליאון

פרופ' משה פיינסוד

לריי (Larrey) נולד בכפר קטן בהרי הפירינאים. בגיל 13 החל ללמוד כירורגיה באוניברסיטה של טולוז. באותה תקופה, שבה היתה הפרדה בין לימודי הרפואה ללימודי הכירורגיה, רווח באירופה הנוהג כי נערים החלו לשמש כשוליות כירורגים ובמקביל למדו בבתי ספר שמתמם ותכנית הלימודים שלהם לא היתה אחידה. בגיל 21 השלים לימודיו ומצא עבודה ככירורג על סיפון אוניית קרב. כל עוד עגנה ספינתו בנמל Brest עסק בהוראת אנטומיה וכירורגיה ורכש ידע רב בתחומים מגוונים. משחזר ממסעותיו החל בהשתלמות בפריז בבית החולים Hotel Dieu ועד מהרה זכה במדליית זהב על פיתוח מחטים כירורגיות מיוחדות ובהן מחט לניתוחי מפרצות של העורקים ההיקפיים. ההשתלמות נקטעה עם פרוץ המהפכה הצרפתית וציאת צרפת למלחמה בצבאות שכלשו מצפון. Larrey הצטרף לצבאות המהפכה שהוקמו על ידי גיוס המוני והחל לפתח את הרעיונות בדבר פינוי מהיר של הפצועים משדה הקרב. מאז ועד ליום מותו היו שלום החיילים והטיפול בפצעים בראש מעייניו ושמם יצא באירופה ובארצות ככירורג מעולה שלא חשש לטפל בחיילים גם תחת אש או להתעמת עם מפקדי הצבא ואף עם נפוליאון עצמו למען החיילים שכינורו "ההשגחה העליונה".

Larrey ליווה את נפוליאון בכלל מסעות המלחמה שלו וניצל את ההפוגות בקרבות כדי לפגוש בכל עיר את מדעניה ללמוד מהם וכן לקיים לימודי המשך לכירורגים שתחת פיקודו. מעיון בכתביו עולה כי היה מעודכן להפליא בספרות המדעית. יחד עם עוד כמה חופאים היה פעיל בהקמת בית הספר לרפואה צבאית, תרם לביטול הוראת הרפואה בנפרד לכירורגים ולחופאים ועסק בהוראה פעילה עד ערב ימיו. נפוליאון כתב בצוואתו כי Larrey היה האדם הנעלה ביותר שהכיר.

חשמל אנימלי ברגל כוחה

בהיותו כירורג צעיר בן 26 הגיע יחד עם צבאות צרפת במרץ 1792 לעיר הגרמנית מיינץ. עם שוך הלחימה התפנה לבקר במעבדת האוניברסיטה המקומית כדי לערוך ניסויים בזרמים גלוניים שסיקרו אותו מאוד. יש לציין כי

מכתביו של Galvani, שבהם פירט את ממצאיו ורעיונותיו בקשר לחשמל שבגוף החי (animal electricity) פורסמו זמן קצר מאוד קודם לכן, אך Larrey הכירם היטב. כזכור, מצא Galvani כי כשמקרבים שתי מתכות שונות למערכת עצב-שריר של צפרדע, נגרמת התכווצות השריר, ומכאן הסיק כי המתכות מעוררות את החשמל הנמצא בגוף החי. Larrey תהה אם "זרמים" כאלה נמצאים גם באדם וכשנאלץ לקטוע את רגלו של חייל שנפגע בתאונה, חש עם הרגל הכוחה למעבדה, בודד את העצב הפופליטאלי ואת השריר המעוצבב על ידו וערך סדרת ניסויים בצירופי מתכות שונות. לפי התוצאות יכל היה לקבוע כי התופעה של "חשמל אנימלי" היא תופעה כללית בעולם החי. תוצאות אלו דווחו על ידו לאקדמיה הצרפתית למדעים. Larrey הוסיף כי הוא ראה עתיד לשימוש בזרם הגלוני בשיקום של גפיים משותקים.

בספר זכרונותיו הוא מספר כי נפשו נקעה מהשימוש הפסול בזרמים גלוניים שנעשה במקומות שונים (באנגליה ובצרפת וערכו הצגות פומביות של הפקת עוויתות בראשים שנכרתו זה עתה) ולכן חדל מלעסוק בנושא. הדו"ח שחיבר Larrey לא עורר עניין ותצפיתו נשארה עלומה בכתביו.

התיאור הראשון של אפזיה טראומטית

Larrey היה הראשון לתאר אפזיה טראומטית. בעת הקרבות סביב וינה ב-1809, טיפל בחייל שנפצע בראשו על ידי קליע רובה, באזור המצחי-רקתי משמאל. בניתוח נמצא כי הקליע חדר את המוח בחלק העליון של האונה הרקתית של המוח. בתחילה היה הפצוע מחוסר הכרה ומשותק אך משהתאושש התברר כי הוא מסוגל להגות לא יותר מאשר את ההברות la-la-ta במובן של כן ולא בהתאמה. Larrey נאלץ לחזור לפריז אך מהוראתו לעקוב בקפידה אחרי מצבו של החולה ניתן ללמוד על החשיבות שייחס ללימוד הממצאים בפצוע. מספר חודשים לאחר מכן נפטר הפצוע ממחלת חום. בהתאם להוראות שהשאיר Larrey, נכרת הראש, ניתן בתמיסה משמרת על בסיס אלקוהול ונשלח







ידוע כי פצעים חודרים דרך הארובה כרוכים בשבר של רצפת הגולגולת ובקרת בקרום הקשית ולכן עלולים להסתכן, בשיעור גבוה, בדלקת העוצבה או במוסות מוחיות. גם בעידן האנטיביוטיקה הרי שלא טיפול כירורגי יסודי כרוכה פצעה כזו בתמותה לא מבוטלת. ואכן, מספר חודשים לאחר הפציעה נתקף החייל בחום גבוה, שקע לחוסר הכרה עמוק ומת.

בנתיחה שללאר המוות נראה נזל עכור מתחת לקרומי המוח המתאים לדלקת העוצבה, מסלול החרב ניתן היה לזהויו בתוך ההמיספירה השמאלית מחלקה המדלית התחתון ועד לקרבת האזור המכונה כיום "אזור Broca". בדיקת אזור תצלובת עצבי הראייה אישרה את הנחתו של Larrey כי אכן נגרם נזק בחלקו התחתון והמדלית של עוז הראייה הימני, ממש לפני כניסתו לתצלובת. יצוין כי הסתמנות קלינית זו של חסר מונאוקולרי ברביע רקתי, עקב פגיעה במסילות הראייה, נחשבת לנדירה ביותר ובמיוחד לאחר חבלה חודרת.

הייצוג של אזורי רשתית העין בתוך עצבי הראייה, התצלובת והמסילות האופטיות שוער כבר במאה ה-16 וה-17 לאחר שיקולים אופטיים עיוניים ובדיקת חולים שלקו בהמיאנופיה שלמה, אולם עד לדיווח זה של Larrey זמן רב אחרי לא נכללה בדיקת שדה הראייה כחלק מהבדיקה הנוירולוגית, מה גם שזיהוי מרכזי הראייה באונות העורפיות נעשה רק קרוב לסוף המאה ה-19.

על התצפית המתוארת לעיל יש להסתכל כניצן ראשון לנושא המתאגר זה דורות של מדענים וקלינאים – Correlative Neuroanatomy.

כאמור, נשאר תצפיותיו של Larrey עלומות בספריו ורק לאחרונה הופנתה אליהן תשומת הלב. הסיבות לכך לוטות בערפל וניתן רק לשער. חבל שצופה נבון וחד עין כמוהו לא מילא אחרי החובה לפרסם את תצפיותיו בכלים הנאותים למען תהייה נחלת הכלל.

פרופ' משה פיינסוד, הפקולטה לרפואה, הטכניון, חיפה

לקריאה נוספת:

- פיינסוד, מ. הכירורג והקיסר – אנושיות בשדה הקרב. הרפואה 1998 135: 340-343
- פיינסוד, מ. הרגל הכרותה – סיפורה של סקרנות מדעית. הרפואה 2002 141: 210-212
- Feinsod, M. Aharon-Peretz, J. Baron Larrey's description of traumatic aphasia. J.Hist. Neurosci. 1994 3:45-52
- Jellinek, E.H. An Unlikely aphasiologist: D.J. Larrey. J. Roy. Soc. Med. 2002 95:368-370
- Larrey, D.J. Observations on wounds and their complications by erysipelas, gangrene and tetanus and on the principal diseases and injuries of the head, ear and eye. Translated from the French by E.F. Rivinus. Philadelphia, Key Mielke & Biddle. 1832.

ב-1863, את מרכז הדיבור באזור הנושא את שמו, יצא נגדו, במרצות רבה, חתנו של Bouillaud, שהמשיך להגן על התפישה של ייצוג דו צדדי של מרכז הדיבור באונות הפרונטליות.

בהקשר זה יש להזכיר את שמו של Marc Dax מהפקולטה לרפואה ב-Montpellier, שכתב באותה עת מאמר על זיהוי מרכז הדיבור באזור הפרונטומפורלי השמאלי אך בעצת הדיקן שלו, לא לצאת בגלוי נגד הדעה השלטת, גז את המאמר והיה זה חתנו שפרסם את דבר קיומו רק לאחר ש-Broca יצא בגלוי עם תגליתו. לצערנו, לא נוכל לדעת אם בסתר ליבו חשב Larrey על מיקום מרכז הדיבור בצד שמאל, אך ברור שגם אם חשב כך לא היה לצאת נגד הדמויות הבולטות בתחום שבו לא הרגיש אולי בטוח ובר-סמך בכירורגיה, שם לא היסט לקוט עמדה בחרה בשאלות שנויות במחלוקת.

תצפית על מרכזי הראייה

מכתביו של Larrey עולה כי ניתן בידע נוירואנטומי מעולה ואף הגה במבנה המוח, אך הדבר מתגלה רק לאחר חיפוש, כי רעיונותיו לא זכו לתפוצה.

ב-1819 נקרא Larrey לבדוק חייל שנפגע בתאונת אימונים בסיף. הכדורית שבקצה להב הסיף נשברה והלהב חדר את מסיכת המגן וחדר באלכסון וכלפי מעלה, דרך העפעף הימני. החייל לא איבד את הכרתו ואף הלך, אך כעבור כשעתיים נמצא עם הפרעת דיבור והמיפלגיה ימנית.

בבדיקה מדוקדקת שערך מצא כי שיתוק פלג הגוף הימני התבטא בעיקר בגף העליון. הפצוע הבין את שדובר אליו אך "איבד את זיכרון המילים". בבדיקת העיניים נמצא כי העין השמאלית היתה במצב טוב מאוד, האישון הגיב לאור ושדה הראייה היה מלא. בעין הימנית מצא Larrey כי לא היה כל סימן לפגיעה בגלגל העין אך היה חסר בשדה הראייה ברביע הרקטי העליון, דהיינו Rt. Monocular upper temporal quadrant anopia. לפי הסימנים הקליניים הניח Larrey כי להב הסיף חדר דרך העפעף את גג אחבת העין באלכסון ואחורה, עד שננעץ בהמיספירה השמאלית באזור החריץ הסימבאני וגרם שם לדימום קטן. את הממצא בשדה הראייה פירש כעדות לכך שלהב הסיף פגע בדרכו בחלק המדלית התחתון של עצב הראייה הימני, סמוך לכניסתו לתצלובת עצבי הראייה (optic chiasm).

הפצוע הלך והחלים. במעקב אחרי מצבו והחלמתו תיאר Larrey כיצד ההמיפלגיה הפכה לחולשה ההולכת ונסוגה. יכולת הדיבור חזרה כמעט לגמרי, הוא החל להדריך טיחים בסיף ורק מפעם לפעם לא מצא את המילה הנכונה כדי לקרוא בשם חלקי החרב. גם מצבו הקוגניטיבי של הפצוע זכה לתשומת לב וצוין כי יכל היה לעזר לחבריו עצות נכונות במשחקי הקלפים. החסר בשדה הראייה נשא, בבדיקות חוזרות, בעינו. הטיפול בפציעתו של החייל היה שמרני. אותה תקופה, כביותר ממאה שנים לאחר מכן, עוד לא היה

לפריז. שם ערך Larrey נתיחה מדוקדקת ותיאר את הפצע באזור המעבר בין האונה הרקתית למצחית משמאל, במקום הידוע כיום כאזור ע"ש Broca.

פרשת החולה לא פורסמה כדיווח נפרד אלא כחלק מספרו הראשון של Larrey על הרפואה הצבאית במלחמות הנפלאוניות. מתברר כי ספרו של Larrey זכה לתפוצה נרחבת ביותר. זמן קצר מאד תורגם לאנגלית והודפס אף בארצ"ב. עדות לתפוצה הנרחבת ולחשיבות שייחסו כירורגים צבאיים לפרשת החולה אנו מוצאים בספרו של הכירורג הבריטי John Hennen, המשווה בין פצוע בריטי שנפגע באותו אזור מוחי ושסבל מאפיזיה בעלת אופי דומה בקרב וטרלו ב-1815 ובין הפצוע של Larrey.

במהלך השנים הבאות אסף Larrey מבין מטופליו עוד 11 פצועים וחולים שסבלו מאפיזיה. תשעת הפצועים הנוספים זכו להחלים מפציעתם ו-Larrey יכל היה לעקוב אחריהם במשך חודשים ושנים. בכלם התרחשה הפציעה באזור הפרונטומפורלי השמאלי. אולם, ככל הידוע לנו לא פורסמו פרשיות החולים על ידי Larrey בפורומים קליניים או מדעיים שהיו מתכנסים לעתים מזומנות מאוד בפריז, אלא רק בספריו הערוכים כזכרונות מסעות מלחמה וקרבות.

מתברר כי כל הפצועים ששרדו הוצגו על ידי Larrey בפני אחת הדמויות הפופולריות והססגוניות של אותה תקופה, Franz Joseph Gall, ונכללו בספריו על המוח ותפקודו. לכן יוחס, עד לאחרונה, התיאור הראשון של אפיזיה טראומטית ל-Gall.

שמו של Gall הפך במשך השנים לשם נרדף לתיאוריה הפרטולוגית (Phrenology) ומשהופרכה תיאוריה זו יצא שמו לגנאי כדמות לא-מדעית ואף גונבת את דעות הבריות. בזמן האחרון השתנה היחס ל-Gall והוכר ערכו כנוירואנטום מעולה שפיתח טכניקה לדיסקציה של המוח שבה ניתן להדגים, אף ללא מיקרוסקופ, את הסיבים המקשרים בין אזורים שונים במוח. כמו כן השתנה היחס לפרטולוגיה. אף כי ידוע כי התורה שגויה, נחשבים הוגיה לחלוצי הרעיון של סיווג תפקודים נפשיים ומיקומם באזורים שונים של המוח.

זיהוי מרכז הדיבור

Larrey העריך את Gall מאוד ואף הזמין אותו לשמש כמרצה על המוח ותפקודיו בבית הספר לרפואה צבאית שהוקם בשנות ה-20 של המאה ה-19. ייתכן שדווקא קשר זה לזמרתו הדומיננטית של Gall מנע מ-Larrey לעצוד את הצעד המתבקש לאזורה ולקשר בין הפציעה בצד שמאל לבין הרעיון של מיקום מרכז הדיבור שם.

חסיד נוסף של Gall היה אחד מהמנהיגים הבולטים של הרפואה בפריז, Jean Baptiste Bouillaud, ששימש אף כדיקן הפקולטה לרפואה. הוא טען בתוקף כ-Gall כי מרכז הדיבור שוכן בשתי האונות המצחיות. הוא הרחיק לכת עד כדי הצעת פרס כספי וכנד למי שיצליח להפריך דעה זו. כש-Broca זיהה,



והפעם: סתי ניתנת המלצה לחולי מיגרנה לעבור לטיפול מונע קבוע וכיצד בוחרים איזו תרופה תינתן כטיפול המונע הראשון?

המלצה לטיפול מונע בשניים-שלושה התקפים חודשיים

ההחלטה על טיפול מונע נלקחת בעצה אחת עם החולה בהסתמך על תדירות ההתקפים, משכם, חומרתם והתגובה לטיפול בהתקפים חריפים. אני נוטה להמליץ על טיפול פרופילקטי לחולים עם יותר משניים-שלושה התקפי מיגרנה בחודש, כאשר ההתקפים הם ממושכים, קשים ומנטרלים וכן לחולים עם התקפים קשים אשר אינם מגיבים היטב לטיפול האקוטי.



תרופת השורה הראשונה שאותה אני מציע לטיפול פרופילקטי במיגרנה היא מקבוצת חוסמי ביתא. אם קיימת הנחיית נגד (אסתמה) או אי סבילות לתרופה (עייפות, לטרגיה), אני ממליץ בדרך כלל על וולפרואט.

פרופ' ישראל שטיינר, מנהל היחידה למדעי העצב, ביה"ח הדסה הר הצופים, ירושלים

שתיים טובות לקו הראשון

אני נוהג להציג לחולה את האפשרויות של טיפול אירועי וטיפול מונע, ושואל אותו אם הוא מעוניין בטיפול יומיומי על מנת להפחית את עוצמת תדירות ההתקפים, מול האפשרות להישאר רק עם טיפול אירועי. אני מצוין באוזני החולה שהדרך השכיח להתחלת טיפול מונע הוא ארבעה התקפים בחודש, אך מסביר מיד שהקביעה היא אישית לחלוטין ושהדבר תלוי רק בהחלטתו. אני מבקש מכל חולה המתחיל טיפול מונע למלא יומן מיגרנה ולציין את הימים שבהם היו התקפים, ומבהיר היטב שהטיפול המונע בונה את עצמו באיטיות ושרק בחודש השני אפשר לצפות לאפקט המשמעותי שלו.



לגבי בחירת התרופה: בעיני, שתי תרופות הקו הראשון הן אלטרול וטופמקס. אין לי העדפה אישית. אני מסביר לחולים מהן תופעות הלוואי הרפואיות והכספיות של הטיפול, ולא פוסח על אלמנט הירידה במשקל של הטופמקס, שבהחלט מוצא חן בעיני חלק ניכר מהמטופלים. על פי רוב, החלטת החולים היא על פי השיקול הכלכלי, אך לפעמים האופציה לירידה במשקל מכריעה את הכיס. בחולים שמגיעים אלי כבר על דרלין, אני מנסה למצות את התרופה, דהיינו לעלות במינון ולהחליט עם החולה אם יש השפעה, ואז להישאר עם תרופה זו או להחליפה.

פרופ' דוד ירניצקי, מנהל המחלקה לנירולוגיה, בית החולים רמב"ם, חיפה

הנחיות לטיפול מונע

3. הפחתת המוגבלות הנובעת ממיגרנה עם שיפור תפקודו של החולה. יש להציע לחולה טיפול מונע במיגרנה כאשר מתקיימים אחד מהבאים:
- א. איכות החיים, התפקוד בעבודה או בבית הספר נפגעים בצורה משמעותית כתוצאה מהתקפי המיגרנה, למרות טיפול בהתקף החריף.
- ב. כשלון הטיפול בהתקפי המיגרנה (כולל התוויות נגד או שימוש יתר בתרופות).
- ג. תדירות התקפי המיגרנה היא ארבעה או יותר בחודש.
- ד. אורה מיגרנטית תכופה, ממושכת, או שגורמת להפרעה משמעותית. תרופות הבחירה הן: פרופרנולול, חומצה ולפרואית, טופירמט או מטופרולול.

ד"ר אמנון מוסק, סגן מנהל המחלקה לנירולוגיה, בית החולים איכילוב, יו"ר החברה הישראלית לכאבי ראש ופנים

להלן ההנחיות לטיפול מונע במיגרנה על פי החברה הישראלית לכאבי ראש ופנים:

טיפול מונע במיגרנה ניתן לאור הסבל הניכר והפגיעה בתפקוד שגורמים התקפי מיגרנה תכופים. טיפול מונע במיגרנה יש לתת לחולים עם התקפי מיגרנה תכופים; שאינם מגיבים לטיפול במצב החריף, או שתדירות המיגרנה או עוצמתה גורמות לשימוש בתרופות ואפשרות להתמכרות וכאב ראש תגובתי.



- מטרות הטיפול המונע במיגרנה ומדדי הצלחת הטיפול הם:
1. הפחתה בתדירות התקפי המיגרנה, עוצמתם ומשכם ב-50 אחוז לפחות בתוך שלושה חודשים
 2. שיפור יכולת התגובה בטיפול בהתקף החריף.



כל מקרה לגופו



אני מציעה טיפול מונע לכאבי ראש מסוג מיגרנה במקרים הבאים:

- כאשר תדירות ההתקפים של כאבי ראש מסוג מיגרנה גבוהה.
- כאשר יש יותר משלושה התקפים בחודש.
- כאשר עוצמת הכאבים בעת התקף מגבילה מאוד את פעילותו ותפקודו של המטופל.
- תדירות ההתקפים מעל ארבעה לחודש, גם אם עוצמת הכאבים מגבילה מעט את תפקודו המטופל.
- התקפי מיגרנה ממושכים ופוגעים באיכות החיים למרות הטיפול בהתקף מיגרנה חריף.
- המטופל נזקק למינונים גבוהים של טריפטנים או לתרופות נגד כאבים בחודש.
- במצבים שבהם בנוסף לכאבי ראש של מיגרנה מופיעים כאבי ראש הנובעים משימוש יתר בתרופות נגד כאבים (headache due to medication overuse).

אני מחליטה על טיפול מניעתי לאחר שיחה ממושכת עם המטופל, שבה אני מסבירה כי הטיפול המונע אינו מרפא את המיגרנה אלא מקטין את תדירות עוצמת ומשך ההתקפים; משפר את איכות החיים אשר נפגעת מכאבי ראש תכופים וחזקים, ומונע התפתחות של כאבי ראש משימוש מוגבר של כדורים נגד כאבים.

התרופה הראשונה שאני בוחרת לטיפול מניעתי בחולי מיגרנה היא:

- חוסם ביתא בחולות צעירות ללא מחלות נוספות. בדרך כלל פרופרנולול, במינונים נמוכים של 10 מ"ג שלוש פעמים ביום, ומעלה בהדרגה עד למינון של 160 מ"ג פעם ביום של Slow Deralin. בהעדר יעילות מטיפול זה אני מפסיקה טיפול זה בהדרגה קפדנית.
- טריציקלים במטופלים שסובלים בנוסף למיגרנה גם מכאבי ראש תעוקתיים וכאבי ראש מעודף תרופות נוגדי כאבים ומהפרעות שינה, ואין להם הוראת נגד לטריציקלים. אני מתחילה עם אמיטריפטילין (אלטרולט) 10 מ"ג בערב ומעלה בהדרגה עד 75 מ"ג ליום. מסבירה לחולה שהשפעת התרופה תתחיל רק כעבור עשרה ימים עד שבועיים מהתחלת הטיפול.
- בחולים שמגיעים אלי ליעוץ שניוני, או במקרה מביאים גם בדיקת EEG עם פעילות פרוקסיסמלית, אני מתחילה במינונים נמוכים תרופות אנטיאפילפטיות כמו וולפראט או טופירמט, ומעלה בהדרגה.
- במקרים של מיגרנה הורמונלית, בעת מחזור חודשי, אני נותנת טיפול מונע של Naproxen, 250-500 מ"ג פעמיים ביום במשך חמישה ימי מחזור ולעיתים אם לא עוזר, מוסיפה גם 2.5 מ"ג Naratriptan פעם ביום במשך חמישה ימים אלה.

ד"ר בלה גרוס, מנהלת המחלקה לנירולוגיה, בית החולים נהריה

מספיק התקף אחד ממשך

יש לשקול מתן טיפול מונע במצבים אלה:

- המיגרנה מפריעה משמעותית לחיי היומיום של החולה חרף נטילת טיפול להתקף.
- תדירות ההתקפים יותר משלושה בחודש וקיימת סכנה לנטילת יתר של תרופות להפסקת ההתקפים.
- התקף אחד בחודש הנמשך ימים רבים (כמו menstrual migraine).
- הטיפול בהתקף החד אינו יעיל, אסור בנטילה, גורם לתופעות לוואי לא רצויות או לשימוש מרובה בתרופות להפסקת התקף.
- רצון (העדפה) החולה.
- מצבי מיגרנה מיוחדים: Hemiplegic migraine, Basilar artery migraine, migraine with prolonged aura, migraine infarction הגורמים שאותם יש להביא בחשבון בבחירת התרופה למניעה הם:
- סוג המיגרנה, יעילות יחסית של התרופה, פרופיל תופעות הלוואי והעדפת החולה.
- מחלות נלוות – קונטראינדיקציה ואינדיקציה. דוגמאות: וולפראט לא יינתן לחולים עם מחלת כבד או עם הפרעות קרישיות אך יומלצו לחולים עם אפילפסיה, מניה, חרדה. חוסמי ביתא לא יינתנו לחולים עם אסתמה, דיכאון, תופעות רנו או סוכרת, אך יומלצו לחולים עם יתר לחץ דם, פלפיטציות.

ד"ר רחל הרינג, מחלקה לנירולוגיה, בית החולים מאיר, כפר סבא

הערת העורך:

לדעתי, יש לוודא ראשית כי אכן מדובר בכישלון של טיפול סימפטומטי. במקרים רבים, התרופות האנלגטיות נכשלות כי הן נלקחות מאוחר מדי. יש להסביר לחולה כי יש לקחת את התרופה מוקדם ככל האפשר בתחילת ההתקף. שנית, יש לזכור כי תרופות להפסקת התקפים כוללות הן NSAID והן טריפטנים, ואלו תרופות בעלות מנגנוני פעולה שונים. לכן אני ממליץ תמיד לחולים אלה לנסות את השילוב של NSAID (אופטלגין, אספירין או נורופן) לפני מעבר לטיפול מונע. הטיפול המונע שעליו אני ממליץ ראשית הוא אספירין, במינון של 325 מ"ג. זה הטיפול הזול ביותר ויש לו כמובן השפעות מועילות נוספות.

פרופ' עמוס קורצ'ין



מקרים חריגים ומלמדים

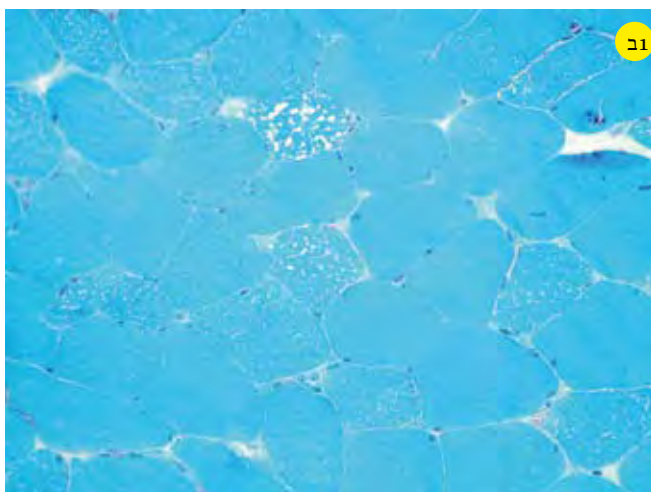
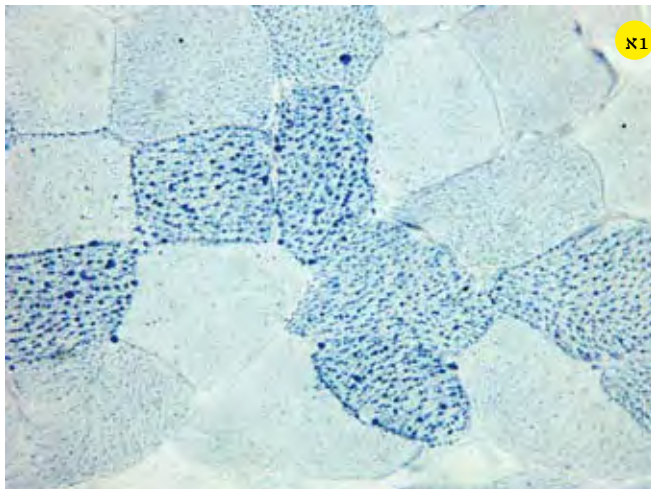
מיופתיה של אגירת שומנים הניתנת לטיפול

פרופ' מנחם שדה, ד"ר דורית לב

אצל חולים אשר הגיבו היטב לטיפול בריבופלבין נמצאו פגמים ב-complex I, מיובטאט דהידרוגנאז, ETF ו-ETF-DH. מקורה של התגובה החיובית לטיפול הוא כנראה בייצוב הפלבופרוטאין והגברת פעילותו. לאחרונה תוארה קבוצת חולים עם מוטציות ב-ETF-DH שהתבטאה בחולשה, אי סבילות למאמץ ועליית CK. בביופסית שריר נמצאה אגירת שומנים. בבדיקה ביוכימית של השריר נמצא חסר של Coenzyme Q10 (CoQ10). הוצע לכן להוסיף גם CoQ10 לטיפול בריבופלבין אצל החולים.

מנחם שדה, מחלקה נירולוגית, דורית לב, מכון לגנטיקה, מרכז רפואי ע"ש א' וולפסון, חולון ואוניברסיטת תל אביב

תמונה 1:
א. בצביעת טריכרום נצפות וקואולות מרובות בחלק מסיבי השריר.
ב. בצביעת סודן שחור נראה שמדובר בוקואולות המכילות שומן



חולה בת 24. בריאה בעבר, ילידת הארץ ממוצא פרסי-מרוקאי, ללא מחלות נירולוגיות במשפחה. אושפזה בגלל חולשת שרירים והקאות. תלונותיה החלו כחודש לפני לידת בנה הבכור. כארבעה חודשים טרם אשפוזיה היא חשה קושי בהליכה שהחמיר לאחר הלידה. היא התקשתה לעלות מדרגות ולהרים זרועות. כמו כן התלוננה על התעייפות מהירה של שרירי הלעיסה. הופיעו הקאות חוזרות שנמשכו חודשיים.

בבדיקה הנירולוגית נמצאה חולשה קלה של שרירי הצוואר וחולשה פרוקסימלית קלה (4/5) של הגפיים התחתונות. בדיקות מעבדה, אשר כללו RF, CRP, אלקטרופורזה של חלבוני סרום, תפקודי קרישה וכבד, היו תקינות למעט U/L 837 LDH (תקין <U/L 190). היה U/L 110 (תקין >U/L 120).

EMG, כולל SF-EMG, היה תקין. מבחן טנסילון היה שלילי. לא נמצאו נוגדנים כנגד AChR.

חל שיפור ספונטני במצבה של החולה והיא שוחררה לביתה, אך לאחר כחצי שנה החולה חזרה להתלונן על קושי בהליכה ועל החזקת העורך זקוף. כל פעילות גופנית גרמה לה לדופק מהיר. ההקאות נשנו אך במידה פחותה. בירור קרדיאלי שכלל אק"ג ואקו-קרדיוגרם היה תקין.

בבדיקה נירולוגית נמצאה חולשה קלה של שרירי העורך, של הדלתאידים ושל שרירי איליופסואס, אדוקטורים וגלוטאי.

בבדיקות דם נמצאה עלייה של CK, LDH U/L 700-2400. בדיקת איזו-אנזימים של LDH גילתה עלייה של 63.7% (normal <31). LDH1 כמו כן נמצאו: U/L 138 AST כאשר הנורמה >U/L 30 ו U/L 90 ALT כאשר הנורמה >U/L 90. בוצעה ביופסית שריר שהדגימה אגירת שומנים ללא דלקת וללא שינויים מיטוכונדריאליים אשר מתאימה ל-lipid storage myopathy (תמונה 1). בהמשך נערך בירור של מטבוליזם השומנים בשריר שנלקח בביופסיה. חומצות שומן ארוכות ובינוניות שרשרת, חומצת בוטיראט וקרטיטין, כולם היו בגדר הנורמה. חומצות אורגניות בשתן היו בגדר הנורמה.

ריכוז האציל-קרטיטנים בדם, החל מבוטיריל-קרטיטין עד אציל-קרטיטנים ארוכי שרשרת, היה מוגבר בצורה משמעותית לאורך כל המסלול. לא נמצאה העדפה של קטע מסוים של המסלול.

הוחל טיפול בריבופלבין (ויטמין B2) במינון של 100 מ"ג x 2 ליום. תוך שבוע הסתמן שיפור ניכר במצבה של החולה: החולשה הלכה ופחתה וההקאות פסקו.

לאחר חודש של טיפול היתה החולה אסימפטומטית והבדיקה הנירולוגית תקינה.

בהמשך נשלח DNA של החולה לחו"ל לחיפוש מוטציות ב-ETF (electron transfer flavoprotein) ו-ETF DH (dehydrogenase ETF). נמצאה מוטציה באקסון 5 ואקסון 8 בגן של ETF-DH. הוכח שהיא ירשה את המוטציה c. 529G>A / Gly177Arg. מהאב ואת המוטציה c. 926T>G / Leu309Arg מהאם.

דיון: ריבופלבין הוא קופקטור של פלבו אנזימים FMN (flavin mononucleotide) ו-FAD (flavin adenine dinucleotide). אנזימים אלה משתתפים בהעברות אלקטרונים אשר מתרחשות בתהליכים שונים בייצור אנרגיה, ביוסנתזה, דטוקסיפיקציה וכדומה. רוב הפלבואנזימים נמצאים במיטוכונדריה.



מחקרים קליניים חדשים

טרשת נפוצה

טיפול בתכשיר אוראלי חדש (12BG, נגזרת של חומצה פומארית) בעל תכונות אנטי דלקתיות ונוירופרוטקטיביות בשני מיונים לעומת פלצבו בחולי טרשת נפוצה התקפית-הפוגתית עם EDSS עד 5.0 עם מחלה פעילה (לפחות התקף אחד בשנה אחרונה, או MRI המראה האדרה בגדוליים). המחקר הוא בינלאומי, רב מרכזי, אקראי ומבוקר פלצבו בפאזה III למשך שנתיים, שלאחריהן תהיה אפשרות לעבור למחקר פתוח ארוך טווח בתרופה. **פרטים אצל ד"ר רון מילוא, בית החולים ברזילי, אשקלון**
טל': 052-2938758, 08-6745958

המרפאה הנוירואימונולוגית בבית חולים איכילוב משתתפת במחקר כפול סמיות מבוקר אינבו של חולי טרשת נפוצה. הטיפול בתכשיר Lquinimod אשר ניתן בכדורים. **פרטים אצל אמה, בית החולים איכילוב, טל': 03-6973424**

ANCROD-ACUTE STROKE

טיפול תוך ורידי חומר (המופק מארס נחשים) בכל תכונות תרומבוליות (דה-פיברינוגניציה). הניתן תוך שש שעות מהתחלת תסמינים של אירועי מוחי איסכמי. חולים הנוכלים במחקר הם בגיל מעל 18 עם NIHSS יותר מ-5. **משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, הגליל המערבי, רמב"ם, ברזילי, שיבא, וולפסון, השרון, בני ציון וסורוקה.**

IRIS (insulin resistance intervention after stroke trail)

מחקר למניעה שיונית לאחר אירוע מוחי איסכמי או TIA בחולים שנמצאו כבעלי עמידות לאינסולין, תוך חצי שנה מאירוע מוחי, בגיל מעל 45. **משתתפים במחקר המרכזים הרפואיים הבאים: איכילוב, הדסה עין כרם, בני ציון, סורוקה, וולפסון, חולון, השרון, שיבא ורמב"ם.** **פרטים אצל אמה, בית החולים איכילוב, טל': 03-6973424**

מחלת פרקינסון

טיפול במחלת פרקינסון מתקדמת (דרגה II-IV) בחולים במטופלים ב-L-Dopa עם פלוקטואציות ומצבי OFF לפחות שעתיים ביום על ידי תרופה החוסמת את הקולטן לאדנוזין A2A הניתנת במינון מדורג של מנה אחת או מספר מנות בנוסף לטיפול אופטימלי מקובל בפרקינסון. המחקר הוא בינלאומי, רב מרכזי, אקראי, מבוקר פלצבו בפאזה II, ומשך הטיפול לכל משתתף - חודשיים, במהלכם ייאספו בעיקר נתוני בטיחות, סבילות ופרמקוקינטיקה. המחקר מתנהל בבתי החולים איכילוב, שיבא, הדסה עין כרם וברזילי. **פרטים אצל ד"ר רון מילוא, בית החולים ברזילי, אשקלון**
טל': 052-2938758, 08-6745958
פרטים אצל ד"ר שבתאי, בית החולים איכילוב, תל אביב
טל': 03-6974913, 052-4266741

טיפול בשני מיונים או פלצבו של Safinamide (מעכב B-MAO סלקטיבי, הפיך ופוטנטי חדש) בחולי פרקינסון בדרגה II-IV עם פלוקטואציות ומצבי OFF המקבילים לטיפול אופטימלי מקובל בפרקינסון. המחקר הוא בינלאומי, רב מרכזי, אקראי ומבוקר פלצבו בפאזה III למשך חצי שנה, שאחריה תהיה אפשרות לעבור למחקר פתוח ארוך טווח בתרופה. **פרטים אצל ד"ר רון מילוא, בית החולים ברזילי, אשקלון**
טל': 052-2938758, 08-6745958
פרטים אצל ד"ר שבתאי, בית החולים איכילוב, תל אביב
טל': 03-6974913, 052-4266741

מתן תרופה חדשה ADENOSINE A2 ANTAGONIST למשך חודשיים לחולי פרקינסון התחלתי DENOVO. המחקר הוא בינלאומי, רנדומלי, כפול סמיות. בתום המחקר חולים ממשיכים להיות במעקב וביקור במרפאת הפרעות תנועה למשך שלוש שנים ללא טופס 17. המחקר מתקיים ביחידת הפרעות תנועה בבית החולים איכילוב. **פרטים אצל ד"ר שבתאי, בית החולים איכילוב, תל אביב**
טל': 03-6974913, 052-4266741

לחולי פרקינסון התחלתי מתן אזילקט (מעכב MAO-B) ובהמשך מתן L-DOPA לחודש ימים. מחקר פתוח ובתום המחקר חולים יקבלו עד שלוש שנים אזילקט. מעקב במרפאתו כל שלושה חודשים ללא תשלום. המחקר מתקיים ביחידת הפרעות תנועה בבית החולים איכילוב. **פרטים אצל ד"ר שבתאי, בית החולים איכילוב, תל אביב**
טל': 03-6974913, 052-4266741

הפריונים הם חלבונים פגומים המדביקים חלבונים תקינים, הופכים אותם לפגומים וכתוצאה מכך גורמים למחלות ניווניות של המוח אצל מספר יונקים והאדם בתוכם. בבעלי חיים גורמים פריונים לסקרייפי (Scrapie), גרד, מחלה הקיימת מזה שנים רבות בכבשים, ולמחלת "הפרה המשוגעת" (או ספגת המוח של הבקר). מחלות פריוניות נדירות יותר התגלו ב-85 מינים בעלי חיים.

באדם יש שלושה סוגים של מחלות פריון – מחלה מידבקת; מחלה תורשתית, שהחולים בה מהווים עשרה אחוזים מכלל החולים במחלות פריונים; ומחלה ספוראדית המופיעה באוכלוסיה ביחס של אחד למיליון והיתה קיימת גם לפני הופעת "הפרה המשוגעת". מחלות הפריונים הן חשוכות מרפא ומסתיימות תמיד במוות מהיר, בתוך מספר חודשים לאחר הופעת התסמינים הראשונים. פרופ' רות גבזון מבית החולים הדסה עין כרם

והאוניברסיטה העברית מספרת על המעבדה המוקדשת לחקר מחלות פריוניות המופיעות בחיות ובבני אדם, ובעיקר למחלת קרויצפלד יעקב – CJD – Creutzfeldt-Jacob Disease – אצל בני אדם. "פריון", מסבירה גבזון, "נוצר כתוצאה משינוי במבנה המרחבי של חלבון שנקרא PRP (פריון פרוטאינים), הנמצא בצורה הנורמלית שלו במוח אך גם באיברים אחרים. חלבון זה משנה בזמן המחלה

תעלומת הפריונים

בארץ ובעולם נעשים מאמצי מחקר להבנת חלקיק חלבוני אחד שאחראי כנראה למחלות מוח ניווניות קטלניות בחיות ובבני אדם. פרופ' רות גבזון מספרת על פעילות המעבדה בהדסה עין כרם, המוקדשת לחקר מחלות פריוניות ובעיקר למחלת קרויצפלד יעקב

טל דינאכ



את תכונותיו והופך לחלבון שאינו מתפרק ונאגר בתאים. כתוצאה מכך זה בחלבון, הופכת רקמת המוח לספוגית בשל יצירת משקע עמילואידי רעיל, הגורם לתמותת נוירונים, וכתוצאה מכך להיווצרות חללים ברקמת המוח.

"במובן מסוים, מדובר במחלה הדומה למחלה הניונית אלצהיימר, שגם בה החלבון עובר שינוי, אבל באלצהיימר מדובר בחלבון שונה. הבדל נוסף הוא שבמחלות פריון יש אלמנט הדבקה שלא קיים, או לא הוכח מעולם, באלצהיימר. במעבדה שלנו אנו עוסקים במדע הבסיסי ובעצם בודקים את המעבר בין החלבון הנורמלי לחלבון הפתולוגי שגורם להדבקה. כיוון שמדובר במחלה העוברת על ידי חלבון, DNA אינו מעורב בהיווצרות שלה".

הפרה המשוגעת

אם כי מחלות פריונים כ"סקרייפי" בכבשים ידועות שנים רבות, הגורם החלבוני המכונה פריון התגלה בשנת 1982. מאוחר יותר, 1988, התגלו באנגליה המקרים הראשונים של מחלה נוירולוגית בפרות, שמזכירה את המחלה בכבשים וכוונתה "הפרה המשוגעת". המחלה אובחנה זמן קצר לאחר שהופיעו המקרים הראשונים שלה כיוון שהיה מחקר בסיסי רב על מחלות הפריון. הבסיס הרחב הזה אפשר את האבחון והסינון המהיר של המחלה.

"לאחר גילוי המקרים הראשונים של המחלה בפרות, היתה חרדה גדולה מפני הדבקה של מספר רב של אנשים באנגליה וכן מפני התפשטותה של המחלה בבני אדם ובחיות לארצות נוספות", אומרת פרופ' גביון. "צריך לזכור שמדובר במחלה נוירולוגית ניוונית, בסגנון אלצהיימר סופר מזוהר, הגורמת תמיד למוות. היה פחד מפני אכילת סטייק במסעדה, שיוכל למוות. מההיסטוריה הרבה של השנים הראשונות נותרו בסוף 160 מקרים שאובחנו כחולים, 148 מהם בבריטניה. הנובקים חלו במה שנקרא וריאנט של קרייצפלד יעקב (vCJD), עם תכונות שונות מהמחלה הרגילה, שהיא המחלה הספוראדית. ההשערה היא שבני אדם חלו בעקבות אכילת בשר נגוע וכי המחלה דוגרת בגוף שנים ארוכות בטרם היא פורצת".

"השאלה מדוע לא התפרצה מגפה גדולה כפי שחששו", אומרת פרופ' גביון, "היא שאלה טובה מאוד. חלפו כ-20 שנה מאז התגלו המקרים הראשונים ובסופו של דבר זו נותרה רק מחלה של אלפי פרות חולות, שנבדקו בעצמן דרך מחלת הבסיס (סקרייפי) הקיימת בכבשים, מזה הרבה שנים. עד שהמחלה עברה מהכבשים לפרות, לא היתה שום הוכחה שהיא יכולה לעבור ממין אחד למשנהו, והסברה ביחס למעבר קשורה לשינוי התזונה של הבקר והמעבר למזון המיוצר מקמח עצמות ומשאיות של חיות.

"ככל הנראה, התהליך הזה התניע את ההדבקה של

דוגמה אחת למחלת פריון באדם היא קרייצפלד יעקב, מחלה ניוונית, נדירה וקטלנית של מערכת העצבים, הפוגעת בעיקר בבני 40-70. תסמיני המחלה כוללים שיטיון, הידרדרות שכלית, עוויתות וקפיצות שרירים עד שיתוקים ואובדן הכרה. המוות יתרחש בתוך שנה. שיעור החולים במחלה בעולם הוא של אדם אחד למיליון, ובארץ, אצל יהודים ממוצא לובי, נמצאה שכיחות גבוהה יותר

המוטציה הלווית במקביל על ידינו בהדסה ועל ידי חוקרים מבית חולים איכילוב, ומאז ברור שמדובר במחלה תורשתית המופיעה בגיל 55 בממוצע, ולא בהדבקה.

"היום, מחקר על המחלה התורשתית נעשה בארץ בשילוב פעולה רחב בין חוקרים במוסדות שונים, הכוללים את המחלקה הנוירולוגית של הדסה, בקבוצה שאני נמנית על חבריה ועוסקת במחקר הבסיסי; את ד"ר חנה רוזנמן, המאבחנת את הפגם הגנטי, את פרופ' יואב צ'כמן, מנהל המחלקה הנוירולוגית, בשיבא, שמרכז מידע על משפחות החולים, ואת פרופ' אסתר כהנא, ניויר-אפידמיולוגית, ופרופ' עמוס קורצ'ין מאיכילוב. יחד אנו מנסים לאבחן את השוני בין נשאים בריאים של המחלה לנשאים חולים בה. אנו עובדים כקבוצת מחקר אחת, בשיתוף פעולה עם ד"ר יצחק פרוכובניק, שהוא חוקר אמריקאי-ישראלי, אוספים את החולים והנשאים ובודקים את המוטציה וסמנים אחרים. כל זאת כדי לפתח שיטות שיאפשרו לנו לבצע אבחון של סמנים מוקדמים של המחלה בנשאים של הפגם הגנטי. אנו מאמינים שעתיד המחקר הוא בפיתוח טיפול מונע לנשאים הבריאים לפני הופעת סימנים קשים. בנוסף וכיוון שכל חוקרי הפריונים בעולם יודעים שבארץ נמצא הריכוז הגדול ביותר של חולים, יש לנו גישה לכל טיפול שיפותח בעתיד בכל מקום".

המחקר הבסיסי

בקבוצה של פרופ' גביון מתמקדים בגורמים המשפיעים על אורך תקופת הדגירה של המחלה. "מדובר בפריקט גדול שבו אנו מנסים לבדוק מה קורה לחיות המודבקות בפריונים, אם יש התערבות של מחלה נוספת, ויראלית לדוגמה. יש תקופה של שלושה חודשים עד שנה מהשלב שבו מזריקים לחיה את החלבון הנגוע ועד להופעת תסמיני המחלה", מסבירה פרופ' גביון. "שאלת המחקר היא האם מחלה רדומה יכולה להיות מושפעת על ידי מחלה אקוטית אחרת או להפך. עד כה מצאנו שערבוב המחלות מזרז את מחלת הפריונים ומשנה את תכונותיה. יש לנו כמה מודלים כאלה שאנו מפתחים תוך בחינת התוצאה של מחלה איטית פוגשת מחלה מהירה. בנוסף, אנו בודקים מחדש את ההבדלים הכימיים האפשריים בין החלבונים PRP הנורמלי ל-PRP של המחלה".

הפרות. כיוון שהן עצמן נכנסו למעגל יצירת מזון, מחומר המוכן משאריות של חיות, וכך נוצר שינוי בפריון. גם חתולים חלו במחלה וכל מי שקיבל את האוכל המלאכותי שמועשר בבשר בעלי חיים, אבל ההנחה שבני האדם יחלו בהמוניהם לא התגשמה. כתוצאה מהחשש למגפה בבני אדם, השקיעה הקהילה האירופאית ממון רב למימון מחקרים בשיתוף עם מרכזי מחקר. בכסף שהושקע נחקרו תחומים רבים של נושא הפריונים. אולם, "למרות המאמצים וההשקעה הכספית, אנו עומדים היום ללא תרופה וללא אבחון מוקדם של המחלה", אומרת פרופ' גביון.

המשתנה התורשתי והמוטציה הלווית

מוטציות מולדות בחלבון הפריון הן הגורם להופעת המחלה בצורתה התורשתית. אולם מעניין לציין כי למרות שהמוטציה מולדת, המחלה מופיעה רק בגיל מבוגר, כמו במחלות הספוראדיות.

כאמור, דוגמה אחת למחלת פריון באדם היא קרייצפלד יעקב, מחלה ניוונית, נדירה וקטלנית של מערכת העצבים, הפוגעת בעיקר בבני 40-70. המחלה התגלתה לראשונה ב-1920 על ידי הרופאים הגרמנים הנס קרייצפלד ואלפונס יעקב. תסמיני המחלה כוללים שיטיון, הידרדרות שכלית, עוויתות וקפיצות שרירים עד שיתוקים ואובדן הכרה. המוות יתרחש בתוך שנה. שיעור החולים במחלה בעולם הוא של אדם אחד למיליון, ובארץ, אצל יהודים ממוצא לובי, נמצאה שכיחות גבוהה יותר.

פרופ' גביון: "למרות שבעולם רק עשרה אחוזים מהחולים בקרייצפלד יעקב הם תורשתיים, בארץ רוב החולים בה תורשתיים, וזאת כיוון ש-CJD היא גנטית ביהודים ממוצא לובי".

פרופ' יוחנן גולדהמר, לשעבר מנהל המחלקה הנוירולוגית בבית החולים שיבא, ופרופ' אסתר כהנא, לשעבר מנהלת המחלקה הנוירולוגית בבית החולים ברזילי, היו הראשונים להבחין במספר הגדול של החולים בקרב עולים מלב. מחלתם של החולים ממוצא לובי יוחסה תחילה להדבקה והשערה היתה שההדבקה נגרמת בשל המנהג של הקהילה לאכול מוח כבשים ושכל הנראה המוחות שאכלו הנובקים היו נגועים בסקרייפי.

"רק בשנת 90", מספרת פרופ' גביון, "התגלתה

על פי נתונים אפידמיולוגיים מהארץ ומהעולם, כ-30 אחוז מהקשישים הבריאים יפלו לפחות פעם אחת בשנה, ואם נוסיף משתנה דוגמת מגורים בבית אבות, אף ילך ויגדל הסיכון לנפילות. לעומת הקשישים הבריאים, בקרב חולי אלצהיימר ופרקינסון השכיחות גבוהה הרבה יותר ומגיעה לכדי 60-80 אחוז מהחולים, על פי חומרת ומשך מחלתם. במעבדה לחקר הליכה ונוירו-דינמיקה, שהינה חלק מהיחידה להפרעות תנועה במחלקה לנוירולוגיה של המרכז הרפואי סוראסקי תל אביב (איכילוב), בודקים את הקשר בין התפקוד הקוגניטיבי של הקשיש הבריא או החולה ליכולות ההליכה ושיווי משקל וכן את השפעת מצבו הנפשי על הסיכון לנפילה. פרופ' ניר גלעד, שהיה מנהל

"הקשר בין מצב המערכת המוטורית לסיכוי לנפילה הוא ידוע ומוכח, אולם רצינו להרחיב את היריעה ולבדוק גם את השפעת המצב הקוגניטיבי והנפשי על תפקוד המערכת המוטורית", מסביר ד"ר ג'ף הוסדורף, מנהל המעבדה לחקר הליכה ומרצה בכיר בבית הספר לרפואה של אוניברסיטת תל אביב. "מדוע קשישים מסוימים נופלים יותר מקשישים אחרים? בחרנו לבדוק את הקשר בין התפקוד הקוגניטיבי והמערכת המוטורית כדי לענות על השאלות הללו ולהבין האם הקשר הזה יכול להשפיע על הסיכון לנפילות". במספר מחקרים שונים בודקים ד"ר הוסדורף וצוותו את הקשר בין המערכת המוטורית לתפקודי חשיבה, מכמתים אותו ומנסים להבין עד כמה הסיכוי לנפילות קשור להליכה ולבעיות הליכה.

וקוגניציה, בעיקר בהיבט של היכולת לשמור על קצב אחיד במהלך ההליכה ושל שונות בהליכה. (שונות בהליכה מוגדרת לפי אחידות המקצב הפנימי של הצעידה, כלומר מידת חוסר עקביות במקצב ההליכה). ממצאי מחקרנו הראו בעבר שכלל שחוסר הקצביות גבוה יותר, כך גדל הסיכון לנפילות. במילים אחרות, עקביות גבוהה יותר – משך הזמן של כל צעד (stride time) דומה למשנהו – מהווה סמן לירידה בסיכון ליפול".

הקשר בין תפקוד ניהולי להליכה

החוקרים לא הסתפקו במחקרים שתוצאותיהם הוכיחו את ההשפעות הפיזיקליות על הסיכון לנפילות והחלו אף לבדוק את השפעתם של משתנים קוגניטיביים על העקביות בהליכה. "תוצאות המחקרים מצביעים על כך שיש קשר



מה בין הליכה, קוגניציה ונפילות בגיל המבוגר

במעבדה לחקר הליכה ונוירו-דינמיקה במרכז הרפואי סוראסקי, בודקים את הקשר בין התפקוד הקוגניטיבי של הקשיש הבריא או החולה ליכולות ההליכה ושיווי המשקל וכן את השפעת מצבו הנפשי על הסיכון לנפילה. ד"ר ג'ף הוסדורף מסכם את הממצאים האחרונים

טל דניאל

הדוק בין מה שנקרא 'תפקוד ניהולי' (executive function) לעקביות במקצב ההליכה", אומר ד"ר הוסדורף. הקשישים הנחקרים התבקשו על ידי החוקרים להתהלך ולבצע סימולטנית מטלה נוספת,

"לדוגמה", הוא אומר, "אנו בודקים אספקטים שונים של התפקוד הקוגניטיבי באמצעות מבחנים נוירופסיכולוגיים מקובלים ("עיפרון ונייר") ובאמצעות בדיקות ממוחשבות. תוצאות המבחנים הללו הראו שיש קשר בין הליכה

היחידה להפרעות תנועה וכיום מכהן כמנהל המחלקה הנוירולוגית, עובד בשיתוף פעולה הדוק עם המעבדה לחקר הליכה וצוות החוקרים במודל שמצליח לשלב בהצלחה את הקליניקה עם האקדמיה.



ד"ר ג'ף הוסדורף: "אם רוצים להעריך במדויק ובאופן מקיף בעיות בהליכה דוגמת קיפאון בחולי פרקינסון, נפילות אצל קשישים ותופעות דומות, אין להסתפק רק בחקר ההיבטים המוטוריים, בשריר ובשלד. חייבים להביא בחשבון גם היבטים נפשיים ואת תפקוד המערכת הקוגניטיבית של האדם"

(Freezing of Gait) שממנה סובלים כמחצית מחולי פרקינסון. "אחוז ניכר מחולי פרקינסון, שידוע יש ביניהם גם צעירים, סובלים מהתופעה המוזרה שבה תוך כדי הליכה, הרגליים כאילו נדבקות לרצפה והם אינם מסוגלים להמשיך. אין לתופעה הזו הסבר וגם לא ברור מדוע היא מופיעה רק בקרב חלק מהחולים ולא אצל אחרים וכן מדוע זה קורה בנסיבות מסוימות ולא בנסיבות אחרות. אנו בודקים את הקשר בין תופעת הקיפאון בהליכה למצב הנפשי ולתפקוד הקוגניטיבי, ובנוסף האם יש השפעה של המצב הנפשי, למשל דיכאון, לחץ וחרדה, על התרחשות התופעה. למשל, האם כשנבדק נמצא תחת לחץ של זמן, יגבר בהתאמה גם הסיכון לקיפאון? האם יש השפעה של ביצוע שתי מטלות במקביל על הופעת הקיפאון, ושאלות דומות לאלו ששאלנו ביחס לנפילות. המחקר נערך במספר אופנים: בחלק אחד נבדקו שתי קבוצות של חולי פרקינסון שחלקם סובלים מתופעת קיפאון וחלקם לא. התוצאות הראשוניות מראות שככל שיש יותר אתגר בהליכה גובר הסיכון לקיפאון. בחלק אחר יבדקו בו זמנית הליכה, ניטור סממנים פיזיולוגיים ומצבו הנפשי של הנחקר, כדי לראות אם לחץ ומתח גורמים לקיפאון. בין השאר יבדקו דופק, אק"ג, לחץ דם ומליחות העור ואיסוף נתוני הליכה בעזרת מדרסי לחץ, במטרה לראות את הקשר בין ההליכה והמערכת המוטורית לאספקטים נפשיים וקוגניטיביים.

"אם רוצים להעריך במדויק ובאופן מקיף בעיות בהליכה דוגמת קיפאון בחולי פרקינסון, נפילות אצל קשישים ותופעות דומות, אין להסתפק רק בחקר ההיבטים המוטוריים, בשריר ובשלד", מסכם ד"ר הוסדורף. "חייבים להביא בחשבון גם היבטים נפשיים ואת תפקוד המערכת הקוגניטיבית של האדם. יכול להיות שבעתיד הקרוב ניתן יהיה, בעקבות הקשרים הללו שגילינו, לפתח התערבויות טיפוליות שבאמצעותן יתאפשר לשפר הליכה ולהפחית סיכון לנפילות באוכלוסיה המבוגרת".

ביקשו לדעת האם מתן מנה חד פעמית של ריטלין (Methylphenidate) הניתן לילדים הסובלים מהפרעת קשב וריכוז וידוע כמשפר קשב ותפקוד ניהולי, ישפר את ההליכה אצל חולי פרקינסון. תוצאות המחקר הראשוני שפורסמו בשנה שעברה בעיתון Clinical Neuropharmacology הראו כי מתן התרופה באופן חד פעמי שיפר את מהירות ההליכה, שיפר את מבחן Timed Up and Go (היכולת לקום מכיסא, ללכת שלושה מטרים ולחזור לשבת), שיפר את העקביות בהליכה ומדדים נוספים הקשורים בנפילות. "התוצאות הללו מחזקות את הטענה שלנו בדבר הקשר בין תפקוד קוגניטיבי, ובמיוחד התפקוד הניהולי, לבין הליכה והסיכון לנפילות. לאחרונה סיימנו מחקר דומה בקשישים בריאים יחסית, שלא סבלו ממחלת פרקינסון. במסגרת המחקר נבדקו הנחקרים שלוש פעמים: בביקור אחד ניתן לנחקרים ריטלין, בביקור אחר ניתן פלצבו מבלי שהנחקר או החוקר ידעו על כך, ובדיקה שלישית נעשתה ללא כל התערבות. התוצאות הראו שהריטלין שיפר את יכולות התפקוד הניהולי, את היכולות הקוגניטיביות וחלוקת הקשב, והיתה לו השפעה גם על פרמטרים בהליכה (שיפור העקביות – ירידה בשונות ההליכה), כפי שמצאנו בקרב חולי פרקינסון. "חשוב להבהיר שלא ניתן להסיק מכך שיש לתת לכל קשיש ריטלין על מנת למזער את הסיכון לנפילות, כי נותרו עדיין שאלות רבות פתוחות ביחס להשלכות אפשריות של מתן קבוע של התרופה, אבל התוצאות תומכות בהשערה שלנו, שיש קשר בין המערכות הללו וכי ניתן להשפיע על המערכת המוטורית וההליכה על ידי התערבות במערכת הקוגניטיבית. כעת אנו מנסים לחזק את הכיוון הזה ולבדוק עד כמה ניתן לנצל את הקשר הזה על מנת להפחית את הסיכון לנפילות ולהגביר את הניידות אצל קשישים".

קיפאון בהליכה אצל חולי פרקינסון

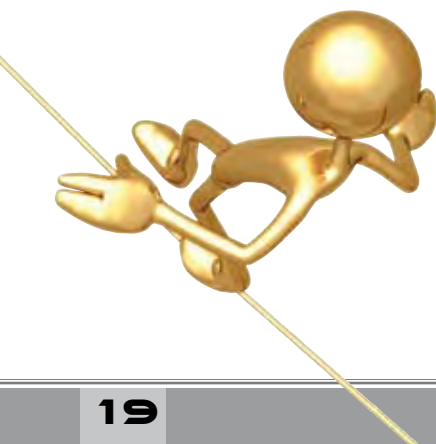
במחקר נוסף שערכו ד"ר הוסדורף וצוותו, נבדקה תופעת קיפאון בהליכה

dual tasking. למשל, הנבדקים התבקשו לערוך חישובים ברצף – להפחית מספרים בקול רם תוך כדי הליכה. הראינו שכאשר שהנחקר ביצע שתי מטלות יחד, עקביות צעדיו פחתה (שונות הצעדים היתה גבוהה יותר). כלומר, יש קשר חזק יותר בין הליכה ותפקוד מנטלי בעת ביצוע מטלה נוספת במקביל, מסביר ד"ר הוסדורף ומוסיף: "ככל שהאתגר בהליכה עולה ויש צורך בפיצול קשב לביצוע הדרישות הניהוליות, עולה הקשר בין ההליכה לבין הסיכון לנפילות".

במחקר דומה שנערך בחולי פרקינסון עם בעיות בהליכה, מצאו החוקרים שהקשר אף חזק יותר והסיכון לנפילות גדול יותר.

"כדי להבין את הקשרים הללו לעומק, אנו עורכים מספר מחקרים במקביל", אומר ד"ר הוסדורף. במחקר פרוספקטיבי שהחל לפני כשנה וחצי, נבדקת ההליכה בדקדקנות לצד משתנים שיכולים להשפיע עליה ונבדק גם התפקוד הקוגניטיבי. הנחקרים הם קשישים בני 70-90, בריאים יחסית, המתגוררים בקהילה ומגיעים למעבדה אחת לשנה לבדיקות מקיפות הנמשכות כארבע שעות. "אנו מעוניינים לבדוק את הקשרים בין נפילות והליכה, כיצד הם משפיעים זה על זה ומהי השפעת הגיל והזמן שחולף על קשרים אלה. ממצאי מחקר זה יכולים לסייע לניבוי נפילות בקשישים החיים בקהילה. אם נאשר במחקר פרוספקטיבי את ממצאיו מהעבר, שהפרעות קוגניטיביות מגבירות את הסיכון לנפילות, אולי התערבות לשיפור היכולת הקוגניטיבית, ולא רק שיפור המערכת המוטורית גרידא, עשויה להפחית נפילות בקשישים. אנו רואים שהתפקוד הניהולי התקין חשוב ליכולת של האדם ללכת ולבצע פעולה בו זמנית (לפצל קשב) כפי שנעשה ביומיום. יש בסיס לומר שהיכולת ללכת ולפצל קשב קשורה בסיכון לנפילות, ולכן חשוב לדעת מה תורם ליכולת זו, וזאת לאחר שראינו כבר שלא רק ההליכה קובעת את הסיכון לנפילות אלא גם התפקוד הניהולי והיכולת לחלוקת קשב, הכלולה בתוכו".

החוקרים ערכו מחקר שמטרתו לראות האם ניתן להשפיע על ההליכה על ידי התערבות שתשפר את התפקוד הקוגניטיבי. החוקרים





אנטיביוטיקה לחולה הנוירולוגי

האם יש בתרופה האנטיביוטית מינוציקלין בשורה דווקא בתחום הטיפול הנוירולוגיים?

פרופ' בן עמי סלע

במקצוע הרפואה המרתק, אנו מופתעים מדי פעם מתופעות ומהתפתחויות בלתי צפויות, המעידות על היות מכוונת גופנו מורכבת כל כך ועדיין רבת מסתורין. בקטגוריה זו ניתן לכלול תרופות קלאסיות שהיו בשימוש בתחום מסוים ולפתע מתבררות סגולותיהן ויתרונותיהן בתחום אחר לחלוטין, שעשויים אף להיות משמעותיים יותר. פרט לערוץ טיפולי מפתיע ומבטיח חדש, יש ב"הסבה" של תרופה מהטיפול המקורי לו נועדה לטיפול במפגעים שונים לחלוטין, תרומה להבנת המנגנונים של מפגעים אלה. דוגמה מאלפת כזו אנו מוצאים לאחרונה בתרופה האנטיביוטית מינוציקלין (Minocyclin), שהיתה מקובלת שנים רבות בתחום הטיפול המסורתי הבקטריאלי ולפתע היתה לה עדנה דווקא אצל הנוירולוגים.

מינוציקלין הוא תכשיר סינתטי למחצה, שפותח בתחילת שנות ה-70 במקור על ידי מעבדות Lederle כנגזרת דור שני של טטרציקלין, ושוקק בין השאר בשמות המותג Minocin, Minomycin, Arestin ועוד. מינוציקלין שייך למשפחת הטטרציקלינים, עם טווח פעולה רחב כחומר בקטרייסטי והוא מצטיין בתקופת מחצית חייה ארוכה במיוחד בדם (11-22 שעות). השימוש הנפוץ ביותר של מינוציקלין במרצות השנים היה לטיפול בחטטת הפנים (acne) ובחזזת ורודה (rosacea) המתאפיינת בפצעונים ובאדמדם של העור, כמו גם במחלת Lyme. יתרונה של תרופה זו היה בצורך למיון נמוך בהרבה מזה של טטרציקלין עצמו.

מינוציקלין היא מולקולה קטנה שמשקלה המולקולרי 495, היא מאוד ליפופילית ולכן יכולה לעבור בנקל את מחסום הדם-מוח, והיא אף חודרת ביתר קלות לנוזל השדרה בהשוואה לטטרציקלינים אחרים. לאחר נטילה פומית, נספג מינוציקלין באופן יעיל במעי ובשל אי נטייתם של חיידקים לפתח עמידות נגד תרופה זו, הנטייה לטפל בעזרתה במצבי דלקת כרונית כגון אקנה. שימוש

נרחב וממושך במינוציקלין הוכיח שתופעות הלוואי המשמעותיות כגון רעילות לכבד, מחלת הנסיוב (serum sickness) או אף מקרי Lupus, הן נדירות ביותר, ותופעות לוואי מתונות מופיעות מדי פעם כדוגמת כאבי ראש, הקאות ושלשול, טשטוש חולף, כמו גם הגברת הרגישות לאור השמש. באופן כללי, תרופה זו היא בעלת מוניטין של תרופה בטוחה לשימוש לטווח ארוך.

התועלת שבתכשיר אנטיביוטי למפגעים נוירולוגיים

כיצד נכרך תכשיר אנטיביוטי עם טיפול במפגעים נוירולוגיים? היו אלה חוקרים מפילנד שדיווחו לראשונה בשנת 1998 על כך שמינוציקלין מקנה הגנה לתאי עצב בהיפוקמפוס מפני נזקי איסכמי במודל של עכברי-ריצה, גרילים. תרופה זו ידועה כמעכבת את הביטוי והפעילות של חומרים אחדים המתווכים פעילות דלקתית, והרי ידוע שבמוח איסכמי יש התבטאות של מספר גנים מחוללי דלקת (proinflammatory genes). ואכן, כאשר השרו נזק מחולל איסכמיה בקדמת המוח של גרילים וטיפלו בחיות אלו במינוציקלין, מינוציקלין הגן על תאי העצב בהיפוקמפוס. בהמשך נמצא גם בחולדות שבהן השרו איסכמיה ממוקדת במוח, שהזרקה תוך צפקית של מינוציקלין 12 שעות לפני השריית האיסכמיה הפחיתה את נפח האוטם הקורטיקלי המושרה, ואף כאשר הזרקת מינוציקלין נעשתה ארבע שעות לאחר תחילת האיסכמיה, עדיין צומצם נפח האוטם. השפעה דומה בהפחתת נפח של אוטם מוחי על ידי מינוציקלין הושגה בחולדות שבהן אוטם זה הושג על ידי השריית תסחיף פקקתי לתוך עורק המוח התיכון, וההשפעה הממתנת של מינוציקלין לגבי גודל האוטם הושגה אף אם תרופה זו ניתנה ארבע שעות לאחר האמוליציה.

גם בחולדות בנות ימים אחדים שבהן משרים אי ספיקה מוחית על ידי היפוקסיה, זריקה תוך

צפקית אחת של מינוציקלין, מיד לאחר גרימת ההיפוקסיה, מנעה את הנזק. זאת בדומה לחולדות שבהן השרו דימום תוך מוחי, ניתן היה על ידי טיפול במינוציקלין פעמיים מדי יום למשך שבוע, להפחית משמעותית את השפעת של תאי מיקרוגליה ואת מות תאי המוח בתהליך אפופטוזיס.

גם מערכת ניסויית של אנצפלו-מייאליטיס אוטואימונית (EAE) בחיות, המשמשת כדגם לטרשת נפוצה באדם, נחקרה באשר להשפעת מינוציקלין על מפגע ניסויי זה. כידוע, ב-EAE, כמו גם בטרשת נפוצה, גוברת הפעילות של אנזימים פרוטאוליטיים מכילי אבץ ממשפחת ה-MMP, שזקיה מתבטאים בין השאר בפגיעה במחוסם דם-מוח (BBB), עידוד תהליך דלקתי עצבי ורעילות לתאי העצב. לכאורה, אחד המנגנונים האפשריים של טיפול באינטרפרון ביתא בטרשת נפוצה הוא להפחית יצירת אנזימי



את חומרת הנזק האמור. חילוף החומרים של הנוירוטוקסין MPTP, הכרוך בפתולוגיה של מחלת פרקינסון, מביא ליצירת 1-methyl-4-pyridinium- MPP^+ , שהוא תוצר הפירוק הפעיל ביותר של MPTP. מניעת הנזק של MPP^+ לנוירונים על ידי מינוציקלין הודגמה באופן מרשים בתרבית תאי עצב מהמזאנצפאלון כמו גם תאים מהמוח הקטן שטופלו בתרבית עם MPP^+ בנוכחות מינוציקלין או בלעדיו. ניסוי קליני ראשוני בחולי פרקינסון החל תחת חסות המכון הלאומי למחלות נוירולוגיות ושכץ בארה"ב (NINDS) בשנת 2004, ובו טופלו 67 חולי פרקינסון במינון יומי של 200 מ"ג מינוציקלין במשך שנה, בהשוואה לקבוצת אינבו. מסקנות ביניים של מחקר זה, שהתפרסמו בשנת 2006, מצביעות על "הצדקה להמשיך בניסויים אלה על בסיס הנתונים המעודדים".

תוצאות מבטיות בשימוש במינוציקלין. בעיקר מרשימה ההגנה שמקנה בעכברים מינוציקלין במסלול מהסובסטנציה ניגרה לסטריאטום, מפני השפעתו המאדור רעלנית של הנוירוטוקסין MPTP. ההגנה המרשימה של מינוציקלין מפני ניוון תאים דופאמינרגיים במערכת זו קשורה כנראה בעיקר לחסימת פעילותם של תאי מיקרוגליה. במערכת דגם אחרת למחלת פרקינסון בעכברים, שבה השרו את הנזק על ידי הזרקת של 6-hydroxydopamine לסטריאטום, טיפול במינוציקלין עיכב משמעותית את שפעולם של תאי מיקרוגליה, וממילא היתה לו השפעה הגנתית על התאים הדופאמינרגיים. ההשפעה המיטיבה של מינוציקלין הודגמה אף בניסוי בחולדות להן הוזרק ליפופליסכריד (LPS) לתוך הסובסטנציה ניגרה במוח, מה שגורם לדלקת ופגיעה ב-BBB. הטיפול במינוציקלין הפחית

MMP על ידי לימפוציטים מסוג T ובכך להחליש את יכולת החדירה של לויקוציטים למערכת העצבים המרכזית. אמנם אינטרפרון ביתא משפיע על סינתזת אנזימי MMP, אך הוא אינו משפיע ישירות על פעולתם, ולכן היה היגיון בבחינת השפעת מינוציקלין, שהשפעתו המעכבת על אנזימים אלה הוכחה. עכברים שבהם הושרה EAE על ידי הזרקת פפטיד של מיאלין וטופלו במקביל במינוציקלין נהנו מעיכוב בהופעת התסמינים הקליניים, כאשר טיפול יומיומי בתרופה גרם להחלשה בחומרת האנצפליטיס לאורך כל משך הניסוי. גם בדגם EAE כרוני בחולדות עם הופעה מחזורית של החמרות והפגות, נמצא שמינוציקלין החליש את מהלך התסמינים. בכל הניסויים הללו השפעת מינוציקלין היתה מרבית בהזרקה תוך ורידית של תרופה. גם בדגם של מחלת פרקינסון בחיות הושגו

ניסוי קליני אחרון זה, שבו השווא את דרגת הפגיעות הניורולוגיות והתפקודיות ב-74 חולים מטופלים במינוציקלין, לעומת 77 שורדי שבץ מטופלים באיבן, הראה ששלושה חודשים מתחילת הטיפול תפקודו מטופלי מינוציקלין טוב בהרבה במדרג NIHSS, הבוחן מדדי ראייה, שיתוק של עצב הפנים (Bell palsy), תנועתיות ויכולת דיבור

התרחשות ניורולוגית חמורה היא פגיעה של חוט השדרה, הגורמת ישירות להתבטאות מולקולות משרות-דלקת, וכן לחומרים נוירוטוקסיים, כאשר בין אלה נכללים גלומאט, אנזימי MMP וכן רדיקלים חופשיים. גם במערכות דגם של פגיעה כזו בחיות, נבחנה השפעתו של מינוציקלין הידוע ביכולתו לעכב חומרים ומולקולות משרות נזק בפגיעה שדרתית כזו. כאשר השרו בעכברים נזק שדרתי על ידי דחיסה (compression) והוחל שעה אחת לאחר מכן טיפול במינוציקלין למשך שישה ימים, נמצא שחזור משמעותי בתפקוד הגפיים האחוריות בעכברים המטופלים, לעומת קבוצת בקרה מטופלת איבן. ברור שתולוגי אימונו-היסטוכימי הדגים את שלמותם של אקסונים באזור הפגוע בעכברים המטופלים במינוציקלין. בדומה, חולדות שהשרו בהן נזק מעיכה לעמוד השדרה, הראו תפקוד מוטורי משופר בגפיהן האחוריות, עם מספר קטן יותר של אוליגו-דנדרואיטים אפופטוטיים באזור הפגוע, אם טופלו במינוציקלין מיד לאחר הפגיעה ובמהלך 24 השעות הבאות. עכברים להם נגרמה חבלה טראומטית למוח ואשר טופלו מיד אחריה במינוציקלין הראו קואורדינציה טובה יותר במבחן rotarod, המיוחסים להשפעת מינוציקלין בעיכוב פעילות האנזים caspase-1. אנזים פרוטאוליטי זה מבקע את צורות הקודמן הבלתי פעילות של ציטוקינים משרי דלקת כגון IL-1- β ו-IL-18, ומשפיע על הצטוקינים האלה. בתור שכזה, caspase-1 הוא אחד השלבים הראשונים בתהליך האפופטוטיס התאי ומייחסים לו תפקיד מפתח בפתוגנזה של מחלת Huntington. אכן, במודל של עכברים מזן R6/2, בהם אקסון 1 של הגן huntingtin מכיל רצפים חוזרים מוגדלים של polyglutamine, מפתחים העכברים אי תפקוד ניורולוגי הכולל ומחריר עד למוות טרם עת. טיפול יומי של עכברים אלה במינוציקלין בהזרקה תוך צפקית הביא להאטת קצב התפתחות המחלה, לעומת טיפול בטראיציקלין שאינו חודר דרך מחסום דם-מוח, שלא היתה לו כל השפעה בעכברים אלה. במודל של תאי סטריאטום נמצא שהשפעת מינוציקלין למניעת אפופטוטיס תאי נגרמת הן על ידי עיכוב אנזימי caspase בתאים, ומניעת שחרור ציטוכרום C במיטוכונדריה של התאים, אך השפעת מינוציקלין נעשית גם במסלול שאינו קשור למערכת ה-caspase. ניסויים ראשוניים בחולי הניסוגטון בשלבים מתקדמים הביאו בחלקם לשיפור מסוים

במדדים מוטוריים, באופן שהצדיק הרחבת ניסויים טיפוליים אלה למדגם חולים גדול יותר. באוקטובר 2007 התפרסם בכתב העת Neurology דיווח מרשים מאוד של צוות הניורולוגים במרכז הרפואי וולפסון, לפיו מתן מינוציקלין לאלה שעברו שבץ מוחי חריף, החל משש שעות לאחר האירוע ובמשך 24 שעות, הביא לשיפור ניכר במאפיינים הניורולוגיים. עד כה, מרבית המחקרים התמקדו במאמץ להציל את הרקמה המוחית הפגועה בטווח של שלוש השעות הראשונות מהאירוע המוחי, שבהן חסימת שפיכת הדם גורמת לנזק העיקרי לרקמת המוח. ניסוי קליני אחרון זה, שבו השווא את דרגת הפגיעות הניורולוגיות והתפקודיות ב-74 חולים מטופלים במינוציקלין, לעומת 77 שורדי שבץ מטופלים באיבן, הראה ששלושה חודשים מתחילת הטיפול תפקודו מטופלי מינוציקלין טוב בהרבה במדרג NIHSS, הבוחן מדדי ראייה, שיתוק של עצב הפנים (Bell palsy), תנועתיות ויכולת דיבור. השיפור באלה עם אירוע שבץ המטופלים במינוציקלין בא לביטוי כבר לאחר שבועה ימים 30-1 יום בסולם Rankin המתוקן (mRS) ובמדד (Barthel BI), כל אלה במתן פומי של מינוציקלין, אם כי ידוע מניסויים בחיות שיעילות תרופה זו במתן תוך ורידי אף עולה בהרבה על זו שבמתן פומי של התרופה. מגבלות מחקר זה במדגם הקטן יחסית של מטופלים וכן בעובדה שלא היה כפול סמיות, ואין ספק שניסויים קליניים רחבי היקף ומהודקים יותר מבחינת תכנונם הם צו השעה.

מנגנוני הפעולה האפשריים של מינוציקלין

כמו במקרים רבים קודמים במחקר הרפואי, לעתים מתגלים באופן מקרי יתרונותיה של תרופה מסוימת, עוד לפני שמתברר מנגנון הפעולה והאופן שבו פעילותה הביולוגית של תרופה זו בא לביטוי. כאלה הם גם פני הדברים לגבי מינוציקלין. נביא כאן כמה מסקנות ביניים או השערות לגבי מנגנוני הפעולה האפשריים של תרופה זו.

א. מינוציקלין מעכב את פעילות החלבון PARP-1 או poly (ADP-ribose) polymerase-1: חלבון זה הוא בעל פעילויות מנוגדות לאורו. מחד גיסא הוא משמש למטרות של תיקון נזקי DNA, אך מאידך גיסא סכנתו מרובה יותר בהיותו משרה דלקת ותהליך אפופטוטיס המביא למות התא. מסתבר שבנזק טראומטי למוח, עקה של עודף

תהליכים מחמצנים הגורמים לשברים בגדילי ה-DNA, מה שמשפיע על PARP-1 ומגביר את הנזק בתאים הפגועים עד גרימת מוות, וזאת על ידי דלדול מקורות האנרגיה של תאים אלה והגברת תהליכי דלקת. הדגמה ישירה של עיכוב פעילות PARP-1 על ידי מינוציקלין נעשתה בתרבית תאי עצב מקליפת המוח בה שופעל PARP-1 על ידי חומרים רעילים ממשפחת הניטרוגואנידינים. התברר שמינוציקלין עיכב פעילות PARP-1 והפחית ב-80 אחוז את מות תאי העצב בתרבית בהשוואה לתאים לא-מטופלים, כל זאת בריכוז נמוך פי 100 מאשר isoquinoline, שנחשב למעכב ידוע ויעיל של חלבון זה.

ב. ידוע שאיטכמיה מוחית מובילה לתהליכי דלקת במוח המחריפים את הנזק. אחד האנזימים שחשיבותם רבה בשלבי דלקת מוקדמים הוא lipoxigenase-5 או LOX-5 שמשחק תפקיד בחילוף החומרים של חומצה אראכידונית ליצירת ליוקוטרואינים דוגמת LT4 ו-LTC4, מולקולות המשמשות בין השאר כתווכים בתהליכי דלקת. האנזים LOX-5 נחשב אם כך לאנזים מחולל דלקת וכורכים אותו עם תהליכי ניוון מוחיים, ולכן הוא גם נלמד בחולי אלהיים. החשיבות של LOX-5 בהתרחשות שבץ הודגמה באוכלוסיית לוקים בשבץ מוחי במרכז אירופה, שנמצאה בהם תאחיה להופעת וריאנט בגן ALOX5AP המקודד לאנזים LOX-5. כמו כן נמצא שרמת ליוקוטרואינים, שהם תוצרי הפעילות של אנזים אחרון זה, עולה משמעותית במוח לאחר אירוע איטכמי מוחי. בחולדות שבהן השרו איטכמיה מוחית על ידי חסימת העורק המוחי התיכון, טיפול במינוציקלין המעכב פעילות LOX-5 הביא לעיכוב תהליכי דלקת מוחית והפחית משמעותית הסנה של נוירופילים ומקרופאגים כמו גם תאי מיקרוגליה באזור החסימה העורקית.

בשלב זה, ניתן להצביע על פעילויות מגוונות של מינוציקלין כגון עיכוב השפיעול של תאי מיקרוגליה על ידי חסימת פעולתו של גורם השעתוק NF-kappa B בגרעין התא, החלשת התהליך האפופטוטי, דיכוי ייצורם של רדיקלים חופשיים ועיכוב פעילות האנזימים הפרוטאוליטיים ממשפחת ה-MMP.

מוקדם עדיין לקבוע אם בפעילויות "חיוביות" אלו של תרופה שהתחילה דרכה כאנטיביוטיקה של ממש יש יתרון ועדיפות בטיפול בחולה ה"ניורולוגי", אך אין ספק שהניסויים בתאי עצב בתרבית, הניסויים בחיות ואף הניסויים הקליניים הראשוניים בבני אדם יש בהם לכאורה הבטחה ולבטח עניין.

פרופ' בן עמי סלע, מנהל המכון לכימיה פתולוגית, מרכז רפואי שיבא, תל השומר, החוג לכימיה מולקולארית וביוכימיה, הפקולטה לרפואה, אוניברסיטת תל אביב

המיקרוגליה במחלת אכזה היימר

**סקירת מעורבותם
המורכבת לעתים
ואף שנויה במחלוקת
של תאי המיקרוגליה
בהקשר לתהליכים
דלקתיים ולמחלות
נוירודגנרטיביות,
והדגמת מורכבות
הפעילות והדינמיקה
של תאים אלה
בתהליכים פתולוגיים,
תוך התמקדות
במחלת אלצהיימר**

אריז וסרמן

למרות שמקורם ההתפתחותי הוא המזודרם, בשונה משאר חבריהם לקבוצה, שמתפתחים מהנויר-אקטודרם.

במצב מנוחה, תא המיקרוגליה מתאפיין במורפולוגיה ייחודית הכוללת גוף תא מאורך, כמעט ביפולרי, עם שלוחות המסתעפות. בעת הפעלה, התא מקבל תכונות אמבואידיות ויכולת תנועה, הנחוצות לו לשם פעילותו כתא מקרופאג. המעבר משלב המנוחה לשלבי השפעול יכול לבוא כתגובה למגוון של פגיעות במע"מ כגון זיהום, חבלה או איסכמיה.



מקור התמונה: Endocrinology, 2003 Jun 3;1:46

הקשר בין מיקרוגליה, דלקת ומחלות נוירודגנרטיביות

הטענה כי להפעלה כרונית של מיקרוגליה יש תפקיד פתוגני מרכזי במחלות נוירודגנרטיביות, והיא מביאה לפגיעה פיזיולוגית, תפקודית ולאובדן מתמשך של נוירונים, החלה לתפוס תאוצה רק בסוף המאה ה-20. תמיכה בטענה זו הגיעה ממחקרים שעסקו בהשפעות רעילות של חלק מהחומרים

בשנים האחרונות זכו תאי המיקרוגליה להכרה כנציגי מערכת החיסון במוח. יכולתם להגיב במהירות לחבלות ופגיעות במוח היא בעלת קווי דמיון לתגובה הדלקתית. חוקרים רבים גם סבורים כי לתאי המיקרוגליה פוטנציאל נוירוטוקסי.

בד בבד ידוע כי תאים אלה מפוזרים בכל רחבי המוח ומתקיימים לצידם של נוירונים במצבם התקין, כמו גם במצבים פתולוגיים של מערכת העצבים המרכזית (מע"מ), כך שכל פעילות נוירוטוקסית חייבת להיות תחת בקרה קפדנית והדוקה על מנת למנוע נזקים למוח.

מספר המחקרים שפורסמו בשנים האחרונות אשר קשורים בתאי המיקרוגליה הוא אדיר ומעיד על חשיבותם הרבה בתהליכים שונים אשר מתרחשים במצבו הנורמלי והפתולוגי של המוח ועל גמישותם ורבגוניותם באשר ליכולותיהם לייצר קשת רחבה של תגובות ופעולות, אשר לעיתים אפילו מגיעות לידי סתירה בין פעילותם הנוירטרופית ופעילותם הנוירוטוקסית.

מאפיינים פנוטיפיים ומורפולוגיים, שיוך ותכונות

המיקרוגליה מפוזרים בשכבת הפרנכימה (parenchymal layer) בכל מערכת העצבים המרכזית, הן במוח והן בחוט השדרה, ומהווים כ-15 אחוז מתאי המוח (מספרם במוח בריא קרוב למספר הנוירונים המצוי בו). פיזורם במע"מ אינו אחיד והם מאכלסים את החומר הלבן בצפיפות גבוהה יותר מאשר בחומר האפור. לעתים קרובות כוללים אותם בקבוצת תאי הגליה,

המופרשים על ידי המיקרוגליה בתגובה למגע עם מיקרואורגניזמים ותוצריהם. קיימים לא מעט מאמרים הגורסים כי זהו הטריגר למחלות נוירודגנרטיביות שונות. מחלות שנזכרו בהקשר זה הן: טרשת נפוצה, אלצהיימר, פרקינסון, ALS, הניינגטון I-progressive supranuclear palsy, וכן פגיעות מוח כתוצאה מאיסכמיה או מחבלה. ההכרה במיקרוגליה כמערכת החיסון הפנימית של המוח וההבנה שהפעלה כרונית של מערכת זו מביאה לתוצאות בלתי רצויות הובילו למושג neuroinflammation כתהליך המונע על ידי מיקרוגליה משובעלים, עם השלכות נויר-פתולוגיות. מושג זה החליף את הרעיון הקודם של "reactive gliosis", המתייחס לתגובת תאי הגליה תפקיד פסיבי יותר. מעורבותה של התגובה החיסונית (הצגת אנטיגן, שחרור ציטוקינים) במחלות נוירודגנרטיביות היתה ידועה עוד כעשור לפני שהוטבע המונח neuroinflammation. מונח זה ציין תגובה גליאלית (glial) בעיקרה, דמוית דלקת, ספציפית למע"מ ולרוב כרונית. תגובה זו שונה מהסמנים הקלאסיים של דלקת ברקמות היקפיות, המאופיינת בפעילות של מערכת החיסון האדפטיבית (תאי T, ייצור נוגדנים). עיקר תהליך הדלקת במח נסוב סביב המיקרוגליה המשויכים למערכת החיסון המולדת (innate), ופלישת תאי T אל המוח דרך מחסום דם-מוח אינה מתרחשת כאשר הוא תקין. דלקת במוח עשויה לחולל אירועים נוירודגנרטיבים, הכוללים גם יצירת משקע עמילואידי או טרשת, פגיעה בשלוחות נוירוליות וזרחון יתר של חלבון tau. על מנת להבין יותר טוב את הקשר בין המונח neuroinflammation ומחלות נוירודגנרטיביות, יש לעשות את ההבחנה הנהוגה בפתולוגיה בין דלקת חריפה לדלקת כרונית. דלקת חריפה היא תגובה מהירה וקצרת טווח יחסית לפגיעה כלשהי, במטרה לנטרל את הגורם, להגן על הרקמה/איבר ולסלול את הדרך לתיקון הנזק שנגרם (הן מהפגיעה והן מהתגובה עצמה). נציגי מערכת החיסון ההיקפית בדלקות חריפות הן לרוב התאים הפולימורפונוקליארים (נויטרופילים). בהקשר זה ניתן לדבר על פגיעות במע"מ, שמביאות לדלקת אקטיבית שבה מצטברים במהירות מיקרוגליה ואסטרואיטים פעילים באזור הפגוע, ומהם מופרשים פקטורים שונים אשר פועלים על תאי מטרה, בדומה לרקמות אחרות בגוף. בשונה מרקמות אחרות בגוף, במוח לא מתרחשת הסננה של תאים אימוניים מתוך כלי הדם, אלא אם השתנתה או נפגע בצורה כלשהי של מחסום דם-מוח. במקרה שכזה, תאים אימוניים אכן פולשים אל המוח והתרחיש המתפתח דומה לתגובת הדלקת ברקמות היקפיות. בחלק מהפגיעות במע"מ

ההכרה במיקרוגליה כמערכת החיסון הפנימית של המוח וההבנה שהפעלה כרונית של מערכת זו מביאה לתוצאות בלתי רצויות הובילו למושג neuroinflammation כתהליך המונע על ידי מיקרוגליה משובעלים, עם השלכות נויר-פתולוגיות. מושג זה החליף את הרעיון הקודם של "reactive gliosis", המתייחס לתגובת תאי הגליה תפקיד פסיבי יותר

(לרוב פגיעות נוירוליות בהיקף או בדרגת חומרה נמוכה יחסית), בהעדר פגיעה במחסום דם-מוח, מתרחשת תגובה אקוטית עדינה ומוגבלת יותר בהיקפה של מערכת החיסון הפנימית במוח, המבוססת ברובה המכריע על טוהרת תאי גליה, שעוברים הפעלה מהירה, ללא הסננה של תאים חיסוניים מכלי הדם. קטיעה של שלוחות נוירונים, למשל, היא דוגמה קלאסית לפגיעה נוירולית הפיכה שכזו.

מצבים אלה של הפעלת תאי מיקרוגליה ואסטרואיטים מדגימים בצורה מוצלחת את ייעודם האבולוציוני ויכולותיהם כתאים רגנרטיביים, אשר פועלים לטובת האורגניזם השלם.

למרות שניתן באופן עקרוני לראות בדלקת החריפה במע"מ כ-neuroinflammation, המונח משמש לרוב בהקשרו למחלות נוירודגנרטיביות, וזו הסיבה שהוא מוגדר כתהליך כרוני ולא אקוטי. דלקת כרונית היא תוצאה של גירוי ממושך ועקבי. התאים החיסוניים שעוברים הסננה לאזור הדלקת הכרונית הם תאים מונונוקליארים (מקרופאגים, לימפוציטים, תאי פלזמה). בהקשר זה ניתן לדבר על פגיעות במע"מ, אשר מביאות לתהליך הדלקתי הכרוני, שבו מתקיימים מעגלים של פגיעה ותגובה שבאה בעקבותיה, כך שתאי המיקרוגליה והאסטרואיטים המופעלים תורמים ומגבירים את אפקט המחלה המצטבר, ובעצם משמרים ומחריפים את המצב באמצעות פעילותם. ואכן, בניגוד לחבלות עצביות כגון קריעה, קטיעה וכדומה, שלרוב מתאפיינות בנטייה לדלקת אקוטית בלבד, ללא תהליכים נוירודגנרטיביים, מחלות שונות מתאפיינות בדלקות כרוניות במע"מ, שמובילות לתהליכים אלה. אותן מחלות יכולות להתפתח כתוצאה מחדירת פתוגן כלשהו (נגיף/חיידק) או הופעת חלבון/פפטיד כלשהו, אשר עקב שיבוש גורם לתהליך בלתי רצוי, כגון

הופעת משקעים טוקסיים (במחלת אלצהיימר למשל), אוטו-אימונוגניות (טרשת נפוצה) או הרס תאים על ידי פריונים (כמו במחלת קרויצפלד יעקב). חדירת פתוגן למע"מ מלווה בדרך כלל בהסננה של לויקוציטים לקרום המוח, לרקמה הפריוסקולרית ואפילו לפרנכימה עצמה. בהקשר זה ניתן להצביע על נגיף הכלבת כיוצא דופן בנטייתו לגרום לתגובה חיסונית היקפית איטית וחלשה, ובהתאם גם לתהליך דלקתי בהיקף קטן, אך ניתן לאיתור, כפי שדווח עוד בשנת 1897 על ידי Babes, שהיה בין הראשונים לתאר היסטולוגית את שראה בחתכי מוח נגועים, מבלי להבין שהגושישים שתיאר הם למעשה צברי מיקרוגליה משובעלים.

תאי המיקרוגליה כיעד פרמקולוגי

בהתבסס על תצפיות שהראו כי תאי מיקרוגליה הם אתר נוח להתרבות מיקרואורגניזמים תוך-תאיים מסוימים, כמו נגיפים (HIV), טפילים (T. gondii) וחיידקים (M. tuberculosis), קיים פוטנציאל רב בפיתוח אסטרטגיות אימונו-תרופיות וכימו-תרופיות אשר ישבשו את יכולות ההרג של של פתוגנים אלה. מלבד הניסויים להערכת יעילותם של חומרים אנטיביוטיים וציטוקינים שונים המבוצעים in vitro בתרבויות תאים, יש לשים דגש על פיתוח תרופות שישנו את תכונות המיקרוגליה כך שיהיו פחות פגיעים להדבקה ופחות נוחים להתרבות של גורמים פולשניים. דוגמה לגישה זו ניתן למצוא במחקרים שהראו כי חומרים מקבוצת הבנוזיאזפנים יכולים לדכא רפליקציה של HIV-1 בתוך מיקרוגליה באמצעות עיכוב השפיעול של הפקטור NF-κB.

במחלות שבהן מיקרוגליה מופעלים מחמירים את הפגיעה במע"מ באמצעות תהליכים דלקתיים כרוניים, יש לחקור את השפעתם של חומרים אנטי-דלקתיים. עד כה, dexamethasone, גלוקוקורטיקואיד נוגד דלקות פוטנטי, אשר מעכב יצירת פקטורים פרו-דלקתיים בתאי מיקרוגליה מופעלים, הראה יעילות בשימוש כטיפול משלים בדלקת קרום המוח שמקורה בחיידקי pneumococcus ובשחפת. שימוש ב-dexamethasone וחומרים נוגדי דלקת אחרים עשוי להראות תוצאות חיוביות במצבים פתולוגיים אחרים בהם מיקרוגליה משובעלים מחריפים את הנזק המוחי. קיים מידע המצביע על תרופות כגון minocycline, naloxone, dextromethorphan וחומרים שמעלים את ביטוי הרצפטורים לגלוטמט כבעלי תכונות נויר-פרוטקטיביות באמצעות השפעתם על תאי המיקרוגליה. בדיקת הפוטנציאל של חומרים אלה כאמצעי טיפול יעיל היא חיונית ביותר ומציבה

אתגר פרמקולוגי מורכב, הן בגלל היעד הרגיש של טיפולים אלה – מערכת העצבים המרכזית, והן בגלל הצורך לווסת את פעילותם המזיקה של תאי המיקרוגליה מבלי למנוע מהם את לבצע את תפקידיהם הקריטיים בהגנה מפני פתוגנים ובהשפעתם הניורוגנרטיבית.

מעורבות תאי מיקרוגליה ופעילותם במצבים פתולוגיים

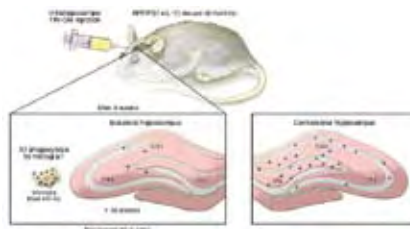
התמקדות במחלת אלצהיימר להמחשת מורכבות הנושא מבחינה פיזיולוגית, מחקרית וקלינית: למרות העדויות הרבות על יכולותיהם של המיקרוגליה המשופעלים לגרום נזק או להביא לאפופטוזיס בנורונים, בין אם ישירות על ידי שחרור פקטורים טוקסיים (ציטוקינים, רדיקלים חופשיים) או בעקיפין על ידי משיכת תאי T משובעלים, מונוציטים ונוטרופילים למע"מ, קיימת מחלוקת באשר לתפקידים הניורוגנרטיבים למול התפקידים הניורוגנרטיבים של המיקרוגליה.

בהקשר זה, מחלת אלצהיימר מהווה דוגמה מעניינת שמציגה היטב את הקונפליקט באשר לתפקידם של המיקרוגליה והתהליך הדלקתי במוח, אשר עדיין נותר שנוי במחלוקת. מציאתם של מיקרוגליה משופעלים באזורים שבהם חל אובדן נורונים, כדוגמת משקעי העמילואיד, לרבות נוכחותם של חלבונים דלקתיים קלאסיים כגון ציטוקינים, כמוקנים, חלבונים משלים ו-acute phase proteins, שמצויים ברמה גבוהה במוחותיהם של פגועי אלצהיימר, אינה מעידה בהכרח על קשר סיבתי לתהליך הניורוגנרטיבי, ועל כן עדיין לא ברור אם פעילותם מיטיבה או מסבה דווקא נזק.

מחקרים המצדדים באפקט חיובי של המיקרוגליה במחלת אלצהיימר ובתהליך הדלקתי: מחקרים שנעשו לאחרונה מצביעים על פוטנציאל הגנתי הטמון בתהליך דלקתי במוח. במצב כזה נראה כי הדלקת מביאה להגברת הפאגוציטוזה של חלבוני $A\beta$ על ידי מיקרוגליה משופעלים, ובכך קטנה כמות המשקעים (הפלאקים) השוקעים במוח. חלבון $A\beta$ הוא תוצר אשר מופרש לאחר ביקוע פרוטיאוליטי של חלבון המקור שלו, ה-APP (amyloid precursor protein) בחולי אלצהיימר, $A\beta$ מצטבר כמשקעים חוץ תאיים, אשר הפכו לסמן המובהק למחלה.

יש מאמרים המייחסים חשיבות כה גבוהה לתאים אלה בתפקידם התומך והמגן, עד כדי תליית האפקט העיקרי שבו תורמים המיקרוגליה לתהליך הפתולוגי בתת פעילותם. במחקר המדגים רעיון זה, מועלית האפשרות כי הזדקנותם של תאי מיקרוגליה, ועקב כך ירידה בתפקודם, היא פקטור משמעותי בפתוגנזה של מחלת אלצהיימר ומחלות ניורוגנרטיביות אחרות.

במחקר אחר אשר תומך בפעילותה החיובית של הדלקת המופיעה במוח עקב מחלת אלצהיימר, נמצא כי בעכברי מודל טרנסגניים לאלצהיימר, שהיו מוטנטים הן בגן ה-APP והן בגן ה- $presenilin1$, כאשר גרמו לביטוי יתר של הצטוקין הפרו-דלקתי $IL-1\beta$, התרחשה הפעלה של מיקרוגליה ואסטרוציטים, אשר בהמשך הובילה במפתיע דווקא להפחתת משקעי ה- $A\beta$ ולרמות נמוכות יותר של $A\beta$ לא מסיס בהיפוקמפוס שבו היה ביטוי גבוה של הצטוקין לעומת ההיפוקמפוס שבו לא היה ביטוי גבוה שלו, ושימש כבקרה (ראו איור).



מקור התמונה J Clin Invest. 2007 Jun 117(6):1483-5

בדיקות נוספות הראו כי הרמה הנמוכה של $A\beta$ לא היתה כתוצאה מירידה בייצור שלו. החוקרים הצביעו על המיקרוגליה שעברו שפעול כגורם העיקרי אשר הביא להפחתת משקעי $A\beta$. תחת הנחה זו, הרי שיש לבחון בהירות טיפול אנטי-דלקתי בחולי אלצהיימר, אשר עלול להחליש את השפעתו המיטיבה של ה- $IL-1\beta$ ואילו אף ציטוקינים נוספים בעלי השפעות חיוביות, שעשויים לשפר ולייעל את פינוי המשקעים באמצעות פאגוציטוזה על ידי מיקרוגליה.

מחקרים התומכים בהשפעה שלילית של מיקרוגליה במחלת אלצהיימר: מחקרים שונים מצביעים על כך שהדלקת המופיעה בעקבות המחלה יכולה להופיע כתגובה שניונית לתהליך הניורוגנרטיבי המתקדם במוח, ובמצב כזה לעורר תאים חיסוניים כגון מיקרוגליה ואסטרוציטים להפריש מולקולות מתווכות דלקת, אשר יחמירו את המצב הקיים ויביאו להאצת התהליך הפתולוגי והרס התאים. בנוסף לתהליך לא רצוי זה קיימים מחקרים אשר מצביעים כי על אף שתהליך פינוי ה- $A\beta$ מקורו בתהליך הדלקתי שמתווך באמצעות המיקרוגליה, הרי שתופעה זו יכולה להתרחש גם ללא תלות בתאי המיקרוגליה.

במחקר שבו נעשה ניסיון לנתח את השפעתם של מיקרוגליה המשופעלים ומעוכבים באופן ישיר על פינוי $A\beta$ בתיווך נוגדנים, התברר כי שפעול מיקרוגליה באמצעות $IFN-\gamma$ הובילה לפינוי $A\beta$ בהיקף צנוע בלבד ולא הניע תגובת

נוגדנים. סילוק או עיכוב של תאי מיקרוגליה הגביל את התגובה הנוגדנית כנגד $A\beta$ במידה חלקית בלבד. תוצאות אלו מרמזות כי על אף שלתאי המיקרוגליה יש תפקיד בפינוי $A\beta$, הם אינם אחראים על האפקט הכולל של הפינוי לאחר פעילות נוגדנים כנגד $A\beta$. מחקרים אלה ואחרים מייחסים דווקא לפעילות היתר של מיקרוגליה השפעה התורמת לתהליך הפתולוגי.

לסיכום, העדויות שהצטברו עד כה מצביעות כי השפעותיהם המנוגדות של תאי המיקרוגליה פועלות כמעין "חרב פיפיות", עם תכונות ניורופרוטקטיביות דומיננטיות כאשר מערכת העצבים תקינה ובריאה, ותכונות הרסניות אשר באות לידי ביטוי במצבי מחלה שונים. בהקשר הספציפי של מחלת אלצהיימר, ניתן להתרשם ממורכבות המחלה בדוגמה הבאה, הלקוחה ממחקר שהשיג תוצאות הנתונות לפרשנויות סותרות באשר לתפקיד הניורופרוטקטיבי למול תפקיד הניורוטוקסי של המיקרוגליה.

ניסיון זה בדק את השפעותיו של חיסון באמצעות הפפטיד $A\beta$, אשר לו מיוחסת פעילות ניורוטוקסית במחלת אלצהיימר. העובדה שנבדקים הראו שיפור במצבם הקליני תומכת ברעיון המייחס לתאי המיקרוגליה המשופעלים תפקיד חיובי בהגנה על הניורונים, וסילוק של הפפטיד $A\beta$ מאזורים נגועים במוח. מצד שני, המחקר הופסק טרם זמנו עקב מספר מקרים שבהם מטופלים שחוסנו פיתחו דלקת מוח חמורה, שעשויה היתה לנבוע מאותו שפעול של מיקרוגליה.

ניתן להיווכח כי המנגנונים הפתולוגיים המובילים למחלת אלצהיימר ומיוחסים לתאי המיקרוגליה אינם חד משמעיים ואף סותרים זה את זה. מצד אחד, המחלה יכולה לנבוע או להחריף מתת פעילות של התאים, שמפסיקים לבצע ביעילות את פעילותם המיטיבה, ומצד שני, היא יכולה להחריף עקב פעילות יתר שלהם והחמרת המצב הדלקתי והפעילות הטוקסית. יתרה מכך, הסתירה הזו מקבלת משנה תוקף בהחלטה כיצד לטפל במחלה זו, שהרי אם מדובר בתת פעילות של המערכת, יש להתמקד בכיוונים אימונותרפויטיים אשר ימריצו פעילות חיסונית כנגד הצטברות ה- $A\beta$ והמשקעים, ואילו אם מדובר בפתולוגיה הנגרמת מפעילות יתר של המערכת, הרי שהמרצת המערכת רק תחריף את הנזק, ובמקום זה יש להתמקד בחומרים נוגדי דלקת אשר ירסנו את מערכת החיסון מגרימת פגיעה שניונית מעבר למחלה הקיימת.

אח וסרמן, דוקטורנט בבית הספר לרפואה, אוניברסיטת תל אביב

גלנטאמין.

תרופה נוגדת שיטיון חדשה בישראל

טיפול מונע או טיפול העשוי לעצור את הידרדרות מחלת האלצהיימר לא פותח עדיין. הטיפולים התרופתיים המאושרים כעת לשיווק פועלים על שיפור היכולות הקוגניטיביות, על דיכוי התנהגויות חריגות ועל שיפור איכות החיים בחולים אלה. ד"ר יאיר למפל סוקר את המחקרים שנעשו על התרופה החדשה גלנטאמין

ד"ר יאיר למפל

כחלת אלצהיימר היא מחלה ניוונית של המוח, המתבטאת בהפרעה מתקדמת בזיכרון, בתפקודים הביצועיים, בהתמצאות המרחבית ובכישורי שפה, עד כדי שיטיון. למרות שבשנים האחרונות חלה התקדמות ניכרת בהבנת מנגנוני המחלה ובמשמעות ההפרעות הסביבתיות והגורמים הגנטיים האחראים לתפוצת מנגנוני המחלה, הגורם לפגיעה הקוגניטיבית הקשה עדיין לא הובנה.

מחלת אלצהיימר שכיחה בגיל המבוגר וגילם של מרבית החולים עולה על 60 שנה. מדי שנה מתווספים כ-126/100,000 לאלה הסובלים ממחלה זו. שכיחות המחלה עולה באופן דרמטי בגילאים מעל גיל 80. בקרב בני 60-69 שכיחות המחלה היא 100,000/300, בקרב בני 70-79, השכיחות עולה ל-3,200/100,000, ובגילאים שמעל לגיל 80 שכיחות המחלה מגיעה לכדי 100,000/10,800.

Hebert וחבריו העריכו שמספר החולים הסובלים מאלצהיימר יוכפל עד שנת 2050. ברור שהסבל הנגרם לחולים אלה הוא משמעותי ביותר. במחקר שבוצע על ידי ארגון הבריאות העולמי (WHO) ואשר בו דורגו כלל המחלות על פי עוצמת הסבל הנגרם, דורג חולי שיטיון מסוג אלצהיימר בדרגה העליונה ביותר, יחד עם מצבים דוגמת שיתוק מוחלט של ארבע הגפיים ומצבים פסיכיאטריים חריפים.

הטיפול בחולה השטיוני מהווה מעמסה נפשית, גופנית וכלכלית קשה ביותר על בני המשפחה. בשל מספרם הרב של החולים והעלות הרבה הכרוכה בטיפול בהם גם המעמסה הכלכלית על כלל החברה היא משמעותית וכבדה ביותר. מוערך שבארצות הברית בלבד העלות של מחלת אלצהיימר מגיעה ל-100 מיליארד דולר, סכום המשתווה לעלותן של מחלות ככלל מחלות הסרטן, אירועי השבץ המוחי או המחלות הכלליות הלבביות. Hill וחבריו חישבו שהמעמסה הכלכלית הנופלת על החברה לשם טיפול בחולה מחלת אלצהיימר גדולה פי 1.5 מהסכום הממוצע הנדרש לטיפול בחולים כרוניים אחרים.

טיפול מונע או טיפול העשוי לעצור את הידרדרות המחלה לא פותח עדיין. הטיפולים התרופתיים המאושרים כעת לשיווק פועלים על שיפור היכולות הקוגניטיביות, על דיכוי התנהגויות חריגות ועל שיפור איכות החיים בחולים אלה. מההיבט הזה, אין ספק שמתן תכשירים אלה אינו רק מוצדק אלא הכרחי. עבודות שהשוו את עלויות הטיפול בחולה שטיוני מצאו חסכון שנע בין 800 דולר ל-2,500 דולר ויותר לחודש. שתי קבוצות תרופות רשומות לשיווק בהתוויה לטיפול התפקוד הקוגניטיבי וההתנהגותי במחלת אלצהיימר:



תכשיר הפועל על קולטני NMDA (Memantin) (Ebixa, Memox) תכשירים הפועלים על בסיס עיכוב האזנים אצטילכולין אסטראז: Rivastigmine (Acetylcholin esterase - "Exelon") Donepezil (Aricept, Memorit, Ascenta) ו-"Reminyl" (Galantamine, תכשיר חדש שנרשם לאחרונה.

גלנטאמין אושר לא מכבר לשימוש בארץ. זה אלקלואיד שלישוני אשר הופק בעבר מהצמח נרקיס, *Galanthus woronous*. התכשיר המשווק כעת הוא תוצר סינתטי המכיל את החומר הפעיל. גלנטאמין, בדומה לשאר התרופות מעכבות אצטילכולין אסטראז, פועל כבולם תחרותי הפיך של האזנים ובמידה קלה מאוד גם של האזנים בוטירילכולין אסטראזה (*butyrylcholinesterase*). בנוסף, יש לגלנטאמין פעילות מודולטורית מרחבית על אתר הקולטנים הכולינרגיים מסוג ניקוטין. במחקרים שונים *in vitro* בחיות מעבדה הוכח שלקולטני אצטילכולין מסוג ניקוטין מאפיינים הגנטיים על רקמת המוח (*neuroprotective effect*). ניתן להניח שהשפעה מטיבה זו עשויה להיות מודגמת גם בבני אדם (*in vivo*). השניו מתבטא בהגברת פעילות האצטילכולין בקולטנים הכולינרגיים וכנראה גם בשיפור המעבר הכולינרגי. משך מחצית החיים של גלנטאמין נע בסביבות שבע שעות והפרמקוקוונטיקה מתאפיינת ביחס ישר (*Linear correlation*) בין מיון התרופה לבין רמתה בסרום. ההפרשה היא ברובה המכריע באמצעות פירוק בכבד, בעיקר באמצעות תת האזימים CYP3A4, CYP2D6 המשתתפים לקבוצת הכרומוזום הכבדי P 450. העבודות השונות שבחנו את יעילות התכשיר בשיטון התמקדו בעיקר במחלת אלצהיימר, אך גם במחלות נוספות כגון "ירידה קוגניטיבית קלה" (*Mild cognitive impairment*) ושיטון על רקע וסקולרי.

גלנטאמין ומחלת אלצהיימר

יעילות גלנטאמין במחלת אלצהיימר נבחנה ב-11 מחקרים וכן בוצעו מטה-אנליזות. מחקר אחד בחן את יעילותו של מתן גלנטאמין בשחרור מושהה חד פעמי. מרבית המחקרים ארכו 26 שבועות אם כי פורסמו גם מחקרים קצרים יותר - 12 שבועות, וארוכים יותר - עד שלוש שנים. כל המחקרים בחנו את יעילות התרופה מול אינבו (*placebo*). הקבוצות שנבחנו היו לרוב בדרגת שיטון בינוני-קשה על פי ה-MMSE (ה-Minimal state Examination) (10-24). הגיל הממוצע היה 75, 62 אחוז מכלל החולים היו נשים. השינוי ביכולת הקוגניטיבית וההתנהגותית לאורך ציר הזמן נבחן בעזרת כלי ההערכה הבאים:

1. ADAS-cog (Alzheimer disease assessment scale) להערכת התפקוד הקוגניטיבי. מבחן

ADAS מוערך בניקוד שבין 0-70 - נקודות. קצב ההידרדרות השנתי במחלת אלצהיימר מוערך ב-6-12 נקודות בממוצע.
2. תשאול החולה ובני הלוויה על פי שאלון.
3. CIBIC plus - יכולת תפקוד יומי.
4. ADCS-ADL - רמת חוסר התפקוד (DAD).
5. מדד התנהגותי (NPI).

בכל המחקרים, שכללו בסך הכל 6,805 חולים, הודגמו שיפור או האטה בהידרדרות בכל אחד מהמדדים לאורך זמן בהשוואה לקבוצות הביקורת. לדוגמה, ממוצע השיפור במבחן ADAS-cog היה 3.1 נקודות בהשוואה להחמרה של 4.5-6.0 בקבוצת הביקורת.

יעילות הטיפול בגלנטאמין הוכחה גם לאורך זמן. מחקר שפורסם על ידי Raskind וחבריו בחן יעילות גלנטאמין מול אינבו. המחקר בחן 194 חולים לאורך 36 חודשים. נמצא שההידרדרות הקוגניטיבית עם תום תקופה זו היתה איטית משמעותית בקבוצת המטופלים בהשוואה לחולים שלא טופלו. ההפרש בקצב ההידרדרות הגיע ל-50 אחוז ויותר (החמרה של 10 נקודות במבחן ADAS-cog לעומת 22 נקודות בקבוצת הלא מטופלים) אחרי שלוש שנים. לעומת התכשיר הרגיל הקיים בשוק, אותו מומלץ לקחת פעמיים ביום, נכנס לאחרונה תכשיר בעל שחרור מושהה. מחקר מבוקר אחר, שבחן את יעילות מתן גלנטאמין בשחרור מושהה פעם ביום, תיאר יעילות דומה לזו המתוארת וללא הבדל בבטיחות. אין ספק שמתן תכשיר חד פעמי הקל על נוהל החיים בחולים אלה.

השפעת הגלנטאמין על המרכיב ההתנהגותי במחלת אלצהיימר

בעיבוד נתוני המחקרים השונים נבחנו גם השינויים ההתנהגותיים בחולי אלצהיימר והשפעת התרופה עליהם. יעילות פסיכותרפיה נמצאה בהיבטים של אפאתיה, הלוצינציות, חרדות, דיכאון, אי שקט ודלחיות.

Cummings בעבודותיו תיאר שיפור של 29-48 אחוז ברכיבים ההתנהגותיים החריגים בהסתמך על מדד ה-NPI. עוצמת השיפור עמדה ביחס ישר למיון התרופה. גם בהיבט של ההידרדרות העתידית נמצא שגלנטאמין עשוי לעכב משמעותית את הופעתן של מרבית התופעות ההתנהגותיות החריגות.

העיבוד הסטטיסטי הדגים יעילות בעיכוב הופעת כל תופעה בנפרד מחד וכלל התופעות כקבוצה אחת. במקביל תואר, כפי שניתן לצפות, גם שיפור משמעותי באיכות החיים של הסובבים את החולה.

תוצאות המחקרים בגלנטאמין במחלות שטיוניות אחרות

מחלת גופיפי לוי מפוזרים (diffuse Lewy body)

(disease): מחקר שבוצע בניוקאסל בבריטניה והשווה טרופיקטיבית בין יעילותם של שלושת התכשירים ממשפחת בולמי אצטילכולין אסטראז, מצא כי שלושתם משפרים משמעותית את היכולת הקוגניטיבית ואת התופעות הנוירופסיכיאטריות המופיעות בעקבות מחלת גופיפי לוי מפוזרים.

שיטון על רקע וסקולרי: שני מחקרים בחנו את יעילות גלנטאמין מול אינבו בחולים עם שיטון על רקע וסקולרי. המחקר הראשון והקטן יותר (396 חולים) לא הדגים יעילות משמעותית (GAL-INT 6). במחקר נרחב יותר שכלל 740 חולים (GAL-INT 26) נמצאה יעילות משמעותית למתן גלנטאמין בהיבט הקוגניטיבי ובהשפעה על איכות החיים.

ירידה קוגניטיבית קלה (*mild cognitive impairment*): בשני מחקרים שבחנו מתן גלנטאמין בחולים הסובלים מהפרעה קוגניטיבית זו נמצא שבקבוצת החולים אשר טופלו בתכשיר זה היה שיפור מסוים ביכולות הקוגניטיביות בהשוואה לקבוצת הביקורת. עם זאת, המשמעות הסטטיסטית של ההבדלים בין שתי הקבוצות היתה גבולית בלבד. בנוסף נצפו בקבוצת החולים שטופלו בתכשיר מספר גבוה יותר של תופעות חריגות שלא ניתן היה למצוא להן הסבר ברור או קשר למתן התרופה. הוחלט בשלב זה שלא להמליץ על מתן התרופה להתוויה האמורה. מצב דומה לתרופות אחרות מקבוצה זו.

לסיכום, ניתן לומר כי קיימות הוכחות המבוססות על תוצאות המחקרים הקליניים באשר ליעילות מתן גלנטאמין במחלת אלצהיימר במינונים שעולים על 8 מ"ג ליום לפחות למשך שישה חודשים. קיימות עדויות מחקריות שיעילות זו נמשכת לפחות עד 36 חודשים לאחר תחילת הטיפול. תופעות הלוואי זהות לאלו של שאר התכשירים ממשפחת התרופות מעכבי אצטילכולין אסטראז (המסקנה מתבססת על תוצאות המטה-אנליזה של Schneider, שפורסמה במסגרת The cocharane collaboration). אין הוכחה ישירה (בהעדר מחקרי ראש בראש) האם גלנטאמין עדיף על שאר התכשירים ממשפחת תרופות זו.

מאחר שיעילות התרופות השונות מאותה משפחת תרופות אינה זהה אצל החולים השונים, וזאת למרות התופעות הקבוצתיות (*class effect*), יש הצדקה במתן תכשיר זה לחולים אשר מיצו את יעילות שאר התרופות או כתכשיר בחירה ראשוני. יש להיות מודע להבדל בתכונות תרופה זו בהשוואה לשאר התרופות עקב פעילותו של התכשיר גם על הקולטנים הכולינרגיים הניקוטניים ולאפשרות שלפעילות זו יש ערך מוסף בהשפעה הקוגניטיבית החיובית על חולי מחלת אלצהיימר.

ד"ר יאיר למפל, המחלקה לנוירולוגיה, המרכז הרפואי ע"ש א' וולפסון, חולון

דמנציה פרונטו-טמפורלית

דמנציה פרונטו-טמפורלית, [Frontotemporal Dementia] FTD, הידועה גם בשם מחלת פיק, היא הגורם השלישי לדמנציה ניוונית אחרי מחלת אלצהיימר ודמנציה עם גופיפי לוי (DLBD). מדובר אמנם במחלה נדירה ואולם בחולי דמנציה מתחת לגיל 65 שכיחותה זהה לשכיחות של מחלת אלצהיימר ולפיכך המחלה היא גורם שכיח לירידה קוגניטיבית ותפקודית באנשים צעירים.

FTD - קליניקה, גנטיקה, פתוגנה וטיפול

ד"ר זאב מינה, ד"ר חנה רחמון

מזו שנצפתה במחלת אלצהיימר. בשנת 1926 Onary 1-
Spatz תיאר גופיפים שנצבעו בצביעת כסף, גופיפי Pick,
כאופייניים למחלה ואולם, רק בחלק מהחולים (10-30
אחוז) נמצאים הגופיפים הנ"ל. הסימנים הקליניים של דפ"ט
כוללים דמנציה מתקדמת מלווה בסימנים פסיכיאטריים
וניורולוגיים שונים המתאימים להפרעה פרונטלית וכן
הפרעות בשפה, הפרעות אקסטרפרימדיאליות ולעיתים
גם תסמונות מוטוריות מסוג של מחלת הניורון המוטורי
(Motor neuron disease - MND).

מקובל כיום שדפ"ט היא תסמונת המכילה מספר רב
של הסתמנויות קליניות ולכן גם קיים בלבול מסוים
בשמות הרבים שניתנו למחלה במשך השנים. השם
השכיח ביותר שבו משתמשים רוב החוקרים היום הוא
frontotemporal lobe degeneration או FTLD, ואולם,
קיימים שמות נוספים כמו dementia of the frontal
lobe type, Frontotemporal dementia, Pick disease,
Pick Complex ועוד.

מקובל להבחין בשלוש צורות קליניות שונות המרכיבות את
המכלול הקרי FTLD. הצורה הראשונה והשכיחה ביותר
היא הצורה ההתנהגותית של FTLD הנקראת לשם קיצור
דפ"ט, FTD. שתי הצורות הנוספות הן תסמונות הפוגעות
בתפקודי השפה והן PA (Progressive Nonfluent Aphasias)
SD-1 (Semantic Dementia).

FTLD - frontotemporal lobe degeneration

הצורה ההתנהגותית של FTLD מתאפיינת בהסתמנויות
שונות אצל הלוקים בה ואולם ההסתמנויות העיקריות
כוללת שינוי משמעותי באישיות ובהתנהגות עם איבוד
של יכולות סוציאליות. שינויי האישיות מתבטאים בירידה
בשליטה העצמית ובחוסר מעצורים, בתוקפנות, בעצבנות
יתר ובחוסר סבלנות וסובלנות והתנהגות בלתי מתאימה.
קיימת ירידה ביחזמה ונטייה להסתגרות חברתית
והשטחה של האפקט. תהליכים אלה מתרחשים כאשר
החולה אינו מודע למחלתו ולמעשה מכחיש אותה
באופן מוחלט. מופיעה התנהגות אובססיבית וילדותית
עם נטייה לפרסברציות. בדרך כלל קיים מיעוט דיבור
עד אילמות (Mutism) ואולם קיימים גם מצבים הכוללים
של דיבור מרובה. קיימות תופעות של אכילת יתר בעיקר
של דברים מתוקים. לעיתים קיימת התנהגות מינית בלתי
מתאימה. החולים נוטים להזניח את מראם החיצוני,
להתלבש ברישול ולאבד את כל קשריהם החברתיים.
בבדיקות קוגניטיביות מוצאים חסרים בעיקר בתפקודי
קשב וריכוז וכן תפקודי תכנון, הפשטה ופתרון בעיות.
תפקודים אלה מכונים בדרך כלל תפקודים ניהוליים והם
אופייניים להפרעה באונה הפרונטלית. מצד שני, תפקודי
שפה, תפישה, תפקודים מרחביים והתמצאות שמורים
בדרך כלל.

בבדיקת הזיכרון מוצאים הפרעות ואולם הפרעות
אלו שונות מתסמונות אמנסטיות הנמצאות במחלת
אלצהיימר. בדפ"ט מדובר בהפרעות זיכרון הנובעות
מבעיות קשב, הפרעות בתכנון וקושי בשליפה, האופייניות
גם הם להפרעות פרונטליות.

דמנציה פרונטו-טמפורלית - דפ"ט, (Frontotemporal Dementia)
מתאפיינת במכלול של הפרעות התנהגותיות קשות
והפרעות קוגניטיביות ייחודיות המבדילות בינה לבין
מחלת אלצהיימר. בשל הגיל הצעיר וההסתמנויות
הפסיכיאטריות, המחלה גורמת למעמסה מיוחדת על
הגורמים המטפלים ועל מערכת הבריאות בכלל. גם
מבחינה פתולוגית וגנטית מדובר במחלה נפרדת ממחלת
אלצהיימר, הניתנת לאבחון באמצעים שונים.

בשנים האחרונות חלה התקדמות ניכרת בהבנה של
התהליכים העומדים בבסיס הדמנציה הפרונטו-
טמפורלית, כולל פיתוח קריטריונים קליניים ספציפיים,
אפיון צורות קליניות, גילוי של מספר גנים הגורמים
למחלה והבנת התפקיד של חלבונים מוחיים בפתוגנזה.
לצערנו, גילויים אלה עדיין לא הביאו לפריצת דרך בנושא
טיפול ומניעת המחלה ואולם עם התקדמות המחקר אנו
מקווים שבעתיד הקרוב תגיע גם פריצת דרך בשטח זה.

אפידמיולוגיה

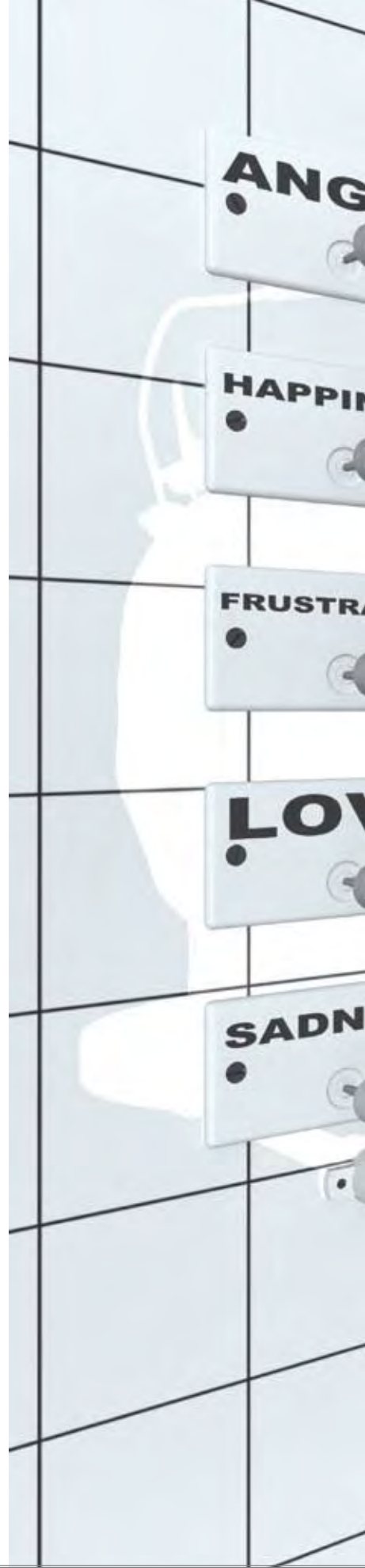
דפ"ט היא דמנציה האופיינית לאנשים צעירים מתחת
לגיל 65. בכלל האוכלוסייה שכיחות המחלה היא 1.1
ל-100,000 לעומת שכיחות של 1 ל-68 או 1.47 אחוז
מהאוכלוסייה הסובלת ממחלת אלצהיימר. היחס בין
חולים בדפ"ט לבין חולים במחלת אלצהיימר נע בין
1:4 ל-1:6 ואולם בקבוצת הגיל הצעירה מתחת לגיל
65 שכיחות המחלות דומה. במחקר שנעשה בבריטניה
נמצא ששכיחות דפ"ט בגילאים בין 45 עד 65 היתה 15
ל-100,000 ואילו במחקר דומה שנערך בהולנד נמצאה
שכיחות של 4 ל-100,000.

בהשוואה עם מחלת אלצהיימר בגילאים בין 45 ל-65
נמצא שאצל חולי דפ"ט הגיל הממוצע בזמן הופעת
הסימפטומים הוא 52.8 שנה לעומת 57.7 שנה לגבי
מחלת אלצהיימר. גיל האבחון הממוצע הוא 56.1 שנה
לגבי דפ"ט לעומת 60.7 שנה במחלת אלצהיימר. אצל 22
אחוז מהחולים עם דפ"ט המחלה החלה לאחר גיל 65.
לגבי השכיחות בין המינים, ברוב המחקרים בחולי דפ"ט
מדובר על שכיחות זהה בין גברים לנשים למעט מחקר
אחד שמצא שכיחות יתר (14:3) בגברים. לעומת זאת,
מחלת אלצהיימר מופיעה בשכיחות מוגברת (3:2) אצל
נשים.

אורך המחלה הוא 6.9 שנים (2-19) בממוצע, בהשוואה
לשמונה שנים (3-20) במחלת אלצהיימר.
שכיחות מקרים משפחתיים בדפ"ט שונה בין מחקרים
שונים ואולם היא נעה בין 30 אחוז עד 50 אחוז מהמקרים,
רובם בתורשה דומיננטית, לעומת פחות מעשרה אחוזים
מקרים משפחתיים במחלת אלצהיימר.

סוגים קליניים

התיאור הראשון של דפ"ט נעשה על ידי הניורולוג הגרמני
ארנולד פיק כבר בשנת 1892. הוא תיאר גבר בשנות
ה-70 שהופיע עם הפרעה מתקדמת בדיבור, אפרקסיה
והפרעות התנהגות. בבדיקת המוח נצפתה אטרופיה
אסימטרית בעיקר פרונטלית וטמפורלית שהיתה שונה



Progressive Nonfluent Aphasia - PA

PA (Progressive Nonfluent Aphasia), הקרויה גם PPA (Primary Progressive Aphasia), היא הפרעה בתפקודי שפה המתאפיינת בקושי מתקדם בהפקת הדיבור. קיים קושי בבניית משפטים ומילים, הדיבור הופך לקצר ומקוטע, קיים קושי ניכר במציאה ובשליפת מילים וכן מופיעות טעויות בדקדוק ובציליל המילים. בשלב ראשון זוהי ההפרעה היחידה ואולם בהמשך החולים מתקשים גם בקריאה ובכתיבה. בשלבים הראשונים החולים בדרך כלל מודעים לבעייתם. עם התקדמות המחלה גם הבנת הדיבור נפגעת וכן מתווספים הפרעות התנהגות כמו בדפ"ט.

Semantic Dementia - SD

SD (Semantic Dementia) היא הפרעה בתפקודי שפה ואולם הבעיה כאן אינה בהפקת הדיבור אלא בהבנה של משמעות המילים. המחלה מתחילה עם קושי במציאת מילים וקושי בשיום. הדיבור עצמו הוא שוטף ללא מאמץ ותקין מבחינה דקדוקית. החולה מסוגל לקרוא ולכתוב ללא הפרעה. החולים מתקשים גם להבין את המשמעות של גירוי חזותי ולא רק מילולי. מצב זה עומד בסתירה לשמירה של יכולות מרחביות וזיכרון שמו. עם התקדמות המחלה הקושי בהבנה הולך ומתגבר עד חוסר יכולת להבין שפה מדוברת וכן

הקושי להבין גדל בשל בעיית השיום. כמו ב-PA, בשלבים מתקדמים מופיעות הפרעות התנהגות כמו בדפ"ט.

תסמונות נוספות

במספר קטן של חולי FTLD קיימת הופעה של סימנים אקסטרפיירמידליים. בחלקם מדובר בסימנים דמויי מחלת פרקינסון ובחלקם תסמינים הדומים למחלה הנקראת CBD (Corticobasal Degeneration). מחלה זו מתבטאת בטונוס ריגדי-אקיטי אסימטרי, סימנים של אפרקסיה, דיסטוניות של הגפיים ודמנציה הדומה לדפ"ט. סימן מיוחד במחלה זו הוא תסמונת היד הזרה, Alien Hand/Limb Sign, מצב שבו היד של החולה מבצעת תנועות ללא שליטתו.

תסמונות נוספות היא הופעה של אטרופיה וחולשת שרירים והפרעות בבלעה עם ממצאים האופייניים למחלת הנוירון המוטורי דמוית ALS.

אחד המקומות בעולם שבו יש שכיחות גבוהה של דפ"ט הוא האי גואם באוקיינוס השקט. באי זה, בקרב בני שבט הצ'מור, ידועה מזה שנים מחלה מסתורית הקרויה ליטיקו-בודיג. המחלה גורמת לשיתוק מתקדם דמוי ALS (ליטיקו) ודמנציה עם סימנים פרקינסוניים (בודיג). המחלה קרויה ALS-דמנציה-פרקינסון והיא וריאנט של דפ"ט. הגורם למחלה אינו ידוע ואולם נמצא קשר לאכילת קמח שהוכן מצמח ממשפחת הציקס (Cycas). ההשערה היא שבגרעיני צמח זה נמצא

חומר הנקרא BMAA שהוא אגוניסט של גלوتאמט, חומצה אמינית טוקסית במוח.

קריטריונים לאבחנה

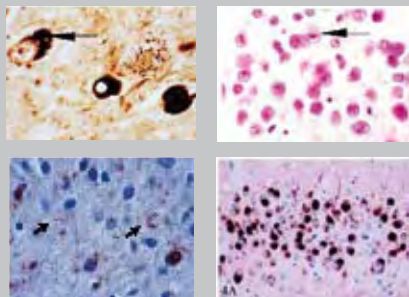
כדי לסייע באחידות האבחנה במקרים של דפ"ט נקבעו קריטריונים קליניים לאבחנת המחלה על ידי קבוצה של חוקרים מהערים מנצ'סטר באנגליה ולונד בשבדיה (The Lund and Manchester Groups), והם פורסמו בעיתון Neurology בשנת 1998. לכל אחד מהסיווגים הקליניים נקבעו מספר קריטריונים הכרחיים לאבחנה (core diagnostic features) ומספר קריטריונים התומכים באבחנה (supportive diagnostic features).

הקריטריונים ההכרחיים הם התחלה איטית והתקדמות הדרגתית. ירידה מוקדמת בהשתכחות חברתית, בהתייחסות אישית ובמודעות, והשטחה מוקדמת של האפקט. ממצאים התומכים באבחנה של דפ"ט הם ירידה בהגייונה אישית והזנחה עצמית, נוקשות מחשבתיות וחוסר גמישות, מוסחות יתר וחוסר התמדה, אכילת יתר והכנסת כל דבר לפה, התנהגות פרסברטיבית, הפרעות שפה.

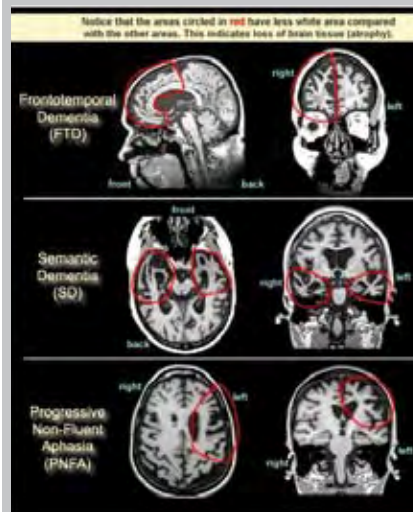
בהשוואה עם מחלת אלצהיימר, דפ"ט מופיעה בגיל צעיר יותר, 45-65, לעומת מחלת אלצהיימר המופיעה מעל גיל 65. במחלת אלצהיימר בולטת הפרעה מוקדמת בזיכרון, תפישה מרחבית ואפרקסיה ואילו בדפ"ט בולטת הפרעת התנהגות,

מקובל להבחין בשלוש צורות קליניות שונות המרכיבות את המכלול הקרוי FTLD. הצורה הראשונה והשכיחה ביותר היא הצורה ההתנהגותית של FTLD הנקראת לשם קיצור דפ"ט, FTLD. שתי הצורות הנוספות הן תסמונות הפוגעות בתפקודי השפה והן PA (Progressive Nonfluent Aphasia) ו-SD (Semantic Dementia)

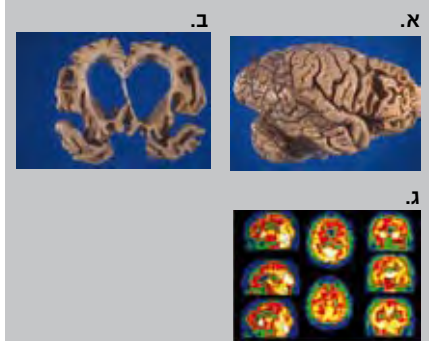
תרשים 3. צביעות היסטופתולוגיות במוח חולה עם דפ"ט. א. גופיפי PICK בצביעת H&E. ב. גופיפי PICK בצביעת כסף. ג. צביעה לחלבון Tau. ד. צביעה לחלבון Ubiquitin



תרשים 2. המיקום המוחי של תסמונות קליניות שונות של FTLD



תרשים 1. א. אטרופיה ניכרת Knife edge האונות הפרונטלית והטמפורלית במוח של חולה דפ"ט. ב. הרחבת חדרים ואטרופיה של ההיפוקמפוס בחתך קורונרי של מוח חולה בדפ"ט. ג. ירידה ניכרת בפרפוזיה של אונות פרונטליות וטמפורליות בבדיקת SPECT בחולה דפ"ט. ד. אטרופיה פרונטלית והרחבת חדרים בבדיקת MRI בחולה דפ"ט



הפרעות שפה מוקדמות ואילו הפרעות הזיכרון מופיעות מאוחר יותר.

פתולוגית המוח ובדיקות הדמיה

בחולי דפ"ט קיימת אטרופיה מוחית קשה בעיקר פרונטלית וטמפורלית קדמית כולל אזור ההיפוקמפוס וגרעין האמיגדלה. אזורים אלה שייכים למערכת הנוקראת המערכת הלימבית. מערכת מוחית חשובה זו היא מוקדמת מבחינת ההתפתחות האנושית. היא מכילה מרכזים מוחיים האחראים על זיכרון, רגש והתנהגות וקשורה למערכת הריח. הפגיעה באזורים אלה בדפ"ט מסבירה את ההפרעות הקוגניטיביות האופייניות למחלה זו. הניוון המוחי הוא קשה ביותר עם ירידה ניכרת בכמות ומסת תאי העצב, עד שהקפלים המוחיים נראים חדים כמו ספין.

בעקבות האטרופיה קיימת הרחבה משנית ניכרת של חדרי המוח (תרשים 1-א). בבדיקות הדמיה, טומוגרפיה מחשבית ותהודה מגנטית ניתן לראות את הירידה במסה התאים והרחבת חדרי המוח. ניתן גם לבצע מיפוי מוחי בעזרת סמנים רדיואקטיביים (SPECT) ולראות ירידה בפרפוזיה המוחית באזורים פרונטליים וטמפורליים (תרשים 1-ג). בבדיקות EEG ניתן לראות האטה בלתי ספציפית בגלי המוח.

בתסמונות הקליניות השונות הכוללות ב-FTLD ניתן לראות פיזור שונה של האטרופיה המוחית: בצורה ההתנהגותית, בחולי דפ"ט נמצאה בעיקר אטרופיה פרונטלית דו צדדית, בדמנציה סמנטית אטרופיה טמפורלית דו צדדית ואילו ב-PA נמצאה אטרופיה של אזורי השפה באונות הפרונטלית והטמפורלית בהמיספרה הדומיננטית (תרשים 2).

היסטופתולוגיה

בבדיקות היסטופתולוגיות השונות במוחות של חולים שנפטרו מדפ"ט ניתן למצוא ירידה ניכרת במספר תאי העצב. הירידה בולטת באזורים המעורבים במחלה והם בעיקר האונות הפרונטלית והטמפורלית. ירידה זו מלווה בעלייה ניכרת במספר תאי התמיכה תאי גליה, גליזיס, המופיעה הן בחומר האפור והן בחומר הלבן. מופיעים תאים נפוחים הנקראים *Ballooned cells* וכן מופיעות וקואולות בין התאים בנוירופיל. במוח החולים ניתן למצוא מספר רב של גופיפים ומשקעים. הידועים בהם הם גופיפי פיק, שכבר תוארו על ידי ארתור פיק במאמרו הראשון בשנת 1892, מלווים בתאים הנפוחים שנקראו תאי פיק.

גופיפי פיק הם משקעים תוך תאיים הנצבעים באופן חיובי בצביעת כסף (תרשים 3-א). בשנים האחרונות חלה התקדמות בהבנת מהות המשקעים במחלה. התברר שגופיפים אלו מורכבים מחלבון הנקרא *Tau* וניתן באמצעות נוגדים ייחודיים לחלבון אלו

לצבוע את גופיפי פיק (תרשים 3). חלבון זה חשוב למערכת השלד של תאי העצב, המיקרוטובולי, והוא שוקע במוחם של חולי מחלת אלצהיימר ובדמנציות אחרות. במחלת אלצהיימר הוא מלווה בשקיעה של חלבון נוסף, בטא-עמילואיד, החשוב לפתוגנזה של המחלה. בדפ"ט לא קיימים משקעים של עמילואיד אלא רק של חלבון ה-Tau ובכך השוני ההיסטופתולוגי העיקרי בין המחלות. חלבון ה-Tau שוקע בתאים בצורה של קשריות הנקראות *NFT (Neurofibrillary Tangles)*. קשריות אלו מורכבות מסיבים של חלבון ה-Tau בצורה של פילמנטים. גם כאן יש הבדל בין צורת הסיבים השוקעים בדפ"ט, שהם בדרך כלל פילמנטים ישרים, לבין אלה השוקעים במחלת אלצהיימר, שהם פילמנטים מצומדים של אלפא הליקס, *Paired Helical Filaments*.

חלבון נוסף השוקע במוח חולי דפ"ט הוא חלבון ה-Ubiquitin (תרשים 1-ד). חלבון זה חשוב בתהליך הסילוק של חלבונים פגומים במוח, ועל גילוי קיבלו החוקרים הישראליים, פרופ' אהרון צ'חנובר ופרופ' אברהם הרשקו, את פרס נובל לכימיה בשנת 2004. בחלק מהחולים נמצאו רק משקעי Ubiquitin ללא משקעי Tau ואף קיימת קבוצת חולים ללא ממצא היסטופתולוגי אופייני *FTD (lacking distinctive histopathology)*.

גנטיקה

אצל 30-50 אחוז מחולי דפ"ט קיים סיפור משפחתי של חולה נוסף במחלה, כך שאחוז החולים הגנטיים הוא גבוה ביותר. גם בזה קיים הבדל ניכר ממחלת אלצהיימר, בה רק חמישה אחוזים עד עשרה אחוזים מהחולים סובלים מצורה גנטית של המחלה. עד היום זוהו שלושה מיקומים כרומוזומליים הקשורים עם דפ"ט משפחתי, על כרומוזום 17, כרומוזום 9 וכרומוזום 3.

עם גילוי משקעי חלבון ה-Tau במוחם של החולים, הפך חלבון זה לאתר המטרה לחיפוש מוטציות בחולי FTLD משפחתיים. ואכן, בשנת 1996 נמצאה תאחיזה לגן של חלבון ה-Tau על כרומוזום 17 ובהמשך נמצאו גם מוטציות רבות בגן זה. אצל החולים הסובלים מדפ"ט משפחתי עם קשר לגן לחלבון ה-Tau נמצאה תורשה אוטוזומלית שולטנית (דומיננטית) וגיל ההופעה הוא בדרך כלל בעשור החמישי. המהלך הקליני מתאפיין בהופעה של דמנציה עם סימנים פרקינסוניים ריגדיים. במוחם של חולים אלה נמצאו קשריות הנצבעות בצביעה ל-Tau. עד היום זוהו 39 מוטציות בגן ל-Tau הגורמות למחלה והיא מהווה בין עשרה אחוזים ל-43 אחוז מכלל המקרים של דפ"ט המשפחתי. אולם, התברר שקיימות מספר רב של משפחות שבהן נמצאה תאחיזה לאזורים על חלבון 17 ואולם לא נמצאו מוטציות בגן ל-Tau. דבר זה היווה תעלומה עד לשנת 2006. בשנה זו

שתי קבוצות, מ-MAYO Clinic בארה"ב ומאנטורפן בבליה זיהו מוטציות בגן חדש על כרומוזום 17 במשפחות עם דפ"ט. הגן הנ"ל מקודד לחלבון הנקרא פרוגרנולין (*Progranulin*), שהוא פקטור גדילה הקשור לבקרה של מחזור התא. מוטציות בפרוגרנולין אחראיות ל-22 אחוז מהמקרים של דפ"ט משפחתי. ההסתמנות הקלינית של דפ"ט עם מוטציות בפרוגרנולין כוללת תסמונות פרקינסוניות, הפרעות בשפה כמו PA והסתמנות נדירה כ-MND. עד כה התגלו כ-44 מוטציות בפרוגרנולין. מבחינה היסטופתולוגית, במוחם של חולים עם מוטציות בפרוגרנולין לא נמצאו משקעים שנצבעים ב-Tau אלא בחלבון Ubiquitin בלבד. בנוסף תוארו מוטציות בשני גנים נוספים נמצאו קשורים למשפחות בודדות עם דפ"ט: *Valosin* VCT (containing protein) על כרומוזום 9 הקשור להסתמנות של דמנציה עם מחלת פג'ט (*Paget*) של העצם ומחלת שריר מסוג *Inclusion body myositis* וכן גן הקרוי *CHMP-2B* על כרומוזום 3, שתואר רק במשפחה דנית גדולה עם דפ"ט. לפיכך, ברוב המקרים כאשר קיים סיפור משפחתי יש לחפש מוטציות בגנים ל-Tau או פרוגרנולין. עדיין קיימות מספר רב של משפחות שאצלן לא זוהה הגן בעיקר עם הסתמנות של MND.

קבוצת הטאופתיות

בעקבות גילוי תפקידו של חלבון ה-Tau בדפ"ט נמצאו מחלות מוח ניווניות אחרות שבהן נמצאו משקעים של החלבון מסוג NFT. קבוצת מחלות אלו נקראת כיום טאופתיות (*Tauopathies*) והיא כוללת בנוסף לדפ"ט ספורדית וגנטית גם את מחלת PSP (*Progressive Supranuclear Palsy*), מחלת CBD (*Corticobasal Degeneration*) ומחלת *ALS-Dementia complex of Guam* שהזכרנו קודם (טבלה 2). מחלות אלו, השונות מעט זו מזו בהסתמנות הקלינית, מתאפיינות כולן בשילוב של דמנציה עם סימנים פרקינסוניים. קיימים הבדלים מסוימים בין המחלות בפיזור הניוון המוחי, בצורת המשקעים של חלבון ה-Tau, וכן במבנה הסיבים של חלבון ה-Tau והאיזופורמים שלו. מצד שני, קיימת חפיפה ניכרת בין הסימנים הקליניים והפתולוגיים של מחלות אלו. לפיכך מקובל שמחקר מחלה מסוימת יתרום להבנת הפתוגנזה של הקבוצה כולה.

ביוכימיה ומודלים בעכברים טרנסגניים

חלבון ה-Tau, או בשמו המלא *Tau microtubule-associated protein*, מעורב בהתארגנות המיקרוטובולי ובייצובם, תהליכים חיוניים ליצירת הכיוונית בתאי העצב ולמעבר וסיקולות ואברונים תאיים דרך האקסון (*Axonal Transport*). חלבון ה-Tau מתבטא בעיקר באקסונים של תאי

קליניקה	משפחות	%	תפקיד	כרומוזום	גן
התנהגות פרקינסוניזם PSP MND	>110	10-43	Microtubule associated protein	17	Tau
פרקינסוניזם, שפה	33	22	Growth factor	17	Progranulin
התנהגות Paget's disease of bone Inclusion body myositis	15	rare	Endoplasmic reticulum transport	9	Valosin containing protein
	2	Very rare	Endosomal trafficking	3	CHMP-2B

בשנת 2006 זוהו מוטציות בגן חדש על כרומוזום 17 במשפחות עם דפ"ט. הגן הנ"ל מקודד לחלבון הנקרא פרוגרנולין (Progranulin). שהוא פקטור גדילה הקשור לבקרה של מחזור התא. מוטציות בפרוגרנולין אחראיות ל-22 אחוז מהמקרים של דפ"ט משפחתית

העצב, אך יש גם עדות לביטוי מסוים גם בתאי גליה ובאוליגודנדרוציטים. במוח נורמלי, חלבון ה-Tau הוא מסיס ואינו שוקע ואולם במוחות חולי דפ"ט, בדומה לחולי מחלת אלצהיימר, החלבון עובר שינוי כימי המתבטא בזרחון יתר (היפרפוספורילציה). הזרחון העודף נגרם בשל פעילות יתר של קינאזות כמו ה-GSK (Glucose Synthase - Kinase) או פעילות חסר של פוספאטאזות. בשל זרחון יתר זה, החלבון מאבד את יכולתו להיקשר למיקרוטובולי ובמקום זאת יוצר את הקשריות הסיביות התוך תאיות, ה-NFT. ההתארגנות זו של חלבון ה-Tau בצורתו הסיבית היא תהליך פתולוגי שמוביל להרס של השלד האקסונלי שבעקבותיו מתנוון תא העצב ולבסוף מת.

גילוי המוטציות בחלבון ה-Tau בחולי דפ"ט שבהם נמצאו ה-NFTs, תרמו רבות להבנת הפתוגנזה של המחלה, הן בניסויים in-vitro, שבהם הודגם שמוטציות ב-Tau פוגעות ביכולת החלבון לגרום להתארגנות המיקרוטובולי ומעלות את נטייתו ליצור מבנים סיביים, והן ביצירת מודלים של חיות טרנסגניות למחלות מקבוצת הטאופתיות. מודלים טרנסגניים אלה, שבהם מבטאים את חלבון ה-Tau ובו מוטציות שונות שהודגמו בחולי דפ"ט בעכברים, מהווים פריצת דרך משמעותית בחקר מחלות אלו כיוון שמכרסמים לא מפתחים באופן ספונטני NFTs. לכן, רק בנוכחות המוטציות הפתוגניות ב-Tau ניתן היה לגרום ליצירת פתולוגיה זו בעכבר ולהשתמש בה לראשונה לחקר המחלה. חיות אלו מפתחות בנוסף ל-NFTs גם סימנים של גליזיס, ובחלק מהמודלים גם הודגמו ליקויים בזיכרון המרחבי והפרעות קוגניטיביות אחרות.

בעוד שמעורבותו של חלבון ה-Tau בדפ"ט ידועה, מזה כעשור שנים ולכן הצטבר מידע רב אודותיו,

- Frontotemporal dementia- FTD
- Familial FTD and Parkinsonism linked to Chromosome 17- FTDP-17
- Progressive Supranuclear Palsy- PSP
- Corticobasal Degeneration - CBD
- ALS-Dementia complex of Guam

גם לא קיימות תרופות סימפטומטיות המקלות על החולים. מספר רב של תרופות נוסו בחולי דפ"ט, כולל התרופות למחלת אלצהיימר מסוג מעכבי אצטיל כולין אסתרזא, תרופות אנטי פרקינסוניות, תרופות הרגעה נירולפטיות ותרופות נוגדות דיכאון ממשפחת ה-SSRI. לגבי התרופות הכולינומימטיות כמו Donepezil או Rivastigmine, הרי שיעילותן מוטלת בספק כיוון שהמערכת הכולינרגית בדרך כלל אינה נפגעת בדפ"ט. ואולם, קיימים מחקרים בלתי מבוקרים עם תוצאות בלתי עקביות. טיפול על ידי התרופה נוגדת גלוקטאמט, Memantin, נמצא בשלבי מחקר. לגבי טיפול נירולפטי, ברוב העבודות מדברים בעיקר על תופעות לוואי אקסטרפירמידליות ללא שיפור התנהגותי. נסיונות של טיפול דופמימטי על ידי ברומוקריפין, בעיקר בהפרעות שפה מסוג PPA, נכשלו. ועדיין, קיימים נסיונות טיפוליים עם Amantadin.

לגבי תרופות נוגדות דיכאון מסוג SSRI נמצאו ממצאים סותרים. בעוד שבמחקר אחד טיפול על ידי Paroxetine לא הדגים יעילות, הרי שבשני מחקרים אחרים נמצא שיפור בהפרעות ההתנהגות של החולים. נסיונות עתידיים מכוונים לעיכוב פוספורילציה של Tau על ידי ליתיום או מעכבים אחרים של GSK וכן שימוש במעכבי גלוקטאמט כמו Riluzole.

לסיכום, דפ"ט היא דמנציה המופיעה בגיל צעיר ומתאפיינת בהפרעות התנהגות וכן הפרעות שפה מוקדמות בשונה ממחלת אלצהיימר. התמונה המוחית מתאפיינת ביוון תאי העצב באונות הפרונטלית והטמפורלית עם משקעים של חלבון ה-Tau, חלבון ה-Ubiquitin או שניהם. לאחוז גבוה מהחולים יש סיפור משפחתי והגנים העיקריים המעורבים הם Tau ופרוגרנולין. עדיין לא קיים טיפול יעיל במחלה.

ד"ר זאב מינר, מרפאה נירוגיאטרית וזיכרון, מערך לשיקום וגריאטריה, מרכז רפואי הדסה ירושלים. ד"ר חנה רחמנו, מעבדה נירוגנטית, המרכז ע"ש אגנס גינס, מחלקה לכירורגיה, מרכז רפואי הדסה ירושלים

טיפול

לצערנו, עדיין לא קיים טיפול המרפא את מחלת דפ"ט ובניגוד למחלת אלצהיימר,

הדמיה במחלת פרקינסון ותסמונות פרקינסוניות

לא כל חולה עם סימנים פרקינסוניים לוקה במחלת פרקינסון אידיופטית. לאבחון נכון יש חשיבות רבה באיתור חולים כבר בשלב ראשוני של המחלה וזאת כדי להציע להם טיפול מתאים. כיום קיימים אמצעי הדמיה שבעזרתם ניתן לשפר את מידת הדיוק באבחון מחלת פרקינסון. ד"ר רות ג'לדטי סוקרת את כלי האבחון בארץ ובעולם

ד"ר רות ג'לדטי

האבחון הקליני של מחלת פרקינסון מתבסס על סימנים הכוללים רעד במנוחה, איטיות ונוקשות. עם זאת, לעתים יש קושי לאבחן בוודאות את המחלה, כמו במקרים שבהם קיים רעד לא טיפוסי או בשלב המוקדם של המחלה כאשר הסימנים הקליניים אינם חד משמעיים. לא כל חולה עם סימנים פרקינסוניים לוקה במחלת פרקינסון אידיופטית. לאבחון נכון יש חשיבות הן כדי לאתר חולים כבר בשלב ראשוני של המחלה והן כדי להציע להם טיפול מתאים. כיום קיימים אמצעי הדמיה שבעזרתם ניתן לשפר את מידת הדיוק באבחון מחלת פרקינסון. להלן סקירה של האמצעים העומדים לרשותנו בארץ ובעולם.

בדיקות מבניות

MRI מוח – בדיקת MRI בסדרות המקובלות (T1, T2) היא תקינה בחולי פרקינסון. עם זאת רצוי לבצע בדיקה זו בכל החולים, בפרט אלה עם גיל הופעה צעיר, וזאת על מנת לשלול מצבים המחקים את התמונה הקלינית של מחלת פרקינסון כגון גידול, הידרוצפלוס, אוטמים מוחיים או מחלות מטבוליות שונות. בדיקת MRI יכולה להבדיל בין חולים עם מחלת פרקינסון לחולים עם תסמונות פרקינסוניות ניווניות. בחולים עם MSA (multisystem atrophy) ניתן לראות ב-MRI ניוון של גזע המוח והמוחון. בסדרת T2 יש ירידה בקליטת האות בגרעין ה-putamen כביטוי לשקיעה של ברזל, וסביבו הילה של אות מוגבר כביטוי לגליוזיס. ב-PSP (Progressive Supranuclear Palsy) רואים ב-MRI אטרופיה של גזע המוח והרחבה ביוניות של חדרי המוח.

Transcranial sonography – בדיקה זו מאפשרת זיהוי של תהודה גבוהה מאזור ה-midbrain בחולים עם מחלת פרקינסון ובחולי תסמונות פרקינסוניות. בחולים עם מחלת פרקינסון חד צדדית, האות הגבוה מתקבל מהצד הנגדי להופעת הסימנים הקליניים. ההשערה היא שהאות המוגבר מייצג משקעי ברזל ב-substantia nigra. מעקב ממושך אחרי חולים שביצעו את הבדיקה העלה שאין שינוי בעוצמת האות המתקבל עם השנים, ולכן הבדיקה אינה יעילה כסמן להתקדמות המחלה. רגישות הבדיקה אינה גבוהה. ניתן לראות היפר אקוגניות בעשרה אחוזים מהאוכלוסיה המבוגרת ללא סימנים מוטוריים של מחלת פרקינסון ובנשאים אסימפטומטיים של הגן לפרקין. כמו כן יש התאמה של 50 אחוז בלבד בין ממצאי הסונאר לבדיקות של תפקוד המערכת הדופמינרגית, שיידונו בהמשך. הבדיקה אינה מבוצעת בארץ וגם בחו"ל היא משמשת למטרות מחקר בלבד.

בדיקות תפקודיות

PET ו-SPECT – בעשור האחרון התברר כי באמצעות מיפוי מוח ניתן למדוד את הפעילות המטבולית של המערכת הניגרו-סטריאטלית באופן אובייקטיבי בעזרת PET עם הסמן F-dopa18 או SPECT עם סמן לנשא לדופאמין (DaT). הראשון משקף את הצפיפות של סיומי העצבים הדופמינרגיים בסטריאטום ואת המטבוליזם של F-dopa18 לדופאמין. השני משקף את הצפיפות של הנשא לדופאמין בחלק הפרה סינפטי של המסילה הניגרו-סטריאטלית ובעקיפין את מספר התאים הדופמינרגיים שנותרי. בדיקת SPECT רגישה יותר מה-PET בשלבים המוקדמים

של מחלת פרקינסון כיוון שבשלב זה יש עלייה במטבוליזם של דופאמין בסניפסה (כפיצוי לאובדן התאים) ולפיכך בדיקות PET עדיין תקינה. במקרים של מחלת פרקינסון חד צדדית תהיה ירידה בקליטת של הסמנים הללו תחילה באזור האחורי של גרעין ה-putamen, נגדית לצד שבו הופיעו הסימנים הקליניים, ובמידה פחותה בגרעין ה-caudate ובסטריאטום שבצד השני. מאידך, יש מקרים שבהם קיימת כבר ירידה בקליטת של הסמן לא רק בצד הנגדי לסימנים הקליניים אלא גם בצד הבריא לכאורה, למרות שהסימנים הקליניים הם חד צדדיים. זהו יתרון גדול של הבדיקה, שיכולה לאתר ניוון של התאים הדופמינרגיים עוד לפני הופעת הסימנים הקליניים. עובדה זו הוכחה במחקרי תאומים זהים אשר בהם רק אחד התאומים סבל ממחלת פרקינסון. נמצא שהמיפוי לא היה תקין ב-55 אחוז מהתאומים האסימפטומטיים, חלקם פיתחו סימני מחלה שנים לאחר ביצוע הבדיקה.

בנוסף, ב-15 אחוז מקרובי משפחה מדרגה ראשונה של חולים במחלת פרקינסון, שסבלו מידידה בחוש הריח או מהפרעות השינה האופייניות למחלת פרקינסון, ולא סבלו מהסימנים המוטוריים של המחלה, מיפוי המוח לא היה תקין. במחקר אחר, 32 קרובי משפחה בריאים משבע משפחות עם מחלת פרקינסון תורשתית עברו בדיקת PET F-dopa18. ב-25 אחוז מהם נמצאה ירידה בקליטת דופא מסומן ב-putamen. שלושה מתוך שמונת הנבדקים הללו פיתחו סימנים קליניים של מחלת פרקינסון במהלך של חמש שנים.

מיפוי מוח כסמן להתקדמות מחלת פרקינסון – עדיין אין תשובה ברורה לשאלה האם בדיקת מיפוי המוח יכול לסייע בהערכת קצב התקדמות



המלצות לביצוע בדיקת מיכוי מוח

בדיקת SPECT עם הסמן לנשא לדופאמין (DaT scan) רשומה במשרד הבריאות, מאושרת לשימוש בישראל אך אינה נכללת בסל התרופות. בדיקת PET אינה זמינה כיוון שזמן מחצית החיים של F-dopa18 הוא קצר ויש צורך בציקלוטרון על מנת לסנתז את החומר. בדיקה זו מתבצעת בישראל למטרות מחקר בלבד.

מחירה הגבוה של הבדיקה מחייב שימוש מושכל באמצעי הדמיה זה. בדיקת מיכוי מוח מומלצת במקרים שבהם לחולה יש סימנים פרקינסוניים אך אין ודאות קלינית שאכן מדובר במחלה ניוונית של המערכת הניגרו-סטריאטית. בדיקות PET ו-SPECT יעילות במיוחד כאשר קיים קושי לאבחן סוגי רעד שונים. במקרים של רעד שאינו על רקע מחלת פרקינסון או תסמונת פרקינסונית, המיכוי יהיה תקין. לבדיקות אלו יש חשיבות גם במקרים של פרקינסוניזם על רקע תרופתי ופרקינסוניזם וסקולרי וכן בחולים עם נפילות חוזרות. מספר עבודות הוכיחו כי הסימנים הקליניים של פרקינסוניזם על רקע תרופתי או וסקולרי יכולים להיות זהים לאלה של מחלת פרקינסון, ורק מיכוי מוח יכול לקבוע בוודאות את האבחנה. במקרים אלה יש חשיבות להגיע לאבחנה נכונה על מנת למנוע מהחולה טיפול מיותר בתרופות דופאמינרגיות.

מיכוי המוח אמינים פחות לאבחנה בין מחלת פרקינסון אידיופטית לבין תסמונות פרקינסוניות ניווניות, כיוון שהמיכוי אינו תקין בכל המחלות הללו. התמונה המתקבלת בתסמונות הפרקינסוניות שונה מעט מזו שבמחלת פרקינסון בכך שהירידה בקליטה סימטרית יותר וקיימת לא רק ב-putamen אלא גם בגרעין ה-caudate. כבר בשלבים הראשונים של המחלה. עם זאת, גם ב-MSA קיימת לעתים ירידה אסימטרית בקליטה של הסמן (בדומה למחלת פרקינסון) ולכן לא ניתן לבסס את האבחנה רק על סמן המיכוי הפרה-סינפטי ומומלץ לבצע בדיקה עם סמן פוסט-סינפטי כמו raclopride או IBZM כדי לבדוק את תקינות הרצפטורים הדופאמינרגיים. אפשרות נוספת לאבחן בין שתי המחלות היא לבצע מיכוי לב עם MIBG, סמן של העצבוב האוטונומי של הלב. ברוב חולי פרקינסון יש ירידה בקליטה של הסמן, בעוד שבחולי MSA המיכוי יהיה תקין. לסיכום, שימוש נכון באמצעי הדמיה בחולה עם תסמונת פרקינסונית יכול לשפר את הדיוק באבחון ואת הטיפול הניתן לחולה.

ד"ר רות ג'לדטי, מנהלת המרפאה להפרעות תנועה, מרכז רפואי רבי, קמפוס בילינסון

בדיקות PET ו-SPECT יעילות במיוחד כאשר קיים קושי לאבחן סוגי רעד שונים. במקרים של רעד שאינו על רקע מחלת פרקינסון או תסמונת פרקינסונית. המיכוי יהיה תקין. לבדיקות אלו יש חשיבות גם במקרים של פרקינסוניזם על רקע תרופתי ופרקינסוניזם וסקולרי וכן בחולים עם נפילות חוזרות

עם פרגוליד, תרופה נוספת מקבוצת האגוניסטים הדופאמינרגיים. אחת הטענות שהועלתה נגד אמינות הממצאים הנ"ל היתה, שהאותות המתקבלים במיכוי מושפעים מתרופות הניסוי וייתכן ולבדופא גורם ישירות לירידה בתפקוד של האזנים דופא-דקרבוקטילז ולכן לירידה בקליטה בכמות דופאמין מסומן ושל ה-DAT. נסיון טיפולי ברילוזול, שנועד להאט את התקדמות מחלת הפרקינסון, הראה כי במקביל לחוסר היעילות הקלינית, לא היו הבדלים בירידה בקליטה של הסמן בחולים שטופלו ברילוזול לעומת פלצבו. שימוש נוסף בבדיקות מיכוי מוח בחולי פרקינסון הוא הערכת היעילות של טיפולים משמרי רקמה, כגון השתלת תאים דופאמינרגיים ותאי גזע. בשני ניסויים מבוקרים נבדקה ההשפעה של השתלת תאים עוברים מזאפאליים על קליטה של F-dopa18 בסטריאטום. בשתי העבודות היתה עלייה בקליטת החומר המסומן בכ-30 אחוז יחסית לקליטה טרם ההשתלה. זאת, למרות שבאחד המחקרים לא נצפה שיפור קליני. תוצאות דומות (חוסר יעילות קלינית למרות שיפור בקליטה של F-dopa18) התקבלו גם בניסוי של השתלת הפקטור הטרופי GDNF. הסבר אפשרי לכך הוא שההשתלת מעלות את כמות הדופאמין במוח אך לא מייצרות טרמינלים דופאמינרגיים הדרושים לשיפור היכולת המוטורית.

המחלה או לשמש כאמצעי ניטור של התקדמותה. יש לזכור שהבדיקה בודקת רק את הפגיעה במסלולים הדופאמינרגיים ולא את המערכות הסרטונינרגיות והכלינרגיות המשפיעות אף הן על מהלך המחלה. כמו כן עדיין לא ברור מהי ההשפעה של תרופות דופאמינרגיות על תוצאות הבדיקה. בדיקות PET ו-SPECT, שנעשו לאנשים בריאים שטופלו בתרופות דופאמינרגיות, לא הדגימו שינוי בקליטה של הסמנים לפני ואחרי הטיפול. עם זאת, לא ברור אם ניתן להשליך מהממצא הנ"ל גם על השפעת התרופות על מיכוי המוח עצמו.

במיכויים חוזרים שנעשו בחולי פרקינסון נמצא שקצב ההפחתה בקליטת הסמן ב-putamen הוא שישה אחוזים עד 12 אחוז בשנה וכמחצית מכך ב-caudate.

עבודות רבות מצאו קורלציה בין חומרת הסימנים הקליניים, בעיקר נוקשות ואיטיות, למידת הירידה בקליטת הסמן. הקורלציה עם רעד אינה חזקה והדבר מעלה אפשרות שהרעד אינו נובע רק מפגיעה ב-substantia nigra אלא במוקד אחר במוח, ייתכן סרטונינרגי. כאשר ביצעו מיכויים שנתיים עוקבים בחולי פרקינסון בשלבים מוקדמים, נמצא מתאם בין הירידה בקליטה של הסמנים בסטריאטום לבין מידת ההחמרה של הסימנים הקליניים.

יתרון אפשרי נוסף של בדיקת המיכוי היא יכולתה לשמש כסמן ליעילות תרופות שמטרותן לעכב או להאט את התקדמות המחלה. שני ניסויים בתרופות מקבוצת האגוניסטים הדופאמינרגיים נעזרו בבדיקות PET ו-SPECT על מנת להוכיח שמעבר לאפקט הסימפטומטי של התרופה יש לה גם אפקט מגן. מחקר ה-REAL PET בדק את קצב הירידה בקליטה של F-dopa18 ב-186 חולים שמחציתם טופלו ברופינירול ומחציתם בלבדופא במשך שנתיים. נמצא שבחולים שטופלו ברופינירול, מידת הירידה בקליטה של הסמן (כעדות לקצב התקדמות המחלה) היתה נמוכה בצורה משמעותית מהירידה בקליטת הסמן בחולים שטופלו בלבדופא (13.4- אחוז לעומת 20.3- אחוז). במחקר דומה בוצעו בדיקות SPECT 123I-β-CIT עוקבות לאורך ארבע שנים בחולי פרקינסון בשלב מוקדם, חלקם טופלו ב-pramipexole וחלקם בלבדופא. גם במחקר זה נמצא שחולים שטופלו ב-pramipexole הראו קצב ירידה איטי יותר בקליטה של הסמן מקצב הדעיכה של הסמן בחולים שטופלו בלבדופא. ממצאים אלה לא נשנו במחקר דומה

טיפול עתידי בטרשת נפוצה

הטיפולים בטרשת נפוצה הולכים ומשתנים לנגד עינינו בשני העשורים האחרונים. כיום נמצאים במחקר שלל תכשירים נוספים אשר נראים מבטיחים ובעלי פוטנציאל טיפולי

ד"ר ארנון קרני

ה יותר מעשור שקיימים טיפולים המכוונים כנגד מנגנוני המחלה של טרשת נפוצה. טיפולים אלה (interferon: Avonex, Betaferon, Rebif), ניתנים בריקיות (glatiramer acetate: Copaxone) לחולים עם מהלך מחלה התקפי ושומרים לאורך השנים על יעילותם, בעיקר בהשפעתם על קצב ההתקפים ועל ממצאי המחלה הדימוגרפים ב-MRI, כאשר אין הכבדה בטיחותית של תופעות לוואי מסוכנות. לגבי תכשירי ה-interferon נמצא שהם יעילים בדחיית זמן ההגעה להגדרה של אבחנה ודאית (definite multiple sclerosis) כאשר הם ניתנים לאחר התקף יחיד של סימפטום שאופייני לטרשת נפוצה וכאשר ממצאי ה-MRI טיפוסיים למחלה.

יחד עם זאת, מידת היעילות של תכשירים אלה היא מתונה, אין ודאות באשר ליכולתם לעכב את החמרת הנכות מהמחלה לאורך זמן והם אינם יעילים כאשר הם ניתנים לחולים במהלך מחלה פרוגרסיבית. עובדות אלו מותירות מקום לפיתוח כלים טיפוליים יעילים יותר, בין אם דרך שיפור יעילות התכשירים הקיימים או של פיתוח תחפות חדשות נגד המחלה.

אנו מצויים כיום בתקופה מואצת של מחקר ופיתוח של טיפולים חדשים במחלה. תהליך זה מתאפשר עקב התרחבות הידע לגבי הפתופיזיולוגיה של טרשת נפוצה, שכוללת הבנה מולקולרית ותאית של המנגנון הדלקתי המתחיל במערכת החיסון מחוץ למערכת העצבים המרכזית, חוצה את החסם דם-מוח וחודר אל רקמת מערכת העצבים המרכזית וכן בעובדות חדשות על ממצאים דגנרטיביים של אוליגודנדרוגליה ואקסונים, בין אם הם קורים כחלק מהפגיעה הראשונית של מנגנוני המחלה או באופן משני לנוכחות הדלקת והפגיעה במיאלין. הטיפולים החדשים שמבוססים על הידע האימונולוגי של המנגנון הדלקתי במחלה מראים תוצאות מעודדות בשלבי המחקר הראשוניים. פיתוח חיסון נגד המחלה כמו גם מחקר של תכשירים אנטי-דגנרטיביים אשר כולל גם את השימוש בתאי גזע, נמצאים עדיין בחיתוליהם.

בסקירה זו אתייחס לגישות חדשות לטיפול תוך התמקדות בשתי קבוצות טיפולים מובילות הנמצאות בשלבים מתקדמים של מחקר קליני. אפרט לגבי תכשירים פומיים שעשויים להקל מאוד את דרך מתן הטיפולים ללוקים במחלה וכן בתכשירים מסוג נוגדים

מונוקלונליים שניתנים דרך הווריד בתדירות נמוכה יחסית וגורמים לחסימה ממוקדת של מולקולה שקשורה במנגנון הדלקתי של המחלה. אחד מתכשירים אלה, Natalizumab, אשר לאחרונה לטיפול בחולי טרשת נפוצה.

תכשירים פומיים

ברור כי מבחינת נוחות הטיפול, הרי שקיים יתרון לתכשירים הניתנים באופן פומי על פני זריקות או הזלפה תוך ורידית. לא מעט תכשירים פומיים נוסו עד כה בחולי טרשת נפוצה כאשר חלק מהם לא נמצאו יעילים בשלבי מחקר ראשוניים. לעומת זאת, מספר תכשירים הנמצאים בשלבי מחקר מתקדם מראים נתונים מעודדים לגבי האפשרות שלארסנל הטיפולים כנגד המחלה יתווספו טיפולים הניתנים בדרך זו.

Fingolimod (FTY 720) – תכשיר אימונומודולטורי אשר גורם לאינטרליציה של Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor שמדבב על תאי T. רצפטור זה משתתף במנגנון היציאה של הלימפוציט מבלוטות הלימפה אל זרם הדם. פעולתו של התכשיר מונעת את יציאת הלימפוציטים אל מחזור הדם ובכך גם מקטינה את המעבר שלהם אל מערכת העצבים המרכזית אצל חולי טרשת נפוצה. בדרך זו מקנה כי תהיה בלימה של התגובה הדלקתית המזיקה בתוך מערכת העצבים המרכזית.

בדומה לתכשירים אחרים שפעולתם החיסונית בלתי ספציפית, קיימות לא מעט שאלות לגבי תופעות הלוואי האפשריות התוצאות המוקדמות מהמחקר של תכשיר זה, שנמצא כיום במחקר. תוצאות ראשוניות מראות יעילות בהורדת ההופעה של מוקדים חדשים שמאותרים בסריקות MRI של המוח וכן הקטנה של קצב התקפי המחלה. ראוי לציין כי אחד ממשתתפי המחקר שטופל ב-Fingolimod סבל מ-posterior reversible encephalopathy syndrome.

Cladribine – תכשיר מדא חיסון שמדא פעילות האנזים adenosine deaminase והשפעתו המדכאת ניכרת בעיקר על לימפוציטים ובכלל זה על שגוג תאים אוטו-ראקטיביים מסוג T, שפעילים במסגרת מנגנון המחלה. התכשיר Cladribine מצוי כבר בטיפול במחלת hairy cell leukaemia ונוסה בעבר גם בחולי טרשת נפוצה באמצעות תכשיר פרטרלי הן לחולים

עם מהלך מחלה מתקדם והן לחולים עם מהלך של התקפות והפוגות. תוצאות מחקרים אלה מראות השפעה יעילה של התכשיר על מדדי פעילות המחלה ב-MRI והן על הפחתת קצב ההתקפים של המחלה, ללא מגבלות בטיחותיות משמעותיות. כיום מתנהל ניסוי רב מרכזי בינלאומי עם תכשיר פומי הניסוי CLARITY (CLADribine Tablets Treating MS Orally) מבוצע בבחטוקול כפול סמיות בחולים עם מהלך התקפי והפוגות ומבוקר על ידי פלצבו. מטרות העיקריות של המחקר היא לבדוק את השפעת התרופה על קצב התקפי המחלה, ומטרותיו המשניות הן בדיקת השפעתו על מידת הנכות הנגרמת מהמחלה ועל מדדי המחלה בהדמיית MRI של המוח.

Teriflunomide – תכשיר אימונומודולטורי בעל פעילות נוגדת דלקת. התכשיר מעכב יצור פירימידינים על ידי קשירה לאנזים dihydro- orotate dehydrogenase הפעיל בתאים שמתחלקים מה, כמו לימפוציטים מסוג T. בנוסף, התכשיר מדא העברת יוני קלציום שמתווכת על ידי פעילות tyrosine kinase. לאחר שמתן פומי נמצא יעיל במודלים של חיות למחלות אוטואימוניות ובכלל זה EAE experimental (autoimmune encephalomyelitis), הוא נוסה בחולי טרשת נפוצה. הניסוי לבדיקת בטיחותו ויעילותו (פאזה II), בחולים עם מהלך התקפי והפוגות וחולים עם מהלך פרוגרסיבי, הראה השפעה חיובית הן על מדדי ה-MRI של המחלה, הן על הקטנת קצב ההתקפים והן על מידת הנכות המצטברת וללא תופעות לוואי משמעותיות. התכשיר נמצא כיום במעבר לניסוי מורחב (פאזה III).

תכשירים פומיים נוספים כמו Laquinimode ו-Fumaric acid הראו תוצאות חיוביות בחולי טרשת נפוצה ונכנסים לשלבי ניסוי מתקדמים. ראוי להזכיר כי מספר תכשירים פומיים לא הצליחו לעבור בשל זה את שלבי הבדיקה המוקדמים בסינויות עם חולי טרשת נפוצה. ביניהם: glatiramer acetate, מעכבי הרצפטור לכימוקין CCR1, מעכבי האינטגרין VLA-1, Minocycline ו-LFA-1 ועוד.

נוגדים מונוקלונליים

גישה טיפולית זו מתמקדת בחסימת הפעילות של מולקולה חלבונית בעלת תפקיד בפיתוחה של המחלה,



באמצעות קשירה ממוקדת של המולקולה באמצעות נוגדן, כדי להקטין אפשרות של תגובה חיסונית נגד החלבון המחקר, הנוגדנים עוברים התאמה לרצפי האימונוגלובולינים האנושיים (humanized antibodies). תכשירים המבוססים על נוגדנים מונוקלונליים ניתנים בהצלחה תוך ורידית בתדירות של אחת למספר שבועות, הנמוכה באופן יחסי מתדירות טיולת הזריקות בטיפולים המקובלים עד כה, ומכאן שטיולתם נוחה יותר בצד תוצאות חיוביות באשר ליעילותם כנגד טרשת נפוצה, כמה מהתכשירים עלולים להיות מלווים בתופעות לוואי משמעותיות, ששיחותן תלך ותתבהר עם השימוש בהם והמחקר הקליני.

Natalizumab – מורכב מנוגדנים שנקשרים ל-VLA-4 (integrin-4) שהינה מולקולת ההדבקה (adhesion molecule). בכך נמנע מעבר תאי דלקת מכלי הדם אל הרקמות ובכך זה רקמות מערכת העצבים המרכזית דרך החסם דם-מוח. תכונה זו של התכשיר הביאה לכך שהטיפול יוסה הן בחולי טרשת נפוצה אך גם בחולי Crohn's, שם חדירת תאי הדלקת היא אל רקמות המעיים. תכשיר זה נבדק בצורה מוצלחת בכל שלבי המחקר המוקדמים ובפאזה III של המחקר נוסה בחולים עם מהלך התקפי והפוגות בשני אופנים: א. מחקר כפול סמיות מבוקר פלצבו. ב. בחולים שמחלתם אינה יציבה, במחקר כפול סמיות מבוקר פלצבו, בנוסף לטיפול מקביל בתכשיר (Interferon b1a) (Avonex), שאותו החלו לפני המחקר שני המחקרים הראו תוצאות טובות מאוד לאחר 120 שבועות של מחקר בהקטנת שיעור התקפי המחלה (60-70 אחוז) ואף בהקטנה משמעותית של מידת התקדמות הנכות כתוצאה מהמחלה (כ-40 אחוז הפחתה). למרות שאין תקפות להשוואה בין התוצאות ממחקר זה לתוצאות ממחקרים עם התכשירים המקובלים כיום לטיפול במחלה, הרי שבפני עצמם תוצאות אלו מציגות מידה מרשימה בהשפעה על מהלך המחלה אשר עד כה לא דווחה לגבי טיפולים כנגד טרשת נפוצה.

זמן קצר לאחר סיום המחקרים נמצא כי שלושה מהמטופלים ב-Natalizumab מהמחקר עם חולי טרשת נפוצה ואחד מחולי מחלת Crohn's פיתחו זיהום ויראלי מוחי מסוג PML (progressive multifocal leukoencephalopathy). ממצא זה גרם לעצירה זמנית של שיווק התרופה בארה"ב. לאחר בירור מקיף של תופעות הלוואי של משתתפי המחקרים לא נמצאו מקרים נוספים של PML. יצוין כי המקרים של PML במחקר של חולי טרשת נפוצה היו רק בקבוצת החולים שטופלה במקביל ב-Interferon b1a (אחד מהם נפטר והשני נותר עם נכות קשה) ואילו חולה ה-Crohn's אשר לקה ב-PML טופל בתכשירים אימונוסופרסיביים זמן קצר לפני שנכלל במחקר. נקודה נוספת שראויה לציון ואשר אולי מאירה על להיטות מופרזת לגייס חולים למחקרים או למצער על גודל גורל, היא העובדה כי בנייתו לאחר המוות של החולה שנפטר כתוצאה מ-PML לא היו כלל ממצאים פתולוגיים שמתאימים לאבחנה של טרשת נפוצה אלא סימני איסכמיה מוחית

ממוקדת.

כיום, לאחר סיום הביחך Natalizumab מאושר לשימוש בארה"ב ובאירופה בחולי טרשת נפוצה במהלך התקפי ואושר לאחרונה כטיפול במחלה גם על ידי משרד הבריאות בארץ. התרופה מומלצת כיום כקו שני לטיפול במצבים של חוסר תגובה מספקת לטיפול ב-Interferon-b או glatiramer acetate והיא ניתנת פעם בארבעה שבועות. ההנחיות לטיפול אוסרות על טיולת Natalizumab במקביל לתרופה אימונומודולטורית או אימונוסופרסורית אחרת, על חולים שהם מדוכאי חיסון מסיבה כלשהי, כולל טיפול קודם בתכשיר אימונוסופרסיבי, חולים במחלה ממארת ומטופלים מתחת גיל 18 שנה. לא מקבצו קריטריונים בחרים למעקב באמצעות MRI מוח, אך ברור כי בכל חשד לביטוי ניוורלוגי חריג אצל החולים, יש לשקול ביצוע MRI מוח. השימוש ב-Natalizumab עלול להשחרות נוגדנים מנטרלים כנגד התכשיר נמצא שנוכחות קבוצה של הנוגדנים בדמם של המטופלים כרוכה בירידה ביעילות התכשיר שמצדיקה את הפסקת השימוש בו.

Daclizumab – מורכב מנוגדנים נגד תת היחידה אלפא של הרצפטור לציטוקין IL-2 שקרוי גם CD25. ציטוקין זה הוא גורם גדילה חיוני ללימפוציטים ובעיקר תאי T. למרות שהצפי היה כי באמצעות חסימת הרצפטור יימנע באופן ישיר שגשוג תאי T, הרי שבפועל ההשפעה הזו היא מתונה ביותר. יחד עם זאת, פעילות הנוגדן מבכירה שגשוג של תאים מסוג natural killer (NK) cells אשר נמצאו יחדים בטרשת נפוצה ולהם תפקיד ממוחן כנגד הפעילות החיסונית של מנגנוני המחלה. כך נמצא שהתכשיר גורם לעיכוב תאי T בדרך עקיפה באמצעות NK cells. התכשיר קיים זה יותר משני עשורים ובשימוש זה כעשור כנגד דחיית שתלי כליה, לב וכבד. כמו כן, התכשיר דווח כיעיל בחולי אובאטיס לא זיהומית, בחולי T-cell lymphotropic virus 1 associated myelopathy/pure HAM/TSP, חולי red cell aplasia, aplastic anemia פטוריאזיס. מחקר ראשוני בחולי טרשת נפוצה פעילים שטופלו ללא הצלחה עם זריקות של אינטרפון הראה כי Daclizumab גורם להפחתה של פעילות המחלה על פי מדדיה בבדיקות MRI מוח.

Alemtuzumab – קרוי גם Campath-1H, מורכב מנוגדנים כנגד המולקולה CD52 אשר מתבטאת על מירב התאים המונוקלארים של מערכת החיסון ובכלל זה לימפוציטים ומונוציטים. פעולתו לכן היא אימונוסופרסורית והיא נבדקת הן במחלות אוטואימוניות והן במחלות ממאירות של מערכת הדם כמו לוקמיה ולימפומה. מחקרים מוקדמים מראים כי טיפול בהצלחת של Alemtuzumab הקטין את ההופעה של מוקדים פעילים בבדיקות MRI מוח וחוט שדרה. יחד עם זאת נמצאה נטייה להקטנה של נפח המוח וחוט השדרה (אטרופיה) בחולים שטופלו בתכשיר זה במחקר. מחקר נוסף, אשר השווה בין פעולתו של Alemtuzumab לטיפול בזריקות של Interferon-b1a (Rebif), הראה עדיפות ל-Alemtuzumab בהפחתת

קצב ההתקפים ובעיכוב התקדמותה של הנכות הניורלוגית. הטיפול בתכשיר זה כרוך באפשרות של תופעות לוואי ייחודיות אשר יש להביא בחשבון: נטייה מוגברת לפתח דלקת אוטואימונית של בלוט המגן מסוג Grave's disease וטרומבוציטופניה מסוג Immune thrombocytopenic purpura.

Rituximab – מקובל לראות בתגובה החיסונית התגית של תאי T כמוקד לפעילות האוטואימונית של המחלה. יחד עם זאת ברור כיום כי גם נוגדנים משתתפים לפחות בחלק מהמקרים, כאשר עבודות פתולוגיות על דגימות מוח מחולי טרשת נפוצה מראות כי אחת הצורות השכיחות של מוקדי הדלקת כללת שקיעה של נוגדנים וגורמי משלים. גם במחלת Neuromyelitis optica (Devic's disease) נמצאו לאחרונה נוגדנים כנגד aquaporin-4 (NMO-IgG), שהם ספציפיים למחלה ועשויים להתגלות כבעלי משמעות פתוגנית מרכזית לצורת מחלה זו. לפיכך, טיפול אשר יעכב את הפעילות ההומורלית הדלקתית עשוי גם הוא לחסום את מנגנוני המחלה של טרשת נפוצה או של Neuromyelitis optica.

Rituximab קיים בשימוש ואושר לטיפול בחולי B cell non Hodgkin's lymphoma שעמידים לטיפול. התכשיר כלל נוגדן מונוקלונלי כנגד המולקולה CD20 אשר מתבטאת על לימפוציטים מסוג B ופרקטוריום של תאים אלה, והתכשיר גורם להרס מהיר של תאי B. עבודות מחקר ראשוניות בחולי טרשת נפוצה (פאזה I-II) הראו עדיפות מובהקת הן בהפחתת היצירה של מוקדים חדשים שעוברים האדרה בבדיקת MRI מוח והן בהקטנת קצב ההתקפים, זאת מול טיפול בפלצבו לאחר 24 שבועות של מחקר. התכשיר לפיכך אמור להיבדק כעת בהיקף נרחב יותר בחולי טרשת נפוצה. גם לגבי Neuromyelitis optica, התוצאות ממחקרים מצומצמים מכוונות לאפשרות שהתכשיר יעיל. עקב אופיו של התכשיר הוא מנסה כיום גם בטיפול במחלות אוטואימוניות אחרות כגון:

rheumatoid arthritis, immune thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, systemic lupus erythematosus.

מבין תופעות הלוואי מיוחדות לתכשיר זה ידועים: severe mucocutaneous reactions. יש עוד תכשירים באופק הטיפול בטרשת נפוצה ממשפחה זו של טיפולים באמצעות נוגדנים מונוקלונליים שעברו התאמה לצורה האנושית. ביניהם תכשירים שנקשרים לתאי (T Muromomab), לתאים מיאלואידיים (Efalizumab), לציטוקין (ABT-874) IL-12 ועוד. מעבר לכך קיים מחקר גם לגבי תופעות נוספות כמו כימותרפיה, שילוב של תכשירים מוסרים עם חדשים, נסיונות לפתח חיסון נגד המחלה ואף מחקרים עם תאי גזע הנמצאים בתחילת דרכם. נראה כי לא רחוק היום וגישות הטיפול התחכפות נגד טרשת נפוצה ישנו את פניהן.

ד"ר ארנון קרני, מנהל המרפאה

הניורלוגית, מחלקה ניוורלוגית, מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי

אחת ההפרעות הנוירולוגיות השכיחות ביותר היא ET (Essential Tremor) המופיעה בצורה ספוראדית או משפחתית. בצורה המשפחתית התורשה מתנהגת כאוטוזומאלית דומיננטית. השכיחות באוכלוסיה הכללית היא 0.4–3.9 אחוזים¹. ET מתאפיין ברעד תנוחתי או רעד בתנועה המערב בדרך כלל את חלקו העליון של הגוף (ידיים, ראש, ו/או מיתרי הקול). בעבר נחשבה התופעה, ברוב המקרים, לשפירה עם רעד כביטוי מוטורי יחידי הגורם למבוכה ולהפרעה תפקודית קלה בלבד. מספר מחקרים הראו לאחרונה כי לחולים אלו הפרעות מוטוריות נוספות, ביניהן רעד במנוחה, איטיות בפעולה (ברדיקינזיה), הפרעות ביציבות והפרעות הליכה^{2,3}. יש חולים אשר בנוסף ל-ET סובלים ממחלת פרקינסון או מדיסטוניה. בחולים אלה ניתן למצוא בשכיחות גבוהה

יחסית סיפור משפחתי של מחלת פרקינסון או הפרעות נוירולוגיות אחרות⁴.

שינויים קוגניטיביים והתנהגותיים ב-ET

מלבד ההפרעה המוטורית קיימים גם שינויים קוגניטיביים והתנהגותיים בחלק מהחולים הסובלים מ-ET. מחקר אשר בדק את החסרים הקוגניטיביים בחולים אלה מצא חסרים בשטף המילולי, שיום (naming), שיום (verbal fluency) בזיכרון קצר טווח (working memory, recent memory) ו-set shifting). החסרים הקוגניטיביים וכן גם דיכאון נמצאו כמפריעים בתפקוד היומיומי⁵. מחקר אחר אשר בדק תפקודים קוגניטיביים ב-232 חולים הראה כי התפקוד הקוגניטיבי של 56 חולים אשר לא היתה להם אבחנה מוקדמת של ET קשה ולא טופלו תרופתית היה ירוד בהשוואה לקבוצת הביקורת⁶. בסדרה של 101 חולים עם ET מועמדים

להשתלת קוצבי מוח, נמצאו הפרעות ב-auditory attention, visual attention, verbal fluency ו-working memory⁷. מחקר אחר הראה כי ב-12 מתוך 13 חולים עם ET היתה הפרעה בתפקודים נוירופסיכולוגיים התלויים באונה הפרונטלית⁸. כאשר ET מופיע לאחר גיל 65, הסיכוי להתפתחות שיטיון (דמנציה) הוא כפול מאשר בנבדקים באותה קבוצת גיל ללא ET⁹.

שכיחות של דיכאון דומה בחולים עם ET, מחלת פרקינסון ודיסטוניה (34–48 אחוז). שליש החולים עם ET סובלים מדיכאון, שחומרתו נמצאה בהתאמה לחומרת התסמינים המוטוריים¹⁰.

קווי אישיות הכוללים פסיזם, חששנות, חרדה וביישנות נמצאו כאופייניים לחולים עם ET. לא ברור אם מדובר בתגובה לרעד או שהשינויים האישיותיים הם חלק מהתהליך הפתולוגי. קיימת אפשרות שממצאים אלה בחלקם הם ביטוי של דיכאון¹¹. קיימת שכיחות גבוהה יחסית של חירשות

Essential Tremor

כבר למעלה מ-100 שנה מתחבט עולם הרפואה בסוגיה האם Essential Tremor, אחת ההפרעות הנוירולוגיות השכיחות, היא תסמונת, סימפטום או מחלה ספציפית. לפיכך, גם הטיפולים התרופתיים להפרעה, שאינם מתבססים על הבנת מנגנון המחלה, מתבררים כלא יעילים

ד"ר דורון מרימס



חלקית או מלאה בחולים עם ET. חומרת הפרעת השמיעה נמצאה בהתאמה לחומרת הרעד ביד. שכיחות הפרעת השמיעה גבוהה יותר מאשר בקבוצת בריאים ובקבוצת חולי פרקינסון והם נדרשן יותר לעזרי שמיעה. אין הסבר ברור לירידה בשמיעה Ondo et al. ייחסו זאת להפרעה במעגל ה-olivo-cerebellar thalamo-cortical, המעורב בתופעת ה-ET. כמו כן, מיידע שמיעתי עובר בתלמוס (ventral thalamus) בדרכו לקורטקס השמיעתי. מכן שלהפרעה בתלמוס פוטנציאל לגרום להפרעה בשמיעה ולרעד. הסבר נוסף קשור בחלבון ה-connexin, אשר נמצא בחיבורים הבין-תאיים המתווכים בתקשורת בין תאים. מעורבות חלבונים אלה נמצאה בהפרעות שמיעה שונות. נמצאה גם מוטציה אחת בחלבון זה אשר יכולה לגרום לרעד. מכן עולה האפשרות שפגיעה בחלבון זה יכולה לגרום במקביל להפרעה בשמיעה ולרעד.¹²

גורמי סיכון ופתופיזיולוגיה

זהו מספר גורמי סיכון ל-ET: גיל, מוצא, גנטיקה וייתכנו אף גורמים סביבתיים. קיימת עליה בשכיחות התופעה עם הגיל.¹ ET שכיח יותר מאשר בשחורים בארה"ב.¹³ למרות השכיחות הגבוהה של ET במשפחות, לא נמצאו עדויות גנים ייחודיים לתופעה זו, אם כי תוארה תאחיזה (linkage) לשני אתרים, 3q13 ו-12p12.^{14,15}

בין הגורמים הסביבתיים החשודים כגורמים ל-ET עופרת¹⁶ ו-carboline alkaloid, חומר הנמצא במזון, במיוחד בבשר אשר בושל בטמפרטורה גבוהה במשך זמן רב.¹⁷

הפתופיזיולוגיה של ET אינה ברורה. התמונה הקלינית המגוונת, סיפור משפחתי במחצית החולים בלבד ושוני בתגובה לטיפול, מעלים את האפשרות כי ייתכן שמדובר בהפרעה עם אטיולוגיה הטרוגנית. העובדה כי מדובר בתסמונת מתקדמת מעלה את השאלה האם מדובר במחלה ניוונית. התפתחות בדיקתיה ורעד במנוחה יכולה להעיד על התפשטות המחלה לגרעיני הבסיס. הופעת אטקסיה והפרעות קוגניטיביות יכולות להצביע על התקדמות לצרבלום ולאוונות המצח.

התפתחות מעניינת התרחשה לאחרונה דווקא בתחום הפתולוגיה. בעבר פורסמו כ-25 מחקרי פוסט-מורטם של חולי ET, חלקם פורסמו לפני כ-50-100 שנה. במחקרים אלה לא נמצאה הפרעה פתולוגית אחידה, אך ברובם לא נבדקו בצורה מקיפה הצרבלום וגרעיני גזע המוח, כמו כן לא יושמו שיטות כאימונו היסטוכימיה.

במחקר אשר בוצע באוניברסיטת קולומביה נבדקו מוחות של עשרה חולים אשר סבלו מרעד ראשוני במהלך חייהם. הממצאים הפתולוגיים הושוו לקבוצת ביקורת. לשישה מתוך עשרת החולים נמצאו גפיכי LBS (Lewy bodies) בגזע המוח (לעומת 2/12 בקבוצת הביקורת). נמצא פיזור אנטומי שונה של LBS

בין החולים: בשני מקרים אשר ענו על הקריטריונים לאבחנה פתולוגית של מחלת פרקינסון (ללא סימנים קליניים) נמצא מספר דומה של LBS ב-Dorsal Vagal nucleus, Substantia Nigra וב-Locus Coeruleus. לא נמצא הבדל בהסתמנות הקלינית (גיל, משך הסימפטומים וקיום סיפור משפחתי) בין חולים עם LBS לאלה אשר במוחם לא נמצאו LBS. במקרים של ET עם LBS לא נמצאו שינויים בצרבלום. לעומת זאת, בארבעת המקרים האחרים שבהם לא נמצאו LBS נמצאו שינויים פתולוגיים קלים בצרבלום הכוללים תאי ברגמן (Bergmann cells), אשר אינם מהווים סמן פתולוגי ספציפי אלא תגובה לזקק ובנוסף שינויים פתולוגיים מסוג טורפדו (Torpedoes) המופיעים עם הצטברות של נוירופילמנטים במחלות ניווניות המעורבות את תאי פורקיניה (Purkinje cells).¹⁸

בהסתמך על ממצאים אלה ייתכן שניתן למיין את ה-ET לשתי קבוצות, האחת שבה הפתולוגיה האופיינית היא נוכחות LBS בגזע המוח ובשיניה השינויים הפתולוגיים העיקריים הם בצרבלום.

הקשר האפידמיולוגי בין ET למחלת פרקינסון מוכר: ET מקדים לעתים את הופעת מחלת פרקינסון ובמשפחות של חולים עם ET יש לעתים בני משפחה עם מחלת פרקינסון.¹⁹ הימצאות LBS בגזע המוח בחולים עם ET מעלה שאלות רבות: באיזו שכיחות נמצאים LBS בחולים עם ET, איזה חלק מהם יפתחו מחלת פרקינסון, מהו אופי הפיזור המוחי של LBS בחולים אלה וכן, האם קיימים גורמים המעקבים או מעודדים את פיזור LBS ואת התפתחות מחלת פרקינסון.

טיפול

הטיפול ב-ET כולל טיפול תרופתי וניתוחי. מטרת הטיפול היא שיפור יכולת התפקוד והפחתת המבוכה הנגרמת עקב הרעד. כיום, הטיפולים התרופתיים לא מתבססים על הבנת מנגנון המחלה, דבר המספק הסבר חלקי לפחות, מדוע הטיפול בחולים רבים אינו יעיל.

התרופות בשימוש פועלות במנגנונים שונים: חוסמי ביתא, תרופות אנטיאפילפטיות, ביניהן כאלו הפועלות במערכת הגבארית, חוסמי תעלות סידן ותרופות ממשפחת הבנזודיאזפינים: Propranolol, Primidone, Gabapentine, Topiramate, Nimodipine, Clonazepam. בין התכשירים שנוסו, גם Clozapine, תרופה נוירולפטית אנטיפסיכוטית בעלת תופעת לוואי אפשרית של דיכוי מח העצם. טיפול ב-Clozapine הביא לשיפור ברעד בעקבות מנה אחת, ובטיפול ממושך.²⁰ עולה השאלה האם מוצדק לטפל בתרופה בעלת פוטנציאל של תופעת לוואי חמורה בתופעה זו, הידועה באחד מכינוייה כתסמונת הרעד הראשוני השפיר (Benign essential tremor) או שבצעם אין מדובר

בתסמונת שפירה אלא בתסמונת הגורמת להפרעה תפקודית כה כבדה עד כי חולים ורופאים מוכנים לקחת את הסיכון הכרוך בטיפול כזה.

לאחרונה הודגם בניסוי כפול סמיות ב-22 חולים כי לתרופה האנטי אפילפטית pregabalin (Lyrica), השפעה מטיבה על ET.²¹

הזרקת טוקסין בוטוליניום יכולה להביא לשיפור ברעד תנוחתי אך לא ברעד בתנועה. בנוסף, חולשת שרירי היד היא תופעת לוואי אפשרית בטיפול זה.²²

פורסם מקרה אחד שבו טיפול בנזעי חשמל, אשר ניתן לחולה עם דיכאון קשה, הביא לשיפור משמעותי ב-ET.²³

אלכוהול יכול לדכא ET בגפיים העליונות,²⁴ לפיכך יכול לשמש כעזר לאבחנה ולטיפול. כבר ברמת אתנול נמוכה בדם, דיכוי הרעד משמעותי יותר מאשר תחת הטיפול המקובל ב-propranolol.²⁵

אתנול פועל כנראה במנגנון מרכזי דרך דיכוי פעילות הצרבלום וכתוצאה מכך ירידה באמפליטודת הרעד אך ללא שינוי בתדירותו.^{25,26}

האפשרויות הניתוחיות ברעד ראשוני הן Thalamotomy או Thalamotomy stimulation. המכוונות לגרעין ה-Ventralis (intermedius) VI יכולה להביא לשיפור של כ-90 אחוז ברעד הקונטראלטרלי (27). במעקב של חמש שנים אחרי חולים עם DBS (Deep brain stimulation) המכוון לגרעין ה-VI. הטיפול הפחית את מידת הרעד בקיצוב חד צדדי ב-75 אחוז ביד הקונטראלטרלית. בחולים עם DBS דו צדדי ניכר שיפור של 65 אחוז ברעד ביד שמאל ו-81 אחוז ברעד ביד ימין. תופעות הלוואי השכיחות בקוצב הן פרסטיות וכאב, ואילו בקיצוב דו צדדי, דיסארטריה והפרעה בשינוי משקל.²⁸

לסיכום, למרות ש-ET תואר כבר בשנת 1887 ולמרות שמדובר בתופעה שכיחה, רב הנסתר על הגלוי ועדיין קיימות חילוקי דעות לגבי ההגדרה של תופעה זו. אין עדיין הסכמה בסיסית האם מדובר בתסמונת, בסימפטום או במחלה ספציפית.²⁹ התפתחויות בתחום הפתולוגיה, גנטיקה והדמיה יכולות בעתיד להביא לפריצת דרך בהבנת המנגנון או המנגנונים השונים של תופעה שכיחה אך לא מופענת זו ובהמשך לפיתוח טיפולים ספציפיים ויעילים יותר. לאור הידע המצטבר על שינויים קוגניטיביים בחולים אלה, יש להגביר את המודעות לתופעה זו ולאפשרות כי לטיפולים התרופתיים והניתוחיים אשר בשימוש כיום השפעה על התפקוד הקוגניטיבי של החולים.

(הרשימה הביבליוגרפית המלאה שמורה במערכת)

ד"ר דורון מריסס, מרפאת זיכרון, מחלקה נוירולוגית, המרכז לבריאות המוח, טורונטו, קנדה

קצב וגטיבי



התמונה הקלינית של Vegetative State, תוחלת החיים של החולה הווגטטיבי, הפתופיזיולוגיה של הנזק המוחי העומד בבסיס התמונה הקלינית, בדיקות העזר המקובלות, הטיפוליים התרופתיים המיוחדים המקובלים והסיבוכים האופייניים לקבוצת חולים זו

ד"ר בן-ציון קרימצ'נסקי

יש להקפיד הקפדה יתרה על מנת שלא לבלבל בין התמונה הקלינית של המצב הווגטטיבי לבין תמונות קליניות אחרות ובפרט עם ה-Locked-in Syndrome, שבו החולה בהכרה, מודע לגמרי לעצמו ולסביבתו, אך אינו מסוגל להגיב או להביע את תחושותיו וחוויותיו בגלל אובדן היכולות המוטוריות, כולל אלו האחראיות על הפקת הדיבור והתקשורת עם הסביבה, המתבצעת באמצעות תנועות העיניים בלבד.

המונח "Persistent" היווה סלע מחלוקת בקרב המקצוענים המטפלים בחולים אלה וזאת משום הערבוב בין האבחנה (Vegetative State) לבין הפרוגנוזה (Persistent), מה עוד שאחוז ניכר של חולים אלה השרויים במצב ווגטטיבי שבים להכרה. בהקשר זה יש לציין כי ועדה בינלאומית שדנה בנושא החליטה בשנת 1995 שיש להשמיט את המונח Persistent ולהסתפק בשם האבחנותי, קרי VS (Vegetative State, מ"ו) בלבד.

קיימות שונות בשיעורי השיפור במצב ההכרה בין חולים במ"ו שסיבתו חבלת ראש קשה, לבין חולים עם נזק מוחי מסיבה לא טראומטית כגון נזק מוחי אנוקסי. מבין החולים במ"ו לאחר חבלת ראש חריפה המתמשך יותר משלושה חודשים, ניתן בכל זאת לראות שיפור במצב ההכרה בכ-33 אחוז מהם בתום כשנה מהטראומה, אם כי כ-20 אחוז מתוכם נותרים עם נכות קשה.

ה-Outcome בקבוצת החולים הנמצאים במ"ו על רקע לא טראומטי הוא רע משמעותית, הפרוגנוזה פחות טובה עם שיפור במצב הכרה הנצפה רק בכשבעה אחוזים וגם באלה הוא מלווה בנכות קשה ביותר.

תוחלת החיים של החולה במ"ו

תוחלת החיים של חולים אלה הוערכה בשנות ה-80 של המאה הקודמת בעד חמש שנים. בעבודה מאוחרת יותר משנת 1999 נמצא על ידי Strauss et al כי תוחלת החיים עולה על עשר שנים.

בעבודה שהתבססה על חקר הנתונים של 1,021 חולים עלה התברר כי התמונה בקרב האוכלוסייה הבוגרת של חולי מ"ו פוחתת בכשמונה אחוזים עם כל שנה שחולפת. קשר לנארי זה נמצא נכון בעשרת השנים הראשונות העוקבות למ"ו לאחר הפגיעה. ההזדקקות לפיוס הקיבה (גסטרוסטומיה) נמצאה קשורה לשכיחות כפולה בתמותה בתינוקות ובמבוגרים בהשוואה לחולים שניזונו דרך הפה. תלות בתמיכה נשימתית מהווה גורם נוסף המגביר את הסיכון למוות. רוב החולים הנתמכים נשימתית גם מוזנים באמצעות גסטרוסטומיה, ובקבוצה זו של חולים במ"ו הסיכון לתמותה עולה ל-66 אחוז. תוחלת החיים בקרב החולים הנתונים במ"ו על פי היא, למשל: 10.1 שנים נוספות לבן 15 אשר היה נתון כשנה במ"ו, ותוחלת חיים של 12.2 שנים לבן 15 אשר היה נתון במ"ו כבר ארבע שנים במצב זה.

ת הגדרת המצב הקליני המכונה PVSPVS (Vegetative State Persistent) הגו לראשונה בתארום חולים לאחר נזק מוחי חמור שעברו ממצב התרדמת שבו הם היו נתונים למצב של ערות אשר איננה מלווה במודעות. בבדיקה הקלינית של החולים במצב ווגטטיבי ההגדרתם מאז, לא ניתן בדרך כלל להבחין או להפיק תגובה התנהגותית לגירוי ראייתי ושמיעתי או למגע. כמו כן, לא ניתן לזהות אצלם עדות כלשהי להבנת שפה או להפקתה. בחולים אלה נשמר מחזור של עירות ושינה וקיים גם שימור חלקי או מלא של התפקודים האוטונומיים של גזע המוח. הם אינם שולטים בסוגרים, אך קיימים חלקית לפחות ההחזרים הספינאליים וכמו כן של עצבי הגולגולת. PVSPVS מתקיים במידה שהמצב הקליני המתואר מתמשך מעבר לחודש ימים בעקבות נזק מוחי טראומטי, מטבולי או אחר.

על פי התפישה הקלינית המסורתית, חולים אלה נמצאים במצב של חוסר הכרה המתאפיין בהעדר יכולת לחוות את עצמם ואת סביבתם. הם מסוגלים לבצע תנועות ספונטניות בפנים או בגפיים כגון תנועות לעיסה או חריקת שיניים – תנועות הנתפשות כטולות מטרה. האבחנה של PVSPVS איננה קבילה במידה שהחולה מפגין ולו אף במידה מועטה עקיבה בעיניים, מיקוד מבט מתמשך או תנועה רצונית. לקלינאי המנוסה, קריטריונים אבחנותיים אלה אינם אמורים להוות מכשול יוצא דופן, אך מספר מילות זהירות בכל זאת נחוצות: תשומת לב רבה דרושה בעת בדיקת חולה לאחר חבלת ראש קשה, במצב שמתאפיין בתנודתיות ברמת העוררות והמודעות,

אבחון המצב הווגטיבי

אבחנתה של התסמונת היא עדיין קלינית בעיקרה. תמציתה של האבחנה מתבססת על זיהוי תגובה לגירוי ראיתי, שמיעתי, טקטילי או שפתי אצל החולה. אין להתעלם גם מהמרכיב הסובייקטיבי של הבודק המיומן לעומת הבלתי מיומן מח, ומהשונויות בתגובה לגירויים מאידך, הנגזרת ממצב העוררות של החולה ברגע הבדיקה. מרכיבים אלה בתהליך האבחון פותחים לצערנו פתח לטעויות היות גורל.

Nancy Childs פרסמה את ממצאיה בארה"ב, לאחר שמצאה כי 18 חולים (37 אחוז) מתוך קבוצה של 49 נשאו את האבחנה PVS של מ"ו למרות היותם במצב הכרה כלשהו.

Keith Andrews וחבריהו מצאו בעבודתם ב-1996, כי מתוך 40 חולים המוגדרים במצב ווגטיבי, 17 חולים (43 אחוז) נשאו אבחנה זו בטעות בעת בדיקתם. שבעה מהם נחשבו במצב ווגטיבי למעלה משנה, ושלושה חולים מעל ארבע שנים. רובם היו עיוורים או עם פגיעה קשה במערכת הראייה. כל החולים היו מוגבלים ביותר מבחינה גופנית, אך התברר כי כמעט כולם היו מסוגלים להביע את העדפותיהם באשר לנושאים הקשורים לאיכות חייהם וכמה מהם אף היו מסוגלים לתקשר ברמה גבוהה. נתונים אלה מלמדים על הבעייתיות באבחון התסמונות וחשיבות הזיהוי של המודעות בקבוצת חולים זו.

חלק מהחולים יכול לצאת מהמצב הווגטיבי למצב קליני אחר של הכרה המוכר כ-Minimally Conscious State. מצב של הכרה מזערית מתאפיין בביטוי התנהגות מסוימים ובלתי עקביים אשר מעידים על מודעות ועל רמת הכרה מינימלית, החסרים במצב של מ"ו. הקליניקה וההסתכלות המתמשכת על ידי הרופא ושאר חברי הצוות הרב מקצועי הן עדיין הכלי החשוב והעיקרי באבחון התסמונות ובמינוע הטעויות הנ"ל.

בדיקות עזר נוספות מקובלות הן: EEG (Electroencephalography), אשר בדרך כלל מדגימה האטה ממושטת עם פעילות פולימורפית בטווח דלתא או טווח שאיננה משתנה עם גירויים חיצוניים, פרט אולי בגירוי מכאיב. בחלק מהחולים נרשמת רק פעילות מונוטונית בעלת וולטאז' מתח נמוך מאוד. בחלק אחר נצפה קצב אלפא קבוע. כבעשרה אחוזים, ה-EEG תקין לכאורה, אך חסרה אצלם חסימת קצב האלפא המתרחשת עם פקחת העיניים. עם היציאה מהמצב הווגטיבי קצב האלפא עשוי לחזור בד בבד עם חזרתן של התגובות לגירויים חיצוניים.

ה-SEPs (Somatosensory Evoked Potentials) מהווים כלי חשוב להערכת הפרוגנוזה, אם כי פחות לאבחנה עצמה. Lew וחבריו מצאו בעבודתם קשר הדוק בין הפרוגנוזה של נפגעי חבלות ראש הקשים לתוצאות ה-SEPs.

העדר תגובה ב-SEPs בעצבי המדיאנוס דו צדדי מהווה את התחזית הפרוגנוסטית הקשה ביותר באותם החולים, ומשמעותה מוות או הישארות במצב ווגטיבי בשישה החודשים העוקבים לפגיעה, וזאת בדיוק של 100 אחוז. הם אף מצאו כי ה-ERP (Cognitive Event-Related Potentials) מהווים חיזוי פרוגנוסטי רגיש ומדויק אף יותר מה-SEP.

על פי עדויות ראשוניות, השימוש ב-PET (Positron Emission Tomography) לצורך הערכה פרוגנוסטית הוא מבטיח, אף שהאמצעי אינו די זמין בפרקטיקה השוטפת וגם אין די ניסיון מצטבר בעולם ובוודאי בארץ.

אי אפשר שלא להתייחס לפרסום המדעי בכתב העת Science מספטמבר 2006, שבו הדגישו Adrian M. Owen וחבריו באמצעות MRI Functional תפקודי (fMRI), פעילות קוגניטיבית קורטיקלית אצל חולה אשר על פי כל הפרמטרים הקליניים היתה שרויה במ"ו. אזורי הפעילות הקורטיקלית שהודגמו אצלה תאמו את האזורים שנצפו בקבוצת הביקורת הבריאה למטלות זהות. עבודה זו מציבה שאלות נוקבות לרבות באשר לאבחנה עצמה ועצם ההגדרה של חוסר ההכרה, אך גם פותחת פתח להבנת התסמונות והטיפול בה.

We observed supplementary motor area (SMA) activity during tennis imagery in the patient and a group of 12 healthy volunteers (controls). We detected parahippocampal gyrus (PPA), posterior parietal-lobe (PPC), and lateral premotor cortex (PMC) activity while the patient and the same group of volunteers imagined moving around a house. All results are thresholded at $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons. X values refer to distance in mm from the midline in stereotaxic space (SOMM). (text)

SEPTEMBER 2006 VOL 313 SCIENCE 8 1402

פתופיזיולוגיה של המצב הווגטיבי

נזקים מוחיים מוקדיים (Focal Brain Injuries) מתרחשים בעקבות קונטוזיה או פגיעה בשלמות רקמת המוח וכוללים המטומות ושטפי דם אפשריים באזורים אקסטרדוראליים, סובדוראליים, סובארכנואידליים ואינטראפרנקימאליים. קונטוזיה מתרחשת בדרך כלל באפקס של הגירי ונראית כדימומים נקודתיים רבים עם התפשטות של אותם הדימומים אל עבר החומר הלבן המקורב. הנזקים הפוקאליים מתרחשים בשכבות החיצוניות של המוח ולאחר מכן מתפשטים לעומקו. הנזקים המוקדיים הם למעשה חבלה ראשונית הפוגעת ישירות בתאי המוח ובאספקת הדם לניורונים. הנזק המשני מתרחש עקב האיסכמיה והפגיעה הצטוטוקסית

מתרחשת בגלל עלייה בלתי מבוקרת של רמות הנאורו-טרנסמיטורים, כגון הגלואטמט, האספרטט והגליצין. חשוב להבין כי הנזק האקסוטלי המפושט Diffuse Axonal Injury (D.A). הוא תהליך ולא אירוע. חשוב להפנים את העובדה כי הניורונים במערכת העצבים המרכזית אצל האדם ניתנים למתיחה וכי הנזק, הגורם לנתק באקסון וליצירתם של שני ה-Retraxion Balls, לרוב אינו מתרחש בעת האירוע הטראומטי או בעקבות הפעלת כוחות הגזירה אלא שעות וימים לאחר מכן בעקבות התהליך הצטוטוקסי. יש לציין כי האקסון יכול להימתח לכדי 65 אחוז מאורכו המקורי בטרם ייקרע (Gennarelli and Graham, 1998).

הטיפול הניורופרמקולוגי

הטיפול הניורופרמקולוגי מבוסס ברובו על הניסיון הקליני המצטבר ביחידות המתמחות בטיפול בחולים אלה, על פרסומים המתבססים על תיאור מקרים וכן על עבודות מועטות מסוג של Randomized Double Blind Study, החוקרות את יעילות הטיפולים הניורופרמקולוגיים בחולים הנתונים במצב ווגטיבי. הניסיון המצטבר בעולם וכן גם הניסיון האישי שלנו ביחידה ב-30 שנות השימוש בתרופות השונות מלמד על תרומה חיובית הנובעת מהטיפולים הפרמקולוגיים.

מטרת הטיפול בשלב הראשוני היא שיפור העוררות (Arousal) והקשב (Attention), שהם המערכות הבסיסיות לקיום פעילות קוגניטיבית. בין התרופות המקובלות המשפרות את ה-Arousal ואת ה-Attention נמצא את התרופות הדופאמינרגיות כגון Amantadine, Bromocriptin, Levodopa-Carbidopa, והמעוררים הקלאסיים כגון Methylphenidate, Dextroamphetamine, Pemoline. יש גם מקום לשקול טיפול בתרופות נוגדות דיכאון כגון Amitriptyline וכן תרופות מקבוצת ה-SSRI (ה-Serotonin Specific) כגון Fluoxetine בשלבים מאוחרים יותר. התרופות השכיחות ביותר בשימוש ביחידה בבית החולים לוינשטיין הן Amantadine, Amitriptyline Methylphenidate וה-Levodopa/Carbidopa (הופך במוח לדופאמין פעיל בתהליך דקרבוקטילציה). על פי עבודתם של Meythaler J.M, ה-Amantadine גורם לסטימולציה פרסינפטית עם שחרור דופאמין בסקרןקטורות הדופאמינרגיות וייתכן אף כי מהווה דופאמין אגוניסט ישיר בפני עצמו. ה-Amantadine גורם לפסיליטציה בשחרור הדופאמין במערכת העצבים המרכזית, לעיקוב ה-Reuptake של דופאמין על ידי הניורונים וייתכן אף כי ל-Amantadine, תכונות אנטגוניסטיות לרצפטורים של ה-NMDA. תכונה אחרונה זאת מקנה ל-Amantadine יכולות הגנתיות על מערכת העצבים המרכזית כבר בשלב המוקדם של הנזק, שבו מתרחש המפל



יותר ויותר חולים שורדים את השעות והימים הקריטיים שלאחר המק המוחי, ומאחר יותר אף שבים להכרה ברמות השונות וליכולת תפקודית בכל טווחי קשת התפקוד. שינויים אלה ברמת ההכרה ובתפקוד נצפים גם לאחר תקופות ארוכות של הימצאות במצב וגטטיבי

Krimchansky et. al כי כל החולים סבלו משלפוחית היפרטונית (ספסטית) מהסוג של Upper Motor Neuron, וכי באף אחד מהנבדקים לא הודגמה Dyssynergia (זיקו-אורטוראלית. האורולטיאזיס נדירה מאוד (שני אחוזים), בעוד שהזיהומים האורינוניים שכיחים למדי (38 אחוז).

סיבוכים במערכת העיכול – סיבוכים במערכת העיכול נצפים בכ-50 אחוז מהחולים במ"ו. דימומים במערכת העיכול שכיחים בשלב החריף, אך גם בהמשך, חודשים ואף שנים אחרי קרחת הנזק המוחי. לרוב הדימום מיקרוסקופי וניתן להדגים בבירור אזוריטיס, גסטריטיס או כיב קיבה. רפלקס גסטרואזופגיאלי שכיח ואחראי לא פעם לאספירציה ברוניאלית של תוכן קיבה, בפרט אצל חולים חסרי תנועה השוכבים פרקדן מרבית הזמן. הפרעה בתפקודי הכבד שכיחה למדי ובאם אינה נתמכת בממצא של זיהום ירלי (לעתים לאחר עירוי דם רבים בשלב החריף), ייתכן כי היא נגרמת על ידי תרופות נוגדות כפיון או על ידי תרופות אחרות הניתנות בשלב החריף. תופעות של עצירות בגלל העדר תנועה או שלשולים נגרמים על ידי כלכלה היפראוסמוטית, או עקב זיהום הגורם על ידי Clostridium Difficile, שכיחות אף הן בקבוצת חולים זו.

סיבוכים מוטוריים – הפתולוגיה של הנזק המוחי היא הטרוגנית וכוללת נזק אקסונאלי ממושט, נזק קורטיקאלי מולטיפוקאלי ונזק היפוקס/אנוקסי משני. מצב זה עלול להוביל להפרעות תנועה וטונוס כגון: ספסטיות, ריגידיות, פריזיס, פלגיה ותופעות של Motor Reactivity המתבטאות בתנועות בלתי רצוניות כגון תנועות לעיסה, מציצה, גירוד, שריטה ומתיחה.

הציטוטוקסי. לכן, מומלץ לטפל ב-Amantadine מוקדם אחרי הטראומה. הטיפול באמנטדין הוא מבטיח למדי גם לאחר נזק מוחי מ-Stroke. ביחידתנו אנו נוהגים לשלב בהדרגה בין התרופות השונות, תוך שימת לב לסינרגיות הדופאמינרגיות של התכשירים השונים.

בעיות וסיבוכים שכיחים בחולים הווגטטיביים

אצל החולה הווגטטיבי צפויים סיבוכים ובעיות בתחומים שונים העלולים לסכן את חייו. בעיות אלו נעוצות בשינויים בתפקוד המוח ואילו האחרות מקורן בסיבות או בטיפול סיעודי סובאופטימלי.

סיבוכים קרדיוסקולריים – סיבוכים קרדיוסקולריים שכיחים יותר בשלב החריף בעקבות חבלת הראש בעוד החולה נתון בתרדמת, אך בהחלט עלולים להתמשך אל תוך התהליך השיקומי בהיותו במ"ו. הביטוי השכיח הוא Hyperdynamic Cardiovascular R to H I, המתבטא בעיקר ביתר לחץ דם סיסטמי עם ערכים סיסטוליים של 160 מ"מ כ"ס ומעלה. השינויים בקצב הלב מתאפיינים לרוב בטאכיקרדיה, אם כי גם ברידיקאדיה תיתכן ומשמעותה הפרוגנוסטית היא גם פעימות חדירות מוקדמות המלוות לעתים בשינויים לא ספציפיים במקטע ה-ST. על פי Kirlan and Wilson, ההיפוטלמוס והגרעין של ה-Solitary Tract הם המעורבים בתגובה ההיפרדינמית קרדיוסקולרית זו.

סיבוכים נשימתיים – בחולה הווגטטיבי ניתן לצפות בתופעות נשימתיות פתולוגיות כגון ה-Periodic Respiratory Rythms או ה-Central Hyperventilation המאפיינות פרונוזה פחותה. גם ה-Ataxic Breathing היא צורה של Periodic Respiration שאליה מיוחסת פרונוזה רעה במיוחד. מידה מסוימת של היפוקסמיה עם PO2 בין 60-80 בדם העורקי עם היפרקרביה היא הכלל. זיהום טרכאוברוניאלי הוא סיבוכ כמעט בלתי נמנע, בפרט אצל חולים אשר עברו טרכאוסטומיה.

גרונולציות טרכאליות שכיחות גם הן ועלולות להוביל להיצרות הקנה ולכישלון תהליך הדקנוולציה. טרכאומלציה ופיסטולה טרכאואזופגיאלי נצפות גם כן, אם כי בשכיחות נמוכה יותר. לעתים רחוקות ניתן להיתקל בסיבוכ הנדיר אך הקטלני של ארוזיה של ה-Innominate Artery על ידי הקנולה. זיהום ריאתי פרנימינתי הוא שכיח למדי (37 אחוז), בעוד שהמורסה הריאתית נדירה. תסחיפים על רקע של פקקת ורידים עמוקה נצפים גם הם מעת לעת.

סיבוכים במערכת השתן – העדר שליטה בסוגרים היא אחת הבעיות במצב הווגטטיבי. על הרופאים לערוך בדיקות לקביעת הקיבולת, הלחצים והטונוס של השלפוחית במטרה לא להחמיץ שלפוחית נאורוגנית העלולה לפגוע בכליות. בבדיקה אורודינמית ב-17 חולים במצב וגטטיבי, מצאו

יצירת עצם חדשה – יצירת עצם חדשה אקטופית מתרחשת בעיקר באזור המפרקים הגדולים ושכיחה למדי בחולים במ"ו. מהדיווחים ניתן ללמוד על שכיחות הנעה בין 11 אחוז ל-76 אחוז בהתאם לפרסומים השונים. הסיבה לתופעה זו אינה ברורה דיה אך Kubota et al מצא כי BMP (Bone Morphogenetic Proteins) מסוימים החיוניים לבנייתם של האיברים במהלך האמבריוגנזיס, בשיתוף פעולה עם ה-Fibroblast Growth Factors, הם האחראים ליצירתה של העצם האקטופית החדשה.

הידרקון ראש – סיבוכ שכיח בחולים במ"ו. השכיחות המדווחת בהתאם לפרסומים נעה בין 0.7 אחוזים ל-62 אחוז. הסיבות להידרקון יכולות להתחלק לשלוש קבוצות עיקריות: א. כתוצאה מדלדול החומר הלבן (Hydrocephalus (exvacuo. ב. בגלל הפרעה בזרימת הנוזל הסרברו-ספינאלי עקב התדבקויות בקרומי המוח (obstructive hydrocephalus). ג. בשל בעיות בספיגת הנוזל הסרברו-ספינאלי, כי אז מדובר ב-Normotensive Hydrocephalus. צורה זו של הידרקון היא האופיינית ביותר לחולים השרויים במ"ו.

קיימות בעיות רבות נוספות האופייניות לחולים במצב וגטטיבי הקשורות למאזן הנוזלים והאלקטרוליטים, עם היפו או היפר-נתרמיה, היפו והיפר-פוסטמיה. הפרעות המטבוליות והורמונליות עקב פגיעה בציר ההיפוטלמו היפופיזרי. חסר אימוניטרי עם דיספונקציה נאוטרופילית ורטיקולאנדוטליאלית וירידה בכומר הפרוליפריטיבי של ה-T Cells, בעיות עור, פצעי לחץ וסיבוכים מתרופות.

לסיכום, יותר ויותר חולים שורדים כיום את הנזק המוחי הקשה, בין באם מסיבה חבלתית או מסיבה אחרת. שרידות זאת ניתן לזקוף להתקדמות הרפואה ולהבנת התהליכים הפתופיזיולוגיים העומדים בבסיס תסמונת הנזק המוחי. התפתחותה של טכנולוגיה רפואית גם היא מאפשרת הגשת רפואה דחופה זמינה ואיכותית יותר. לאור זאת, יותר ויותר חולים שורדים את השעות והימים הקריטיים שלאחר הנזק המוחי, ומאחר יותר אף שבים להכרה ברמות השונות וליכולת תפקודית בכל טווחי קשת התפקוד. שינויים אלה ברמת ההכרה ובתפקוד נצפים גם לאחר תקופות ארוכות של הימצאות במצב וגטטיבי. נסיונו האישי בבית החולים מלמד כי בשנת 2004 שבו להכרה ברמותיה השונות 81 אחוז מהחולים אשר היו נתונים במ"ו פוסט טראומטי.

ד"ר בן ציון קרימצ'נסקי, היחידה לטיפול נמרץ למחוסרי הכרה, המרכז לשיקום, בית החולים לוינשטיין, רעננה

מחלת פברי

מחלת פברי מסתתרת לעתים קרובות מאחורי סימפטומים המתפרשים אחרת בטעות. מודעות לביטויי המחלה השונים בשלב מוקדם ככל האפשר עשויים להעלות את שיעור האבחנה המוקדמת והטיפול הנכון ולחסוך מהחולים כאב רב וסיבוכים סיסטמיים

ד"ר גאונה אלטרסקו

מחלת פברי (Fabry Disease (Angiokeratoma Corporis Difusum) היא מחלת אגירה ליזוזומלית תורשתית בעלת תאחיזה לכרומוזום X הנגרמת בשל חוסר באזם α -גלקטוזידאז A (α -Galactosidase A) המוביל להצטברות של Gb3 Neutral (Glycosphingolipid Globotriaosylceramide) בדפנות כלי דם קטנים, בעצבים, בגנגליוני השורשים הגביים, בתאים אפיתליאליים בפקעיות (Glomeruli) ובצינוריות הכליות ובתאי שריר הלב (מיוציטים).

זוהי הפרעה רב מערכתית מורכבת המאופיינת קלינית באירועי שבץ מוחי, בכאבים כרוניים וב-acroparesthesia, בהפרעות במערכת העיכול, בנגעי עור אופייניים (angiokeratomata), באי ספיקה כלייתית מתקדמת ובהגדלה של החדר השמאלי בלב.

טיפול בתחליף האזים באמצעות עירויים תוך-ורידיים של α -גלקטוזידאז A אנושי רקומביננטי מוריד בעקביות את רמות ה-Gb3 בפלזמה ומנקה הצטברויות החומר השומני Gb3 מאיברים שבהם קיימת שקיעה של החומר שלא עבר פירוק ובמיוחד בתאי אנדוהל בכלי דם. השפעת טיפול בתחליף האזים על רקמות שונות בעיקר על המוח אינה ברורה דיה, עובדה המצביעה על כך שיש צורך בטיפול מוקדם במהלך המחלה על מנת ליהנות מאופטימליות מקסימלית, או שמא מדובר בחוסר תגובת סיבוכים אחדים של המחלה לאנזימים המועברים דרך הווריד.

הקשר בין הקליניקה לבין הפתולוגיה

חוסר באזם α -גלקטוזידאז A גורם להצטברות של שני: Neutral (Gb3) Glycosphingolipids) (GSLs) Globotriaosylceramide ו-Digalactosylceramide-1 ברקמות שונות בגוף. הבנת ההיסטוריה הטבעית של מחלה נדירה זו אינה שלמה.

שכיחות המחלה הוערכה כ-1 מתוך 55,000-100,000 לידות זכר¹ אך זוהי כמעט לבטח תת הערכה של השכיחות האמיתית, בעיקר לגבי צורות מתונות של המחלה.

מוות המתרחש לפני גיל הבגרות מסיבוכים הקשורים למחלת פברי הוא קרוב לוודאי נדיר ביותר. רוב הזכרים החולים מתים עד סיום העשור השישי לחייהם². כ-70 אחוז מהנקבות הנשאיות חוות תסמינים של המחלה, אולם על פי רוב, הביטויים הקליניים מופיעים מאוחר ובאופן מתון יותר בהשוואה לזכרים חולים³.

ביטויים קליניים

בטבלה 1 ראו סיכום חלק המאפיינים אשר על פיהם יש להסב את תשומת לב הרופא לאפשרות קיום המחלה.

הסתמנות קלינית המעלה חשד לתסמונת פברי

הפרעות תחושה (פרסתיות) מוזרות או כאבים נוירופתיים בכפות הידיים או הרגליים, אשר מתחילים בשנות הילדות המאוחרות ומופיעים בחשיכה לחום, לחץ נפשי, פעילות גופנית, מצבי חול או מחלת חום
כחטאינור (חלבן בשתן) מתמידה, מסיבה לא ידועה
קרדיומיופטיה היפרטרופית, בעיקר כאשר קיימת הפרעה משמעותית בתפקוד הדיאסטולי*
הפרעה מתקדמת התפקוד הכליתי, מסיבה לא ברורה*
שבץ מוחי או ארוע מוחי חולף, מסיבה לא ידועה*
היסטוריה משפחתית של מחלה כלייתית קשה, שבץ מוחי או קרדיומיופטיה היפרטרופית עם תכנית תורשתית של העברה x-linked הפוגעת בעיקר, אך לא רק בכברים
כאבי בטן מתמשכים או חוזרים, המלווים בכחילות, שלשול וטמנוס

הימצאות שתיים או יותר מהתופעות הללו מעלה בסבירות גבוהה את החשד למחלת פברי בגברים ובנשים. *זאת יכולה להיות ההסתמנות הקלינית היחידה של מחלת פברי בגברים ובנשים עם וריאנט של מחלת פברי הקלאסית

כאב

הביטוי הקליני הראשון של מחלת פברי הוא בדרך כלל אפיזודות של כאב שורף או Acroparesthesia, על פי רוב בידיים ובכפות הרגליים³. Acroparesthesia יכולה להופיע כתופעה חולפת בת מספר דקות או להימשך מספר שעות. על פי רוב התופעה מזרזת על ידי מחלת חום, פעילות

בעשור השני של החיים¹⁰.

המחלה קשורה להיפרטרופיה מתקדמת של החדר השמאלי (צור 3) אשר עלולה להחמיר על ידי יתר לחץ דם עורקי. עם התקדמות המצב ליקוי מתקדם במילוי הדיאסטולי גורם לירידה בתפוקת הלב ולמוות מוקדם¹¹.



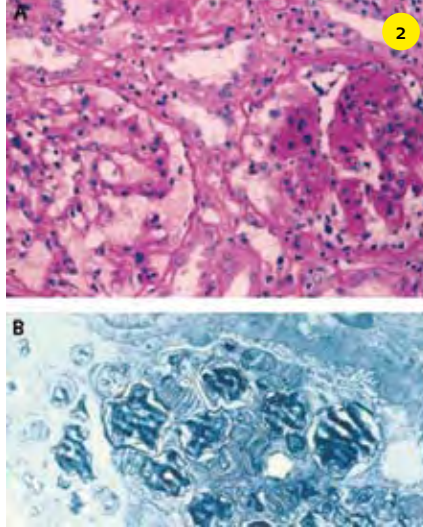
הפתופיזיולוגיה של מחלת הלב במחלת פברי אינה מובנת במלואה. אמנם נצפתה הצטברות של GSL בתאי שריר הלב¹² אך הכמות קטנה מכדי להסביר את ההגדלה המסיבית של החדר השמאלי. כישלון החדר השמאלי המוגדל להגיב לטיפול באנזימים חלופיים, אשר נצפה בחולים אחדים למרות ניקוי גלוי לעין של Gb3, מציע שתהליך אחר תורם למחלת הלב במחלת פברי¹¹ – ייתכן רמות מוגברות של Circulating Growth-Promoting Factor¹³.

התקפים איסכמיים חולפיים ושבץ מוחי

אחד הסיבוכים המצערים ביותר של מחלת פברי הוא מחלת כלי דם מוחיים (Cerebrovascular Disease)¹⁴ (ראה צור 4 בעמוד הבא). התקפים איסכמיים חולפיים ושבץ מוחי שכיחים בזכרים ובנקבות ולעולים להתרחש בגיל צעיר, גם בנקבות נשאיות¹⁵. שכיחות גבוהה של המחלה דווחה בחולי שבץ מוחי ממקור בלתי ברור אשר משפיע בעיקר על מחזור הדם הורטברי-בזילרי¹⁴. במחקר של רולף וחבריו על 721 אנשים מגרמניה בני 18–55 שנה, אשר סבלו משבץ מוחי חריף ממקור בלתי ברור, נמצאה המחלה ב-21/432 (4.9 אחוזים) זכרים וב-7/289 (2.4 אחוזים) נקבות¹⁶. המחלה פוגעת בכלי דם קטנים וגדולים וגורמת ל-Dolichoectasia של הכלים עם פיתול מוגבר. מוערך כי במהלכה יפתחו 16 אחוז מהחולים שבץ מוחי. הסיכון לשבץ מוחי גובר פי 12 ביחס לקבוצת ביקורת בת אותו גיל מהאוכלוסייה הכללית. עדיין אין הסבר לקיום הנטייה להופעת השבץ המוחי במחזור הדם האחורי. שבץ זה הוא בדרך כלל איסכמי אך מתרחשים גם דימומים תוך מוחיים, ייתכן בשל יתר לחץ דם בלתי מאוזן.

הפרעה בתפקוד כלייתי

אי ספיקה כלייתית שכיחה בעיקר בזכרים בעלי מחלת פברי^{7,2}. בדיקה מיקרוסקופית יכולה להדגים תבנית בלתי סדירה של הסתיידות פקעיות ויצירת חלל (vacuolation) בתאי האפיתל של הפקעיות והצינוריות (צור 2א). בבדיקה במיקרוסקופ אלקטרוני ניתן לגלות Membrane-Bound Membranous Inclusions ו-Concentric Lamellar בתוך תאי האפיתל של הפקעיות (צור 2ב).



הסימן הראשון הוא לעתים קרובות Isosthenuria אשר בדרך כלל מתרחשת בעשור השלישי או הרביעי של החיים. לאחר מכן מופיעה לרוב הפרשת חלבון בשתן אשר עלולה להיות חמורה. בסקירת ההיסטוריה הטבעית של מעורבות כלייתית ב-105 זכרים חולים דיווחו ברנטון וחבריו² כי בכ-50 אחוז מהחולים הופיעה הפרשת חלבון בשתן עד גיל 35 שנה ומחלת כליות בשלב סופני עד גיל 47 שנה. מודעות מוגברת ושיפור באבחנה הובילו לזיהוי תת קבוצות חשובות של חולים במחלת פברי בעלות גירסאות שונות וייחודיות לאיברים מסוימים. תוארה תת קבוצה של חולים עם אי ספיקת כליות חמורה אך בעלי מספר קטן יחסית של ביטויים לא כלייתיים של המחלה⁸. סקרים בקרב זכרים מטופלי דיאליזה על רקע מחלת כליות סופנית מסיבה בלתי ידועה גילו שבסדרות מסוימות כשני אחוזים היו חולים במחלת פברי⁹.

הפרעות קצב לבביות והגדלת שריר הלב [בעיקר של החדר השמאלי]

הפרעות קצב לבביות והפרעות בהולכה הן ביטויים שכיחים ומוקדמים של מחלת פברי ולעתים קרובות יוצרות תסמינים בשלב מוקדם,

גופנית, מצוקה רגשית או חשיפה לחום ולעתים אף על ידי חשיפה לקור. כמו כן סוגים אחרים של כאב שכיחים ומופיעים לעתים במפרקים גדולים. אופי ה-Acroparesthesia המתרחשת לסירוגין או חולפת, העדר ממצאים גופניים מוצקים וחוסר מודעות כללית לקיומה של מחלת פברי עלולים לגרום לאיחור של עשרות שנים באבחנה⁴.

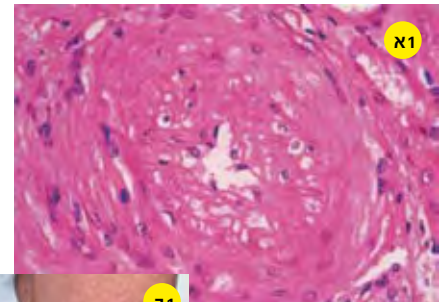
ה-Acroparesthesia דומה לזו של סוכרת ובאופן טיפוסי היא חסינה לטיפול במשככי כאב שגרתיים כמו Acetaminophen או Ibuprofen. במשברי כאב חריפים עלול להיווצר הצורך בטיפול במשככי כאב נרקוטיים כמו Codeine, Meperidine, Morphine Carbamazepine-1⁵.

תסמיני מערכת העיכול

כאבי בטן ממושכים שכיחים גם הם כתסמיני המחלה. כאבים אלה מחקים לעתים תכופות את אי נוחות הרפלקס מהקיבה לושט, את הבקע הסרעפתי או את הדלקת העוויתית של המעי הגס ולעתים קרובות מלווים בבחילות ובהקאות⁶. תסמיני מערכת העיכול אינם מגיבים היטב לטיפול בתרופות שגרתיים כנגד עוויתות, תרופות סותרות חומציות או נוגדות שלשול. יחד עם זאת, חולים רבים מדווחים על שיפור בשלשול עם טיפול ב-Loperamide או Bismuth Subsalicylate¹.

Angiokeratomata

לרוב החולים מתפתחת Angiokeratomata של העור בכיס האשכים ובאיבר המין הזכרי. הנגעים נגרמים בשל הצטברות של GSL בקירות כלי דם קטנים, בליווי ectasia והתקרנות יתר (hyperkeratosis). דגימות ביופסיה של הנגעים מראות בצורה אופיינית יצירת חלל (vacuolation) של תאי האנדותרל הנימיים ושל תאי השריר החלק במדיה (צור 1א, ב').



A הן בסיס הנימוק לטיפול באנזימים חלופיים. תוארו מעל מחצית מ-300 המוטציות בגן GLA הגורמים למחלת פברי. אם כי ניתן לעשות הכללות מסוימות, נסיונות לזהות קורלציות בין גנוטיפ לבין פנוטיפ לא היו מוצלחים במיוחד. מוטציות הגורמות למחלה קלינית קשורות למחסור ניכר בפעילות α -גלקטוזידאז A.

שארית פעילות אנזים נמוכה של חמישה עד עשרה אחוזים מספיקה כנראה למניעת הצטברות Gb3 אשר משמעותית מבחינה קלינית. עובדה זו חשובה במיוחד כאשר מושקעים מאמצים לטיפול במחלה באנזימים חלופיים או בהגברת אנזימים.

גנטיקה

בגלל שמחלת פברי נמצאת בתאחיזה לכרומוזום X ורוב המקרים אינם נובעים ממוטציות חדשות אלא תורשתיות, לרוב החולים יש קרובי משפחה שהם זכרים חולים או נקבות נשאיות. זיהוי של זכרים חולים קל יחסית בעזרת שילוב של ניתוח אילן יוחסין ומדידת פעילות α -גלקטוזידאז A בפלזמה או בתאי דם לבנים. למעשה, בהיעדר היסטוריה משפחתית ידועה, מעט מאוד זכרים חולים מאובחנים לפני בגרותם. זיהוי נקבות נשאיות קשה יותר כי לרבות מהן יש רמות נורמליות של α -גלקטוזידאז A. נוכחות Verticillata אופיינית של הקרנית (צור 6) והוכחה של ריכוזי Gb3 מוגברים במשקע שתן הן רמזים חשובים לאבחנה. יחד עם זאת, הדרך היחידה לאבחון סופי היא להוכיח שהנקבה נושאת את מוטצית גן ה-GLA.



טיפול שגרי במחלת פברי

מחלת פברי היא מחלה רב מערכתית הדורשת גישה מקיפה לטיפול. במיוחד חשובים טיפול רב עוצמה בכאבים, תשומת לב למניעת סיבוכים הנגרמים על ידי מצבי מחלה נלווים ומעקב זהיר אחר סימנים המעידים על הזדקקות החולה לטיפול בסיבוכים או במצבי מחלה נלווים.

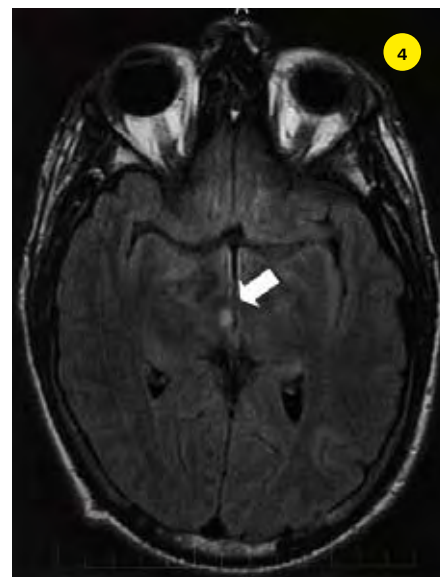
בעלי קוטר קטן, מתחילה בחולי פברי בגיל צעיר יותר בהשוואה לחולים במחלות אחרות. מעורבות כלי דם קטנים עלולה להוביל גם לשבץ מוחי שקט ולהפרעה קוגניטיבית. לפעמים החולים מאובחנים בטעות כבעלי טרשת נפוצה. לעתים קרובות נמצאת גם Dolichoectasia, הרחבה של כלי דם אופיינית לכלי דם גדולים. תסחיפים עלולים להיווצר בעורקים המורחבים, העורק עלול ללחוץ על גזע המוח ופיקיק עלול לחסום עורקים החודרים אל גזע המוח. תוארה היפר-פרפוזיה מוחית ממושכת אך גם היפר-פרפוזיה ממושכת של החומר הלבן.²⁴

α -גלקטוזידאז A

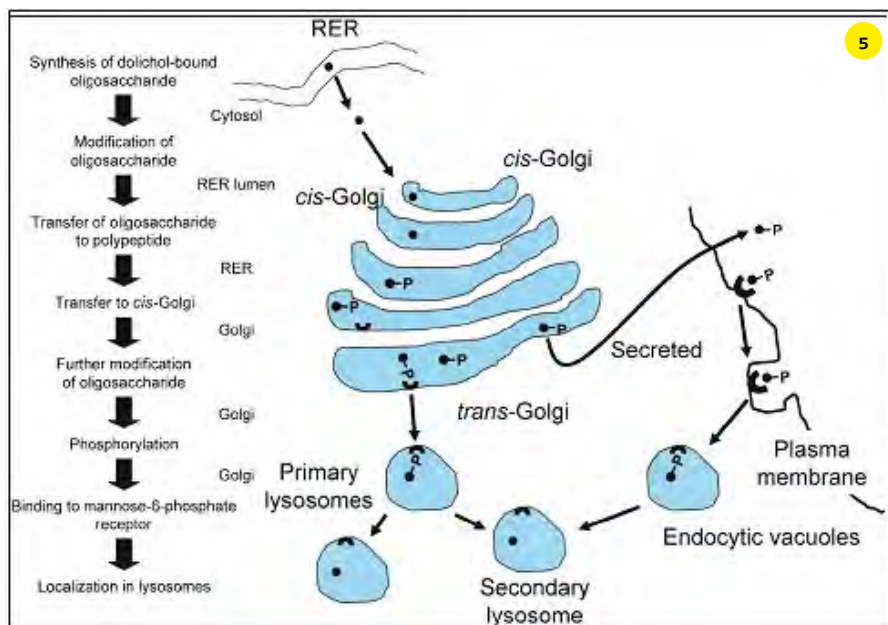
α -גלקטוזידאז A ליזוזומלי הוא גליקופרוטאין הומודימרי בלתי יציב יחסית בחום המורכב משתי תת יחידות זהות של 49-kDa. האנזים קיים במספר צורות השונות זו מזו בכמות החומצה הסיאלית (sialic acid) בשרשרות הפחמימות (צור 5).

גן ה-GLA ממוקם ב-Xq22 על הזרוע הארוכה של כרומוזום X. המוצר הפוליפפטידי הראשוני של הגן עובר Co-Translational Glycosylation בריטיקולום האנדופלזמי, עם Downstream Trimming של הפוליפפטיד ושינוי של האוליגוסכריד (כולל Mannose-6-Phosphorylation-6) של שאריות ה- (כולל Mannose-6-Phosphorylation-6) הדרוש לצורך התמקמות בליזוזומים. חלק של האנזים המזורחן מופרש מהתא ונקלט על ידי בליעה תאית (אנדוציטוזה) המתווכת על ידי רצפטורים Mannose-6-Phosphate-7 הנמצאים בקרומי התאים¹⁷ (צור 5).

ההפרשה והקליטה מחדש של α -גלקטוזידאז



מספר מנגנונים יכולים לשמש כהסבר להתרחשות שבץ מוחי בחולי מחלת פברי. יתר לחץ דם בשל אי תפקוד קלייתי הוא גורם הסיכון הכללי החשוב ביותר להתרחשות שבץ מוחי וקשור למחלת החומר הלבן, מחלת כלי דם קטנים, לדמם תוך מוחי ולאי תפקוד אנדוטליאלי. מחלת לב, הפרעות מסתמים והפרעות בקצב הלב עלולות לגרום לתסחיפים בכלי דם מוחיים. פרט לתוצאות אלו של ביטויים סיסטמיים במחלת פברי, הצטברותו של Gb3 עלולה להוביל לחוסר תפקוד מתקדם של כלי דם, הן בכלי דם קטנים והן בכלי דם גדולים, אם כי הדבר מובן רק באופן חלקי. מחלת החומר הלבן, ביטוי אופייני של כלי דם



חולים עם פגיעה כללית
1. רמת קראטינין 2. איסוף שתן 24 שעות לחלבון ולקראטינין עם חישוב היחס חלבון/קראטינין 3. כימי קראטינין 4. דם לאלקטרוליטים 5. משקל סגולי (Specific Gravity) בשתן
חולים עם פגיעה לבבית והפרעות קצב
1. אק"ג 2. ניטור הולטר 24 שעות 3. אקו לב 4. תהודה מגנטית לבבית
חולים עם אירועים מוחיים
1. הערכה נוירולוגית 2. תהודה מגנטית של המוח
חולים עם פגיעה בשמיעה
בדיקת שמיעה

טיפול באנזימים חלופיים ERT (Enzyme Replacement Therapy)

ההתקדמות החשובה ביותר בטיפול במחלת פברי היא הנהגת הטיפול באנזימים חלופיים. פותחו שני מוצרים: Agalsidase α ו-Agalsidase β שתי גירסאות של α -גלקטוזידאז A אנושי המיוצרות בטכניקות שונות על ידי שורות תאים מהונדסים גנטית. הרצפים הראשוניים של חומצות האמינו של מוצרי הגן הם זהים אך מבנה שרשרות הצד האוליגוסכרידיות שונה¹⁸. בהשוואה ל-Agalsidase α , Agalsidase β מכיל שיעור גדול יותר של שאריות Mannose-6-Phosphate הדרושות לקליטה של אנזים המגיע מבחוץ והוא נקלט בקלות רבה יותר על ידי פיברובלסטים של עור הגדלים בתרבויות.

המנות המומלצות של Agalsidase α ו-Agalsidase β הן 0.2 מ"ג לק"ג ו-1.0 מ"ג לק"ג, פעם בשבועיים, בהתאם. רק Agalsidase β מאושר לשימוש כטיפול במחלת פברי בארה"ב, על אף ששני החומרים מאושרים לשימוש קליני במדינות אחרות.

מחקרים קליניים אקראיים בעלי בקרת איבוב (פלצבו) ומחקרי הארכה גלויי תווית ממושכים יותר על שני המוצרים הראו שעירוי תוך ורידי של האנזימים, פעמיים בשבוע, קשור לירידות בלתי שנויות במחלוקת ברמות Gb3 במשקעי פלזמה ושתן ובהצטברות של GSL בתאי אנדודתל נימיים, בתאי פקעיות הכליה ובתאי אפיתל של צינוריות הכליה (19,20). השפעות אלו של טיפול באנזימים חלופיים חוזרות על עצמן באופן עקבי. יחד עם זאת המשמעות

בגלל שמחלת פברי נמצאת בתאחיזה לכרומוזום X ורוב המקרים אינם נובעים מחוטציות חדשות אלא תורשתיות, לרוב החולים יש קרובי משפחה שהם זכרים חולים או נקבות נשאות. זיהוי של זכרים חולים קל יחסית בעזרת שילוב של ניתוח אילן יוחסין ומדידת פעילות α -גלקטוזידאז A בפלזמה או בתאי דם לבנים

(Glucosylceramide); רשום באירופה מאז 2002 כ-Miglustat, שם מסחרי: Zavesca). ניסויים על עכברים חולים במחלת פברי הראו כי טיפול ב-N-Butyldeoxynojirimycin מנע באופן חלקי את הביטוי הפנוטיפי על ידי הורדת אכסון ה-Globotriaosylceramide Storage באנדודתל.

טיפול בהגברת (לכוי) אנזימים Enzyme Enhancement - (Chaperone) Therapy

חוקרים רבים הראו כי מוטציות אחדות בגנים של GLA מובילות לערעור, להצטברות ולפירוק טרם עת של אנזים פוליפפטיד מוטנטי הפעיל כקטליזטור. שיטות המכוונות למניעת הפירוק המוקדם באמצעות ייצוב פרמקולוגי של החלבון המוטנטי העלו באופן ניכר את שארית פעילות של ה- α -גלקטוזידאז A²⁵. מאחר שרמת פעילות האנזים הנדרשת למניעת המחלה היא נמוכה יחסית (עשרה אחוזים), ניתן לצפות לעצירת ההתקדמות מחלת פברי גם מעלייה צנועה בפעילות האנזים המושגת באמצעות תמיכה נלווית זו. טיפול זה נמצא עדיין בשלבי מחקר ואינו זמין לשימוש קליני.

לסיכום, מחלת פברי היא הפרעה רב מערכתית חמורה באכסון ליזוזומלי המערבת בעיקר את מערכת העצבים, הלב והכליות. טיפול באנזימים חלופיים באמצעות עירויים תוך ורידיים של α -גלקטוזידאז A אנושי רקומביננטי מוביל לשיפורים ניכרים ב-acroparesthesia ובתסמיני מערכת העיכול ועשוי לייצב את הפעילות הכלייתית. מחלת פברי מסתגרת לעתים קרובות מאחורי סימפטומים המתפרשים אחרת בטעות. מודעות לביטוי המחלה השונים בשלב מוקדם ככל האפשר עשויים להעלות את שיעור האבחנה המוקדמת והטיפול הנכון ולחסוך מהחולים כאב רב וסיבוכים סיסטמיים.

מחקר נוסף להבנת היווצרות המחלה מתחייב לאור שאלות רבות שנותרו עדיין ללא מענה מספק.

ד"ר גאונה אלטרסקו, היחידה לגנטיקה רפואית, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים

הקלינית של השינויים ברמות ה-Gb3, ובמיוחד השינויים בתאי אפיתל הנימים, אינה ברורה. תוצאות של מחקר תצפיתי גדול על חולות במחלת פברי סימפטומטיות לא הראו קשר בין רמות Gb3 בפלזמה או inclusions בתאי אפיתל של כלי דם בעור לבין חומרת התסמינים²¹. טיפול באנזימים חלופיים נמצא קשור לירידה ניכרת בכאב של מערכת העצבים בזכרים חולים ולשיפור מובהק מבחינה סטטיסטית בפעילות עצבים היקפיים. הקלה בתסמיני מערכת העיכול היא אחת ההשפעות המועילות, המוקדמות והעקביות מאוד של טיפול באנזימים חלופיים^{20,19}. יחד עם זאת האירועים המוחיים (CVA) התרחשו במספר מטופלים למרות הטיפול²².

אף על פי שנראה כי מצבם של חולים עם תפקוד כלייתי תקין או בעלי אי ספיקת כליות קלה בלבד נשאר יציב במהלך קבלת טיפול באנזימים חלופיים, התפקוד הכלייתי מידרדר באלה בעלי קצב סינון פקעיות (Glomerular Filtration Rates) נמוך מ-60 מיליליטר לדקה, אם כי אולי בקצב איטי יותר בהשוואה לחולי פברי בעלי אותה רמה של אי ספיקת כליות אשר אינם מטופלים באנזים. תוצאות מחקר אקראי ומבוקר על טיפול ב-Agalsidase β שהתפרסמו לאחרונה מראות שהואט קצב ההתקדמות אל התוצאה הקלינית המורכבת של סיבוכים כלייתיים, לבביים, סיבוכי כלי דם מוחיים ומוות בחולים בעלי אי ספיקת כליות ביונית עד חמורה²³.

טומוגרפיה על ידי פליטת פוזיטרונים ומחקרי Transcranial Doppler הראו עלייה פרדוקסלית בזרימת דם אזורית במוח ו-Dysregulation של מסלול תחמוצת החנקן בחולי מחלת פברי (24). תופעות אלו נעלמו עם טיפול באנזימים חלופיים. משמעותם הקלינית של ממצאים אלה אינה ברורה.

טיפול בעיכוב המצע Substrate Inhibitor - Therapy

גישה טיפולית חלופית זו מכונה גם Substrate Reduction Therapy ומבוססת על ירידה חלקית בייצור Glucosylceramide ומטבוליטים עוקבים. מדובר בנטילה דרך הפה של מעכב ייצור ה-N-Butyldeoxynojirimycin



פרונט פגוע

שלוש תסמונות התנהגותיות
(אורביטו-פרונטלית,
דורסו-לטרלית ופרונטלית
מדיאלית) וסימפטומים
התנהגותיים נוספים קשורים
כולם לתפקוד לקוי ולפגיעה
באונות המצח. ד"ר ירמי הראל
סוקר את ההפרעות השונות

ד"ר ירמי הראל

הפרעות בתפקוד אונות המצח

אונות המצח היא האונה הגדולה ביותר במוח האנושי והיא תופסת כשליש מכלל נפחו של המוח. מבחינה פילוגנטית, היא מתפתחת ומבשילה ועוברת מיאליניזציה מאוחר יותר משאר חלקי המוח. אונות המצח גדלות במהלך חייו מן הלידה עד סביבות גיל 25. כדי לבצע כל פעילות רצונית מאורגנת, יש צורך בהערכה של מצב הסביבה, אינטגרציה של הפרספציה הנוכחית עם מידע צבור מהעבר, וכן ניתוח המצב הרגשי שבו מצוי הפרט. אונות המצח מתווכות התנהגויות שהן מיוחדות לבני האדם. היא נקודת המוקד לשילוב בין מידע מהסביבה החיצונית, המילייה הפנימית של הגוף והעולם הרגשי של הפרט. אונות המצח מניעה התנהגויות שפועלות על הסביבה ומשנות אותה. היא אחראית לטווח רחב של התנהגויות, ואי תפקודה יגרום לבעיות תפקוד בתחומים רבים: יכולת התנועה, שפה וזיכרון וכמובן התנהגות, מוטיבציה, מצב רוח וקוגניציה (ראו טבלה מס' 1).

תסמונות כרה-פרונטליות

שלוש תסמונות התנהגויות קשורות לפגיעה באונות המצח (ראו טבלה מס' 2):

< תסמונת אורביטו-פרונטלית המאופיינת בחוסר עכבות ואימפולסיביות.

< תסמונת דורסו-לטרלית המאופיינת בפגיעה בתפקודים הקוגניטיביים והתפקודים הניהוליים.

< תסמונת פרונטלית מדיאלית המתבטאת בעיקר באכסיה ואקיניזיה.

כל אחת מהתסמונות הללו מופיעה כאשר יש פגיעה מתאימה באזור המיוחד באונות המצח. לפעמים נראה התנהגויות דומות לתסמונות אלו בפגיעות בגרעין הקאודט, בגלובוס פלדוס ובתלמוס, שהם האזורים המקושרים לאונות המצח. לכן, תסמונות אלו הן סמנים לפגיעה גם במערכת הקשרים הפרונטליים-סוב קורטיקליים, ולא מיוחדות לפגיעה פרונטלית בלבד.

חשוב לציין שתסמונת פרונטלית מבודדת היא נדירה. מעט מחלות גורמות לפגיעה רק באזור אחד באונה הפרונטלית. לכן, לרוב נראה תסמונות מעורבות המשלבות סימנים מכל אחת מהתסמונות השונות. כמו כן, במרבית המקרים ובעיקר בחבלות מוח טראומטיות, הפגיעה הפרונטלית היא דו-צדדית.

התסמונת האורביטו-פרונטלית

מבחינה התנהגותית, המאפיין העיקרי בתסמונת זו הוא חוסר העכבות של החולה. חולים אלה לוקים בשיפוט חברתי, מתנהגים בחוסר טקט ובצורה שאינה ראויה. הם מעירים הערות לא תואמות, יכולים להתנהג באופן אנטי סוציאלי ומציגים סגנון מחוספס ולא אישי ביחסים

שני אירועים בתולדות הרפואה המודרנית ב-150 השנים האחרונות מלמדים אותנו על הקשר הרב בין אונות המצח של המוח והתנהגות. האירוע הראשון התרחש בשנות ה-40 של המאה ה-19, כאשר עובד רכבת אמריקאי בשם פיניאס גייג' (Phineas Gage) נפצע כתוצאה מפיצוץ שלא תוזמן כהלכה. מוט מתכת פילח את ראשו וחדר מתחת לעצם הלחי לאונה המצחית של מוחו, עבר דרכה ויצא מבעד לגולגולת. המוט חלף במהירות ופגע ברקמות הסמוכות, מבלי לגרום לנזק דיפוזי במוח. גייג' לא איבד את הכרתו והחלמתו הגופנית היתה מצוינת, אבל הפגיעה הפכה אותו מאדם שהיה מנהל ועובד למופת, עם יכולות ניהול ותכנון מצוינות, לנווד שיכור. הרופא שלו תיאר את גייג' כ"עקשן, טרחן ועם זאת גחמני, הפכפך, מתנדנד, אשר בתכונותיו רוקם תכניות רבות לעתיד אשר ננטשות עוד טרם שסיים לתכנן... ילד ביכולתו השכלית, אך עם התשוקות החייתיות של גבר חזק". הוא מסיים באומרו שחבריו ומכריו של גייג' לא מכירים כלל את האדם שנולד כתוצאה מן הפגיעה - "Gage was no longer Gage".

האירוע השני התרחש בשנת 1936, בעידן שקדם להופעת התרופות הניירולפטיות, כאשר ניירולוג פורטוגזי בשם אגס מוניז הציג ניתוח חדשני "לויקוטומיה כרה-פרונטלית", שבהמשך כונתה גם לובוטומיה, כדרך טיפולית בחולים הסובלים מסכיזופניה כרונית. בניתוח מבצעים חתך באונות המצח ומנתקים קשרים שלה עם חלקים אחרים של המוח. תוצאת הניתוח היתה שינוי התנהגותי בחולים וירידה בהתנהגות התוקפנית שלהם. הניתוח הפך לפופולרי בשנות ה-40 של המאה הקודמת וזיכה את ממציאו בפרס נובל לרפואה בתחום הפיזיולוגיה בשנת 1947.

הופמן (1949) מסכם את הקליניקה והתוצאות של ניתוחים אלה: "חולים אלה הפסיקו להיות נסערים מהקונפליקטים הנפשיים שלהם וכן הראו יכולת מועטה בלבד לכל חוויה רגשית כלשהי. הם מתוארים על ידי הצוות המטפל בהם כמשעממים, אפטיים, מחוסרי אנרגיה, ללא כל הנעה, שקטים ומאולפים, ילדותיים, פסיביים, חסרי מטרה והתכוונות, ללא כל ספונטניות ותלותיים עד מאוד".

מעניין לציין שמוניז נורה בעמוד השדרה על ידי אחד ממטופליו וסיים את חייו בכיסא גלגלים כשהוא סובל מפאראפליגיה. בהמשך, בשנות ה-50 וה-60, עם הכנסת התרופות הניירולפטיות, וההתנגדות הרבה שהובעה כנגד התהליך הזה, חלה ירידה דרסטית בביצוע ניתוחים אלה.

עם הסובבים אותם. הם מפגינים אאופוריה ולפרקים עליצות וצחקנות בלתי תואמת (Witzelsucht). יש להם התעסקות מינית מוגברת עם ג'סטות מיניות והערות מילוליות מיניות לא תואמות, לרוב, ללא התנהגות מינית אגרסיבית. תסמונת אורביטו-פרונטלית קשורה גם עם התנהגויות חיקוי (Utilization behavior) ודחף בלתי רצוני לגעת ולהרים חפצים בסביבה החולה ולהשתמש בהם, ללא כל תובנה. חולים הלוקים בתסמונת זו לקויים ביכולתם לגלות האפטיה לזולת, הם סובלים מלביוליות רגשית ואפקטיבית, ממעברים מהירים בין מצבי רוח מנוגדים, ולפרקים ממצבים מאניים או היפומאניים. אימפולסיביות וקושי בתובנה ובפקרה על ההתנהגות קיימים אף הם. מבחינה נייורופסיכולוגית כמעט שאין פגיעה. תפקודי שפה, זיכרון ויכולות קוגניטיביות לרוב שמורות. אם תהיה בכל זאת פגיעה קוגניטיבית, היא תתבטא באימפולסיביות, מוסחות יתר וחוסר אכפתיות לגבי איכות ביצוע המטלות.

חולים הסובלים מפגיעה אורביטופרונטלית כתוצאה מחבלה או תהליך תופס מקום, יסבלו לרוב גם מאאוסמיה (תתרנות).

תסמונת ההתקמרות המצחית [Frontal Convexity]

הפגיעה באזור הדורסולטרלי תגרום להפרעות בתפקוד הקוגניטיבי ובתפקודים הניהוליים (Executive Functions). הפגיעה המשמעותית ביותר הקשורה בפגיעה באזור זה היא הפגיעה ביכולת התכנון וצפיית העתיד. החולה חי את חיי הרגע ואינו מסוגל לתכנן כל מהלך חדש, לשמור אותו במוחו ולהביא אותו לידי ביצוע. הדבר מתבטא במרבית התחומים: שפה, התנהגות וחשיבה לוגית.

ברור כיום שאזור זה נוטל תפקיד מרכזי גם בארגון ההתנהגות בזמן. תפקיד זה מתרחב לכל הפעולות הרצוניות של בן האדם, בכל המקומות; תנועת השלד, תנועות העיניים, הדיבור וכמובן החשיבה הלוגית. בכל מקום שיש צורך לתאם

פעולות, הדבר קשור לאזור הדורסו-לטרלי של האונה הפרונטלית. הדבר חשוב שבעתים כאשר מדובר בהתנהגות חדשה ויש אי בהירויות בדרך. האזור הדורסולטרלי הוא האזור האחראי על זיכרון העבודה (Working Memory), המאפשר החזקה של מידע מגוון בו זמנית במוח ומאפשר להגיב על המתרחש בעולם החיצוני על סמך ייצוגים מן העבר. זיכרון העבודה משחרר אותנו מן התלות המיידית בסביבה והופך את היצור האנושי לחופשי וליצירתי יותר.

התסמונת הפרונטלית מדיאלית

אפאתיה היא הסימן האופייני לתסמונת זו והיא קשורה לפגיעה באזור ה-Anterior Cingulate Cortex. לאפאתיה יש מרכיבים אפקטיביים, רגשיים, קוגניטיביים ומוטוריים. המרכיבים האפקטיביים כוללים הבעת פנים שטוחה ולא משתנה. המרכיב הרגשי לאפטיה מתבטא בהשטחה רגשית ובחוסר עניין והתרגשות או כל מרכיב רגשי אחר לגבי כל גירוי או אירוע (שלילי או חיובי). המרכיב הקוגניטיבי לאפאתיה מתבטא בהפחתה של חשיבה יצירתית ויוזמת, ירידה בסקרנות, הפחתה בעיסוקים הקודמים (חברתיים, תעסוקתיים ועיסוקי פנאי), חוסר רצון ללמוד דברים חדשים והתנסות בחוויות חדשות; חוסר עניין בעתיד, בהתחייבויות קודמות וחוסר דאגה לשלמות הגופנית ולבריאות. המרכיבים המוטוריים לאפאתיה כוללים חוסר מאמץ ופרודוקטיביות; קושי בהתמדה בפעילויות ותלות באחרים כדי להיות פעיל.

מעורבות של האזור ה-Supplementary Motor של האונה הפרונטלית-מדיאלית תגרום גם אקינזיה. באקינזיה יש הפחתה בתנועות הספונטניות של הגוף. פגיעה דו-צדדית באזורים אלה תגרום ל-Akinetic Mutism.

מבחינה נייורופסיכולוגית נראה כמובן את ההשלכות של הפגיעה בייזמה ובמוטיבציה, הפחתה בהתנהגות מכוונת מטרה, פגיעה בשטף המילולי ולפרקים פרסברציות (חוסר יכולת לעצור ולשנות מטלה).

סימפטומים התנהגותיים הקשורים לתפקוד לקוי של אונת המצח

בנוסף לשלוש התסמונות הפרונטליות שהוזכרו לעיל, יש מספר סימפטומים ותסמינים התנהגותיים שיכולים להתלוות לפגיעה באונת המצח. לא אתייחס בסקירה זו להפרעות בשפה ובזיכרון אלא להפרעות בהתנהגות. קונפולציות ופאראמניה רה-דופליקטיבית הן הפרעות שקשורות גם להפרעות בזיכרון ויכולות לקרות כתוצאה מפגיעה פרונטלית. קונפולציות

שני התנהגויות	אזור באונה הפרונטלית של חוסר תפקוד
הפרעה בתפקודים ניהוליים	אזור דורסו לטרלי פרה-פרונטלי
הפרעות בזיכרון	
הפרעה ביכולת שליפת המידע	אזור דורסו לטרלי פרה-פרונטלי
אזור דורסו לטרלי פרה-פרונטלי	
אמנזיה	פורניקס או Medial Forebrain
קונפולציות	אזור דורסו לטרלי פרה-פרונטלי
Reduplicate paramnesia	פרונטלי ימני
תפקודי שפה	
אפיזיה של ברזקה	קורטקס פרה-מוטורי פרה-פרונטלי שמאלי תחתון
אפיזיה מוטורית טרנס-קורטיקלית	אזור מדיאלי או מעל אזור ברזקה
אפמיה	אזור ברזקה
דיספרוזדיה	קורטקס פרה-מוטורי פרה-פרונטלי ימני
אפרקסיה אידיאומוטורית	
אפרקסיה סימפטטית	אזור פרה מוטורי שמאלי
אפרקסיה קלזולית	קורפוס קלזום
הפרעות נייורופסיכיאטריות	
חוסר עכבות	אזור אורביטו-פרונטלי
אפטיה	אזור מדיאלי פרונטלי
מניה	אזור פרונטלי מדיאלי תחתון ימני
דיכאון	אזור דורסו לטרלי פרה-פרונטלי, קאודט אורביטו פרונטלי
הפרעה טורדנית כפייתית	אזור אורביטו-פרונטלי
סכיזופרניה	אזור דורסו לטרלי פרה-פרונטלי
קטטניה	אזורים פרונטליים שונים ורבים
שונות	
פרסברציות	אזורים פרונטליים שונים ורבים
הזנחה (Neglect)	אזורים פרה פרונטליים דורסו-לטרליים ומדיאליים
הפרעות נייורולוגיות אלמנטריות	
המיפריזיס	קורטקס מוטורי
הפרעות במבט (Gaze)	Frontal eye fields
רפלקסים פרימיטיביים	אזורים פרונטליים שונים ורבים

טבלה מס' 1. סימפטומים וסינדרומים התנהגותיים עיקריים הקשורים בחוסר תפקוד האונה הפרונטלית

ודה-מיאלינזציה, יכולים לפגוע בשתי האונות הפרונטליות. לכן, מרבית התסמונות הפרה-פרונטליות כוללות פגיעה דו-צדדית. גם חסימה וסקולרית המערבת את העורק הקדמי יכולה לגרום לפגיעה פרונטלית דו-צדדית. התסמונות האורבטו-פרונטלית נגרמת מנזק לחלק התחתון של האונה הפרונטלית המונח על הגג הגרמי של האורביטה. גג האורביטה משמש כרצפת החלק הקדמי של הגלגלת. הסיבה השכיחה ביותר לפגיעה באזור זה היא חבלת מוח קהה עם קונטוזיה לקורטקס המצחי התחתון. הסיבה השנייה בשכיחותה לפגיעה באזור זה היא גידול שמתחיל באזור ההיפופיזה, עצב הריח או ה-sphenoid ridge. הגידול השכיח הוא מניגיומה או אדנומה. מפרצת של העורק המקשר הקדמי יכולה אף היא לשמש כתופסת נפח ולוחצת על האזור הזה. כמו כן, דימום ממפרצת כזו יכול לגרום לנזק אורבטופרונטלי וכן לאזור מדיאלי. דמנציה פרונטו-טמפורלית יכולה גם היא לגרום לתסמונות אורבטופרונטלית.

טיפול בפגיעות פרונטליות

אין כל טיפול ספציפי להפרעות שנגרמות מפגיעות של האונה הפרונטלית ולתסמונות השונות שהוזכרו. בכל המקרים יש לעשות מאמץ כדי למצוא את האטיולוגיה להפרעה. במקרים של גידולים והידרצפלוס, הגידול או הכנסת דלף יכולים להביא לשיפור ניכר בהפרעת ההתנהגות.

תרופות פסיכוסטימוולנטיות יכולות לשפר את כריחת הפרעות הקשב שמתלוות לתסמונות הללו. מספר רב של תרופות נוסו כדי לטפל בהתנהגות חסרת עכבות אצל חולים הסובלים מפגיעה אורבטו-פרונטלית; תרופות נוגדות פסיכזה, בנזודיאזפינים, בוספירון, קרבמזפיין ליתיום ושאר התרופות מייצבות מצב הרוח, חוסמי בתא ותרופות נוגדות דיכאון. בחלק מן המקרים דווח על הצלחה חלקית, אבל אף מדיניות טיפול לא זוכה להעדפה.

חולים אפאתיים וחסרי מוטיבציה מגיבים לתרופות דופאמינרגיות כמו אמנטדין ולבנדיפא וכן לתרופות פסיכוסטימוולנטיות מקבוצת האמפטמינים כמו כן דווח על שיפור מסוים עם תרופות נוגדות דיכאון הפועלות על המערכת הנוראדרגית כמו נורטילין. הטיפול התרופתי צריך להיות משולב עם טיפול פסיכותרפי התנהגותי, שבו יש לנסות להבנות את הסביבה החיצונית של החולה ולנסות למנוע מצבים פתוחים ומצבים שבהם נזקק לתפקודים ניהוליים ולפתרון בעיות. כמו כן יש להיעזר במידע שמסופק למשפחה, טיפול משפחתי ו/או טיפול לכן הזוג.

ד"ר ירמי הראל, פסיכיאטר, בית החולים השיקומי לוינשטיין, רעננה

אזור פרה פרונטלי	הפרעה קלינית
קורטקס אורבטו-פרונטלי	חוסר עכבות וירידה בבקרה העצמית על ההתנהגות
	אימפולסיביות
	התנהגות חסרת טאקט וירידה ברגישות הבינאישית
	שיפוט חברתי פגום
	הפחתה בתבונה וביכולת האינטרוספקציה
	אי שקט
ההתקמרות הדורסו-לטרלית הפרעה בשליפת המידע	גליות אפקטיביות, היפומניה ודכאון
	הגינה עצמית יורדה הזנחה בטיפוח העצמי
	הפרעה בשליפת המידע
	הפרעה ביכולת לשנות דפוס חשיבה כתגוב לשינוי המשימה הסביבתית
	הפרעה בתכנון, בצפיית העתיד ובפתרון בעיות
	ירידה ביכולת החשיבה המופשטת, קונקרטיזם
קורטקס פרונטלי מדיאלי ירידה בעניין	הפחתה בבקרה ובשליטה הקוגניטיבית
	ירידה בקשב ובזכרון העבודה
	דכאון
	ירידה בעניין
	ירידה במוטיבציה ובשאתנות
	ירידה ביצימה
	ירידה בפעילות, אפסיות
	ירידה בהתמדה וביכולת לשמר משימות
	צמצום והשטחת העניין הרגשי
	קהות רגשית

טבלה מס' 2. מאפיינים התנהגותיים של תסמונות פרה-פרונטליות

מתרחשת בתגובה לאירועים הבאים מבחץ ללא יכולת התבוננות על התוצאות. האפזיה הרטס-קורטיקלית בתסמונות הפרונטלית המדיאלית מאופיינת בהפחתה ביכולת בדיבור ספונטני (הנוצר ביחס לסכמות הפנימית), אבל עם חזרתיות מוגברת, פרסברטיביות ואקולליה (חזרה על גירוי חיצוני). לחולים עם תסמונות דורסו-לטרלית יש יכולת שליפת מידע מופחתת ואיטית וכן יצירת רשימת מילים על פי קריטריון (הקשורה להסתכלות פנימה), בעוד שהם משמרים את יכולת הזיכרון לזיהוי על פי תמונה חיצונית ועל פי רשימת מילים (הקשורה לגירוי הבא מבחץ). כך שכל שלוש התסמונות משתפות אובדן השליטה הרצונית והבקרה על ההתנהגות והן יוצרות תלות בסביבה החיצונית כדי להגיב.

הבנה זו היא חשובה באספקט הטיפולי כיוון שהכלל הראשון בטיפול בחולים עם פגיעה פרונטלית הוא הבניית המסגרת החיצונית שלהם.

אטיולוגיה של פגיעות פרונטליות

כמעט כל המצבים המשפיעים על האונה הפרונטלית, כולל חבלת ראש, גידול, זיהום

יכולות להיות משני סוגים: מן הסוג של "בושה", "רגעיות", שבהם החולה מפברק תשובה המבוססת על עברו, או מהסוג ה"פנטסטי" שבהם החולה מעלה תוכן ביזארי, מקאברי ובלתי אפשרי. מחקרים הראו שקונפולציות נמצאות יותר בקורליציה למצבים שבהם אין בקרה עצמית טובה, מאשר למצבי הפרעה בזיכרון אצל חולים עם פגיעה פרונטלית.

פאראמניה רה-דופליקטיבית היא הפרעה בהתמצאות המרחבית, כאשר החולה משוכנע שהסביבה הנוכחית שלו ממוקמת במקום אחר, לרוב קרוב לביתו. ברוב המקרים מדובר בפגיעה פרונטלית המשולבת עם פגיעה פריאטלית ימנית.

הפרעות במצב רוח הן אופייניות לפגיעה פרונטלית, בעיקר באזור האורבטו-פרונטלי. חולים אלה יכולים להפגין אאופוריה, אי שקט, גליות ולביליות אפקטיבית. כמו כן אפקט לא תואם, צחקנות ועליצות בלתי תואמת (jocularity).

פגיעה משותפת נוספת לכל אחת מן התסמונות הללו היא אובדן היכולת לייצר סכמה פנימית התנהגותית, המסוגלת להשתנות על פי דרישות המציאות החיצונית. לפיכך, האימפולסיביות של אנשים הסובלים מהתסמונות האורבטו-פרונטלית

עצבים בכביש

ד"ר אלכסנדר גוראריה, פרופ' יוסף ריבק

מחלות נוירולוגיות רבות מלוות בהפרעות מנטליות, ליקויים בזמן תגובה, זיכרון וראייה, שעלולים להשפיע לרעה על יכולת הנהיגה. מצבים אלה כוללים פגיעות סטרוקטורליות עקב מחלות מוח שונות וכמובן מחלות נפש. מהן הבדיקות הנוירולוגיות שיש לבצע ועל מה לדווח למכון הרפואי לבטיחות בדרכים

אצלו מחלה וסבור כי אותו אדם עלול בנהיגתו לסכן את עצמו או את זולתו מחמת אותה מחלה, ידווח על המחלה לרשות שקבע שר הבריאות... למשרד הרישוי או למכון הרפואי לבטיחות בדרכים". חשוב לציין כי הכוונה בסעיף זה היא לכל רופא שמטפל או מאבחן את הנהג ולא רק רופא המשפחה. במידה שהרופא חושד שקיים סיכון רפואי או נפשי בנהג המטופל, חובתו לדווח, למרות שהדבר נוגד את החיסיון הרפואי. לצערנו, אחוזי הדיווח אינם גבוהים. קיים גם חשש שמטפל לא מדווח על מצבו האמיתי כדי שלא ידווחו עליו למרב"ד (המכון הרפואי לבטיחות בדרכים. זאת, כנראה, אחת הסיבות לאחוזי הדיווח הנמוכים. כך נוצר מצב שבו מטופלים בסיכון לא מקבלים כלל טיפול ורמת מסוכנותם רק גוברת. בשם האינטרס הציבורי אנו סבורים שיש להחיל חובת דיווח על

סיכון גבוה לתאונות דרכים. יש לציין שמשפטיים קבעו כי "הזכות להיות בעל רשיון נהיגה אינה מן הזכויות המוענקות לתושב בארץ עם לידתו. על כל נהג להוכיח בנהיגתו ובהתנהגותו כי ניתן ליתן בידי ההגה ובכך לקבל שליטה מסוימת על חייו הוא וחיי שאר המשתתפים בדרך". משום כך קובע החוק שכל נהג חייב לדווח למשרד הבריאות או משרד התחבורה על כל שינוי במצבו הבריאותי, על מנת להפעיל שיקול דעת או החלטה לגבי המשך נהיגה. בפועל, מספר הנהגים המדווחים על שינוי במצבם הרפואי במדינה קטן ביותר. הפחד לאבד את רשיון הנהיגה גובר לפעמים על שיקול הדעת והאחריות. כאן יש לציין שותף נוסף לחובת הדיווח והוא הרופא, בהתאם לסעיף 12'ב' לפקודות התעבורה: "רופא המטפל באדם שמלאו לו 16 שנה והוא מאבחן

ת אונות דרכים הפכו בשנים האחרונות למגיפה הצוברת תאוצה. ארצנו זוכה לדירוג מהגבוהים בעולם, הן בצפיפות כלי הרכב על הכבישים והן במספר תאונות דרכים. תאונות הדרכים הן תוצר של שילוב בין שלושה גורמים: מצב הכבישים, מצב הרכב והגורם האנושי. על סמך סקרים שנערכו על ידי גורמים כמו משרד התחבורה והמשטרה, מסתבר שלגורם האנושי משקל מכריע בתאונות. בנושא כשירות לנהיגה, אין מדובר בבקרה המאיימת על זכויות הפרט, אלא במיון וסינון אנשים שעלולים להיות סיכון לעצמם ולאחרים. במשך השנים מצטבר ידע בעולם ובארץ בהקשר לזיהוי ואיתור מוקדם של גורמים הקשורים לעילות לתאונות, לרבות הגורם האנושי. קיים אינטרס ציבורי מובהק באיתור נהגים בעלי

כל מי שבא במגע אבחוני או טיפולי עם נהג בסיכון ובכלל זה, פסיכולוגים, עובדי רוחה ואחרים. מובן שעומדת כאן לדין שאלת זכות הפרט. אך לעומתה, עומדת זכות הציבור לא להיפגע ובעינינו היא עדיפה. החוק, לדוגמה, מאפשר לכפות מתן חיסון, אם יש חשש לפגיעה בציבור בשל התפשטות מחלה מסוכנת או אם מדובר על מגפה שהדרך היחידה לעצור אותה היא לטפל במחולל, כמו בכל מחלה זיהומית.

מטרת מאמר זה לקבוע קווים מנחים שיסייעו לרופאים לאתר בני אדם העלולים בנהיגתם לסכן את עצמם או זולתם כתוצאה ממחלה, כמו גם להזהיר אותם לגבי הסכנה, לבקשם להפסיק לנהוג ולהחליט מתי לדווח אותם לגורמים ממשלתיים ובעיקר למרפ"ד.

מאמר זה מתייחס למצבים הנוירולוגיים העלולים להשפיע משמעותית על צורת נהיגה והנהיגה בעצמה ולסכן את הנהג וסביבתו. נהיגה דורשת שילוב מספר אלמנטים כמו יציבות, מהירות וקואורדינציה של תנועות. בנוסף, כמובן, דרושים קשב, ריכוז וזיכרון.

התפקוד הקורטיקלי העליון חשוב לנהיגה, והתנהגות בכביש כולל תכנון ויכולת לקלוט מספר גירויים ולקבל החלטה נכונה ומהירה. הנהיגה היא פעולה הדורשת קליטה מתמדת של מידע על הנעשה בסביבת הנהג וכן יכולת להגיב במהירות בהתאם למידע שנקלט. במספר של מחלות נוירולוגיות תיתכן פגיעה ביכולת הזו.

כאשר האבחנה ברורה, יכולת הרופא להתייחס למקרה קלה יותר, במקרים מסוכנים על הרופא להקדיש תשומת לב לאבחנה פונקציונלית של החולה ולקבל מידע נוסף הנדרש לצורך החלטה בדבר כושר הנהיגה.

מחלות נוירולוגיות שכיחות הגורמות להפרעה בכושר הנהיגה

מחלות נוירולוגיות רבות מלוות בהפרעות מנטליות, ליקויים בזמן תגובה, זיכרון וראייה, שעלולים להשפיע לרעה על יכולת הנהיגה. מצבים אלה כוללים פגיעות סטרוקטוראליות עקב מחלות מוח שונות וכמובן מחלות נפש.

במהלך הבדיקות הרופא חייב להתייחס לרמה הקוגניטיבית ולאישיות של הנבדק, למהירות זמני תגובה, הבנת שאלות והתמצאות בזמן ומקום.

קיימים הבדלים מבחינת ההתייחסות לכושר נהיגה אצל חולים עם מחלות נוירולוגיות שונות: מחלות סטטיות, מצבים זמניים ומחלות מתקדמות.

בנוסף, חשוב להביא בחשבון שלוש קבוצות סיכון:

❖ **השלכות המחלה עצמה** – סימנים או הפרעות פיזיות או קוגניטיביות.

❖ **מחלה חוזרת או סיבוכים ממנה** – מספר מחלות נוירולוגיות יכולות להתפתח כאפיזודות חוזרות.

למשל, אירועי מוח, טרשת נפוצה.

❖ **טיפולים** – טיפול תרופתי לחולה עשוי להשפיע על כושר הנהיגה, למשל ישנוניות יתר או הפרעות בזיכרון ובריכוז. לדוגמה, תופעות לוואי מתרופות לטיפול במחלת פרקינסון או בכפיון גורמות לסחרחורת או לישנוניות יתר.

בכל מקרה, הנוירולוג חייב להתחשב בסיכון בנהיגה אצל מטופל ובמידת הצורך להפנותו למכון הרפואי לבטיחות בדרכים להחלטה.

מחלות כלי הדם המוחיים

אירוע מוח, CVA, או שבץ מוחי מתבטאים בירידה פתאומית של תפקודים נוירולוגיים, הנגרמת כתוצאה מהפרעה בזרימת הדם למוח. עקב התרחשות פתאומית של אירוע יש סכנה לאבד שליטה בהגה ולהיות מעורב בתאונות דרכים. בהתחשבות לכשירות לנהיגה יש לשים לב ששבץ מוחי יכול לחזור.

תופעה מוכרת היא הזנחת צד בשדה הראייה (Neglect) וכן הפרעות אחרות בשדה הראייה. אלו דורשות הערכה מיוחדת כולל בדיקות עיניים ובדיקות נוירופיזיולוגיות (ראו טבלה מס' 1).

חבלת מוח

פגיעה טראומטית של מוח נזק ברקמות כתוצאה מחבלה עלולים לגרום להפרעות קשות של זיכרון, ובעתיד להפרעות של קוגניציה והתנהגותיות.

לאחר חבלת ראש, החולים מאבדים אוטומטיות את כשירותם לנהיגה. מידע על סיבות הפגיעה, כמו גם אם היא נגרמה עקב שימוש באלכוהול, תרופות או סמים, יכול לעזור בהערכת כשירות המשך נהיגה. חשוב להביא בחשבון תופעות מאוחרות של פגיעה כמו הפרעות שינה, כאבי ראש, סחרחורת, סף גירוי נמוך וכדומה.

טבלה 1. מחלות כלי הדם המוחיים

אבחנה	רשיון לרכב פרטי	רשיון לרכב מסחרי/ציבורי
שבץ מוחי / Stroke	- לא כשיר לנהיגה לתקופה של מינימום חודש. - לאחר חודש מהאירוע יש צורך לבצע הערכה מוטורית, ויזואלית וקוגניטיבית (mini mental) על ידי נירחלוג (בעדיפות ראשונה), רופא שיקומי (עדיפות שנייה) ובמידה שלא מתאפשר, אזי תבוצע הערכה על ידי רופא משפחה. - במידה שהמטופל מסרב לטיפול (טיפול תרופתי, אחר) הוא פסול לנהיגה. - כל שבץ מוחי נוסף ידון לגופו מחדש. - גיל אינו מהווה מדד לביצוע בדיקות.	- לא כשיר לנהיגה לתקופה של מינימום חודש. - לאחר חודש מהאירוע יש לבצע ביצוע הערכה מוטורית, ויזואלית וקוגניטיבית (mini mental) על ידי נירחלוג (בעדיפות ראשונה), רופא שיקומי (עדיפות שנייה) ובמידה שלא מתאפשר, אזי יבוצע על ידי רופא משפחה. - הערכה קוגניטיבית גם לאחר תקופה של חצי שנה. - במידה שהמטופל מסרב לטיפול (טיפול תרופתי, אחר) הוא פסול לנהיגה. - כל שבץ מוחי נוסף ידון לגופו מחדש. - גיל אינו מהווה מדד לביצוע בדיקות.
מפרצת במוח	לא מטופלת - לא כשיר לנהיגה. לאחר ניתוח או טיפול אנדוסקופי - כשיר לנהיגה רק לאחר שלושה חודשים ללא הופעת סימפטומים ולאחר אישור רפואי של נירחלוג.	לא מטופלת - לא כשיר לנהיגה. לאחר ניתוח או טיפול אנדוסקופי - כשיר לנהיגה רק לאחר שישה חודשים ללא הופעת סימפטומים ולאחר אישור רפואי של נירחלוג.
TIA	השתחרר מאשפוז עם אותה אבחנה של שבץ מוח - הקריטריונים כמו שבץ מוח.	ככיל

פגיעה בחוט השדרה

חולים עם חולשה בגפיים התחתונות זקוקים להתאמת אביזרי נהיגה – נהיגה במנגנון יד מלא (רק בעזרת ידיים). תנועות בלתי רצוניות כמו קלנוס בגלל עלולות לגרום ללחיצה בלתי צפויה על דוושות, שמהווה סכנה. במקרים אלה מתקנים מחסום לדוושות. אם חולה נחלש בידיים, ניתן להקל על הנהיגה ולבצע ריכוך הגה נוסף. קיימים אביזרים נוספים המאפשרים נהיגה עם פגיעה מוטורית בידיים, כגון ג'ויסטיק, הגה חשמלי בעל קוטר קטן יותר, בלם חשמלי, אפשרות הפעלת איתותים וצופר בעזרת קול בלבד, ועוד. נהיגה עם אביזרים אלה דורשת הכשרה מיוחדת ומבחן מיוחד במשרדי רישוי. כל חולה עם פגיעה בחוט השדרה זקוק לבדיקה מיוחדת כדי לבדוק האם הנזק המוטורי מפריע לבטיחות הנהיגה.

שיטיון

אובדן זיכרון הוא הליקוי הנוירולוגי השכיח ביותר, אולם גם תפקודים שכליים אחרים עלולים להיפגע כולל שיפוט, הבנה, אוריינטציה, התנהגות. שיטיון הוא מצב כרוני ועם נטייה להידרדרות מבחינת יכולת הנהיגה. תפקיד הנוירולוג הוא לאבחן מוקדם סימנים ראשוניים, להזהיר חולה ומשפחתו לגבי המשך נהיגה עד החלטה סופית של גורמים מקצועיים.

מחלת פרקינסון

מחלת פרקינסון משפיעה על מצבו המוטורי של הנהג החולה, כשלאיזון התרופתי תפקיד ניכר בכך. לעתים נדרש רק לשנות את צורת הנהיגה ולבצע התאמה של אביזרי עזר, אך בכל מקרה יש לכלול המלצות על הימנעות מנהיגה כשמצב החולה עלול להגבילו ולהזהירו מפני סיכון מיותר.

במתן ההמלצה יש להביא בחשבון את השפעת הטיפול התרופתי על מידת הערנות, הקליטה ויכולת קבלת החלטות של הנוהג. חובה על הנוירולוג לתדרך את החולה להימנע מנהיגה במצבי OFF, להגדיר מיון זמן נטילת תרופות, לשלוח לגורמים מקצועיים ולהמליץ על התאמת אביזרי נהיגה (ראו טבלה מס' 2).

כאבי ראש

כאבי ראש שכיחים מאוד ובדרך כלל אינם סיבה לאובדן כושר הנהיגה ברכב פרטי. יחד עם זאת, כאבי ראש קבועים חייבים לעלות לדיון על ידי רופא, במיוחד אם סיבתם לא אובחנה ובפרט אם הם מחייבים טיפול על ידי תרופות בעלות השפעה על ריכוז זמן תגובה. בנוסף, מייגרנה עלולה לגרום להפרעות בשדה ראייה, לעייפות קשה ולאי יכולת נהיגה בשעות הלילה. שימוש בתרופות מסוג מיוחד באופן קבוע עלול לגרום להתליית רשיון נהיגה מקצועי.

עילפון וסחרחורת

חולים עם התקפי סחרחורת חוזרים המופיעים ללא התרעה מוקדמת אינם כשירים לנהיגה עד שמצבם יתייצב והם מגיבים לטיפול לפחות במשך שישה חודשים. חולים עם סחרחורת כרונית מוגבלים לנהיגה במיוחד בשעות הערב או בתנאי דרך מסוימים (פסי האטה) ויש מקום להמליץ לגביהם על הפסקת נהיגה.

למרות שהתעלפות אינה תחום נוירולוגי ייחודי ויכולה לבוע מסיבות קרדיאליות, רופאי עצבים במקרים רבים נדרשים להתייחס למצבי איבוד הכרה שעדיין לא אובחנו סופית. במקרה של איבוד הכרה יחיד עם סיבה שאינה ברורה, כולל VASO VAGAL SYNCOPE, יש להמליץ על הפסקת נהיגה ברכב פרטי לשבעה ימים וברכב מקצועי עד 12 חודשים. במקרים של איבודי הכרה חוזרים ולא מאובחנים, אין לאשר נהיגה ברכב פרטי עד שלושה חודשים וברכב מקצועי עד 12 חודשים (ראו טבלה מס' 3).

פרוסים ומחלת הכפיון

עקב השפעה על בטיחות הנהיגה, לתפקיד הרופא המטפל או המאבחן יש חשיבות מבחינה אנושית והן מבחינה משפטית. המצב התחיקתי לגבי אישור לנהוג עם כפיון שונה ממדינה למדינה ואפילו בין מדינות שונות בארה"ב. במקומות מסוימים הוא מוגדר באופן ייחודי ובאחרים באופן כללי יותר. עם זאת, בכל המקומות מודגש כי ניתן לנקוט בגישה אינדיבידואלית המביאה בחשבון את מאפייני הנהג, מחלתו וסוג הרכב שבו הוא נוהג. המרב"ד מבסס את המלצותיו על הקריטריונים הקנדיים לקביעת כשירות לנהיגה המעודכנים לשנת 2006. מועמד או נהג שהצהיר על אפילפסיה נדרש למלא טופס "הצהרה לעויות", שבו עליו למסור פרטים מלאים על מחלתו

והטיפול בה. בהצהרה זו חשוב מאוד להדגיש תאריך התקף אפילפטי אחרון ואת העת שבה אירע ההתקף (בערנות או בשינה). חשוב לדעת האם החולה נוטל את תרופותיו כהלכה והאם נמצא במעקב קבוע אם לאו. כל שינוי בטיפול ובמיון על תחושה שמטופל אינו קומפטנטי מחייב הצעה למרב"ד.

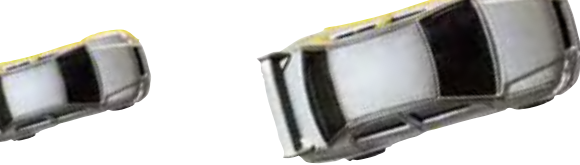
האחריות למסירת מידע מלא ועדכון היא בראש וראשונה של החולה. עקב כך עליו להחזיק רשיון שבו מצוין כי הוא חולה כפיון ונדרש לדווח מיד לרשות הרישוי על כל שינוי במצב בריאותו וכמו כן, אם התקפים חזרו לאחר תקופה ממושכת של חוסר התקפים. רשות הרישוי מפנה את מסמכיו למכון הרפואי לבטיחות בדרכים, לשקול האם הנהג יכול להמשיך לנהוג במצבו הבריאותי הנוכחי או אם הוא בלתי כשיר לנהיגה לתקופה שתצוין בהמלצת השליה.

יש לציין כי דיווח אמת על ידי החולה יכול להשפיע לטובה על ההמלצה המתגבשת במרב"ד. ברוב המדינות, ביטוח הרכב אינו תקף לגבי חולים שלא דיווחו על מחלתם בעת הוצאת הפוליסה ולא יכסה כל אירוע, אפילו אם קרה ללא קשר להתקף.

היות שקיימים מספר סוגי אפילפסיה, יש להתייחס לכשירות נהיגה בכל מקרה בנפרד. למשל, אם מדובר בחולה עם סוג אפילפסיה ללא איבוד הכרה, אך בתמונה קלינית הופיעו התכווצויות ביד או ברגל לזמן קצר, אלה יכולים

טבלה 2. התאמת אביזרים לליקויים - טבלת אביזרי עזר לנהיגה עבור חולי פרקינסון

מגבלה	השפעה על הנהיגה	עזרי נהיגה
מגבלה בתנועות גפיים עקב ירידה בכוח וטונוס שרירים מוגבר	קשיים בסיבוב ההגה, הגבלה במהירות סיבוב ההגה, ירידה באיכות סיבוב ההגה	הגה כוח עם ריכוך עד 0 (לפי הצורך)
יד אחת	סיבוב חלקי של ההגה לצד ימין או שמאל, הפרעה בסיבוב ההגה עקב מוגבלות בתנועה בצד אחד	הרכבת "גולה" על מגל ההגה (ימין או שמאל, בהתאם לצד המוגבלות) ריכוך הדוושות
רגליים	לחץ לא מספיק על דוושת הבלם / מאיץ / מצמד	העברה למנגנון יד מלא במקרים יותר קשים
רגל ימין	לחץ לא מספיק על דוושת הבלם או המאיץ	דוושת בלם מרוככת, או העברה של מאיץ ובלם לרגל שמאל
רגל שמאל	לחץ לא מספיק על דוושת המצמד	העברה לנהיגה ברכב אוטומטי בלבד
רעד בידיים	סכנה לסיבוב ההגה לא רצוני	התאמה אישית של ההגה כוח
רעד ביד אחת	סכנה לסיבוב בלתי רצוני של ההגה	הרכבת "מלה" על מגל ההגה (ימין או שמאל בהתאם לצד המוגבלות)
רעד ברגליים	סכנה ללחץ או לשחרור בלתי רצוני של דוושת הבלם / מאיץ / מצמד	העברה למנגנון יד מלא
רעד ברגל ימין	סכנה ללחץ או לשחרור בלתי רצוני של דוושת הבלם / מאיץ	העברה של מאיץ ובלם לרגל שמאל
רעד ברגל שמאל	סכנה ללחץ לא מספיק או שחרור בלתי רצוני של דוושת המצמד	העברת נהיגה לרכב אוטומטי בלבד
הגבלה בתנועות הצוואר עקב טונוס שרירים מוגבר	מוגבלות בשדה הראייה	מראות צדדיות נוספות, מראה פנורמית
ירידה בזיכרון, ירידה במהירות תגובה, ירידה בתחושת סכנה, ירידה במהירות קליטת מידע	סכנה לאי שמירת מרחק, חוסר תשומת לב לתמורות, מהירות תגובה איטית ולא מתאימה לאירועים בכביש.	מנוחה בזמן נהיגה, הגבלת מהירות, מעקב רפואי במידת הצורך, רענון מעשי של המיומנויות הדרושות לנהיגה.
מצב ON/OFF - הופעה לא צפויה של החמרה במצב המוטורי עקב חוסר יעילות של התחממת	אי כשירות לנהיגה עקב הפרעה מוטורית בלתי צפויה.	יצירת תכנית מסודרת של נטילת תחממת והגבלת בהתאם (הפסקת נהיגה בזמן מסוים באחריות החולה והתייעצות עם החפא המטפל).



טבלה 3. עלפון וסחרורות

סוג עילפון	נהיגה ברכב פרטי	נהיגה ברכב מסחרי/ ציבורי
VASOVAGAL SYNCOPE יחיד	להפסיק נהיגה לפחות לשבעה ימים	להפסיק נהיגה לפחות לשבעה ימים לחודש
VASOVAGAL SYNCOPE חוזרים	הפסקת נהיגה לשבעה ימים	הפסקת נהיגה עד 12 חודשים
איבוד הכרה יחיד עם סיבה אינה כרוכה	הפסקת נהיגה לשבעה ימים	הפסקת נהיגה בין שלושה עד 12 חודשים
איבוד הכרה חוזרים	הפסקת נהיגה עד שלושה חודשים	הפסקת נהיגה עד 12 חודשים

* לאחר הפסקת נהיגה, הנהג חוזר לבדיקה נוספת לאישור נהיגה

טבלה 4. פרוטוקולים ומחלות רפיון

סוג התקפים	רשיון נהיגה פרטי	רשיון נהיגה מקצועי
התקף שעדיין לא אובחן. אין אבחנה כפיון	להימנע מנהיגה 6 חודשים ולאחר מכן לאשר כאשר בדיקות EEG בשינה ובערות MRI ו-TKI תאמת ופיון הפרעה נורולוגית פוקאלית	אם אין אבחנה של כפיון להימנע מנהיגה 12 חודשים והערכה נורולוגית לפני אישור
התקף שאובחן ככפיון	לאשר נהיגה לאחר 12 חודשים חופשיים מהתקפים עם טיפול מתאים.	מסחרי - לאשר נהיגה כעבור 5 שנים ללא התקפים עם טיפול מאוזן ציבורי - אין לאשר
מצב לאחר ניתוח מכוון למניעת התקפים אפילפטיים.	לאשר כעבור 12 חודשים ללא התקפים עם טיפול מתאים והערכה נורולוגית מקיפה לפני אישור. מעקב כל 3 חודשים ע"י חפא המטפל. (זמן מעקב ?)	לאשר נהיגה כעבור 5 שנים ללא התקפים
התקפים בשינה או מיד אחרי התעוררות	לאשר כעבור 36 חודשים והערכה נורולוגית מקיפה לפני אישור.	לאשר נהיגה כעבור 5 שנים ללא התקפים, מעקב כל 3 חודשים ע"י חפא המטפל. (זמן מעקב ?)
לאחר שינוי בתרופות	אין לאשר 3 חודשים מהתחלת שינויים בטיפול ולאשר כעבור 3 חודשים לאחר התייצבות.	מסחרי/ציבורי-אין לאשר
אם התקף חזר לאחר שינוי בתרופות או הפסקה בטיפול תרופות.	אין לאשר 3 חודשים	מסחרי/ציבורי-אין לאשר
לאשר אם: - מסחרי - 5 שנים ללא התקפים - ציבורי - 5 שנים ללא התקפים וללא תרופות - אין התקפים כללים - אישור מניחולג - אין הפרעות קוגניטיביות - אין הפרעות בתנועות עיניים או שינוי בתמיכת ראש במהלך התקף	לאשר אם: - סוג התקפים לא השתנה במשך 12 חודשים - אין התקפים כללים - אין הפרעות קוגניטיביות - אישור מניחולג - אין הפרעות בתנועות עיניים או שינוי בתמיכת ראש במהלך התקף	AURAS (SIMPLE PARTIAL SEIZURES)

המרב"ד: המרב"ד הוא "הרופא המוסמך" לערוך בדיקות רפואיות עבור רשות הרישוי במטרה להמליץ על כשירות רפואית לנהיגה. במרב"ד נערכות בדיקות רפואיות ומתקבל מידע רפואי מהנהג וממטפלים בקהילה בנוסף למידע רקע על הנבדק. בהתאם, מעריכים הבדקים את כשירותו של נבדק לנהוג בכלי רכב מסוים. ההתייחסות לסוג הרשיון היא בהתאם למידת האחריות, המיומנות והכשירות שנדרשות לנהיגת אותו סוג רכב.

הבדלים משמעותיים קיימים בין נהיגה פרטית לנהיגה מקצועית בכלל וציבורית בפרט. לגבי מוגבלים פיזית, צוות המסכן חייב להבטיח את נידחותם ועצמאותם על ידי המלצות על אביזרי נהיגה הולמים, לאחר שבוחנים היטב את התאמת האביזר למגבלותיו של הנבדק, הנהיגה ומצב בריאותו העירולוגי.

בנושא וכמובן לדווח למשרד הבריאות או משרד התחבורה. על החלטה ניתן לערער בוועדת ערר (ראו טבלה מס' 4).

הפרעות בשינה

הפרעות שינה וערות הן מן הבעיות השכיחות ביותר שבהן נתקלים רופאים. הפרעות שינה הנגרמות על ידי תסמונת דום נשימה בזמן השינה, הפרעות של תנועות גפיים מחזוריות ומצבים רפואיים אחרים גורמים לעיתים קרובות לפגיעה חמורה בתפקוד היומיומי של חולה ובערותו וגם בנהיגה. במדינת ישראל קיים גידול בהיקף תאונות דרכים שנגרמות עקב הירדמות במהלך נהיגה, במיוחד אצל נהגים מקצועיים שלא מקפידים על שעות מנוחה ובנוסף עובדים שעות נוספות.

יש להכיר יותר את הסימנים האופייניים לנטייה להפרעות שינה וישנוניות. כל נהג עם BMI יותר מ-35 אחוז זקוק לבדיקה במעבדות שינה כדי לוודא את ערותו במהלך היום, דבר החשוב במיוחד לנהגים מקצועיים.

אם מאבחנים אצל נהג הפרעת שינה, אנו ממליצים על הפסקת נהיגה עד שיותאם טיפול. במקרים רבים לאחר ירידה במשקל ושימוש ב-CPAP לפחות שלושה חודשים ומעקב על ידי רופא מומחה, החולה יכול לחזור לנהיגה.

אמין למרב"ד. לעתים רופא המשפחה איננו מעודכן בטיפול הנוכחי של החולה. כל מקרה כפיון עם סיבוכים עובר הערכה על ידי היועץ למרב"ד, פרופ' מירי נויפלד, מנהלת מכון EEG במרכז רפואי סוראסקי. אנו נאלצים לבדוק כל מקרה באופן פרטי על מנת שלא לפגוע ברשיון נהיגה ובפרנסה של נהגים.

יחד עם זאת קיימים קריטריונים כלליים לגבי המשך או הפסקת נהיגה אצל חולי כפיון לפי סוגי ההתקפים, המבוססים על קריטריונים בינלאומיים.

יש לציין שהנהלים הללו מתעדכנים מדי פעם על פי החידושים בקריטריונים הבינלאומיים. תמיד יש מקום להתייעץ עם גורמים מקצועיים

לסכן אותו ואת הזולת כיוון שבזמן האירוע אין שליטה ברכב. הימצאות aura לפני התקף אפילפטי אינה משנה את ההחלטה לגבי אישור נהיגה, משום שאין ביטחון שהזמן החולף בין האזהרה המוקדמת וההתקף (שהוא בדרך כלל קצר מאוד) יספיק לנהג כדי לרדת עם רכבו לשולי הכביש ולהחנותו בצורה בטוחה.

נבדק שמסרב לטיפול או לא מקפיד על נטילת תרופות ברציפות נחשב ללא כשיר לנהיגה.

נושא הכפיון ובטיחות הנהיגה הוא רחב ומורכב עקב סוגי התקפים שונים, סוגי טיפול ותגובות לטיפול. יש להקפיד על קשר תקין ומלא בין הנוירולוג המטפל באיש רופא המשפחה שלו על מנת שכולם יהיו מעודכנים וימסר מידע

ד"ר אלכסנדר גוראריה, פרופ' יוסף ריבק, המכון הרפואי לבטיחות בדרכים, משרד הבריאות. תגובות ושאלות נא להפנות alexander.gurarie@telaviv.health.gov.il

לחיות ולמות בכבוד

בעמותת ליל"ך מאמינים כי ההחלטה על הארכה או הימנעות מהארכת חיים היא בידי החולה בלבד וכי תפקיד הרופאים הוא לקבוע את מצבו הרפואי של החולה ולהקל על סבלו בלבד

בינה דיבון

הרפואה עשתה פריצת דרך ענקית במאה ה-20, החל בתרופות שאפשרו ריפוי מחלות שקודם לכן לא היו ברות ריפוי, דרך החיסונים שהדבירו מחלות רבות כגון פוליו, שחפת, אבעבועות שחורות וכו'. פריצת הדרך ברפואה התבטאה בעיקר בתחום הטכנולוגיה הרפואית, הן במכשירי אבחון כגון CT, MRI ודומיהם והן במכשירים שתפקידם להקל ואף לרפא מחלות, כגון דיאליזה, מכונת ההנשמה ועוד. כתוצאה מכך עלתה תוחלת החיים כמעט פי שניים. אולם אז התגלו שתי בעיות: עם תוחלת חיים ארוכה יותר התרבו המחלות האופייניות לגילאי הזיקנה. תוחלת החיים אמנם עלתה, אולם איכות החיים לא עלתה באותה מידה וכך אנו עדים למספר גדל והולך של חולים שסטטיסטית נחשבים לחיים, אולם מעשית הם מרותקים למיטותיהם, חסרי הכרה, "צמחים", תשושי נפש וכדומה. תופעה נוספות כתוצאה מכך היא המעבר ממוות בבית, בחיק המשפחה, למוות בבתי חולים, שבהכרח קורה באווירה קרה ומנוכרת, עם ויתור על הפרטיות ועל הפרידה האינטימית מבני המשפחה.

כך נוצרה הדילמה בין העדפה של קדושת החיים ומלחמה להמשכיותם בכל דרך ובכל מצב, לבין העדפת איכות החיים, הגורסת מלחמה על החיים כל זמן שיש בהם טעם והפסקת המלחמה כאשר איכות החיים שואפת לאפס. דילמה זו קיימת, כמובן, גם בקרב הרופאים והיא תלויה בהשקפת הרופא ובהגדרתו "חיים מהם?".

חשוב לציין כי ההלכה היהודית אוסרת אמנם על הפסקה אקטיבית של חיי הגוסס, אולם מתירה ואף ממליצה להימנע מהארכת חיי גוסס הסובל ייסורים. כך מורה ההלכה לרופאים "להסיר את המונע", כלומר להפסיק אותם אמצעים הגורמים להארכת חיי החולה הגוסס ולהגברת סבלו. מכאן גם נולד הביטוי התלמודי "שב ואל תעשה".

עמותת ליל"ך – לחיות ולמות בכבוד נוסדה בשנת 1987 בעקבות מותו של חולה ב-ALS בשם גדעון נקש, שעתר לבית המשפט בבקשה להוציא צו המורה לבית החולים לנתקו ממכונת ההנשמה. במהלך המשפט נפטר החולה. שבעה אנשים, בהם אלמנתו של נקש ז"ל, יסדו את עמותת ליל"ך. כיום מונה העמותה כ-9,000 חברים פעילים ועוד כ-4,000 שהזדהו עם מטרות העמותה על ידי

חתימה על "צוואה בחיים" אך נפטרו או ניתקו את הקשר עם העמותה במשך השנים. נקודת המוצא של עמותת ליל"ך וה"אני מאמין" שלה הוא האוטונומיה של האדם על גופו, נושא שהוא היום מובן מאליו בהתייחסות לחיי האדם (חופש דת, חופש עיסוק וכדומה), אולם עדיין שנוי במחלוקת בהתייחסות למוות.

חיים בכבוד ומוות בכבוד פירושם: כיבוד רצון האדם בהתאם לערכיו ולהשקפת עולמו והעדפתם על השקפת עולמם של המטפלים; המוות הוא תהליך בלתי נפרד מן החיים ומלווה אותו למן תחילתם ועד סופם. לפיכך, היחס אל המוות צריך להיות דומה ליחס לחיים; אין לקצר חיי החולה באופן אקטיבי (המתת חסד, Active Euthanasia), אולם אין טעם להאריך חיי חולה באופן מלאכותי אם הגיע למצב שבו אין לרפואה אמצעים לשפר את מצבו או להבריאו. במקרה זה יש לתת לטבע לעשות את שלו (Passive Euthanasia) בכפוף לרצון החולה. תפקיד הרופאים במקרה זה מתמצה בהקלת סבלו של החולה על ידי מתן משככי כאבים וטיפולים פליאטיביים שונים.

ההחלטה על הארכה או הימנעות מהארכת חיים היא בידי החולה בלבד. תפקיד הרופאים הוא לקבוע את מצבו הרפואי ולהקל על סבלו. גם לבני המשפחה אין זכות החלטה, כי החלטתם היא רגשית בעיקרה ואינה ניתנת תמיד לטובת החולה. הם רשאים להביע את רצון החולה בלבד.

מתן הוראות רפואיות מקדימות

כל חברה/ בעמותה ליל"ך ממלא טופס "מתן הוראות רפואיות מקדימות" ("צוואה בחיים"), שבו הוא מצהיר על סירובו להאריך את חייו באופן מלאכותי. בטופס זה הוא מפרט מאילו טיפולים רפואיים יש להימנע בהגיעו למצב סופני. כן הוא ממנה בא כוח הרשאי לדבר בשמו, אם לו עצמו לא תהיה אפשרות לעשות זאת. על הטופס חותמים שני עדים המכירים את המצווה ומעידים שחתם על הטופס מרצונו החופשי ובהיותו צלול בדעתו ומסוגל לקבל החלטות. מדי חמש שנים חוזר כל חבר וממלא טופס כזה על מנת שלא יהיה ספק ביחס לרצונו.

העמותה עוזרת לחבריה בהבהרות ובהסברים לגבי

מילוי הטופס. כן נשמר עותק אחד של הטופס במשרד העמותה למקרה שהטופס המקורי לא נמצא. לאחרונה הותקנה תוכנה מיוחדת במחשב העמותה המאפשרת למסד הרפואי שבו מאושפז החולה לקבל מידע מידי מידי אם הוא חברה/ בליל"ך. כן ממליצה העמותה לחבריה לצרף את "טופס מתן הוראות רפואיות מקדימות" לתיקם הרפואי.

עמותת ליל"ך עוסקת בהסברת רעיונותיה והפצתם הן בקרב הקהל הרחב והן בקרב קהל מקצועי: רופאים, עובדי סיעוד, עובדים סוציאליים וכדומה. העמותה מגישה לחבריה ייעוץ משפטי, עזרה כספית, פנייה לבית משפט והפניה לגופים שונים בעת הצורך, כגון האגודה למלחמה בסרטן. כן פעילה בעמותת ליל"ך עובדת סוציאלית בכירה שתפקידה לתת כתף תומכת לחברים בעת הצורך.

חוק החולה הנוטה למות

בדצמבר 2005 התקבל בכנסת "חוק החולה הנוטה למות", הנותן לגיטימציה להימנעות מהארכת חיים מלאכותית. עמותת ליל"ך היתה שותפה מלאה בהכנת החוק לקריאה בכנסת והעמידה עצמה לרשות הוועדה המשפטית שהתקיינה תקנות לחוק. במרץ 2007 נתקבלו התקנות בוועדת עבודה רווחה ובריאות בכנסת והן אמורות לצאת לביצוע. החוק עצמו עונה, לצערנו, רק על חלק מהמציבים הדורשים הימנעות מהארכת חיים, אולם חשיבותו כפולה: העלאת נושא "המוות בכבוד" למודעות, הכרה בצורך לטפל בו ומתן לגיטימציה להימנעות מהארכת חיים ותמיכת החוק ברופא העושה זאת. ליל"ך ממשיכה להיאבק למען אותם נושאים שטרם נכללו בחוק ומתעתדת ללוות את חבריה ולעזור להם בבוא העת במילוי הטופס הממשלתי שהוא יותר מורכב ומסובך מהטופס הקיים.

יש לציין כי כל החברים/ות הפעילים בעמותת ליל"ך, למעט מזכירה בחצי משרה, עושים זאת בהתנדבות מלאה. העמותה עצמה מתקיימת מדמי חבר בלבד (100 שקל לשנה לחבר יחיד, 180 שקל לזוג).

להרשמה, טל': 03-6730577.

www.lilach.org.il

בינה דיבון, יו"ר עמותת ליל"ך



תסמונת וורניקה – נדירות אינה הגנה

אביחי דה, ד"ר אבי רובינשטיין

תיאור מקרים המצויים בהידיונת משפטי

נערה כבת 17 התקבלה לאשפוז בשל הקאות מחובות חודש טרם קבלתה, שגרמו לאובדן של כ-15 ק"ג במשקלה. החל בירור בבית החולים לגורם ההקאות, כאשר במשך כל תקופת האשפוז – שלושה שבועות – ממשיכה הנערה להקיא וכן מרבה לשהות בצום עקב בדיקות שונות. לבסוף שוחררה הנערה בהמלצה למעקב פסיכיאטרי. כעבור יום שבה לבית החולים עם הפרעות בהליכה, ניסגמוס, שיתוק של גלגלי העיניים ו"בלבול". חלפו ארבעה ימים נוספים, במהלכם חלה החמרה נוירולוגית משמעותית, בטרם נעשתה האבחנה הנכונה על ידי MRI של תסמונת וורניקה (Wernicke's encephalopathy) והוחל טיפול בתיאמין (ויטמין B1). לנערה נותרה נכות נוירולוגית חמורה, שעיקריה עיוורון, ניסגמוס וגם, אטקסיה ופגיעה בזיכרון.

גבר בן 64, שסבל במשך שנים ארוכות מבעיות במערכת העיכול, התקבל לאשפוז בשל תלונות על הקאות חוזרות זה מספר ימים עם ירידה של חמישה ק"ג במשקל. הוא שוחרר כעבור יומיים לביתו. בחלוף כשבוע, שב והתקבל לאשפוז, כאשר הוא ממשיך להתלונן על הקאות מספר פעמים ביום ומציין שאינו מסוגל לאכול. במהלך אשפוזו החל לסבול מתופעות של סחרחורת, הפרעה בהליכה, ניסגמוס וזיכרון, טשטוש ראייה ובלבול. לא הועלה החשד/האבחנה המבדלת של תסמונת וורניקה. יותר משבועיים לאחר קבלתו לאשפוז, התבצעה בדיקת MRI, שהעלתה ממצאים אופייניים לתסמונת וורניקה. החולה נותר עם נזק נוירולוגי חמור של הפרעות בזיכרון לטווח הקצר.

תסמונת וורניקה-קורסאקוף נגרמת על ידי חסר חמור של תיאמין (ויטמין B1) בגוף האדם. היא נחשבת למחלה נדירה בעולם המערבי, היות שהתיאמין נמצא ברכיבי המזון הרגיל כבשר ופירות ודי לו לאדם בתצרוכת מינימלית של 1 מ"ג ליממה מוסימין זה. הקאות, העדר אכילה וירידה במשקל הן תלונות כלל לא נדירות, ברם, נדיר שחופא בישראל ייתקל בטריאדה הקלאסית של הוורניקה: ניסגמוס-אופטלמופלגיה, אטקסיה ובלבול. עם זאת, נדירותה של המחלה איננה צריכה להוביל את הרופאים למסקנה שאין לנקוט בפעולה המניעתית, הנוחצת, הפשוטה והבלתי מזיקה של מתן זריקת B1, בחולה "מורעב" המגיע עם סיפור של הקאות, אי אכילה וירידה במשקל שנמשכות מספר שבועות. כאשר כבר החלה להתפתח התמונה הנוירולוגית האופיינית, הופך הטיפול ב-B1 להוראת שעה בהולה במטרה לעצור את התקדמות המחלה.

מומחי ההגנה במקרה המתואר הראשון טענו כי עקב

נדירותה של תסמונת וורניקה בילדים, לא נחשפים כמעט חפאים בעולם המערבי למחלה בקבוצת גיל זו וכי בספרי הלימוד ברפואת ילדים ובנוירולוגיה של הילד מצוי מידע מועט יחסית על מחלה זו. נפוץ יותר למצוא את המחלה בקרב אלכוהוליסטים, קשישים, תינוקות היונקים מאמהות שתזונתן לקויה או תינוקות המחזנים בפורמולה צמחית ללא תיאמין (פרשת רמדיה הידועה). מקרים נוספים תוארו לאחר אכילת כמויות גדולה של סוגי דגים מסוימים ושרכים, או לאחר שתיית תה בכמויות מופרזות. אשר על כן, אליבא דמומחים אלה, לא הייתה מוטלת חובה על הרופאים להתרכז בבירור האבחנה של מחלה בעלת מידת סבירות כה נמוכה במי שאינם עונים על הקריטריונים החריגים הנ"ל.

כבודן של טענות רפואיות אלו במקומן מונח, אולם יש לזכור כי "השאלה אם הייתה התרשלות מקצועית מצידו של רופא, עניין הוא לבית המשפט לענות בו ולא שאלה מדעית לחוות דעתם של הרופאים" (פס"ד פאר נ' קופר), קרי לא תמיד התשובה המשפטית לשאלה היאך היה על הרופא לנהוג במקרה זה או אחר תהיה זהה לתשובה הרפואית.

אמנם בשני המקרים הנ"ל טרם אמר בית המשפט את דברו, אך מפסיקה קודמת של בית המשפט העליון למדים אנו כי טענת ההגנה של "מחלה נדירה", שלא היה מצופה מהרופאים להביא בחשבון בשל הטיפול-אבחנתי בשל נדירותה, לא תעמוד לרופאים במקרים אלה.

בעניין פאר נ' קופר, סבל מר פאר מבליטה לא אסתטית בשוקו הימנית. הוא נכנס לניתוח אלקטיבי להסרת הבליטה. בימים שלאחר הניתוח נוצר נמק בגלזו שחייב את קטיעתה מתחת לברך. התברר כי מר פאר סבל ממום מולד של היצרות העורקים הטיביאליים. הניתוח גרם לנפיחות ברקמות הלחוצות על העורקים, הגבס שבו הושמה רגלו גרם גם כן לנזק, והתוצאה הייתה הפסקת זרימת הדם בעורק הרגל והתפתחות נמק.

במהלך המשפט טענו הרופאים שהפגם של היצרות העורקים הוא פגם נדיר מאוד (לכן הסכים גם המומחה הרפואי מטעם התובע) ועל כן לא חלה עליהם חובה לערוך לחולה באותו מקרה בדיקות עורקים לפני הניתוח. בית המשפט דחה את הטענה וקבע כי "התופעה היא אמנם נדירה, אך פלוגי היה רשאי לצפות שבית החולים יביא בחשבון גם אפשרות של מקרה נדיר... חלה על בית החולים חובה לוודא מה מצב עורקי רגלו הימנית של המעורר, אפילו תופעה של היצרות העורקים היא נדירה ובלבד שהיא ידועה במדע הרפואה".

השופט בפסק הדין מביא כדוגמה מקרה של חולה בעל סוג דם נדיר ביותר, תת קבוצה של תת קבוצת דם. בית החולים אינו עורך בדיקות של תת קבוצות כאלו בגלל

השאלה שבה והתעוררה בפסק דין נוסף – עניין רביד נ' קליפורט. באותו מקרה דובר בילדה כבת חמש שבמסגרת טיפול שיניים הזריק הרופא ללסתה הימנית חומר אלחוש מקומי, כשהוא משתמש במזרק "אוטומטי" ללא בוכנה שואבת, מה שמעו ממנו להבחין כי החומר הזרק לעורק האלולאורי התחתון, וכך נדד החומר למוח וגרם לילדה פגיעה מוחית והימפריס בבלבול הגוף השמאלי. גם כאן נפסק, על אף ש-50 אחוז מרופאי השיניים בתקופה שבה התרחש המקרה נהגו להשתמש במזרק שאינו שואב – שהיה על הרופא להביא בחשבון, עת השתמש במזרק הבלתי שואב, את האפשרות הנדירה של חדירת חומר האלחוש לעורק, וזאת לאור הנזק החמור הצפוי מחד אל מול עלות המניעה הנמוכה מאידך.

בפס"ד קוהרי כתב בית המשפט כי "אמת המידה לבחינת הרשלנות תהיה זו של הרופא הסביר בנסיבות המקרה. החלטותיו ופעולותיו של הרופא צריכות להיות מבוססות על שיקולים סבירים וברמה המקובלת היינו, על הרופא לבסס החלטותיו על הידע העדתי הנתמך בספרות מקצועית, בניסיון קודם, והכל – בהתאם לנומרות מקובלות אותה עת בעולם הרפואה".

ומהתם להכא. לעניות דעתנו, טענת הגנה לפיה לא היה על הרופאים בשני המקרים הנ"ל לדון באפשרות האבחנתית של תסמונת וורניקה בשל נדירותה, לא תוכל להישמע. גם אם יהיה מי שיטען כי המחלה נדירה בעולם המערבי והיא אופיינית יותר לאלכוהוליסטים או לסובלים מתת תזונה קשה ו/או מחלות רקע אחרות, הרי חובה על הרופאים לנקוט בצעד המניעתי הפשוט של מתן תיאמין למתלוננים על הקאות ממושכות, ירידה במשקל ואי אכילה, קל וחומר עם תחילת הופעת הסימנים הנוירולוגיים האופייניים, על מנת למנוע את הנזקים הנוירולוגיים החמורים האפשריים.

אביחי דה, ד"ר אבי רובינשטיין, משרד עו"ד רובינשטיין-יקירביץ



MRI אילוח (perfusion MRI) מאתר הבדלים ברימת הדם במוח במהלך מטלות זיכרון בחולים עם ירידה קוגניטיבית קלה

עד היום, אין דרך חד משמעית לאבחון מחלת האלצהיימר לאחרונה בצעו מספר מחקרים שבדקו זרימת דם למוח באמצעות PET או SPECT במצב מנוחה, עם עדות לתת זרימה באזור קורטקס פריאטלי אסוציאטיבי ובאזור הצינוגלייט גירס האחורי. מטרת מחקר זה למצוא את המאפיינים הדינמיים של הזרימה המוחית המושפעת ממטלות זיכרון בשיטת ה-arterial spin labeling MRI באנשים עם ירידה קוגניטיבית קלה.

השערת העבודה היא שבאנשים עם ירידה קוגניטיבית קלה קיימת ירידה ברימה אזורית והם אף חסרים את היכולת לתאם את הזרימה בהתאם למטלות זיכרון שונות. השערה נוספת כללה קיום קשר בין הירידה ברימה לתוצאות של מבחני הערכה קוגניטיביים. במסגרת המחקר נבדקו 12 אנשים שאובחנו על סמך מבחני הערכה נייחוקוגניטיביים, ו-14 נבדקים ללא עדות לירידה קוגניטיבית עם מבחן MMSE מעל 24, בטווח גילאים 66-82.

בקבוצת הנבדקים ללא ירידה קוגניטיבית קיימת יכולת ויסות זרימת דם באזור פאראהיפוקמפלי ימני במהלך ביצוע של מטלות זיכרון. נתונים אלה מקבלים תוקף בעיקר כאשר מודדים את השינוי ברימה כלפי כל נבדק, ולא בהתבוננות במספרים מוחלטים עם הבדל הערכים ללא משמעות סטטיסטית. זאת יש לייחס לשונות הגדולה שקיימת באוכלוסייה של הקבוצות שנבדקו ולמספר הקטן של הנבדקים. שינויים נוספים שנצפו כללו תת זרימה באזור הקוואוס והפרהקוואוס במצב של מנוחה, ובעת ביצוע מטלות נצפתה תת זרימה באזור הצינוגלייט גירס האחורי.

חסרונות מחקר בשיטה זו כללים זמן ממושך של בדיקה שעלול לגרום ארטיפקטים המקשים על פינוח הבדיקה. כמו כן, במהלך הבדיקות לא התבצע תיקון זרימה לאטרופיה מוחית, ולפיכך כל יחידת נפח עברה עיבוד ליחידות נפח לייחוס עצמאי. כמו כן, ניתן לציין שלרוב האטרופיה המוחית בקבוצת האנשים עם ירידה קוגניטיבית קלה אינה משמעותית.

תחזית של התמרה לדמם מוחי באמצעות בדיקת MRI לאחר מהלך של תחמובליזה

בשנים האחרונות קימת עלייה במספר המהלכים שניתן לבצע בשעות הראשונות לאחר אוטם מוחי הכללת בעיקר תחמובליזה דרך הווריד או העורק, והתערבות על ידי צנתור הכללת שלפית הקריש. עם גילת אפשרויות להתערבות עולה הצורך באיתור האוכלוסייה בעלת השיעור הגבוה לסיכונים.

במחקר זה נבדקה אוכלוסיית אנשים בשעות הראשונות של איחוד איסכמי מוחי שעבר תחמובליזה, כאשר כל אחד מהנבדקים עבר בדיקת MRI פרופזיה טרם תחילת המהלך, ובדיקת הדמיה לביקורת, בנוסף להדמיות נוספות שבוצעו כנדרש לאחר הופעה של סמנים חדשים.

השערת העבודה של מחקר זה על קיום קשר בין שבירת המחסום בין לדם המוח BBB כתחזית להופעה של התמרה לדמם מוחי לאחר תחמובליזה.

מהלך המחקר כלל 32 חולים ממרכז רפואי אחד, מתוכם 12 חולים עברו התמרה לדמם מוחי, חלקם דמם אתסמיני שנצפה בעקבות הדמיה בלבד, או דמם שנצפה לאחר ביצוע הדמיה עקב קליניקה חדשה.

מתוך 12 חולים, עשרה חולים נשאו דמם באזור האיסכמי ושני חולים באזורים מחוץ לאיסכמי.

הערכת שמירת ה-BBB בוצעה על ידי בדיקת MRI עם גדליות ומציאת חומר הניגוד ברקמה (לפי הזרקת tpa).

בשלב מוקדם של התוצאות נצפו שבעה חולים עם שבירת ה-BBB. כל שבעת החולים היו מתוך הקבוצה של עשרה חולים עם דימום מוחי באזור האיסכמי, לעומת 22 החולים האחרים ללא שבירת ה-BBB. תוצאות אלו ניתן להסביר בפגיעה איסכמית של אגודת כל הדם הגורמת לשבירת ה-BBB והופעה של גדליות באזור האיסכמי ברקמה.

נדרשים מחקרים נוספים שבהם נבדקת השערה זו באוכלוסיית חולים גדולה יותר, וב מרכזית, המשווה הן את גודל האוטם והן את משך זמן שעבר מתחילת האוטם לזמן ההתערבות.

שכיחות מוטציה חדשה לחולי פרקינסון בקרב יהודים אשכנזים

כיום ידועות מספר מוטציות בקרב מקריים משפחתיים של מחלת פרקינסון כדוגמת אלפה סינוקלאין, DJ1, PARKIN, PINK1. לאחרונה נמצא מוטציה בגן LRRK2 – leucine rich repeat kinase 2 הממוקם על כרומוזום 12 ומכיל 51 אקסונים הנקודדים לחלבון בעל 2527 הקשור לנשאות בקרב חולי פרקינסון.

במחקר הנוכחי נבדקה שכיחות המוטציה השכיחה ב-LRRK2 G2019S בהשוואה למוטציות נוספות בקרב חולי פרקינסון אשכנזים, חולי פרקינסון ספרדים ובקרב אוכלוסיית הביקורת. בהסתכלות במחקרים קודמים או למדים על שכיחות הנשאות של LRRK2 G2019S בקרב מקרים משפחתיים של חולי פרקינסון עם שכיחות של שישה אחוזים, כאשר שכיחות יתרה אופיינה בקרב מקרים משפחתיים באוכלוסייה הערבית בצפון אפריקה עד 41 אחוז ובקרב מקרים משפחתיים בקרב אוכלוסייה יהודית אשכנזית עד 29.7 אחוז.

בסיסם התוצאות של המאמר הנוכחי נמצא נשאות של LRRK2 G2019S בקרב אוכלוסיית החולים האשכנזית של 14.8 אחוז, 2.4 אחוזים בקרב אוכלוסיית הבריאים ממוצא אשכנזי. בניתוח התוצאות נמצא שהשכיחות מתבלגת ל-26 אחוז בקרב המקרים המשפחתיים ו-10.6 אחוזים בקרב המקרים הספורדים, נתונים הדומים בשכיחותם למחקרים דומים בעבר.

בבדיקה לשכיחות המוטציה LRRK2 G2019S בקרב יהודים ממוצא מרוקני/צפון אפריקה לשכיחות המוטציה נמצאו תוצאות שליליות, כלל יהודים ממוצא עיראקי. ממצאים אלה יכולים לרמז על תיארוך משוער למקור מייסד של המוטציה לאחר הפזורה לתפוצות של היהודים לאחר שנת 70 לספירה.

בהשוואה בין מקרים של נשאות הטרוזיגוטית להומוזיגוטית, לא נמצא הבדל בזמן התחלת המחלה או במאפיינים הקליניים. כמו כן לא נמצאו הבדלים הקשורים למין הנבדק בעלי משמעות הקשורים להיסטוריה משפחתית או סמנים קליניים, על אף הממצאים שהצביעו על שכיחות גבוהה בקרב נשאים של אוכלוסיית הנשים לעומת הגברים.

לאור ממצאים אלה ניתן לצפות בעתיד שיפור הטיפולים לפרקינסון, חשיבות אבחון מוקדם של נשאות וטיפול נאות.

רמת חומצת שתן ואיסכמיה מוחית בקרב האוכלוסייה המבוגרת

חומצת שתן מהווה תוצר סופי במטבוליזם של פורנים, ופועלת כאנטיאוקסידנט, ולכן רמתה ותפקודה נבדקה במחקרים שונים בהשפעתה על מחלות איסכמיות ומחלות ניווניות של מערכת העצבים.

במחקר זה נבדק הקשר בין רמת חומצת השתן לחומרת פגיעה איסכמית שנצפתה בבדיקת MRI כשינויים איסכמיים משניים ליתר לחץ דם בחומר הלב, כאשר השערת העבודה הייתה שרמה גבוהה של חומצת שתן תגן מפני פגיעות כאלו.

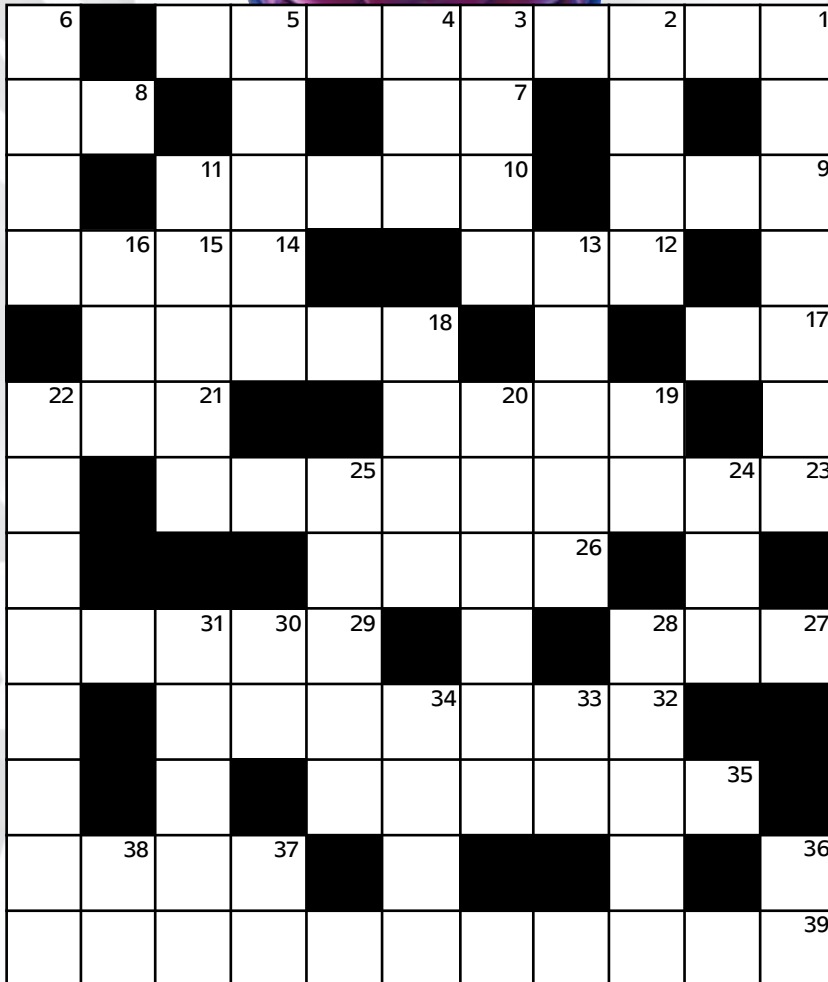
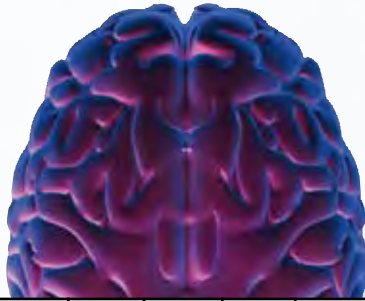
במהלך המחקר נבדקה אוכלוסייה בת 215 נבדקים מעל גיל 65. רמת חומצת השתן נחלקה לגבול הגבוה של הנורמה לעומת הגבול הנמוך או הממוצע, ורמת השינויים האיסכמיים חולקה לארבעה רבעים לפי חומרתה.

התוצאות הראו כי אנשים עם רמת חומצת שתן בטווח ערכים גבוה של הנורמה סבלו מפגיעה איסכמית חמורה יותר, וזאת לאחר התאמה של מין, גיל, חינוך, משקל, יתר לחץ דם וסוכרת. יתכן שממצא זה מסביר עלייה בשיעור של ירידה קוגניטיבית קלה הנצפית בקרב אוכלוסייה זו.

מחקר זה סותר ממצאים שנצפו במאמרים קודמים, המצביעים על כך כי ירידה ברמה של חומצת שתן דווקא מגדילה את הסיכוי לאלצהיימר ולמחלת פרקינסון, וכן כי חומצת שתן מפחיתה פגיעה איסכמית מוחית. תוצאות מחקר זה מפתיעות בשל העובדה שחומצת שתן היא בעלת פעילות אנטיאוקסידנטית. ניתן להסביר תוצאות אלו על סמך העובדה שבתנאים מסוימים החומצה חכשת השפעה טוקסית הפוגעת באגודת של כלי הדם. בתנאים גרילים, עיקר חומצת השתן נוצרת בכבד ובמעיים. במצבים פתולוגיים ניתן למצוא ייצור ברקמות נוספות כדוגמת המוח, כגון במקרה של איסכמיה, שבתהליך ייצור נוצר מרכיב טוקסי, סופר אוקסיד אצטון, הפוגע ברקמה.

תוצאות מחקר זה הן חשובות אך דורשות מחקר משלים שבו תוצאות מחקר זה יהיו השערה למחקר באוכלוסייה עם מספר נבדקים גדול.

שבור את הראש 2 | ליאור ליאני



מאודן:

1. המשפיע על כושר ההתכווצות של שריר הלב
7. אות הניצחון
8. מקצוע בבית החולים
9. בהמת משא ועבודה
10. הווילון בחזית ארון הקודש
12. מין צבע
14. ממציא תרכיב שניתן דרך הפה נגד שיתוק ילדים
17. נפח את נשמתו
18. איבוד שליטה בחלק בגוף
19. תחושה של גירוי בגרון בגלל עודף חומציות בקיבה
21. חזה את העתיד
23. היעדר מחצית משדה הראיה התקין
26. ממנו עשוי הדף (כ"מ)
27. VIP (ר"ת)
29. מין פטריות מאכל
32. תחושה שהכל מסתובב
35. חריץ על פני המוח
37. קמור
39. מגדולי הרפואה השיקומית בעולם (5,6)

מאוכר:

1. זרימה לא מספקת של דם אל חלק בגוף
2. ורסיה
3. מין סוכריה
4. הרוק שבפה
5. כוריאה
6. מחלת עור מקראית
11. חוכמה, כושר שיפוט
13. הספר המקודש של האסלאם
16. מקום לייצור יין
18. שיכור
19. כלל כלי השיט
20. שם נמצא המרכז הרפואי "מעייני הישועה" (3,3)
22. אדרנלין
24. האיבר החושב
25. פרפור הגוף
28. סקלרוטי
30. אחד הטעמים
31. הוריד את בגדיו
33. מתרחש
34. יוצא דופן
36. רשימת התרופות הניתנות ע"י קופת חולים
37. פס
38. נגמר

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